

UNIVERSITAT DE VALENCIA
FACULTAT DE CIENCIES QUIMIQUES
DEPARTAMENT DE QUIMICA ORGANICA



SINTESIS DE 8,12- Y 6,12-SESQUITERPENOLIDOS
A PARTIR DE SANTONINA Y ARTEMISINA

Tesis Doctoral presentada por:

GONZALO BLAY LLINARES

Valencia , Mayo de 1992



UMI Number: U603153

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 U603153

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

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
BIBLIOTECA CIÈNCIES

Nº Registre 1649

DATA 14.7.92

SIGNATURA T.D. 460

BIBLIOTECA

Nº LIBIS: Ri, 18670003

30 ans.

Memoria presentada para optar al grado de

Doctor en Ciencias Químicas



Gonzalo Blay Linares

DIRECTORES



Dr. D. José Ramón Pedro Linares



Dra. Dña. Begoña García Rodríguez

A tots els qui m'estimen

Saviesa se pot aconseguir per cinc coses. La primera per especial oració. La segona per propi estudi. La terça per magistral informació. La quarta per lliberal declaració. La cinquena per contínua negociació.

Joanot Martorell. Tirant lo Blanc
Capítol CXCVII

INDICE

INDICE

AGRADECIMIENTOS..... VIII
 ESQUELETOS CARBONADOS Y NUMERACION IX
 INDICE DE ABREVIATURAS..... X

PARTE TEORICA

1. INTRODUCCION..... 1
 1.1. ORIGEN BIOGENETICO Y CARACTERISTICAS
 ESTRUCTURALES DE LAS LACTONAS SESQUITERPENICAS 1
 1.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y ECOLOGIA DE LAS LACTONAS
 SESQUITERPENICAS. 2
 1.3. OBJETIVOS DE LA TESIS. 4
 1.4. ESTRUCTURACION DE LA MEMORIA DE TESIS. 6
2. APROXIMACION A LA SINTESIS DE 8,12- SESQUITERPENOLIDOS.
SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a. 9
 2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS. SINTESIS DE YAMAKAWA
 DE 8,12-EUDESMANOLIDOS A PARTIR DE SANTONINA. 9
 2.2. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a A PARTIR
 DE ARTEMISINA. 10
 2.2.1. Eliminación reductiva del grupo oxigenado en C6..... 11
 2.2.2. Hidrogenación de la agrupación dienónica y formación de la
 agrupación 8,12-ólido..... 14
 2.3. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a A PARTIR
 DE SANTONINA 20
 2.3.1.- Síntesis de la trienona 8 a partir de santonina. 21
 2.3.2. Oxidación alílica de la trienona 8..... 27
 2.3.3.- Hidrogenación catalítica y formación de la agrupación 8,12-ólido. 33
3. SINTESIS DE 8,12-ELEMANOLIDOS..... 37
 3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS. SINTESIS DE LACTONA
 SAUSSUREA DE GRIECO-NISHIZAWA..... 39
 3.2. SINTESIS DE LOS ELEMANOLIDOS 18 Y 20 A PARTIR
 DEL PRODUCTO 6a. 41
 3.2.1.- Ruptura del enlace C2-C3. 42

Indice

3.2.2.- Formación de la agrupación divinílica.....	49
3.2.3. Formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona a partir de α -metil- γ -lactonas.....	54
3.2.4. Epimerización del carbono C ₈	59
4.SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA	
E ISOALANTOLACTONA.....	65
4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS. SINTESIS PARCIAL DE (+)-JUNENOL, ISOJUNENOL Y ACOLAMONA DE NIWA ET AL.....	67
4.2. SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA.....	69
4.2.1.- Formación del doble enlace C ₃ -C ₄	70
4.2.2.- Formación de la agrupación α -metilen-8 β ,12-ólido.....	80
4.3. SINTESIS DE ISOALANTOLACTONA.....	85
4.3.1. Isomerización fotoquímica del doble enlace C ₃ -C ₄ : Formación de la agrupación exometilénica $\Delta^{4,15}$	85
4.3.2. Formación de la agrupación α -metilen-8 β -12-ólido.....	90
5. SINTESIS DE 8-EPI-ISOIVANGUSTINA	
Y 8-EPI-IVANGUSTINA.....	97
5.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	99
5.1.1. Síntesis de santamarina a partir de santonina por Yamakawa et al.....	99
5.1.2. Ciclación de 1,2-epoxielemenos inducida por ácidos.....	101
5.2. SINTESIS DE 8-EPI-ISOIVANGUSTINA Y 8-EPI-IVANGUSTINA.....	103
5.2.1. Síntesis del 1,2-epoxielemanólido 33.....	104
5.2.2. Ciclación del 1,2-epoxielemanólido 33.....	108
5.2.3. Obtención de 8-epi-isoivangustina.....	112
5.2.4. Obtención de 8-epi-ivangustina.....	115
6. SINTESIS DE TORRENTINA, DIHIDROSANTAMARINA,	
DIHIDRORREINOSINA Y LACTONA SAUSSUREA	
A PARTIR DE SANTONINA.....	119
6.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	121
6.1.1.- Síntesis de dehidroisoerivanina, isoerivanina, ludovicina C y 1 α ,3 α -dihidroiarbusculina B a partir de santonina por Yoshikoshi.....	121
6.1.2. Síntesis biomimética de santonina a partir de santamarina por El-Ferally....	123
6.2. FUNCIONALIZACION DE C ₁ . SINTESIS DE DIHIDROSANTAMARINA.....	123
6.2.1. Síntesis del diseleniuro 42.....	125

6.2.2. Síntesis del 1,2-epóxido 43.....	129
6.2.3. Obtención de lactona saussurea.....	132
6.2.4. Ciclación del 1,2-epóxido. Obtención de dihidrosantamarina y dihidrorreinosina.....	134
2.3. FUNCIONALIZACION DE C₃. SINTESIS DE TORRENTINA.....	137
2.3.1. Protección del grupo hidroxilo de la dihidrosantamarina.....	137
2.3.2. Funcionalización de C ₃ . Fotooxidación del compuesto 45.....	140
2.3.3. Acetilación del grupo hidroxilo sobre C ₃ y desprotección del grupo hidroxilo sobre C ₁ . Obtención de torrentina.....	148
7. TRANSFERENCIA DE FUNCIONALIDAD DESDE C₈ A C₉. SINTESIS DEL HERBOLIDO E Y DEL HERBOLIDO I.....	153
7.1. INTENTOS DE FUNCIONALIZACION DE C₉ POR TRANSPOSICION 1,2 DE GRUPO CARBONILO.....	155
7.2 FUNCIONALIZACION EN C₉ A TRAVES DEL 8,9-EPOXIDO.....	158
7.2.1.-Síntesis de 1,2-dihidroartemisina.....	159
7.2.2.- Formación del doble enlace entre C ₈ y C ₉	162
7.2.3.- Epoxidación del doble enlace C ₈ -C ₉	171
7.2.4. Apertura regioselectiva del epóxido.....	173
7.3.- SINTESIS DEL HERBOLIDO E.....	179
7.4. SINTESIS DEL HERBOLIDO I.....	183
7.4.1. Antecedentes bibliográficos.....	183
7.4.2. Síntesis del herbólido I.....	184

PARTE EXPERIMENTAL

1. TECNICAS GENERALES.....	197
1.1. PUNTO DE FUSION.....	197
1.2. TECNICAS CROMATOGRAFICAS.....	197
1.2.1. Cromatografía de capa fina.....	197
1.2.2. Cromatografía de columna.....	197
1.3. TECNICAS ESPECTROSCOPICAS.....	198
1.3.1. Espectroscopía infrarroja (IR).....	198
1.3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	198
1.3.3. Espectroscopía ultravioleta (UV).....	198
1.3.4. Poderes rotatorios.....	198

Indice

1.3.5. Espectrometría de masas (EM)	198
1.4. DISOLVENTES Y REACTIVOS	199
1.4.1. Disolventes para cromatografía	199
1.4.2. Disolventes de reacción	199
1.5. REACTIVOS.....	199
2. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a	201
2.1. A PARTIR DE ARTEMISINA.....	201
2.1.1. Obtención de 6-epiartemisina (3).....	201
2.1.2. Obtención de 11S,8 α -hidroxi-3-oxo-7 α H-eudesma-1,4- dien-12-oato de metilo (4).	201
2.1.3. Obtención de 3-oxo-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (6a) y 3-oxo-4,7,11 α H,5,8 β H-eudesman-8,12-ólido (6b).	202
2.2. A PARTIR DE SANTONINA	202
2.2.1. Obtención de 11S,3-oxoeudesma-1,4,6-trien-12-oato de metilo (8).	202
2.2.2. Obtención de 11S,3-oxoeudesma-1,4,6-trien-12-oato de metilo (8) a partir del cloruro 10.	203
2.2.3. Obtención de 11S,8 α -Hidroxi-3-oxoeudesma-1,4,6-trien-12-oato de metilo (9).....	203
2.2.4. Obtención de 3-oxo-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (6a) y 3-oxo-4,7,11 α H,5,8 β H-eudesman-8,12-ólido (6b).	204
3. SINTESIS DE 8,12-ELEMANOLIDOS	205
3.1. Obtención de 5,7,11 α H,4,8 β H-eudesm-2-en-8,12-ólido (13).	205
3.2. Obtención de 3-oxo-5,7 α H,4,8,11 β H-eudesman-8,12-ólido (6c).	205
3.3. Obtención de 2,3-dihidroxi-5,7 α H,4,8,11 β H-eleman-8,12-ólido (14).	206
3.4. Obtención de 2,3-di-o-nitrofenilselenil-5,7 α H,4,8,11 β H- elemen-8,12-ólido (15).	206
3.5. Obtención de 5,7 α H,8,11 β H-eleman-1,3-dien-8,12-ólido (16).....	207
3.6. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eleman-1,3-dien- 8,12-ólido (17).....	207
3.7. Obtención de 5,7 α H,8 β H-elema-1,3,11(13)-trien-8,12-ólido (18).	208
3.8. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7,8 α H-elemano-1,3-dien- 8,12-ólido (19) y 5,7,8 α H-eleman-1,3,11(13)-trien-8,12-ólido (20).	208
4. SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA	
E ISOALANTOLACTONA	211
4.1. SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA.....	211

4.1.1. Obtención de 3 β -hidroxi-5,7,11 α ,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (21a) y 3 α -hidroxi-5,7,11 α ,4,8 β H- eudesman-8,12-ólido (21b).....	211
4.1.2. Obtención de 3 α -cloro-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (22).....	211
4.1.3. Obtención de 3 α -(O-metanosulfonyl)-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (23).....	212
4.1.4. Obtención de 5,7,11 α H,8 β H-eudesm-3-en-8,12-ólido (24).....	212
4.1.5. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eudesm-3-en-8,12-ólido (25).....	212
4.1.6. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7,8 α H-eudesm-3-en-8,12-ólido (26).....	213
4.1.7. Obtención de 5,7,8 α H-eudesma-3,11(13)-dien-8,12-ólido o isoalloalantoactona (27).....	213
4.2. SINTESIS DE ISOALANTOLACTONA.....	214
4.2.1. Obtención de 5,7,11 α H,8 β H-eudesm-4(15)-en-8,12-ólido (28).....	214
4.2.2. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eudesm-4(15)-en-8,12-ólido (29).....	214
4.2.3. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7,8 α H-eudesm-4(15)-en-8,12-ólido (30).....	214
4.2.4. Obtención de 5,7,8 α H-eudesma-4(15),11(13)-dien-8,12-ólido o isoalantolactona (31).....	215
5. SINTESIS DE 8-EPI-ISOIVANGUSTINA Y 8-EPI- IVANGUSTINA	217
5.1. Obtención de 1,2 β -epoxi-5,7 α H,8,11 β H-elem-3-en-8,12-ólido (33).....	217
5.2. Obtención de 1 β -hidroxi-7 α H,8,11 β H-eudesm-3-en-8,12-lido (34) y 1 β -hidroxi-7 α H,8,11 β H-eudesm-4-en-8,12-lido (35).....	217
5.3. Obtención de 1 β -hidroxi-11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eudesm-3-en-8,12-ólido (36).....	218
5.4. Obtención de 1 β -hidroxi-5,7 α H,8 β H-eudesma-3,11(13)-dien-8,12-ólido o 8-epi-isoivangustina (37).....	218
5.5. Obtención de 1 β -hidroxi-11 β -fenilselenil-7 α H,8 β H-eudesm-4-en-8,12-ólido (38).....	218
5.6. Obtención de 1 β -hidroxi-7 α H,8 β H-eudesma-4,11(13)dien-8,12-ólido o 8-epi-ivangustina (39).....	219
6. SINTESIS DE TORRENTINA, DIHIDROSANTAMARINA, DIHIDRORREINOSINA Y LACTONA SAUSSUREA A PARTIR DE SANTONINA.....	221
6.1. SINTESIS DE DIHIDROSANTAMARINA.....	221

Indice

6.1.1. Obtención de 2,3-di-o-nitrofenilselenil-5,7 α H,4,6,11 β H- eleman-6,12- ólido (42).	221
6.1.2. Obtención de 1,2 β -epoxi-5,7 α H,6,11,11 β H-elem-3-en-6,12- ólido (43).	221
6.1.3. Obtención de 5,7 α H,6,11 β H-elema-1,3-dien-6,12-ólido o lactona saussurea (53).	222
6.1.4. Obtención de 1 β -hidroxi-5,7 α H,6,11 β H-eudesm-3-en-6,12-ólido o dihidrosantamarina (44) y 1 β -hidroxi-5,7 α H,6,11 β H-eudesm-4(15)- en-6,12-ólido o dihidrorreinosina (54).	222
6.2. SINTESIS DE TORRENTINA.	223
6.2.1. Obtención de 1 β -terc-butildimetilsililoxi-5,7 α H,6,11 β H- eudesm-3-en- 6,12-ólido (45).	223
6.2.2. Obtención de 1 β -terc-butildimetilsililoxi-3 α -hidroperoxi-7 α H,6,11 β H- eudesm-4-en-6,12-lido (46).	223
6.2.3. Obtención de 1 β -terc-butildimetilsililoxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4- en-6,12-ólido (47).	223
6.2.4. Obtención de 1 β -terc-butildimetilsililoxi-3 β -hidroxi-7 α H,6,11 β H- eudesm-4-en-6,12-ólido (48a).	224
6.2.5. Obtención de 1 β -terc-butildimetilsililoxi-3 β -acetoxi-7 α H,6,11 β H -eudesm-4- en-6,12-ólido (49).	224
6.2.6. Obtención de 1 β -hidroxi-3 β -acetoxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en- 6,12-ólido o torrentina (50).	225
7. SINTESIS DE HERBOLIDOS E Y HERBOLIDO I.	227
7.1.SINTESIS DEL HERBOLIDO E.	227
7.1.1. Obtención de 8 α -hidroxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido o 1,2-dihidroartemisina (55).	227
7.1.2. Obtención de 3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesma-4,8-dien-6,12-ólido (56).	227
7.1.3. Obtención de 8,9- β -epoxi-3-oxo-7,8,9 α H,6,11 β H-eudesm-4- en-6,12-ólido (57).	228
7.1.4. Obtención de 8 α -fenilselenil-9 β -hidroxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4- en-6,12-ólido (58).	228
7.1.5. Obtención de 9 β -hidroxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en- 6,12-ólido (59).	229
7.1.6. Obtención de 3 α ,9 β -dihidroxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en- 6,12-ólido (60a) y 3 β ,9 β -dihidroxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (60b).	229

7.2. SINTESIS DEL HERBOLIDO I.	230
7.1.7. Obtención de 3,3-etanoditio-9 β -hidroxi-7 α H,6,11 β H -eudesm-4-en-6,12 -ólido (61).	230
7.2.2. Obtención de 9 β -hidroxi-6,11 β H,7 α H-eudesm-4-en- 6,12-ólido (62).	230
7.2.3. Obtención de 5 α ,9 β -dihidroxi-6,11 β H,7 α H-eudesm-4(15)- en-6,12-ólido (63).	230
RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	233
BIBLIOGRAFIA.....	235

AGRADECIMIENTOS

El trabajo que compone esta tesis doctoral no hubiese podido ser llevado a cabo sin la valiosa ayuda de algunas personas e instituciones a las que quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A los directores, el Dr. D. José Ramón Pedro Llinares y la Dra. Dña. M.Begoña García Rodríguez, por su paciente y acertada dirección y por sus valiosos consejos en el desarrollo de la tarea experimental y en la escritura de esta memoria.

A la incansable Dra. Dña. M.Luz Cardona Prosper por la realización de la mayor parte de los espectros de RMN.

A la Dra. Dña. M. Isabel Fernández Picot por la ayuda y los consejos prestados en el laboratorio.

Al Dr. D. Miguel Angel Miranda Alonso, catedrático de la Universidad Politécnica de Valencia por haber puesto a mi disposición el material y los consejos necesarios para la realización de las reacciones fotoquímicas de algunas secuencias.

A las doctoras Rossella Mello y M. Elena González Núñez por haber dedicado parte de su tiempo a instruirme en la preparación y manejo de dimetildioxirano.

Al Dr. D.H.R. Barton por la donación de una generosa cantidad de artemisina.

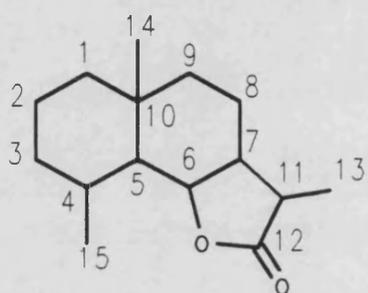
Al Departament de Química Orgànica de la Universitat de València, lugar donde he desarrollado este trabajo.

A la Conselleria de Cultura, Educació i Ciència por la concesión de una beca de doctorado.

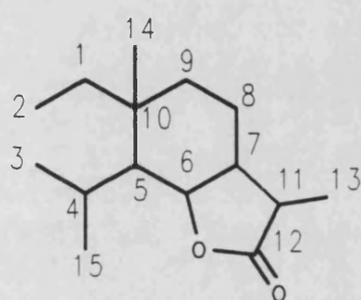
A todos los tesinandos y compañeros de laboratorio con los que he compartido material, alegrías y lágrimas durante estos cuatro años, Alicia, Beatriz, Pepe, Felo, Desam, Angel, Santiago, Roberto, Fanny, Jorge y Cristina.

A mis amigos que con sus continuas muestras de apoyo me han espoleado para seguir adelante.

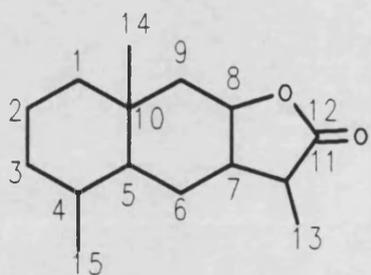
ESQUELETOS CARBONADOS Y NUMERACION



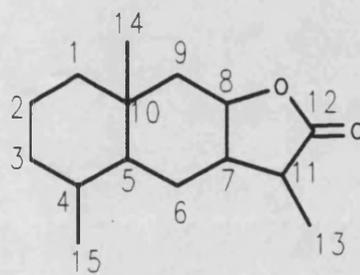
6,12-EUDESMANOLIDO



6,12-ELEMANOLIDO



8,12-EUDESMANOLIDO



8,12-ELEMANOLIDO

INDICE DE ABREVIATURAS

Ac ₂ O	Anhidrido acético
aq	acuoso
c.a.	cantidad aproximada
CCF	Cromatografía de capa fina
anhd.	Anhidro
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	Espectro de masas
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
IQ	Ionización química
IR	Infrarrojo
LDA	Diisopropilamido de litio
MCPA	Acido metacloroperbenzoico.
Mo ₂ (acac) ₂	Acetoacetato de molibdeno
p-TsOH	Acido 4-metil-fenilsulfónico o <i>p</i> -toluensulfónico
Satd.	Saturada
TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBDMS	<i>Tert</i> -Butildimetilsililo
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
¹ H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
¹³ C RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C

**PARTE
TEORICA**

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION.

Los organismos vivos, plantas y animales, han constituido desde la antigüedad una fuente inagotable de remedios que el hombre ha sabido utilizar en su provecho en prácticamente todos los aspectos de la vida.

Así, el hombre primitivo utilizó los productos naturales, en forma de extractos, como medicinas para aliviar el dolor, venenos para la caza y la guerra, y como narcóticos, alucinógenos o estimulantes para evitar el aburrimiento o aliviar el cansancio. También obtuvo perfumes y pigmentos con los que engalanarse o expresarse artísticamente. Hoy en día, plantas y animales, siguen constituyendo una fuente importante de materia prima para la industria, especialmente la farmacéutica y cosmética.

No es por tanto de extrañar que los productos naturales hayan recibido una especial atención por parte de los químicos y que durante muchas décadas se convirtieran en el objeto principal de estudio de los químicos orgánicos, tanto desde el punto de vista de su aislamiento y determinación de estructuras, como de su síntesis, biogénesis y aplicaciones.

Un grupo importante dentro de los productos naturales es el constituido por los terpenoides, un término que indica que todas estas sustancias tienen un origen biogénético común, el ácido mevalónico, y que su esqueleto está formado por la unión de dos o más unidades C₅.

1.1 . ORIGEN BIOGENETICO Y CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DE LAS LACTONAS SESQUITERPENICAS.

Los terpenoides se clasifican según el número de unidades C₅ que integran su estructura. Así, los sesquiterpenos se caracterizan por poseer un esqueleto hidrocarbonado de quince átomos de carbono.

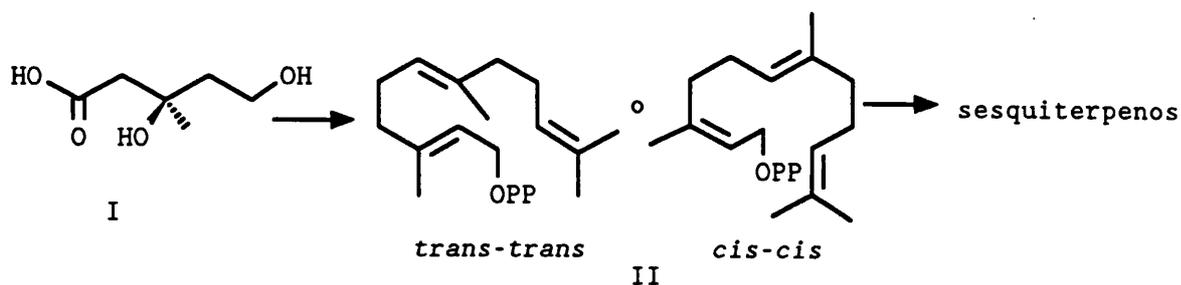
Un grupo importantísimo dentro de los sesquiterpenos, lo constituyen las lactonas sesquiterpénicas. Este tipo de productos se caracterizan por presentar una agrupación γ -lactona formando parte del esqueleto de sesquiterpeno, generalmente entre los carbonos C₆ o C₈ y C₁₂. Debido a su amplio espectro de propiedades biológicas este tipo de productos han despertado un enorme interés.

Biogénicamente derivan del ácido mevalónico I vía pirofosfato de farnesilo II, y la mayoría cumple la regla del isopreno,¹ es decir, su estructura carbonada puede subdividirse en tres unidades de isopreno III.

Su principal fuente se encuentra en las plantas, especialmente en las especies pertenecientes a algunos géneros de la familia Compositae, *Centaurea*, *Artemisia*,



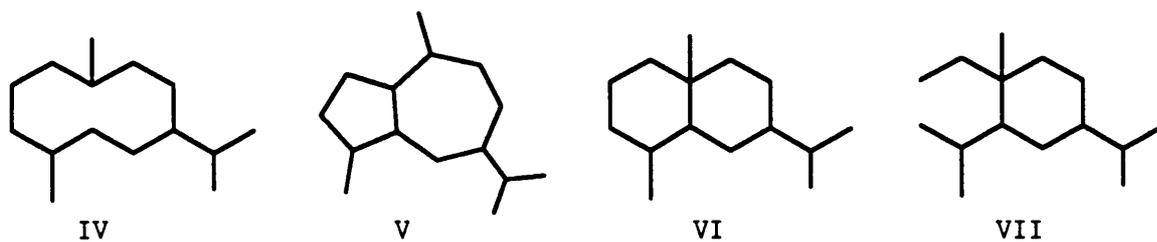
Introducción



Onopordon, etc., aunque también se han aislado de algunos insectos y algas.²

Estructuralmente, la gran variedad de esqueletos presentes en los sesquiterpenos en general, contrasta con el relativamente pequeño número de esqueletos en las lactonas sesquiterpénicas³. La

clasificación se basa en su esqueleto hidrocarbonado, en el cual el sufijo ólido indica la agrupación lactona. El grupo más numeroso lo constituyen los germacranólidos IV, seguido de los guayanólidos V y eudesmanólidos VI. Las lactonas con esqueleto de elemmano VII son menos frecuentes.



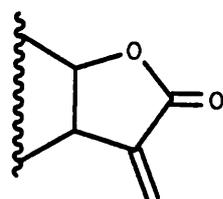
1.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y ECOLOGÍA DE LAS LACTONAS SESQUITERPÉNICAS.

En un principio el estudio de las lactonas sesquiterpénicas se vió relegado en favor de esteroides y alcaloides, debido a los importantes efectos fisiológicos de éstos.

Sin embargo desde la década de los 40 y sobre todo durante los últimos veinte años las lactonas sesquiterpénicas han sido objeto de creciente interés conforme se ha ido ampliando el conocimiento sobre su actividad biológica.

Desde el punto de vista ecológico se ha comprobado que las lactonas sesquiterpénicas juegan un papel decisivo en los mecanismos de defensa de las plantas que las producen. Así, se sabe que algunas actúan como venenos o provocan alergias cutáneas en animales superiores. Pero es sobre todo en las relaciones planta-insecto donde juegan un papel más importante, ya que algunas de ellas presentan actividad "antifeedant", lo cual ha sugerido su utilización como pesticidas específicos no contaminantes⁴.

También se ha observado que muchas presentan una potencial aplicabilidad farmacológica con propiedades antibiótica, antitumoral, citotóxica⁵, antiartrítica o flogística⁶, y se estudia su posible uso como fármacos.



VIII

Parece ser que esta variada actividad biológica, especialmente la citotoxicidad, depende de la existencia de una agrupación α -metileno- γ -lactona VIII en la molécula. La existencia de un segundo grupo carbonilo α,β -insaturado es necesaria para que exista actividad antitumoral *in vivo*⁵. No obstante, parece ser que la agrupación α -metileno- γ -lactona no es esencial en la actividad "antifeedant".

El interés de la síntesis de estos compuestos es múltiple. En primer lugar, desde el punto de vista académico proporcionan nuevos conocimientos sobre la reactividad de los diversos sistemas carbonados, además permiten la obtención de una serie de datos y correlaciones espectroscópicas aplicables a la interpretación de espectros y determinación de estructuras de nuevos productos naturales.

Desde el punto de vista práctico, la potencial actividad biológica de estos compuestos incrementa el interés de su síntesis como alternativa a las fuentes naturales para su obtención.

Por último, la síntesis de un compuesto natural proporciona la prueba definitiva de que la estructura propuesta en base a datos espectroscópicos coincide con la estructura real del producto.

1.3. OBJETIVOS DE LA TESIS.

En este contexto, nuestro grupo viene desarrollando desde hace algunos años una intensa actividad dedicada al aislamiento⁷ y síntesis⁸ de lactonas sesquiterpénicas.

En el campo de la síntesis, nuestro interés se centra en la síntesis de lactonas y otros sesquiterpenos a partir de artemisina (1) y santonina (2), dos eudesmanólidos utilizados frecuentemente como productos de partida en síntesis de sesquiterpenos debido a su adecuada funcionalización y a su disponibilidad. Estas síntesis a partir de productos naturales ópticamente activos suelen ser preferibles a las síntesis totales,⁹ las cuales generalmente conducen a productos racémicos y conllevan secuencias largas que implican dificultosas separaciones de isómeros a lo largo de ellas.

En esta tesis planteamos las síntesis parciales de varias lactonas sesquiterpénicas, las cuales se han agrupado en tres objetivos generales de acuerdo con sus características estructurales:

1.- Síntesis 8,12-sesquiterpenólidos a partir de artemisina (1) y santonina (2). Se planteó la síntesis de varias lactonas con la agrupación 8,12-ólido con diferente funcionalización en el anillo A como el elemanólido natural 20 y su isómero 18, y los eudesmanólidos isoalloalantolactona (27), isoalantolactona (31), 8-*epi*-isoivangustina (37) y 8-*epi*-ivangustina (39). Las secuencias iniciadas a partir de ambos productos de partida confluyen en el compuesto 6a que puede considerarse como intermedio clave para la síntesis de 8,12 sesquiterpenólidos. En la preparación del producto intermedio 6a a partir de santonina (2) se presentaba como un objetivo a alcanzar la transferencia de funcionalización desde C₆ a C₈.

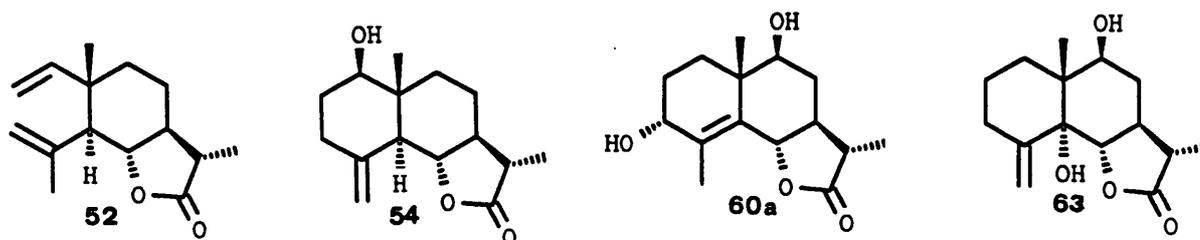
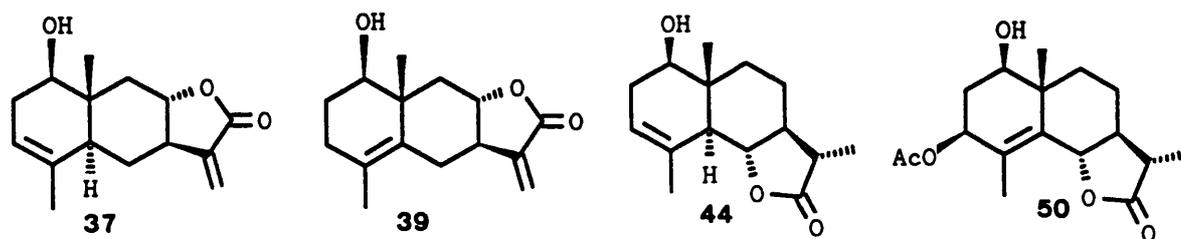
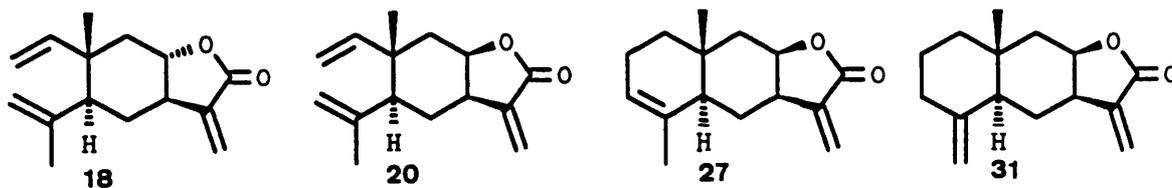
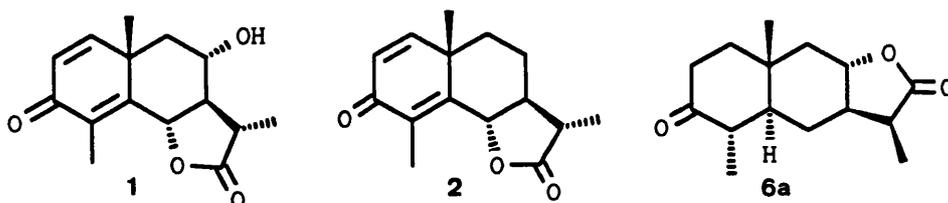
2.- Síntesis del 6,12-eudesmanólidos funcionalizados en C₁ a partir de santonina (2). Haciendo uso de la reacción de oxidación de diselenuros con perácidos, empleada en la síntesis de 8-*epi*-isoivangustina (37) y 8-*epi*-ivangustina (39), se planteó la síntesis de torrentina (50), un eudesmanólido altamente funcionalizado en el anillo A, cuya estructura había sido revisada recientemente. Como productos intermedios en esta secuencia se obtuvieron además dihidrosantamarina (44), dihidrorreinosina (54) y el elemanólido natural lactona saussurea (52).

3.- Síntesis de 6,12-eudesmanólidos funcionalizados en el carbono C₉ a partir de artemisina (1). Se planteó la síntesis de los llamados herbólido E (60a) y herbólido I (64) cuya característica común es la presencia de un grupo hidroxilo en C₉.

Las síntesis llevadas a cabo en esta tesis constituyen las primeras síntesis por pasos de los productos 20, 27, 31, 37, 39, 50, 60a y 63 en su forma enantiomérica pura, si bien la isoalantolactona (31) ha sido objeto de varias síntesis totales de su forma racémica.

Asimismo, la síntesis de los herbólidos 60a y 63 constituye el primer ejemplo

de transferencia de funcionalización desde C8 a C9 en eudesmanos, y además como resultado de la síntesis llevada a cabo, se ha planteado la necesidad de una revisión de las estructuras de los productos naturales.



1.4. ESTRUCTURACION DE LA MEMORIA DE TESIS.

La siguiente memoria ha sido estructurada en dos partes principales:

En la primera, PARTE TEORICA, se ha pretendido llevar a cabo una exposición detallada del trabajo realizado, presentando los antecedentes bibliográficos directamente relacionados, y haciendo especial hincapié en la explicación de las secuencias realizadas, con la discusión de las estrategias seguidas y la explicación de los datos espectroscópicos más relevantes de los productos obtenidos.

Se han incluido en ella los espectros de ^1H RMN de los productos sintetizados, los cuales se han insertado en el texto en zonas próximas a la discusión de los mismos. Los datos de ^{13}C RMN de los productos de una misma secuencia se han reunido en tablas que se encuentran al final de los capítulos correspondientes a cada una de ellas.

No se ha pretendido hacer una revisión exhaustiva de métodos sintéticos, y así se han evitado las relaciones de los numerosos métodos o reactivos posibles para llevar a cabo una determinada transformación y los mecanismos de los mismos, salvo en el caso de que ello pudiera servir para explicar el curso de alguna de las etapas.

La parte teórica se ha dividido en seis apartados aparte de esta introducción.

En el apartado 2 se discute la obtención del producto **6a**, intermedio clave en la síntesis de 8,12-sesquiterpenóidos.

En el apartado 3 se trata la síntesis de los elemanólidos **18** y **20**.

En el apartado 4 se discute la síntesis de isoalloalantolactona (**27**) e isoalantolactona (**31**).

En el apartado 5 se estudia la síntesis de 8-*epi*-isoivangustina (**37**) y 8-*epi*-ivangustina (**39**).

En el apartado 6 se discute la síntesis de la torrentina (**50**).

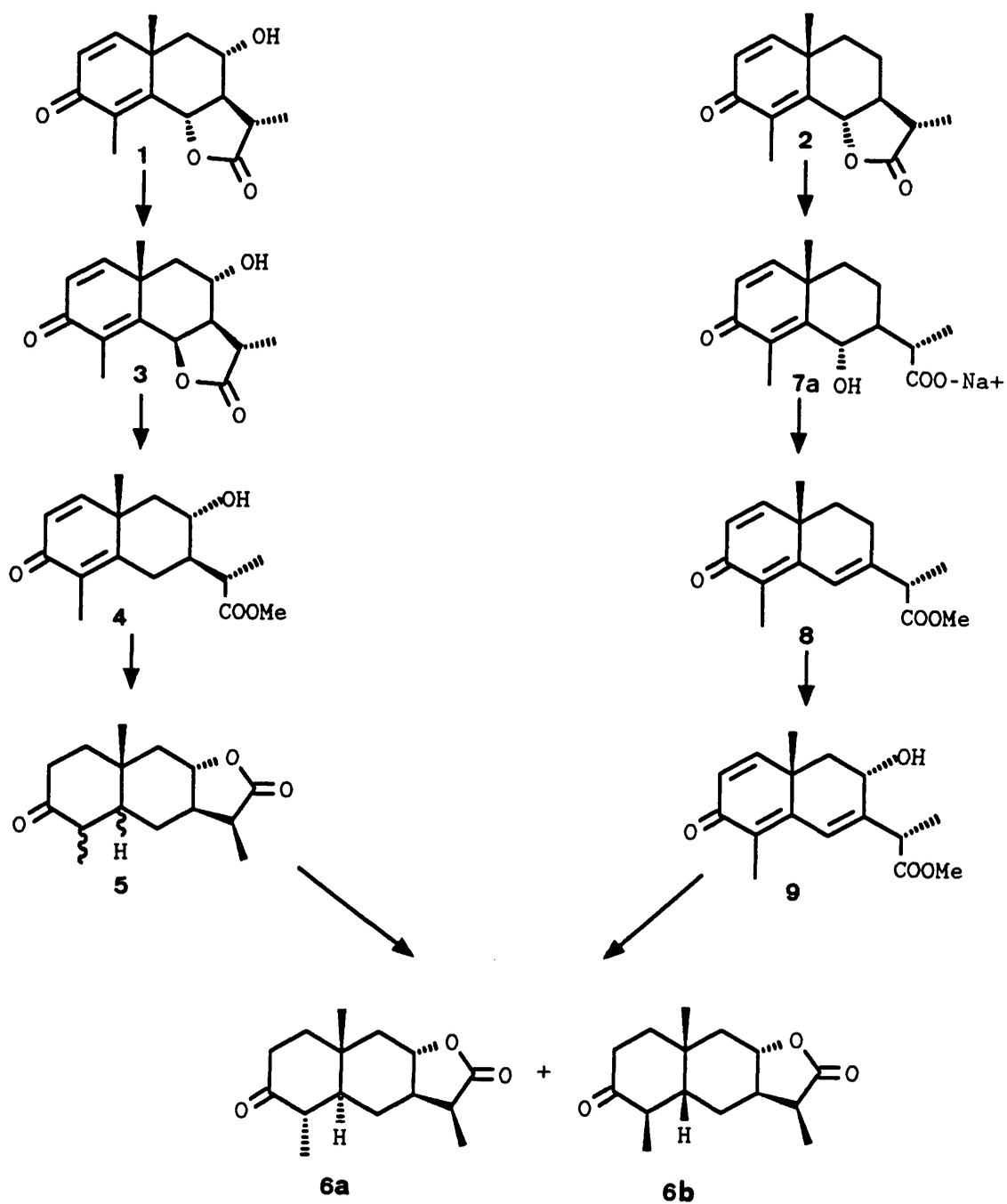
Por último, en el apartado 7 se aborda la síntesis de los herbólidos E (**60a**) e I (**63**).

En la segunda parte, EXPERIMENTAL, se hace una detallada descripción del procedimiento experimental seguido en cada una de las reacciones y de las técnicas generales de purificación de disolventes y reactivos, técnicas cromatográficas y técnicas instrumentales de análisis empleadas. También se incluye en la parte experimental algunos datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos, como el punto de fusión, IR, espectro de masas etc.

Por último, para facilitar la lectura se ha decidido emplear la numeración arábiga en negrita para referirse a los compuestos sintetizados que forman parte de las secuencias sintéticas desarrolladas en la tesis, empleando la numeración romana para los productos y estructuras empleados como apoyo en las explicaciones de la parte teórica.

**2. APROXIMACION A LA SINTESIS DE
8,12- SESQUITERPENOLIDOS. SINTESIS
DEL INTERMEDIO CLAVE 6A.**

ESQUEMA 1



2. APROXIMACION A LA SINTESIS DE 8,12-SESQUITERPENOLIDOS. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a.

Como primer objetivo de la tesis se abordó la síntesis de varios 8,12-elemanólidos y 8,12-eudesmanólidos. Estos compuestos, aunque difieren en su estructura y funcionalización, poseen como característica común la fusión del anillo de lactona entre los carbonos C₈ y C₁₂ de la cadena carbonada.

Todas las secuencias sintéticas encaminadas a la obtención de 8,12-sesquiterpenólidos llevadas a cabo en esta tesis poseen como punto común el compuesto 6a, el cual puede considerarse como intermedio clave en la síntesis de todos ellos.

A continuación, después de los antecedentes bibliográficos, estudiaremos la síntesis del compuesto 6a que hemos llevado a cabo por dos vías alternativas, una a partir de artemisina (1) y otra a partir de santonina (2).

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS. SINTESIS DE YAMAKAWA DE 8,12-EUDESMANOLIDOS A PARTIR DE SANTONINA.

Una primera estrategia hacia la síntesis de 8,12-eudesmanólidos, ha sido la llevada a cabo por Yamakawa y colaboradores¹⁰, que transcurre a través de la trienona XII. Estos autores han desarrollado dos procedimientos diferentes para la síntesis de esta trienona.

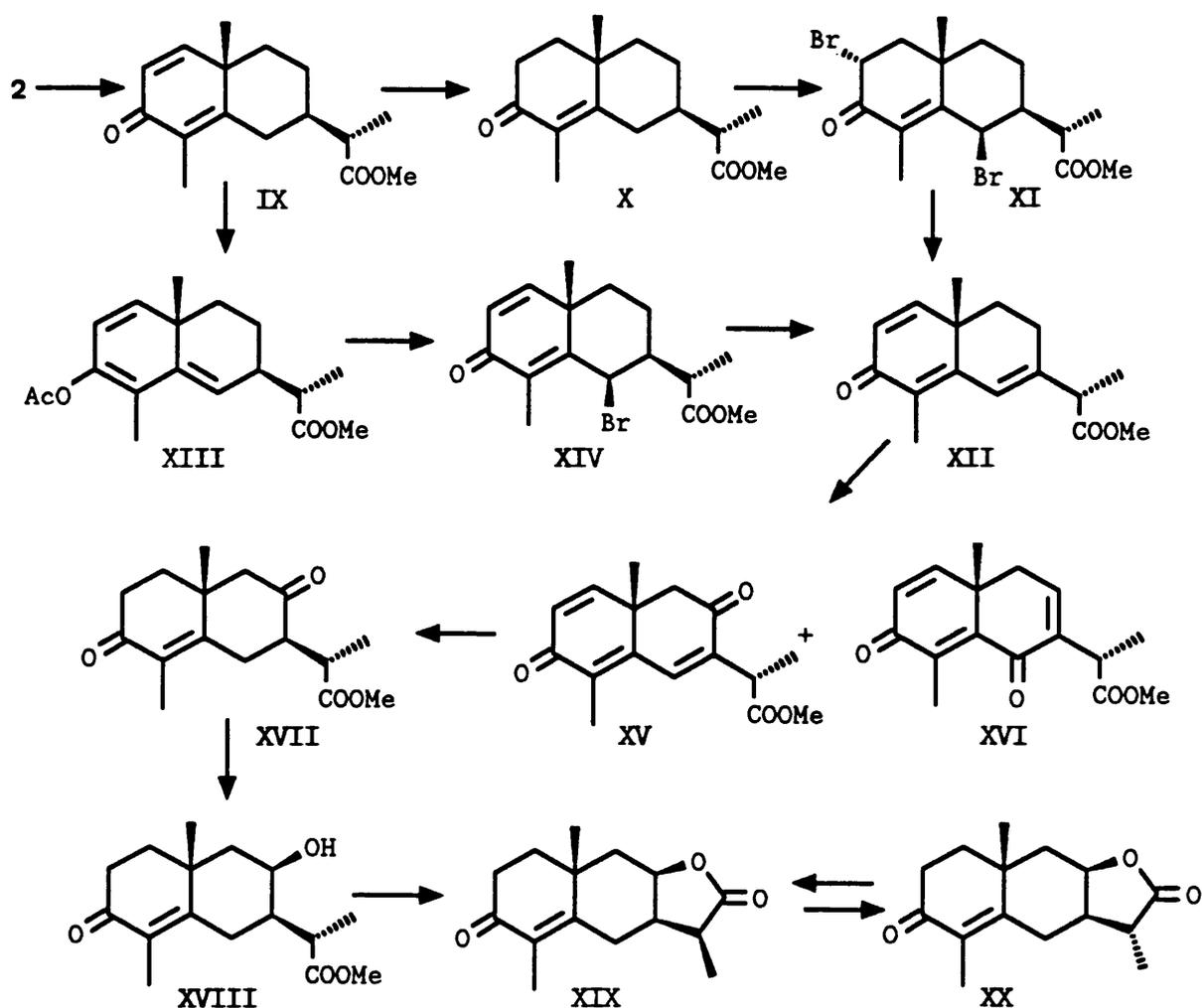
En la primera, partiendo del compuesto IX (sintetizado en tres pasos a partir de santonina¹¹), por hidrogenación con el catalizador de Wilkinson obtuvieron la enona X. Esta por bromación con dos equivalentes de bromo seguida de deshidrobromación con Li₂CO₃-LiBr dio la trienona XII con un rendimiento del 40-50% respecto de IX.

En la segunda alternativa la dienona IX fue convertida en su acetato de enol XIII, el cual fue bromado con perbromuro de piridinio para obtener el 6β-bromuro XIV, que por eliminación con DBU rindió XII con un rendimiento global del 47%.

La oxidación alílica de XII con cromato de *terc*-butilo conducía a una mezcla de dos cetonas XV (25-37%) y XVI (11-16%).

Con la finalidad de preparar eudesmanólidos lactonizados por C₈, el 3,8-dioxo-trieno XV fue hidrogenado con el catalizador de Wilkinson en benceno-etanol a media presión obteniéndose el compuesto XVII con un rendimiento del 87%, y éste por reducción con NaBH₄ en MeOH dió el cetol XVIII (58%). Por último, saponificación del ester metílico seguida de acidificación permitió la obtención de dos lactonas XIX y XX epiméricas en el carbono C₁₁.

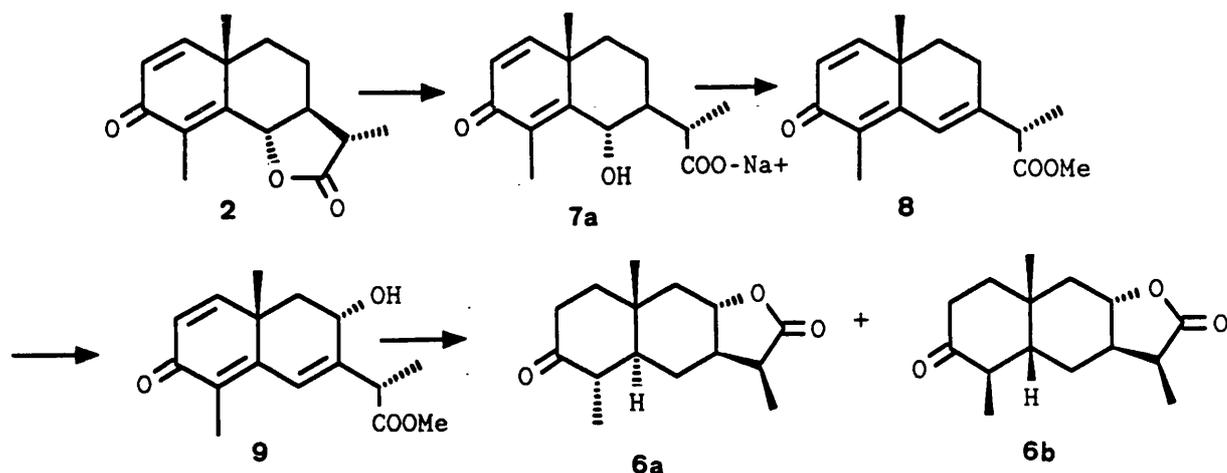
Parte teórica



2.2. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a A PARTIR DE ARTEMISINA.

La síntesis del compuesto 6a se llevó a cabo en primer lugar a partir de artemisina (1). Este eudesmanólido es un producto de partida muy adecuado debido a que posee la estereoquímica requerida en los carbonos C7, C10 y C11, y además posee un grupo hidroxilo en el carbono C8. La artemisina puede aislarse de fuentes naturales y durante un tiempo fue un producto comercial. En el momento de empezar el trabajo experimental de esta tesis, nuestro laboratorio poseía una cantidad apreciable de este producto donada por el profesor D.H.R. Barton, lo cual nos permitía abordar la síntesis de varios productos a partir de ella.

La transformación de artemisina (1) en el 8,12-eudesmanólido **6a** se llevó a cabo según el siguiente esquema.



El paso clave para la transformación de la agrupación 6,12-ólido de la artemisina en la función 8,12-ólido fue la ruptura reductiva del enlace C₆-O. Esta implicaba dos pasos: en primer lugar, un tratamiento ácido de la artemisina con HCl/DMF con el fin de epimerizar el carbono C₆, condujo al compuesto 6-epiartemisina **3**. A continuación, éste se redujo con Zn en metanol en presencia de ácido acético, y el ácido carboxílico resultante se esterificó con MeOH y ácido sulfúrico rindiendo el hidroxiéster **4**. Seguidamente se procedió a modificar la funcionalización del anillo A y a la formación de la agrupación 8,12-ólido. El hidroxiéster **4** se hidrogenó sobre Pd/C al 5% obteniéndose una mezcla de cuatro isómeros tetrahidrogenados **5**, que sin separación se sometió a un tratamiento con ácido *p*-TsOH en benceno a reflujo que provocó el cierre del anillo lactónico por C₈ y la epimerización del carbono C₄, obteniéndose las dos cetolactonas **6a** y **6b**.

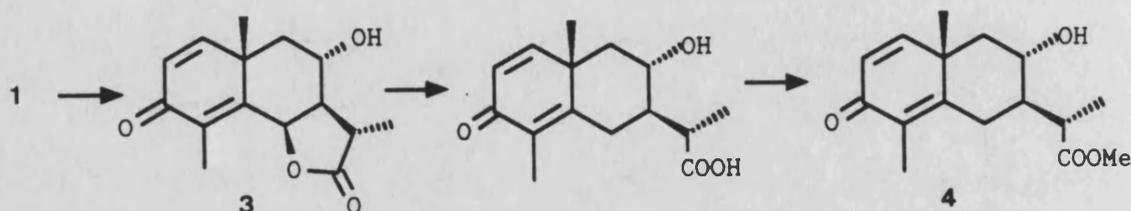
A continuación se explicará con detalle cada uno de los pasos llevados a cabo en este esquema.

2.2.1. Eliminación reductiva del grupo oxigenado en C₆.

La ruptura reductiva del enlace C₆-O se llevó a cabo a través de una modificación del procedimiento descrito por Carda¹². Dicho procedimiento se basa en la capacidad que tienen los grupos oxigenados situados en α a cetonas o γ a sistemas cetónicos α-β insaturados de ser eliminados por tratamiento con metales reductores. La reacción se llevó a cabo empleando Zn en polvo como reductor, y como se ha indicado

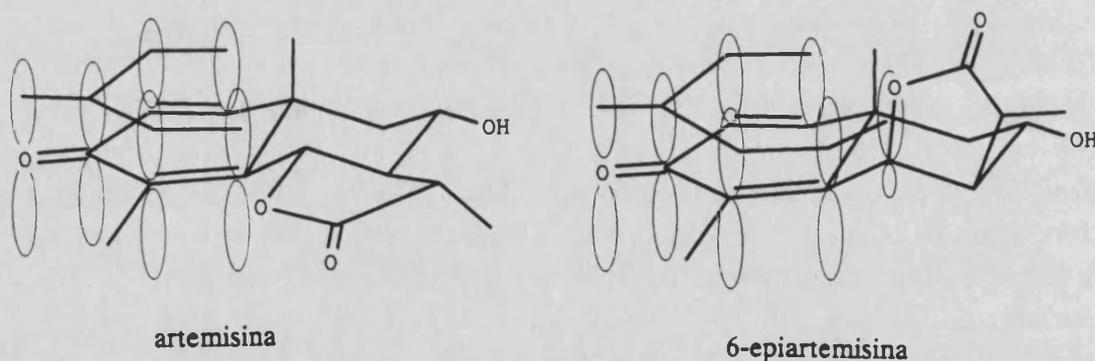
Parte teórica

anteriormente necesitó dos etapas.



a) Epimerización del carbono C₆.

La eliminación del grupo oxigenado sobre C₆ requiere una disposición aproximadamente paralela entre los orbitales del enlace C-O que se rompe y los orbitales π del sistema enónico, lo que permite el máximo solapamiento entre dichos orbitales y facilita la transferencia electrónica necesaria.¹³



artemisina

6-epiartemisina

En el caso de la artemisina, debido a la disposición ecuatorial del enlace C-O y a la rigidez del anillo lactónico, no existe el paralelismo necesario y la eliminación no se produce a una velocidad apreciable. Sin embargo, en la 6-epiartemisina la disposición axial del enlace C-O permite un mayor solapamiento entre los orbitales que intervienen en la reacción y por tanto ésta transcurre a mayor velocidad. Se hace necesaria, por lo tanto, la epimerización previa del C₆ de la artemisina.

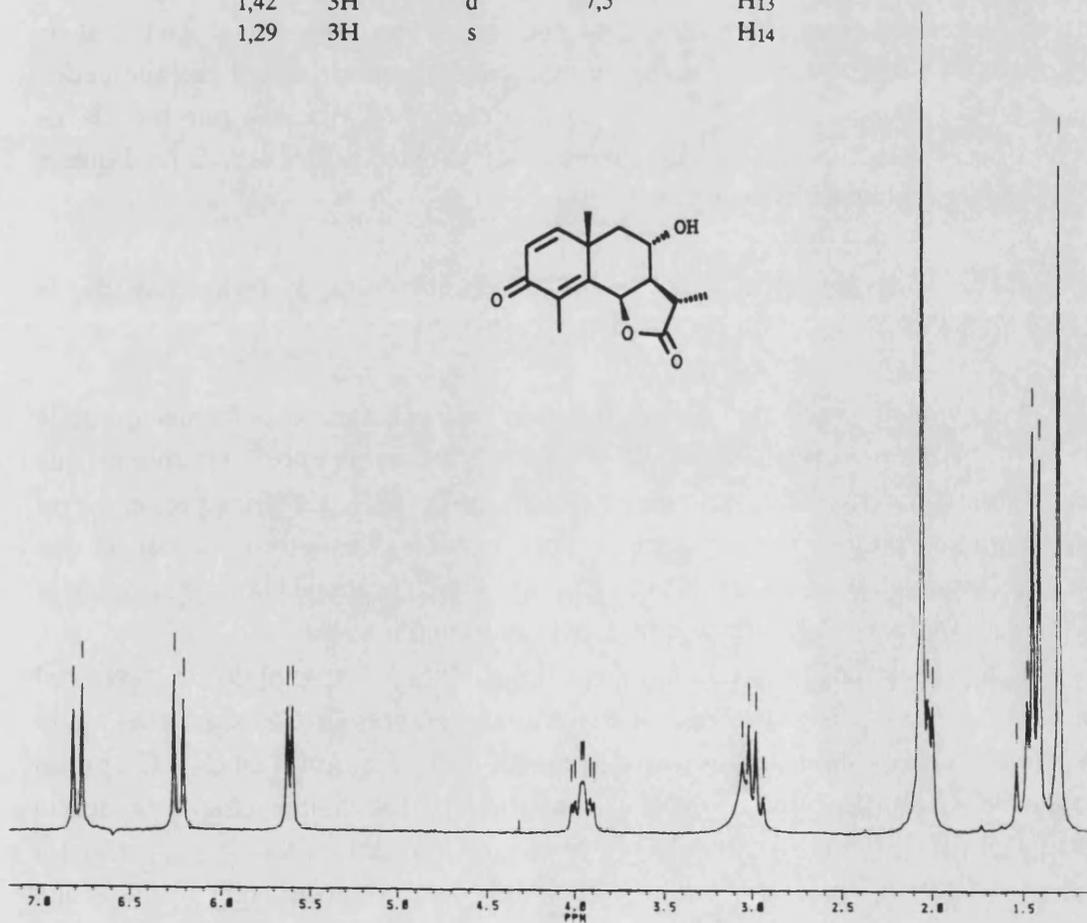
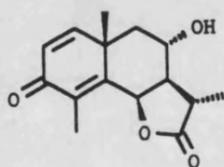
Así, el tratamiento de artemisina con una disolución al 5% de HCl en DMF anhidra condujo a una mezcla de la cual se recuperó un 5% de la artemisina de partida, y además se obtuvo 6-epiartemisina 3 (56%).

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-3) de este compuesto, cabe destacar la

aparición de un doblete centrado a 5,61 ppm con una constante de acoplamiento $J_{6-7} = 5,3$ Hz (ecuatorial-axial).

Tabla H-3. Espectro de ^1H RMN del producto 3

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,78	1H	d	9,8	H ₁
6,23	1H	d	9,8	H ₂
5,61	1H	d	5,3	H ₆
3,95	1H	dt	3,8; 10,7	H ₈
3,0-3,1		s ancho superp. con H ₁₁		OH,
2,99	1H	q	7,5	H ₁₁
2,05	3H	s		H ₁₅
2,1-1,9	2H	m superp. con H ₁₅		H _{9β} y H ₇
1,6-1,4	1H	m superp. con H ₁₃		H _{9α}
1,42	3H	d	7,5	H ₁₃
1,29	3H	s		H ₁₄



b) Apertura reductiva del anillo lactónico y síntesis del hidroxíster 4.

En una segunda reacción se procedió a la ruptura del enlace C₆-O. El tratamiento de 6-epiartemisina con Zn-AcOH en metanol a reflujo condujo a un hidroxíster que no se aisló como tal sino que *in situ* fue esterificado para dar el éster metílico 4. La esterificación había sido descrita anteriormente¹² mediante la utilización de un exceso de diazometano para dar un rendimiento global reducción-esterificación del 64%. Este rendimiento fue mejorado sensiblemente (77%) empleando el método clásico con MeOH a reflujo en presencia de ácido sulfúrico.

Después de extraer y concentrar se obtuvo un aceite que se cromatografió en columna permitiendo el aislamiento del hidroxíster 4.

En su espectro de IR se observa la desaparición de la banda de lactona sobre 1770 cm⁻¹ y la aparición de otra a 1720 cm⁻¹ asignable a un carbonilo de éster metílico. En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-4) cabe destacar la desaparición de la señal a 5,61 δ correspondiente a H₆ en el espectro de la 6-epiartemisina y la aparición de un singlete a 3,66 δ (3H) asignable al metoxilo del grupo éster, confirmado por la aparición en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-1) de una nueva señal a 51,6 ppm asignable a un metoxilo.

Cabe señalar que, puesto que la artemisina no reacciona con el Zn metálico, desde el punto de vista práctico el tratamiento reductor y posterior esterificación pueden llevarse a cabo sobre la mezcla bruta de epimerización (compuesta por mezcla de artemisina y 6-epiartemisina) ya que la separación de la mezcla final es más fácil que la separación de la propia mezcla de epimerización.

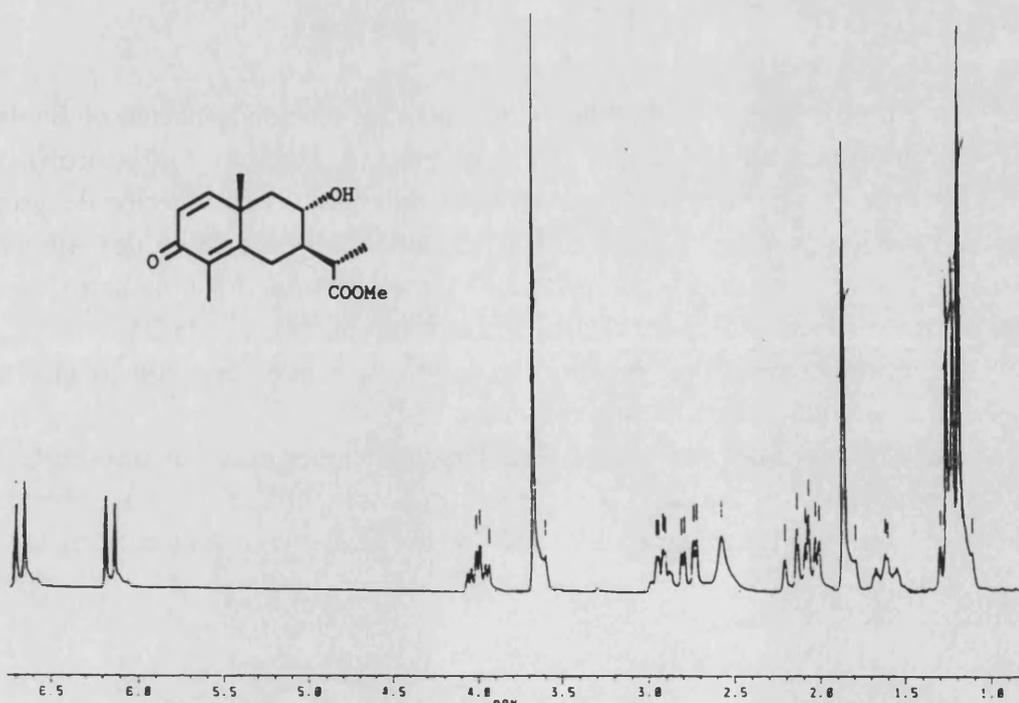
2.2.2. Hidrogenación de la agrupación dienónica y formación de la agrupación 8,12-ólido.

Una vez eliminada la función oxigenada en C₆ se abordó la formación de la agrupación 8,12-ólido. Las lactonas se originan fácilmente por tratamiento de γ -hidroxísteres con algún ácido, como por ejemplo *p*-TsOH¹⁴. En principio, el cierre del anillo lactónico podía llevarse a cabo durante cualquier etapa de la secuencia que implicara un tratamiento ácido. En nuestro caso decidimos posponer la formación de la agrupación 8,12-ólido por los motivos que se indican a continuación.

Nuestra estrategia hacia la síntesis de 8,12-sesquiterpenólidos a través del intermedio 6a implicaba la hidrogenación de los dobles enlaces C₁-C₂ y C₄-C₅ del anillo A. Esta hidrogenación catalítica generaba dos nuevos centros quirales en C₄ y C₅, por lo que cabía esperar la obtención de cuatro estereoisómeros. La complejidad de la mezcla se puede simplificar llevando a cabo una epimerización del carbono C₄ en α al carbonilo (que puede tener lugar tanto en medio básico como ácido), de forma que aquellos que

Tabla H-4. Espectro de ^1H RMN del producto 4

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,65	1H	d	9,8	H ₁
6,14	1H	d	9,8	H ₂
3,99	1H	dt	4,5; 10,8	H ₈
3,66	3H	s		CH ₃ O
2,92	1H	dq	2,3; 7,0	H ₁₁
2,76	1H	dd	3,8; 14,0	H ₆
2,6-2,5		s ancho		OH
2,13	1H	t	14,0	H _{6β}
2,04	1H	dd	4,5; 12,5	H _{9β}
1,85	3H	s		H ₁₅
1,60	1H	dddd	2,3; 3,8 10,8; 13,9	H ₇
1,21	3H	d	7,0	H ₁₃
1,17	3H	s		H ₁₄

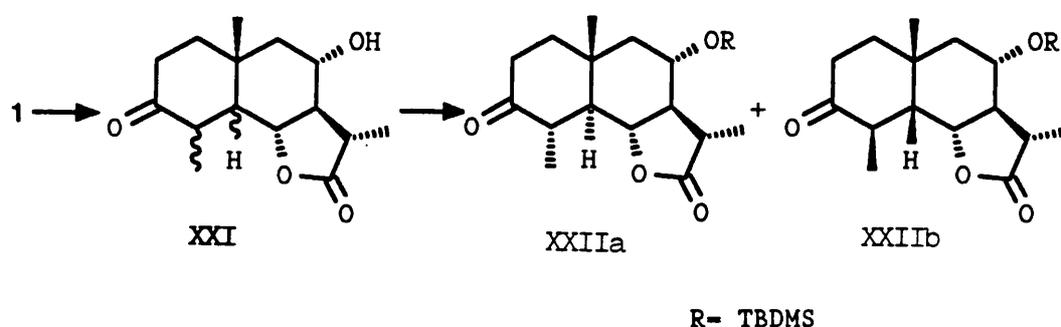


posean el metilo C₁₅ en posición axial se transformen en los más estables con el metilo ecuatorial, con lo que la mezcla quedaría reducida a dos tetrahidroderivados con distinta fusión de sillas (*cis* o *trans*).

Parte teórica

Nuestra experiencia en la separación de isómeros de este tipo nos indicaba que son productos de comportamiento similar en lo que se refiere a los métodos cromatográficos habituales y que por tanto, su separación por estos métodos podía ser muy dificultosa.

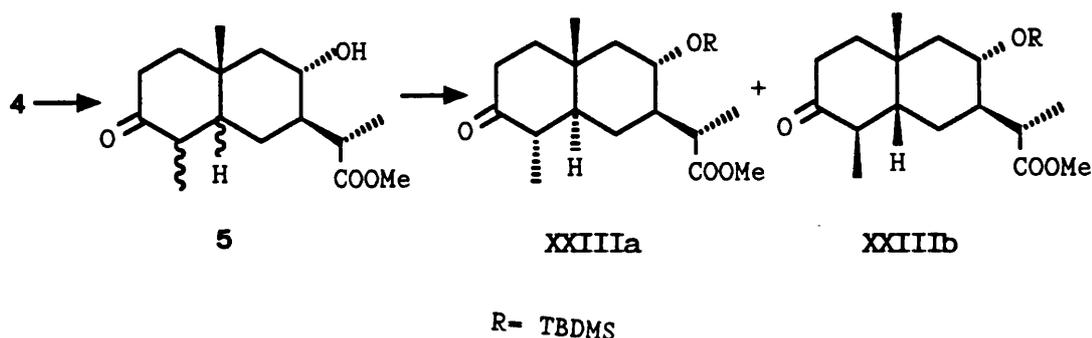
Con anterioridad^{8a}, nuestro grupo había realizado un estudio sobre la transformación de artemisina en el *tert*-butildimetilsilil éter de γ -tetrahydroartemisina XXIIa, que implicaba la hidrogenación catalítica de artemisina a su tetrahydroderivado XXI y la protección del grupo hidroxilo en C₈.



En ese caso, cuando la mezcla de los productos de hidrogenación obtenida a partir de artemisina con Pd/C 5% en acetona se trataba con cloruro de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSC)/imidazol en DMF, además de la protección del grupo hidroxilo, se producía la epimerización en C₄, resultando una mezcla de dos isómeros separables, con relativa facilidad, por métodos cromatográficos. Se obtenían de esta forma los isómeros *trans*(XXIIa)-*cis*(XXIIb) en una relación aproximada 2:1.

La predominancia del isómero con fusión de anillo *trans* fue lo que nos inclinó a ensayar este método en nuestra secuencia.

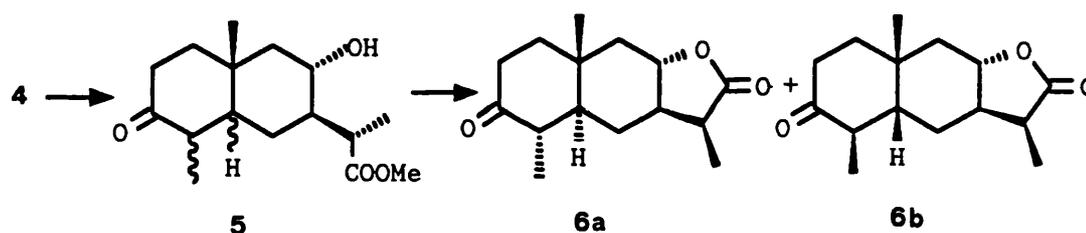
Así, el hidroxiéster 4 se hidrogenó en las condiciones mencionadas (Pd/C 5% en acetona seca) durante una hora y cincuenta minutos hasta que no se observaba ninguna mancha visible a la luz UV en el cromatograma de la mezcla de reacción.



La mezcla de reacción se filtró sobre silica gel para eliminar el catalizador y después se sometió a una reacción de sililación según el método descrito por Corey¹⁵ con TBDMSC-imidazol en DMF. Un estudio por ¹H RMN de la mezcla de productos protegidos reveló que se habían obtenido sólo dos productos que debían corresponder a los dos isómeros de fusión de silla XXIIIa y XXIIIb, habiéndose producido la epimerización del C4. Sin embargo, no se consiguió separar por CCF ambos productos en ninguna de las combinaciones de eluyentes utilizadas.

En vista de que la protección no favorecía la separación de los isómeros e implicaba el alargamiento de la secuencia en dos pasos, se decidió llevar a cabo conjuntamente la epimerización en el carbono C4 y el cierre del anillo lactónico.

La mezcla bruta obtenida por hidrogenación del éster metílico 4, se sometió a un tratamiento con ácido *p*-TsOH en benceno a reflujo. Este tratamiento provocó por una parte la epimerización de C4 y además el cierre del anillo lactónico por C8.



La mezcla de reacción final obtenida de este modo mostró por CCF eluida con DM-*i*-BuOH la existencia de dos productos que revelaban de forma distinta con el revelador de anisaldehído-AcOH: El menos polar revelaba con color amarillo que palidecía rápidamente al enfriar la placa mientras que el más polar revelaba con color amarillo que persistía durante más tiempo que el anterior al enfriar la placa. Por cromatografía de columna utilizando esta mezcla de eluyentes se pudo separar los dos isómeros con una relación *trans-cis* de 3:2.

El producto menos polar, fue identificado como la cetona 6a (*trans*) (44%). En su espectro de IR aparecen dos bandas asignables a grupos carbonilo, una a 1770 cm^{-1} asignable a un carbonilo de γ -lactona y la otra a 1700 cm^{-1} de cetona saturada.

En su espectro de ¹H RMN (Tabla H-6a) cabe destacar la señal a 4,28 δ (1H, dt, *J* = 3,8 y 11,5 Hz) asignable a H₈, y las señales a 2,12 (1H, dd, *J* = 3,8 y 11,5 Hz) y 1,38 ppm (1H, t, *J* = 11,5 Hz) correspondientes a H_{9 β} y H_{9 α} respectivamente.

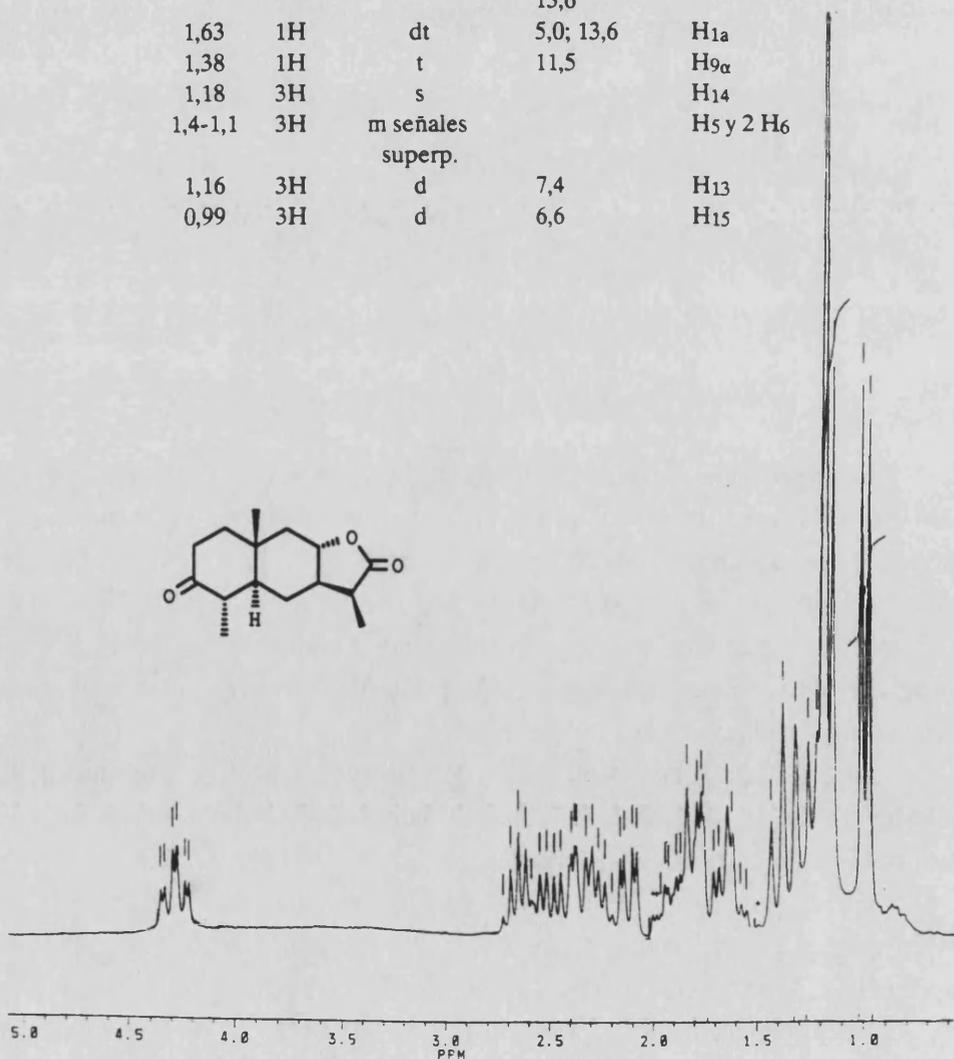
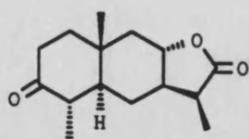
En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-1) no se observan señales en la zona olefínica y aparecen dos señales a 179,7 y 211,2 ppm correspondientes a dos grupos

Parte teórica

carbonilo, de lactona y cetona saturada respectivamente.

Tabla H-6a. Espectro de ^1H RMN del producto 6a

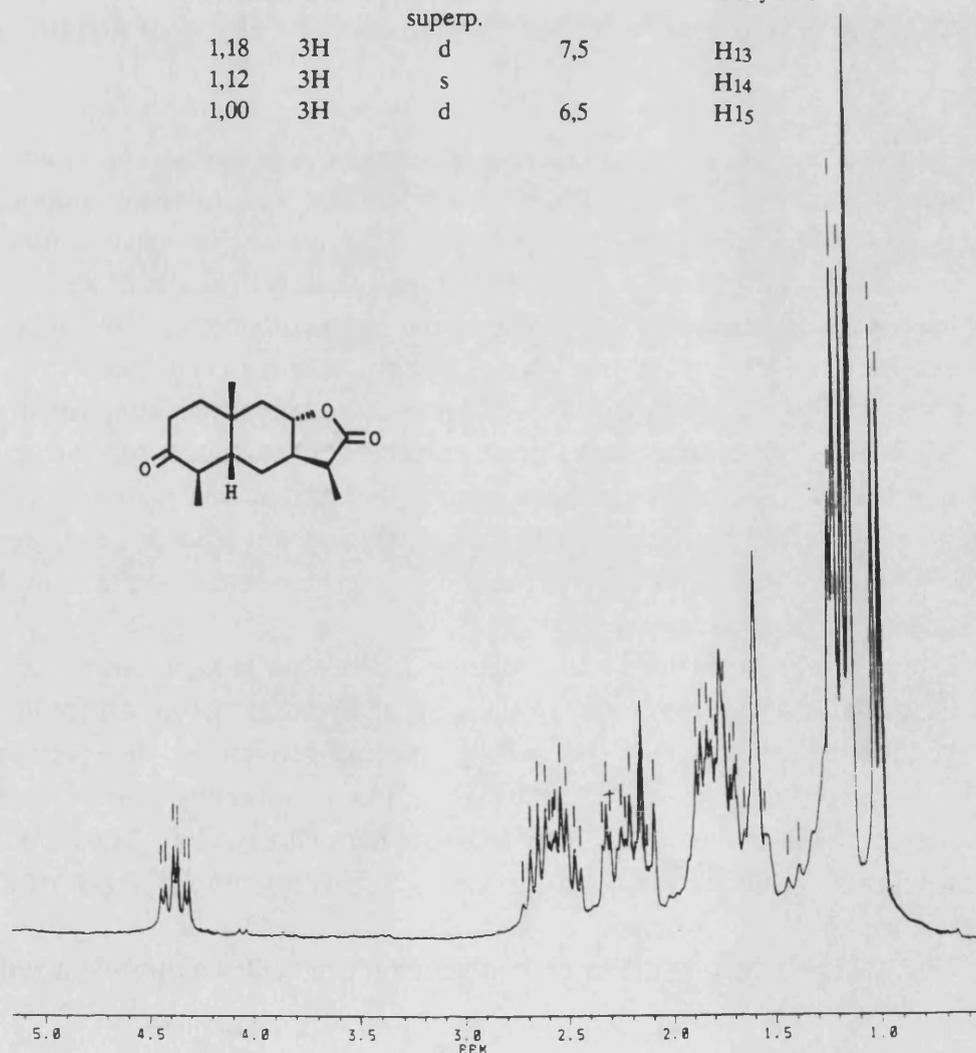
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,28	1H	dt	3,8; 11,5	H ₈
2,65	1H	quint	7,4	H ₁₁
2,49	1H	dd	6,5; 14,2	H _{2β}
2,35	1H	ddd	2,0; 5,0 14,2	H _{2α}
2,28	1H	dq	6,6 y 11,6	H ₄
2,12	1H	dd	3,8; 11,5	H _{9β}
1,82	1H	ddd	2,0; 6,5 13,6	H _{1β}
1,63	1H	dt	5,0; 13,6	H _{1α}
1,38	1H	t	11,5	H _{9α}
1,18	3H	s		H ₁₄
1,4-1,1	3H	m señales superp.		H ₅ y 2 H ₆
1,16	3H	d	7,4	H ₁₃
0,99	3H	d	6,6	H ₁₅



El producto más polar, que se obtuvo con un rendimiento del 28% fue identificado como la cetona **6b** (*cis*). El espectro de ^1H RMN de **6b** (Tabla H-6b) muestra la señal característica para H_8 a 4,38 ppm (1H, dt, $J = 4,2$ y $11,5$ Hz), mientras

Tabla H-6b. Espectro de ^1H RMN del producto **6b**

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,38	1H	dt	4,2; 11,5	H_8
2,65	1H	m	6,5	H_{11}
2,55	1H	dq	6,5; 12,4	H_4
2,22	1H	dt	3,8; 14,0	$\text{H}_{2\beta}$
2,14	1H	t	11,5	$\text{H}_{9\alpha}$
1,83	1H	dd	4,2; 11,5	$\text{H}_{9\beta}$
2,0-1,5	4H	m señales superp.		2H_1 y 2H_6
1,18	3H	d	7,5	H_{13}
1,12	3H	s		H_{14}
1,00	3H	d	6,5	H_{15}



Parte teórica

que se produce un cambio en la situación relativa de los protones H_{9 α} y H_{9 β} que aparecen a 2,14 (1H, t, J = 11,5 Hz) y 1,83 δ (1H, dd, J = 4,2 y 11,5 Hz) respectivamente.

Tanto en el espectro de **6a** como en el de **6b**, las señales correspondientes a los protones H₅ y H₆ aparecen en zonas complejas del espectro y no se pueden resolver, hecho que imposibilita la determinación de la fusión de los anillos por la medida de las constantes de acoplamiento de estos protones. La asignación de las estructuras se hizo en base a los desplazamientos relativos de los protones H_{9 α} y H_{9 β} : En el caso de la cetona *cis*, la conformación del anillo A hace que la nube electrónica del carbonilo situado sobre C₃ se encuentre relativamente cerca del protón H_{9 α} provocando el desplazamiento de su señal hacia campos bajos, mientras que en el caso de la cetona *trans* el grupo carbonilo se encuentra alejado de ambos protones y no afecta a su desplazamiento. De acuerdo con esta observación se asignó la estructura con fusión de anillos *trans* al producto mayoritario **6a** y *cis* al minoritario **6b**.

2.3. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE **6a** A PARTIR DE SANTONINA .

Como se ha explicado anteriormente la síntesis del intermedio **6a** se abordó en primer lugar a partir de artemisina (**1**). No obstante, esta transformación implicaba una pérdida de funcionalización en el anillo B de la molécula al eliminarse la función oxigenada en C₆. Por este motivo nos pareció interesante buscar una ruta alternativa hacia los 8,12-sesquiterpenóidos que partiera de otro producto, reservando la artemisina para la síntesis de otros productos más funcionalizados en el anillo B.

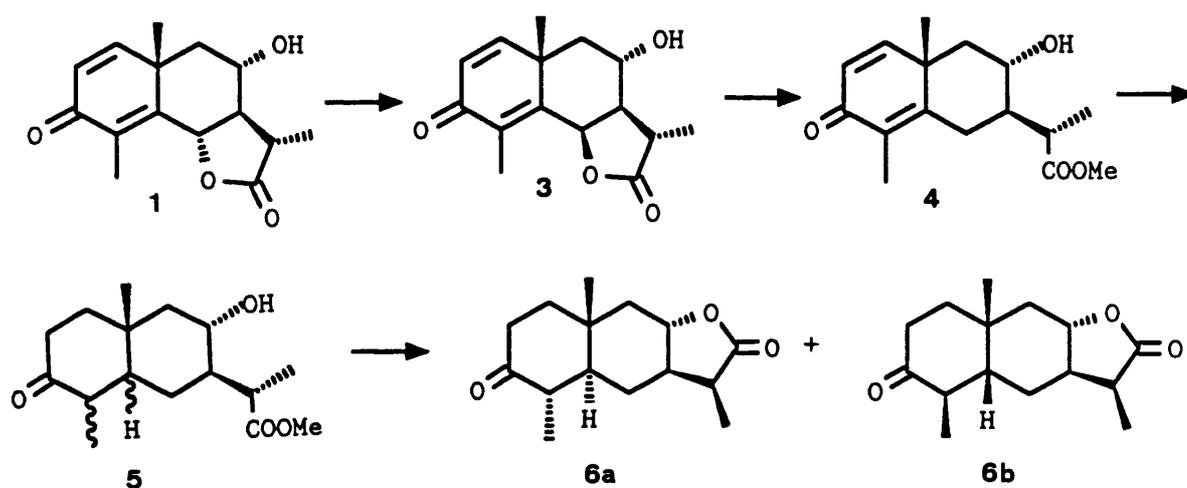
La santonina (**2**) fue elegida como producto de partida alternativo. La santonina es un producto comercial con una agrupación 6,12-ólido y una estructura estrechamente relacionada con la artemisina aunque menos funcionalizada, ya que no posee el hidroxilo en el C₈. La síntesis de 8,12-sesquiterpenóidos a partir de santonina requería por lo tanto la transferencia de la función oxigenada desde C₆ en la santonina hacia la posición C₈ del esqueleto carbonado.

Esta transferencia se llevo a cabo según se indica en el esquema siguiente.

El compuesto clave en la funcionalización de C₈ fue la trienona **8** (producto XII de la secuencia de Yamakawa), la cual debía permitir la introducción de una función oxigenada en el carbono C₈ por oxidación alílica. Nosotros sintetizamos esta trienona en sólo dos pasos por metilación del grupo carboxilo del hidroxicarboxilato **7a** con yoduro de metilo en DMF y deshidratación *in situ* del grupo hidroxilo sobre C₆ con cloruro de tionilo en piridina.

Mediante la oxidación alílica de la trienona **8** con SeO₂ en dioxano a reflujo se obtuvo el 8-hidroxiéster **9**.

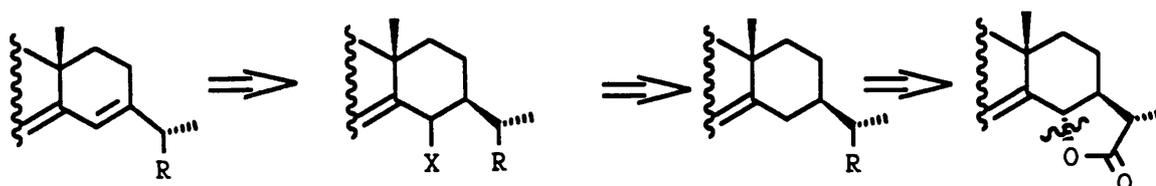
Una vez la función oxigenada fue transferida desde C₆ a C₈, el trienol **9** fue hidrogenado catalíticamente con Pd/C 5% en acetona, y el crudo de hidrogenación refluído en benceno en presencia de ácido *p*-TsOH, obteniéndose de esta forma dos productos con características físicas y espectrales idénticas a los productos **6a** y **6b** sintetizados a partir de artemisina (**1**).



2.3.1.- Síntesis de la trienona **8** a partir de santonina

La trienona **8** parecía un intermedio adecuado para la funcionalización de C₈ ya que éste se encontraría en una posición alílica y por lo tanto activada frente a la oxidación.

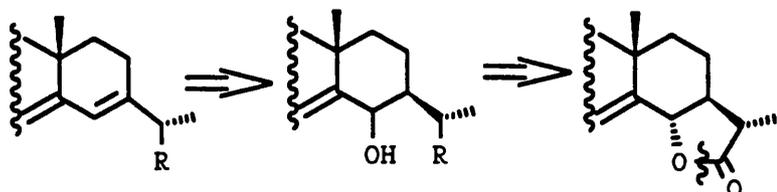
Desde el punto de vista de la estrategia sintética, la secuencia de Yamakawa¹⁰ para la obtención de **8** (XII en los antecedentes) implicaba la desfuncionalización de C₆ y su posterior y problemática refuncionalización con un grupo susceptible de ser eliminado para formar el doble enlace C₆-C₇. El resultado era un aumento innecesario del número de pasos y un bajo rendimiento global.



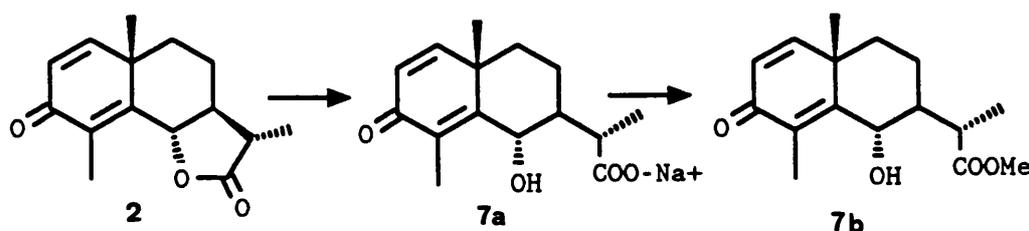
En nuestra aproximación sintética hacia la trienona **8** pensamos que se podía aprovechar la existencia del grupo oxigenado existente en el C₆ de la santonina para

Parte teórica

obtener la trienona por eliminación directa de este grupo o de una modificación del mismo.



Para ello debía producirse la apertura del anillo lactónico de manera que el grupo hidroxilo quedase unido a C₆. Esto se hizo por saponificación con NaOH acuoso en etanol acuoso 75% según el procedimiento descrito por Nishikawa.^{10,16}



El hidroxicarboxilato obtenido 7a se transformó en el correspondiente hidroxiéster 7b con MeI en DMF. Este producto mostró una gran tendencia a la relactonización durante su aislamiento de la mezcla de reacción, motivo por el cual se prefirió no aislarlo y utilizar la disolución en DMF para las siguientes etapas.

Para llevar a cabo la formación del doble enlace C₆-C₇ se pensó en transformar el OH ecuatorial en su correspondiente Br axial para proceder a su eliminación en una etapa inmediata.

En un primer ensayo se hizo burbujear HBr (anh) a través de la disolución del éster metílico 7b. Este tratamiento provocó la relactonización inicial a santonina y la aromatización de ésta al prolongar el tratamiento.

La reacción con exceso de PBr₃ condujo a una mezcla bastante compleja en la que se pudieron detectar trazas del producto de eliminación 8.

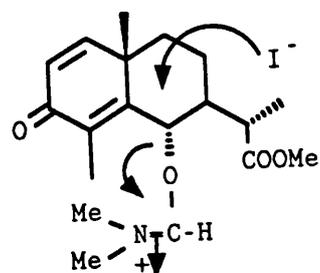
En vista de que los resultados con reactivos de bromo no eran satisfactorios se pensó llevar a cabo la eliminación a través del correspondiente cloruro.

El cloruro de tionilo es un reactivo usado comúnmente, bien solo o en presencia de una base, para la sustitución de un hidroxilo por un átomo de cloro, y también se ha utilizado como deshidratante de alcoholes en combinación con piridina.¹⁷

El tratamiento del éster metílico 7b con cantidades equivalentes de cloruro

de tionilo conducía principalmente a la obtención de 6-epiartemisina junto con pequeñas cantidades del producto de eliminación **8** y del ioduro axial.

La formación del ioduro axial podría deberse al ataque de los aniones I^- , procedentes del MeI, sobre la sal de alcoxiformamidinio XXIV resultante de la reacción del hidroxilo con el complejo Cl_2SO/DMF .

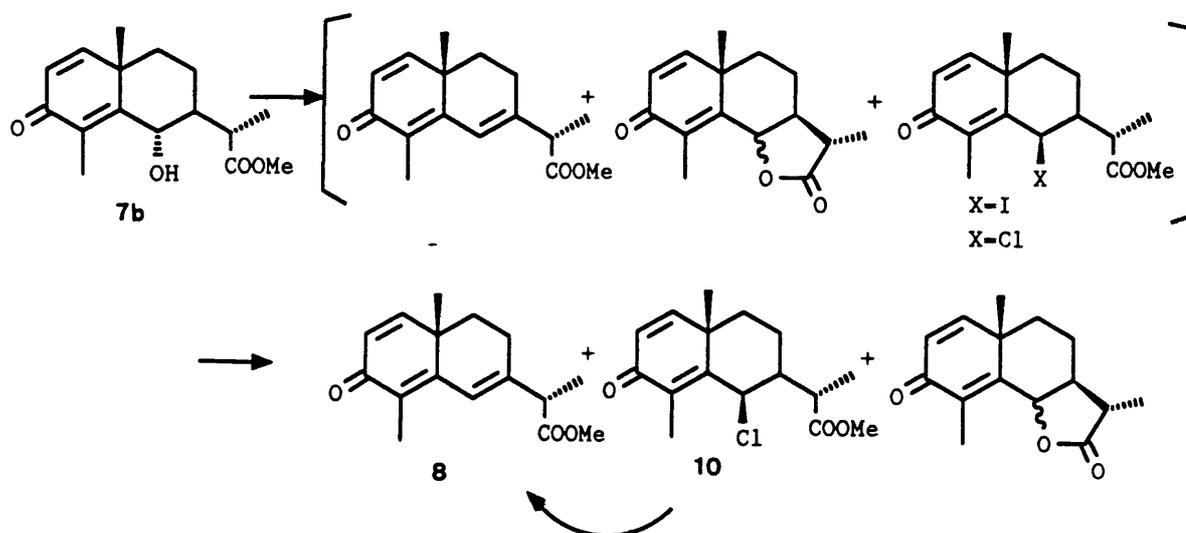


XXIV

Cuando se utilizó un exceso de cloruro de tionilo (8 eq.) a temperatura ambiente se obtuvo una mezcla de reacción muy compleja. Disminuyendo la temperatura de adición del cloruro de tionilo se producía una disminución de la ciclación en favor de la formación del ioduro y eliminación, aunque los resultados obtenidos no eran todavía satisfactorios.

Con el fin de impedir la ciclación (presublimente catalizada por ácidos) se introdujo piridina en el medio para captar el HCl que pudiera formarse durante la reacción.

Cuando la disolución del éster metílico **7b** en DMF fue tratada con un exceso de $SOCl_2$ en presencia de piridina, a $0^\circ C$ y con adición muy rápida, se obtuvo una mezcla que contenía como productos mayoritarios la trienona **8** y el C₆-I, acompañado de una pequeña cantidad del cloruro **10** y de productos de ciclación del anillo lactónico (mezclas de santonina y 6-episantonina).



Parte teórica

Finalmente por calentamiento de la mezcla básica de reacción a 80°C durante una hora, el alquilyoduro formado inicialmente se transformó en la trienona **8**.

La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía en columna, eluyendo en primer lugar el cloruro **10** (10%), a continuación la trienona **8** (62%) y finalmente una pequeña cantidad de santonina y 6-episantonina .

El espectro de IR del producto **8** muestra una banda de carbonilo de éster a 1730 cm⁻¹ y otra de cetona insaturada a 1650 cm⁻¹. La formación del sistema trienónico se pone de manifiesto en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-8) por la aparición de dos dobletes a 6,65 y 6,15 δ que acoplan entre sí (J = 9,8 Hz) asignables a H₁ y H₂, junto con un doblete a 6,45 (J = 2,0 Hz) asignable a H₆. También cabe destacar que la señal correspondiente a H₁₁ se desplaza a campos más bajos, apareciendo a 3,23 ppm como un cuadruplete de J = 7,1 Hz.

En el espectro de ¹³C RMN (tabla C-1) se observan 6 señales de carbono olefínico a 154,6 (CH), 127,0 (CH), 128,7(C_q), 153,2 (C_q), 121,9 (CH) y 144,1 (C_q) ppm.

El cloruro **10** presenta en su espectro de ¹H RMN (Tabla H-10) un doblete a 5,34 δ (J = 3,0; ec-ax) asignable al protón situado sobre C₆ que soporta un átomo de cloro en posición axial, manteniendo el sistema dienónico en el anillo A como se observa por la aparición de las señales de H₁ y H₂ como dos dobletes a 6,64 y 6,15 ppm con una constante de acoplamiento de 9,8 Hz.

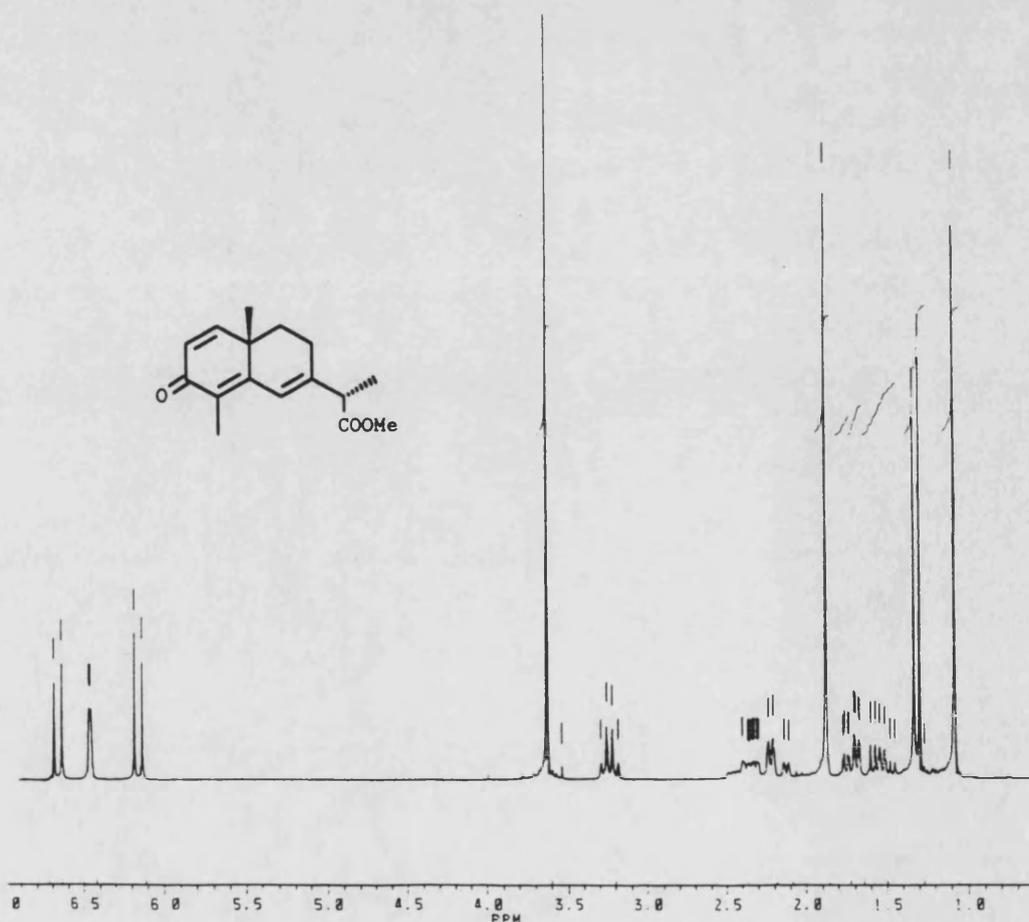
En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-1) la señal de C₆ aparece a 59,4 ppm.

La presencia de un átomo de Cl en la molécula se deduce por la aparición en el espectro de masas de dos señales a 296 y 298 m/e con una relación 1:3 correspondientes al pico másico de cada uno de los dos isótopos del Cl.

El cloruro **10** fue sometido posteriormente a eliminación con LiBr-Li₂CO₃ en DMF¹⁸ para rendir de nuevo la trienona **8** con un 88%, con lo que el rendimiento global de **8** respecto santonina **2** fue de aproximadamente el 70%. Por lo tanto este nuevo procedimiento desarrollado por nosotros se mostró netamente superior al descrito por Yamakawa, en cuanto a rendimiento (20%) y número de pasos.

Tabla H-8. Espectro de ^1H RMN del compuesto 8

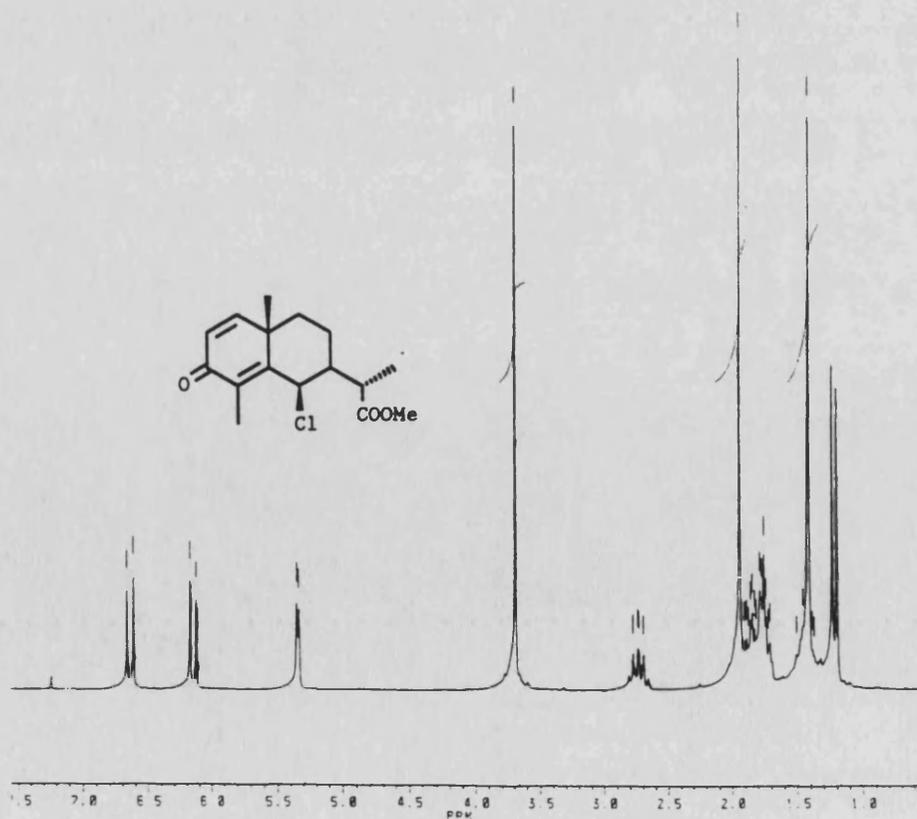
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,65	1H	d	9,8	H ₁
6,15	1H	d	9,8	H ₂
6,45	1H	d	2,0	H ₆
3,62	3H	s		CH ₃ O
3,23	1H	q	7,1	H ₁₁
2,39	1H	dddd	2,0; 5,9 11,5; 18,8	H _{8β}
2,17	1H	dd	6,1; 18,8	H ₈
2,08	3H	d	7,1	H ₁₃
1,87	3H	s		H ₁₅
1,72	1H	ddd	1,5; 5,9 13,0	H _{9β}
1,52	1H	ddd	6,0; 11,5 13,0	H _{9α}
1,31	3H	d	7,2	H ₁₃
1,08	3H	s		H ₁₄



Parte teórica

Tabla H-10. Espectro de ^1H RMN del producto 10

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,64	1H	d	9,8	H ₁
6,15	1H	d	9,8	H ₂
5,34	1H	d	3,0	H ₆
3,68	3H	s		CH ₃ O
2,73	1H	quint	7,2	H ₁₁
1,93	3H	s		H ₁₅
1,9-1,7	5H	m señales superp.		H ₇ ;2H ₈ ;2H ₉
1,41	3H	s		H ₁₄
1,21	3H	d	7,2	H ₁₃

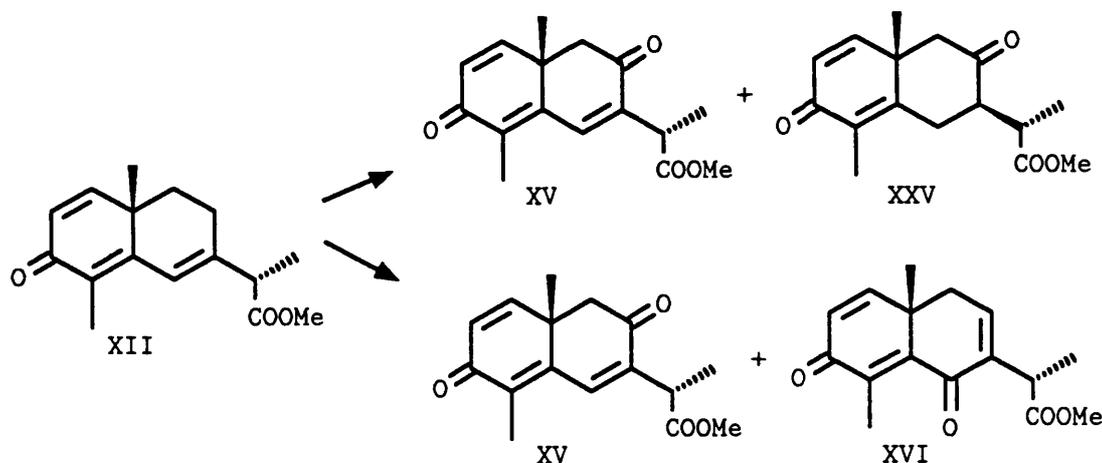


2.3.2. Oxidación alílica de la trienona 8.

Una vez sintetizada la trienona **8**, se abordó la introducción de la función oxigenada en C₈ que permitiría la posterior formación de la agrupación 8,12-ólido. El compuesto **8** presenta tres carbonos, C₈, C₁₁ y C₁₅, activados frente a la oxidación alílica.

Yamakawa¹⁰ y colaboradores han llevado a cabo la oxidación de la trienona XII (**8** en nuestra secuencia) con diversos reactivos de Cr(VI).

La oxidación de XII (**8** en nuestra secuencia) con el complejo de trióxido crómico-piridina¹⁹ les condujo a dos compuestos diferentes oxidados en C₈ XV y XXV con muy bajos rendimientos, mientras que con cromato de *terc*-butilo²⁰ obtuvieron la correspondiente cetona en C₈ XV y su isómero oxidado en C₆ XVI con rendimientos del 25-37% y del 11-16% respectivamente.



Estos procedimientos presentaban los siguientes inconvenientes:

a) Transcurrían con bajos rendimientos para dar compuestos de naturaleza carbonílica, de forma que se requería la reducción de estos grupos para la formación de la agrupación 8,12-ólido.

b) La reducción directa de estos compuestos carbonílicos con hidruros metálicos se veía complicada por la reducción del doble enlace C₁-C₂.

Parte teórica

c) Al reducir la cetona situada en el carbono 8 (previa hidrogenación selectiva de los dobles enlaces C₁-C₂ y C₆-C₇) estos autores obtuvieron el compuesto con el hidroxilo en C₈ en disposición axial. Esta orientación del hidroxilo no era la adecuada para nuestros propósitos y es difícil de invertir.

En vista de estos antecedentes se investigó la oxidación de **8** con SeO₂²¹.

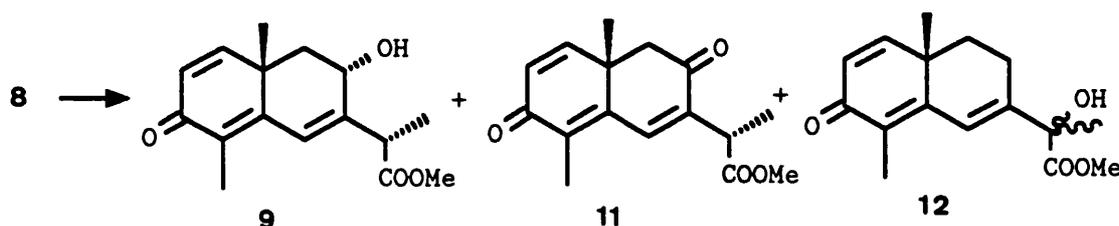
El compuesto **8** permaneció inalterado tras el tratamiento con hidroperóxido de *tert*-butilo en presencia de una cantidad catalítica de SeO₂²² a reflujo de diclorometano durante 36 horas.

Tratamiento con SeO₂ (1 o 2 eq.) en AcOH a reflujo permitió obtener el compuesto oxidado en C₁₁ **12** junto con otros productos polioxidados.

Empleando disolventes no próticos (THF, dioxano, tolueno, glime, diglime) se obtuvieron los alcoholes correspondientes a la oxidación en el C₈ (α -hidroxi) **9** y en el C₁₁ **12**. En estos casos los tiempos de reacción no pudieron prolongarse hasta la desaparición total del producto de partida ya que los productos inicialmente formados sufrían nuevas oxidaciones para dar otros productos que dificultaban la separación y provocaban una merma en el rendimiento de **9**.

A la vista de los ensayos llevados a cabo, elegimos como disolvente el dioxano, ya que la reacción transcurría de una manera relativamente rápida y además permitía obtener la máxima relación productos monooxidados/producto de partida consumido.

Así pues, la trienona **8** fue tratada con 2 equivalentes de SeO₂ a reflujo de dioxano, bajo atmósfera inerte para evitar la humedad durante 2-2,5 horas.



Después de este tiempo el dióxido de selenio que no había reaccionado, junto con el Se elemental formado durante la reacción se eliminaron por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite del cual se aislaron por cromatografía en columna los siguientes productos:

El primero en eluir fue el producto de partida **8** que no se había consumido (38%). A continuación eluyó un producto que se identificó como la dicetona **11** (3%)

con constantes físicas y espectroscópicas plenamente coincidentes con los descritas en la bibliografía.¹⁰ El siguiente producto en eluir fue el 11-hidroxiéster **12** (18%, 29 % respecto producto consumido) y finalmente, eluyó el 8 α -hidroxiéster **9** (26%, 42% respecto de producto de partida consumido).

En el espectro de IR del producto **11** se observan tres bandas de carbonilo a 1737 (éster), 1672 y 1645 (2 cetonas insaturadas) cm^{-1} .

En el espectro de ^1H RMN (tabla H-11) aparece un sistema AB a 2,61 y 2,42 δ (2 dobletes, 1H cada uno, $J = 15,9$ Hz) debido a los dos protones H₉, indicando que no existe ningún protón unido a H₈.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-1) cabe destacar la aparición de 6 señales de carbonos olefínicos a 153,8 (CH); 126,9 (CH); 135,0 (C_q); 148,9 (C_q); 136,6 (CH) y 140,2 (C_q), un carbonilo de éster a 173,7 ppm y dos carbonilos de cetona insaturada a 185,2 y 195,0 ppm.

En el espectro de IR del producto **12** cabe señalar la aparición de la banda ancha entre 3500 y 3000 cm^{-1} debida al grupo OH, mientras que se mantienen las bandas de carbonilo de éster y de cetona insaturada a 1740 y 1645 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-12) cabe destacar la señal debida al metilo H₁₃ que aparece como un singlete desplazado a campos bajos, $\delta = 1,63$ (3H, s), indicando la situación de un grupo hidroxilo sobre el carbono C₁₁.

El espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-1) muestra una señal a 76,4 ppm correspondiente a un carbono de tipo cuaternario que soporta un OH y que fue asignada a C₁₁.

En el espectro de IR del compuesto **9** cabe destacar la aparición de una banda a 3390 cm^{-1} correspondiente a la tensión OH de un grupo hidroxilo de alcohol, junto con las bandas de éster a 1730 cm^{-1} y cetona conjugada con doble enlace a 1640 cm^{-1} .

La disposición ecuatorial del grupo hidroxilo situado sobre C₈, se dedujo por la aparición en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-9) de un doble doblete a 4,56 δ , con constantes de acoplamiento de 6,0 (ax-ec) y 9,2 (ax-ax), correspondiente al protón H_{8 β} , así como por las constantes de acoplamiento de los protones H_{9 α} [δ 1,51, 1H, dd, $J_{8-9\alpha} = 9,2$ Hz(ax-ax) y $J_{9\alpha-9\beta} = 12,5$ Hz(gem)] y H_{9 β} [δ 2,25, 1H, dd, $J_{8-9\beta} = 6,0$ Hz(ax-ec) y $J_{9\alpha-9\beta} = 12,5$ Hz (gem)].

En el espectro de ^{13}C RMN cabe destacar la aparición de una señal a 65,8 (CH) ppm correspondiente al carbono C₈.

Respecto al rendimiento de la reacción, cabe señalar que aunque el rendimiento de **9** es relativamente bajo, el hecho de que el producto de partida que no ha reaccionado pueda ser recuperado y reciclado eficientemente hacen de esta reacción un método útil para la funcionalización de C₈.

Parte teórica

Tabla H-11. Espectro de ^1H RMN del producto 11

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,45	1H	s		H ₆
6,76	1H	d	9,8	H ₁
6,20	1H	d	9,8	H ₂
3,74	1H	q	7,3	H ₁₁
3,66	1H	s		CH ₃ O
2,61	1H	d	15,9	H ₉
2,42	1H	d	15,9	H _{9'}
2,11	3H	s		H ₁₅
1,40	3H	d	7,3	H ₁₃
1,32	3H	s		H ₁₅

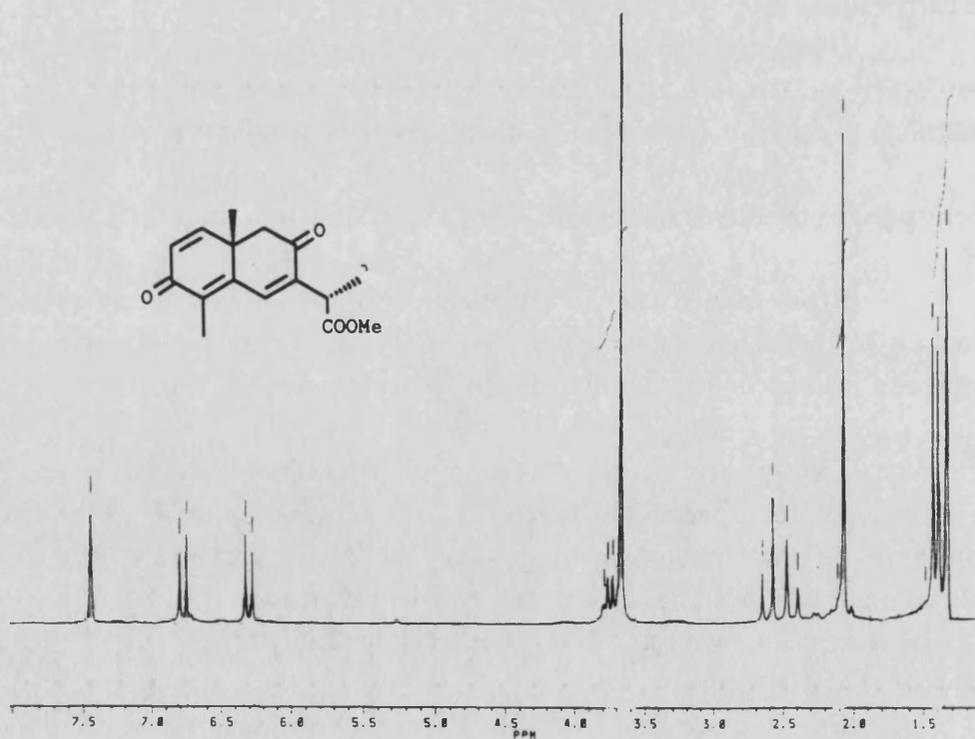
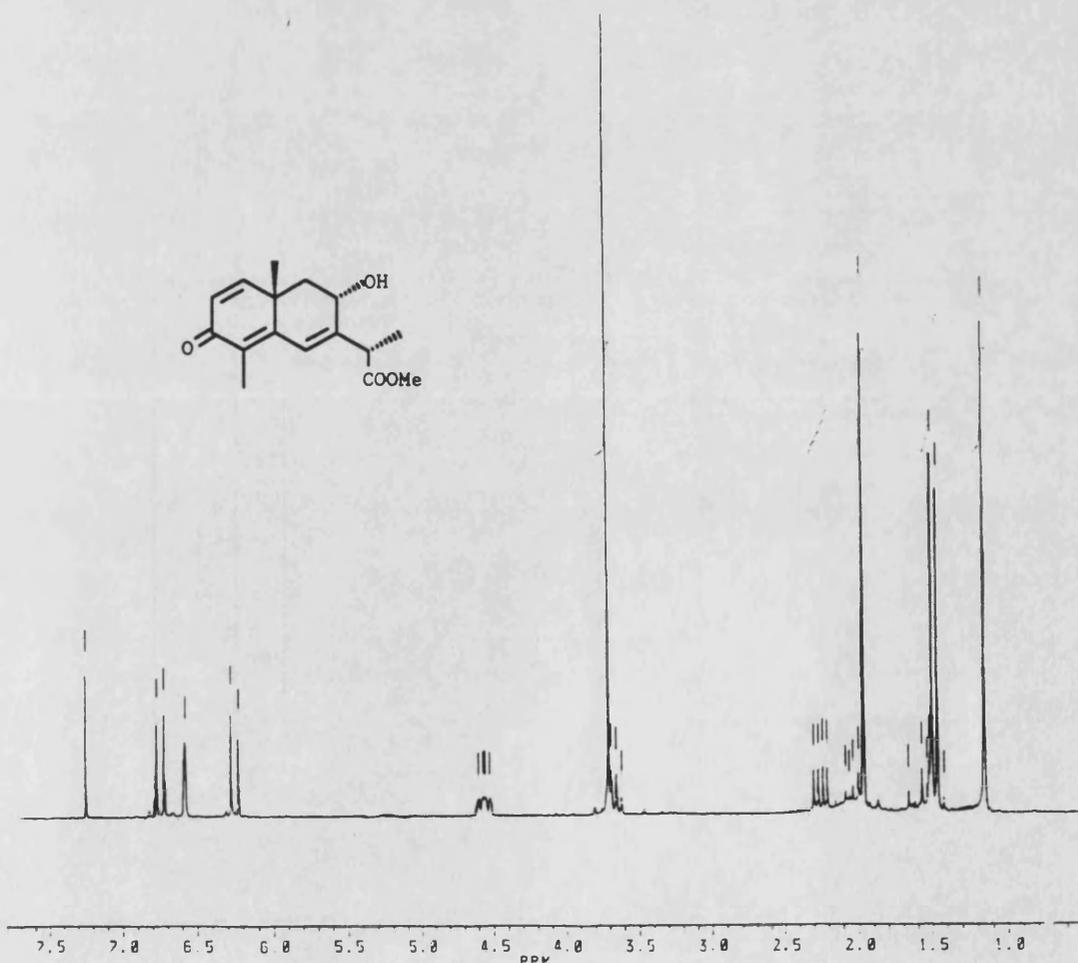
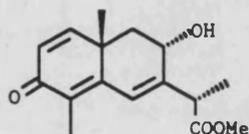


Tabla H-9. Espectro de ^1H RMN del producto 9

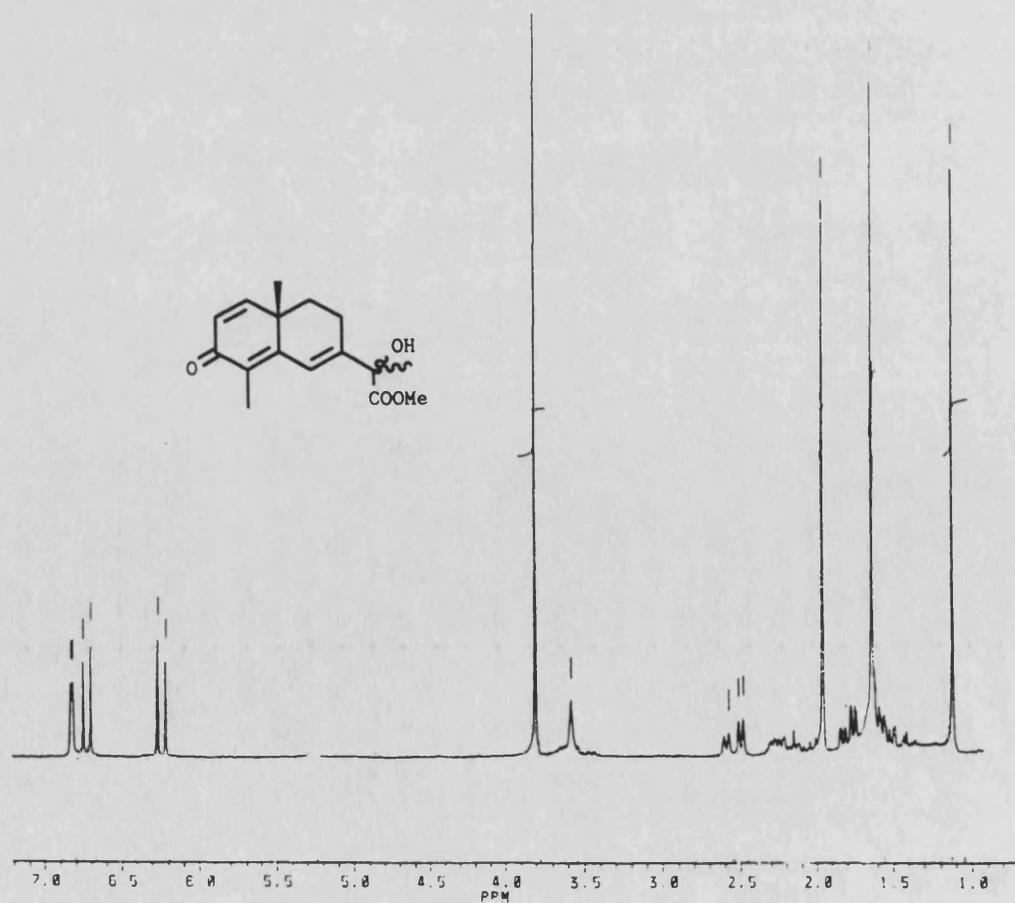
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,74	1H	d	9,8	H ₁
6,57	1H	s		H ₆
6,25	1H	d	9,8	H ₂
4,56	1H	dd	6,0; 9,2	H _{8β}
3,71	3H	s		CH ₃ O
3,67	1H	q	7,3	H ₁₁
2,25	1H	dd	6,0; 12,5	H _{9β}
1,96	3H	s		H ₁₅
1,51	1H	dd	9,2; 12,5	H _{9α}
1,47	3H	d	7,3	H ₁₃
1,14	3H	s		H ₁₄



Parte teórica

Tabla H-12. Espectro de ^1H RMN del producto 12

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,82	1H	d	2,2	H ₆
6,72	1H	d	9,8	H ₁
6,23	1H	d	9,8	H ₂
3,80	3H	s		CH ₃ O
2,54	1H	dd	5,9; 18,8	H ₈
2,17	1H	dddd	2,2; 5,9 11,5; 18,8	H _{8β}
1,95	3H	s		H ₁₅
1,79	1H	ddd	1,2; 5,9 13,2	H _{9β}
1,63	3H	s		H ₁₃
1,57	1H	ddd	5,9; 11,5 13,2	H _{9α}
1,11	3H	s		H ₁₄



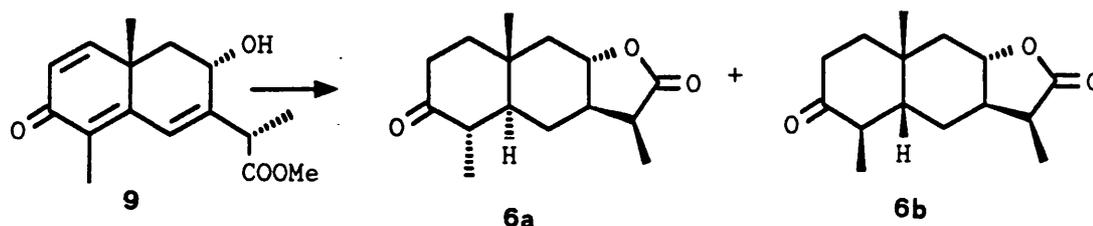
2.3.3.- Hidrogenación catalítica y formación de la agrupación 8,12-ólido.

La transformación del ceto-hidroxiéster **9** en la cetolactona **6a** implicaba la hidrogenación de los tres dobles enlaces C₁-C₂, C₄-C₅ y C₆-C₇ y el cierre del anillo lactónico por C₈. La hidrogenación daba lugar a la aparición de tres carbonos quirales, C₄, C₅ y C₇, por lo que cabía esperar que se formasen ocho productos distintos que se podrían reducir a cuatro por epimerización del carbono C₄.

Yamakawa¹⁰, había descrito que la hidrogenación, catalizada con el complejo tris(trifenilfosfina)clororrodio, del doble enlace C₆-C₇ en la dicetona XV ocurría por la cara α con formación exclusiva del epímero con el enlace C₇-H axial, lo cual nos permitía albergar bastantes esperanzas en cuanto a que el número de productos obtenidos fuese únicamente dos.

Ahora bien, puesto que nuestro objetivo era la hidrogenación total de los dobles enlaces procedimos de una manera similar a como habíamos hecho anteriormente en la obtención de **6a** a partir del hidroxiéster **4** (apartado 2.2.2 de esta tesis).

El hidroxiéster **9**, se sometió a hidrogenación empleando paladio sobre carbon (5%) como catalizador, en acetona. Las cantidades de catalizador requeridas en este caso fueron mayores debido, posiblemente, al envenenamiento del catalizador originado por trazas de selenio elemental que hubieran podido arrastrarse durante el proceso de separación de la mezcla de oxidación alílica.



La mezcla cruda de hidrogenación no se separó sino que, después de filtrado el catalizador, se sometió a tratamiento con ácido *p*-TsOH en benceno. La mezcla de reacción obtenida de esta forma se estudió por ¹H RMN descubriéndose que estaba compuesta tan solo por dos productos cuyas señales coincidían con las observadas en los espectros de protón de **6a** y **6b**.

Ambos productos se separaron por cristalización selectiva de **6a** en hexano-diclorometano y purificación cromatográfica de las aguas madres, obteniéndose

Parte teórica

el compuesto **6a** con un 51% de rendimiento y el compuesto **6b** con un 36%.

Las constantes físicas y espectroscópicas de los productos obtenidos de esta manera coincidieron plenamente con las de los obtenidos a partir de artemisina.

Tabla C-1. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 3,4,6a,6b,8-10.

	3	4	6a	6b	8 ^A	10	11	11	12
C1	156,6	155,4	37,1	35,7*	154.6	154.6	157.1	153.8	154.9
C2	125,5	125,8	44,2	37,3	127.0	127.0	125.1	126.9	127.0
C3	185,9	186,1	211,2	212,7	186.5	186.4	186.2	185.2	186.6
C4	147,4	157,5	47,8	43,1a	128.7 ^c	129.6 ^c	133.8 ^c	135.0 ^c	129.7 ^c
C5	137,9	129,6	38,7	38,5	153.2 ^c	152.6 ^c	153.4 ^c	148.9 ^c	152.8 ^c
C6	77,0	28,2	24,6	22,6	121.9	123.2	59.4	136.6	120.9
C7	51,2	48,4	38,7	49,4	144.4 ^c	146.5 ^c	44.8 ^d	140.2 ^c	145.3 ^c
C8	42,4	45,2	40,2	41,1	24.4	65.8	18.6	195.0	24.2
C9	66,4	66,4	77,7	78,5	32.0	42.2	36.1	38.3	32.0
C10	40,1	40,2	35,9	35,7*	37.3	39.9	39.6	41.0	37.2
C11	41,2	39,3	44,9	40,8 ^a	46.9	41.9	41.5 ^d	47.1	76.4
C12	179,4	176,0	179,7		173.8	175.0	175.9	173.7	175.3
C13	11,1 ^a	10,4 ^a	9,5	9,2	15.7	15.4	16.0	15.6	21.8
C14	14,9 ^a	13,3 ^a	11,6 ^a	12,0 ^b	24.9	25.6	27.6	27.0	24.6
C15	25,6	24,4	17,9 ^a	28,3 ^b	9.9	10.1	10.3	10.6	10.1
CH ₃ O		51,6			52.1	52.2	51.7	51.9	53.2

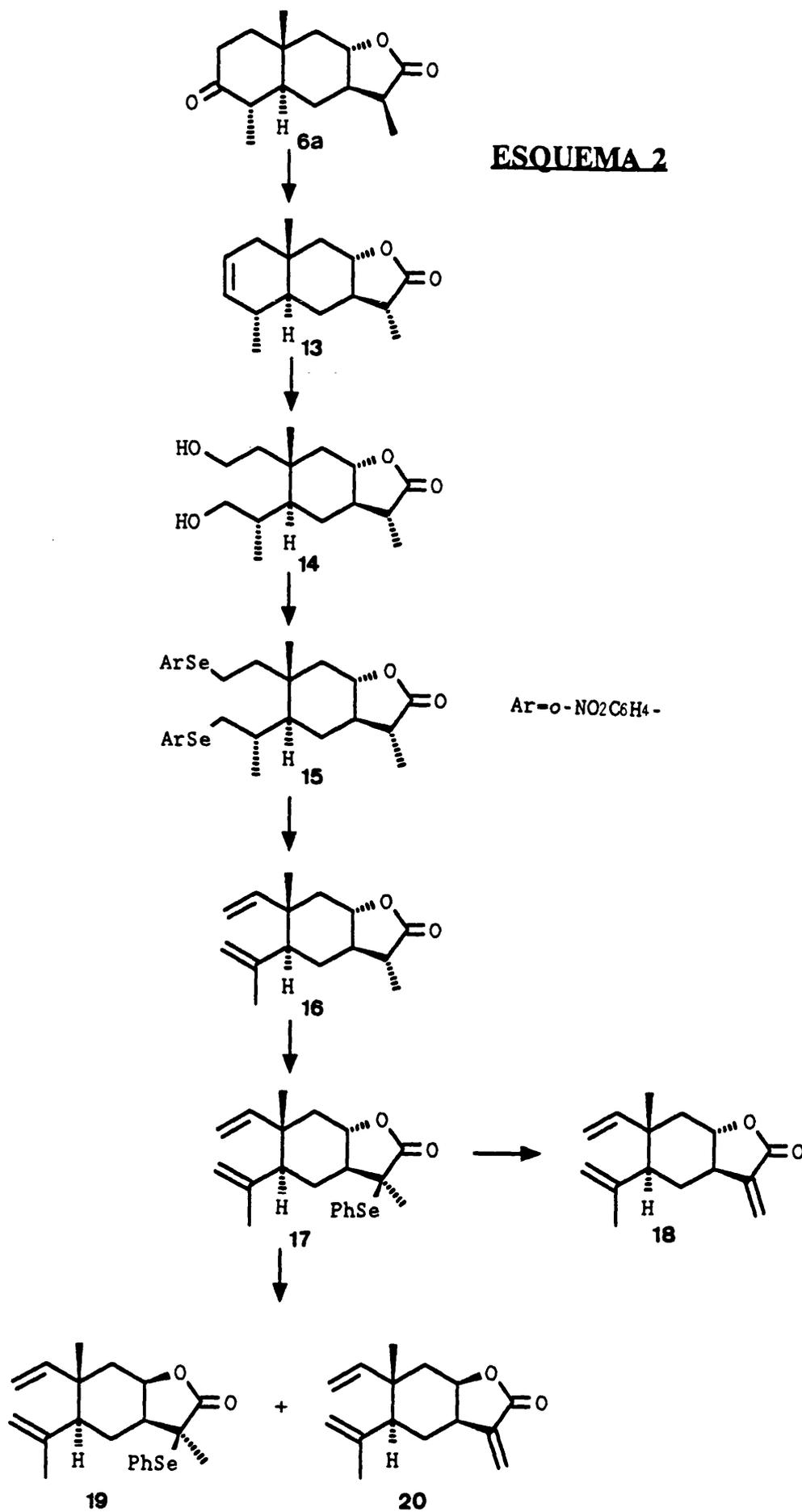
^A Asignación por correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C .

^{a-d} Los desplazamientos denotados con una misma letra pueden estar intercambiados.

* Señales superpuestas.

3. SINTESIS DE 8,12-ELEMANOLIDOS

ESQUEMA 2

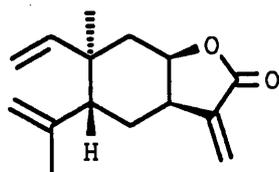


3. SINTESIS DE 8,12-ELEMANOLIDOS

En la primera secuencia sintética llevada a cabo en esta tesis, la cetolactona 6a, obtenida a partir de artemisina (1), fue transformada en los elemanólidos,

5,7,8 α H-elema-1,3,11(13)-trien-8,12-ólido 20 y 5,7,8 β H-elema-1,3,11(13)-trien-8,12-ólido 18. El primero de ellos fue aislado por primera vez por Bohlmann y col. de *Lyatris platylepis*,²³ y posteriormente de *Spilanthes leiocarpa*²⁴ y *Critonia quadrangularis*.²⁵ La estructura 18 en estos momentos no corresponde a ningún producto natural, aunque inicialmente fue asignada a un elemanólido llamado Igalano,²⁶ aislado posteriormente

de *Lyatris platylepis*,²³ *Liatris cylindracea*²⁷ y *Eupatorium quadrangulare*²⁸ y más tarde rectificada^{24,25} a la estructura XXVI. Recientemente se ha descrito la síntesis total de ambos elemanólidos en su forma racémica.²⁹



XXVI

3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS. SINTESIS DE LACTONA SAUSSUREA DE GRIECO-NISHIZAWA.

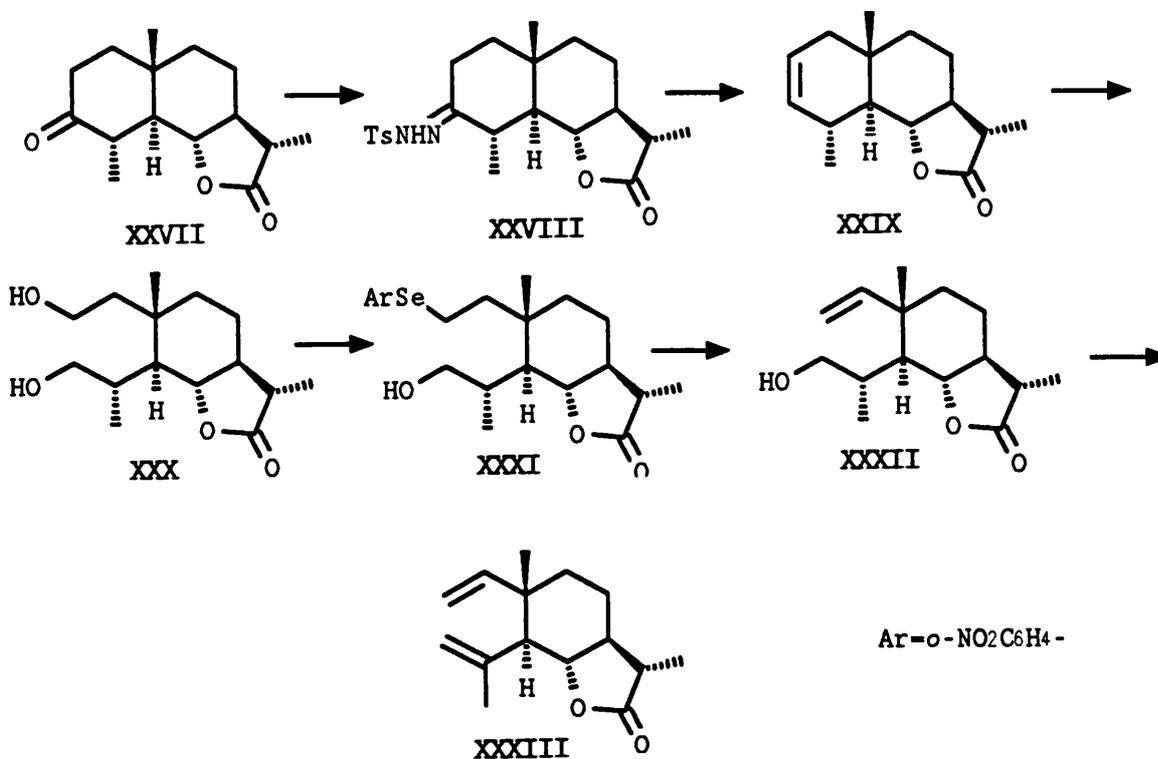
La síntesis de los elemanólidos 18 y 20 a partir de 6a implica la transformación del anillo A, con la ruptura del enlace C₂-C₃ y la formación de la agrupación divinílica característica de los elemanos.

Existen en la bibliografía diferentes procedimientos descritos para la transformación de 3-cetoeudesmanos en elemanos.³⁰⁻³³

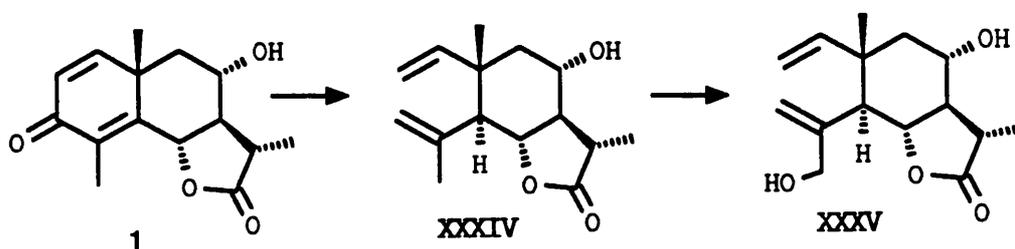
De ellos uno de los más adecuados por la suavidad de las condiciones y su compatibilidad con la existencia de la agrupación lactona es el empleado por Grieco y Nishizawa³³ en la síntesis de la lactona saussurea a partir de santonina.

El punto de partida en esta secuencia fue la α -tetrahidrosantonina XXVII. Ésta se transformó en su correspondiente tosilhidrazona XXVIII, la cual por tratamiento con exceso de LDA en THF a 0°C condujo al alqueno XXIX (65%) cuya ozonolisis seguida de tratamiento reductor con NaBH₄ proporcionó el diol XXX con un rendimiento del 91%. Reacción de este diol con *o*-nitrofenilselenocianato-tributilfosfina en piridina-THF condujo al monoselenoderivado XXXI (85%). Oxidación del monoseleniuro con H₂O₂ al 50% lo convirtió en el vinilalcohol XXXII (90%) que se sometió de nuevo al tratamiento anterior dando la lactona saussurea XXXIII con un rendimiento del 77% en estos dos pasos.

Parte Teórica



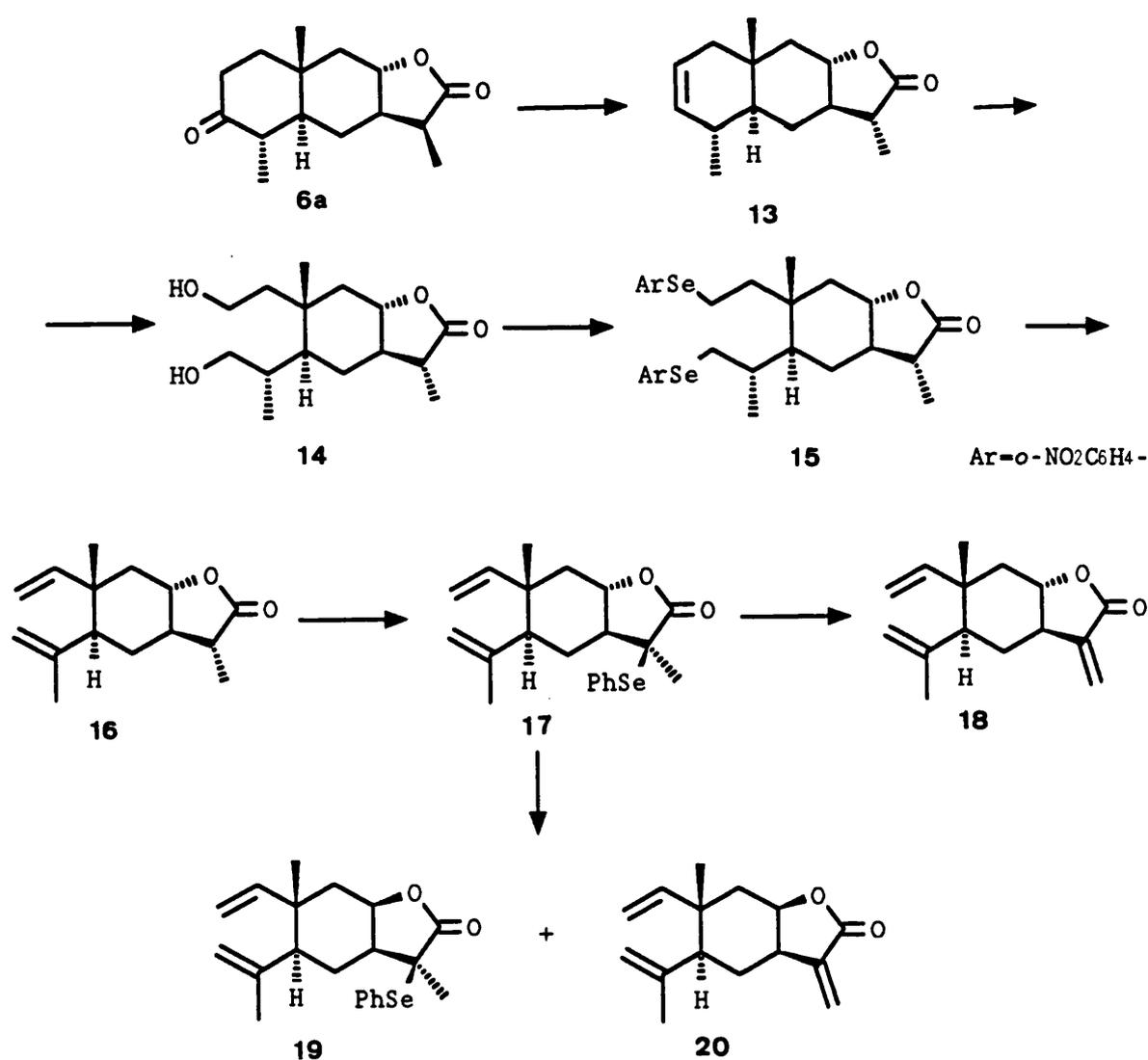
Este procedimiento fue empleado posteriormente por nuestro grupo en la síntesis de temisina **XXXIV** y melitensina **XXXV** a partir de artemisina (**1**),^{8a} y fue también el elegido para la síntesis de los dos elemanólidos **18** y **20** objetivos de esta primera parte de la tesis.



3.2. SINTESIS DE LOS ELEMANOLIDOS 18 Y 20 A PARTIR DEL PRODUCTO 6a.

La transformación del producto 6a en los elemanólidos 18 y 20 requiere por una parte la modificación del anillo A y por otra el cambio de fusión del anillo de lactona y la introducción de un exometileno conjugado con el carbonilo de la lactona.

La transformación del grupo 3-oxo en la agrupación divinílica característica de los elemanos fue llevada a cabo aplicando la metodología desarrollada por Grieco.³³ La tosilhidrazona de 6a fue convertida en la olefina 13 por tratamiento con LDA a -78°C . Esta olefina se sometió a ozonolisis y posterior reducción con NaBH_4 a -78°C obteniéndose el diol 14. La conversión de 14 en el correspondiente sistema divinílico fue completada en dos pasos a través del diseleniuro 15, el cual fue obtenido por tratamiento del diol 14 con *o*-nitrofenilselenocianato y tri-*n*-butilfosfina en THF. La eliminación oxidativa de 15 con H_2O_2 condujo al compuesto divinílico 16.



Parte Teórica

A continuación se llevó a cabo la formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona (*trans*). Por reacción del enolato lítico del compuesto **16** con PhSeCl se obtuvo la selenolactona **17** que al ser tratada con H₂O₂ 30% sufrió oxidación a selenóxido seguida de eliminación de ácido fenilselenénico, obteniéndose la lactona α,β insaturada (*trans*) **18**.

La epimerización de la selenolactona **17** en C₈ se consiguió mediante el siguiente proceso: Saponificación de la lactona con NaOH (aq) produjo la apertura del anillo, y la formación de un hidroxocarboxilato, el cual se trató con cloruro de mesilo y Et₃N, y posteriormente con una cantidad adicional de base que regeneró el anillo lactónico con inversión de C₈. Simultáneamente se produjo un cierto porcentaje de eliminación del grupo fenilselenilo para dar directamente la lactona α,β insaturada (*cis*) **20**.

3.2.1.- Ruptura del enlace C₂-C₃.

La transformación del anillo A del 3-cetoeudesmanólido **6a** en la agrupación divinílica característica de los elemanos requiere la ruptura del enlace entre los carbonos C₂ y C₃.

Esta ruptura se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Grieco y col.³³, por ozonolisis del compuesto con el doble enlace C₂-C₃. El proceso global implica dos pasos, la formación regioselectiva del doble enlace C₂-C₃ y la ozonolisis de dicho doble enlace.

a) Formación regioselectiva del doble enlace C₂-C₃.

En esta etapa se abordó la formación del doble enlace entre los carbonos C₂-C₃ a partir de la agrupación 3-oxo existente en el compuesto **6a**.

La formación del doble enlace a partir del carbonilo podía transcurrir hacia dos posiciones diferentes dependiendo del método y condiciones empleadas.

Dicha transformación se puede llevar a cabo por tratamiento directo de la cetona o alguno de sus derivados o bien a través de los alcoholes obtenidos por reducción de las mismas. Se pueden citar algunos ejemplos como la desoxigenación de cetonas con Zn y trimetilclorosilano³⁴, desoxigenación reductiva con NaBH₃CN de las tosílhidrazonas de cetonas α,β -insaturadas³⁵, deshidratación en medio ácido³⁶ o básico³⁷ de los alcoholes resultantes de la reducción de la cetona, o eliminación de haluros o sulfonatos de los alcoholes obtenidos por reducción de las cetonas.

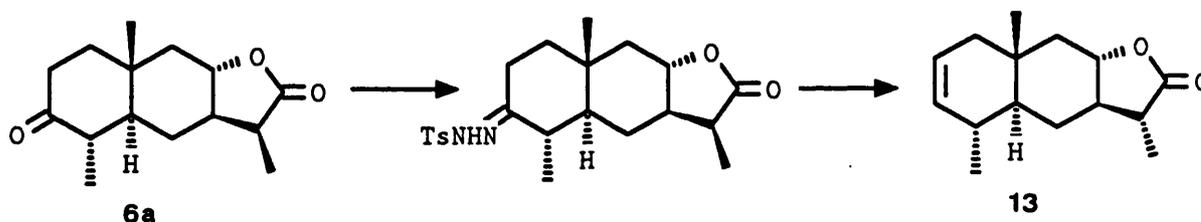
Quizás los procedimientos más utilizados son los que transcurren a través de sulfonilhidrazonas de las cetonas^{38,39} y los que implican la reducción a alcoholes y la posterior deshidratación, bien directamente o a través de algún derivado suyo. Estos últimos métodos generalmente conducen al alqueno con el doble enlace en la posición más sustituida, siendo inadecuados para nuestro propósito.

Sin embargo, la descomposición de las sulfonilhidrazonas³⁹ por eliminación del ion sulfinato de sus sales de litio, (reacción de Shapiro) generadas *in situ* por tratamiento con las bases correspondientes, permite llevar a cabo la transformación de cetonas en alquenos, en condiciones suaves y generalmente con formación del doble enlace menos sustituido.^{40,41}

Para llevar a cabo la reacción se pueden utilizar distintas bases entre las que destacan *n*-BuLi, MeLi y diisopropilamido de litio (LDA). En nuestro caso se utilizó LDA, que tiene la ventaja frente a otras bases nucleofílicas de no producir adición al carbonilo de lactona sino que en su lugar protege dicho carbonilo frente nucleófilos por formación de su enolato, el cual se reprotona posteriormente durante el tratamiento de la mezcla de reacción.

Así, la formación de la tosilhidrazona de la cetona **6a** se realizó por tratamiento con exceso de tosilhidrazina en benceno seco, en presencia de BF₃.Et₂O como catalizador. El disolvente se eliminó a presión reducida, y tras secar a vacío, el producto se caracterizó únicamente por su espectro de IR en el que no se observaba banda de cetona.

Por tratamiento de esta tosilhidrazona con LDA, primero a -78°C y después a 0°C se obtuvo con un rendimiento del 35% el alqueno **13**.



Este compuesto presenta en su espectro de IR bandas a 3000 (tensión C-H olefínico), 1750 (lactona) y 1645 (tensión C=C) cm⁻¹.

En el espectro de ¹H RMN de **13** (Tabla H-13) se observó un multiplete entre 5,4 y 5,6 ppm que integraba dos protones correspondiente a H₂ y H₃, y su espectro de ¹³C RMN (Tabla C-2) mostró la existencia de dos carbonos (CH) de tipo olefínico a 123,5 y 132,7 ppm, indicando la situación del doble enlace entre los carbonos C₂ y C₃.

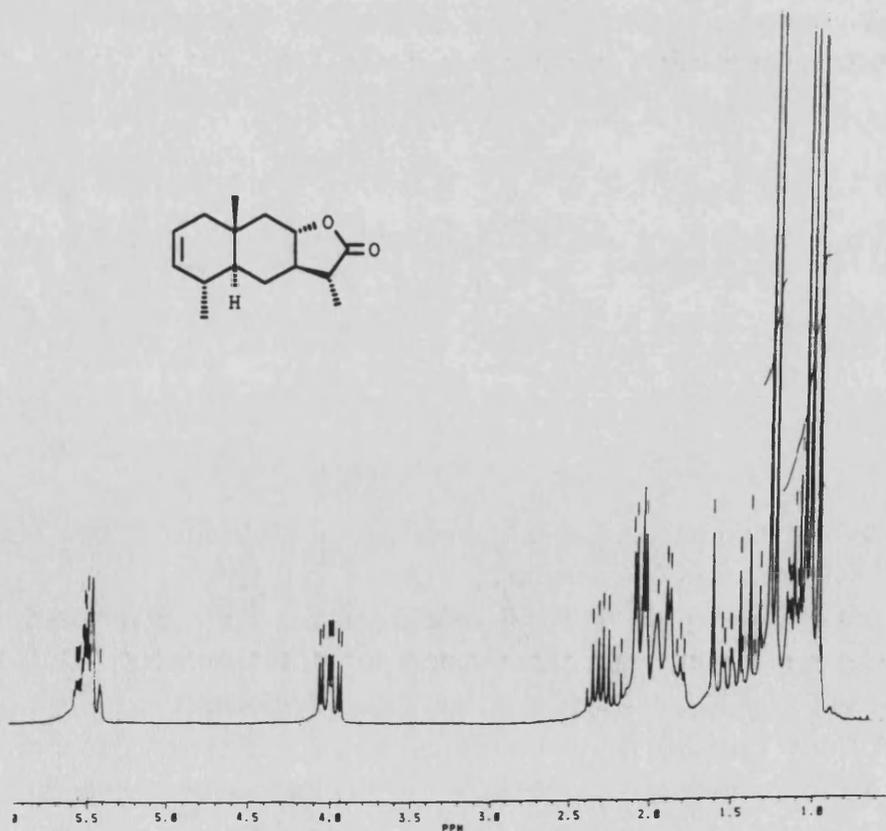
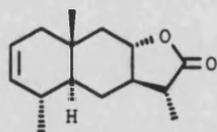
La formación del doble enlace se vio acompañada de la epimerización en el carbono C₁₁ como consecuencia de la reprotonación a 0°C del enolato lítico de la lactona por la cara β.

Este cambio en la configuración de C₁₁ se determinó por el desplazamiento

Parte Teórica

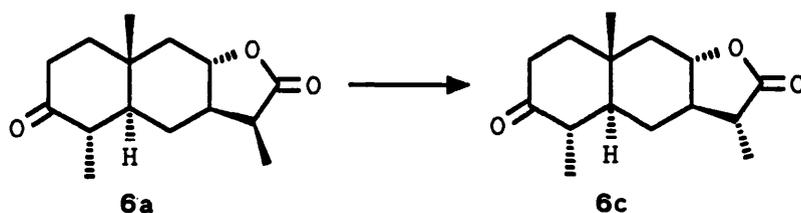
Tabla H-13. Espectro de ^1H RMN del producto 13

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,6-5,4	2H	m		H ₂ y H ₃
3,97	1H	ddd	3,5; 11,5 13,0	H ₈
2,27	1H	qd	7,0; 11,5	H ₁₁
2,03	1H	dd	3,5; 11,5	H _{9β}
2,1-1,7		m señales superp.		2H ₂ y H ₄
1,5-1,3		m superp. con H _{9α}		H ₇
1,35	1H	t	11,5	H _{9α}
1,21	3H	d	7,0	H ₁₃
1,00	3H	d	6,7	H ₁₅
1,2-0,9		m señales superp.		2H ₆ y H ₅
0,93	3H	s		H ₁₄



que sufre la señal de C₁₃ en el espectro de ¹³C RMN al pasar de la cetona **6a** (9,5 ppm) al alqueno **13** (12,5 ppm).

Con el fin de confirmar que esta epimerización se produce durante el tratamiento básico con LDA, la cetona **6a** se sometió al tratamiento de enolización a -78°C y reprotonación a 0°C en las mismas condiciones a las que había sido sometida su tosilhidrazona.



El producto **6c** resultante (91%) fue identificado como el epímero en C₁₁ del producto de partida **6a**.

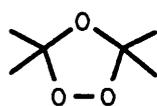
El espectro de IR de **6c** fue similar al de **6a**, sin embargo su espectro de ¹H RMN (Tabla H-6c) fue diferente, detectándose un desplazamiento hacia campo más alto del protón H₁₁, que aparece como un doble cuadruplete a 2,55 δ (dq, J = 7,2 y 14,0 Hz) indicando la disposición 11βH (axial) y por lo tanto la epimerización de C₁₁.

Por otra parte, en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-2) se observó un desplazamiento en la señal del metilo C₁₃ desde 9,5 ppm en el producto **6a** (Tabla C-1) a 12,5 ppm en **6c** (Tabla C-2), desplazamiento que también se observaba en el producto **13**, indicando que en ambos el carbono C₁₁ se ha epimerizado, y que el metilo C₁₃ se encuentra dirigido hacia la cara α de la molécula.

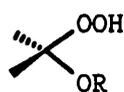
b) Ozonólisis reductiva del enlace C₂-C₃.

La ozonólisis es un método muy utilizado para la ruptura de dobles enlaces que transcurre en condiciones extremadamente suaves, normalmente a temperaturas de -78°C o incluso más bajas, en disolución diluída y en ausencia de bases o ácidos.

El tratamiento de alquenos con O₃ conduce a una especie intermedia cuya naturaleza depende de las características del disolvente empleado, y que en el caso de disolventes inertes parece tratarse de un ozónido secundario XXXVIa, mientras que en



XXXVIa



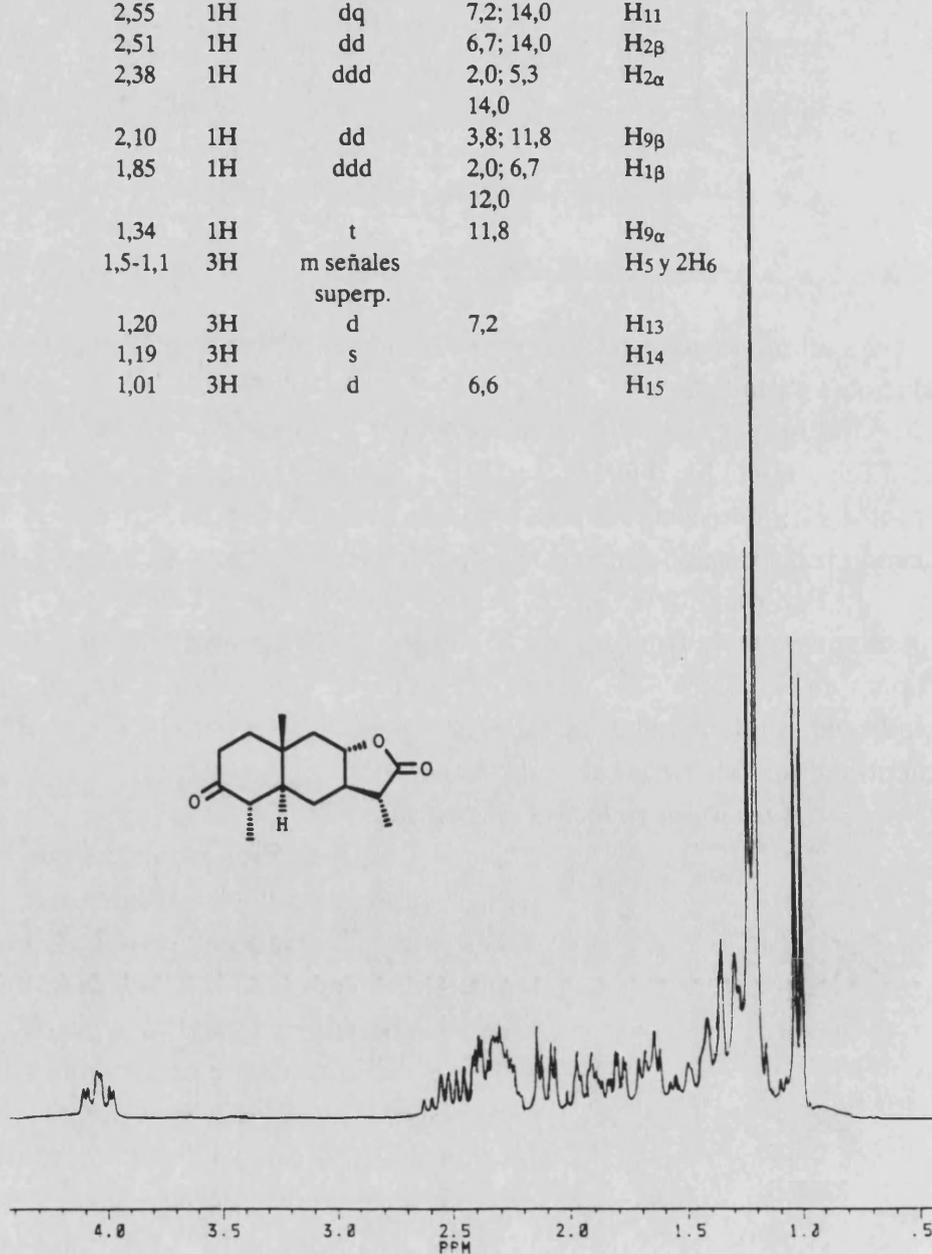
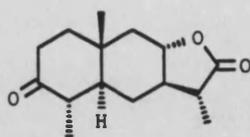
XXXVIb

Parte Teórica

disolventes próticos posee estructura de alcohidroxiperóxido XXXVIb.

Tabla H-6c. Espectro de ^1H RMN del producto 6c

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,03	1H	dt	3,8; 11,8	H ₈
2,55	1H	dq	7,2; 14,0	H ₁₁
2,51	1H	dd	6,7; 14,0	H _{2β}
2,38	1H	ddd	2,0; 5,3 14,0	H _{2α}
2,10	1H	dd	3,8; 11,8	H _{9β}
1,85	1H	ddd	2,0; 6,7 12,0	H _{1β}
1,34	1H	t	11,8	H _{9α}
1,5-1,1	3H	m señales superp.		H ₅ y 2H ₆
1,20	3H	d	7,2	H ₁₃
1,19	3H	s		H ₁₄
1,01	3H	d	6,6	H ₁₅



Una vez finalizada la reacción de ozonólisis, el intermedio puede someterse a diferentes tratamientos que conducen a distintos tipos de productos finales: ácidos, cetonas, aldehídos o alcoholes.

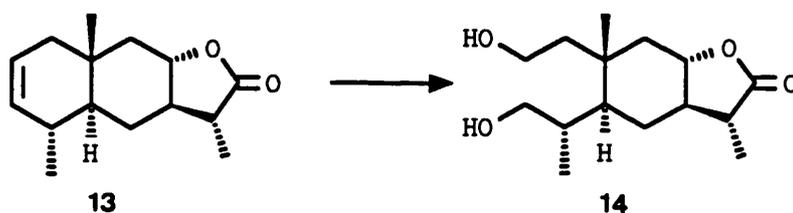
- Los ácidos se obtienen por tratamiento hidrolítico (por ej. NaHCO_3 ⁴² o en condiciones oxidativas con H_2O_2 ⁴³), acompañados de las correspondientes cetonas en el caso de dobles enlaces trisustituídos.

- Por tratamiento reductor con Zn-AcOH ⁴⁴ o dimetildisulfuro⁴⁵ se obtienen los correspondientes aldehídos y cetonas.

- La reducción con hidruros complejos (NaBH_4 y LiAlH_4) conduce a los correspondientes alcoholes.

El NaBH_4 tiene la ventaja frente al LiAlH_4 de poderse utilizar en disolventes práticos, y fue el elegido en nuestra secuencia ya que no reduce ésteres ni lactonas en las condiciones usuales.

En nuestro caso llevamos a cabo la ozonólisis burbujeando una corriente de oxígeno enriquecido en ozono a través de una disolución del producto en $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ o $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$ enfriada a -78°C , seguida de un tratamiento reductor con exceso de NaBH_4 primero a -78°C , y aumentando posteriormente la temperatura a 0°C .



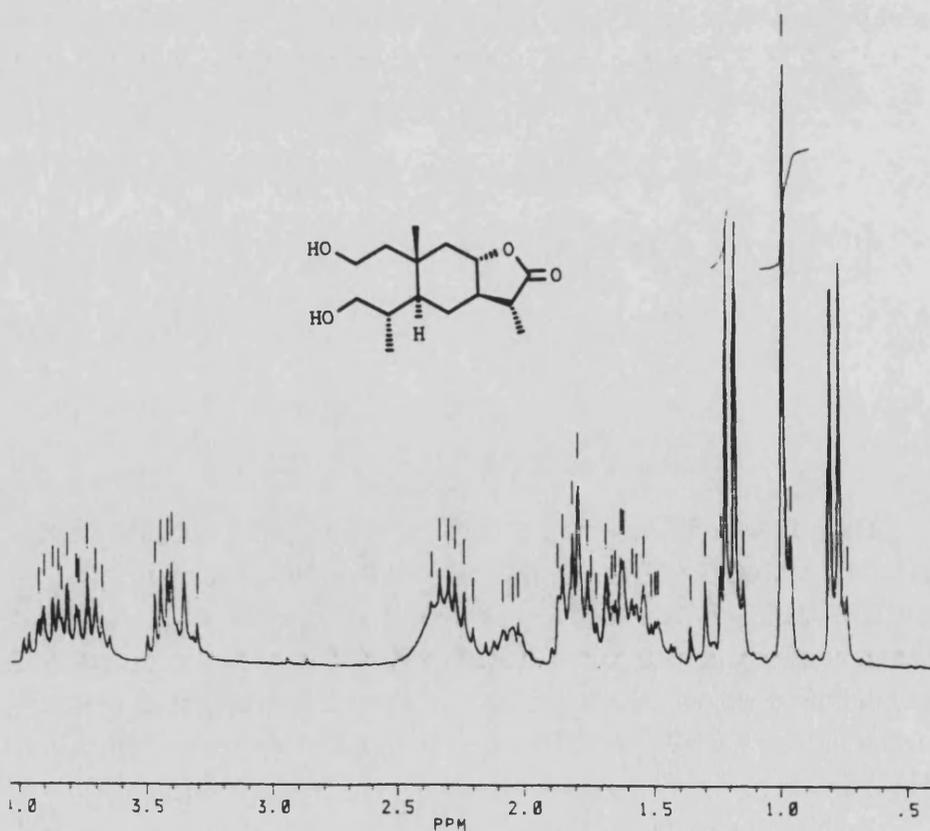
Cuando se empleó $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$ el rendimiento del diol 14 fue del 68%, mientras que en $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ se obtuvo un 86%. El espectro de IR de 14 mostró bandas a $3350\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ y 1040 y 1000 cm^{-1} de tensión O-H y C-O de alcohol respectivamente. En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-14) no se observaron señales de protones olefínicos en la zona entre 4,4-5,9 ppm mientras que aparecieron señales superpuestas entre 3,3 y 3,9 ppm correspondientes a hidrógenos con un grupo oxigenado en α (2H_2 , 2H_3 y H_8).

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-2) aparecen dos señales de tipo CH_2 a 58,0 y 66,8 ppm debidas a C_2 y C_3 unidos a sendos grupos hidroxilo.

Parte Teórica

Tabla H-14. Espectro de ^1H RMN del producto 14

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
3,89	1H	dt	4,3; 10,8	H ₈
3,8-3,6		m superp. con H ₈		2H ₂
3,43	1H	dd	3,4; 10,4	H ₃
3,33	1H	t	10,4	H _{3'}
2,4-2,2		señal ancha superp. con H ₁₁		2OH
2,27	1H	qd	6,8; 12,2	H ₁₁
1,19	3H	d	6,8	H ₁₃
0,98	3H	s		H ₁₄
0,78	3H	d	6,9	H ₁₅



3.2.2.- Formación de la agrupación divinílica.

La agrupación divinílica característica de los elemanos debía obtenerse por eliminación de los grupos hidroxilo situados sobre C₂ y C₃.

Dadas las características de nuestro sustrato una deshidratación directa de estos alcoholes en un medio fuertemente ácido era inadecuada, siendo conveniente llevar a cabo la eliminación de una forma indirecta.

Algunos métodos indirectos consisten en la transformación en haluros o sulfonatos y su eliminación en medio básico o la eliminación termolítica de ciertos derivados tales como acetatos o S-metilxantatos.⁴⁶

También se ha descrito la deshidratación en una sola etapa con POCl₃-piridina o SOCl₂-piridina que se ha aplicado ampliamente en la deshidratación de alcoholes secundarios o terciarios en el campo de los esteroides.¹⁷

Sin embargo, la mayoría de estos procedimientos requieren medios básicos y temperaturas considerablemente elevadas.

Los reactivos orgánicos de selenio permiten la eliminación indirecta de alcoholes en condiciones muy suaves.

El método implica la transformación del alcohol o alguno de sus derivados en los correspondientes alquilarilseleniuros que por oxidación se convierten en selenóxidos los cuales experimentan una fácil eliminación (generalmente a temperatura ambiente) dando alquenos.

Debido a la suavidad de este método decidimos emplearlo en nuestra secuencia. La eliminación se produce en dos pasos.

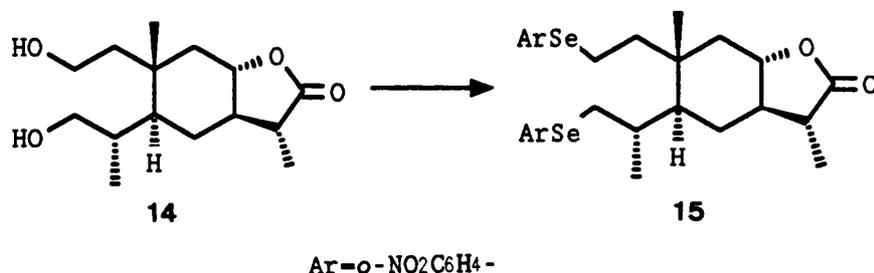
a) Obtención del arilselenuro 15

Los alcoholes pueden transformarse en los correspondientes alquilarilseleniuros por reacción de sus mesilatos⁴⁷ o tosilatos⁴⁸ con ArSe⁻ (generado por reducción de un diseleniuro con NaBH₄) o por reacción directa con arilselenociantos-tri-*n*-butilfosfina⁴⁹ o N-fenilselenoftalimida-tri-*n*-butilfosfina⁵⁰ en THF y/o piridina. Estos dos últimos reactivos permiten la conversión directa en una sola etapa y evitan la necesidad de transformar el alcohol en su derivado.

Así pues, el tratamiento del diol 14 a temperatura ambiente con *o*-NO₂C₆H₄SeCN y *n*-Bu₃P (2,4 equivalentes, 4,8 moles de cada reactivo por mol de diol) proporcionó con un alto rendimiento (93%) el diseleniuro 15.

Es de destacar el alto rendimiento con el que se obtiene el diseleniuro en este caso, a diferencia de lo que ocurre con otros 1,2-diol-eleman-6,12-óolidos en los cuales el diseleniuro se obtiene junto con el monoseleniuro en C₂^{8a} o no se obtiene en absoluto.³³ Este hecho podría estar relacionado con algún impedimento de tipo estérico que ofrecería el anillo lactónico cerrado por C₆ y que no existe en nuestro sustrato.

Parte Teórica



En el espectro de IR del compuesto **15** no se apreció banda de tensión OH de alcohol, y sí aparecieron bandas a 1510 y 1340 cm^{-1} (tensión asimétrica y simétrica de grupo NO_2) así como las señales características debidas a anillos aromáticos.

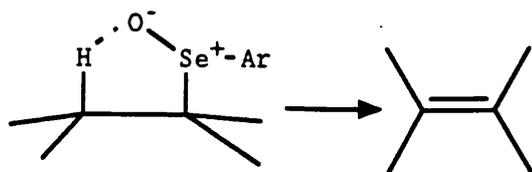
En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-15) se observa el desplazamiento a campo más alto de las señales correspondientes a los hidrógenos unidos a los carbonos C_2 y C_3 como consecuencia de la sustitución del grupo hidroxilo por $\text{ArSe}-$, que aparecen entre $2,6$ y $3,1$ ppm y la presencia de un multiplete complejo ($7,1-7,5\ \delta$, 6H) y dos dobletes ($8,11$ y $8,22\ \delta$, 2H , $J = 8\text{ Hz}$) de los protones del anillo aromático.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-2) cabe destacar que las señales correspondientes a C_2 y C_3 ($34,5$ y $40,1$ ppm) han experimentado un desplazamiento significativo hacia campos más altos respecto a la posición que ocupaban en el diol **14** ($58,0$ y $66,8$ ppm).

b) Oxidación-eliminación de seleniuros. Formación de la agrupación divinílica.

La oxidación de seleniuros a selenóxidos se puede llevar a cabo con varios agentes oxidantes: NaIO_4 , perácidos, ozono o H_2O_2 , siendo este último el más utilizado.⁵¹

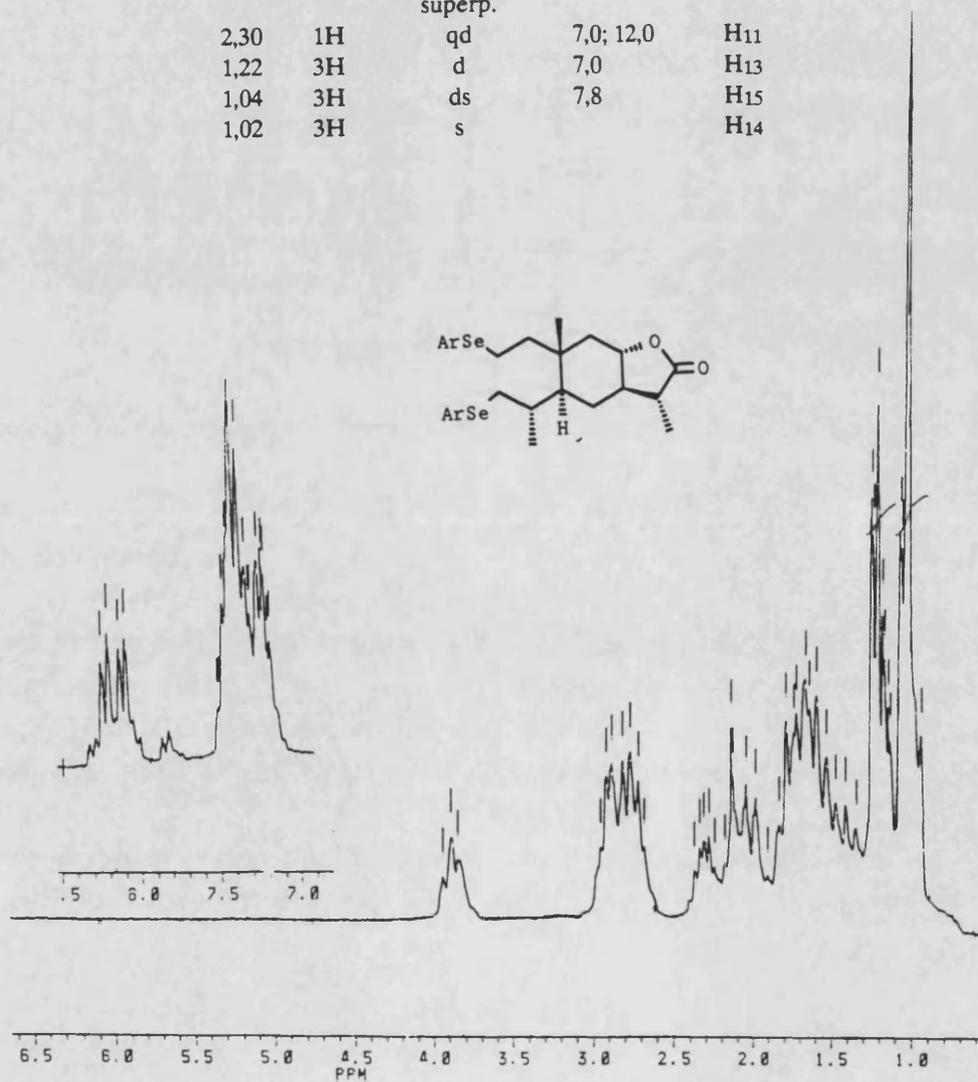
La oxidación suele llevarse a cabo a temperatura baja y la fragmentación del selenóxido tiene lugar dejando que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. Esta fragmentación es un proceso de eliminación *syn*, siendo el alqueno y el ácido arilselenénico (ArSeOH) los productos iniciales de la eliminación.



Los ácidos arilselenénicos son capaces de adicionarse sobre el doble enlace formado para dar β -hidroxiseleniuros⁵² produciendo una merma en los

Tabla H-15. Espectro de ^1H RMN del producto 15

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
8,22	1H	d	8,0	ArH (o a NO ₂)
8,11	1H	d	8,0	ArH (o a NO ₂)
7,5-7,1	6H	m señales superp.		ArH(m,p a NO ₂)
3,89	1H	t	10,0	H ₈
3,1-2,6	4H	m señales superp.		2H ₂ y 2H ₃
2,30	1H	qd	7,0; 12,0	H ₁₁
1,22	3H	d	7,0	H ₁₃
1,04	3H	ds	7,8	H ₁₅
1,02	3H	s		H ₁₄

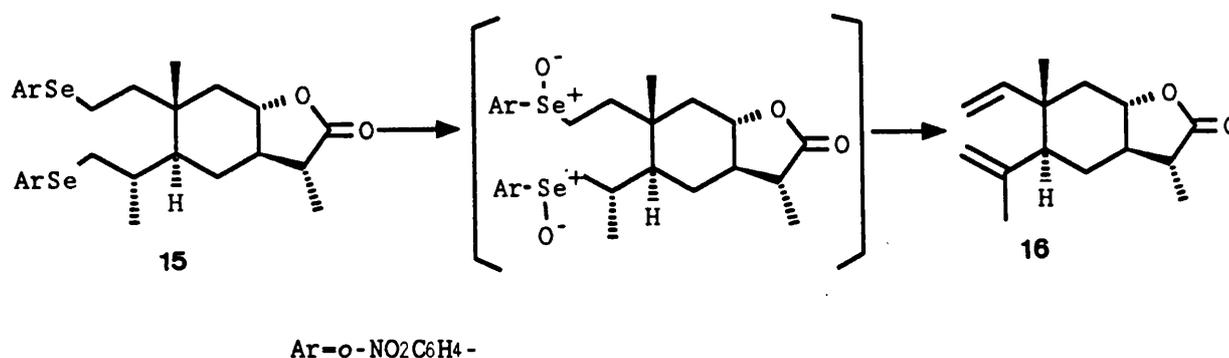


Parte Teórica

rendimientos de la eliminación. Para evitar este problema se utiliza un exceso de oxidante que provoca la oxidación del ácido arilselenénico a ácido arilselenínico (ArSeO_2H), el cual no se adiciona sobre dobles enlaces.

La presencia de sustituyentes electron-atrayentes en el anillo aromático⁵³ produce un aumento en la velocidad de eliminación y en los rendimientos, de ahí que se haya recomendado el uso de arilselenocianatos con grupos electron-atrayentes en el anillo aromático, destacando el uso de *o*-nitrofenilselenocianato.⁵⁴

El tratamiento del diseleniuro **15** con H_2O_2 en THF a 0°C , seguida de eliminación del selenóxido a temperatura ambiente permitió obtener con un 53% de rendimiento el elemanólido **16**.



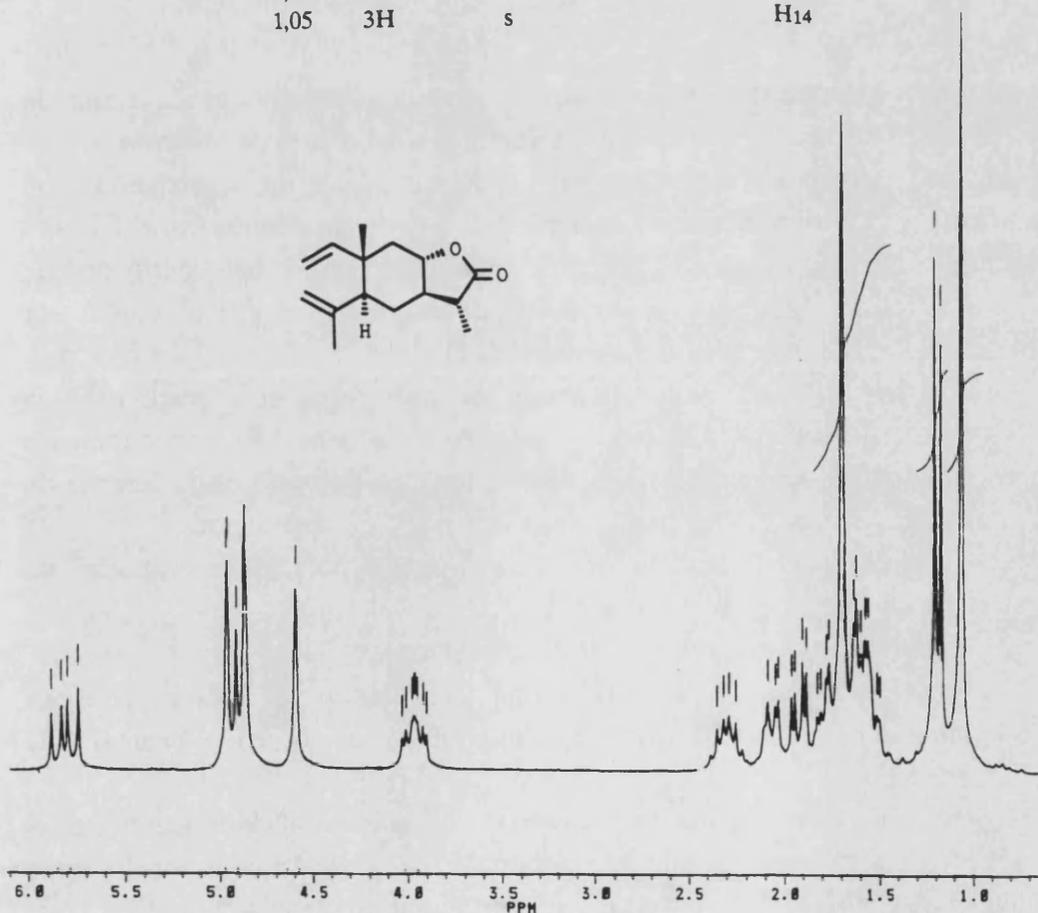
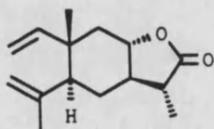
En su espectro de IR aparecen las absorciones típicas de las agrupaciones vinílicas: $3060, 1640, 990, 920$ y 900 cm^{-1} .

El espectro de ^1H RMN (Tabla H-16) presentaba un doble doblete a $5,83\ \delta$ ($J = 10,9$ y $17,2$ Hz) asignable al protón H_1 de un sistema vinílico, dos dobletes a $4,96\ \delta$ ($1\text{H}, J = 10,9$ Hz) y $4,93\ \delta$ ($1\text{H}, J = 17,2$ Hz) que acoplan con el anterior (H_2 y H_2') y dos singletes a $4,89$ y $4,61\ \delta$ correspondientes a los dos protones H_3 . También se observa un doble doblete debido a H_5 a $2,09\ \delta$ ($1\text{H}, J = 3,3$ y $11,3$ Hz) con constantes de acoplamiento axial-axial y axial-ecuatorial que indican la posición axial de H_5 y por tanto confirman la disposición *trans* de las cadenas sobre C_5 y C_{10} , y la fusión de anillos *trans* en el compuesto **6a** (apartado 1 de la tesis).

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-2), la formación de la agrupación divinílica se pone de manifiesto por la aparición de cuatro carbonos olefínicos a $111,7$ (CH_2), $113,7$ (CH_2), $145,1$ (C_q) y $148,1$ (CH) ppm.

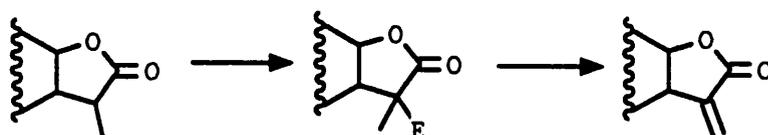
Tabla H-16. Espectro de ^1H RMN del producto 16

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,83	1H	dd	10,9; 17,2	H ₁
4,96	1H	d	10,9	H ₂
4,93	1H	d	17,2	H _{2'}
4,89	1H	s ancho		H ₃
4,61	1H	s ancho		H _{3'}
3,98	1H	ddd	3,9; 10,0 12,0	H ₈
2,31	1H	qd	6,9; 12,0	H ₁₁
2,09	1H	dd	3,3; 11,3	H ₅
1,95	1H	dd	3,9; 12,0	H _{9β}
1,69	3H	s		H ₁₅
1,9-1,5		m señales superp. con H ₁₅		2H ₆ , H ₇ y H _{9α}
1,18	3H	d	6,9	H ₁₃
1,05	3H	s		H ₁₄



3.2.3. Formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona a partir de α -metil- γ -lactonas.

Los métodos para introducir el doble enlace exometilénico conjugado con el carbonilo, a partir de α -metil- γ -lactonas consisten básicamente en captar el enolato de la lactona (generada por tratamiento con una base fuerte, poco nucleofílica) con un grupo electrofílico, susceptible de ser eliminado posteriormente para dar el doble enlace en la posición *exo*.



Pueden utilizarse distintos reactivos electrófilos, por lo que la etapa de eliminación se puede llevar a cabo empleando diferentes condiciones de reacción.

Algunos ejemplos utilizados con éxito, emplean la bromación con trifenilmetil litio y 1,2-dibromoetano seguido de deshidrobromación con DBN;⁵⁵ eliminación pirolítica del benzoato obtenido por tratamiento con peróxido de benzoílo,⁵⁵ o la eliminación térmica de óxidos de α -fenilsulfenil lactonas obtenidas por tratamiento del enolato de la lactona con disulfuro de difenilo.⁵⁶

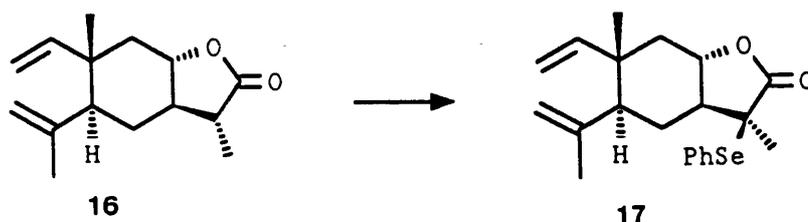
Grieco y col.⁴² han desarrollado un método para la formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona utilizando derivados de selenio. El procedimiento transcurre en condiciones muy suaves, y es uno de los más utilizados en la síntesis de lactonas sesquiterpénicas para la formación de la agrupación exometilénica.^{8a,8b,33,57,58} La secuencia implica la formación de una α -arilselenolactona, seguida de oxidación-eliminación del sustituyente de selenio.

a) Obtención del α -selenoderivado de la lactona.

En general, la introducción del grupo fenilselenilo se lleva a cabo por reacción del enolato de la lactona con difenildiseleniuro o cloruro o bromuro de fenilselenilo, siendo estos dos últimos más reactivos que el primero.

La base más comúnmente empleada para la enolización de la lactona es el LDA, aunque también se ha descrito la utilización de otras bases como *N*-isopropilciclohexilamiduro de litio⁵⁹ o bis-trimetilsililamiduro de litio.⁶⁰

En nuestro caso, la reacción se llevó a cabo por tratamiento del enolato del compuesto divinílico **16** (generado a -78°C con LDA), con PhSeCl en exceso, utilizando THF-HMPA como disolvente.



La reacción no fue completa y por cromatografía de columna se pudo separar el producto de partida que no había reaccionado (17%) y la fenilselenolactona **17** (65% respecto producto consumido).

En el espectro de IR podemos destacar las bandas a 760 y 710 cm^{-1} que indican la presencia de un anillo aromático monosustituído.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-17), además de los dos multipletes complejos entre $7,2$ - $7,5\ \delta$ y un doble doblete a $7,62\text{ ppm}$ (2H , $J = 1,5$ y $7,0\text{ Hz}$) correspondiente a los protones del anillo aromático, se observa la señal correspondiente al metilo C_{13} que aparece como un singlete a $1,74\ \delta$ (3H).

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-2) se observa la aparición de una señal a $49,3\text{ ppm}$ de carbono cuaternario asignable a C_{11} , el desplazamiento de la señal correspondiente a C_{13} ($22,5\text{ ppm}$) así como la aparición de cuatro señales debidas a carbono de anillo bencénico ($124,3$, $129,0$, $129,6$ y $138,1$).

b) Oxidación a selenóxido y eliminación.

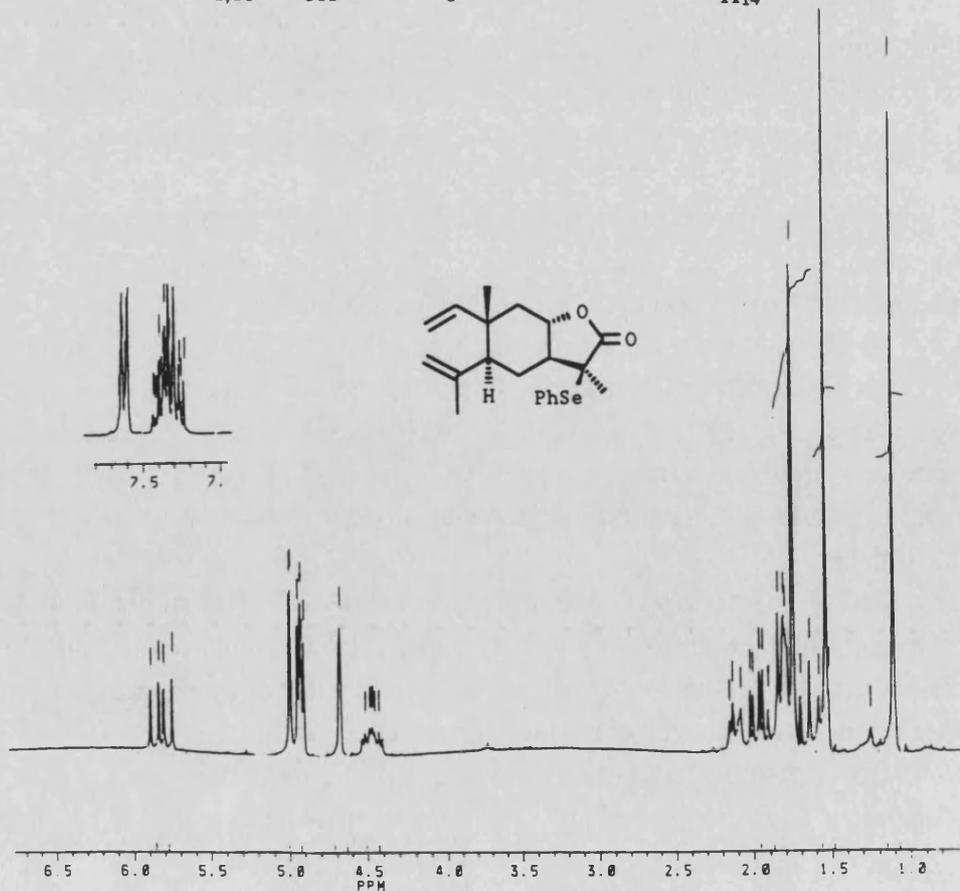
La oxidación de seleniuro a selenóxido puede llevarse a cabo con distintos reactivos, siendo el H_2O_2 el más utilizado. Una vez formado el selenóxido a baja temperatura, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, con lo cual experimenta la eliminación de ácido fenilselenénico dando lugar a la formación de un doble enlace.

La regioselectividad en la formación del doble enlace depende de la relación entre el grupo PhSe y el hidrógeno en α que va a ser eliminado, y está determinada por el hecho de que la eliminación de selenóxidos ocurre de forma *syn*, lo cual implica que ambos deben estar situados en el mismo lado de la molécula.

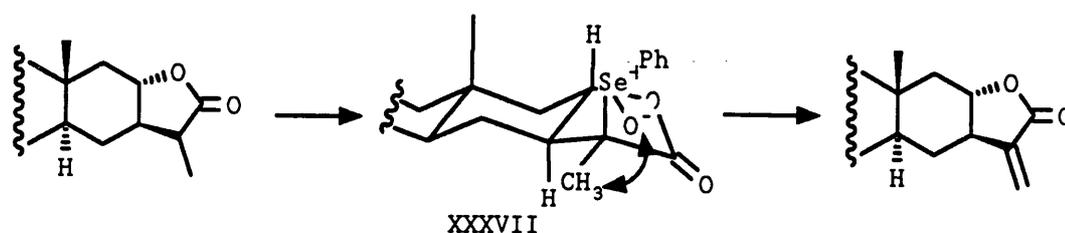
En el caso de 8,12-eudesmanólidos y 8,12-elemanólidos con fusión *trans* del anillo lactónico, el grupo fenilselenilo entra en la posición contigua al grupo carbonilo

Tabla H-17. Espectro de ^1H RMN del producto 17

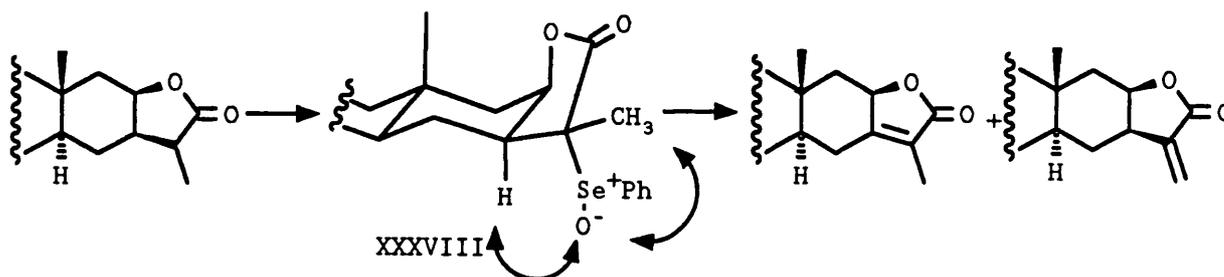
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,62	1H	dd	1,5; 7,0	ArH (o)
7,5-7,2	4H	m		ArH(m y p)
5,82	1H	dd	10,9; 17,3	H ₁
4,96	1H	d	10,9	H ₂
4,94	1H	d	17,3	H _{2'}
4,92	1H	s ancho		H ₃
4,67	1H	s ancho		H _{3'}
4,46	1H	ddd	3,8; 9,8 11,9	H ₈
2,12	1H	dd	4,6; 10,0	H ₅
1,97	1H	dd	3,8; 11,9	H _{9β}
1,85-1,75		m señales superp.		2H ₆ y H ₇
1,74	3H	s		H ₁₄
1,63	1H	t	11,9	H _{9α}
1,52	3H	s		H ₁₃
1,10	3H	s		H ₁₄



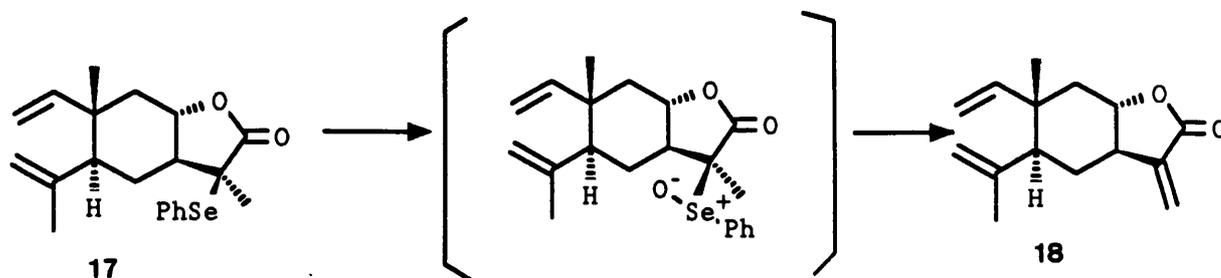
desde la cara superior (β) XXXVII por lo que la reacción de eliminación solo puede ocurrir hacia el carbono C₁₃ para dar el compuesto con el doble enlace exometilénico.



En cambio, si la fusión de anillos es *cis*, el grupo fenilselenilo se introduce por la cara α XXXVIII, obteniéndose en la eliminación una mezcla de isómeros de posición.¹²



Así, por tratamiento de la selenolactona 17 con H₂O₂ 30% a 0°C y eliminación a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto 18 con un rendimiento del 85%.

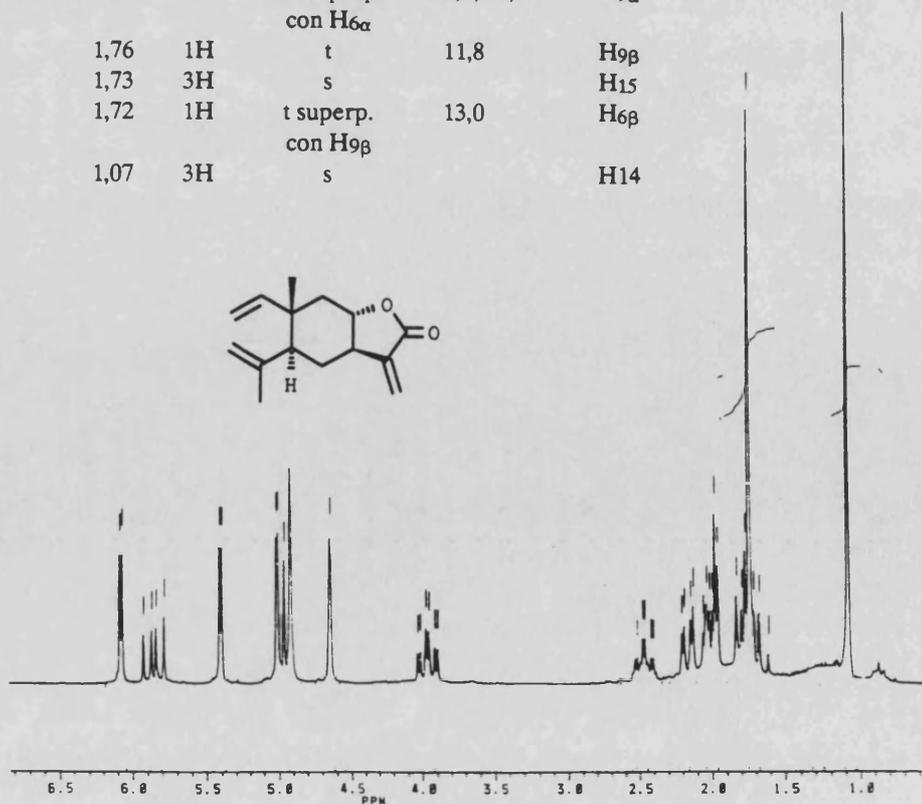


Parte Teórica

La formación del grupo exometileno se puso de manifiesto por la aparición en la zona de protones olefinicos del espectro de ^1H RMN (Tabla H-18) de dos nuevos dobletes a 6,06 δ (1H, $J = 3,0$ Hz) y 5,39 δ (1H, $J = 3,0$ Hz) debidos a los protones H₁₃, y en el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-2) dos carbonos a 141,1 δ (C_q) y 120,9 δ (CH₂) correspondientes a C₁₁ y C₁₃ respectivamente.

Tabla H-18. Espectro de ^1H RMN del producto 18

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,06	1H	d	3	H ₁₃
5,84	1H	dd	10,9; 17,6	H ₁
5,39	1H	d	3	H _{13'}
4,97	1H	d	10,9	H ₂
4,95	1H	d	17,6	H _{2'}
4,90	1H	s ancho		H ₃
4,63	1H	s ancho		H _{3'}
3,95	1H	dt	3,7; 11,8	H ₈
2,46	1H	qt	3,0; 11,8	H ₇
2,15	1H	dd	3,5; 12,5	H ₅
2,00	1H	dt	3,5; 13,0	H _{6α}
1,98	1H	dd superp. con H _{6α}	3,7; 11,8	H _{9α}
1,76	1H	t	11,8	H _{9β}
1,73	3H	s		H ₁₅
1,72	1H	t superp. con H _{9β}	13,0	H _{6β}
1,07	3H	s		H ₁₄

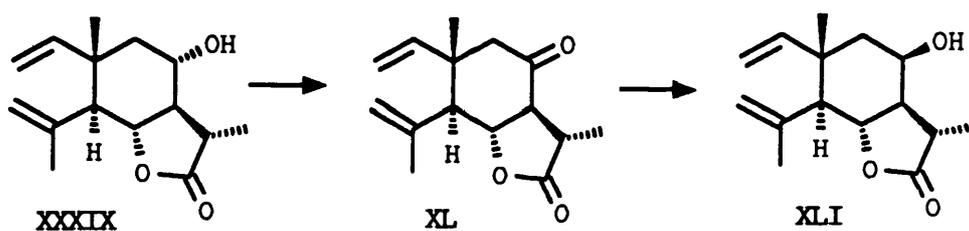


3.2.4. Epimerización del carbono C₈.

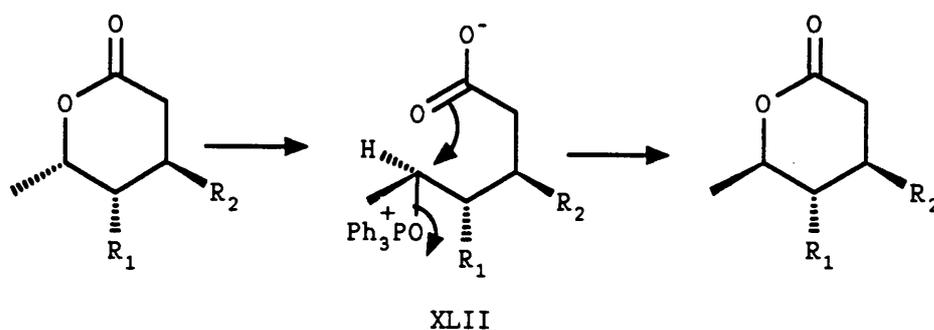
La obtención del compuesto **20** implicaba la epimerización del carbono C₈ en alguna etapa de la secuencia sintética.

Existen diferentes procedimientos para la inversión de un carbono que soporta un grupo hidroxilo. La mayoría transcurren a través de un intermedio plano por acercamiento del reactivo desde la cara menos impedida o bien por reacciones de tipo S_N2.

Un ejemplo del primer tipo lo constituye la inversión del carbono C₈ en la (+)-temisina **XXXIX**,^{8a} que transcurre a través de la 8-cetolactona **XL** obtenida por oxidación de la (+)-temisina con el reactivo de Collins y su posterior reducción con LiAlH(*t*-BuO)₃. El acercamiento del hidruro voluminoso por la cara menos impedida de la molécula conduce al alcohol **XLI** con el grupo hidroxilo en posición axial.



Del segundo tipo, son de destacar los métodos basados en el procedimiento descrito por Mitsunobu y col.^{61,62} para la formación de ésteres y lactonas en el que la inversión del grupo que soporta el grupo OH se produce por ataque nucleofílico de un grupo carboxilato sobre una forma activada del alcohol, mediante una reacción S_N2.

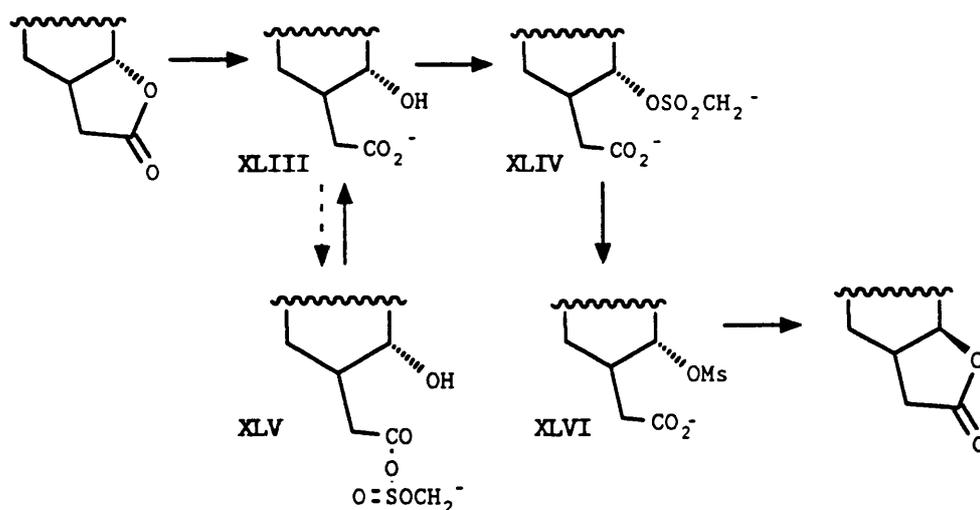


Parte Teórica

La activación del alcohol se realiza por tratamiento con Ph_3P /azodicarboxilato de dietilo^{61,62}, Ph_3P /cetomalonato de dietilo⁶³ o Ph_3PO /anhidrido tríflico⁶⁴.

Cada una de estas combinaciones forma una especie activa capaz de transformar el grupo hidroxilo en un intermedio alcoxifosfonio XLII que es desplazado con inversión por el carboxilato.

Lansbury y col.⁶⁵ han llevado a cabo una modificación de este método provocando el ataque nucleofílico del carboxilato sobre un mesilato. Los autores proponen el siguiente mecanismo: El hidroxicarboxilato resultante de la saponificación de la lactona se trata con MsCl y Et_3N en THF, con lo cual el sulfeno reacciona tanto con el grupo hidroxilo como con el carboxilato, pero mientras que la reacción con el carboxilato es reversible, no lo es con el hidroxilo. La adición de más base provoca el cierre de la lactona por desplazamiento nucleofílico del carboxilato sobre el grupo mesilo. Todas las etapas de la secuencia transcurren en el mismo matraz de reacción.



El momento oportuno para llevar a cabo la epimerización de C_8 en nuestra secuencia vino determinado por nuestra decisión de formar la agrupación α -metileno- γ -lactona mediante derivados de selenio.

La epimerización de C_8 antes de introducir el grupo fenilselenilo no era aconsejable, ya que la introducción de dicho grupo en la lactona con fusión *cis*, se produciría por la cara α de la molécula y la posterior oxidación eliminación del seleniuro conduciría a una mezcla de lactonas α,β -insaturadas con predominio del compuesto con el doble enlace endocíclico.

Tampoco parecía prudente llevar a cabo la epimerización sobre la lactona

insaturada **18**, ya que en las condiciones básicas necesarias para la apertura de la lactona se podrían producir reacciones de adición 1,4 y polimerización.

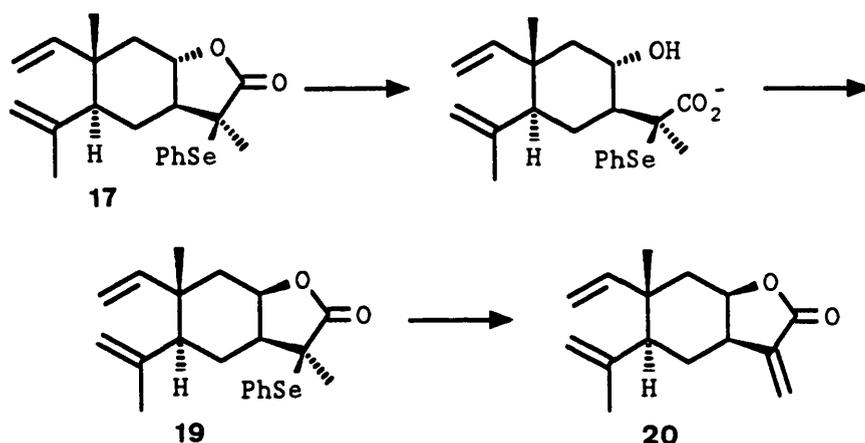
Por este motivo se decidió llevar a cabo la inversión de C₈ sobre la fenilselenolactona **17** en la que el grupo fenilselenilo se encuentra en la disposición adecuada.

De los métodos indicados anteriormente para la inversión de C₈, el de oxidación-reducción no es utilizable en presencia de derivados de selenio, ya que se produciría su oxidación y descomposición.

Por otra parte el procedimiento de Mitsunobu falla en la transformación *trans-cis* de γ -lactonas, debido a que el hidroxiderivado formado en la apertura del anillo de lactona cierra de nuevo a una velocidad superior a la de la reacción del hidroxilo con el aducto de azoéster-Bu₃P.⁶⁵

En cambio, la modificación de Lansbury ha sido utilizada con éxito en γ -lactonas.

La selenolactona **17** se sometió a las condiciones (*one pot*) de saponificación, mesilación y cierre del anillo.



La mezcla de reacción se purificó por CCF preparativa separándose tres bandas: De la menos polar se recuperó producto de partida **17** (30%). De la franja intermedia se aisló una mezcla (13%) que contenía pequeñas cantidades de los productos **18** y **20** y como producto mayoritario la selenolactona epimerizada en C₈ **19** que se identificó por la existencia de un cuadruplete a 4,70 ppm (1H, J = 4,8 Hz) correspondiente a H₈, un multiplete entre 7,2 y 7,4 ppm y un doble doblete a 7,74 ppm (1H, J = 1,8 y 7,5 Hz) debido a los protones aromáticos y un singlete a 1,55 ppm (3H) debido a H₁₃.

Parte Teórica

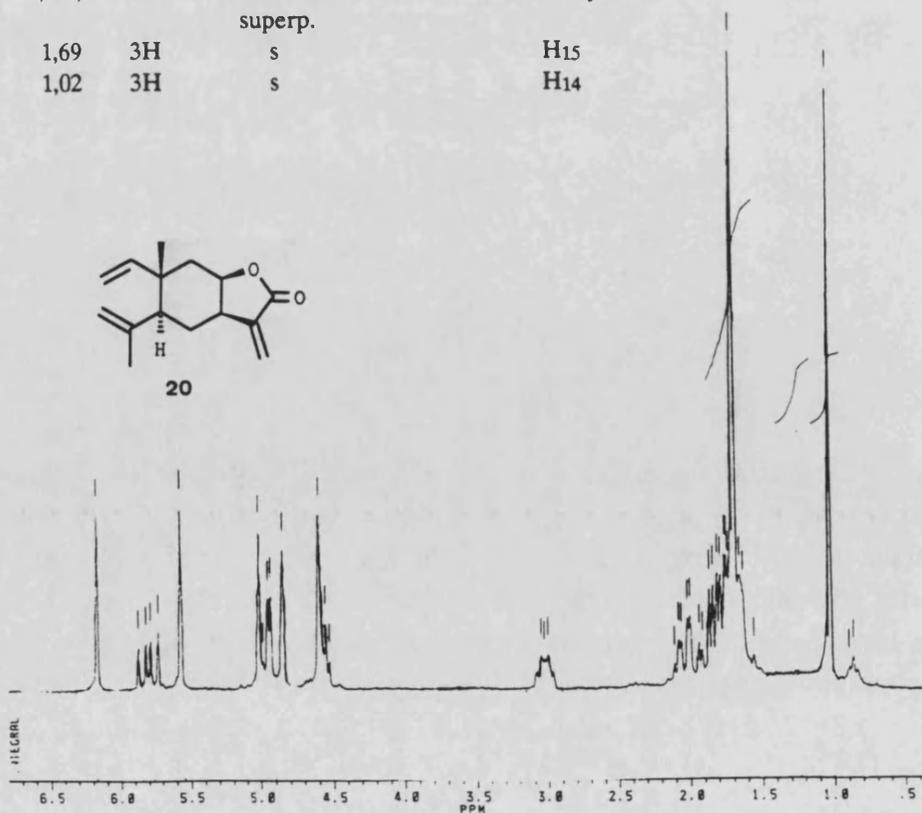
La franja más polar proporcionó la lactona insaturada con fusión de anillo *cis* **20** con un rendimiento del 33%.

El espectro de IR de **20** muestra las bandas características de un grupo $C=CH_2$ conjugado con carbonilo a 900 y 820 cm^{-1} .

El espectro de ^1H RMN (Tabla H-20) presenta, además de las señales

Tabla H-20. Espectro de ^1H RMN del producto **20**

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,16	1H	s ancho		H13
5,79	1H	dd	10,5; 17,6	H1
5,56	1H	s ancho		H13'
4,97	1H	d	17,6	H2
4,96	1H	d	10,5	H2'
4,84	1H	s ancho		H3
4,59	1H	s ancho		H3'
4,55	1H	t superp. con H3	5,9	H8
3,02	1H	dt	5,9; 10,5	H7
2,03	1H	dd	3,5; 12,3	H5
2,0-1,5	4H	m señales superp.		2H6 y 2H9
1,69	3H	s		H15
1,02	3H	s		H14



características del sistema de elema-1,3-dieno, dos singletes a 6,16 y 5,56 δ correspondientes a los dos protones H₁₃ del grupo exometileno y un triplete a 4,55 δ (1H, J = 5,9 Hz) correspondiente al protón situado en 8 α . También cabe señalar el desplazamiento que sufre H₈ hacia campos más bajos respecto a su isómero **18** así como la disminución en el valor de la constante de acoplamiento J₇₋₁₃, como es habitual al pasar de una *trans* a una *cis* lactona.

Los datos de ¹H RMN del compuesto **20** sintético fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía para el producto natural.²³ La misma concordancia se observó entre los datos de ¹³C RMN de **20** con los del compuesto racémico sintético,²⁹ confirmándose de esta forma la estructura propuesta para el producto natural.

Tabla C-2. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos **6c**, **13-18**, **20**.

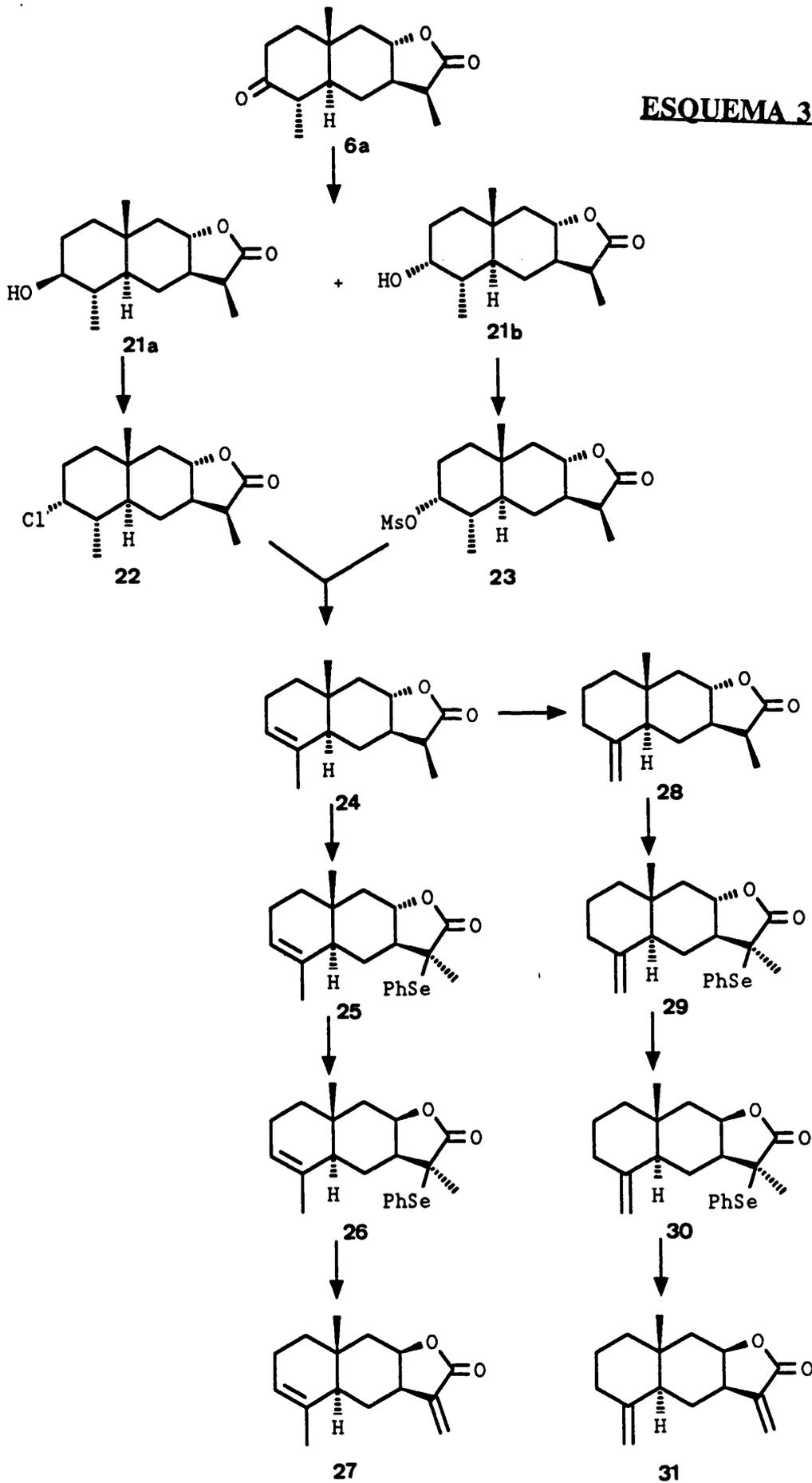
	6c	13	14	15^A	16	17^A	18	20
C1	37,1	44,1	43,9	19,9	148,1	147,7	147,9	148,1
C2	43,9	123,5 ^a	58,0 ^a	34,5 ^a	111,1	111,2	111,3	111,2
C3	211,1	132,7 ^a	66,8 ^a	40,1 ^a	113,7	113,9	113,9	112,9
C4	51,0	47,9	41,8	47,5	145,4	145,2	145,3	146,0
C5	41,4	32,8	33,1	29,9	52,8 ^a	52,9 ^a	52,6 ^a	48,9 ^a
C6	27,1	27,0	23,6	23,8	29,2	27,1	27,7	30,1
C7	52,0	52,1	51,6	51,6	52,1 ^a	56,6 ^a	49,4 ^a	40,2 ^a
C8	40,4	41,7	41,7	41,4	79,4	77,1	79,7	76,1
C9	78,9	79,5	80,0	79,3	42,3	42,3	42,8	40,1
C10	36,1	34,9	38,8	40,3	41,9	41,9	41,9	39,3
C11	45,0	41,4	41,5	41,5	41,4	49,3	139,3	141,1
C12	179,1	179,5	179,9	179,1	179,3	176,6	170,7	170,5
C13	12,5	12,5	12,4	12,5	12,5	22,5	117,5	120,8
C14	11,7 ^a	18,7 ^b	13,7 ^b	18,1 ^b	18,8	18,8	18,9	19,2
C15	17,9 ^a	19,3 ^b	22,8 ^b	21,6 ^b	24,5	24,7	24,7	24,4

^A Carbonos aromáticos, para el compuesto **15**: 125,4; 125,6; 126,3; 126,5; 128,6; 128,7; 131,2; 131,4; 131,6 y 133,7; para el compuesto **17**: 124,3; 129,0; 129,6; 138,1

^{a-b} Los desplazamientos denotados con la misma letra pueden estar intercambiados

**4. SINTESIS DE
ISOALLOALANTOLACTONA
E ISOALANTOLACTONA.**

ESQUEMA 3



4.SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA E ISOALANTOLACTONA.

La isoalloalantolactona (27) y la isoalantolactona (31) son dos miembros de la familia de los eudesmanólidos con una agrupación α -metilen- γ -lactona. Estos compuestos tienen una considerable actividad biológica como agentes alergénicos,⁶⁶ y citotóxicos,⁶⁷ inhibidores de la germinación de las plantas,⁶⁸ y actividad "antifeedant" frente a insectos.⁶⁹

La isoalantolactona (31) es un metabolito muy característico de la especie *Inula*,^{1,70} conocido desde hace más de un siglo, y del cual se han llevado a cabo varias síntesis de la forma racémica.⁷¹

La isoalloalantolactona (27) se conoce desde hace relativamente poco tiempo; fue aislada por primera vez en 1985 por Kalsi y col. de *Inula racemosa*⁷² y posteriormente por Bohlmann y col. de *Artemisia iwayomogi*.⁷³ La isoalloalantolactona ha sido obtenida anteriormente como subproducto en la síntesis de 1-desoxi-ivangustina a partir de artemisina.¹²

Isoalloalantolactona (27) e isoalantolactona (31) son dos isómeros estructuralmente muy relacionados. Ambos presentan una agrupación α -metilen- γ -lactona (*cis*) entre los carbonos C8 y C12 y una insaturación en el anillo A, diferenciándose únicamente en la posición del doble enlace, que se encuentra endocíclico entre los carbonos C3 y C4 en el caso de la isoalloalantolactona (27) y exocíclico entre C4 y C15 en la isoalantolactona (31).

En el apartado siguiente nos centraremos únicamente en los antecedentes bibliográficos relacionados con la refuncionalización del anillo A, ya que la formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona (*cis*) ha sido desarrollada en la secuencia anterior.

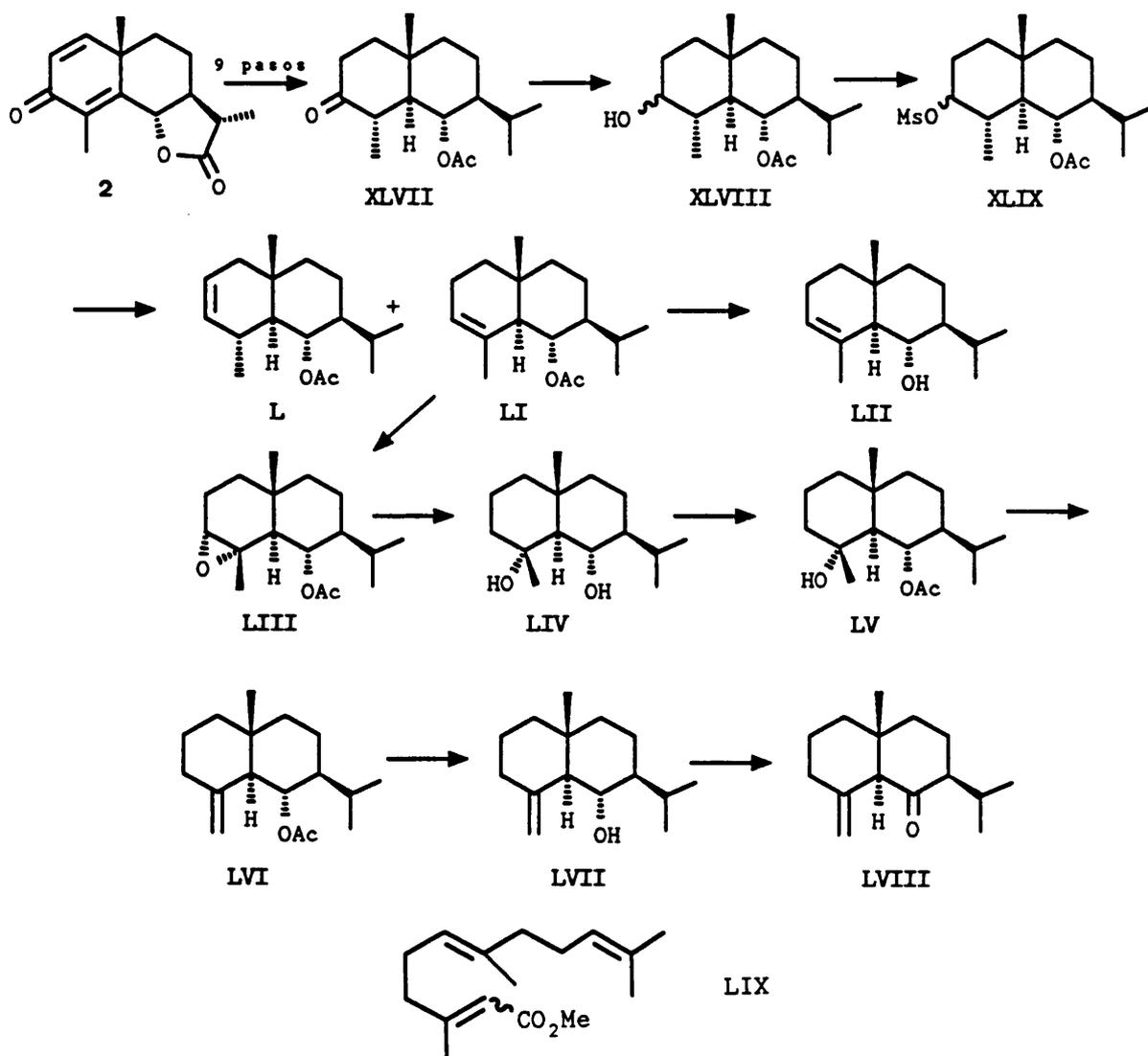
4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS. SINTESIS PARCIAL DE (+)-JUNENOL, ISOJUNENOL Y ACOLAMONA DE NIWA ET AL.

Un ejemplo interesante de síntesis de $\Delta^{3,4}$ y $\Delta^{4,15}$ eudesmanos lo constituye la síntesis del (+)-junenol (LVII), isojunenol (LII) y de la cetona acolamona (LVIII) a partir de santonina,⁷⁴ llevada a cabo por Niwa y col.

Esta secuencia implica la transformación del 3-oxoeudesmano XLVII, en un $\Delta^{3,4}$ -eudesmano, y la posterior isomerización del doble enlace a la posición exocíclica.

La acetoxicetona XLVII se obtuvo a partir de santonina en una secuencia de nueve pasos con un rendimiento global del 21%. Su reducción con NaBH₄ en EtOH condujo a una mezcla de los 3 α y 3 β hidroxiderivados XLVIII, los cuales fueron separados y tratados con MsCl-piridina para dar los correspondientes 3 α y 3 β mesilatos

Parte Teórica



XLIX. El tratamiento de estos con NaI en HMPA a 80°C condujo a la formación de los alquenos disustituído **L** y trisustituído **LI** en relación aproximada de 1:3.

La epoxidación de **LI** con MCPA, seguida de reducción con LiAlH_4 del epóxido **LIII** resultante condujo a la obtención del diol **LIV**, el cual pudo ser transformado selectivamente en el monoacetato **LV** con un rendimiento del 87%.

El hidroxiacetato **LV** fue deshidratado con POCl_3 -piridina y finalmente por reducción con LiAlH_4 del producto obtenido **LVI** se obtuvo (+)-junenol (**LVII**) con un rendimiento global del 8%.

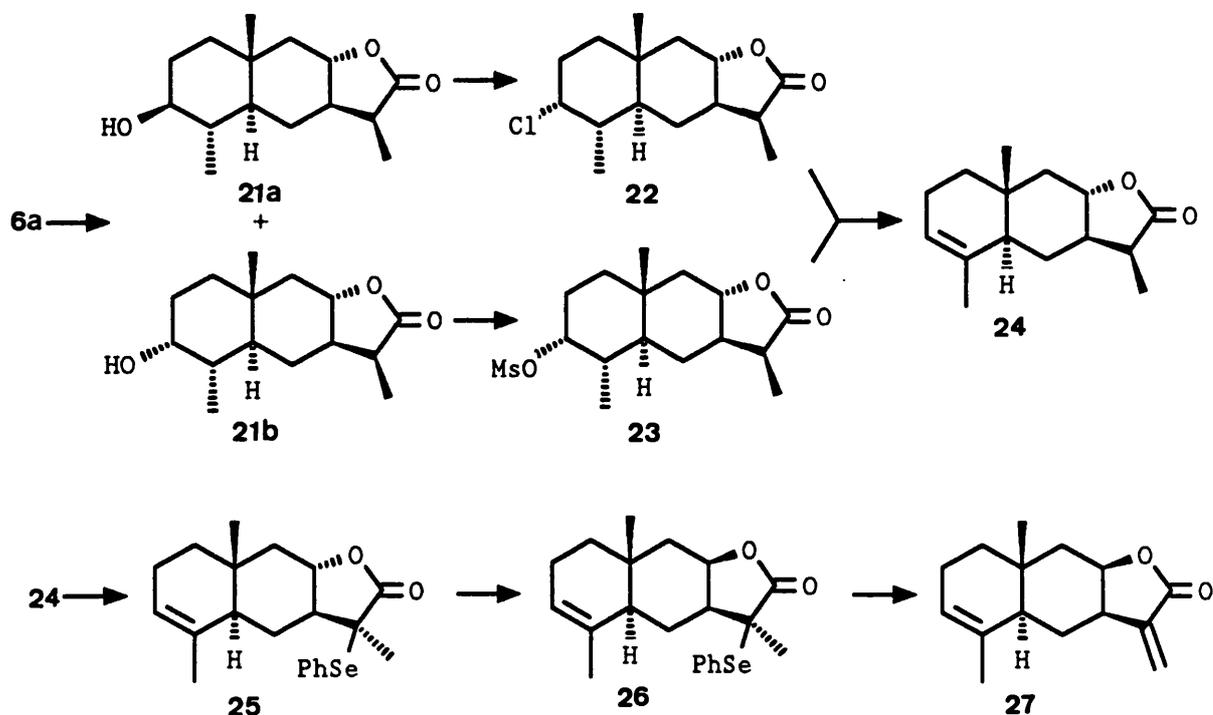
De una manera análoga, por reducción del acetato **LI** se obtuvo el isojunenol (**LII**).

Finalmente, oxidación de LVII con clorocromato de piridinio en CH_2Cl_2 condujo a la cetona acolamona (LVIII).

La isomerización del doble enlace C₃-C₄ hacia la posición exocíclica también ha sido llevada a cabo fotoquímicamente en la síntesis total de (±)-junenol (LVII) por Schwartz et al.⁷⁵. El (±)-isojunenol (LII) obtenido en seis pasos a partir de una mezcla isomérica de farnesato de metilo (LIX) fue irradiado con luz UV en benceno a temperatura ambiente para dar el junenol con bajo rendimiento.

4.2. SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA.

La síntesis de la isoalloalantolactona (**27**) a partir de **6a** implica, en primer lugar la transformación de la agrupación 3-oxo en un doble enlace entre las posiciones C₃-C₄, y a continuación la transformación de la *trans* α-metil-γ-lactona en una *cis* α-metilen-γ-lactona con la introducción de un grupo exometileno conjugado con el carbonilo de la lactona y el cambio en la fusión del anillo lactónico.



Parte Teórica

La formación del doble enlace se llevó a cabo de la siguiente forma: La reducción con NaBH₄ del producto **6a**, obtenido a partir de santonina (**1**) condujo a una mezcla de dos alcoholes epímeros en C₃ **21a** y **21b** en una relación 4,6:1, los cuales fueron deshidratados de una manera indirecta.

El alcohol mayoritario **21a** fue transformado en el 3 α -cloruro **22** por tratamiento con SOCl₂-piridina o con POCl₃-piridina, el cual por eliminación con LiBr-Li₂CO₃/DMF condujo exclusivamente al compuesto con el doble enlace C₃-C₄ **24**. El compuesto **24** también fue obtenido, aunque con menor selectividad, a partir del alcohol axial **21b** por formación del mesilato **23** y su subsecuente eliminación con Li₂CO₃.

Una vez obtenido el alqueno **24** se procedió a la formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona con la inversión de la configuración de C₈. En primer lugar se llevó a cabo la fenilselenilación de **24** con LDA y PhSeCl, que condujo a la selenolactona **25** y posteriormente ésta se sometió a saponificación y tratamiento con MsCl y Et₃N para conducir a su 8-epímero **26**, el cual por oxidación con H₂O₂ seguida de eliminación del selenóxido permitió obtener la isoalloalantolactona(**27**).

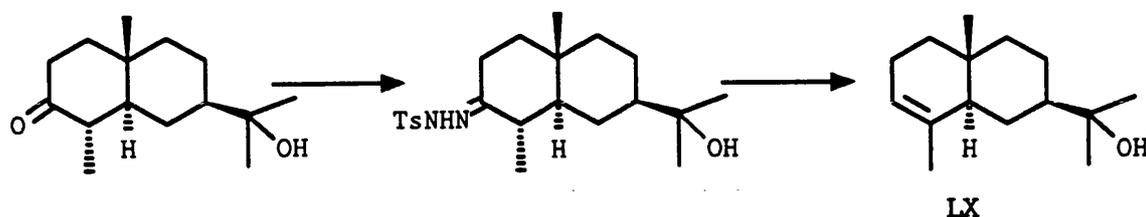
4.2.1.- Formación del doble enlace C₃-C₄.

El paso clave en la síntesis de la isoalloalantolactona (**27**) consistió en la formación del doble enlace entre las posiciones C₃-C₄ a partir del compuesto **6a** con la función cetona en el carbono C₃.

Anteriormente en el apartado 3.2.1 se ha comentado la formación del doble enlace C₂-C₃ a partir de este mismo compuesto por tratamiento de su tosilhidrazona con LDA a -78°C.

La obtención del doble enlace entre los carbonos C₃-C₄ requiere la eliminación del carbonilo hacia la posición más sustituida, para dar el producto más estable.

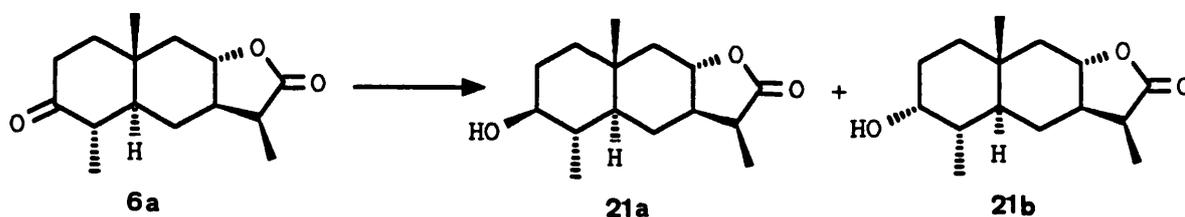
La descomposición de tosilhidrazonas de 3-cetoeudesmanos para dar el doble enlace C₃-C₄ por tratamiento con la sal sódica del etilenglicol a 170-190°C (método de Bamford-Stevens⁷⁶) había sido empleada en la síntesis de α -eudesmol LX.⁷⁷ Sin embargo, la reacción transcurría con bajos rendimientos y además en condiciones incompatibles con el anillo de la lactona.



En vista de estos antecedentes se decidió utilizar el procedimiento de Niwa⁷⁴ pero modificando las condiciones con la finalidad de favorecer la formación del doble enlace más sustituido.

a) Reducción de la cetona situada sobre C3.

La reducción del compuesto **6a** con un exceso de NaBH₄ en EtOH anhidro condujo a dos alcoholes epímeros en C3 que se separaron por cromatografía de columna.



El primer compuesto en eluir fue identificado como el 3 α -alcohol **21b** (13%) y el segundo como el 3 β -alcohol **21a** (60%).

En el espectro de IR de **21b** aparecen bandas a 3550 (tensión OH) y 1000 (tensión C-O) cm⁻¹ indicando la presencia de un grupo hidroxilo en la molécula.

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-21b) cabe destacar la señal correspondiente a H₃, que aparece como un singlete ancho a 3,78 δ indicando la disposición axial del grupo hidroxilo.

En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-4) se confirma la formación del alcohol por la desaparición de la señal de carbonilo de cetona, y la aparición de una señal a 71,1 ppm asignable a C3.

En el espectro IR de **21a** se pone de manifiesto el grupo hidroxilo por la aparición de una banda ancha entre 3450-3100 (tensión O-H) y otras a 1010 y 1000 (tensión C-O) cm⁻¹.

Parte Teórica

La estereoquímica del carbono C₃ se determinó por la multiplicidad de la señal de H₃ en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-21a) que aparece como un doble triplete (J = 5,2 y 10,2 Hz), indicando la disposición ecuatorial del grupo hidroxilo.

En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-4) cabe destacar la señal correspondiente a C₃ a 75,6 ppm.

Tabla H-21a. Espectro de ¹H RMN del producto 21a

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,24	1H	dt	3,9; 11,5	H ₈
3,12	1H	dt	5,2; 10,2	H ₃
2,62	1H	quint	7,5	H ₁₁
2,00	1H	dd	3,9; 11,6	H _{9β}
1,29	1H	t	11,6	H _{9α}
1,15	3H	d	7,8	H ₁₃
0,97	3H	d	6,5	H ₁₅
0,95	3H	s		H ₁₄

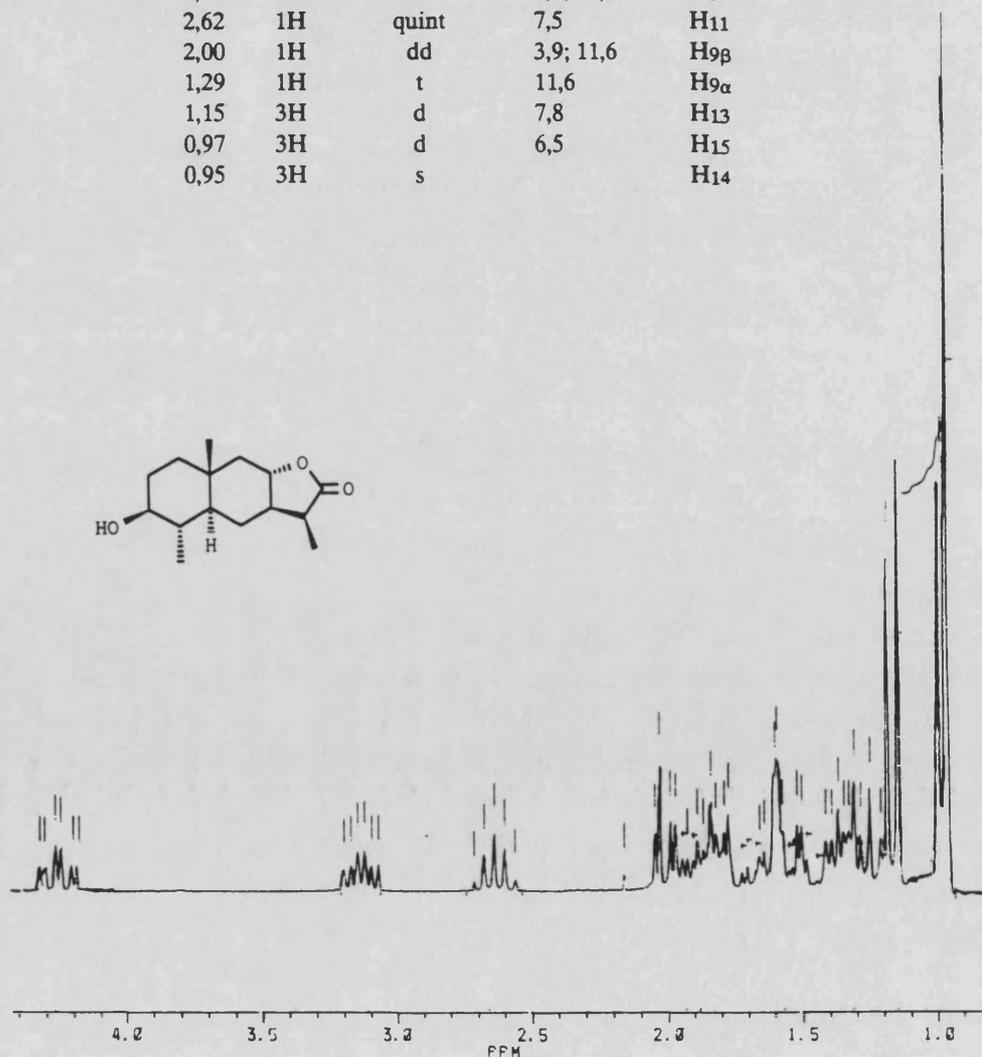
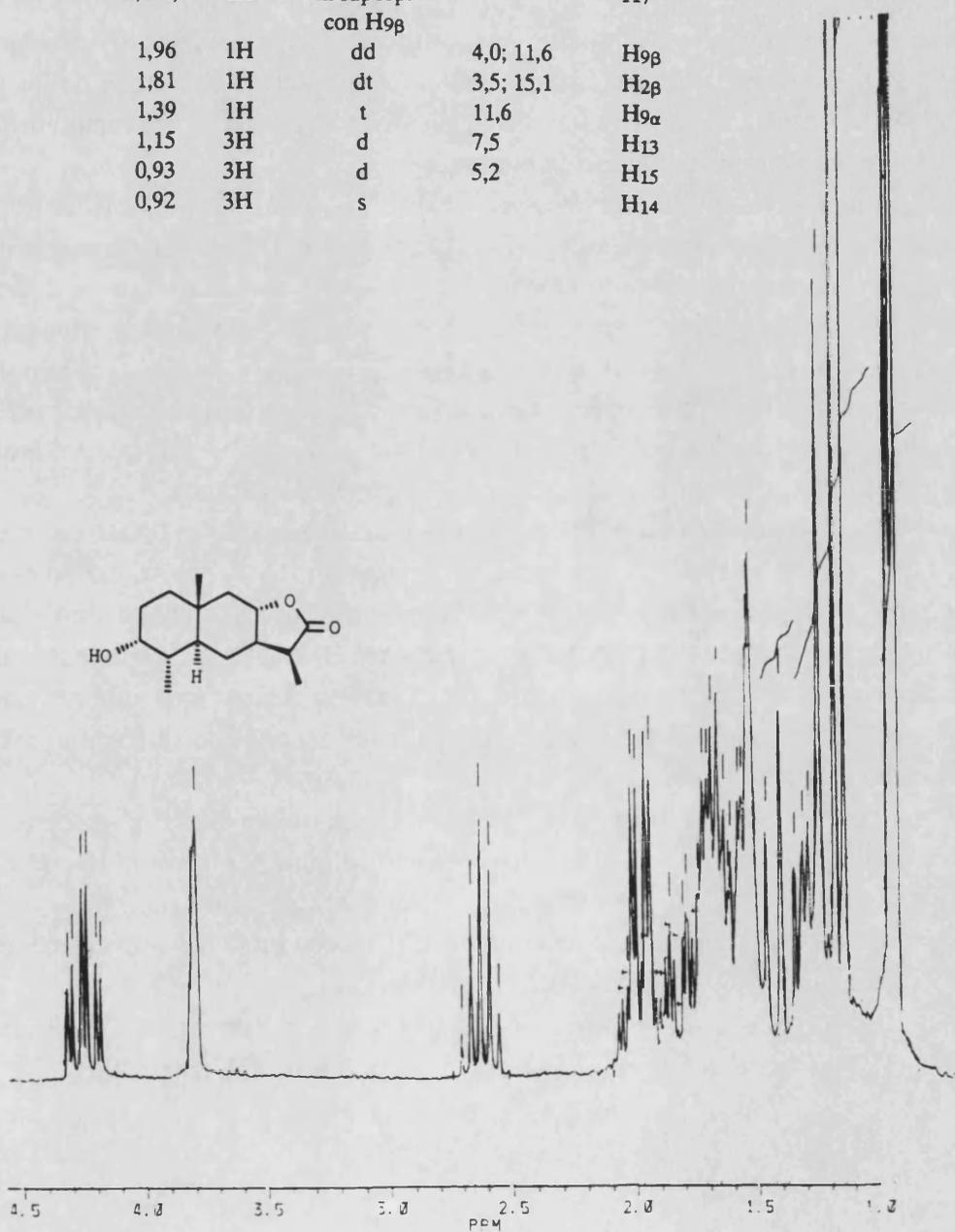


Tabla H-21b. Espectro de ^1H RMN del producto 21b

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,24	1H	dt	4,0; 11,6	H ₈
3,78	1H	s ancho		H ₃
2,62	1H	quint	7,5	H ₁₁
2,1-1,9	1H	m superp. con H _{9β}		H ₇
1,96	1H	dd	4,0; 11,6	H _{9β}
1,81	1H	dt	3,5; 15,1	H _{2β}
1,39	1H	t	11,6	H _{9α}
1,15	3H	d	7,5	H ₁₃
0,93	3H	d	5,2	H ₁₅
0,92	3H	s		H ₁₄



b) Formación del doble enlace C₃-C₄.

La deshidratación del grupo hidroxilo situado sobre el carbono C₃ podía tener lugar en dos direcciones distintas para conducir a dos olefinas isoméricas, con el doble enlace entre C₂-C₃ y C₃-C₄.

Las reacciones de β-eliminación pueden transcurrir mediante un mecanismo de tipo E₁ o bien de tipo E₂. La regioselectividad de la eliminación en compuestos asimétricos viene determinada por la naturaleza del grupo saliente y las condiciones de reacción. En general, tanto las deshidrataciones de alcohol catalizadas por ácidos y otras eliminaciones E₁ como las eliminaciones E₂ de haluros y sulfonatos en medio básico conducen preferentemente a la olefina más sustituida (regla de Saytzeff). Sin embargo factores de tipo estérico como el tamaño de la base atacante o el tamaño de los grupos que rodean al grupo saliente pueden dar lugar a que el producto predominante sea el alqueno menos sustituido (orientación Hofmann).

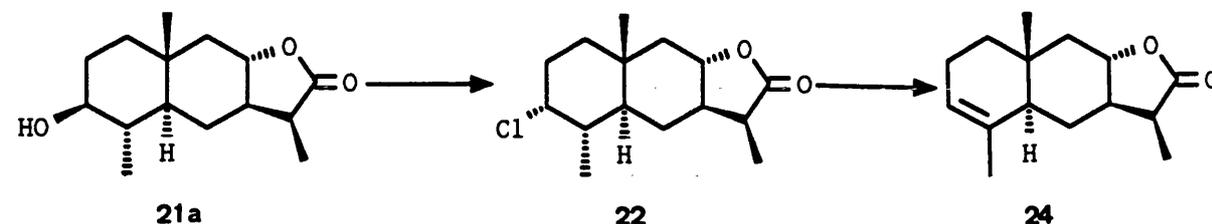
Las reacciones de eliminación de haluros y sulfonatos promovidas por bases transcurren generalmente mediante un mecanismo E₂. La eliminación ocurre más rápidamente cuando el hidrógeno H_β y el grupo saliente se encuentran en disposición *antiperiplanar*, lo cual equivale en sistemas ciclohexánicos a que ambos se encuentren en disposición *trans*-diaxial. No obstante, éste no es el único mecanismo bimolecular posible y se ha observado que muchos haluros y sulfonatos en sistemas cíclicos presentan una tendencia significativa hacia la eliminación bimolecular *syn* en la cual el átomo de hidrógeno H_β y el grupo saliente presentan una disposición eclipsada.⁷⁸

La deshidratación de 3-hidroxiudesmanos con ácido *p*-TsOH en tolueno a 110°C había sido estudiada anteriormente por nuestro grupo.⁷⁹ En estas condiciones se observó que el alcohol ecuatorial no eliminaba, mientras que la eliminación del alcohol axial conducía a una mezcla de los dos alquenos en una relación aproximada de 3:1, predominando el alqueno menos sustituido. También se observó que se obtenían mejores rendimientos del alqueno más sustituido si la eliminación se hacía a través del cloruro o del mesilato.

Puesto que para que la eliminación transcurriese hacia el carbono C₄ se requería la disposición *trans*-diaxial entre el grupo saliente y el protón H₄, se decidió tratar los dos alcoholes **21a** y **21b** por separado y en diferentes condiciones.

El alcohol **21a** que posee el grupo OH β-ecuatorial fue transformado en el cloruro **22** con inversión, y este sometido a eliminación.

El compuesto **22** se obtuvo por tratamiento de **21a** con SOCl₂-piridina⁸⁰ a 80-85°C (64%) o mejor con POCl₃-piridina⁸¹ a temperatura ambiente (81%).



En el espectro de IR cabe destacar la desaparición de las bandas características de alcohol.

La formación del cloruro con inversión se puso de manifiesto en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-22) por el desplazamiento de la señal de H_3 hacia campos más bajos, $\delta = 4,31$, que además aparece como un singlete ancho, indicando la disposición axial del átomo de Cl.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) cabe destacar una señal de CH unido a cloro a 67,9 ppm asignable a C_3 .

Por otra parte la presencia de un átomo de cloro en la molécula se hace patente en el espectro de masas por la aparición de dobletes de señales diferenciadas en dos umas con una relación de riqueza 3:1 correspondientes a los fragmentos que contienen cada uno de los dos isótopos del cloro.

La eliminación del cloruro **22** se llevó a cabo con el reactivo de Corey, $\text{LiBr-Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$,¹⁸ rindiendo exclusivamente el alqueno **24** (92%).

En el espectro de IR merece señalarse una banda a 830 cm^{-1} de flexión C-H de doble enlace trisustituído.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-24) cabe destacar la aparición de un singlete ancho a 5,32 ppm (1H) asignable a H_3 , junto con la señal correspondiente al metilo H_{15} a 1,61 δ (3H), que aparece desplazada a campos más bajos, como un singlete, lo que indica la formación del doble enlace hacia el carbono C_4 .

Este hecho se confirmó en el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) por la aparición de dos señales en la zona de carbonos olefínicos, una de carbono cuaternario a 133,4 ppm asignable a C_4 y otra de CH a 121,3 ppm asignable a C_3 .

Parte Teórica

Tabla H-22. Espectro de ^1H RMN del producto 22

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,31	1H	s superp con H ₈		H ₃
4,24	1H	dt	3,9; 11,6	H ₈
2,63	1H	quint	7,7	H ₁₁
1,98	1H	dd	3,9; 11,6	H _{9β}
1,44	1H	t	11,6	H _{9α}
1,15	3H	d	7,7	H ₁₃
0,96	3H	d	6,4	H ₁₅
0,94	3H	s		H ₁₄

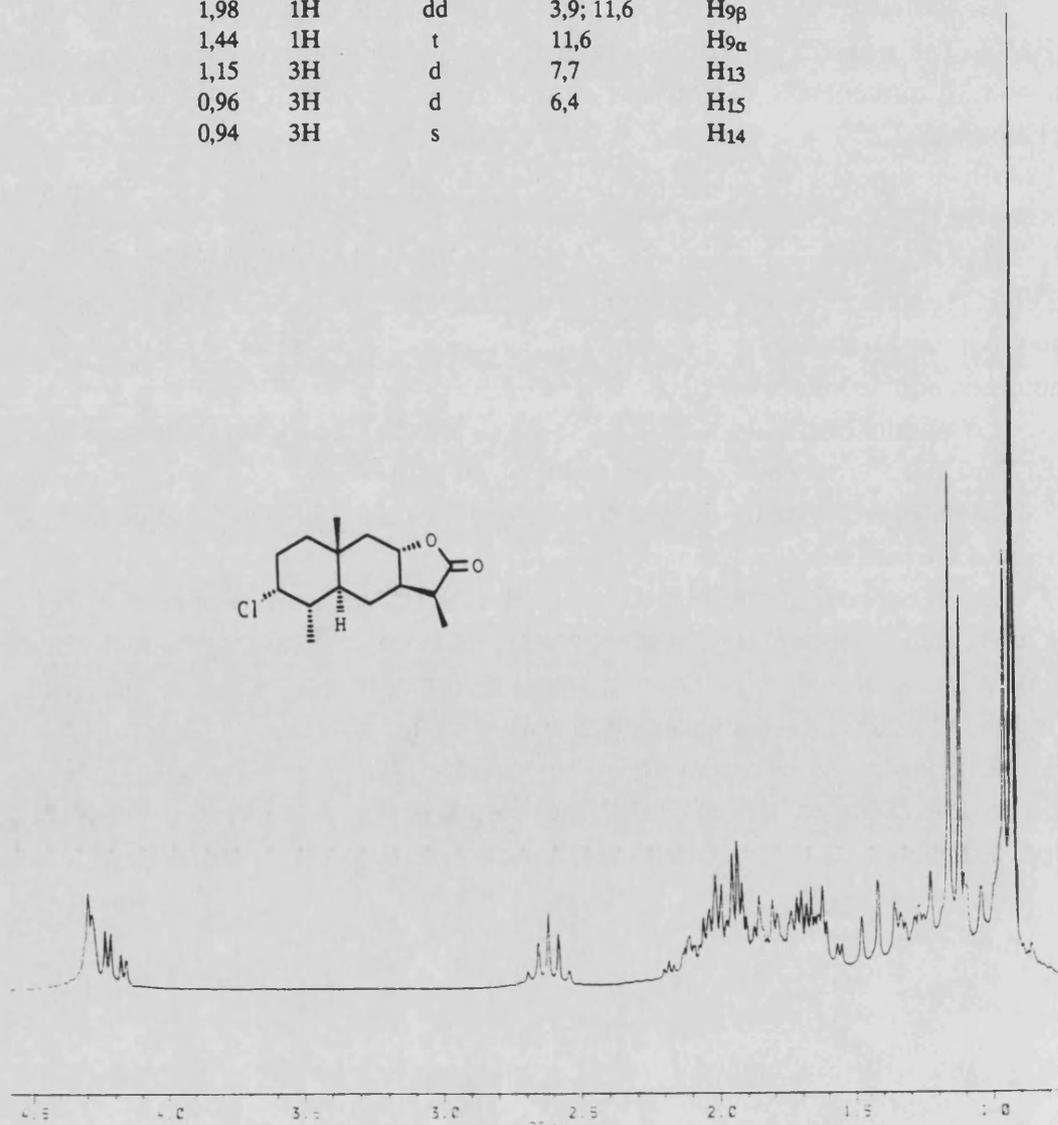
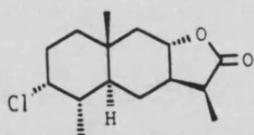
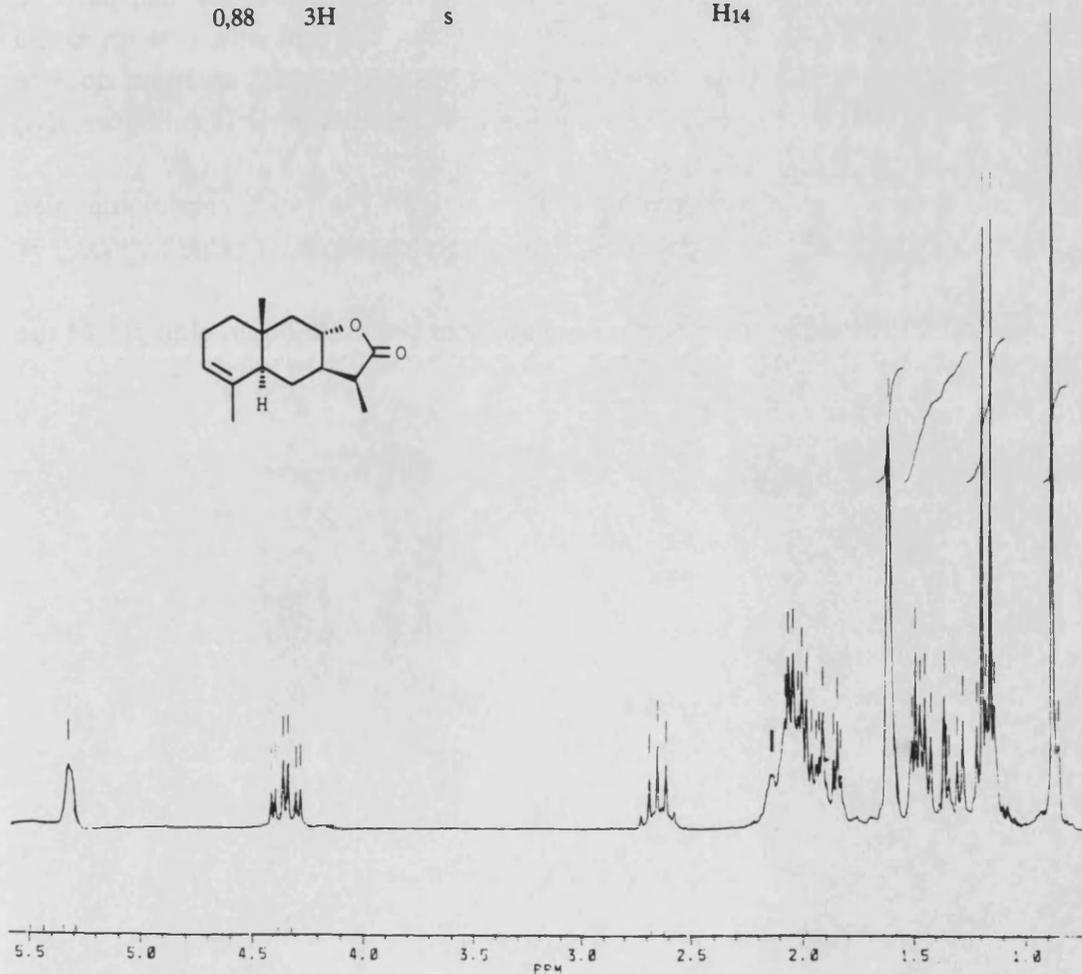
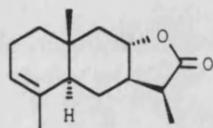


Tabla H-24. Espectro de ^1H RMN del producto 24

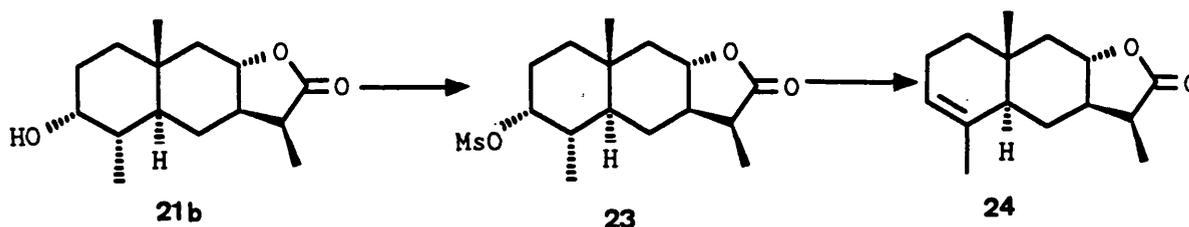
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,32	1H	s ancho		H ₃
4,34	1H	dt	4,1; 11,5	H ₈
2,65	1H	quint	7,5	H ₁₁
2,2-1,9	4H	m señales superp.		2H ₂ , H ₅ y H ₇
2,02	1H	dd	4,1; 11,5	H _{9β}
1,61	3H	s ancho		H ₁₅
1,36	1H	t	11,5	H _{9α}
1,17	3H	d	7,5	H ₁₃
0,88	3H	s		H ₁₄



Parte Teórica

Por otra parte, el alcohol **21b** que posee el grupo OH α -axial fue transformado en el metansulfonato **23** con retención en la configuración de C₃, y éste eliminado con Li₂CO₃ en DMF.

El tratamiento de **21b** con cloruro de mesilo en piridina a 0°C condujo con un rendimiento del 95% al mesilato **23**.



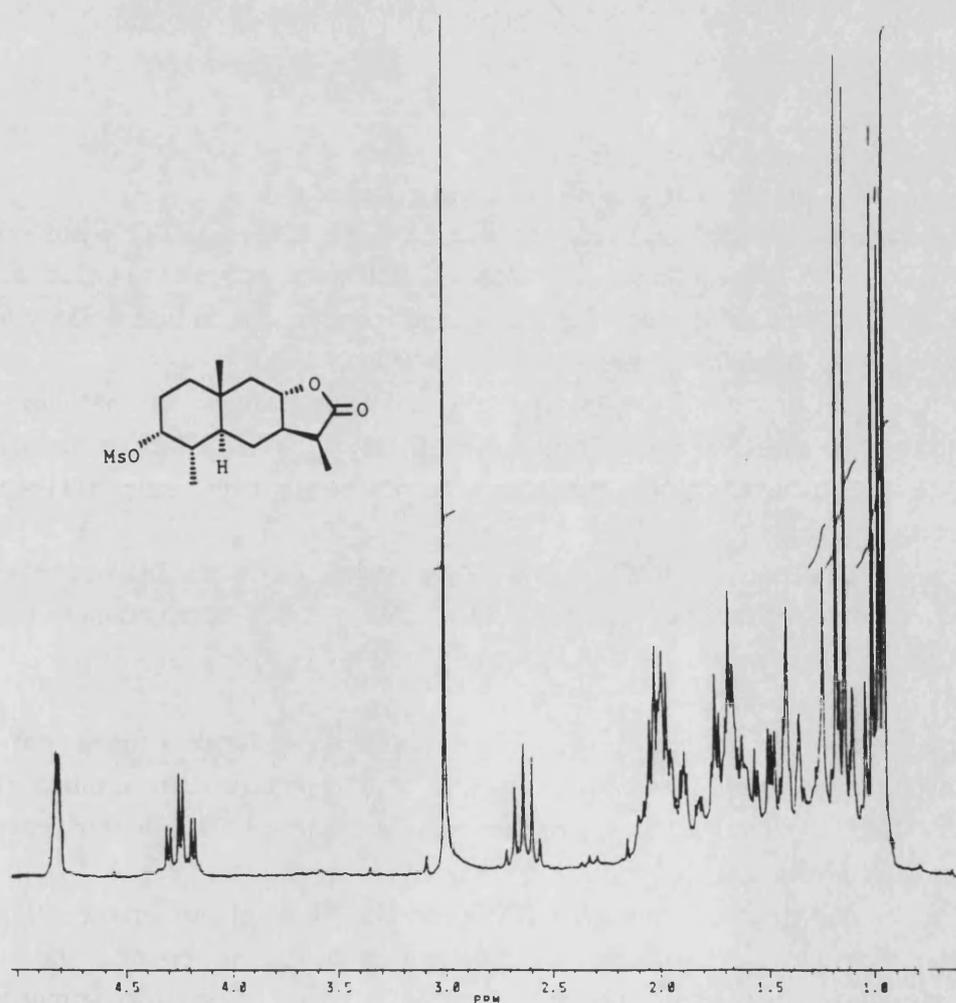
En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-23) cabe destacar por una parte la aparición de un singlete que integra 3 protones a 3,00 δ correspondiente a un grupo metansulfonato, y además la señal debida a H₃ que aparece a 4,81 δ como un doblete ancho (1H, J = 2,4 Hz), indicando la disposición axial (retención de la configuración) del grupo sulfonato.

La eliminación del mesilato con Li₂CO₃ en DMF⁸² a 140°C condujo también al alqueno **24** con un rendimiento del 76%, aunque con menor selectividad ($\Delta^{2,3}/\Delta^{3,4} = 1:9$).

De esta forma, la transformación global del producto **6a** en alqueno **24** fue del 54%.

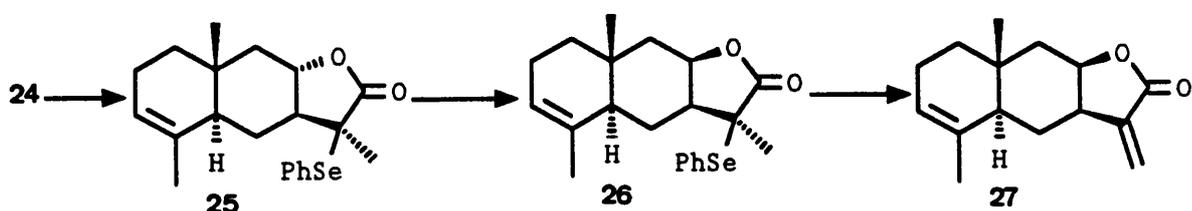
Tabla H-23. Tabla de ^1H RMN del producto 23

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,81	1H	d ancho	2,4	H ₃
4,24	1H	dt	4,0; 11,6	H ₈
3,00	3H	s		CH ₃ SO ₂
2,64	1H	quint	7,5	H ₁₁
2,01	1H	dd	4,0; 11,6	H _{9β}
1,16	3H	d	7,5	H ₁₃
0,99	3H	d	6,6	H ₁₅
0,95	3H	s		H ₁₄



4.2.2.- Formación de la agrupación α -metilen- δ , ϵ -lactona.

La formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona, con la fusión del anillo lactónico *cis* se llevó a cabo por el procedimiento descrito en el apartado 3.2.4. La secuencia implica la introducción de un grupo fenilselenilo en α al carbonilo de la lactona *trans*, la epimerización de C₈ por el procedimiento de Lansbury⁶⁵ y la eliminación oxidativa del grupo fenilselenilo para formar el doble enlace exocíclico.



a) Introducción del grupo fenilselenilo en α a la lactona.

El tratamiento del compuesto **24** con LDA en THF a -80°C y posterior adición de PhSeCl a -35°C condujo a la selenolactona **25** con un rendimiento del 65%.

En el espectro de IR cabe destacar la aparición de dos bandas a 735 y 685 cm^{-1} de flexión CH de un anillo aromático monosustituído.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-25) cabe destacar la aparición de señales de un anillo aromático a 7,62 (1H, d, $J = 6,7$ Hz) y 7,4-7,2 (3H, m), además de la aparición de un singlete a 1,55 ppm que integra 3 protones asignable al metilo H₁₃ con un grupo fenilselenilo en α .

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) cabe destacar la aparición de señales asignables a carbonos aromáticos a 124,3, 129,0, 129,5 y 138,1 ppm, además de la aparición de un carbono cuaternario a 49,3 ppm asignable a C₁₁.

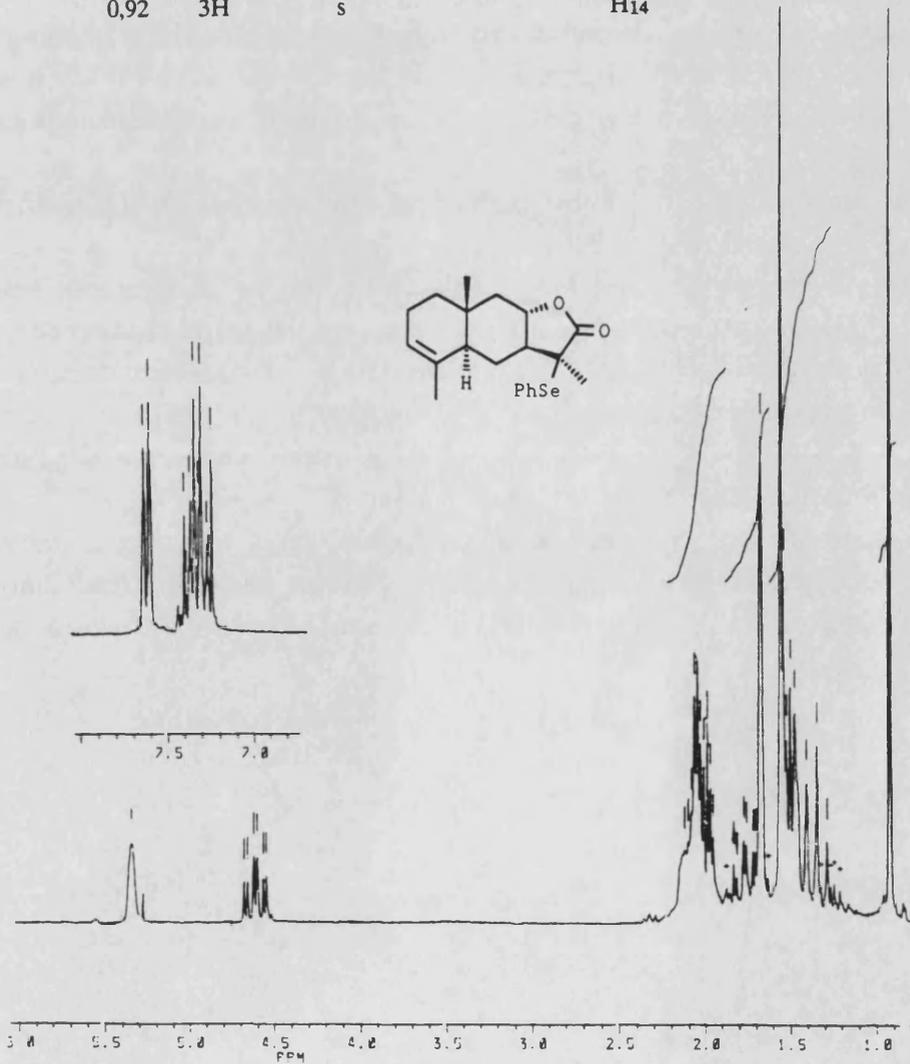
b) Epimerización de C₈.

El cambio en la fusión del anillo lactónico se llevó a cabo por el procedimiento de Lansbury. Este procedimiento como hemos visto implica tres reacciones que se llevan a cabo en una operación *one pot* sin necesidad de purificación de los compuestos intermedios.

La selenolactona **25** fue saponificada con NaOH en etanol acuoso y la sal resultante se secó por sucesivas destilaciones con benceno en el rotavapor. El carboxilato resultante se suspendió en THF y se trató bajo argón con cloruro de mesilo y trietilamina primero, y posteriormente con NaOH diluido. De la mezcla de reacción se

Tabla H-25. Espectro de ^1H RMN del producto 25

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,62	2H	d	6,7	ArH(o)
7,4-7,2	3H	m		Ar(m y p)
5,35	1H	s ancho		H ₃
4,61	1H	dt	4,1; 11,3	H ₈
2,2-1,9	3H	m señales superp. con H _{9β}		2H ₂ , H ₅ y H ₆
2,02	1H	dd	4,1; 11,3	H _{9β}
1,76	1H	dt	3,3; 11,3	H ₇
1,63	3H	s ancho		H ₁₅
1,34	1H	t	11,3	H _{9α}
1,55	3H	s		H ₁₃
0,92	3H	s		H ₁₄



Parte Teórica

recuperó, después del procedimiento de purificación, parte de la selenolactona de partida **25** (23%) junto con su 8-epímero **26** (51%).

El espectro de IR de **26** fue muy similar al de la selenolactona **25** y no merece ningún comentario especial.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-26) cabe destacar la señal de H_8 , 4,71 δ (1H, dt, $J = 1,3$ y $4,3$ Hz), que experimenta un ligero desplazamiento hacia campos más bajos, con unas constantes de acoplamiento ecuatorial-ecuatorial y ecuatorial-axial que indican la disposición ecuatorial de H_8 .

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) la fusión *cis* del anillo se puso de manifiesto por la aparición de la señal de C_{12} a 178,9 ppm (aprox. 2 unidades por encima que el correspondiente valor para el isómero **25** de fusión *trans*). Además cabe señalar que las señales correspondientes a los carbonos aromáticos sufren un desplazamiento, apareciendo a 128,9, 137,8 y 138,1 ppm (señales superpuestas).

c) Formación del exometileno.

Una vez invertida la fusión del anillo lactónico se procedió a la eliminación oxidativa del grupo fenilselenilo. El tratamiento de **26** con H_2O_2 30% a 0°C y posterior eliminación del selenóxido a temperatura ambiente condujo a la isoalloalantolactona (**27**) con un 75% de rendimiento.

Su espectro de IR muestra las bandas características de un exometileno conjugado con un carbonilo a 950 y 820 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-27) son de destacar dos singletes anchos a 5,57 y 6,10 δ correspondientes a los dos protones del grupo exometileno, y una señal a 4,50 δ que aparece como un doble triplete de $J = 1,1$ y $5,0$ Hz correspondiente al protón H_8 en disposición ecuatorial.

En su espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) destacan las señales a 120,2 (CH_3) y 142,0 (C_q) correspondientes a C_{13} y C_{11} respectivamente.

Los datos espectroscópicos del producto sintético **27** fueron consistentes con la estructura de la isoalloalantolactona y coincidieron con los existentes en la bibliografía para el producto natural,^{72,73} confirmándose de esta forma la estructura de este compuesto.

Tabla H-26. Espectro de ^1H RMN del producto 26

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,79	2H	dd	2,0; 7,6	ArH(o)
7,4-7,2	3H	m		ArH(m y p)
5,36	1H	s ancho		H ₃
4,71	1H	dt	1,3; 4,3	H ₈
2,4-2,2	1H	m superp. con H ₅		H ₇
2,29	1H	dd	6,0; 12,2	H ₅
2,13	1H	dd	1,3; 15,5	H _{9β}
1,65	3H	s ancho		H ₁₅
1,56	3H	s		H ₁₃
1,36	1H	dd	4,3; 15,5	H _{9α}
0,88	3H	s		H ₁₄

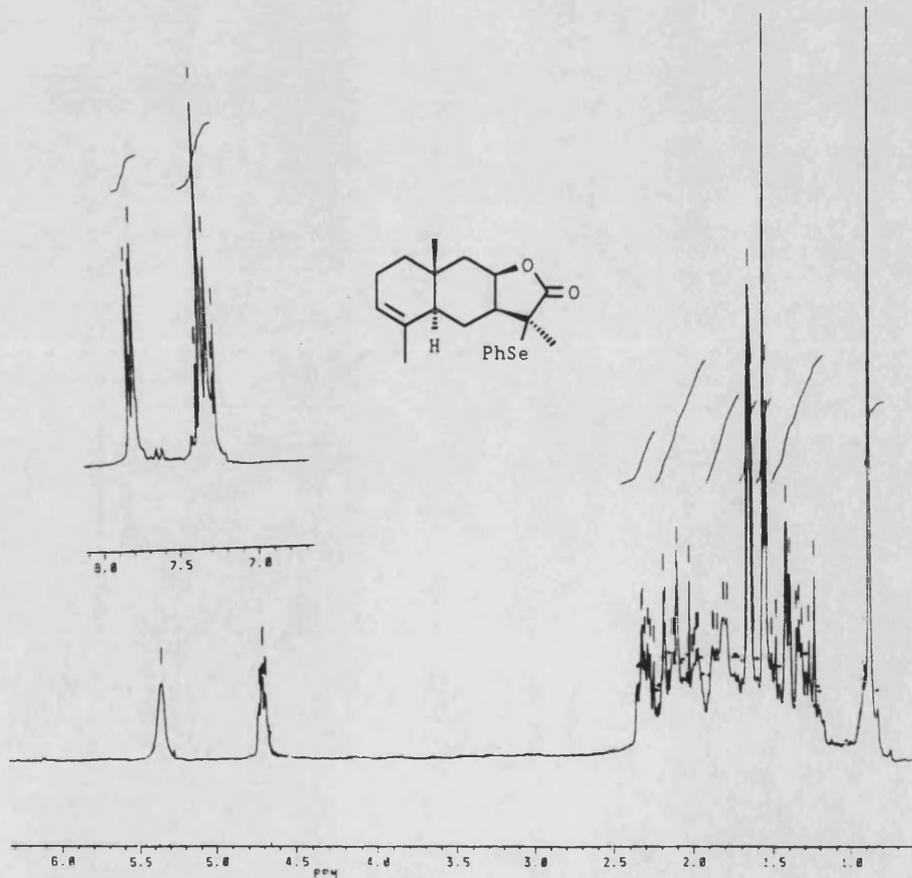
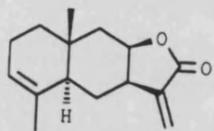
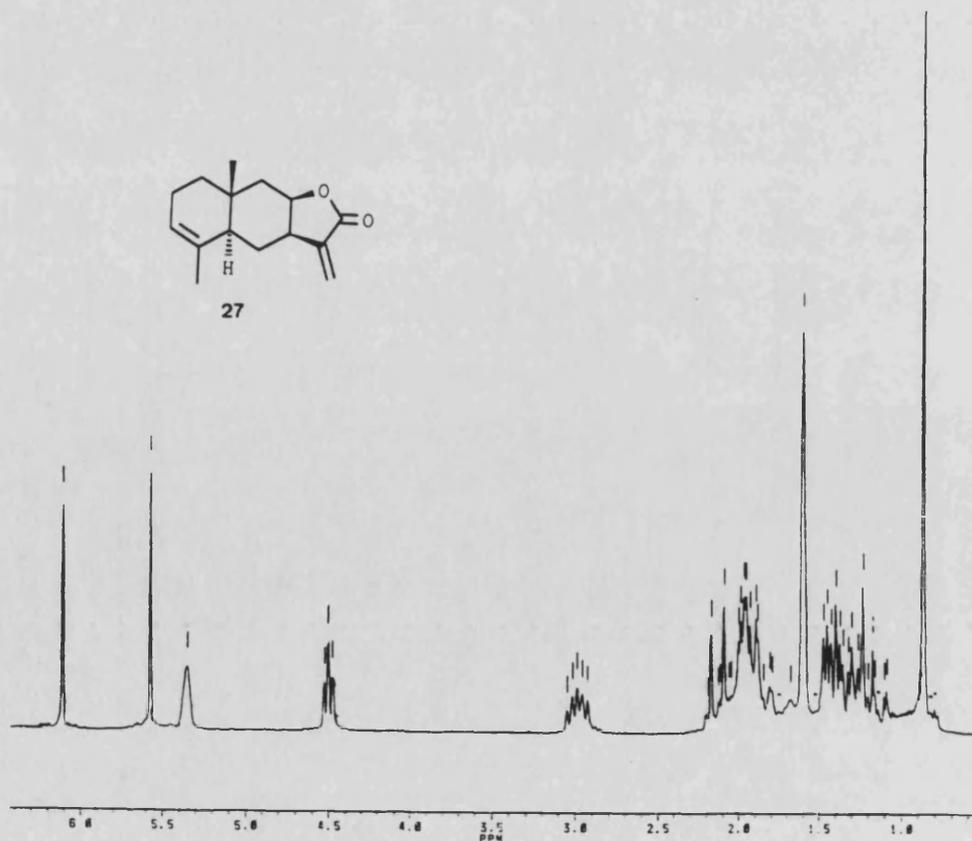


Tabla H-27. Espectro de ^1H RMN del producto 27

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,10	1H	s ancho		H ₁₃
5,57	1H	s ancho		H _{13'}
5,35	1H	s ancho		H ₃
4,50	1H	dt	1,1; 5,0	H ₈
2,98	1H	ddd	5,0; 7,2 11,4	H ₇
2,12	1H	dd	1,1; 15,6	H _{9β}
2,1-1,7	4H	m señales superp.	2H ₂ , H ₅ y H _{6α}	
1,59	3H	s ancho		H ₁₅
1,42	1H	dd	4,8; 15,6	H _{9α}
1,23	1H	ddd	6,5; 11,4; 11,4	H _{6β}
0,87	3H	s		H ₁₄



27

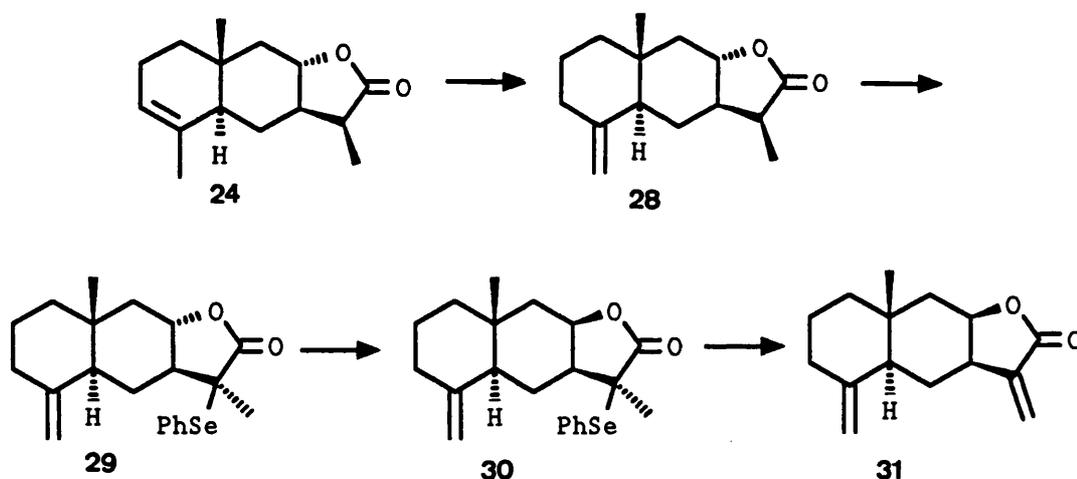


4.3. SINTESIS DE ISOALANTOLACTONA .

La característica estructural que diferencia la isoalantolactona (31) de la isoalloalantolactona (27) es la posición del doble enlace. Se pensó que el doble enlace exometilénico presente en la isoalantolactona podría obtenerse por isomerización del doble enlace C3-C4 cuya formación hemos llevado a cabo en la síntesis de la isoalloalantolactona.

Con la finalidad de evitar complicaciones por la presencia del doble enlace conjugado con la lactona se llevó a cabo esta isomerización sobre el compuesto 24 y no sobre la misma isoalloalantolactona (27).

De acuerdo con esta consideración el compuesto 24 se transformó por fotoisomerización en 28. El compuesto 28 fue transformado en la selenolactona 29 por tratamiento con LDA y PhSeCl, y ésta se transformó en la *cis* lactona 30 mediante el procedimiento de Lansbury. Por último la oxidación de 30 con H₂O₂ seguida de eliminación condujo a la isoalantolactona (31).



4.3.1. Isomerización fotoquímica del doble enlace C₃-C₄: Formación de la agrupación exometilénica $\Delta^{4,15}$.

Uno de los métodos sintéticos más utilizados para la isomerización de dobles enlaces endocíclicos hacia posiciones exocíclicas consiste en la fotoisomerización contratermodinámica.

Este procedimiento ha sido ampliamente utilizado en eudesmanos para la formación de la agrupación exometilénica $\Delta^{4,15}$ a partir de precursores con el mismo

Parte Teórica

esqueleto y un doble enlace endocíclico entre C₃ y C₄⁸²⁻⁸⁵

Desde el punto de vista experimental, la reacción puede llevarse a cabo tanto en disolventes apróticos (hidrocarburos aromáticos) como próticos (alcoholes).

En cualquier caso, puesto que los alquenos únicamente presentan absorción UV intensa a longitudes de onda relativamente cortas, resulta necesaria la introducción de un fotosensibilizador. Con este propósito se utiliza generalmente benceno, tolueno o xileno.

La isomerización en medios apróticos se ve complicada por la formación competitiva del producto de dimerización del sustrato olefínico,⁸⁶ obteniéndose los mejores resultados con el uso de xileno como disolvente, mientras que con tolueno y benceno se observa una merma en los rendimientos de la olefina exocíclica.

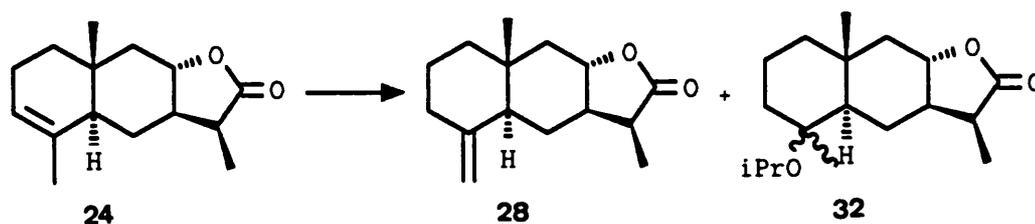
La irradiación en medios hidroxílicos conduce, en general, a la conversión de 1-alkilciclohexenos en una mezcla de la olefina exocíclica y del éter resultante de la adición Markovnikov del disolvente al doble enlace.⁸⁶ También en este caso se ha observado que el uso de xileno como promotor fotoquímico lleva consigo un aumento apreciable de la velocidad de reacción.

La proporción relativa de olefina exocíclica y de éter formados dependen tanto del tamaño del anillo como de la naturaleza del disolvente.

En general, el aumento del volumen estérico del alcohol da como resultado una disminución del producto de adición al doble enlace, pero también una disminución de la velocidad de la reacción de isomerización. Marshall y col. han propuesto la combinación de isopropanol-xileno como el disolvente de elección para la isomerización de 1-metilciclohexenos con rendimientos y velocidad de reacción aceptables y minimización de los productos secundarios.^{84,85}

Por último indicar que la reacción debe llevarse a cabo empleando disolventes desoxigenados, ya que el oxígeno actúa como inhibidor de estados triplete, lo cual provoca una disminución en la velocidad de reacción e incluso su anulación.

De acuerdo con esto, el compuesto **24** disuelto en *i*-PrOH, conteniendo 1% de xileno, fue irradiado con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión durante cuatro horas.



Después de eliminar el disolvente a vacío y cromatografía de la mezcla de reacción se obtuvieron dos productos:

El primero en eluir fue identificado como el alqueno **28** (60%) y el segundo como el éter isopropílico **32** (9%).

En el espectro de IR del compuesto **28** cabe señalar la banda que aparece a 890 cm^{-1} debida a la flexión C-H de un grupo exometileno.

En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-28) se observa la aparición de dos dobletes con constante de acoplamiento $J = 1,3\text{ Hz}$, a valores de desplazamiento $\delta = 4,45$ y $4,73$ debidos al grupo metileno exocíclico entre C_4 y C_{15} .

La existencia del exometileno se confirma en el espectro de ^{13}C RMN por la aparición de dos señales de carbonos olefínicos a $149,0$ (C_q) y $106,4$ (CH_2) asignables a C_4 y C_{15} respectivamente.

La existencia de una agrupación éter isopropílico en el compuesto **32** se puso de manifiesto por la aparición en su espectro de ^1H RMN (Tabla H-32) de dos dobletes a $1,04$ (3H, d, $J = 6,1\text{ Hz}$) y $1,05$ (3H, d, $J = 6,1\text{ Hz}$), debidos a dos metilos, que acoplan con una señal que aparece a $3,80$ (1H, sept, $J = 6,1\text{ Hz}$) mientras que la unión del grupo isopropoxido al carbono C_4 se deduce por la aparición del metilo H_{15} como un singlete a $1,05\ \delta$ (3H), indicando que no existe ningún protón sobre C_4 .

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) se observan tres señales adicionales a $25,2$ (CH_3), $25,3$ (CH_3) y $61,8$ (CH) debidas al grupo isopropilo.

Parte Teórica

Tabla H-28. Espectro de ^1H RMN del producto 28

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,73	1H	d	1,3	H ₁₅
4,45	1H	d	1,3	H _{15'}
4,22	1H	dt	4,0; 11,5	H ₈
2,62	1H	quint	7,6	H ₁₁
2,31	1H	ddd	1,2; 3,1 11,8	H _{3β}
2,2-1,8	3H	m señales superp. con H _{9β}		H ₅ , H ₆ y H ₇
2,04	1H	dd	4,1; 11,6	H _{9β}
1,8-1,3	4H	m señales superp. con H _{9α}		2H ₁ , H ₂ y H ₆
1,40	1H	t	11,5	H _{9α}
1,17	3H	d	7,8	H ₁₃
0,80	3H	s		H ₁₄

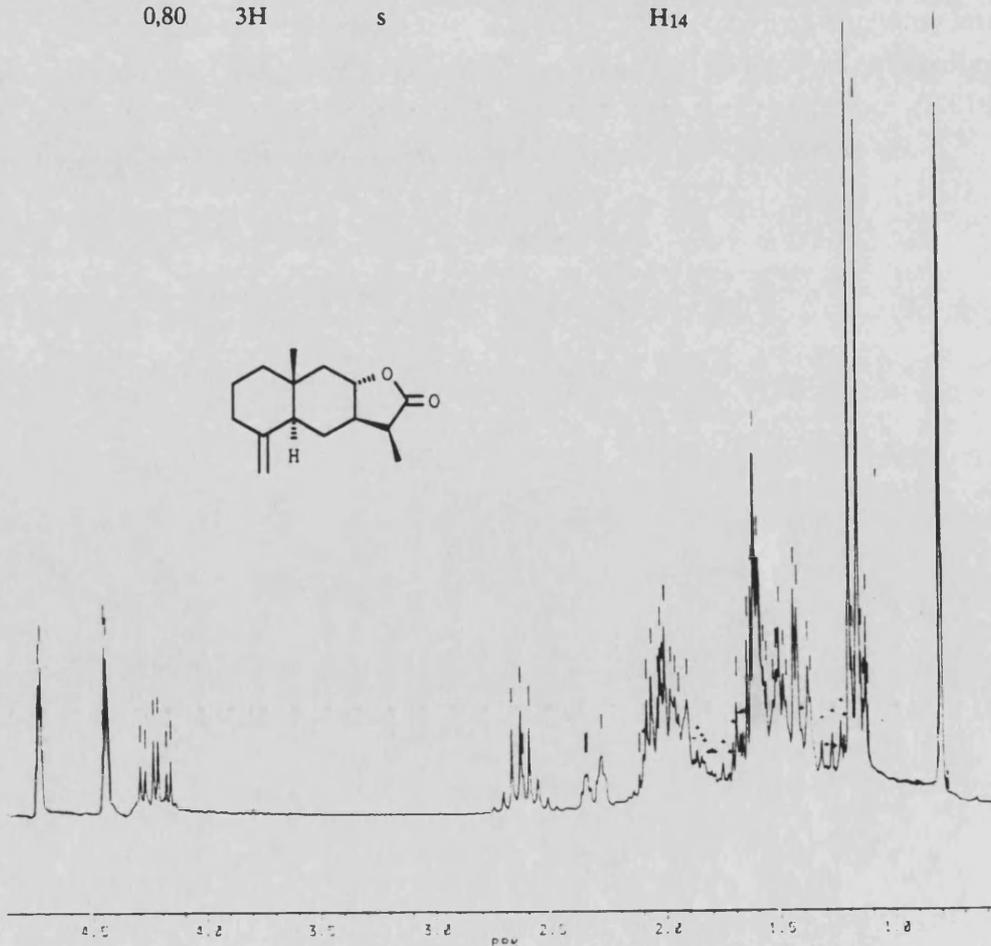
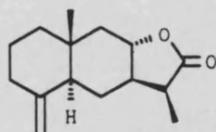
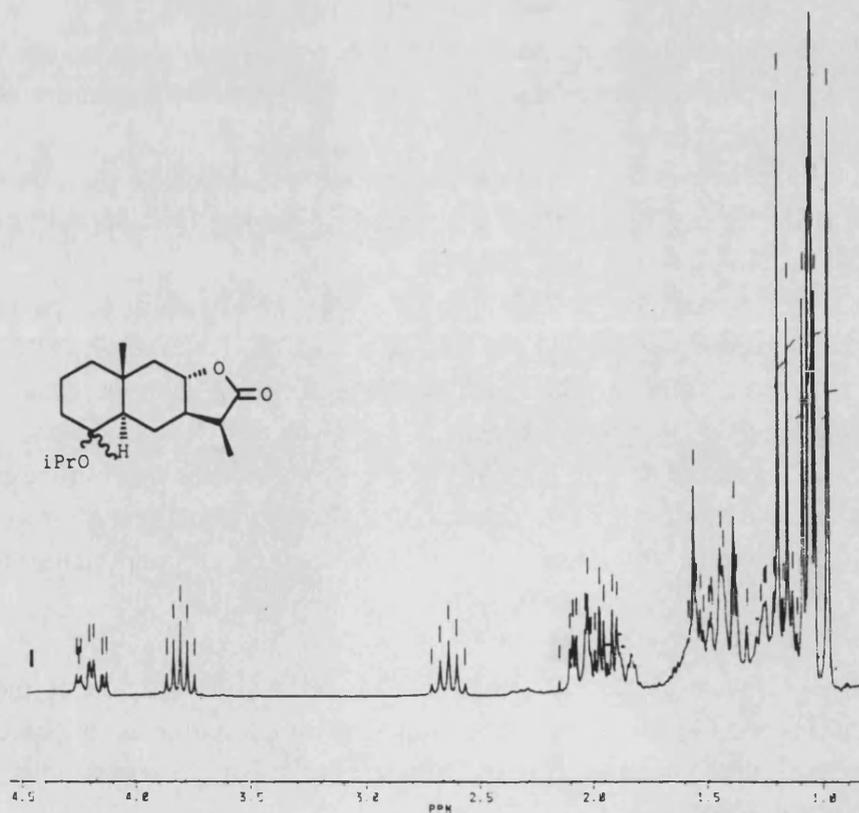


Tabla H-32. Espectro de ^1H RMN del producto 32

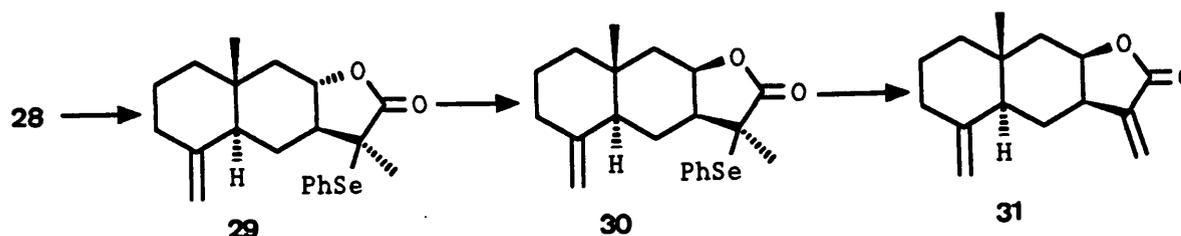
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,19	1H	dt	3,8; 11,5	H ₈
3,80	1H	sept	6,1	Me ₂ CHO
2,63	1H	quint	7,6	H ₁₁
2,05	1H	m superp con H _{9β}		H ₇
1,93	1H	dd	3,8; 11,5	H _{9β}
1,38	1H	t	11,5	H _{9α}
1,17	3H	d	7,6	H ₁₃
1,05	3H	s		H ₁₅
1,05	3H	d superp. con H ₁₅	6,1	CH ₃ CHO
1,04	3H	d	6,1	CH ₃ CHO
0,97	3H	s		H ₁₄



4.3.2. Formación de la agrupación α -metilen-8 β -12-olido.

La síntesis de la isoalantolactona (**31**) a partir del producto **28** requería el cambio de fusión del anillo lactónico y la introducción del exometileno en α a la lactona.

Estos cambios se llevaron a cabo del mismo modo que se ha explicado en el apartado 4.2.2 para la isoalloalantolactona.



a) Introducción del grupo fenilselenilo en α a la lactona.

La reacción del enolato lítico de **28** (obtenido por tratamiento con LDA) con PhSeCl en las mismas condiciones descritas anteriormente permitió obtener la selenolactona **29** con un rendimiento del 65%.

La introducción de un resto aromático en la molécula se puso de manifiesto en el espectro de IR por la aparición de bandas de flexión C-H de anillo aromático monosustituído a 740 y 690 cm^{-1} .

En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-29) cabe destacar la aparición de un grupo de señales entre 7,4-7,2 δ (3H, m) y a 7,63 δ (2H, dd, $J = 1,4$ y 7,3 Hz) debidas al anillo aromático así como señalar el desplazamiento a campos mas bajos que experimenta la señal de H₈, que aparece a 4,50 δ (1H, dt, $J = 4,3$ y 11,0 Hz).

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) las señales correspondientes a los carbonos aromáticos aparecen a los mismo valores de desplazamiento químico que en el caso de la selenolactona **25**, y además C₁₁ da una señal de carbono cuaternario a 49,3 ppm.

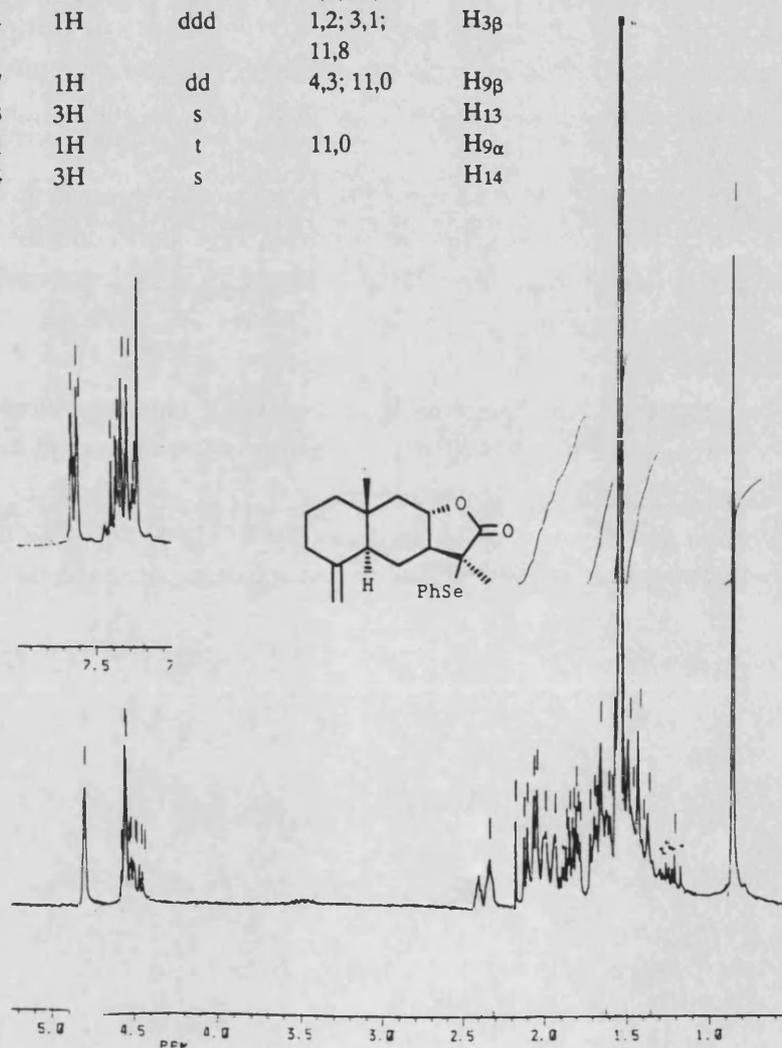
b) Epimerización de C₈.

La selenolactona **29** fue sometida a saponificación, seguida de mesilación y relactonización según el procedimiento ya empleado con la selenolactona **25** con lo cual se obtuvo la selenolactona *cis* **30** con un 32% de rendimiento, recuperándose parte del producto de partida **29** (24%).

En este caso se observó una pérdida apreciable de masa ocurrida posiblemente durante el proceso de extracción de la mezcla final de reacción.

Tabla H-29. Espectro de ^1H RMN del producto 29

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,63	2H	dd	1,4; 7,3	ArH(o)
7,4-7,2	3H	m		ArH(m y p)
4,79	1H	d	1,2	H ₁₅
4,54	1H	d	1,0	H ₁₅
4,50	1H	dt	4,3; 11,0	H ₈
2,34	1H	ddd	1,2; 3,1; 11,8	H _{3β}
2,07	1H	dd	4,3; 11,0	H _{9β}
1,53	3H	s		H ₁₃
1,41	1H	t	11,0	H _{9α}
0,84	3H	s		H ₁₄



La epimerización de C₈ se puso de manifiesto en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-30) por el desplazamiento que sufre la señal de H₈ hacia campos más bajos, $\delta = 4,73$, y la variación en sus constantes de acoplamiento; dicho protón aparece como un doble triplete de $J = 2,0$ y $4,4$ Hz que indica el cierre 8β de la lactona

Parte Teórica

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) se observa una variación en el desplazamiento de las señales de los carbonos aromáticos, apareciendo sólo tres señales a 128,9, 137,8 y 138,1. También cabe señalar que C₁₁ y C₁₃ aparecen a campos más bajos que en la selenolactona *trans*, a 54,5 y 22,5 ppm respectivamente.

c) Formación del exometileno.

El tratamiento de la selenolactona **30** con H₂O₂ 30% condujo, después de la eliminación a temperatura ambiente del selenóxido a la isoalantolactona (**31**) con un rendimiento del 80%.

El espectro de IR del producto **31** muestra las bandas de flexión C-H de un grupo exometileno conjugado con un carbonilo a 810 y 960 cm⁻¹, además de las de un grupo exometileno no conjugado a 885 cm⁻¹. También aparece una banda de lactona a 1750 cm⁻¹.

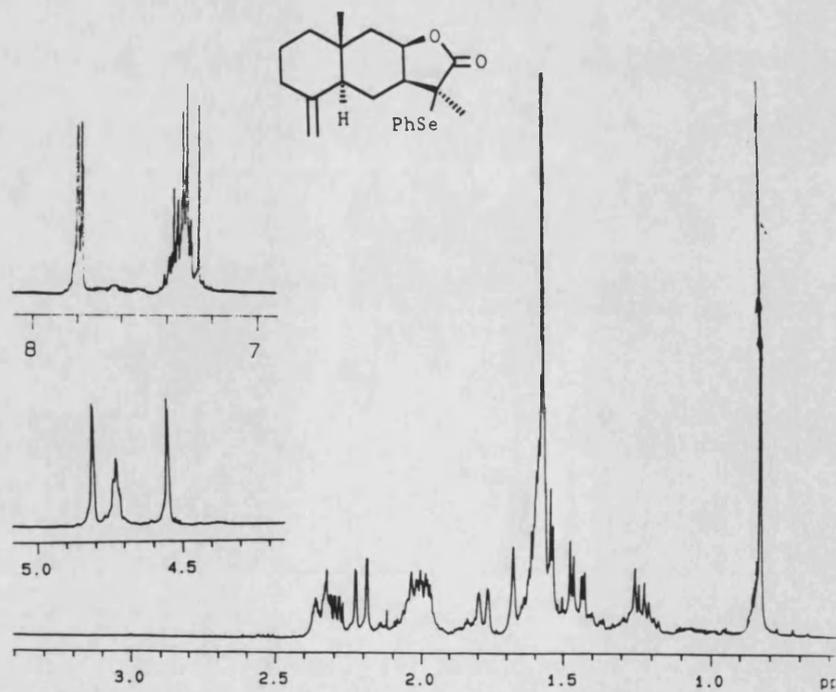
En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-31) hay que destacar la aparición de dos singletes a 5,56 y 6,11 δ asignables a los dos protones H₁₃, junto con los dos dobletes (J = 1,2 Hz) debidos al otro exometileno H₁₅ a 4,42 y 4,75 δ . La señal de H₈ aparece a 4,48 ppm como un doble triplete de constantes 1,2 y 5,1 Hz, indicando la disposición ecuatorial de dicho protón.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-4) cabe destacar las señales características de un exometileno conjugado con una γ -lactona a 142,2 (C_q) y 119,9 (CH₂) asignables a C₁₁ y C₁₃ respectivamente.

Las propiedades físicas y espectroscópicas del producto sintético **31** fueron coincidentes con las descritas en la bibliografía para la isoalantolactona natural.

Tabla H-30. Espectro de ^1H RMN del producto 30

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,79	2H	dd	2,0; 7,6	ArH(o)
7,4-7,2	3H	m		ArH(m y p)
4,80	1H	d	1,2	H ₁₅
4,73	1H	dt	2,0; 4,4	H ₈
4,55	1H	d	1,2	H _{15'}
2,35	1H	ddd	1,2; 3,1; 11,8	H _{3β}
2,29	1H	ddd	2,0; 5,0; 12,0	H ₇
2,21	1H	dd	2,0; 15,6	H _{9β}
1,57	3H	s		H ₁₃
1,45	1H	dd	4,4; 15,6	H _{9α}
0,83	3H	s		H ₁₄



Parte Teórica

Tabla H-31. Espectro de ^1H RMN del producto 31

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,11	1H	s ancho		H13
5,56	1H	s ancho		H13'
4,75	1H	d	1,2	H15
4,48	1H	dt	1,2; 5,1	H8
4,42	1H	d	1,2	H15'
2,95	1H	ddd	5,1; 7,0; 11,9	H7
2,18	1H	dd	1,2; 15,6	H9 β
1,72	1H	ddd	2,5; 7,0 15,7	H6 α
1,49	1H	dd	5,1; 15,6	H9 α
0,81	3H	s		H14

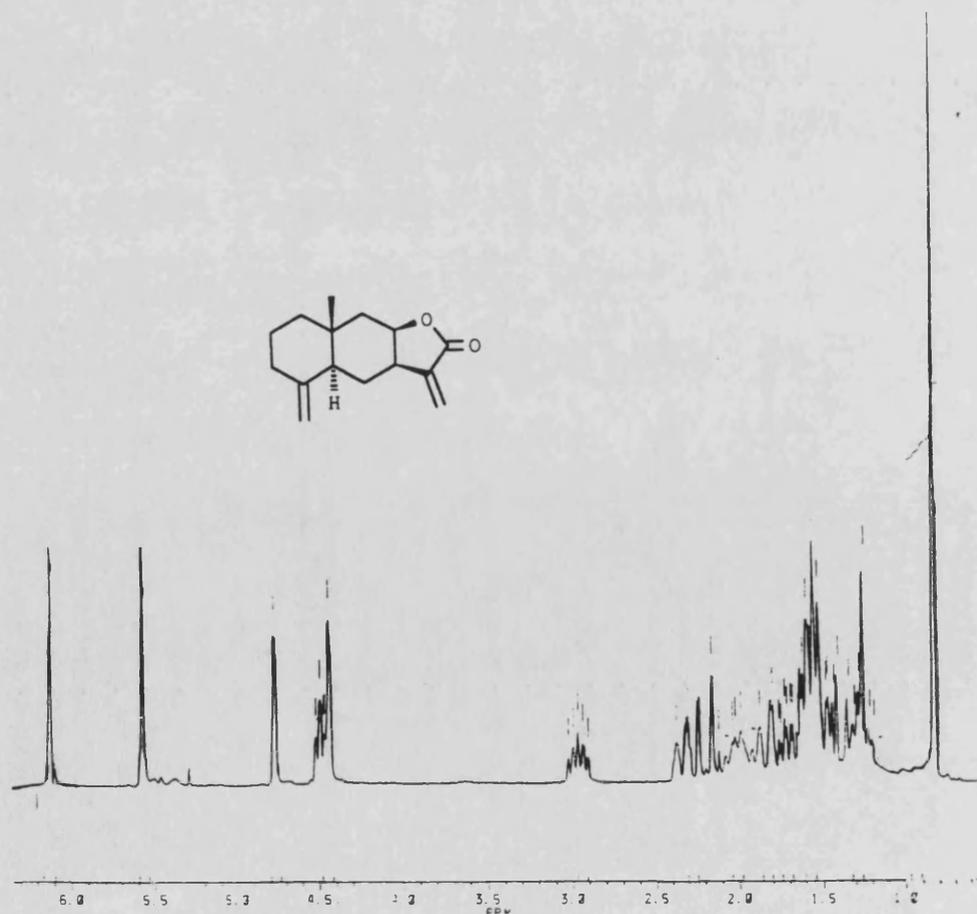
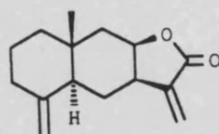


Tabla C-3. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 21-22, 24-32.

	21	21	22	24	25 ^A	26 ^A	27	28	29 ^A	30 ^A	31	32 ^B
C1	44.5	44.7	44.7	43.3	43.1	41.3	40.9	44.1	43.8	41.9	41.4	47.9 ^a
C2	29.9	28.4	30.0	22.6 ^a	22.6 ^a	22.2 ^a	22.2	22.5	22.5	22.7	22.7	19.3 ^b
C3	75.6	71.1	67.9	121.3	121.5	122.2	122.3	36.4	36.3	36.7	36.8	40.7 ^a
C4	38.4	34.9	34.9	133.4	133.2	133.1	133.0	149.0	148.7	148.9	148.9	86.9
C5	49.2 ^a	48.5 ^a	48.6 ^a	47.4	47.4	48.8	43.9 ^a	50.6	50.6	47.0 ^a	46.2	54.0 ^c
C6	23.1	23.0	23.0	23.0 ^a	23.6 ^a	24.8 ^a	27.4	23.3	24.0	25.6	27.5	20.2 ^b
C7	48.2 ^a	43.2 ^a	43.5 ^a	40.1 ^b	57.6	44.5	41.2 ^a	48.1	56.8	47.6 ^a	40.6	48.9 ^c
C8	78.0	78.2	78.0	78.4	77.3	77.6	77.0	78.8	77.1	76.5	76.8	78.3
C9	38.8	34.8	34.9	37.7	37.6	37.8	37.8	41.9	41.5	42.1	42.2	38.5
C10	35.6	36.1	36.2	35.0	35.1	31.0	30.9	38.2	38.3	34.5	34.3	36.7
C11	38.7	38.8	38.9	39.0 ^b	49.3	53.9	142.0	38.9	49.3	54.5	142.2	39.1
C12	180.2	180.2	180.0	180.2	176.6	178.9	170.6	180.0	176.6	178.8	170.5	180.5
C13	9.2	9.6	9.5	9.3	22.5	23.7	120.2	9.6	22.5	23.3	119.9	9.6
C14	15.0 ^b	16.0 ^b	17.7 ^b	16.9 ^c	16.9 ^b	17.3 ^b	17.2 ^b	17.9	17.8	17.8	17.6	19.1 ^d
C15	18.1 ^b	17.2 ^b	18.1 ^b	21.2 ^c	21.3 ^b	21.2 ^b	21.1 ^b	106.4	106.7	106.9	106.6	20.7 ^d

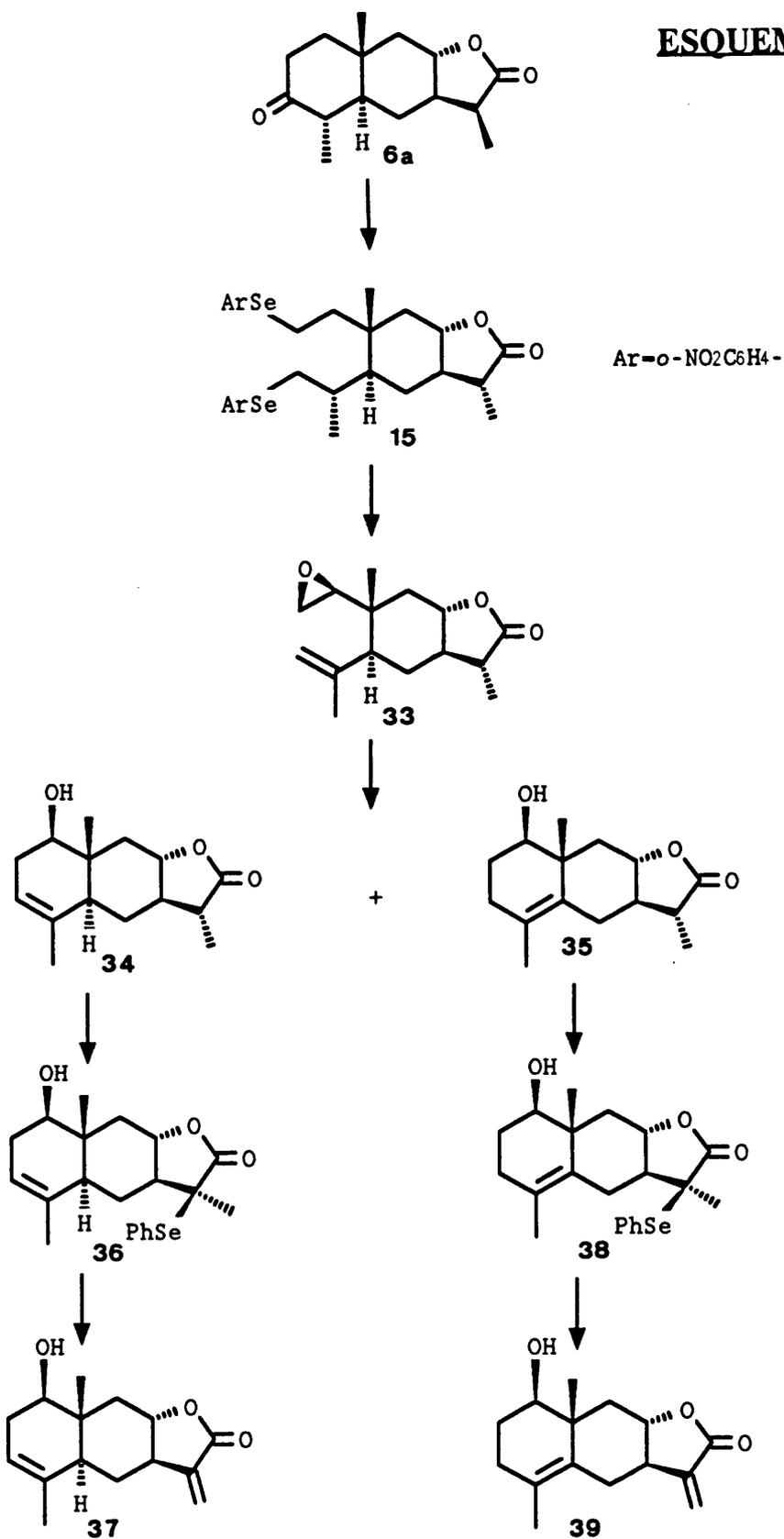
^A Carbonos aromáticos, para los compuestos 25 y 29: 124,3; 129,0; 129,5 y 138,1; para los compuestos 26 y 30: 128,9, 137,8 y 138,1.

^B Grupo isopropilo: 25,2; 25,3 y 61,8.

^{a-d} Los desplazamientos químicos denotados con una misma letra pueden estar intercambiados.

**5. SINTESIS DE
8-EPI-ISOIVANGUSTINA
Y 8-EPI-IVANGUSTINA**

ESQUEMA 4



5. SINTESIS DE 8-EPI-ISOIVANGUSTINA Y 8-EPI-IVANGUSTINA.

La 8-*epi*-isoivangustina (37) y la 8-*epi*-ivangustina (39) son dos 8,12-elemanólidos que presentan una agrupación α -metilen-8 α ,12-ólido, poseen un grupo hidroxilo sobre el carbono C₁ en disposición ecuatorial y difieren en la posición de un doble enlace en el anillo A: en $\Delta^{3,4}$ en la 8-*epi*-isoivangustina y en $\Delta^{4,5}$ en la 8-*epi*-ivangustina.

Ambos productos fueron aislados por primera vez por Bohlmann⁷⁰ de *Inula royleana* e *Inula helenium* y posteriormente, junto con algunos de sus derivados, de otras especies vegetales.⁸⁷⁻⁹⁰

La síntesis de estos compuestos a partir de 6a requería la transferencia de funcionalización desde C₃ a C₁ con la formación además de un doble enlace entre las posiciones C₃-C₄ o C₄-C₅.

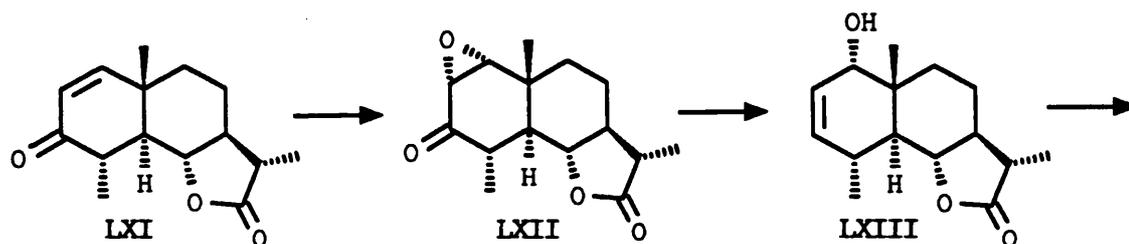
5.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Hasta el momento de llevar a cabo las síntesis de los compuestos 37 y 39 no se tenía constancia de ningún trabajo publicado en el que se llevase a cabo una transformación semejante en 8,12-eudesmanólidos. No obstante existen algunos ejemplos descritos en 6,12-eudesmanólidos.

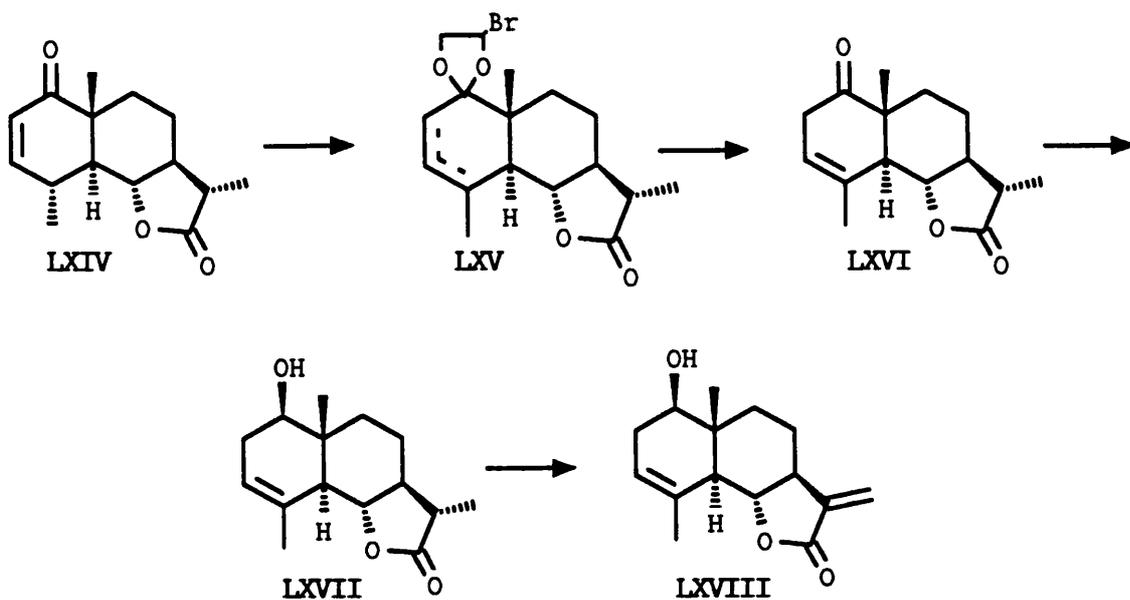
5.1.1. Síntesis de santamarina a partir de santonina por Yamakawa et al.

Una de las primeras transformaciones de 3-oxoeudesmanólidos en 1-oxoeudesman-3-en-ólidos lo constituye la síntesis de santamarina llevada a cabo por Yamakawa et al.⁹¹ aunque los autores no indican los rendimientos ni el procedimiento experimental.

El producto de partida fue la enona LXI obtenida en tres pasos a partir de santonina. Esta por tratamiento con H₂O₂ 30% en disolución alcalina condujo a la

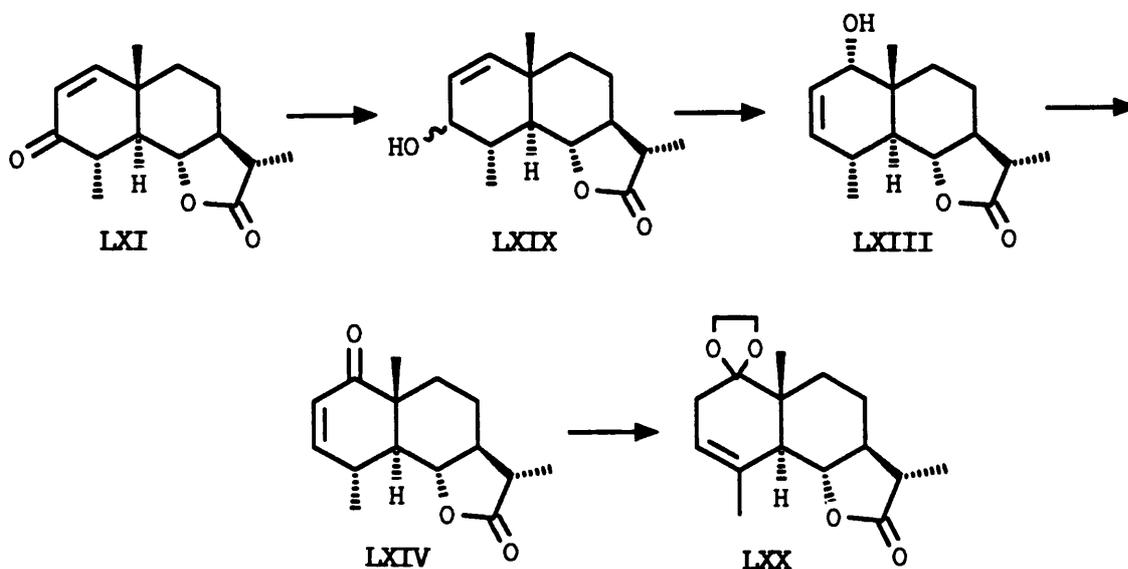


Parte Teórica



α -epoxicetona LXII, la cual se hizo reaccionar con hidrato de hidrazina en EtOH-AcOH para dar el alcohol alílico LXIII (transposición de Wharton). La oxidación de LXIII con el reactivo de Jones rindió la enona LXIV, la cual fue sometida a cetalización con bromoglucol para dar una mezcla de dos bromocetales isoméricos LXV que fue sometida a descetalización con cinc en metanol a reflujo. De los productos de descetalización se separó la enona LXVI (37%). Reducción de ésta con NaBH₄ rindió predominantemente 11,13-dihidrosantamarina (LXVII). Por último, la fenilselenilación de LXVII seguida de oxidación-eliminación condujo a la santamarina (LXVIII).

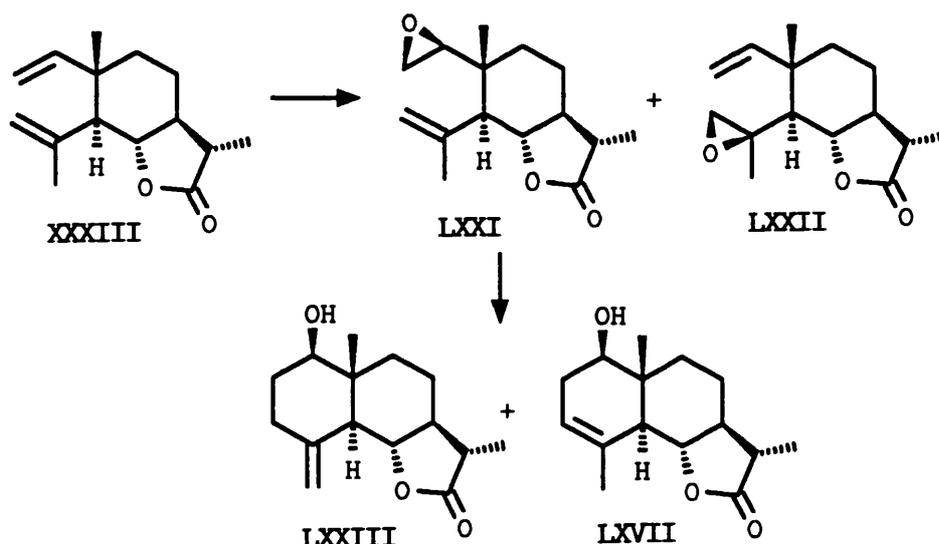
Un procedimiento mejorado para la obtención de la enona LXIV a partir del mismo producto de partida LXI se debe a Ando y col.⁹²



La reducción de LXI mediante la reacción de Meerwein-Ponndorf condujo a una mezcla de dos alcoholes alílicos LXIX con un 98% de rendimiento. Esta mezcla fue sometida a transposición alílica por calentamiento a reflujo en THF conteniendo HCl 2M para rendir estereoselectivamente el producto LXIII con un rendimiento del 78%. La oxidación de LXIII con el reactivo de Collins condujo a la enona LXIV con un rendimiento del 89%. Por último, la cetalización de LXIV con etilenglicol en presencia de *p*-TsOH condujo al etilencetal LXX (67%).

5.1.2. Ciclación de 1,2-epoxielemenos inducida por ácidos.

Bankar y Kulkarni⁹³ han llevado a cabo la monoepoxidación de la lactona saussurea XXXIII con ácido perbenzoico obteniendo una mezcla de dos epóxidos LXXI y LXXII en una relación aproximada 1:4.



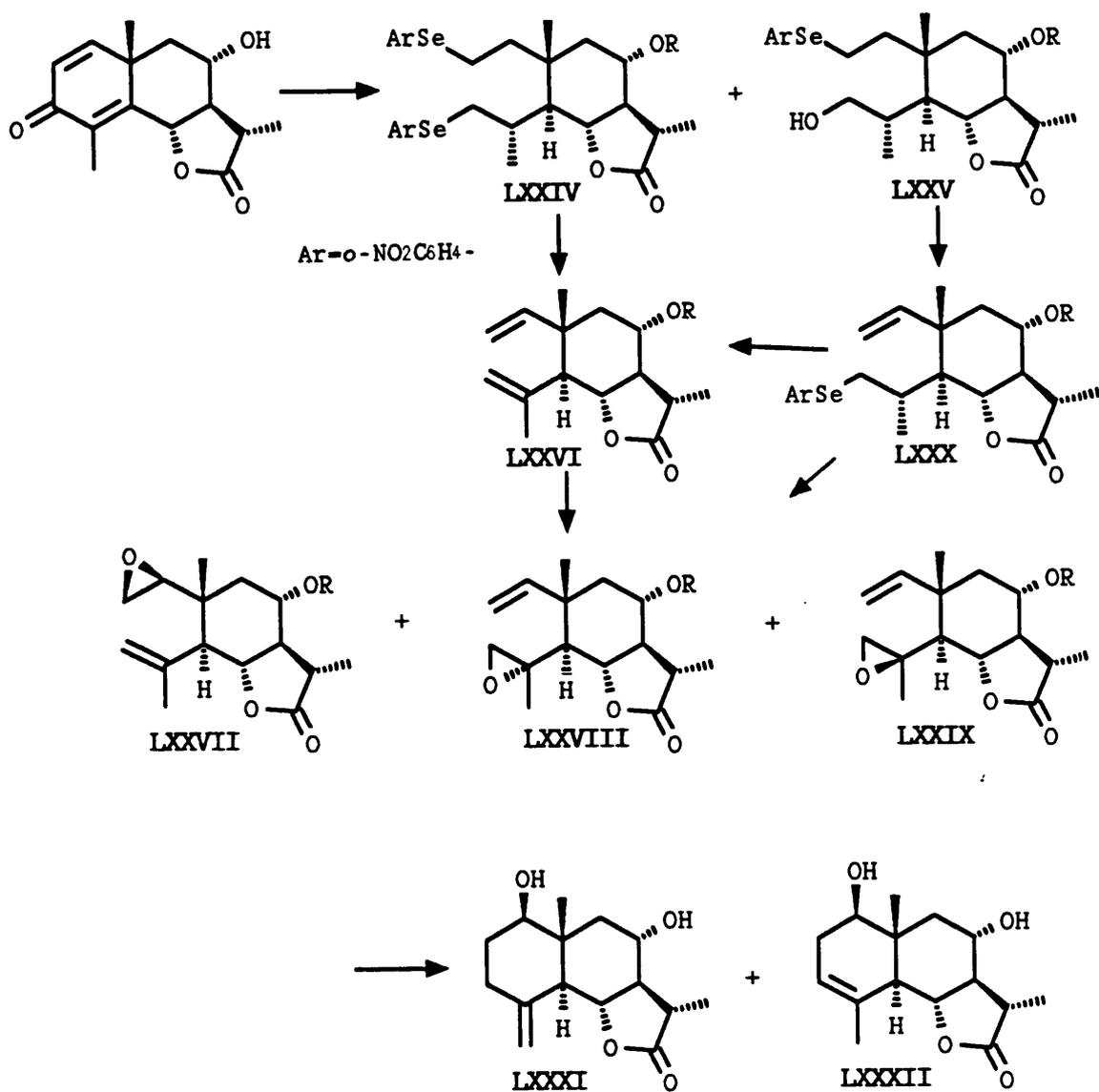
El tratamiento del epóxido LXXI con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ provocó la ciclación del esqueleto obteniéndose dos eudesmanólidos que fueron identificados como dihidrosantamarina (LXVII) y dihidrorreinosina (LXXIII).

Esta transposición de esqueleto ha sido utilizada con fines sintéticos por nuestro grupo en la síntesis de artapshina (LXXXI) y 8α -hidroxi-11 β ,13-dihidrobalkanina (LXXXII) a partir de artemisina.^{8b}

En primer lugar, la artemisina fue transformada en el *terc*-butildimetilsilil éter de la temisina LXXVI a través del diseleniuro LXXIV. La epoxidación directa de LXXVI con MCPA condujo a una mezcla de tres epóxidos LXXVII (13%), LXXVIII (5%) y LXXIX (25%).

Parte Teórica

En segundo lugar, la artemisina fue transformada en el monoselenuro LXXV, el cual por tratamiento con H₂O₂ 50% condujo al vinilselenuro LXXX. La oxidación de LXXX con MCPA condujo simultáneamente a la epoxidación del doble enlace C₁-C₂ y a la eliminación del selenóxido obteniéndose el 1,2-epóxido LXXVII (55%) junto con el compuesto divinílico LXXVI (40%). Es de notar que en este segundo caso la relación 1,2-epóxido/compuesto divinílico fue más favorable, y además no se formó el 3,4-epóxido.

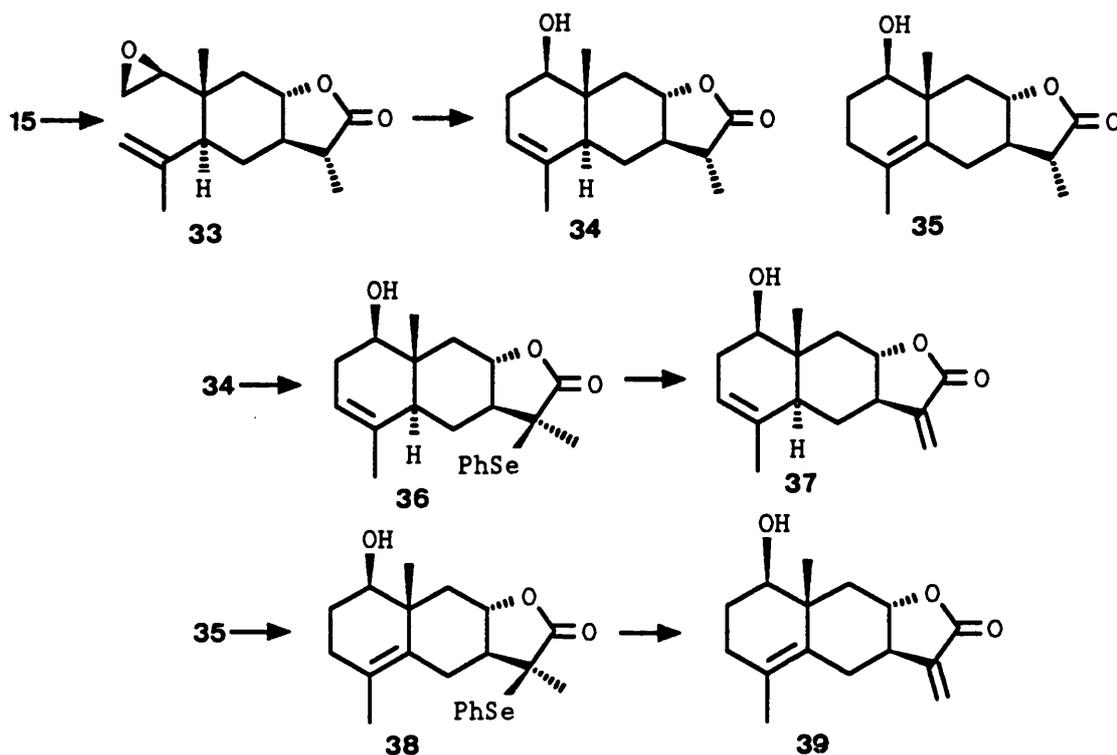


El tratamiento de LXXVII con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ provocó la transposición a eudesmano y la desprotección del silil éter para dar los dos compuestos, artapshina (LXXXI) (32%) y 8α -hidroxi- $11\beta,13$ -dihidrobalchanina (LXXXII) (48%).

5.2. SINTESIS DE 8-EPI-ISOIVANGUSTINA Y 8-EPI-IVANGUSTINA.

De los procedimientos descritos en los antecedentes bibliográficos, el de Yamakawa requería un gran número de pasos y por otra parte, el procedimiento de transposición alílica empleado por Ando se basa en el hecho de que los Δ^2 derivados son más estables termodinámicamente que los Δ^1 derivados en *trans* decalinas y 5α -esteroides,^{94,95} sin embargo no era previsible lo que podía ocurrir al modificar la posición de cierre del anillo lactónico desde C_6 a C_8 . Por lo tanto se decidió emplear el procedimiento de ciclación de 1,2-epoxielemenos en el cual nuestro grupo ya tenía alguna experiencia anterior.

De acuerdo con esto se llevó a cabo la síntesis de las ivangustinas mediante una secuencia sintética en la que el 1,2-epóxido **33** aparecía como producto clave. La preparación de dicho epóxido se llevó a cabo directamente a partir del diseleniuro **15** mediante una reacción de oxidación-eliminación-epoxidación selectiva con MCPA a $0-4^\circ\text{C}$. El tratamiento de **33** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dió como resultado la ciclación al esqueleto de eudesmano obteniéndose una mezcla de dos isómeros **34** y **35** que se separaron por HPLC.



Parte Teórica

La conversión de éstos en sus derivados exometilénicos se llevó a cabo a través de las selenolactonas correspondientes **36** y **38**, sintetizadas por reacción del enolato lítico de **34** y **35** con PhSeCl. Por último, oxidación con H₂O₂ seguida de eliminación condujo a la 8-*epi*-isoivangustina (**37**) y 8-*epi*-ivangustina (**39**) respectivamente.

5.2.1. Síntesis del 1,2-epoxielemanólido **33**.

De los diferentes agentes epoxidantes empleados en la transformación de alquenos en epóxidos los más utilizados son sin duda los perácidos.⁹⁶

La epoxidación de olefinas con perácidos transcurre a través de un mecanismo en el que inicialmente se produce el acercamiento entre el átomo de oxígeno que se transfiere del perácido y la nube π de la olefina, en una interacción en la que el perácido actúa como electrófilo.

Esto significa que cuanto más sustituido esté el doble enlace, y por lo tanto mayor sea la densidad electrónica de la nube π , mayor será su reactividad frente a los perácidos.

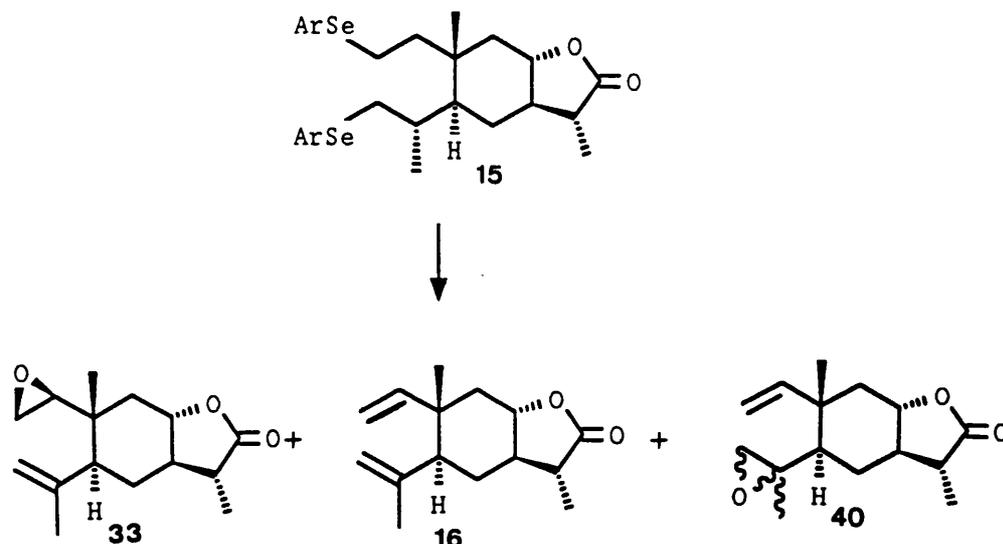
Por este motivo cuando un elemano, que posee dos dobles enlaces, se trata con un perácido cabe esperar que la reacción se produzca principalmente sobre el doble enlace C₃-C₄ más sustituido.

Por otra parte puesto que la velocidad de eliminación de selenóxidos decrece al aumentar el número de sustituyentes en el átomo de carbono β ,²¹ en la oxidación-eliminación del diseleniuro **15** el doble enlace C₁-C₂ debe formarse más deprisa que el C₃-C₄.

La epoxidación de dobles enlaces es un proceso relativamente rápido a 0°C, mientras que a esta temperatura los selenóxidos son bastante estables y eliminan lentamente.

Por lo tanto se pensó que si se llevaba a cabo la oxidación-eliminación del diseleniuro **15** empleando un perácido y a una temperatura lo suficientemente baja para retardar la eliminación del selenóxido situado sobre C₃ frente al situado sobre C₁, debía obtenerse el 1,2-epóxido **33** en mayor extensión que si la epoxidación se llevaba a cabo sobre el compuesto con el sistema divinílico ya formado **16**.

De acuerdo con estas consideraciones, el diseleniuro **15** se trató con MCPA a 0-4°C durante 8-9 días. Al cabo de este tiempo se obtuvo una mezcla de la cual se aislaron tres productos.



El menos polar se identificó como el elemanólido **16** (17%) cuyas características físicas y espectroscópicas coincidieron con las de dicho producto sintetizado en el apartado 3.2.2.

El segundo producto eluído fue caracterizado como el 1,2-epóxido **33** (34%). En el espectro de IR de **33** cabe señalar la aparición de una banda a 1635 cm^{-1} de tensión C=C de doble enlace, mientras que la formación del epóxido entre los carbonos C₁-C₂ se pone de manifiesto en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-33) por la aparición de un triplete a 2,88 δ (1H, J = 3,5Hz) que acopla con un doblete a 2,67 δ (1H, J = 3,5 Hz) asignables a H₁ y H₂ respectivamente. También destaca la aparición de dos singletes a 4,98 y 4,94 ppm, correspondientes a dos protones olefínicos asignables a los dos H₃.

En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-5) se observan dos carbonos a 58,8 (CH) y 44,5 (CH₂) ppm asignables a C₁ y C₂ y además dos carbonos olefínicos a 114,8 (CH₂) y 144,6 (C_q) ppm correspondientes a C₃ y C₄ respectivamente, con lo cual se confirma definitivamente la situación del epóxido entre los carbonos 1,2.

A este 1,2-epóxido se le asignó la stereoquímica β de acuerdo con los antecedentes bibliográficos, lo cual se confirmó posteriormente.

Por último se eluyó una mezcla que contenía mayoritariamente uno de los 3,4 epóxidos **40** (24%). El espectro de IR de **40** fue muy similar al del producto **33**. En su espectro de ¹H RMN (Tabla H-40) se observa la aparición de señales a δ 5,80 (1H, dd, J = 10,8 y 17,4 Hz, H₁), 5,02 (1H, d, J = 17,4 Hz, H₂) y 5,01 (1H, d, J = 10,8 Hz, H₂) asignables a un sistema vinílico entre C₁ y C₂. También cabe destacar la aparición de dos dobletes (J = 4,3 Hz) a 2,68 y 2,58 ppm asignables a los dos protones H₃ vecinos al oxígeno oxiránico.

Estas observaciones se confirman en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-5)

Parte Teórica

por la aparición de dos señales a 147,2 (CH) y 111,8 (CH₂) ppm correspondientes a C₁ y C₂ olefínicos, y la existencia de un metileno a 56,1 y un carbono cuaternario a 57,0 ppm asignables a C₃ y C₄ respectivamente.

Tabla H-33. Espectro de ¹H RMN del producto 33

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,98	1H	s		H ₃
4,94	1H	s		H _{3'}
3,95	1H	ddd	4,0; 10,0 12,0	H ₈
2,88	2H	t	3,5	2H ₁
2,67	2H	d	3,5	2H ₂
2,32	1H	dd	3,5; 11,5	H ₅
2,30	1H	dq	6,8; 12,0	H ₁₁
1,9-1,8	1H	m superp. con H _{9β}		H _{6α}
1,86	1H	dd	4,0; 11,7	H _{9β}
1,78	3H	s		H ₁₅
1,63	1H	q	11,8	H _{6β}
1,6-1,4	1H	m superp. con H _{6β} y H _{9α}		H ₇
1,56	1H	dd	11,7; 12,0	H _{9α}
1,20	3H	d	6,8	H ₁₃
0,95	3H	s		H ₁₄

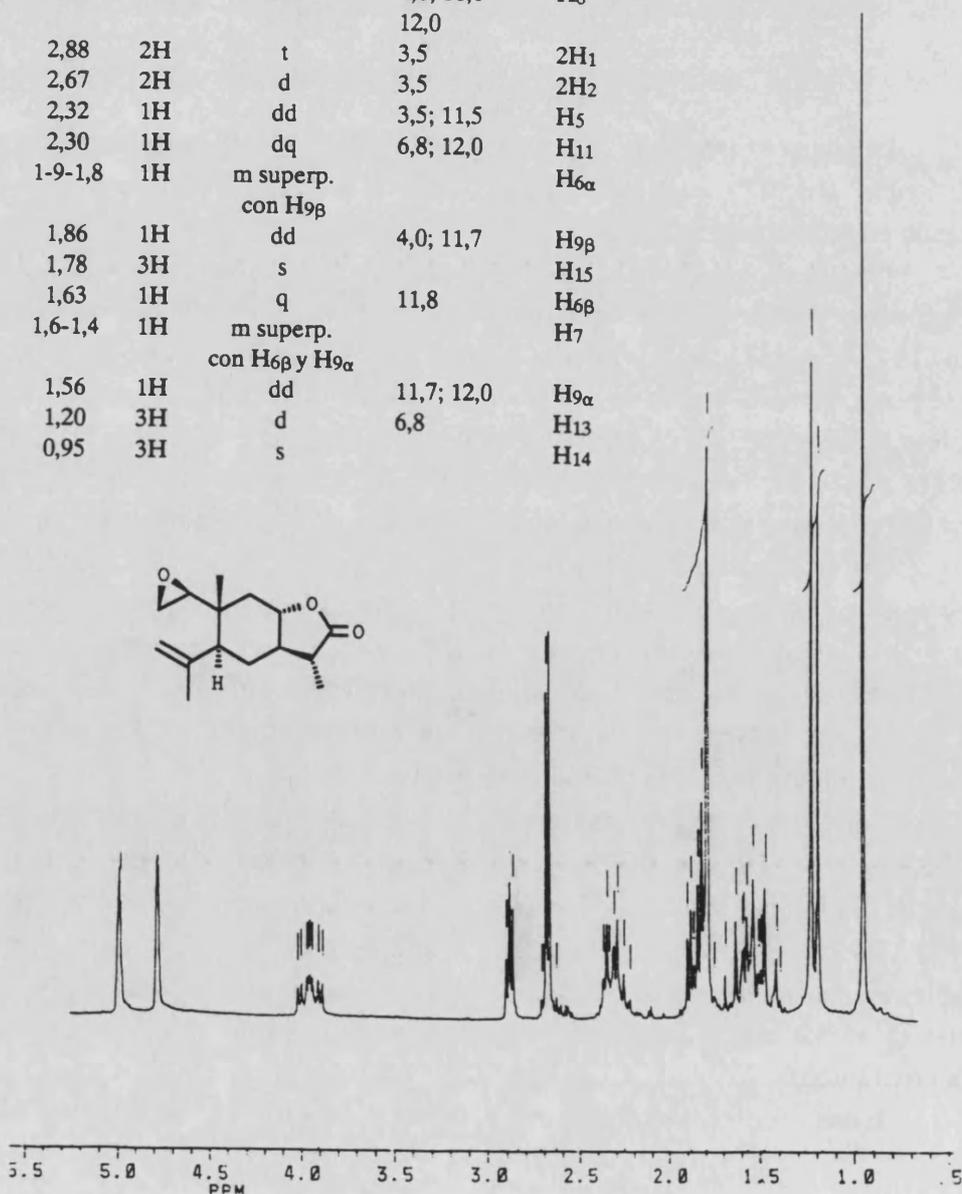
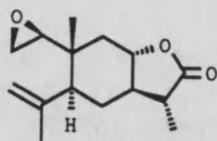
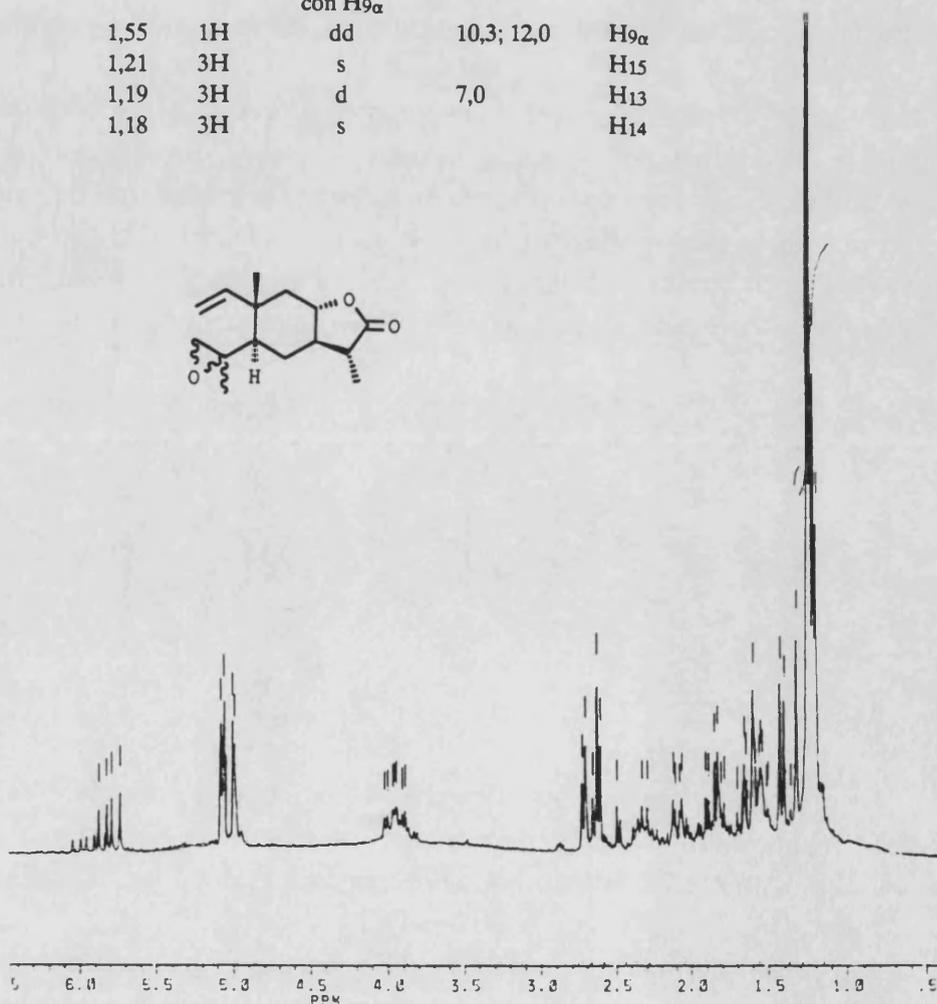
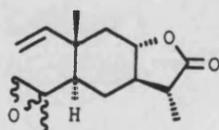


Tabla H-40. Espectro de ^1H RMN del producto 40

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,80	1H	dd	10,8; 17,4	H ₁
5,02	1H	d	17,4	H ₂
5,01	1H	d	10,8	H _{2'}
3,93	1H	dt	4,0; 10,3	H ₈
2,68	1H	d	4,3	H ₃
2,58	1H	d	4,3	H _{3'}
2,30	1H	dq	7,0; 12,0	H ₁₁
2,04	1H	dd	3,5; 9,5	H ₅
1,9-1,7	1H	m superp. con H _{9β}		H _{6β}
1,86	1H	dd	4,0; 11,7	H _{9β}
1,7-1,4	2H	m superp. con H _{9α}		H _{6α} y H ₇
1,55	1H	dd	10,3; 12,0	H _{9α}
1,21	3H	s		H ₁₅
1,19	3H	d	7,0	H ₁₃
1,18	3H	s		H ₁₄



Parte Teórica

La relación de 1,2-epóxido/3,4-epóxido obtenida de esta forma fue de 1,4 : 1 mientras que cuando la epoxidación se llevó a cabo sobre el compuesto divinílico **18** sólo se logró obtener una mezcla de 3,4-epóxidos (α y β) sin formación del 1,2-epóxido **33**.

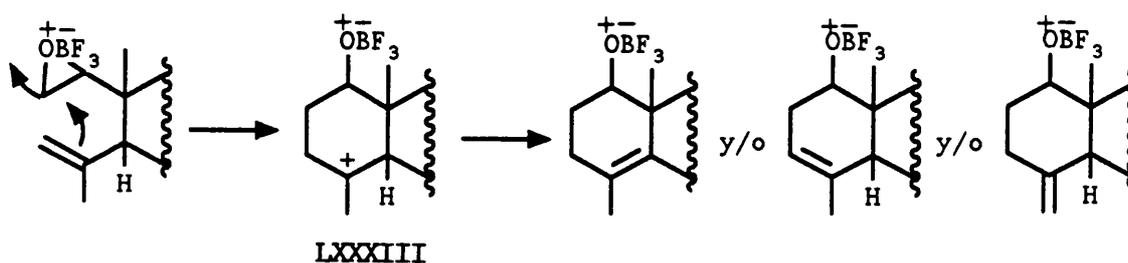
5.2.2. Ciclación del 1,2-epoxieudesmanólido **33**.

Una vez obtenido el 1,2-epóxido se procedió a su tratamiento en medio ácido para regenerar el esqueleto de eudesmano con un grupo hidroxilo sobre el carbono C1.

Bankar y Kulkarni⁹³ proponen un mecanismo catiónico para esta reacción. Este mecanismo es poco probable ya que de ocurrir de esta forma el ataque del alqueno se produciría principalmente sobre el carbono C1, cuyo carbocatión debe ser más estable, para dar un anillo de cinco miembros.

Desde el punto de vista mecanístico es más probable un mecanismo de *ene*-adición del doble enlace sobre carbono deficiente en electrones, similar al de la reacción de Prins⁹⁷ de dobles enlaces con aldehídos, en la que el electrófilo es un carbono de un sistema oxiránico.

El ácido de Lewis empleado se coordinaría con el oxígeno oxiránico aumentando la electrofilia de los carbonos unidos a él y favoreciendo el ataque concertado de la nube π del alqueno sobre el carbono C2 a través de un intermedio cíclico de 6 miembros para originar un carbocatión LXXXIII sobre el carbono C4. La abstracción de un protón de cualquiera de los carbonos vecinos C3, C5 o C15 finalizaría el proceso con la obtención de un Δ^3 , Δ^4 o $\Delta^{4,15}$ 1-hidroxiudesmano.

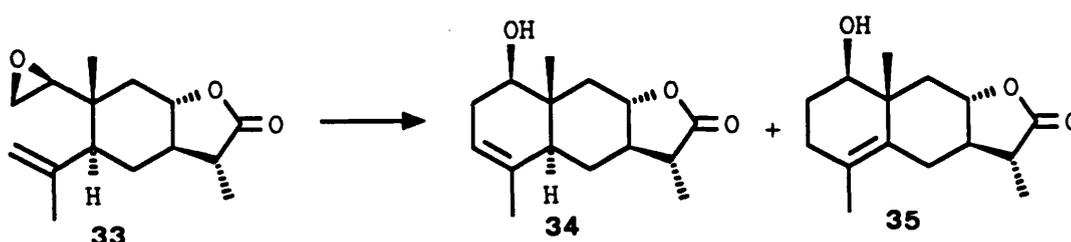


El proceso de abstracción del protón es similar a la segunda etapa de una eliminación E1 por lo que cabe esperar que, en ausencia de tensiones estéricas adicionales en el intermedio, se forme preferentemente el doble enlace más sustituido $\Delta^4 > \Delta^3 > \Delta^{4,15}$.

En el caso de 6,12-eudesmanólidos^{8b,93} se observa la formación preferente de los alquenos $\Delta^{3,4}$ y $\Delta^{4,15}$, lo cual podría deberse a la tensión que introduce el anillo

de la lactona cerrado por C₆ en las cercanías del carbono puente C₅. Sin embargo, en 8,12-eudesmanólidos, tal como vamos a ver a continuación, sí que se forman los dobles enlaces más sustituidos, es decir, en C₄-C₅ y C₃-C₄.

El tratamiento del epóxido **33** con BF₃.Et₂O en benceno condujo fundamentalmente a una mezcla de los alcoholes **34** y **35**, mientras que el alcohol con el doble enlace exocíclico sólo se observó a nivel de trazas en el espectro de ¹H RMN de la mezcla final de reacción.



Los dos productos principales se separaron por HPLC. El producto minoritario (20%) resultó ser **34** que posee el doble enlace entre los carbonos C₃-C₄. La presencia del grupo hidroxilo se pone de manifiesto por la aparición de una banda de tensión OH a 3495 cm⁻¹ y de tensión C-O a 995 cm⁻¹ en el espectro de IR.

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-34) cabe destacar la señal debida a H₁ que aparece a 3,64 δ como un doble doblete, J = 6,5 y 9,8 Hz, que indica la disposición axial de H₁ y por lo tanto la orientación β del grupo hidroxilo. También aparece un singlete a 5,29 δ asignable a H₃ olefínico.

La situación del doble enlace en C₃-C₄ se confirma en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-5) por la aparición de dos señales a 120,1 (CH) y 133,7 (C_q) ppm debidas a C₃ y C₄ respectivamente. El carbono C₁ aparece a 75,7 ppm en la zona de los carbonos unidos a oxígeno.

El producto mayoritario (52%) se identificó como **35** en base a las siguientes observaciones: En su espectro de IR aparecía una banda ancha entre 3500-3300 cm⁻¹ debida a un grupo hidroxilo. La disposición β del grupo OH situado sobre C₁ se determinó por las constantes de acoplamiento J = 7,1 y 8,7 Hz de la señal de H₁ en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-35) que aparece como un doble doblete a 3,56 δ. Por otra parte, no se observó ninguna señal de protón olefínico, si bien la señal del metilo H₁₅ aparecía como un singlete a campos relativamente bajos (δ = 1,60 ppm) indicando su situación sobre un doble enlace. La posición del doble enlace entre C₄-C₅ se dedujo por estas observaciones, y además por la aparición en el espectro de ¹³C RMN (Tabla

Parte Teórica

C-5) de dos carbonos cuaternarios a 127,3 y 130,4 asignables a dichos carbonos.

Tabla H-34. Espectro de ^1H RMN del producto 34

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,29	1H	s		H ₃
4,05	1H	dt	4,0; 11,5	H ₈
3,64	1H	dd	6,5; 9,8	H ₁
2,5-2,3	1H	m superp. con H _{9β} y H ₁₁		H ₂
2,44	1H	dd	4,0; 11,5	H _{9β}
2,32	1H	dq	7,2; 12,0	H ₁₁
2,1-2,0	2H	m señales superp.		H ₅ y H _{6α}
1,62	3H	s		H ₁₅
1,51	1H	dq	3,0; 11,5	H ₇
1,30	1H	m superp con H _{9α} y H ₁₃		H _{6β}
1,27	1H	t	11,5	H _{9α}
1,27	3H	d	7,2	H ₁₃
0,87	3H	s		H ₁₄

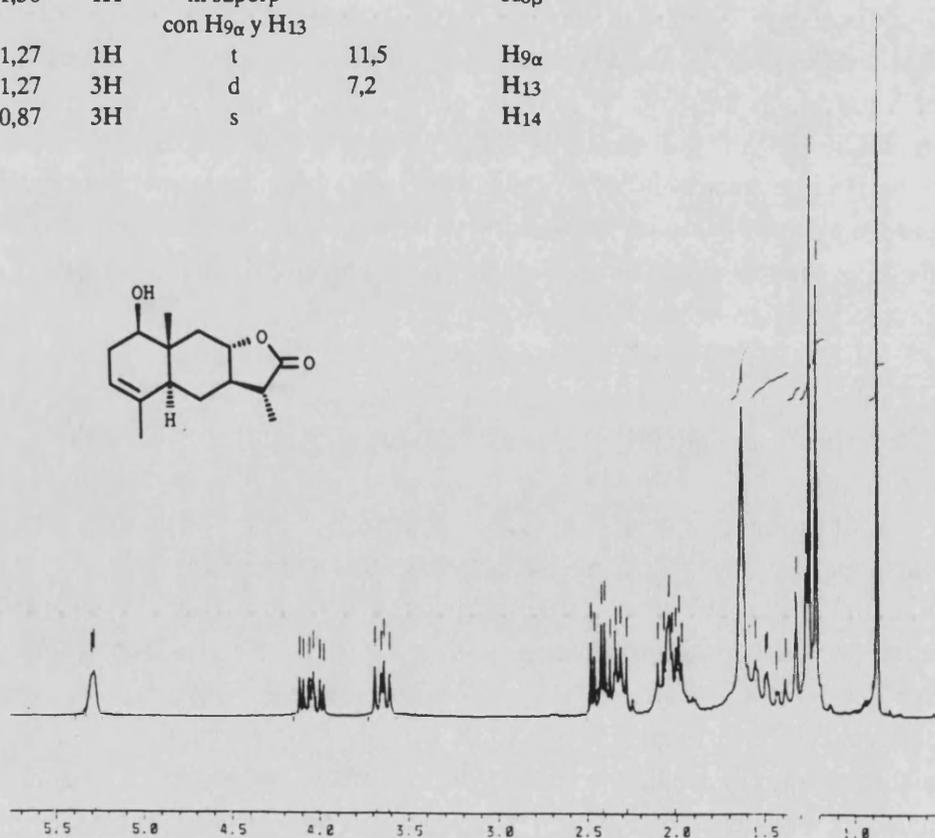
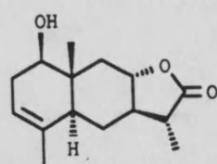
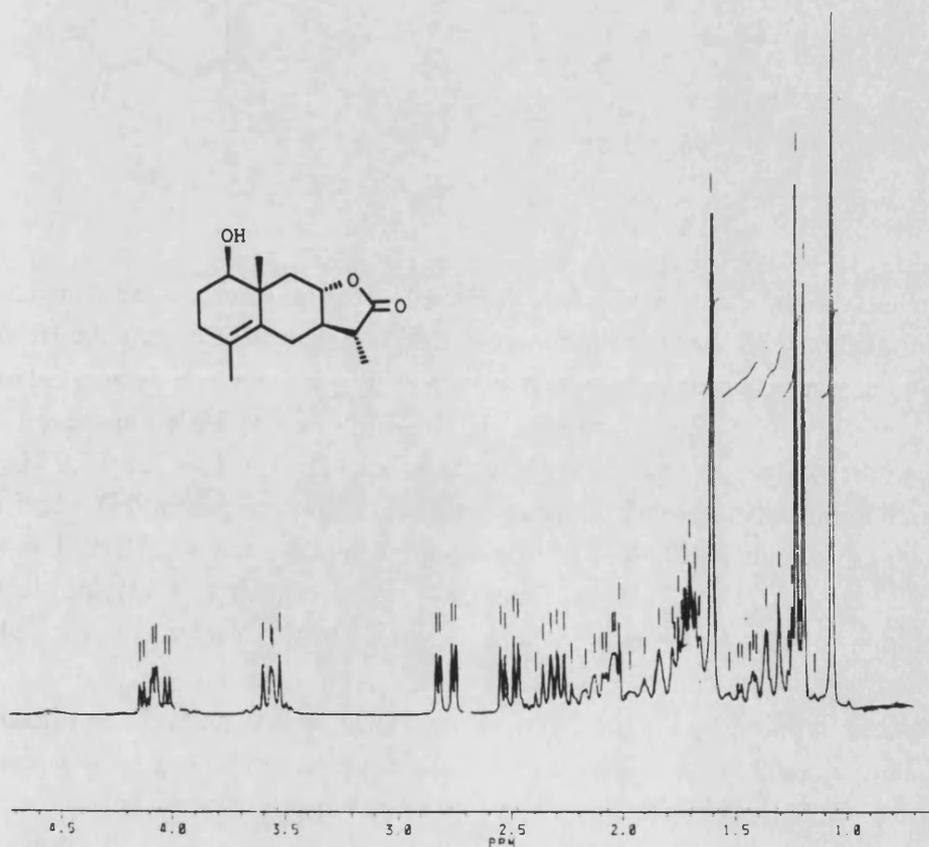


Tabla H-35. Espectro de ^1H RMN del producto 35

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,07	1H	dt	3,7; 11,5	H ₈
3,56	1H	dd	7,1; 8,7	H ₁
2,78	1H	dd	3,4; 13,9	H _{6α}
2,51	1H	dd	3,7; 11,5	H _{9β}
2,31	1H	dq	7,1; 11,8	H ₁₁
2,2-2,0	2H	m		2H ₃
1,83	1H	t	13,9	H _{6β}
1,8-1,6	2H	m		2H ₂
1,60	3H	s		H ₁₅
1,44	1H	dq	3,5; 12,0	H ₇
1,30	1H	t	11,5	H _{9α}
1,21	3H	d	7,1	H ₁₃
1,07	3H	s		H ₁₄



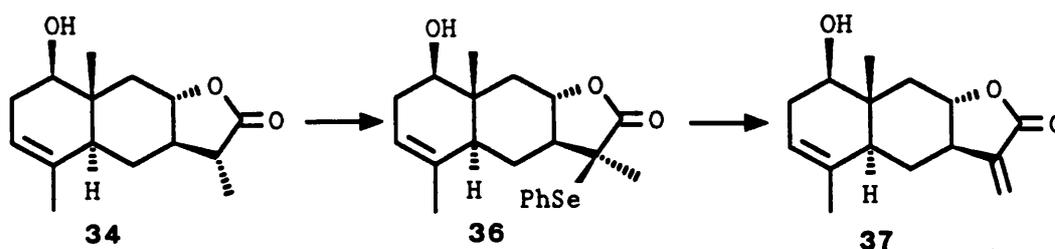
5.2.3. Obtención de 8-*epi*-isoivangustina.

Una vez obtenido el compuesto **34** la síntesis de la 8-*epi*-isoivangustina (**37**) requería la formación del doble enlace exometilénico en α a la lactona.

El método escogido fue una vez más el descrito por Grieco,³³ de fenilselenilación en α a la lactona y eliminación oxidativa *syn*.

Una posible complicación podía provenir de la presencia del grupo hidroxilo en C₁ que sin duda iba a consumir un equivalente de la base empleada en la formación del enolato.

No obstante existen ejemplos en la bibliografía en los que se ha introducido un grupo fenilselenilo en α a la lactona aun en presencia de dos grupos OH en la molécula.⁹⁸



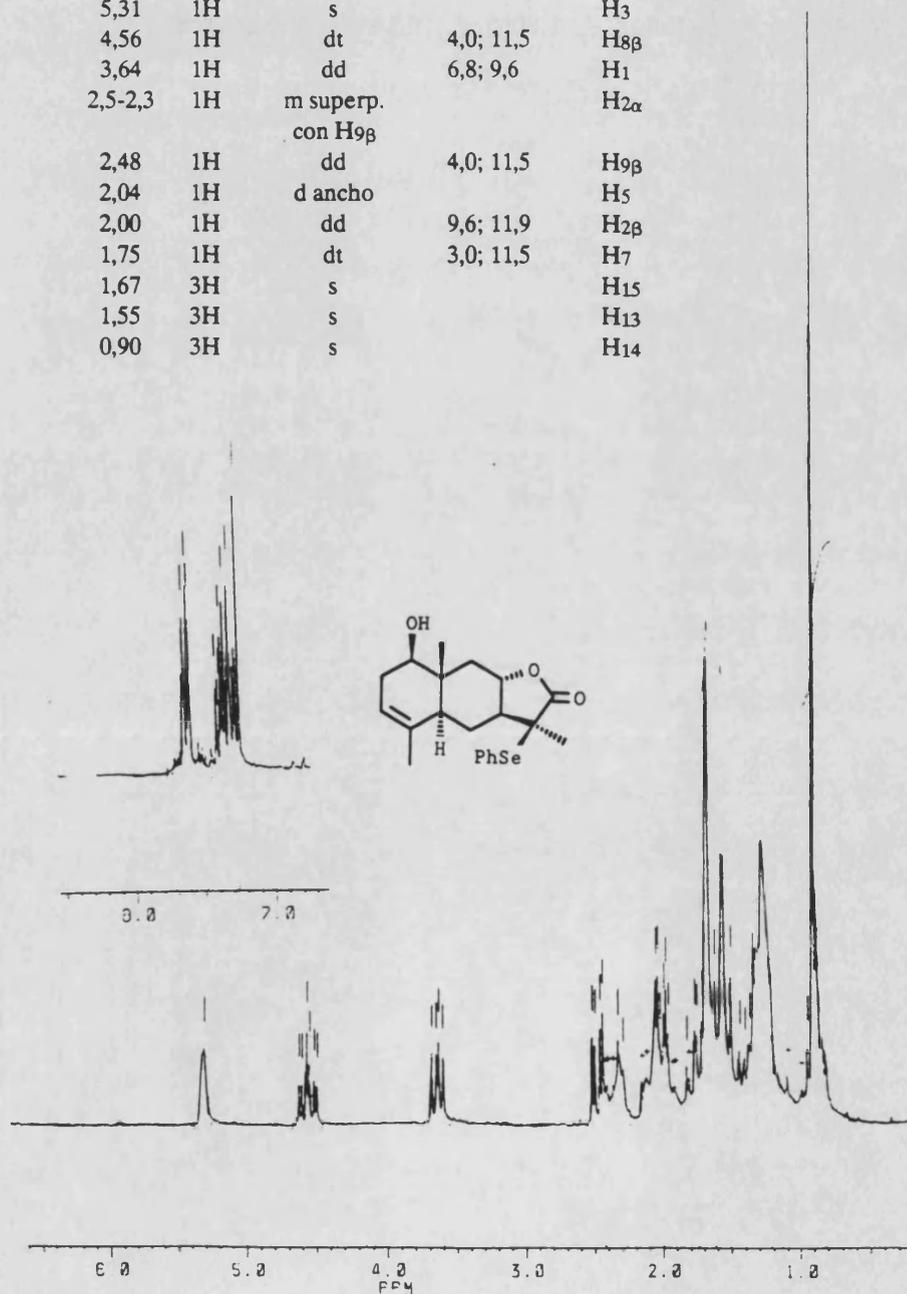
Empleando un exceso de LDA y PhSeCl (3 equivalentes) se consiguió obtener la selenolactona **36** con un rendimiento del 73%. En el espectro de IR del producto **36** cabe destacar la aparición de dos bandas a 730 y 675 cm^{-1} de flexión C-H de protón unido a doble enlace. En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-36) aparecen las señales correspondientes a los protones aromáticos a 7,62 (2H, dd, $J = 1,3$ y 7,9 Hz) y 7,4-7,2 (3H, m), además de la señal de H₁₃ que aparece como un singlete (3H) a 1,55 δ y la señal de H₈ que se desplaza a campos más bajos, apareciendo a 4,56 δ (1H, dt, $J = 4,0$ y 11,5 Hz). En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-5) cabe señalar la aparición de los carbonos aromáticos a los valores característicos de las 8,12-selenolactonas *trans*, 124,3, 129,1, 129,7 y 138,2 ppm.

El tratamiento de la selenolactona **36** con H₂O₂ 30% seguida de eliminación del selenóxido condujo a la 8-*epi*-isoivangustina (**37**) con un rendimiento del 74%. En su espectro de IR cabe señalar la banda a 1745 cm^{-1} debida a lactona insaturada.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-37) destaca la aparición de dos dobletes ($J = 3,1$ Hz) a 6,07 y 5,42 asignables a los dos protones H₁₃ del grupo exometileno. La formación del grupo exometileno se confirmó por la aparición en el espectro de ^{13}C

Tabla H-36. Espectro de ^1H RMN del producto 36

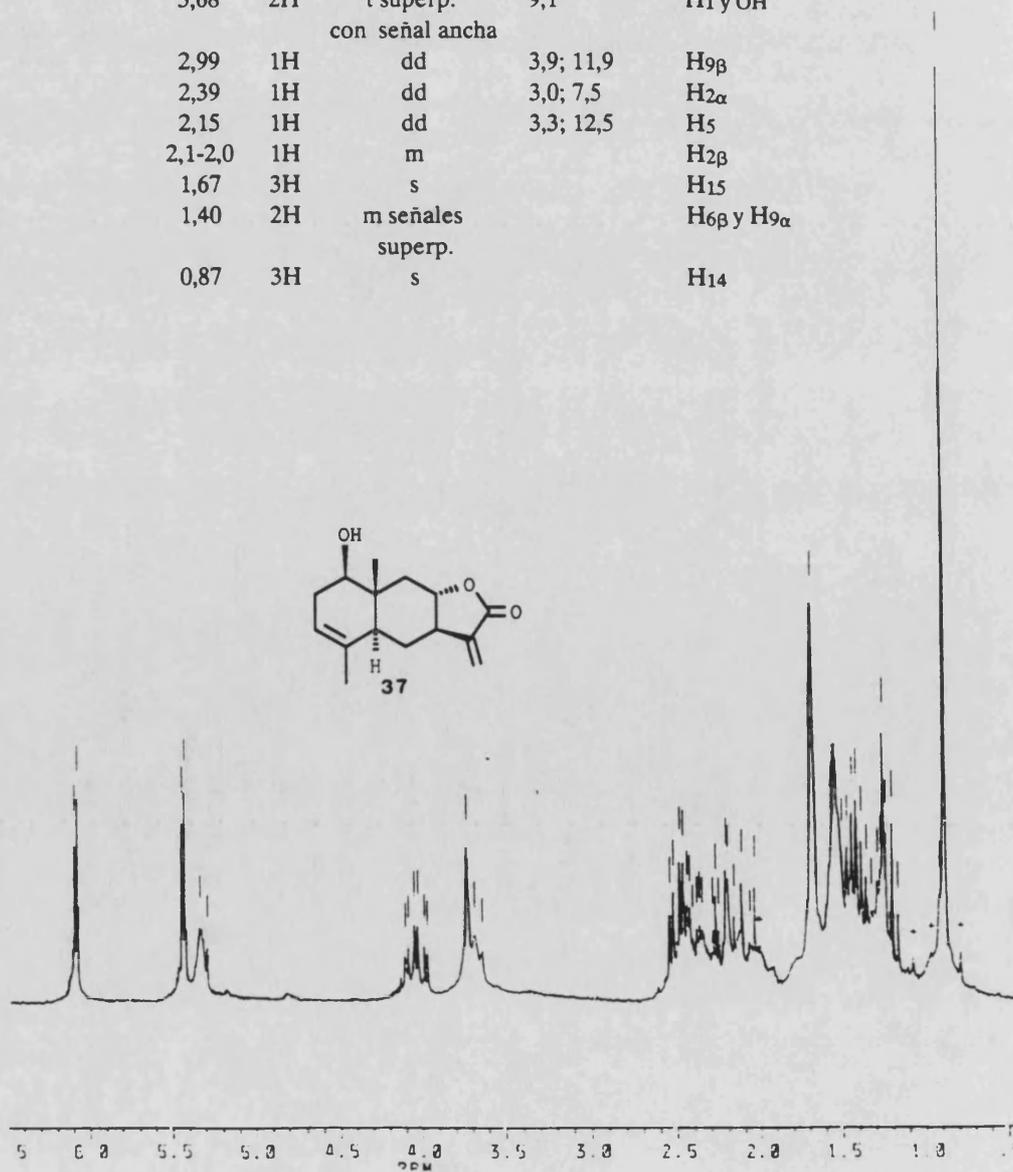
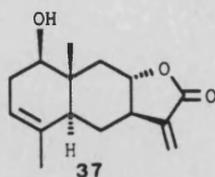
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,62	2H	dd	1,3; 7,9	ArH(o)
7,4-7,2	3H	m		ArH(m y p)
5,31	1H	s		H ₃
4,56	1H	dt	4,0; 11,5	H _{8β}
3,64	1H	dd	6,8; 9,6	H ₁
2,5-2,3	1H	m superp. con H _{9β}		H _{2α}
2,48	1H	dd	4,0; 11,5	H _{9β}
2,04	1H	d ancho		H ₅
2,00	1H	dd	9,6; 11,9	H _{2β}
1,75	1H	dt	3,0; 11,5	H ₇
1,67	3H	s		H ₁₅
1,55	3H	s		H ₁₃
0,90	3H	s		H ₁₄



Parte Teórica

Tabla H-37. Espectro de ^1H RMN del producto 37

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,07	1H	d	3,1	H ₁₃
5,42	1H	d	3,1	H _{13'}
5,33	1H	s		H ₃
4,03	1H	dt	4,0; 11,5	H ₈
3,68	2H	t superp. con señal ancha	9,1	H ₁ y OH
2,99	1H	dd	3,9; 11,9	H _{9β}
2,39	1H	dd	3,0; 7,5	H _{2α}
2,15	1H	dd	3,3; 12,5	H ₅
2,1-2,0	1H	m		H _{2β}
1,67	3H	s		H ₁₅
1,40	2H	m señales superp.		H _{6β} y H _{9α}
0,87	3H	s		H ₁₄

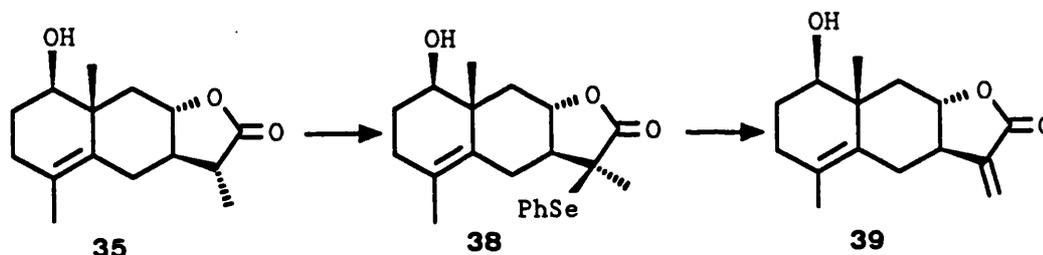


RMN (Tabla C-5) de señales a 117,0 (CH₂) y (C_q), debidas a C₁₃ y C₁₁ respectivamente.

Los datos espectroscópicos y físicos del producto **37** fueron consistentes con su estructura y coincidieron con los descritos en la bibliografía para el producto natural.⁷⁰

5.2.4. Obtención de 8-*epi*-ivangustina

La síntesis de 8-*epi*-ivangustina (**39**) a partir del producto **35** se llevó a cabo empleando la misma metodología que en el caso anterior.



El tratamiento de **35** con un exceso de LDA y PhSeCl condujo a la selenolactona **38** con un rendimiento del 65%. La introducción del grupo aromático sobre C₁₁ se pone de manifiesto en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-38) por la simplificación y desplazamiento que sufre la señal de H₁₃ que aparece como un singlete (3H) a 1,53 ppm, junto con la aparición de las señales del anillo aromático a 7,62 δ (2H, dd, J = 1,3 y 7,8 Hz) y 7,5-7,3 δ (3H, m). En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-5) se repiten las señales observadas en el compuesto **38** para los carbonos aromáticos y también para C₁₁ y C₁₃ a 22,6 (CH₃) y 49,2 (C_q) ppm.

La oxidación-eliminación de la selenolactona **38** condujo a la 8-*epi*-ivangustina (**39**) con un rendimiento del 76%.

La formación del exometileno conjugado con la lactona se pone de manifiesto en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-39) por la aparición de dos dobletes a 6,09 y 5,42 ppm con una constante de acoplamiento J = 3,1 Hz asignables a los dos H₁₃ y en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-5) por la aparición de dos señales a 117,3 (CH₂) y 139,5 (C_q) ppm debidas a C₁₃ y C₁₁ respectivamente.

Los datos de la 8-*epi*-ivangustina (**39**) sintética también coincidieron con los descritos para el compuesto natural.⁷⁰

Parte Teórica

Tabla H-38. Espectro de ^1H RMN del producto 38

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,62	2H	dd	1,3; 7,8	ArH (<i>o</i>)
7,5-7,3	3H	m		ArH(<i>m y p</i>)
4,53	1H	dt	4,2; 11,5	H ₈
3,55	1H	dd	6,2; 9,6	H ₁
2,76	1H	dd	3,3; 13,7	H _{6α}
2,53	1H	dd	4,2; 11,5	H _{9β}
2,2-2,0	3H	m señales superp.		2H ₃ y H _{6β}
1,9-1,6	3H	m señales superp.		2H ₂ y H ₇
1,63	3H	s		H ₁₅
1,53	3H	s		H ₁₃
1,29	1H	t	11,5	H _{9α}
1,06	3H	s		H ₁₄

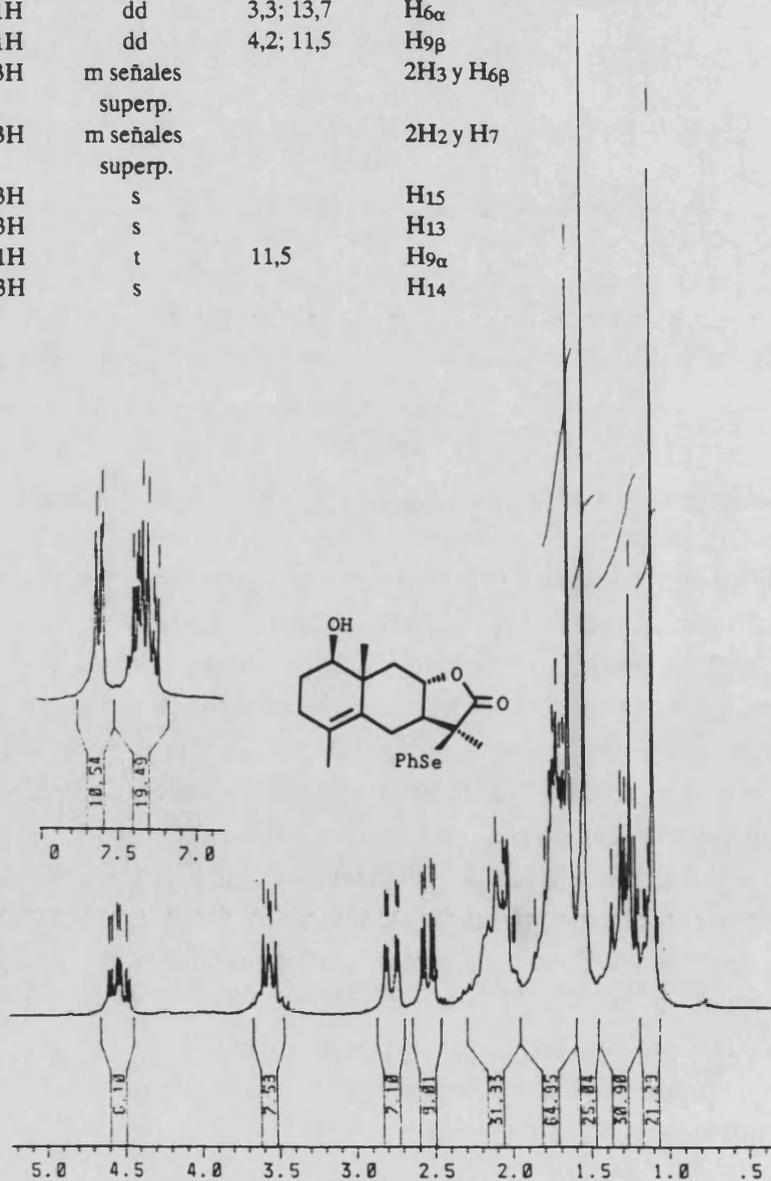


Tabla H-39. Espectro de ^1H RMN del producto 39

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
6,09	1H	d	3,1	H ₁₃
5,42	1H	d	3,1	H _{13'}
4,07	1H	dt	3,4; 11,6	H ₈
3,61	1H	t	8,0	H ₁
2,98	1H	dd	3,1; 13,9	H _{6α}
2,56	1H	dd	3,4; 11,6	H _{9β}
1,93	1H	t	13,9	H _{6β}
1,8-1,6	2H	m superp. con H ₁₅		2H ₂
1,65	3H	s		H ₁₅
1,38	1H	t	11,6	H _{9α}
1,06	3H	s		H ₁₄

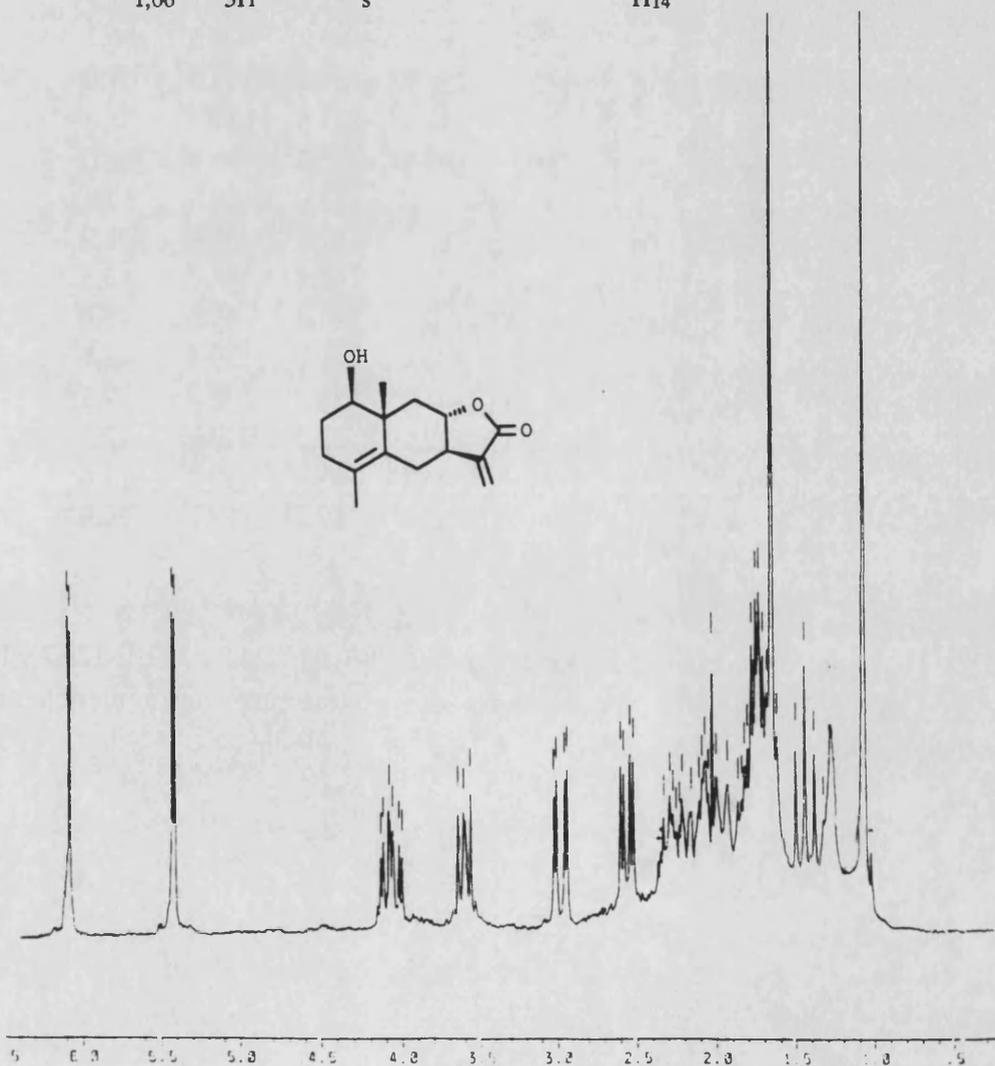
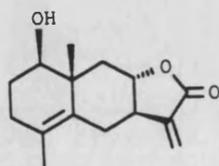


Tabla C-4. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 33-40.

	33	34	35	36 ^A	37	38 ^A	39	40
C ₁	58.8	75.7	77.3	75.6	75.7	77.2	77.2	147.2
C ₂	44.5	32.6	31.8	32.6	32.7	31.8	31.7	111.8
C ₃	114.8	120.1	26.7 ^c	120.2	120.3	26.7 ^c	26.8 ^c	56.1
C ₄	144.6	133.7	130.4 ^d	133.6	133.7	130.1 ^d	129.8 ^d	57.0
C ₅	150.1 ^c	47.1	127.3 ^d	47.1	46.9 ^c	127.8 ^d	127.9 ^d	53.8 ^c
C ₆	28.9	25.3	27.6 ^c	29.6	23.9	25.6 ^c	26.0 ^c	26.0
C ₇	51.6 ^c	52.6	51.7	57.1	50.0 ^c	56.0	48.8	51.8 ^c
C ₈	79.1	79.8	80.1	77.1	80.1	77.7	80.4	78.9
C ₉	37.0	38.5	41.8	38.5	38.8	41.8	42.6	43.6
C ₁₀	38.8	40.3	41.6	40.3		41.6	41.6	41.4 ^f
C ₁₁	41.3	41.4	41.5	49.2	139.4	49.2	139.5	41.4 ^f
C ₁₂	179.1	179.4	179.7	176.6		176.9	171.0	179.1
C ₁₃	12.4	12.5	12.5	22.6	117.0	22.5	117.3	12.5
C ₁₄	23.6 ^d	21.0 ^c	19.2 ^e	21.0 ^c	21.1 ^d	19.2 ^e	19.2 ^e	19.6 ^d
C ₁₅	16.7 ^d	11.3 ^c	19.6 ^e	11.3 ^c	11.4 ^d	19.7 ^e	19.7 ^e	20.0 ^d

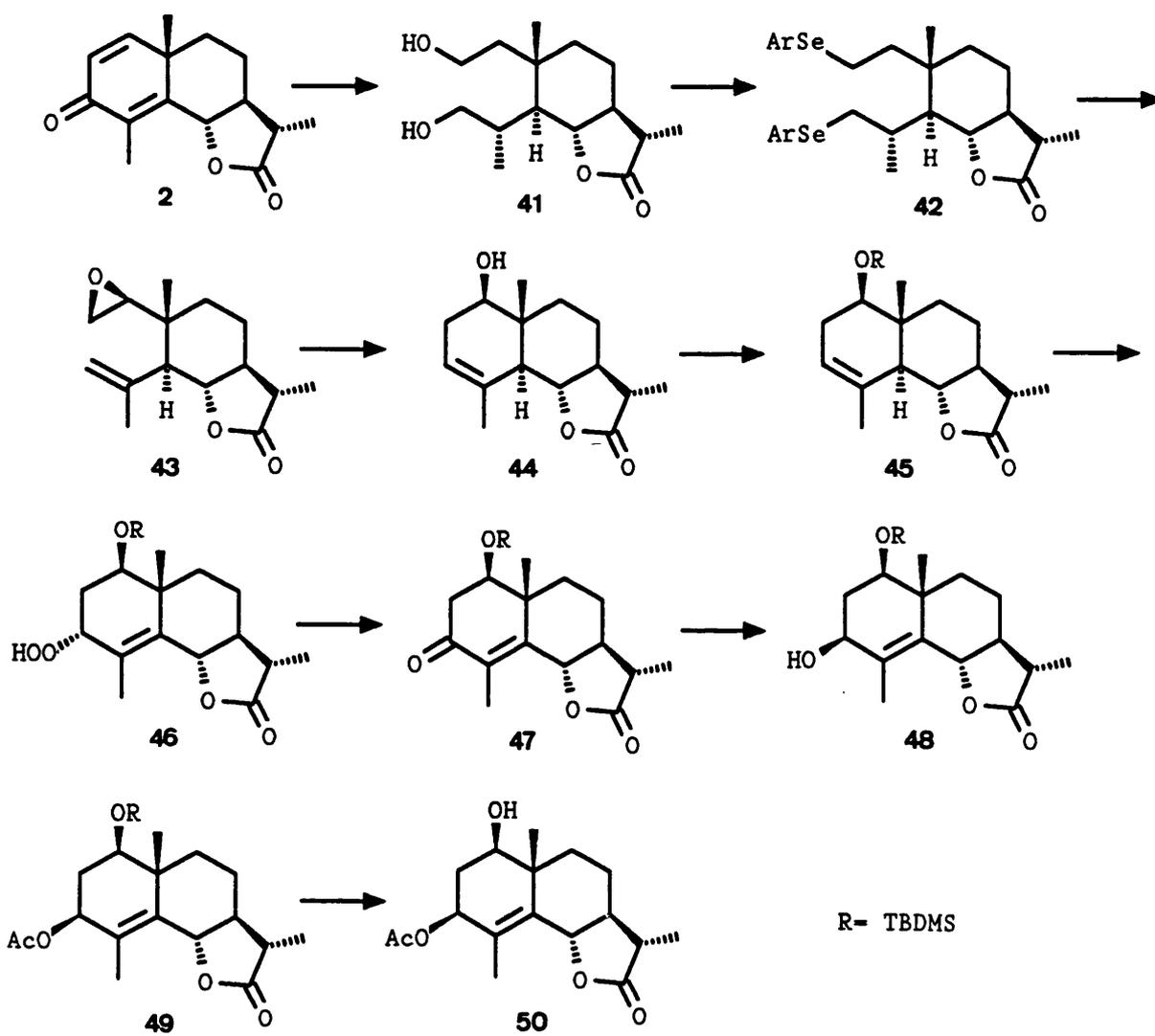
^A Carbonos aromáticos, para los compuestos 36 y 38: 124,3 ; 129,1; 129,7 y 138,2.

^{a-d} Los desplazamientos químicos denotados con una misma letra pueden estar intercambiados.

**6. SINTESIS DE TORRENTINA,
DIHIDROSANTAMARINA,
DIHIDRORREINOSINA
Y LACTONA SAUSSUREA
A PARTIR DE SANTONINA.**

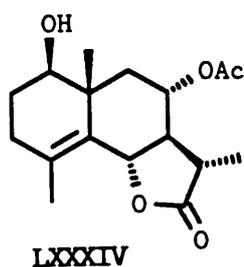
ESQUEMA 5

Ar = $\text{o-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -



6. SINTESIS DE TORRENTINA, DIHIDROSANTAMARINA, DIHIDRORREINOSINA Y LACTONA SAUSSUREA A PARTIR DE SANTONINA.

La torrentina (**50**) es un eudesmanólido aislado hace algunos años de *Artemisia herba-alba* subsp. *valentina*⁹⁹ al que se le asignó inicialmente la estructura LXXXIV. Esta estructura ha sido revisada recientemente¹⁰⁰ en base a nuevos datos espectroscópicos de RMN de mayor frecuencia y correlaciones químicas.



La torrentina (**50**) es un 6,12-eudesmanólido que se caracteriza por presentar el anillo A altamente funcionalizado, con un grupo hidroxilo sobre C1, un grupo acetoxilo sobre C3 y un doble enlace entre C4-C5.

En este apartado se desarrollará la primera síntesis de torrentina (**50**) a partir de santonina (**2**) en una secuencia multipasos, en la que además se ha obtenido dihidrosantamarina (**44**), dihidrorreinosina (**54**) y lactona saussurea (**53**). La síntesis de esta última lactona constituye un procedimiento mejorado con relación al método de Grieco descrito previamente.³³

6.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

6.1.1.- Síntesis de dehidroisoerivanina, isoerivanina, ludovicina C y 1 α ,3 α -dihidroarbusculina B a partir de santonina por Yoshikoshi.

En la bibliografía existen descritas diversas síntesis de 6,12-eudesmanolidos funcionalizados en C1 y C3 a partir de santonina.^{101,102}

Una de los ejemplos más interesantes lo constituye la síntesis de ludovicina C y varios de sus derivados a partir de santonina llevada a cabo por Yoshikoshi y col.¹⁰³

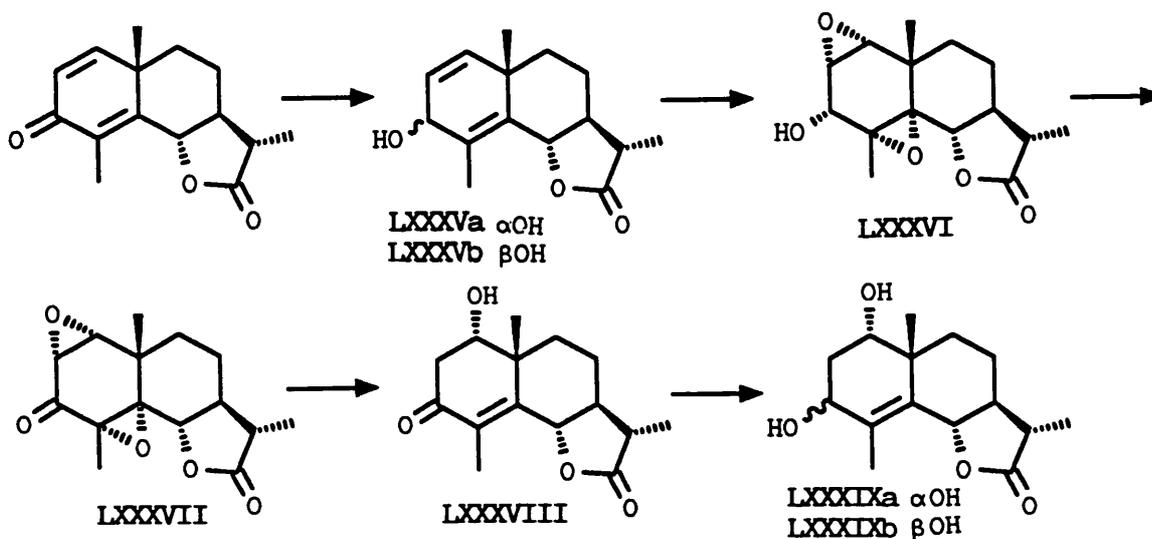
La santonina se redujo con DIBAL a -70°C para dar una mezcla inseparable del 3 α -alcohol LXXXVa junto con su epímero LXXXVb en una relación 3:1 con un rendimiento del 97%. La subsecuente α -bisepoxidación de LXXXV se llevó a cabo con MCPA a 0°C con un rendimiento del 65%. El epoxialcohol LXXXVI fue oxidado con el reactivo de Collins para producir la bis-epoxicetona LXXXVII con un rendimiento del 88%.

El tratamiento de LXXXVII con fenilselenolato sódico en presencia de AcOH en etanol produjo la apertura de los dos epóxidos, que se vió acompañada de la deshidratación del alcohol terciario formado para dar la deshidroisoerivanina

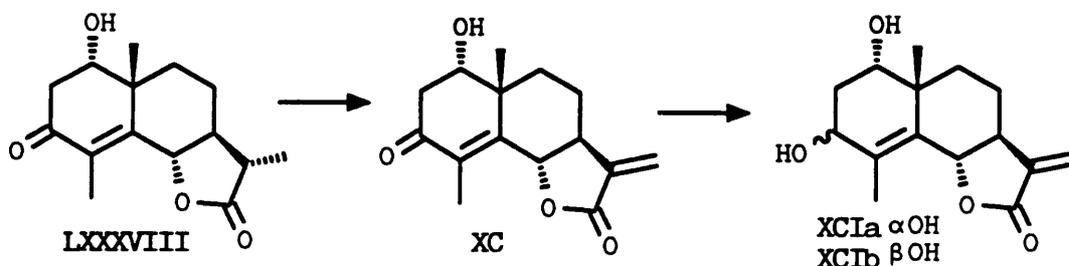
Parte Teórica

(LXXXVIII)

La reducción de LXXXVIII con NaBH_4 en presencia de CeCl_3 dió una mezcla de iserivanina (LXXXIXa) y su epímero LXXXIXb en una relación 5:1 con un rendimiento del 91%.



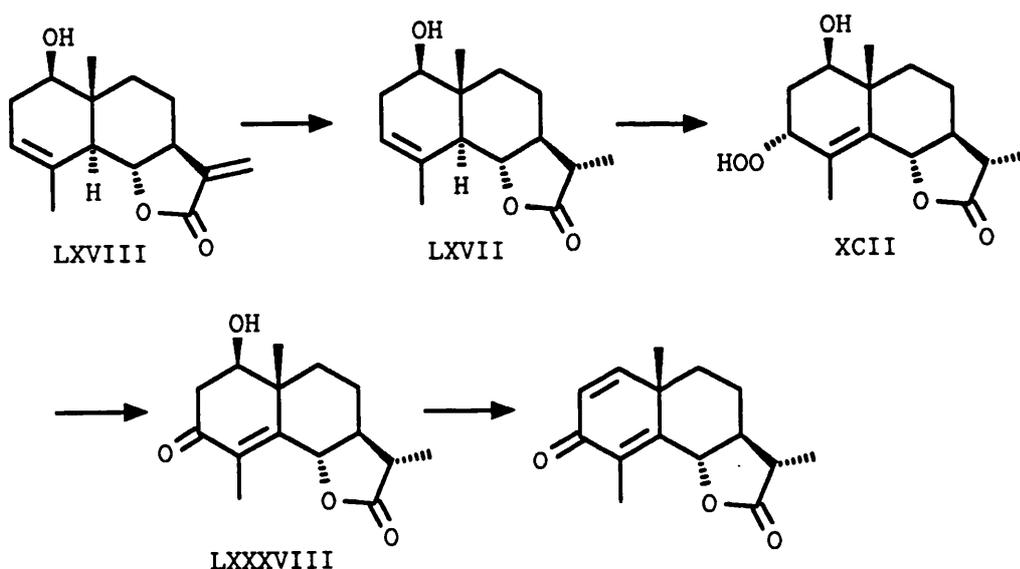
Por otra parte el tratamiento de LXXXVIII según el procedimiento de Grieco condujo a la ludovicina (XC). Finalmente, reducción de la ludovicina (XC) con $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ condujo a una mezcla de $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxiarbusculina B (XC1a) y su isómero XC1b (5:1) con un rendimiento del 43%.



6.1.2. Síntesis biomimética de santonina a partir de santamarina por El-Ferally.

El-Ferally y col.¹⁰⁴ han llevado a cabo la síntesis de santonina a partir de santamarina LXVIII en una secuencia que implica la introducción de un grupo oxigenado sobre C₃.

En primer lugar, la santamarina LXVIII fue reducida con borohidruro sódico para dar dihidrosantamarina LXVII, la cual fue sometida a fotooxidación con oxígeno singlete conduciendo al hidroperóxido XCII. El tratamiento de este hidroperóxido con anhídrido acético en piridina rindió la cetona α,β -insaturada LXXXVIII, la cual fue transformada fácilmente en santonina (2) por tratamiento con SOCl₂ y posterior calentamiento con trimetilamina.



Este procedimiento ha sido utilizado posteriormente en la síntesis del gallicadiol a partir de vulgarina.¹⁰⁵

6.2. FUNCIONALIZACION DE C₁. SINTESIS DE DIHIDRO-SANTAMARINA.

La secuencia de Yoshikoshi para la funcionalización de C₁ presenta como principal inconveniente el conducir al compuesto LXXXVIII (epímero de 47) con el grupo hidroxilo en C₁ en posición α , con una configuración en dicho carbono opuesta a la que posee la torrentina (50). La epimerización de este carbono hubiera alargado la

Parte Teórica

secuencia y podía plantear problemas debido a la presencia del grupo carbonilo en C₃

Por este motivo, decidimos llevar a cabo la síntesis de la torrentina (50) a partir de santonina (2) a través de una secuencia sintética que consta de dos grandes bloques.

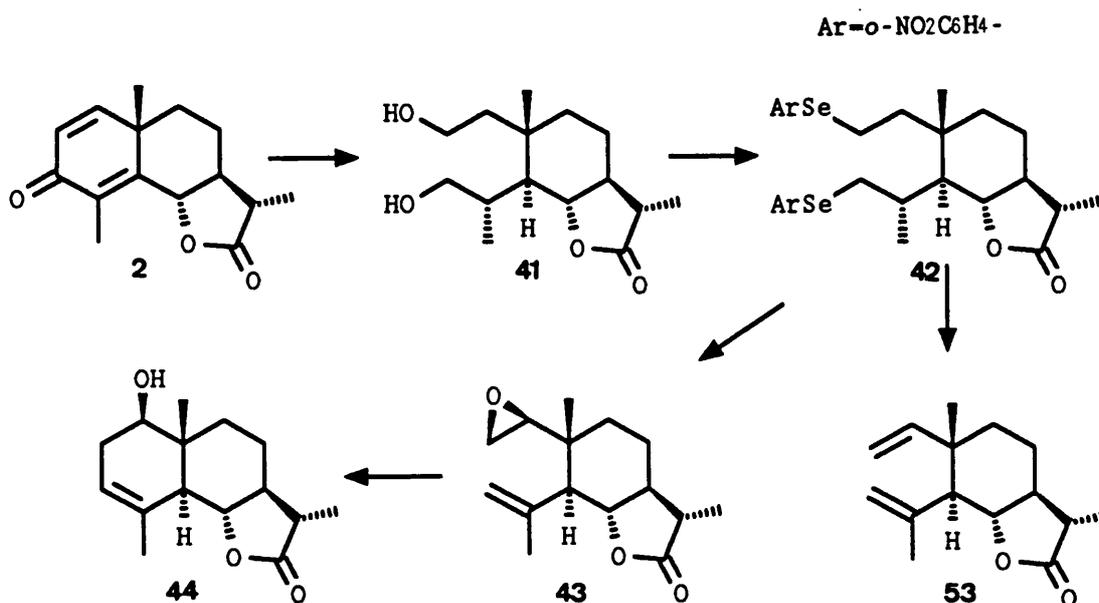
En primer lugar decidimos llevar a cabo una transferencia de funcionalidad desde C₃ hasta C₁ obteniendo dihidrosantamarina 44, haciendo uso de la estrategia sintética que hemos desarrollado en la síntesis de 8-*epi*-isoivangustina (37) y 8-*epi*-ivangustina (39). En segundo lugar volvemos a funcionalizar C₃ mediante fotooxidación de la dihidrosantamarina.

A continuación abordaremos la transformación de santonina (2) en dihidrosantamarina como paso previo a la síntesis de la torrentina (50)

La dihidrosantamarina 44 ha sido sintetizada previamente⁹³ a partir del dihidrocostunólido y, también, mediante una refuncionalización en once pasos^{98,102} del anillo A de la santonina.

En nuestro caso hemos sintetizado la dihidrosantamarina 44 a partir de santonina (2) mediante una secuencia más corta cuyo paso clave es la oxidación-eliminación-epoxidación del diseleniuro 42 siguiendo el mismo procedimiento explicado en el apartado 5.2.1 para el diseleniuro 15.

La santonina fue transformada en el diol 41 según el procedimiento descrito por Grieco³³ (ver apartado 2.1), en una secuencia que implica hidrogenación de santonina (2) y epimerización del carbono C₄, formación de la correspondiente tosilhidrazona y reacción de Shapiro y, finalmente, la ozonolisis del doble enlace C₂-C₃ seguida de reducción con borohidruro sódico.

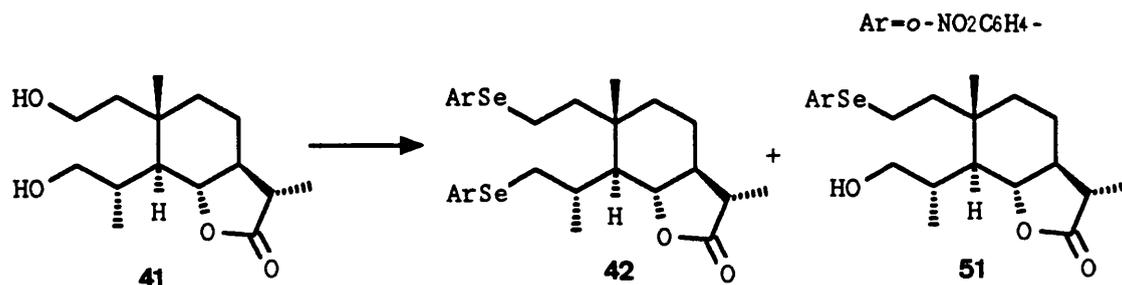


El diol **41** fue transformado en el diseleniuro **42** por reacción con *o*-nitrofenilselenocianato-tri-*n*-butilfosfina. El tratamiento de **42** con MCPA condujo al 1,2-epóxido **43** el cual por reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permitió obtener la dihidrosantamarina **44**.

Por otra parte, la oxidación del diseleniuro **42** con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{THF}$ permitió obtener la lactona saussurea (**53**).

6.2.1. Síntesis del diseleniuro **42**.

La formación del diseleniuro **42** a partir del diol **41** se llevó a cabo por tratamiento con un exceso de *o*-nitrofenilselenocianato y tri-*n*-butilfosfina. A pesar de que Grieco³³ había descrito que la reacción del diol **41** con 1 o 2 equivalentes de *o*-nitrofenilselenocianato-tri-*n*-butilfosfina en THF-piridina (1:1) conducía exclusivamente al monoseleniuro **51** y que éste se recuperaba inalterado al ser sometido de nuevo al mismo tratamiento, sin que fuese posible obtener el diseleniuro **42**, los resultados observados con este reactivo en otros sustratos similares^{8a} indicaban que la obtención de **42** tenía que ser posible. De hecho, cuando en nuestro laboratorio tratamos el diol **41** en las mismas condiciones descritas por Grieco pero prolongando el tiempo de reacción obtuvimos principalmente el monoseleniuro **51** pero acompañado de un porcentaje importante del diseleniuro **42**.



En vista de este resultado, se investigaron las condiciones para favorecer la formación del diseleniuro **42**, observándose que los mejores resultados se obtenían empleando un exceso de reactivo (4,9 moles por mol de sustrato) en THF-piridina y añadiendo una cantidad adicional del reactivo (25%) en piridina a las cinco horas de reacción. Después de un total de 24 horas de agitación a temperatura ambiente se pudo separar de la mezcla de reacción el diseleniuro **42** (72%) acompañado del monoseleniuro **51** (23%).

En el espectro de IR de **42** no se observó banda de tensión O-H, indicando

Parte Teórica

que habían reaccionado ambos grupos hidroxilo. Por otra parte cabe destacar la aparición de bandas a 1560 y 1330 cm^{-1} de grupo nitro unido a un anillo aromático.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-42) cabe destacar la aparición de señales correspondientes a protones aromáticos que integran un total de 8 protones, observándose las señales del protón en *orto* al grupo nitro de cada uno de los anillos a δ 8,26 (1H, dd, $J = 1,4$ y 8,3 Hz) y 8,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) y un multiplete complejo entre 7,50-7,20 ppm (6H). Las señales correspondientes a los dos H_3 aparecen superpuestas como un multiplete entre 3,1 y 3,0 ppm (2H), mientras que los dos H_2 aparecen por separado a δ 2,94 (1H, td, $J = 5,5$ y 12,0 Hz) y 2,75 (1H, td, $J = 4,7$ y 12,0 Hz), indicando la restricción de giro de los enlaces $\text{C}_1\text{-C}_2$ y $\text{C}_3\text{-C}_4$.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) cabe destacar la aparición de dos series de carbonos aromáticos 125,4, 126,4, 128,7, 133,6 y 146 ppm y 125,5, 126,6, 128,8, 132,6, 133,7 y 146,7 ppm. Además cabe destacar la aparición de dos señales a 20,0 (CH_2) y 35,3 (CH_2) asignables a C_2 y C_3 unidos a selenio.

Por su parte, el producto 51 presentó las siguientes características espectroscópicas: En su espectro de IR presenta una banda entre 3540-3300 cm^{-1} indicando la presencia de un grupo hidroxilo libre, y además las bandas correspondientes a un grupo nitro aromático a 1555 y 1330 cm^{-1} .

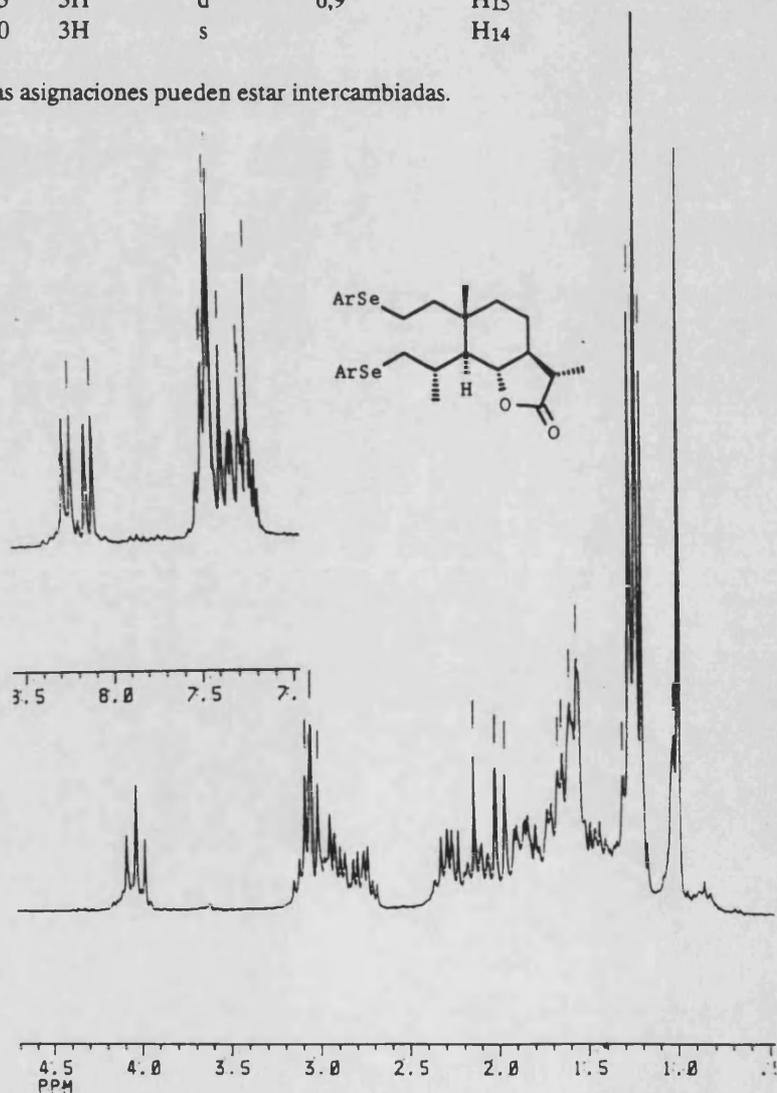
En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-51) aparecen las señales debidas a un sistema aromático *orto*-disustituído a 8,24 (1H, dd J 1,5 y 8,0 Hz), 7,56 (1H, dd J 1,5 y 8,0 Hz), 7,49 (1H, td J 1,5 y 8,0 Hz) y 7,27 (1H, td J 1,5 y 8,0 Hz). También cabe destacar la aparición de un multiplete entre 3,60-3,50 ppm que integra dos protones asignables a los dos H_3 geminales a un hidroxilo, mientras que los dos protones H_2 geminales a selenio aparecen de nuevo separados a 3,16 (1H, td, $J = 4,5$ y 12,0 Hz) y 2,82 (1H, td, $J = 4,3$ y 12,0 Hz) δ .

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) cabe señalar la aparición de cinco señales de carbono aromático a 125,3, 126,3, 129,1, 133,6 y 146,6 ppm y también la existencia de una señal en la zona de los carbonos unidos a oxígeno a 68,2 ppm asignable a C_3 , mientras que la señal de C_2 aparece a 19,9 ppm.

Tabla H-42. Espectro de ^1H RMN del producto 42

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
8,26	1H	dd	1,4; 8,3	ArH (<i>o</i> a NO_2)
8,14	1H	d	8,0	ArH (<i>o</i> a NO_2)
7,5-7,2	6H	m		ArH (<i>m</i> y <i>p</i> a NO_2)
4,04	1H	t	10,7	H_6
3,1-3,0	2H	m		2H_3
2,94	1H	td	5,5; 12,0	H_2
2,75	1H	td	4,7; 12,0	H_2'
2,26	1H	qd	6,9; 12,2	H_{11}
1,26	3H	d	6,9	H_{13}
1,23	3H	d	6,9	H_{15}
1,00	3H	s		H_{14}

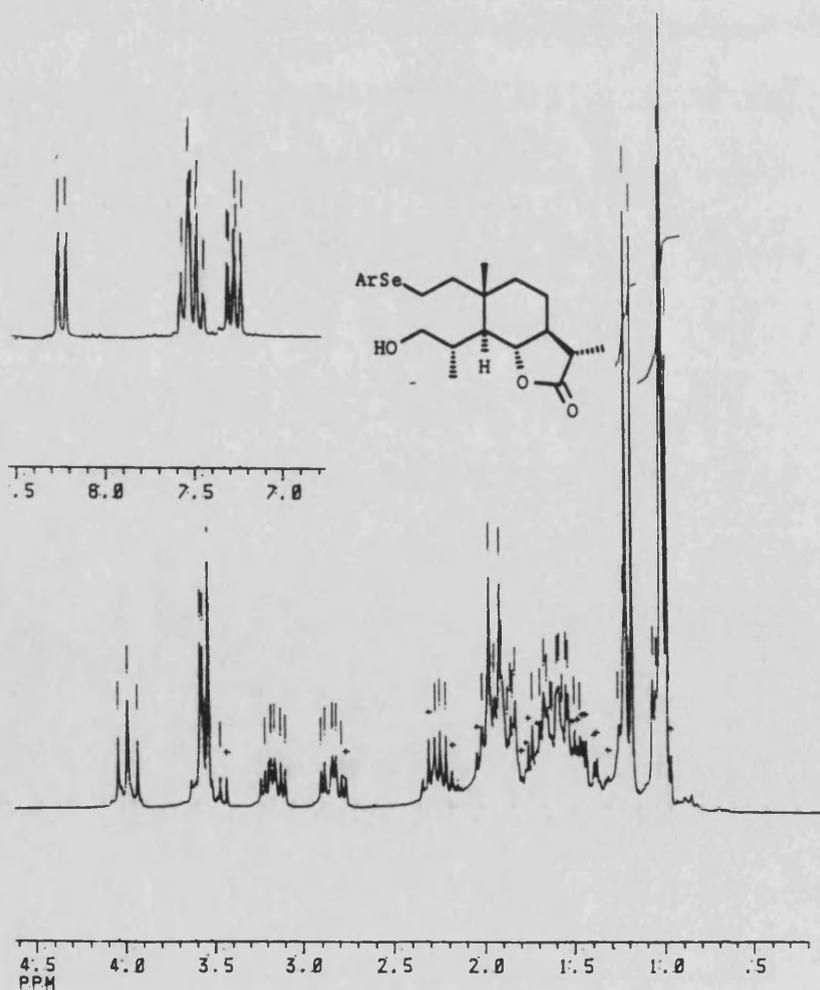
* Las asignaciones pueden estar intercambiadas.



Parte Teórica

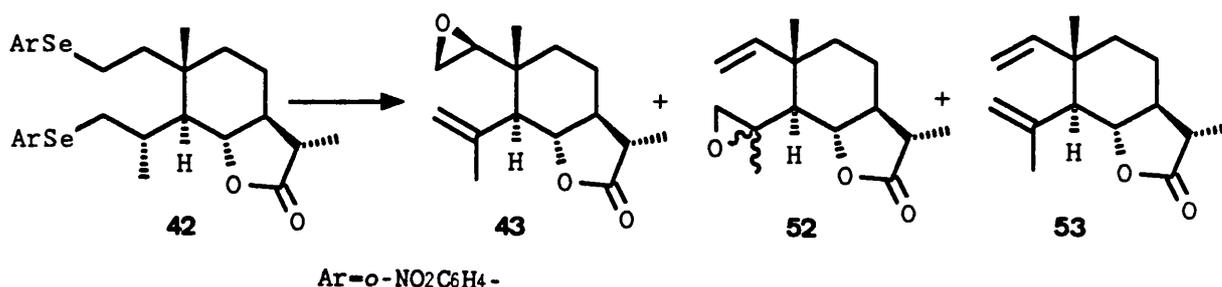
Tabla H-51. Espectro de ^1H RMN del producto 51

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
8,24	1H	dd	1,5; 8,0	ArH (<i>o</i> a NO_2)
7,56	1H	dd	1,5; 8,0	ArH (<i>o</i> a Se)
7,49	1H	dt	1,5; 8,0	ArH (<i>m</i> o <i>p</i> a NO_2)
7,27	1H	td	1,5; 8,0	ArH (<i>m</i> o <i>p</i> a NO_2)
3,99	1H	t	10,7	H6
3,6-3,5	2H	m		2H ₃
3,16	1H	td	4,5; 12,0	H ₂
2,82	1H	td	4,3; 12,0	H _{2'}
2,25	1H	qd	6,9; 12,1	H ₁₁
1,20	3H	d	6,9	H ₁₃
1,00	3H	s		H ₁₄
0,99	3H	d	7,0	H ₁₅



6.2.3. Síntesis del 1,2-epóxido 43.

Siguiendo la estrategia propuesta se procedió a la obtención del 1,2-epoxielemanólido **43** por tratamiento del diseleniuro **42** con un agente epoxidante según se ha descrito en el apartado 5.2.1 para el diseleniuro **15**.



En este caso ensayamos diferentes agentes epoxidantes tales como perborato sódico/anhidrido acético,¹⁰⁶ ácido *p*-nitroperbenzoico,¹⁰⁷ anhidrido trifluoroacético/H₂O₂¹⁰⁸ y tricloroacetoneitrilo/H₂O₂,¹⁰⁹ que a temperaturas entre 0-4°C durante 7 días condujeron principalmente al compuesto divinílico **53**. Con hexafluoroacetona/H₂O₂¹¹⁰ en las mismas condiciones se obtuvo el 1,2-epóxido **43** (25%), junto con el 3,4-epóxido **52** (19%) y el compuesto divinílico **53** (34%), mientras que tiempos más cortos de reacción a temperatura ambiente conducían principalmente al 3,4-epóxido **52**.

Los mejores resultados se consiguieron también con MCPA. Después de 8 días a 0-4°C se obtuvo el 1,2-epóxido **43** con un rendimiento del 43%, junto con 11% del 3,4-epóxido **52** y 10% del compuesto divinílico **53**.

La relación 1,2-epóxido/3,4-epóxido obtenida de esta forma fue de 4:1, es decir, 16 veces mayor que la obtenida por epoxidación directa del compuesto divinílico **53** (ver apartado 5.1).

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-43) del compuesto **43** cabe destacar la aparición de dos singletes a 5,07 y 4,83 δ asignables a los dos H₃ olefínicos, mientras que los protones del anillo oxiránico H₁ y H₂ aparecen a 2,86 (1H, t, J = 3,5 Hz) y 2,64 (2H, m) δ respectivamente.

La presencia del doble enlace entre C₃-C₄ se confirma en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-6) por la aparición de una señal de metileno a 116,1 ppm asignable a C₃ y otra de carbono cuaternario a 140,4 ppm debida a C₄.

El compuesto **52** se identificó como un 3,4-epoxielemanólido en base a las siguientes observaciones: La existencia de un doble enlace entre C₁-C₂ se dedujo por la aparición en el espectro de ¹H RMN (tabla H-52), de las señales típicas de esta

Parte Teórica

agrupación a δ 5,81 (1H, dd, $J = 10,8$ y $17,5$ Hz, H₁), 5,04 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H₂) y 5,02 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, H_{2'}), mientras que se observan dos dobletes ($J = 4,4$ Hz) que acoplan entre sí a 2,73 y 2,50 ppm asignables a los dos H₃ en un 3,4-epóxido.

En el espectro de ¹³C RMN cabe destacar las señales de C₁ y C₂ a 147,9 (CH) y 111,7 (CH₂) ppm respectivamente, y las señales de C₃ a 52,5 (CH₂) ppm y C₄ a 55,5 (C_q) ppm.

Tabla H-43. Espectro de ¹H RMN del producto 43

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,07	1H	s ancho		H ₃
4,83	1H	s ancho		H _{3'}
4,04	1H	dd	10,2; 11,6	H ₆
2,86	1H	t	3,5	H ₁
2,64	2H	m		2H ₂
2,42	1H	d	11,6	H ₅
2,31	1H	qd	6,9; 12,1	H ₁₁
1,82	3H	s		H ₁₅
1,20	3H	d	6,9	H ₁₃
0,86	3H	s		H ₁₄

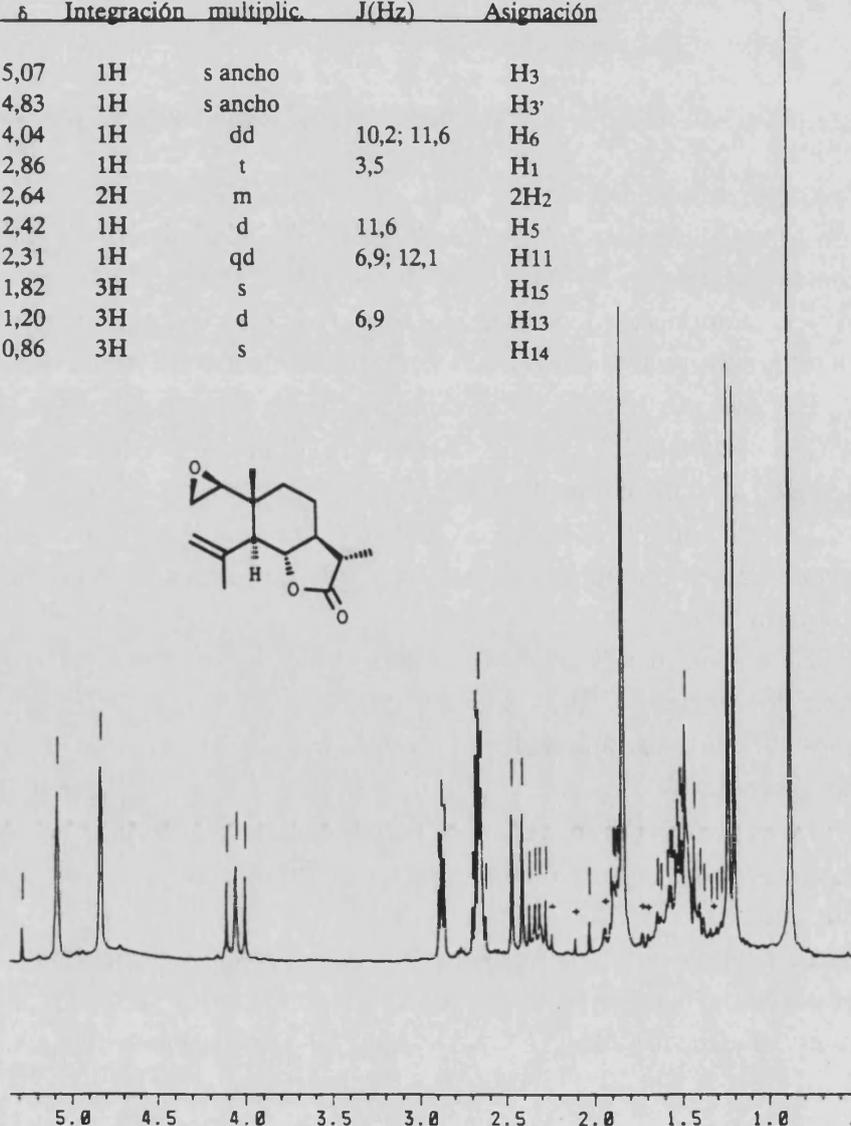
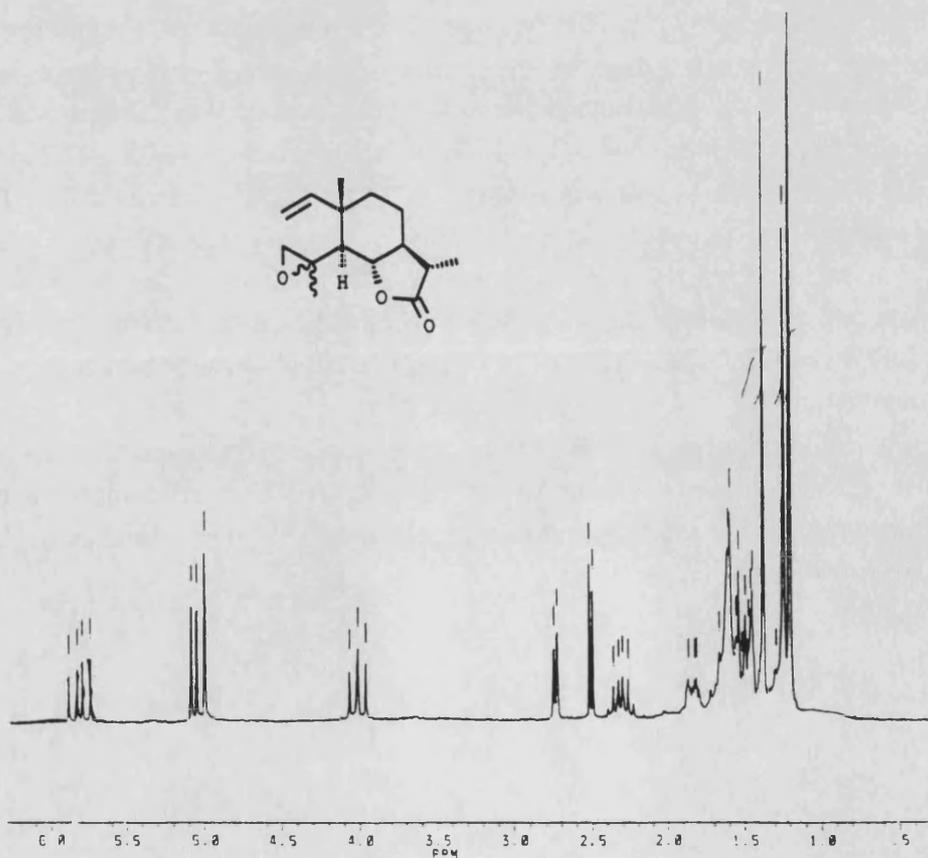


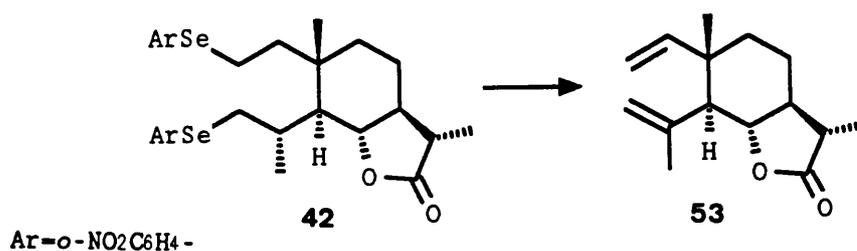
Tabla H-52. Espectro de ^1H RMN del producto 52

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,81	1H	dd	10,8; 17,5	H ₁
5,04	1H	d	17,5	H ₂
5,02	1H	d	10,8	H _{2'}
4,01	1H	t	10,9	H ₆
2,73	1H	d	4,4	H ₃
2,50	1H	d	4,4	H _{3'}
2,31	1H	qd	7,0; 12,0	H ₁₁
1,37	3H	s		H ₁₅
1,21	3H	d	7,0	H ₁₃
1,19	3H	s		H ₁₄



6.2.2. Obtención de lactona saussurea.

La oxidación del diseleniuro **42** con H₂O₂ 30% condujo exclusivamente al elemanólido lactona saussurea (**53**) con un rendimiento del 90%.



En el espectro de IR se observa la desaparición de las bandas correspondientes al grupo nitro del diseleniuro.

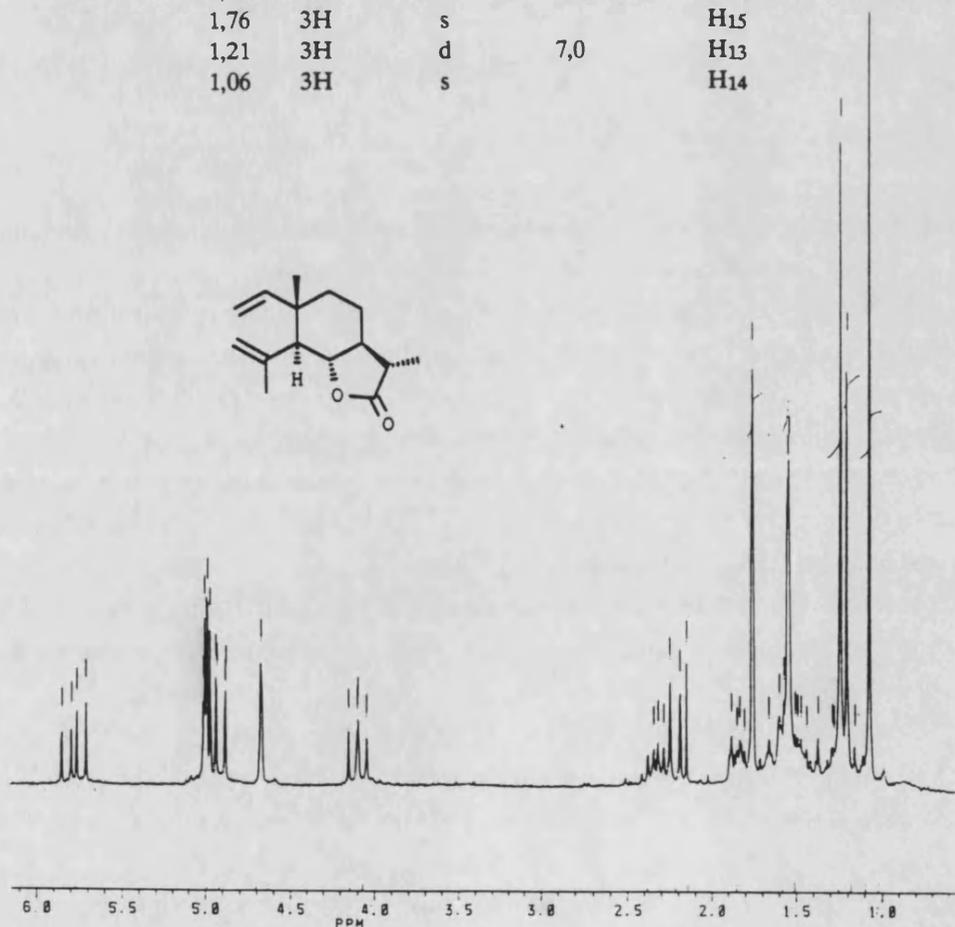
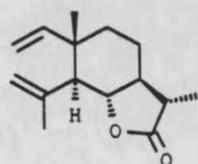
En su espectro de ¹H RMN (Tabla H-53) cabe destacar la aparición de las señales correspondientes a los protones olefínicos. Por una parte aparece la señal correspondiente a H₁ a δ 5,78 como un doble doblete, J = 10,9 y 17,3 Hz, que acopla con dos señales a 4,96 (1H, dd, J = 0,8 y 10,9 Hz) y 4,92 (1H, dd, J = 0,8 y 17,3 Hz) ppm correspondientes a los H₂, mientras que los dos protones H₃ aparecen a δ 5,01 (1H, m) y 4,67 (1H, s ancho) .

La formación del sistema divinílico queda confirmada por la aparición de cuatro señales en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-6) en la zona de los carbonos olefínicos a 147,8 (CH), 111,3 (CH₂), 115,1 (CH₂) y 140,9 (C_q) asignables a C₁, C₂, C₃ y C₄ respectivamente.

El rendimiento global de lactona saussurea (**53**) respecto del diol **41** fue ligeramente superior (65%) al descrito por Grieco³³ (63%) pero transcurre con un menor número de pasos, constituyendo una mejora notable de la síntesis de lactona saussurea a partir de santonina.

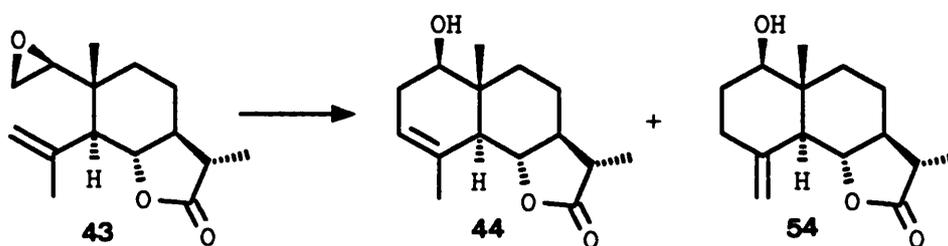
Tabla H-53. Espectro de ^1H RMN del producto 53

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,78	1H	dd	10,9; 17,3	H ₁
5,01	1H	m		H ₃
4,96	1H	dd	0,8; 10,9	H ₂
4,92	1H	dd	0,8; 17,3	H _{2'}
4,67	1H	s ancho		H _{3'}
4,10	1H	dd	10,2; 11,5	H ₆
2,31	1H	qd	7,0; 12,0	H ₁₁
2,21	1H	d	11,5	H ₅
1,76	3H	s		H ₁₅
1,21	3H	d	7,0	H ₁₃
1,06	3H	s		H ₁₄



6.2.4. Ciclación del 1,2-epóxido. Obtención de dihidrosantamarina y dihidrorreinosina

El tratamiento del 1,2-epóxido **43** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ condujo tal como está descrito en la bibliografía⁹³ a dihidrosantamarina (**44**) (59%) y dihidrorreinosina (**54**) (25%), sin que se observase la formación del compuesto con el doble enlace tetrasustituído. Como ya hemos dicho anteriormente, este hecho debe estar relacionado con la mayor tensión que el anillo lactónico fusionado por C_6 conferiría al producto con el doble enlace $\text{C}_4\text{-C}_5$ en posición exocíclica al anillo B.



En el espectro de IR del compuesto **44** cabe destacar la aparición de una banda a 3500 cm^{-1} que indica la presencia de un grupo hidroxilo libre.

La situación $\Delta^{3,4}$ del doble enlace se pone de manifiesto por la aparición en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-44) de un singlete ancho a 5,30 ppm, mientras que la señal de H_1 aparece a 3,62 δ como un doble doblete de $J = 6,7$ (ax-ec) y 9,8 (ax-ax) Hz, indicando la disposición β ecuatorial del grupo hidroxilo sobre C_1 .

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) cabe destacar la aparición de dos señales en la zona de los carbonos olefínicos a 121,1 (CH) y 133,3 (C_q) ppm asignables a C_3 y C_4 , junto con la señal de C_1 que aparece a 75,0 ppm.

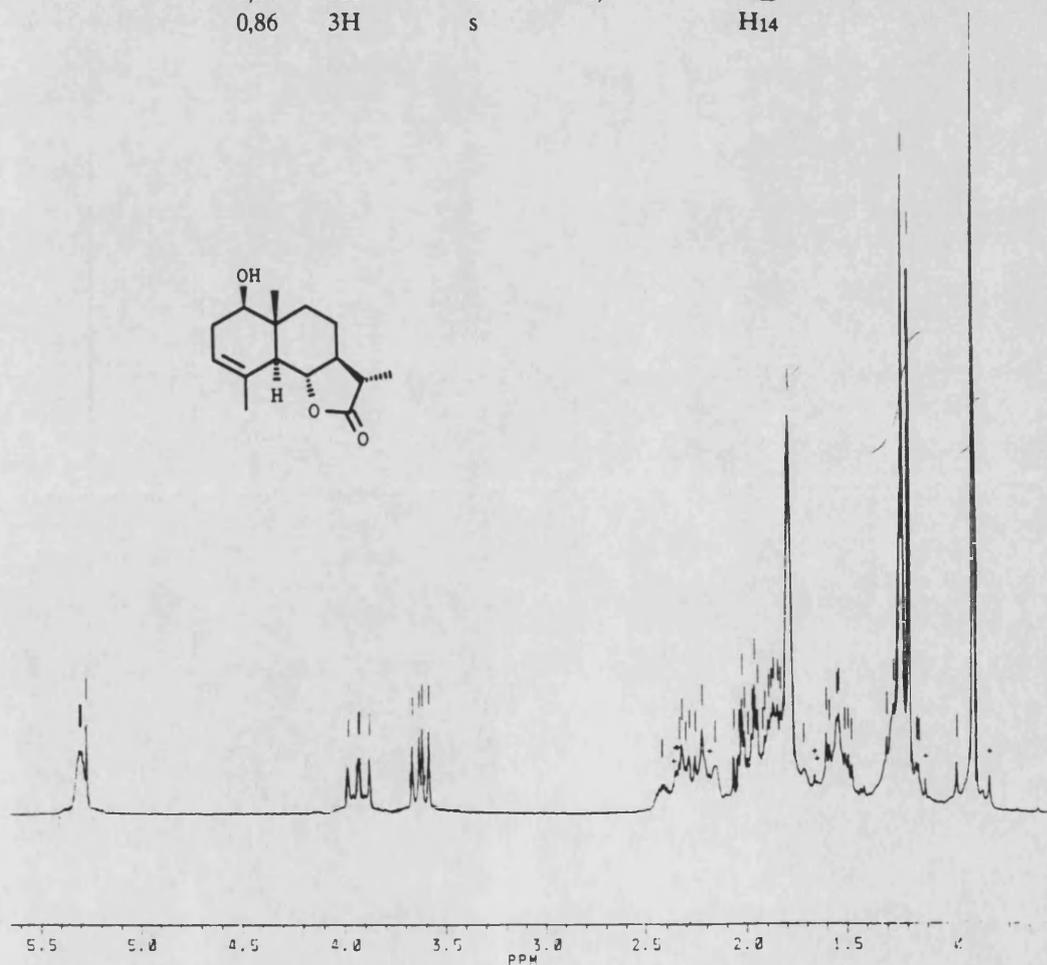
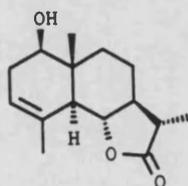
El producto minoritario se identificó como la dihidrorreinosina **54**. La presencia de un grupo hidroxilo se pone de manifiesto por la aparición en su espectro de IR de una banda de tensión O-H a 3490 cm^{-1} .

En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-54) se observa la aparición de dos singletes a 4,95 y 4,80 ppm asignables a un grupo exometileno (H_{15}), además de un doble doblete a δ 3,48 con constantes de acoplamiento $J = 4,6$ (ax-ec) y 11,4 Hz (ax-ax) Hz asignable a H_1 axial.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) se confirma la presencia del exometileno por la aparición de dos carbonos a 142,8 (C_q) y 110,3 (CH_2) asignables a C_4 y C_{15} . También cabe destacar la señal correspondiente a C_1 que aparece a 78,2 ppm en la zona de carbono unido a oxígeno.

Tabla H-44. Espectro de ^1H RMN del producto 44

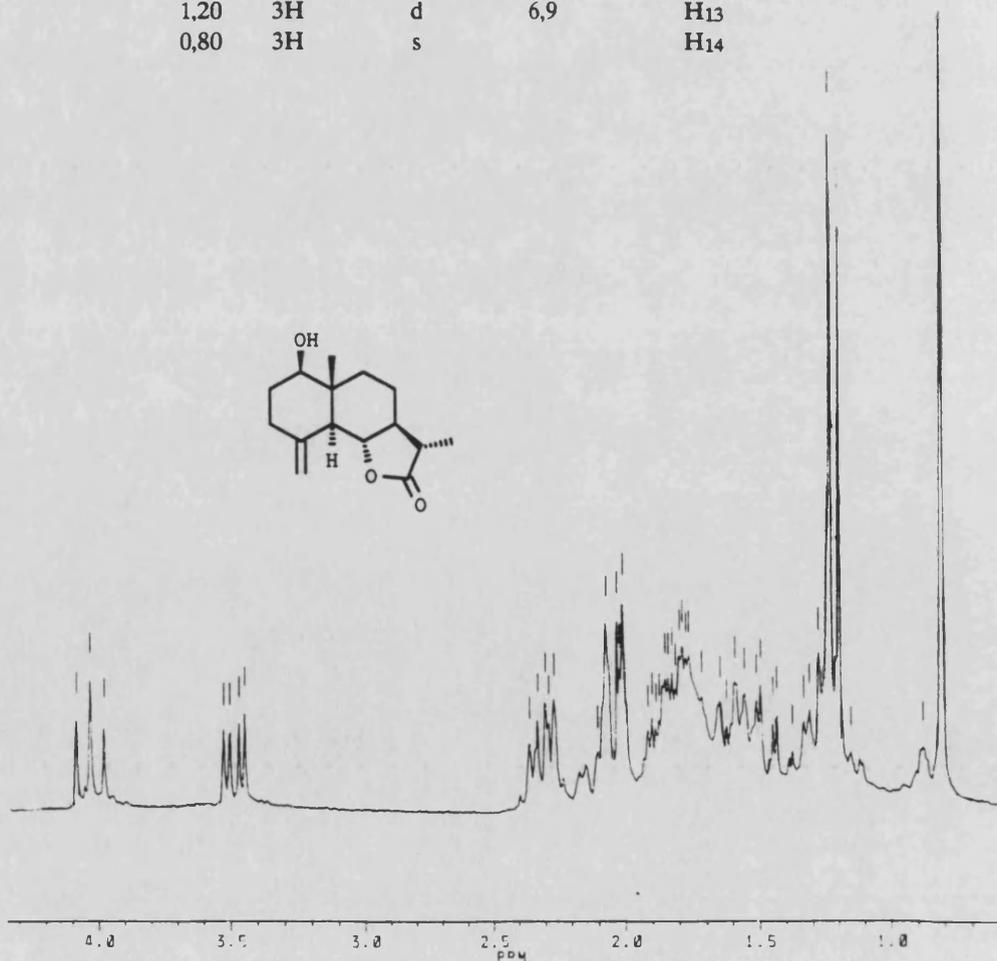
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,30	1H	s ancho		H3
3,93	1H	dd	9,8; 11,1	H6
3,62	1H	dd	6,7; 9,8	H1
2,5-2,3	1H	m superp. con H11		H2
2,27	1H	qd	6,8; 12,2	H11
2,19	1H	d ancho	11,1	H5
1,79	3H	s ancho		H15
1,20	3H	d	6,8	H13
0,86	3H	s		H14



Parte Teórica

Tabla H-54. Espectro de ^1H RMN del producto 54

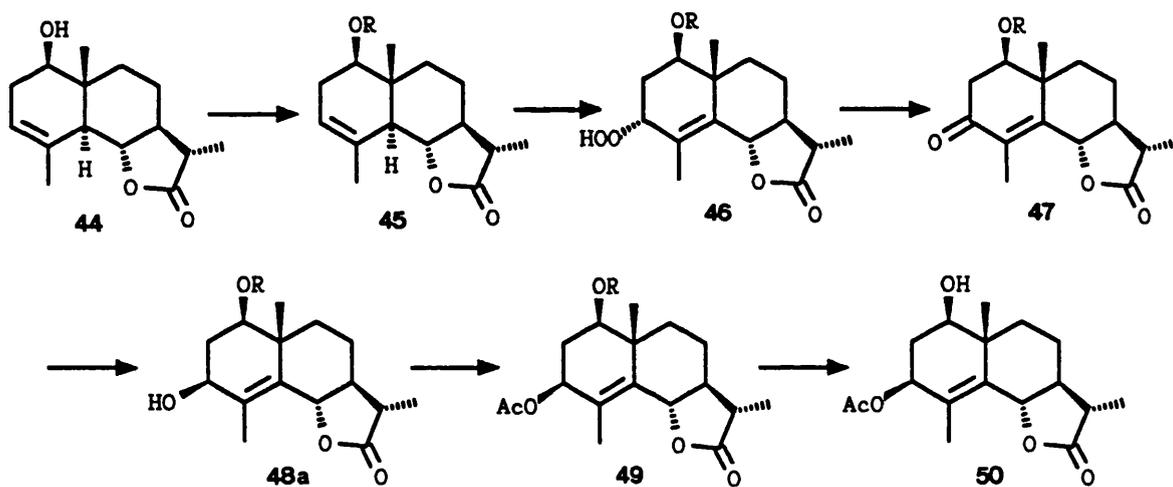
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,95	1H	s ancho		H ₁₅
4,80	1H	s ancho		H _{15'}
4,03	1H	t	10,5	H ₆
3,48	1H	dd	4,6; 11,4	H ₁
2,4-2,2	2H	m señales superp.		H ₃ y H ₁₁
2,02	1H	d ancho	10,5	H ₅
1,20	3H	d	6,9	H ₁₃
0,80	3H	s		H ₁₄



2.3. FUNCIONALIZACION DE C₃. SINTESIS DE TORRENTINA.

Una vez funcionalizado el carbono C₁ se procedió a la introducción del grupo acetoxilo sobre C₃ para obtener la torrentina (**50**).

La introducción de una función oxigenada en C₃ se llevó a cabo por fotooxigenación del doble enlace entre C₃ y C₄. En primer lugar, el grupo hidroxilo fue protegido en forma de su silil éter **45** por tratamiento con TBDMSC en DMF/imidazol. La dihidrosantamarina protegida **45** fue transformada en el 3 α -hidroperóxido **46** burbujeando oxígeno a través de una disolución de **45**, irradiando con luz visible y empleando azul de metileno como sensibilizador. Por tratamiento con anhídrido acético en piridina, el hidroperóxido **46** condujo a la cetona **47**, la cual por reducción con LiAlH(*t*-BuO)₃ en THF proporcionó el alcohol **48a**. Este fue acetilado con anhídrido acético-piridina para dar el acetato **49** que después de desprotección con *n*-Bu₄NF condujo a la torrentina (**50**).



R- TBDMS

2.3.1. Protección del grupo hidroxilo de la dihidrosantamarina.

La torrentina presenta en su estructura dos grupos hidroxilo, uno libre sobre el carbono C₁ y otro acetilado sobre el carbono C₃. Por lo tanto el grupo hidroxilo situado sobre C₁ debía ser protegido previamente a la introducción del grupo hidroxilo en C₃ para evitar su acetilación durante el tratamiento con anhídrido acético/ piridina.

Parte Teórica

Los alcoholes pueden protegerse de muy variados modos como éteres, ésteres, carbonatos etc.¹¹¹

Uno de los procedimientos de mayor utilidad sintética es su protección como éteres de alquilsililo. La velocidad de hidrólisis de estos éteres es mayor en alcoholes primarios que en alcoholes secundarios.

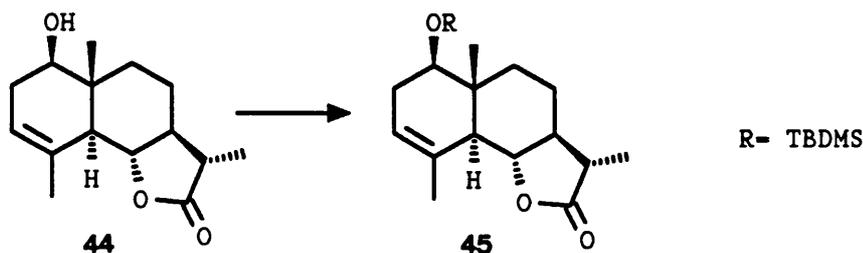
El grupo *t*-butildimetilsililo es uno de los más utilizados.¹⁵ Sus éteres son más estables que los de sus homólogos de trimetilsililo o dimetilisopropilsililo pero pueden ser rotos por una variedad de condiciones selectivas.

El grupo TBDMS es estable en los tratamientos con Zn/MeOH, H₂/Pd-C, Na/NH₃, iluros de fósforo, DIBAL, CrO₃/Piridina, H₂O₂ y Ac₂O/piridina entre otros, y puede ser eliminado en presencia de acetatos, bencil éteres, 2,2,2-tricloroetil éteres o tetrahidropiranyl éteres.

Los procedimientos más empleados para su preparación consisten en el tratamiento del alcohol con cloruro de *t*-butildimetilsililo en presencia de imidazol/DMF,¹⁵ Li₂S/acetonitrilo,²² o DMAP/Et₃N/DMF¹¹².

Su eliminación puede llevarse a cabo empleando ácidos acuosos,¹¹³ trifluoruro de boro,¹¹⁴ HF acuoso,¹¹⁵ Mo₂(acac)₂/TBHP¹¹⁶ y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio,¹⁵ siendo este último uno de los reactivos más utilizados

La protección del grupo hidroxilo en la dihidrosantamarina **44** se llevó a cabo por tratamiento con TBDMSCl/imidazol en DMF, obteniéndose el *t*-butildimetilsilil éter **45** con un rendimiento del 88%.

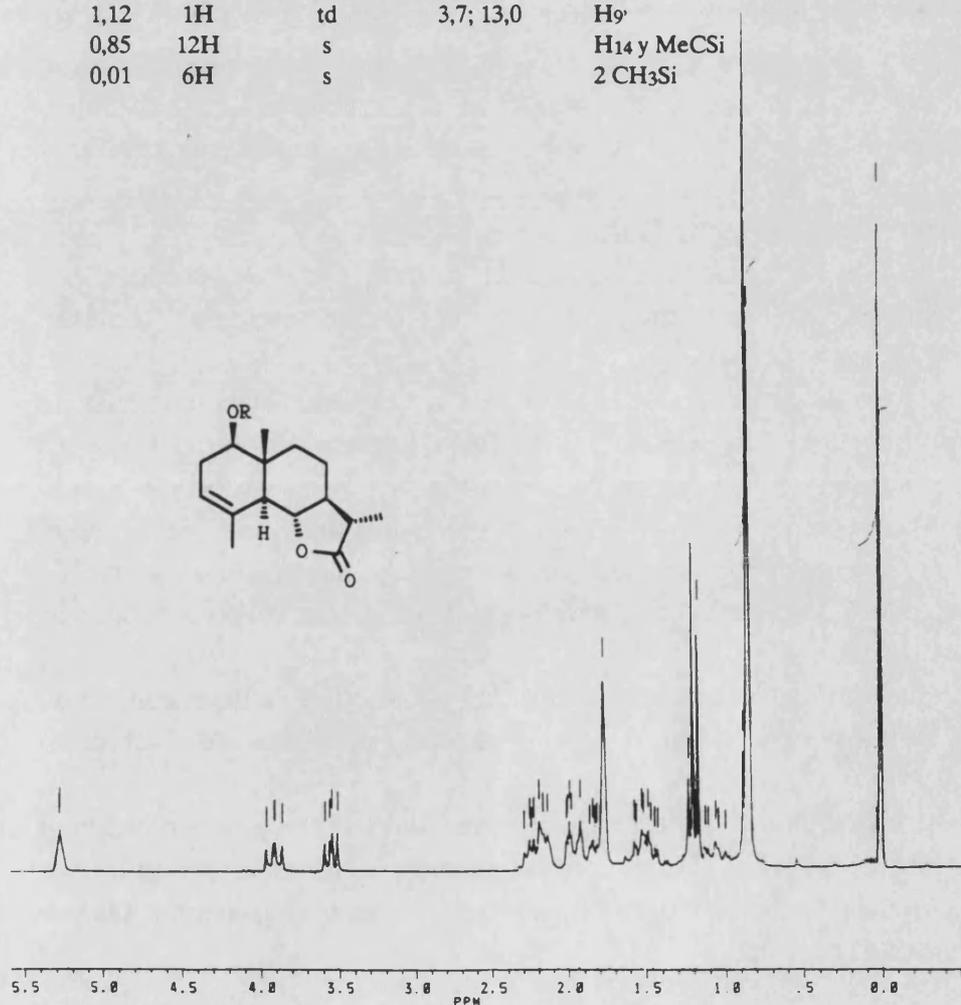
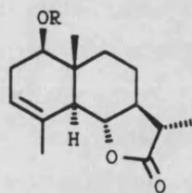


En el espectro de IR de **45** no se observa la banda de tensión OH, mientras que en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-45) la señal de H₁ sufre un ligero desplazamiento a campo más alto, apareciendo como un doble doblete a 3,55 δ (1H, J = 6,7 y 9,4 Hz). También se observan las señales del grupo protector a 0,85 (12H, s, superpuesto con H₁₄) y 0,01 δ (6H).

En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-6) cabe destacar las señales del grupo protector a -4,8 (CH₃), -4,0 (CH₃), 18,0 (C_q) y 25,8 (3 CH₃) ppm.

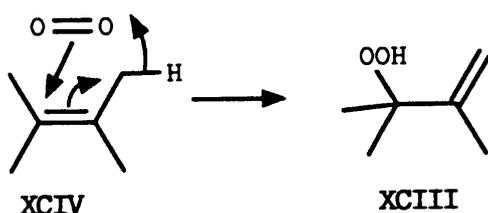
Tabla H-45. Espectro de ^1H RMN del producto 45

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,28	1H	s ancho		H ₃
3,91	1H	dd	9,8; 11,0	H ₆
3,55	1H	dd	6,7; 9,4	H ₁
2,25	1H	qd	6,7; 12,1	H ₁₁
2,15	1H	d ancho	11,0	H ₅
2,4-2,1	1H	m superp. con H ₁₁ y H ₅		H ₂
2,1-1,8	3H	m señales superp.		H ₂ , H ₈ y H ₉
1,77	3H	s ancho		H ₁₅
1,6-1,4	2H	m señales superp.		H ₇ y H ₈ '
1,20	3H	d	6,7	H ₁₃
1,12	1H	td	3,7; 13,0	H ₉ '
0,85	12H	s		H ₁₄ y MeCSi
0,01	6H	s		2 CH ₃ Si



2.3.2. Funcionalización de C3. Fotooxidación del compuesto 45.

El oxígeno en su estado de excitación singlete reacciona con alquenos de diversas maneras. Los alquenos simples que contienen hidrógenos alílicos pueden reaccionar originando hidroperóxidos alílicos XCIII. El proceso no parece transcurrir a través de radicales discretos como intermedios originados por abstracción de un átomo



de hidrógeno, sino que puede representarse como un proceso concertado en el que el protón alílico es abstraído por la molécula de oxígeno al mismo tiempo que se forma el enlace C-O con desplazamiento del doble enlace en el sustrato.¹¹⁷ En el caso de $\Delta^{3,4}$ -eudesmanos la fotooxigenación conduce al compuesto con el hidro-

peróxido en la posición 3^α originado por la aproximación del oxígeno, perpendicular al orbital π , por la cara α de la molécula a través de un estado de transición cíclico *cis* XCIV en el que interviene el α -protón situado sobre el carbono C5.¹⁰⁴

La excitación del oxígeno a su estado singlete (1O_2) se produce por intercambio de energía con una molécula (M) en estado excitado (tripleto): $M(T_1) + O_2(T_0) \rightarrow M(S_0) + O_2(S_1)$.

En la práctica suele generarse añadiendo a la disolución que se irradia un sensibilizador con un estado tripleto $M(T_1)$ de baja energía, de forma que los compuestos tales como los alquenos, que no adquieren fácilmente su propio estado tripleto puedan ser convenientemente oxidados. Los colorantes orgánicos tales como el azul de metileno o rosa bengala son los más utilizados debido a que absorben luz visible y no necesitan radiación UV, la cual podría ser absorbida por el sustrato o sus productos de fotooxidación.

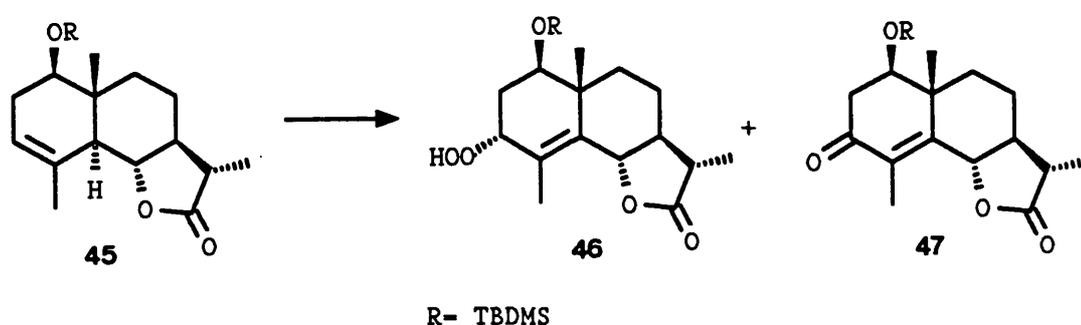
Los hidroperóxidos pueden ser reducidos a alcoholes alílicos con Ph_3P , $NaBH_4$ o $SnCl_2$, o pueden ser deshidratados a cetonas insaturadas con anhídrido acético/piridina.

En nuestro caso la reducción del 3^α -hidroperóxido 46 hubiera conducido al producto 48b con el alcohol sobre C3 con la configuración no deseada, por lo que se decidió llevar a cabo la deshidratación del hidroperóxido y obtener el 3^β -alcohol 48a por reducción de la cetona 47 obtenida.

a) Obtención del hidroperóxido **46**.

La fotooxidación de **45** se llevó a cabo por irradiación con dos lámparas de 400 W (Osram) de una disolución fotosensibilizada con azul de metileno saturada de oxígeno a una temperatura controlada de 17°C.

Después de la irradiación y purificación cromatográfica de la mezcla se obtuvo parte del producto de partida que no había reaccionado (6%), la cetona **47** (5%) y el hidroperóxido **46** (58%).



En el espectro de IR del compuesto **46** cabe destacar la aparición de una banda entre 3500-3120 cm^{-1} de tensión O-H del grupo hidroperóxido, mientras que la banda de carbonilo de lactona aparece desdoblada a 1790 y 1745 cm^{-1} .

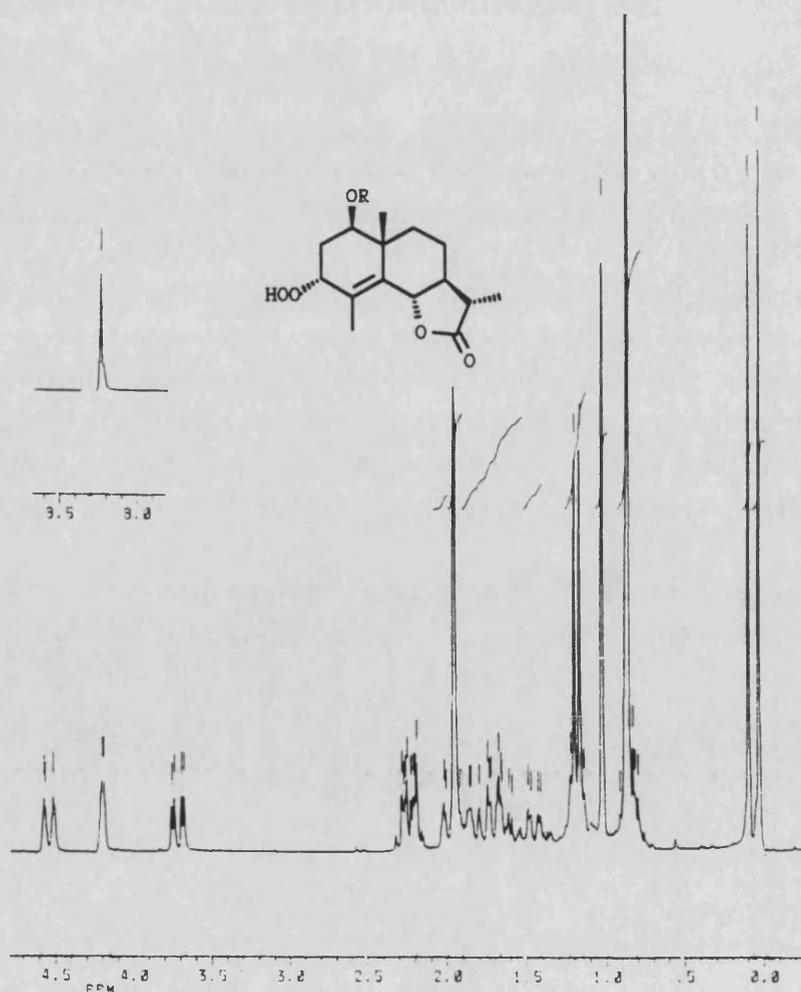
En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-46) se observa un singlete agudo a 8,24 δ correspondiente al protón del grupo hidroperóxido, así como un singlete ancho a 4,20 ppm de H_3 indicativo de la disposición α del grupo hidroperóxido. Por otra parte cabe mencionar que la señal de H_6 (δ 4,54) pierde multiplicidad y aparece como un doblete de $J = 10,5$ Hz, indicando el desplazamiento del doble enlace desde la posición $\Delta^{3,4}$ hacia $\Delta^{4,5}$.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) cabe destacar la aparición de una señal a 86,0 ppm asignable a C_3 que soporta un hidroperóxido.

Parte Teórica

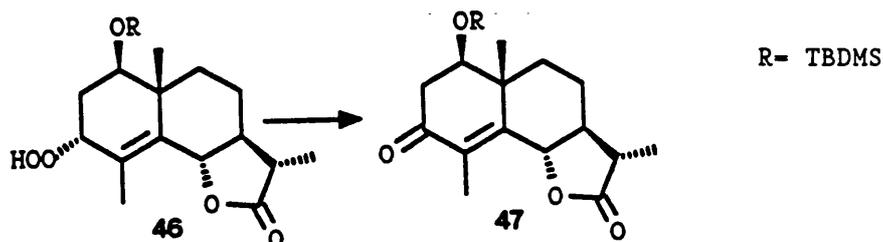
Tabla H-46. Espectro de ^1H RMN del producto 46

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
8,24	1H	s		OOH
4,54	1H	d ancho	10,5	H ₆
4,20	1H	s ancho		H ₃
3,72	1H	dd	3,6; 12,5	H ₁
2,3-2,2	2H	m señales superp.		H ₂ y H ₁₁
1,95	3H	s		H ₁₅
1,18	3H	d	6,8	H ₁₃
1,03	3H	s		H ₁₄
0,87	9H	s		MeCSi
0,10	3H	s		MeSi
0,03	3H	s		MeSi



b) Deshidratación del hidroperóxido **46**.

El hidroperóxido **46** se sometió a deshidratación con anhídrido acético en piridina obteniéndose la cetona **47** de una forma cuantitativa (99%).



En su espectro de IR se observa la desaparición de la banda de tensión OH del hidroperóxido y la aparición de una banda a 1690 cm^{-1} de cetona α,β -insaturada.

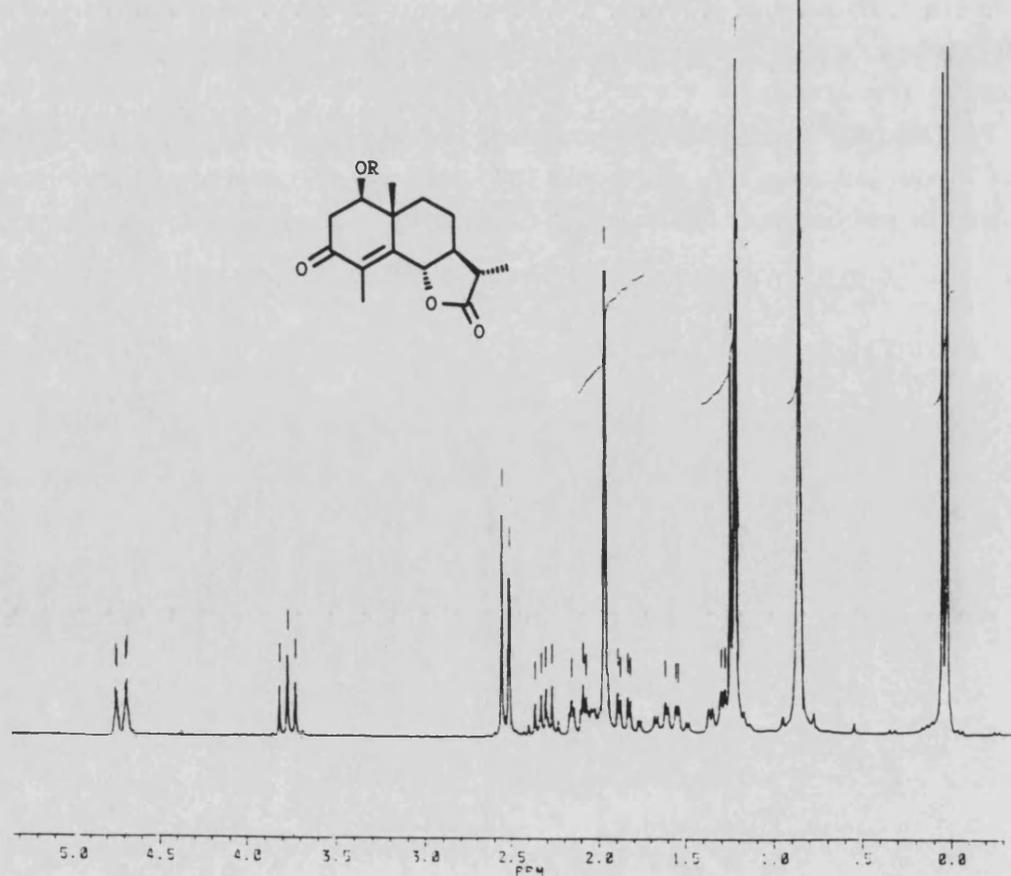
En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-47) se observa la desaparición de la señal de H₃, mientras que el protón H₆ experimenta un ligero desplazamiento hacia campos más bajos como consecuencia de la formación de la cetona, apareciendo a δ 4,72 (1H, dd, J = 1,5 y 11,6 Hz)

La formación de la cetona insaturada se confirma en el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) por la aparición de una señal a 197,4 ppm correspondiente a C₃ junto con las dos señales de carbono cuaternario de C₄ y C₅ a 129,4 y 152,8 ppm.

Parte Teórica

Tabla H-47. Espectro de ^1H RMN del producto 47

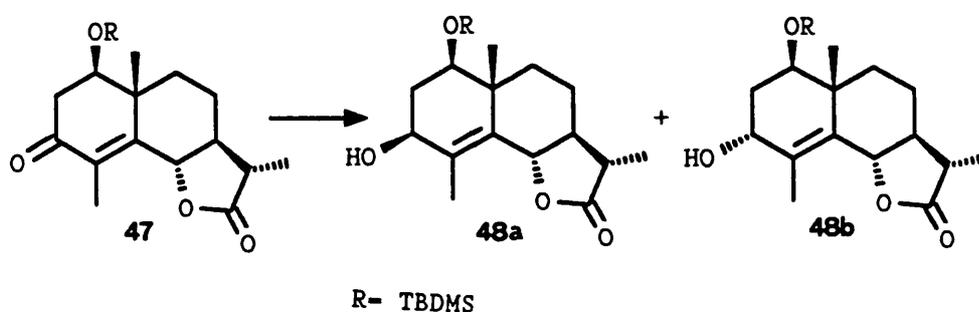
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,72	1H	dd	1,5; 11,6	H ₆
3,77	1H	t	8,8	H ₁
2,53	2H	d	8,8	2H ₂
2,32	1H	qd	7,0; 11,6	H ₁₁
2,12	1H	dt	3,0; 13,5	H ₉
2,1-1,9	1H	m superp. con H ₁₅		H ₈
1,96	3H	d	1,5	H ₁₅
1,85	1H	qd	3,0; 12,3	H _{8'}
1,29	1H	td	4,4; 13,3	H _{9'}
1,23	3H	d	7,0	H ₁₃
1,22	3H	s		H ₁₅
0,86	9H	s		MeCSi
0,05	3H	s		MeSi
0,02	3H	s		MeSi



c) Reducción del grupo carbonilo en el compuesto **47**.

La reducción del grupo carbonilo en el compuesto **47** debía conducir a los compuestos epímeros **48a** y **48b**. Con el fin de favorecer la formación del producto con el grupo hidroxilo en posición β -ecuatorial que era el deseado para nuestros propósitos, se utilizó un reductor voluminoso como el $\text{LiAlH}(t\text{-BuO})_3$ para favorecer la entrada del hidruro por la cara α de la molécula, menos impedida.

El tratamiento de **47** con este reactivo en THF a 0°C permitió obtener una mezcla de los dos alcoholes con una relación 5:2



El compuesto mayoritario (65%) fue como se esperaba el 3β -alcohol **48a**. La presencia de un grupo hidroxilo se pone de manifiesto por la aparición en el espectro de IR de una banda de tensión O-H a 3500 cm^{-1} .

La orientación β ecuatorial del grupo OH se deduce por la señal de H_3 en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-48a) que aparece a $4,03\ \delta$ (1H, ddd, $J = 1,3; 6,3$ y $8,4$ Hz).

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) cabe destacar la señal que aparece a $71,0$ ppm asignable a C_3 .

El compuesto minoritario (26%) se identificó como el 3α -alcohol **48b**. En su espectro de IR se observa la aparición de una banda entre $3520\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ de tensión O-H de un grupo hidroxilo libre, mientras que no se observa banda de cetona.

En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-48b) cabe destacar la señal de H_3 en la zona de protones unidos a C-O a $3,94\ \delta$ como un singlete ancho, indicando la posición α -axial del grupo hidroxilo. En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) aparece una señal a $71,9$ ppm asignable a C_3 .

Parte Teórica

Tabla H-48a. Espectro de ^1H RMN del producto 48a

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,58	1H	dd	1,3; 10,9	H ₆
4,03	1H	ddd	1,3; 6,3 8,4	H ₃
3,47	1H	dd	3,1; 11,4	H ₁
2,24	1H	qd	7,0; 11,8	H ₁₁
2,03	1H	ddd	3,1; 6,3 12,6	H ₂
1,93	3H	s		H ₁₅
2,0-1,6	1H	m superp. con H ₂ '		H ₇
1,74	1H	ddd	8,4; 11,4 12,6	H ₂ '
1,49	1H	qd	3,2; 12,0	H ₈ '
1,21	3H	d	7,0	H ₁₃
1,12	3H	s		H ₁₄
0,87	9H	s		MeCSi
0,07	3H	s		MeSi
0,03	3H	s		MeSi

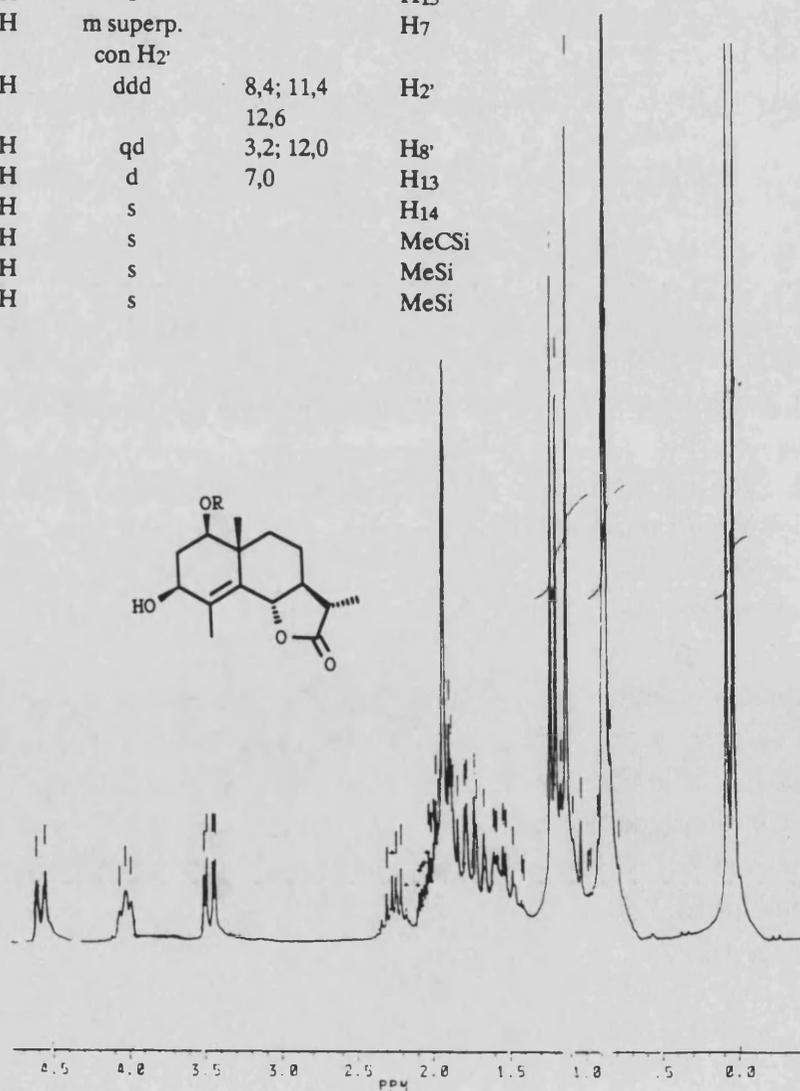
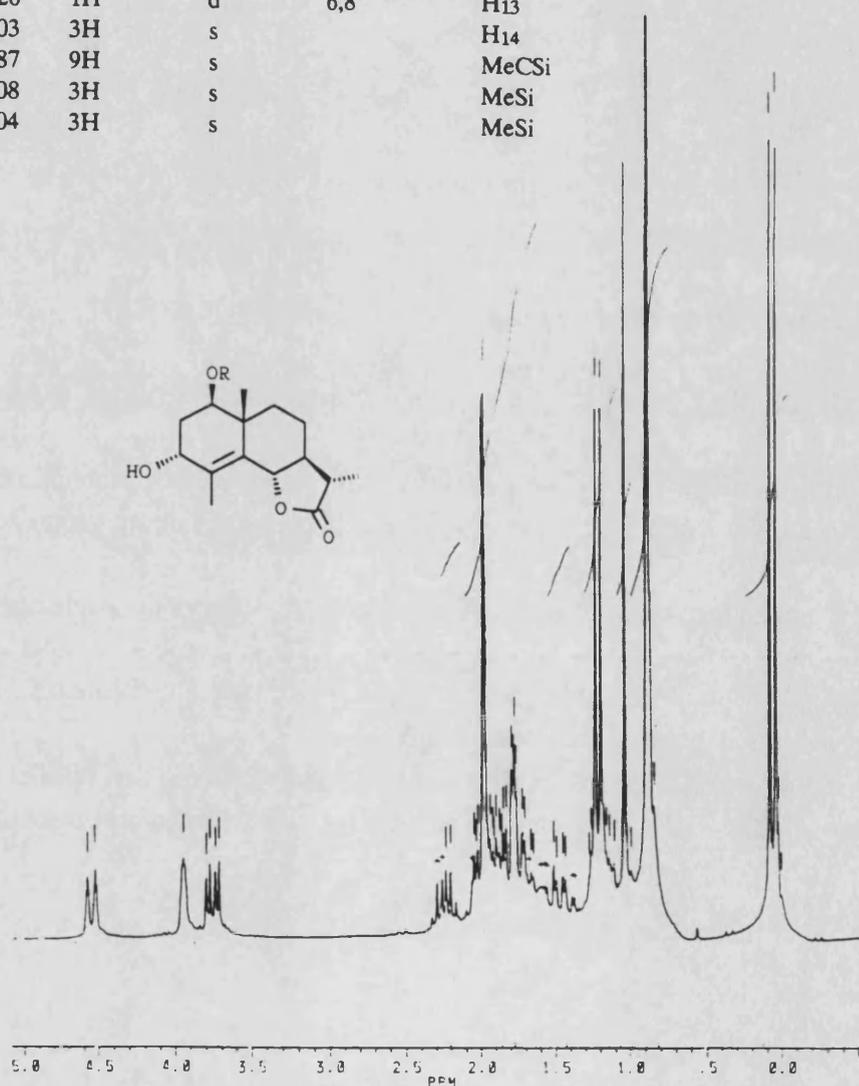


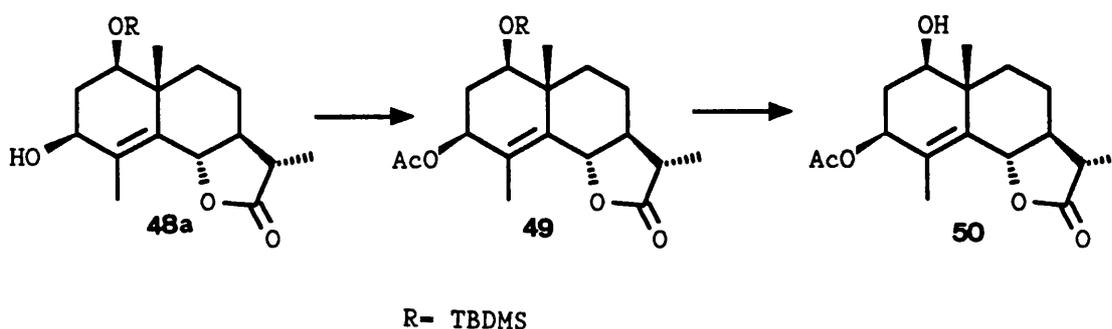
Tabla H-48b. Espectro de ^1H RMN del producto 48b

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,55	1H	d ancho	11,3	H ₆
3,94	1H	s ancho		H ₃
3,76	1H	dd	4,8; 11,4	H ₁
2,25	1H	qd	6,8; 11,8	H ₁₁
1,97	3H	s		H ₁₅
1,03	3H	s		H ₁₄
1,46	1H	qd	3,4; 12,2	H ₈
1,20	1H	d	6,8	H ₁₃
1,03	3H	s		H ₁₄
0,87	9H	s		MeCSi
0,08	3H	s		MeSi
0,04	3H	s		MeSi



2.3.3. Acetilación del grupo hidroxilo sobre C₃ y desprotección del grupo hidroxilo sobre C₁. Obtención de torrentina .

Una vez introducidas las dos funciones oxigenadas sobre C₁ y C₃ en el anillo A, la obtención de torrentina requería la acetilación del grupo hidroxilo sobre C₃ dejando libre el situado sobre C₁.



a) Acetilación del grupo hidroxilo situado sobre C₃.

La acetilación del grupo hidroxilo sobre C₃ con anhídrido acético/piridina/DMAP condujo a la torrentina protegida **49** con un rendimiento del 89%.

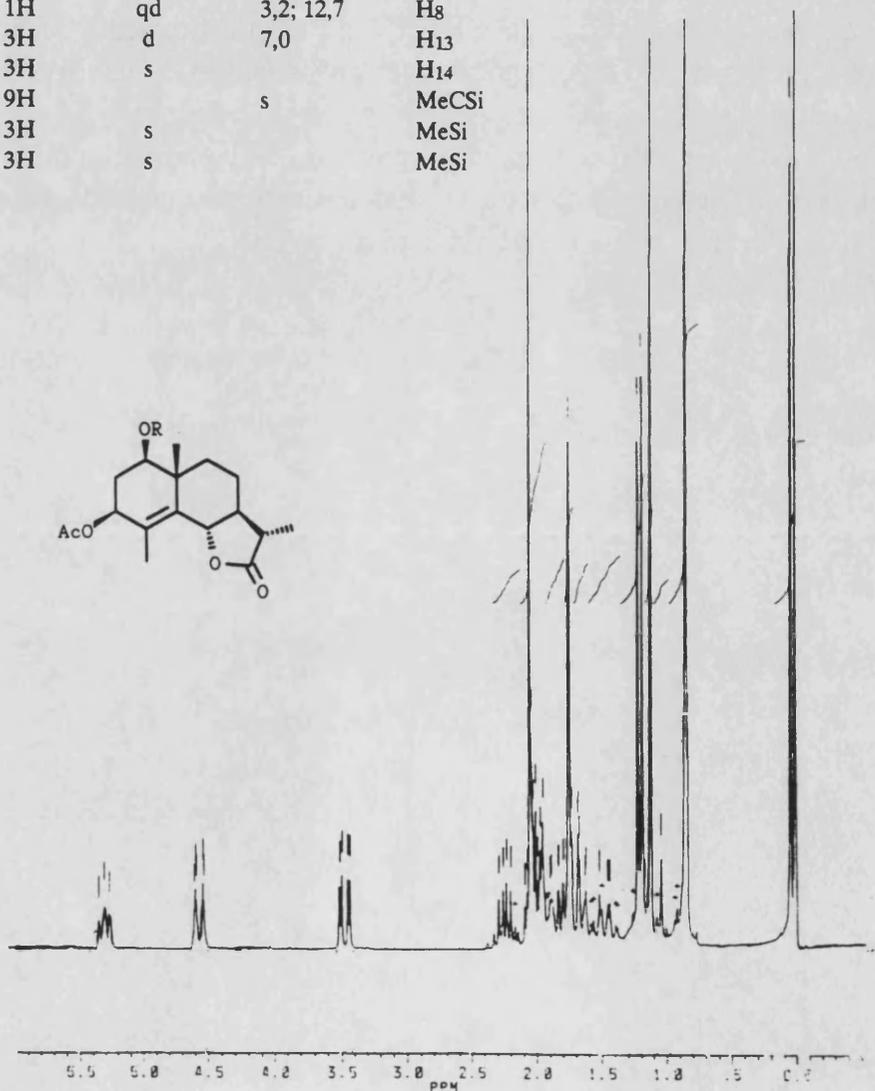
En su espectro de IR no se observan señales propias de alcohol, mientras que se observa una nueva banda a 1740 cm^{-1} debida a la presencia de un grupo acetato en la molécula.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-49), se observa el desplazamiento hacia campos más bajos de la señal de H₃ que aparece a 5,31 ppm como un triplete ancho con una constante de acoplamiento de 8,5 Hz, así como un singlete que integra tres protones a 2,05 ppm debido al grupo metilo del acetato.

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-6) se observan dos señales adicionales a 170,8 (carbonilo) y 21,1 (CH₃) asignables a los dos carbonos del grupo acetato.

Tabla H-49. Espectro de ^1H RMN del producto 49

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,31	1H	t ancho	8,5	H ₃
4,57	1H	dt	1,4; 11,0	H ₆
3,47	1H	dd	3,3; 12,7	H ₁
2,24	1H	qd	7,0; 11,8	H ₁₁
2,05	3H	s		CH ₃ CO
2,1-1,9	1H	m superp. con CH ₃ CO	H ₂	
1,75	3H	s		H ₁₅
1,8-1,6	2H	m señales superp.		H ₂ y H ₇
1,47	1H	qd	3,2; 12,7	H ₈
1,20	3H	d	7,0	H ₁₃
1,12	3H	s		H ₁₄
0,85	9H		s	MeCSi
0,05	3H	s		MeSi
0,01	3H	s		MeSi



Parte Teórica

b) Desprotección del éter de TBDMS sobre C₁.

Finalmente la torrentina (**50**) se obtuvo con un rendimiento del 92% por desprotección del éter de *t*-butildimetilsililo empleando el procedimiento de Corey¹⁵ con Bu₄NF en THF.

En el espectro de IR de la torrentina (**50**) se observan bandas de grupo OH de alcohol libre a 3500 cm⁻¹ y asociado entre 3300-3200 cm⁻¹, una banda de carbonilo de lactona que aparece desdoblada a 1780 y 1760 cm⁻¹, y una banda de carbonilo de éster a 1735 cm⁻¹.

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-50) cabe destacar las señales de H₁ a 3,53 δ (1H, dd, J = 3,0 y 12,3 Hz), H₃ a 5,31 (1H, t ancho, J = 8,2 Hz) y H₆ a 4,60 (1H, dd, J = 1,5 y 11,1 Hz). También se observa la señal del metilo del grupo acetato como un singlete que integra tres protones a 2,06 δ.

El espectro de ¹³C RMN (Tabla C-6) es prácticamente idéntico al del producto **49** con la salvedad de que no se observan las señales características del grupo protector.

Los datos espectroscópicos de la torrentina (**50**) coincidieron plenamente con los descritos en la bibliografía¹⁰⁰ para el producto natural, quedando de esta forma establecida definitivamente la estructura de este compuesto.

Tabla H-50. Espectro de ^1H RMN del producto 50

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,31	1H	t ancho	8,2	H ₃
4,60	1H	dd	1,5; 11,1	H ₆
3,53	1H	dd	3,0; 12,3	H ₁
2,26	1H	qd	7,0; 11,8	H ₁₁
2,16	1H	ddd	3,0; 6,7; 12,0	H _{2α}
2,06	3H	s		CH ₃ CO
2,1-2,0	1H	m superp. con CH ₃ CO		H _{9β}
2,0-1,8	1H	m		H _{8α}
1,78	3H	s		H ₁₅
1,8-1,6	2H	m señales superp.		H _{2β} y H ₇
1,53	1H	qd	3,4; 12,1	H _{8β}
1,25	1H	td	3,8; 13,2	H _{9α}
1,21	3H	d	6,9	H ₁₃
1,16	3H	s		H ₁₄

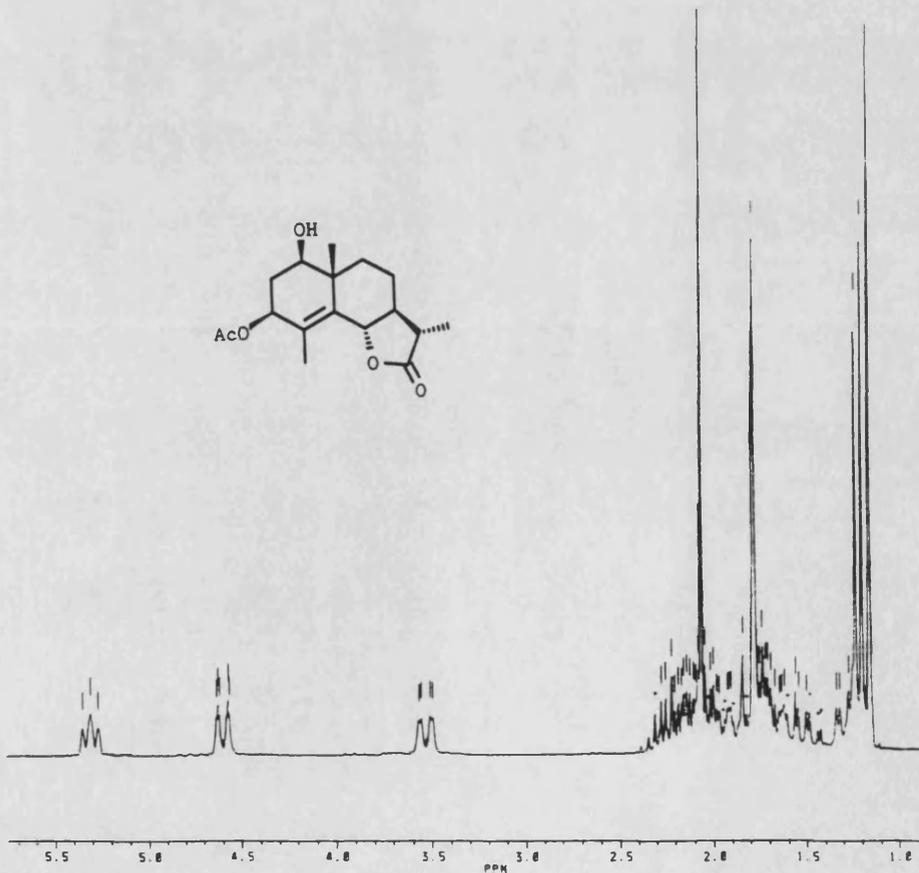
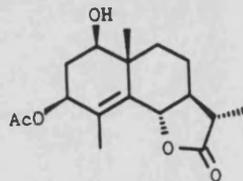


Tabla C-5. Datos de ^{13}C RMN para los productos 42-54.

	42 ^A	43	44	45	46	47	48a	48b	49 ^B	50 ^B	51	52	53	54
C ₁	37.9 ^a	58.8	75.0	75.6	73.2	74.8	75.2	73.2	74.7	74.1	37.7 ^a	147.8	147.9	78.2
C ₂	20.0	44.6 ^a	32.6 ^a	33.7 ^a	31.0	43.1	36.6	36.3	33.4	32.9	19.9	111.3	111.7	31.2 ^a
C ₃	35.3	116.1	121.1	121.6	86.0	197.4	71.0	71.9	72.8	72.8	68.2	115.1	52.5	36.0 ^a
C ₄	29.9	140.4	133.3	133.3	121.6	129.4	128.1 ^a	126.2 ^a	124.8 ^a	125.0 ^a	33.5	140.9	55.5	142.8
C ₅	49.6	53.5 ^b	53.5 ^b	53.7 ^b		152.8	132.0 ^a	134.2 ^a	134.1 ^a	133.9 ^a	45.2	55.7	54.5 ^a	52.4 ^b
C ₆	81.4	80.8	81.2	81.5	82.6	82.0	82.7	82.5	82.7	82.5	81.7	81.2	80.6	79.3
C ₇	52.2	51.8 ^b	50.4 ^b	50.7 ^b	52.6	52.0	52.8	52.6	52.4	52.5	52.2	52.2	52.1 ^a	52.3 ^b
C ₈	23.4	22.9	22.7	22.9	24.3	24.4	24.6	24.3	24.5	24.5	23.4	23.5	23.5	23.0
C ₉	39.7 ^a	34.1 ^a	34.4 ^a	35.3 ^a	38.4	38.3	38.5	38.5	38.6	38.1	40.0 ^a	39.4	40.8	33.5 ^a
C ₁₀	40.5	39.3	40.6	41.2	42.9	44.2	43.4	42.9	43.1	42.6	40.4	42.6	42.3	42.8
C ₁₁	40.7	41.4	40.5	40.7	41.0	41.1	41.3	41.0	41.1	41.1	40.8	41.6	41.2	41.2
C ₁₂	179.2	178.9	179.6	179.7	178.5	177.6	178.6	178.6	178.4	178.3	179.5	179.1	178.8	179.3
C ₁₃	12.4	12.5	12.3	12.5	12.4	12.4	12.4	12.4	12.3	12.4	12.4	12.5	12.5	12.5
C ₁₄	17.7 ^b	23.2 ^c	10.9 ^c	11.3 ^c	18.4 ^a	11.1 ^a	14.6 ^b	17.6 ^b	14.2 ^b	14.4 ^b	13.1 ^b	23.9 ^a	18.3 ^b	11.6
C ₁₅	21.3 ^b	15.3 ^c	23.1 ^c	23.3 ^c	18.0 ^a	17.8 ^a	19.0 ^b	17.8 ^b	18.5 ^b	18.4 ^b	21.9 ^b	18.3 ^a	21.8 ^b	110.3
MeSi				-4.8	-4.8	-5.0	-4.9	-4.8	-5.0					
MeSi				-4.0	-4.0	-4.0	-4.1	-3.9	-4.0					
Me ₃ CSi				18.0	17.7	17.9	18.0	18.0	18.0					
Me ₃ CSi				25.8	25.8	25.7	25.8	25.8	25.7					

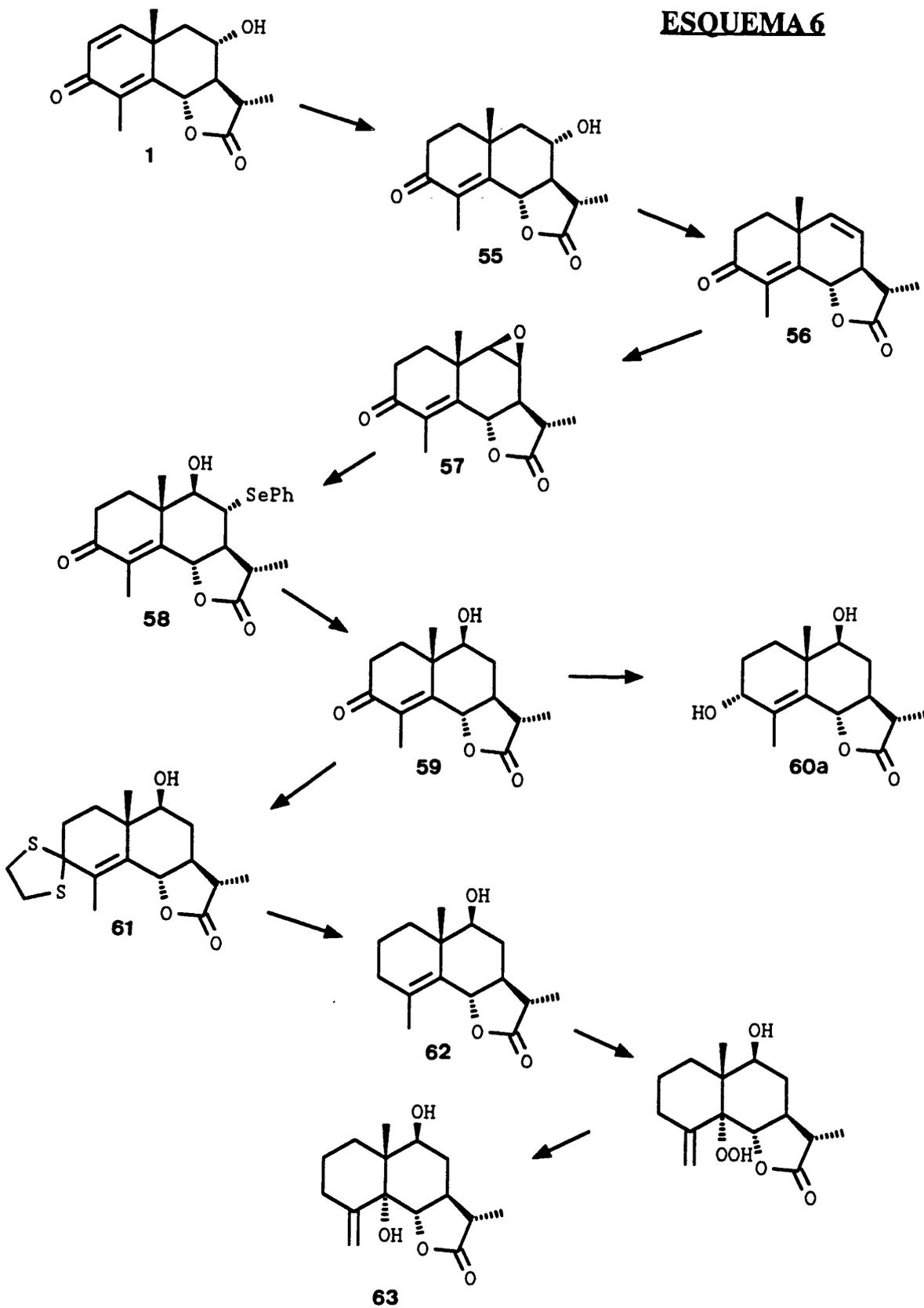
^A Carbonos aromáticos, para el compuesto 42: 125,4; 125,5, 126,4; 126,6, 128,7; 128,8; 132,6; 133,6; 133,7; 146,4 y 146,7; para el compuesto 51: 125,3; 126,3; 129,1; 133,6 y 146,6.

^B Grupo acetato: 21,1 y 170,8.

^{a-c} Los desplazamientos químicos denotados con una misma letra pueden estar intercambiados.

**7. TRANSFERENCIA DE
FUNCIONALIDAD DESDE C8 A
C9. SINTESIS DEL HERBOLIDO E
Y DEL HERBOLIDO I**

ESQUEMA 6



7. TRANSFERENCIA DE FUNCIONALIDAD DESDE C8 A C9. SINTESIS DEL HERBOLIDO E Y DEL HERBOLIDO I

Como último objetivo de la tesis se abordó la síntesis de los herbólidos E (59) e I (64), dos eudesmanólidos aislados de *Artemisia herba alba*^{118,119} recolectada en el desierto de Judea de Israel, y cuya característica estructural más peculiar es la existencia de un grupo hidroxilo en el C9.

Las poblaciones de *Artemisia herba alba* que crecen en Israel presentan un perfil químico diferente al de otras poblaciones de la misma especie recolectadas en el desierto del Sinaí, Egipto, Marruecos y España.¹²⁰ De hecho, al igual que los herbólidos E e I, las lactonas sesquiterpénicas aisladas de las poblaciones israelíes de esta especie se caracterizan por poseer un grupo hidroxilo o acetato en el C9, lo cual ha sugerido que éstas podrían constituir una subespecie dentro de *Artemisia herba alba*.

El aislamiento y determinación estructural de los herbólidos E e I fue llevada a cabo por un grupo de investigadores de la Universidad Hebrea de Jerusalen, los cuales les asignaron las estructuras 60a y 63. Sin embargo las síntesis de estos compuestos llevadas a cabo en esta tesis indican que las estructuras propuestas deben ser revisadas. Posiblemente, esta revisión deba hacerse extensiva a otros herbólidos descritos por los mismos autores.^{118,119,121,122}

La síntesis de los herbólidos E (60a) e I (64) llevada a cabo en esta tesis constituye la primera síntesis de estos compuestos, y fue llevada a cabo partiendo de artemisina (1) a través de una secuencia que implica la transferencia de un grupo hidroxilo desde C8 al carbono vecinal C9, mediante una metodología que puede ser aplicada para la síntesis de otros compuestos funcionalizados en C9 o incluso para la transposición 1,2 de grupo hidroxilo en otro tipo de sustratos. Esta secuencia constituye también el primer ejemplo de transferencia de funcionalidad desde C8 a C9 en eudesmanólidos.

7.1. INTENTOS DE FUNCIONALIZACION DE C9 POR TRANSPOSICION 1,2 DE GRUPO CARBONILO.

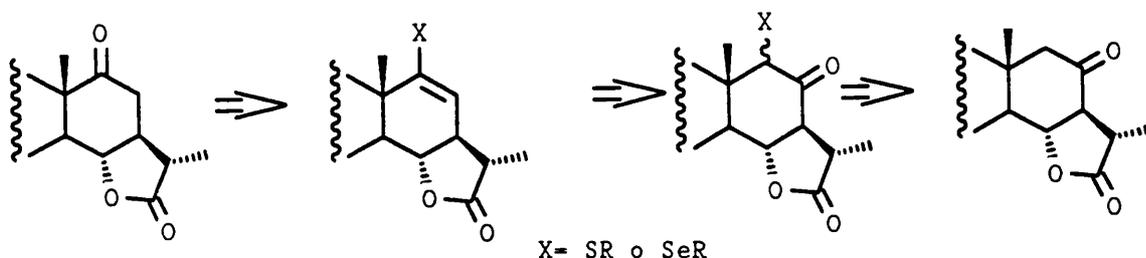
En una primera aproximación a la síntesis de los herbólidos se intentó la funcionalización de C9 empleando la metodología estandar para la transposición 1,2 de grupo carbonilo.^{123,124}

La mayoría de los procedimientos descritos con este fin implican un número apreciable de pasos, y tratamientos que en algunos casos podrían afectar al anillo de la lactona.

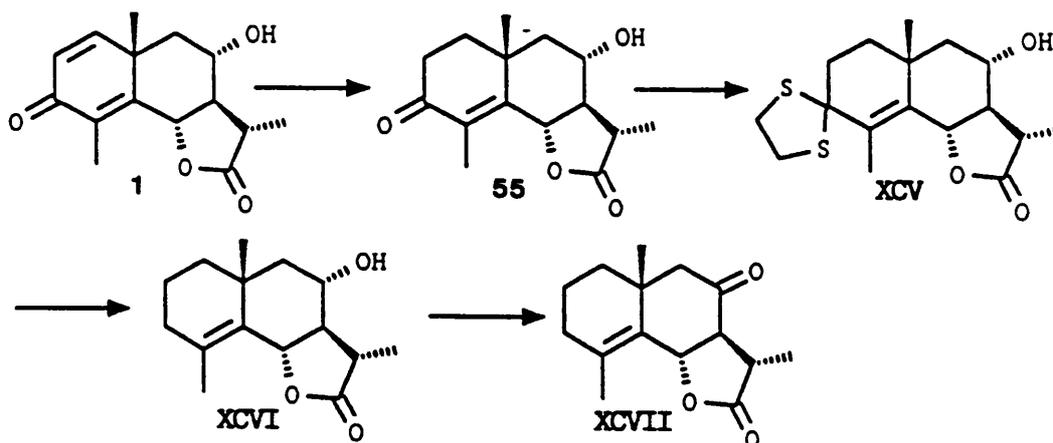
Teniendo en cuenta las características de nuestro sustrato, se escogió una

Parte Teórica

secuencia que transcurriría a través de un α -tio o α -selenoderivado del compuesto carbonílico en C8.



Para llevar a cabo esta transposición 1,2 se escogió la cetolactona XCVII obtenida a partir de artemisina (1) en una secuencia de cuatro pasos, que implica hidrogenación con el catalizador de Wilkinson, formación del tiocetal XCV, desulfuración con Ni Raney y oxidación con CrO_3 -piridina del alcohol XCVI.



Sin embargo, todos los intentos llevados a cabo para la introducción de un sustituyente derivado de azufre o selenio en C9 chocaron con la escasa reactividad de este carbono.

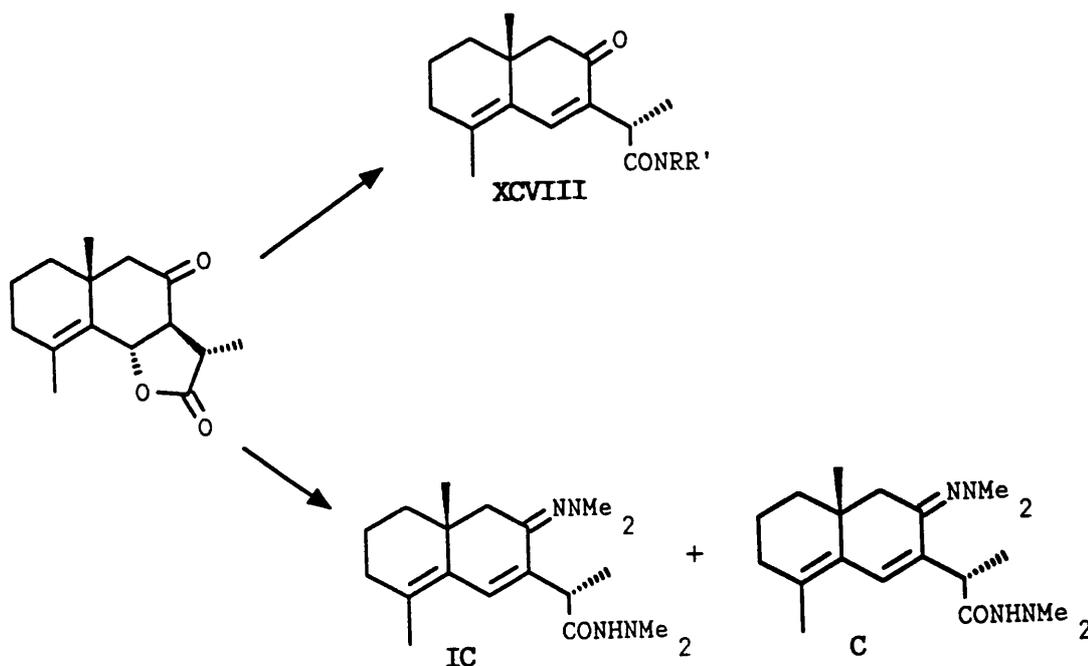
Esta falta de reactividad en C9 debe ser debida a la congestión estérica que ocasiona por una parte el metilo C₁₄ orientado hacia la cara β de la molécula, y por otra parte la convexidad de la molécula, originada por el doble enlace C₄-C₅, que aproxima en el espacio por la cara α los carbonos C₁ y C₉.

Así, el tratamiento de la cetona XCVII con PhSeCl en AcOEt para obtener la correspondiente α -fenilselenocetona via enol condujo al producto de partida inalterado. Lo mismo sucedió al intentarlo a través del correspondiente enolato de litio (obtenido por tratamiento con LDA),¹²⁵ aunque en este caso, al prolongar el tiempo de reacción se obtuvieron mezclas bastante complejas.

En vista de que no era posible obtener el selenoderivado directamente a partir de la cetona, se pensó activar el carbonilo en forma de algún derivado nitrogenado.

En primer lugar se intentó obtener la enamina por tratamiento con una amina secundaria.

Sin embargo cuando XCII se trató con pirrolidina en presencia de tamiz molecular de 5 Å,¹²⁶ o Na₂SO₄, sorprendentemente no se formó la enamina, sino que se obtuvo cuantitativamente la amida XCVIII correspondiente al ataque de la pirrolidina sobre el carbonilo de la lactona seguida de deshidratación del hidroxilo en C₆. El mismo resultado se observó al emplear piperidina en presencia de tamiz molecular, Na₂SO₄ o TiCl₄.¹²⁷

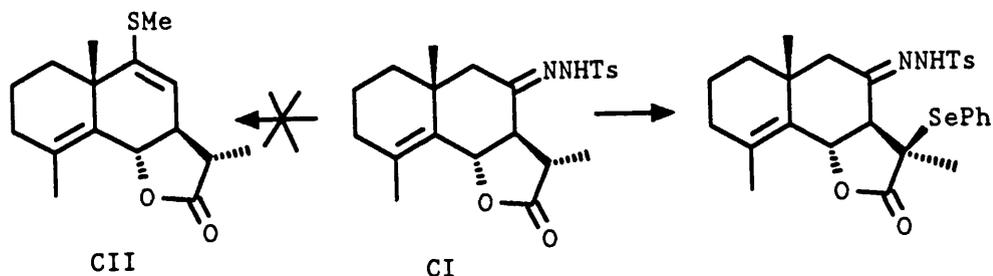


El tratamiento de XCVII con un exceso de dimetilhidrazina¹²⁸ condujo a una mezcla de dos compuestos que se identificaron como IC y C, indicando también la preferencia del ataque de la dimetilhidrazina sobre el carbonilo de la lactona frente a la cetona.

Mejores resultados se obtuvieron empleando *p*-tosilhidrazina en benceno en presencia de BF₃.OEt₂, con lo cual se pudo obtener casi cuantitativamente la correspondiente tosilhidrazona¹²⁹ en C₈ CI, sin afectar el anillo de lactona. Sin embargo, el tratamiento de esta tosilhidrazona con dimetildisulfuro/LDA, y posterior

Parte Teórica

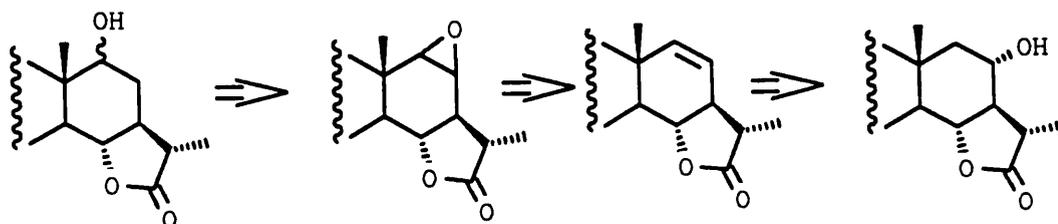
destrucción en medio básico no condujo al correspondiente vinilsulfuro CII, sino que se recuperó la tosilhidrazona inalterada.



Igualmente el tratamiento de la tosilhidrazona con PhSeCl/LDA no dió lugar a ninguna reacción en α a la hidrazona; sólo se obtuvo una pequeña cantidad del producto de sustitución en α al carbonilo de lactona.

En vista de las pocas posibilidades que parecía ofrecer la funcionalización de C9 a través de una transposición 1,2 de grupo carbonilo se decidió un cambio en la estrategia sintética.

En esta nueva aproximación se pensó que la funcionalización de C9 podría llevarse a cabo a través del 8,9-epóxido, por apertura regioselectiva del anillo de oxirano por el carbono C8 con un grupo que pudiera ser eliminado posteriormente.

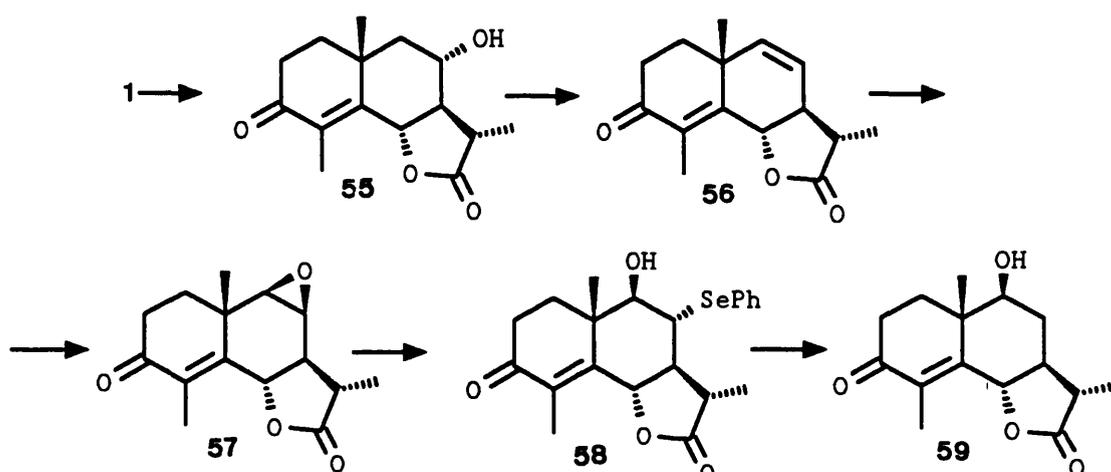


7.2 FUNCIONALIZACION EN C9 A TRAVES DEL 8,9-EPOXIDO.

Desde el punto de vista sintético, la primera transformación fue la hidrogenación parcial, con el catalizador de Wilkinson, del sistema dienónico presente en el anillo A de la artemisina (1), para evitar problemas de aromatización y falta de selectividad en la epoxidación en las etapas posteriores de la síntesis. Se obtuvo así la 1,2-dihidroartemisina (55).

La 1,2 dihidroartemisina se transformó en su correspondiente 8-triflato por

tratamiento con anhídrido triflico-piridina y éste fue sometido a eliminación con Li_2CO_3 en DMA para dar el alqueno **56**. El doble enlace fue epoxidado cuantitativamente empleando una disolución de dimetildioxirano en acetona para dar el β -epóxido **57**. En la etapa siguiente, el anillo de oxirano se sometió a tratamiento con fenilselenolato sódico en presencia de isopropóxido de titanio, que provocó la apertura del epóxido conduciendo al α -hidroseleniuro **58**. El grupo fenilselenilo fue reducido con níquel raney para obtener la hidroxi-lactona **59** con un grupo hidroxilo en C₉.



Así pues, partiendo de dihidroartemisina es posible transferir el grupo hidroxilo desde C₃ a C₉ en una secuencia de cuatro pasos y con un rendimiento global del 38%.

7.2.1.-Síntesis de 1,2-dihidroartemisina.

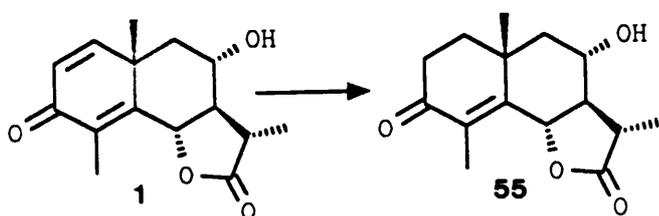
La síntesis de los herbólidos E e I requería en algún momento la hidrogenación del doble enlace C₁-C₂ existente en la artemisina ya que ambos productos poseen sendos carbonos sin funcionalizar. En nuestro caso, se consideró oportuno llevar a cabo esta hidrogenación en la primera etapa de la síntesis para evitar posibles complicaciones posteriores derivadas de la reactividad de esta agrupación dienónica, en especial la aromatización en medio ácido, y la competición del doble enlace C₁-C₂ en la epoxidación.

La hidrogenación selectiva de artemisina (**1**) ha sido llevada a cabo anteriormente¹³⁰ empleando como catalizador el complejo de tris(trifenilfosfina)-clororrodio. Este catalizador de fase homogénea presenta una estructura muy

Parte Teórica

voluminosa que le confiere una diferente actividad según el grado de sustitución de los dobles enlaces, disustituídos > trisustituídos > tetrasustituídos. Esta diferente actividad permite hidrogenar selectivamente dobles enlaces disustituídos en presencia de otros tetrasustituídos.

La hidrogenación de artemisina en una disolución de benceno-etanol conteniendo este catalizador permitió obtener 1,2 dihidroartemisina **55** de una manera prácticamente cuantitativa.



En el espectro de IR presenta una banda a 3500 cm^{-1} de tensión OH y dos bandas de carbonilo de lactona y cetona insaturada a 1770 y 1645 cm^{-1}

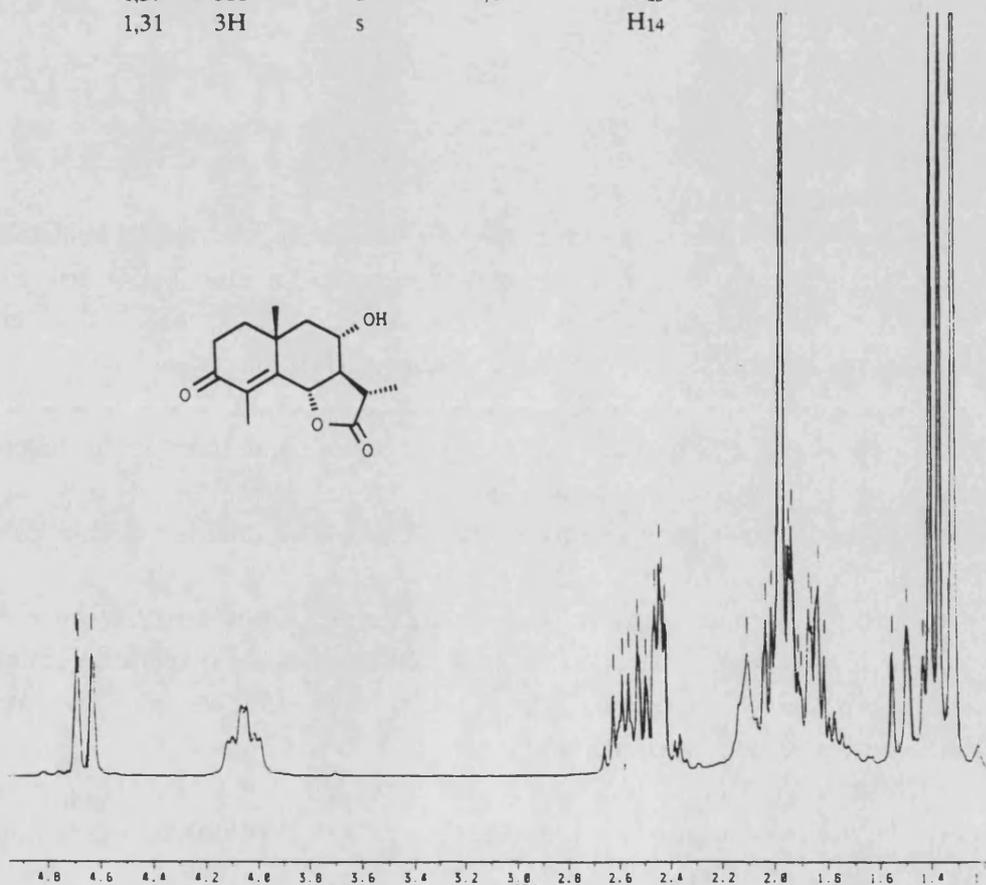
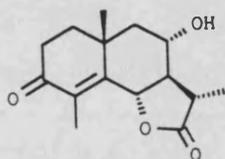
La hidrogenación del doble enlace C1-C2 se pone de manifiesto por que en el espectro de ^1H RMN (Tabla

H-55) no aparece ninguna señal asignable a un protón olefínico, mientras que la existencia del doble enlace entre C4 y C5 se deduce por la multiplicidad de H6 que aparece como un doble doblete a δ 4,66 ($J = 1,2$ y $11,9$ Hz).

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-7) cabe destacar la aparición de tres señales de CH₂ a 39,0; 33,8 y 52,4 ppm asignables a los carbonos C1, C2 y C9. También cabe destacar la señal correspondiente a una cetona insaturada que aparece a 198,3 ppm asignable a C3.

Tabla H-55. Espectro de ^1H RMN del producto 55

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,66	1H	dd	1,2; 11,9	H ₆
4,06	1H	td	4,0; 10,2	H ₈
2,59	1H	qd	7,0; 11,5	H ₁₁
2,5-2,3	2H	m señales superp.		2H ₂
1,99	1H	dd	4,6; 12,7	H _{9β}
1,96	3H	s		H ₁₅
1,50	1H	t	12,0	H _{9α}
1,39	3H	d	7,0	H ₁₃
1,31	3H	s		H ₁₄

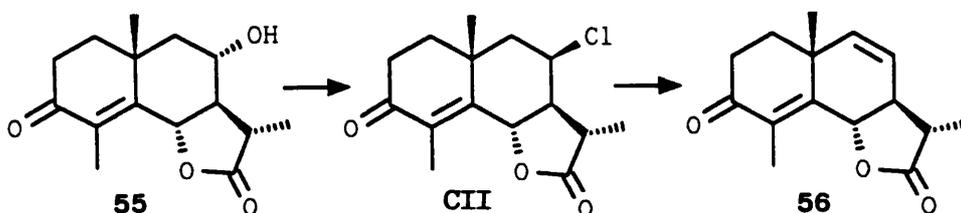


7.2.2.- Formación del doble enlace entre C₈ y C₉.

La transformación de dihidroartemisina **55** en el alqueno **56** formalmente equivalía a la deshidratación del alcohol situado en C₈. Esta deshidratación fue investigada por tres métodos diferentes:

a) Transformación del alcohol en cloruro y eliminación.

Por tratamiento de la 1,2-dihidroartemisina **55** con POCl₃ en piridina a 50°C se obtuvo el cloruro CII con inversión con un rendimiento del 80%. Este, posteriormente se sometió a eliminación con LiBr-Li₂CO₃¹⁸ en DMF a 130°C para dar el alqueno **56** con un rendimiento pobre (25%).



b) Eliminación vía sulfóxido.

Los alcoholes pueden transformarse en sulfuros por sustitución nucleofílica con tioles de alguna de sus formas activadas (por ejemplo un éster sulfónico). Estos sulfuros pueden oxidarse a sus correspondientes sulfóxidos, los cuales al calentar eliminan ácido alquil o arilsulfénico para dar el alqueno correspondiente.

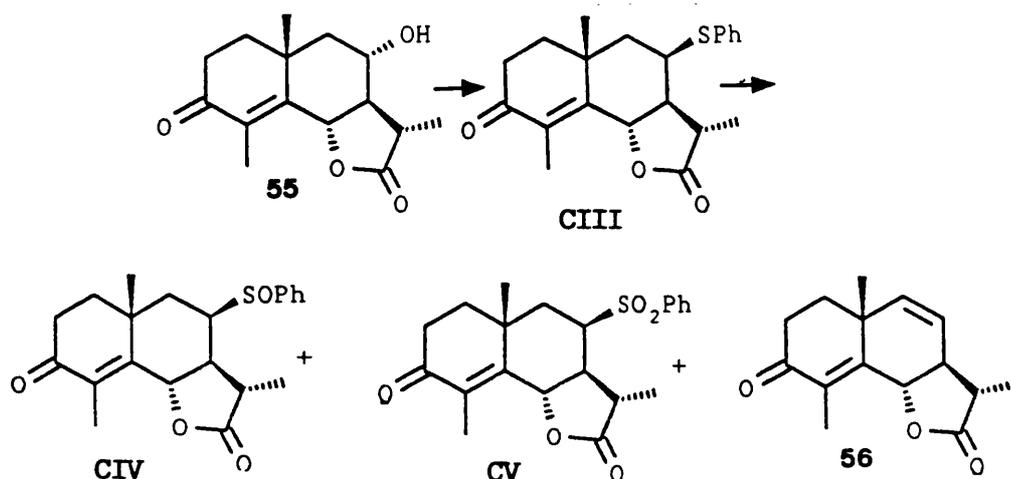
La eliminación del ácido alquil o arilsulfénico requiere la disposición *cis* entre el sulfóxido y el H que se elimina, y transcurre a través de un intermedio cíclico en el que la abstracción del protón en α al sulfóxido es inducida por el átomo de oxígeno del enlace S-O fuertemente polarizado, de una forma similar a la eliminación de selenóxidos (apartado 3.2.2).

El principal problema que se plantea durante este procedimiento consiste en detener la oxidación del sulfuro en el estado de sulfóxido, ya que a menudo se obtienen mezclas de sulfóxidos y sulfonas,¹³¹ necesitando estas últimas medios básicos relativamente fuertes para su eliminación.

El β -sulfuro CIII fue sintetizado, mediante una modificación del método descrito para la síntesis de éteres¹³² por tratamiento del éster trifluorometanosulfónico de la dihidroartemisina con tiofenol y K₂CO₃ en cloroformo.

La oxidación del sulfuro con MCPA¹³³ permitió obtener el sulfóxido (42%) CIV, como una mezcla formada por un 70% del (S)-sulfóxido CIVa y un 30% del

(R)-sulfóxido CIVb, además de la sulfona CV (21%) y del producto de eliminación **56** (23%).

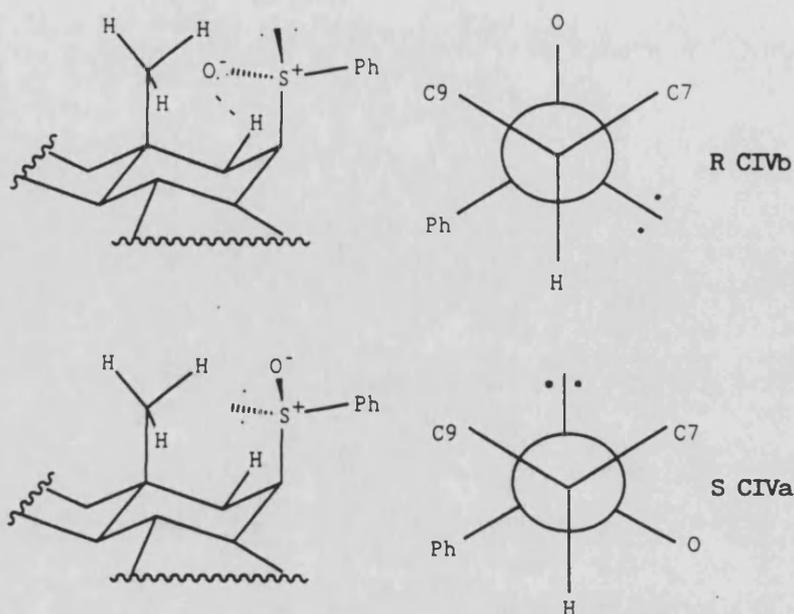


Las estructuras de los sulfóxidos se determinaron en base a los desplazamientos químicos del protón H₈ de ambos isómeros, los cuales se ven influenciados por la disposición espacial de los sustituyentes alrededor del azufre.¹³⁴ Así H₈ en el isómero (R) aparece a 3,72 δ (1H, dt, J = 2,0 y 4,8 Hz) y en el isómero (S) lo hace a 3,34 δ (1, dt, J = 2,0 y 5, = Hz). Esto es consistente con la relación trans entre H₈ y el oxígeno del sulfóxido en el producto minoritario (R) y la relación gauche en el isómero (S) en la conformación más estable en la que el grupo fenilo se acomoda entre el protón H₈ y el carbono menos sustituido C₉.

Hay que resaltar que en el sulfóxido (R) CIVb el oxígeno del sulfóxido se encuentra cerca del protón H_{9β} y puede ser eliminado térmicamente, mientras que en el sulfóxido (S) CIVa el oxígeno se encuentra dirigido hacia el lado contrario y por lo tanto no es susceptible de ser eliminado debido a la elevada barrera rotacional que el voluminoso grupo fenilo confiere al enlace C₈-S.

En efecto, cuando la mezcla de sulfóxidos se calentó a reflujo de tolueno se produjo la eliminación del sulfóxido (R) obteniéndose el alqueno **55** (11%) mientras que se recuperaba un 45% del sulfóxido (S).

Parte Teórica



c) Eliminación a través de ésteres de ácido sulfónico.

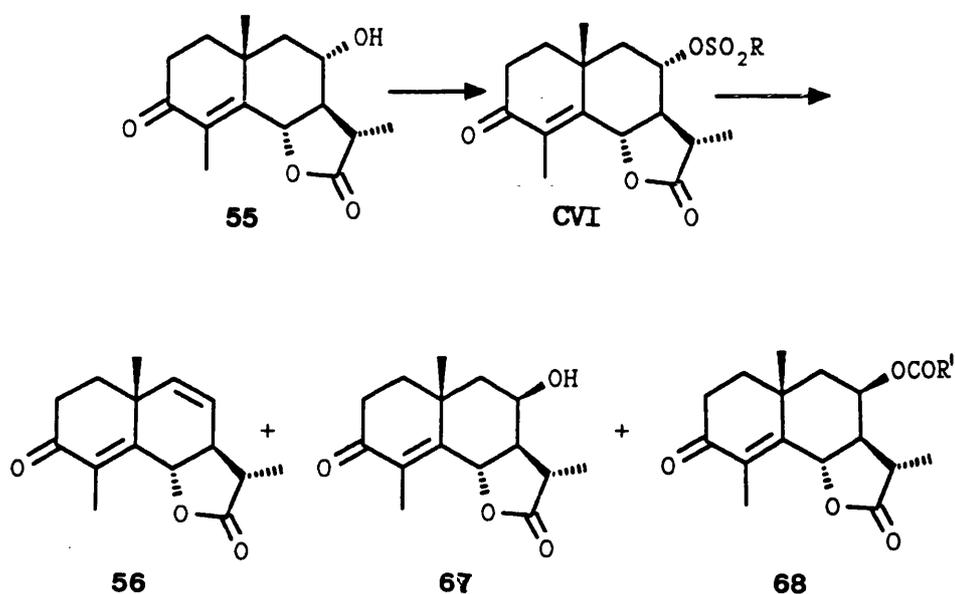
Los alcoholes reaccionan con cloruros o anhídridos de ácidos sulfónicos para dar los correspondientes alquil o arilsulfonatos (por ejemplo mesilato, tosilato o triflato). Estos grupos se caracterizan por ser excelentes grupos salientes frente a la sustitución y eliminación.

La capacidad como grupo saliente aumenta con el número de sustituyentes electron-atrayentes en el ácido sulfónico.⁸²

Los sulfonatos de alquilo pueden sufrir eliminación de ácido sulfónico para dar alquenos por calentamiento en presencia de una base. La reacción se ve favorecida en disolventes polares tales como DMF, DMSO o HMPA. En el caso de DMF también se ha observado la formación de los correspondientes formiatos con inversión.¹³⁵

El mesilato de la 1,2-dihidroartemisina CVI (R = Me), obtenido cuantitativamente por tratamiento de ésta con cloruro de mesilo-trietilamina en diclorometano,¹³⁶ resistió los tratamientos con Li₂CO₃, LiBr-DMF, piridina y DBN-benceno, por lo que se decidió utilizar un sulfonato más reactivo.

Los triflatos son compuestos muy reactivos, del orden de 10⁴ veces más reactivos que los correspondientes mesilatos o tosilatos,¹³⁷ por lo que se pensó que el triflato de la dihidroartemisina CVI (R = CF₃) podría ser adecuado para la síntesis del alqueno **56**.



Se probaron diferentes condiciones con el fin de optimizar la eliminación del triflato. Con aminas (piridina, trietilamina e imidazol) en cloroformo a 60°C se pudo obtener el alqueno **55** con rendimientos situados entre el 37 y el 40 %, aunque se observaba la formación de un porcentaje alto de productos de aromatización.

Los resultados mejoraron ligeramente cuando la base orgánica se reemplazó por Li_2CO_3 . Así, empleando como disolvente THF-HMPA se obtuvo un 46% de alqueno. Con DMF a 60°C se obtuvieron tres productos, que se caracterizaron como el alqueno **56** (35%), el formiato con inversión **68** ($\text{R}' = \text{H}$) (21%) y la 8-*epi*-dihidroartemisina **67** (21%).

La reacción de eliminación pudo favorecerse empleando como disolvente DMA. Empleando este disolvente se pudo incrementar el rendimiento del alqueno **56** hasta el 52%, obteniéndose además el correspondiente acetato con inversión **68** ($\text{R} = \text{Me}$) (33%) y 8-*epi*-dihidroartemisina **67** (12%).

Variaciones en el número de equivalentes de base empleada, temperatura o velocidad de adición del reactivo no permitieron mejorar los rendimientos del alqueno.

De entre todos los métodos ensayados, se escogió finalmente el procedimiento de formación del triflato y eliminación con $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMA}$ para llevar adelante la secuencia ya que aunque conducía al alqueno **56** sólo con rendimientos modestos, permitía recuperar el resto de producto de partida en una forma reutilizable para otros propósitos.

Parte Teórica

R	base	n equ.	disolv.	T(C)	t	56%	67%	68%
Me	piridina		pir-CF(1:1)	60	48h	No elimina		
Me	Li ₂ CO ₃	8	DMF	120	6h	No elimina		
CF ₃	piridina		pir-CF(1:1)	60	14h	39		
"	piridina	4	CF	60	6,5h	37		
"	Et ₃ NH	1,3	CF	60	18h	40		
"	Et ₃ NH	8	CF	60	2,7h	41		
"	Et ₃ NH	1,3	dioxano	60	27h	desc		
"	Imidazol	1,3	CF	60	6h	39		
"	Li ₂ CO ₃	8	dioxano	60	4h	No elimina		
"	Li ₂ CO ₃	8	THF-HMPA(20:1)	60	2h	46		
"	Li ₂ CO ₃	8	DMF(R'-H)	60-80	0,5h	35	21	21
"	Li ₂ CO ₃	8	DMA(R'-Me)	60-80	0,5h	52	12	33

De acuerdo con esto se operó de la siguiente manera:

El triflato se obtuvo añadiendo gota a gota durante 45 minutos, una disolución de 1,2-dihidroartemisina y piridina en diclorometano sobre una disolución enfriada a -20°C de anhídrido tríflico en diclorometano, de manera que por CCF se observaba la desaparición del producto de partida y la aparición de una nueva mancha correspondiente al triflato.

La piridina y el ácido tríflico formado se eliminaron por extracción con agua, y el extracto se secó y concentró. El triflato de la dihidroartemisina demostró ser bastante estable cuando se encontraba disuelto en diclorometano. Sin embargo, una vez concentrado el extracto se descomponía de una manera bastante rápida para dar compuestos de naturaleza aromática, por lo que tuvo que ser sometido a eliminación inmediatamente después de concentrado.

El extracto disuelto en DMA se trató con un exceso de Li₂CO₃ a 60°C y la mezcla resultante se purificó para dar los siguientes compuestos en orden de su elución por CC:

El primero de ellos fue identificado como el alqueno **56** (52%).

En su espectro de IR no se observó banda de OH, aunque si aparecían dos bandas de carbonilo a 1780 (lactona) y 1660 (cetona insaturada) cm⁻¹. También es de destacar la aparición de una banda de flexión C-H de doble enlace disustituido a 740

cm⁻¹.

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-56) destacan dos señales en la zona de los protones olefínicos, un doble doblete a 5,74 ppm con constantes de acoplamiento de 1,3 y 9,5 Hz(*cis*) y otro a 5,46 ppm con constantes de acoplamiento de 2,9 y 9,5 Hz(*cis*) asignables a dos protones olefínicos situados sobre un doble enlace con geometría *cis*. La formación del doble enlace entre C₈-C₉ se confirma por la existencia en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-7) de dos señales a 120,9 (CH) y 138,9 (CH) correspondientes a dos carbonos olefínicos.

El segundo producto fue identificado como el acetato **68** (33%).

La presencia del grupo acetato se determinó en base a la aparición de una nueva banda de carbonilo a 1730 cm⁻¹ en el espectro de IR, así como por la aparición de un singlete a 2,13 δ (3H) en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-69) y de dos señales a 169,9 (C=O) y 26,0 (CH₃) ppm en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-7). La disposición β-axial del grupo acetoxilo se deduce por la señal de H₈ que aparece como una señal ancha, resultado de tres acoplamientos de J = 2,5; 3,6 y 5,8 Hz, a 5,32 δ, indicando la posición ecuatorial de H₈.

El tercer producto eluido fue caracterizado como 8-*epi*-dihidroartemisina **67** (12%). En su espectro de IR se observa la aparición de una banda estrecha a 3400 cm⁻¹ correspondiente a un grupo OH. La estereoquímica del carbono C₈ que soporta este grupo hidroxilo se determinó por la medida de las constantes de acoplamiento de la señal a 4,31δ correspondiente a H₈ cuyos valores 2,5 (*ec-ec*) y 5,3 (*ax-ec*) Hz indican la disposición axial del grupo OH.

Parte Teórica

Tabla H-56. Espectro de ^1H RMN del producto 56

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,74	1H	dd	1,3; 9,5	H9
5,46	1H	dd	2,9; 9,5	H8
4,73	1H	dd	1,2; 10,9	H6
2,67	1H	dddd	1,3; 2,9 10,9; 12,4	H7
2,42	1H	qd	6,7; 12,5	H11
1,98	3H	d	1,3	H15
1,80	1H	ddd	3,0; 5,8; 13,0	H1 β
1,37	3H	s		H14
1,33	3H	d	6,7	H13

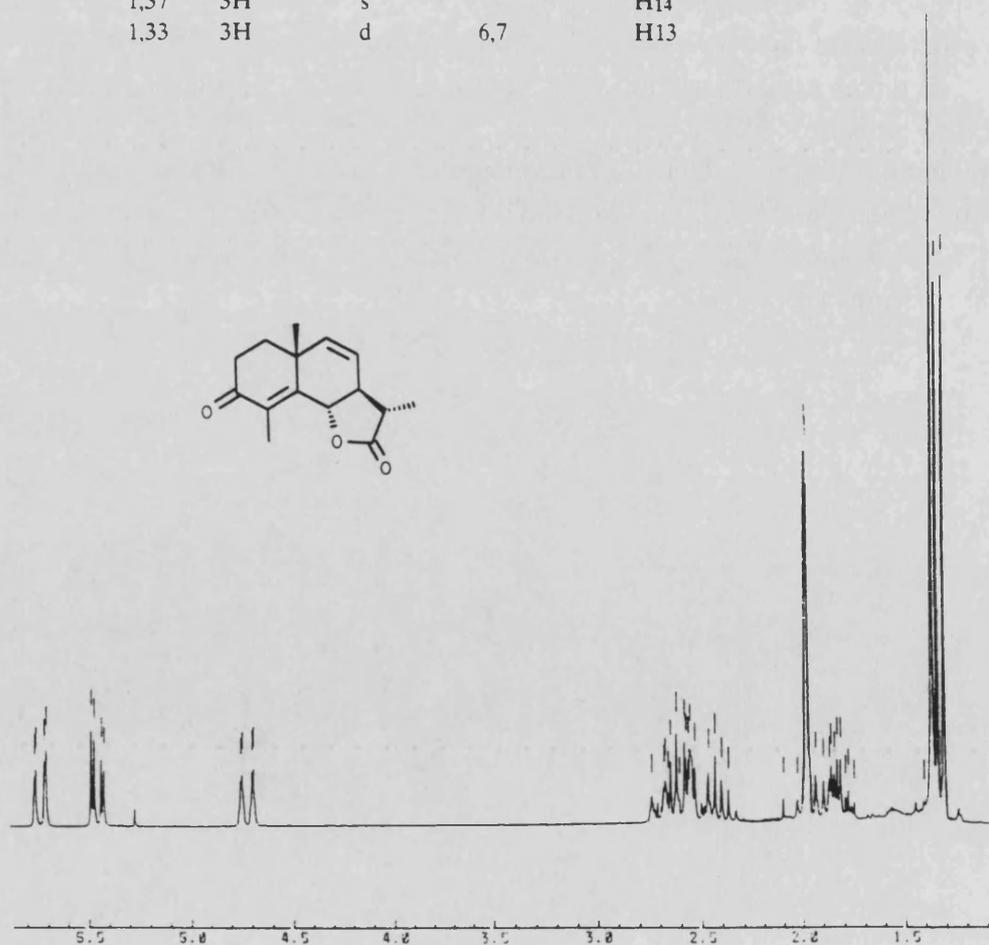
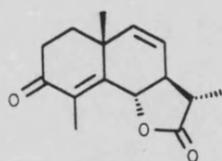
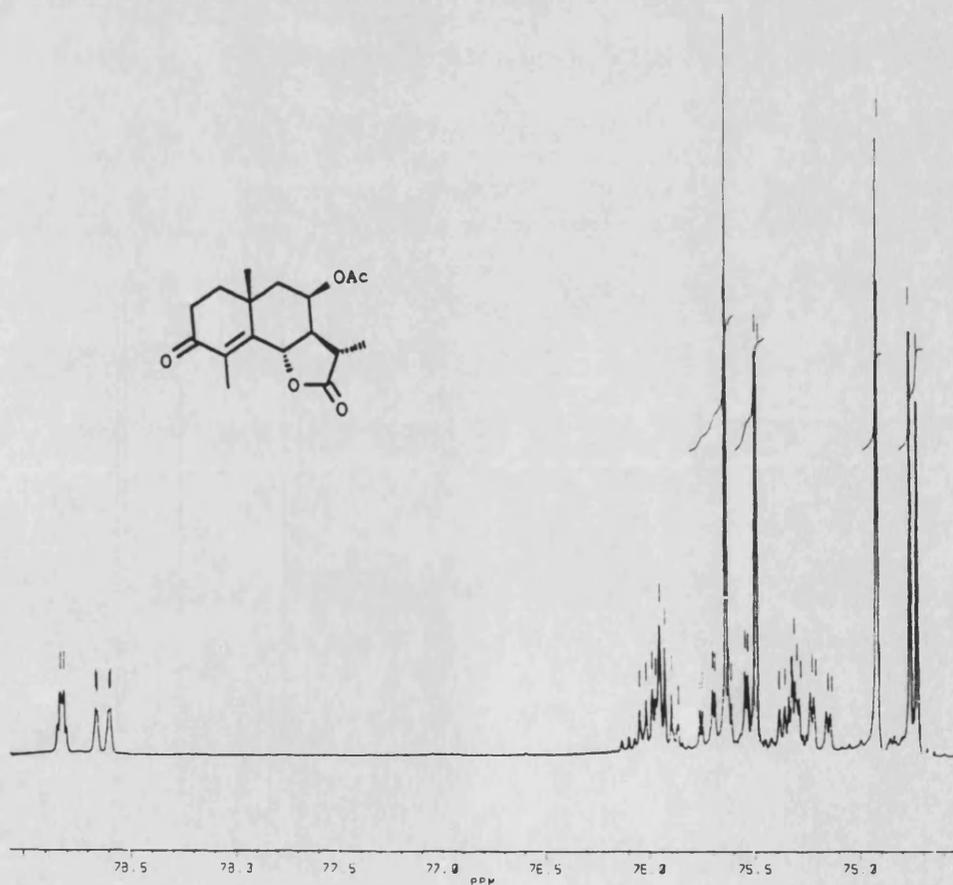


Tabla H-68. Espectro de ^1H RMN del producto 68

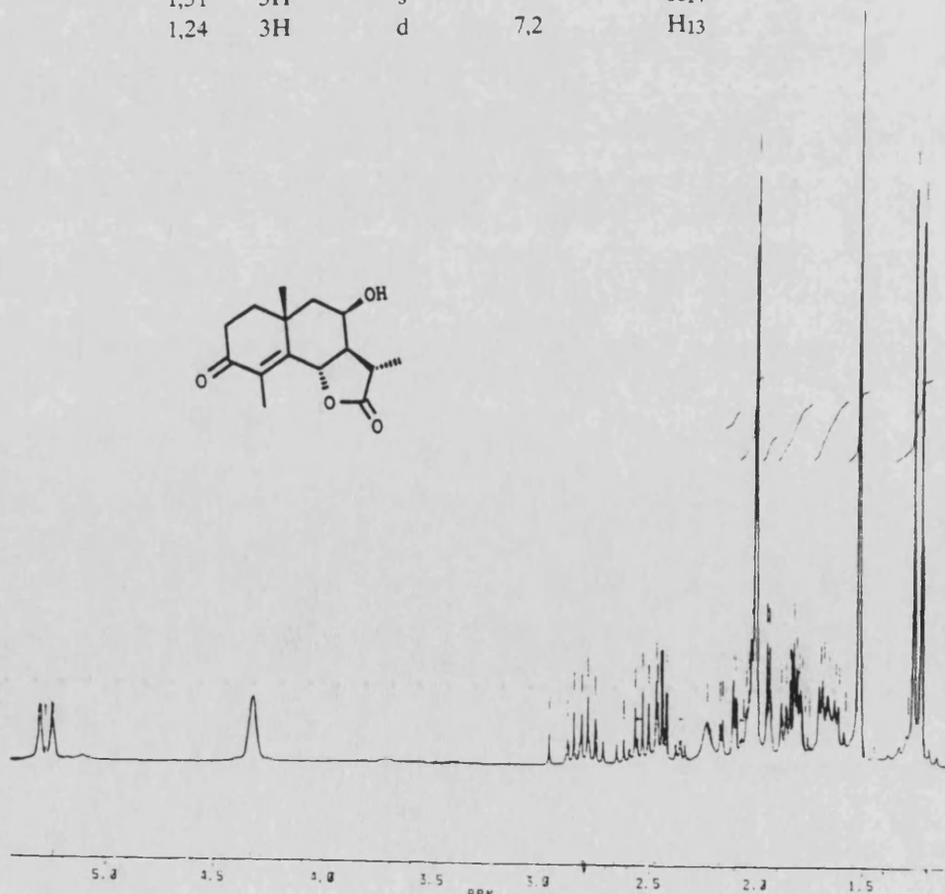
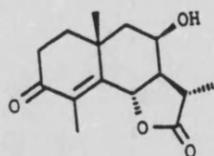
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,32	1H	ddd	2,5; 3,6; 5,8	H8
5,13	1H	dd	1,4; 12,0	H6
2,44	1H	qd	6,7; 12,0	H11
2,19	1H	dt	2,5; 12,0	H7
2,13	3H	s		CH ₃ CO
2,07	1H	dd	2,5; 15,5	H9 β
1,99	3H	d	1,4	H15
1,8	2H	m		2H1
1,68	1H	dd	3,6; 15,5	H9 α
1,42	3H	s		H14
1,25	3H	d	6,7	H13



Parte Teórica

Tabla H-67. Espectro de ^1H RMN del producto 67

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,27	1H	dd	1,4; 12,0	H6
4,31	1H	ddd	2,5; 5,3; 5,3	H8
2,78	1H	qd	7,2; 12,0	H11
2,57	1H	td	6,2; 16,5	H2 β
2,39	1H	td	4,4; 16,5	H2 α
2,00	3H	d	1,4	H15
1,97	2H	m		2H1
1,65	1H	dd	3,4; 14,5	H9 α
1,51	3H	s		H14
1,24	3H	d	7,2	H13



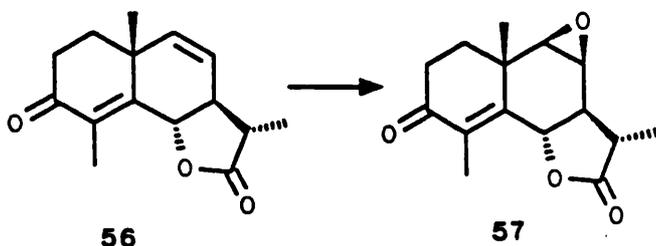
7.2.3.- Epoxidación del doble enlace C8-C9

Una vez obtenido el alqueno **56** se procedió a la transformación del doble enlace C8-C9 en un grupo oxigenado.

Dicho doble enlace resultó ser bastante poco reactivo, y así, resistió los intentos de oximercuración con $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ¹³⁸ o HgCl_2 ¹³⁹ recuperándose en ambos casos el producto de partida inalterado.

Por otra parte, la epoxidación con agentes epoxidantes habituales tales como MCPA,^{8a} trifluoroacetona- H_2O_2 ,¹¹⁰ o perborato sódico-anhidrido acético¹⁰⁶ transcurrió con porcentajes escasísimos de transformación después de varios días de reacción, conduciendo en el caso de MCPA a una mezcla del epóxido **58** y del compuesto de diepoxidación de los dobles enlaces C4-C5 y C8-C9.

Finalmente se pudo epoxidar el doble enlace C8-C9 de una manera relativamente rápida (8 horas) y prácticamente cuantitativa empleando dimetildioxirano disuelto en acetona,¹⁴⁰ un agente oxidante energético y poco voluminoso. El doble enlace C4-C5 conjugado con un grupo carbonilo y por lo tanto menos reactivo no fue afectado durante el tratamiento obteniéndose el epóxido **57**.



Del espectro de IR cabe destacar la banda de grupo carbonilo que aparece a 1665 cm^{-1} correspondiente a un carbonilo α,β -insaturado, lo que indicaba que el doble enlace C4-C5 no había sido afectado por el tratamiento con dimetildioxirano.

En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-57) se observan dos señales correspondientes a dos protones de un anillo de oxirano disustituido, un doblete de $J = 4\text{ Hz}$ a $4,86\text{ ppm}$ asignable a H_8 y otro doblete con la misma constante de acoplamiento a $2,93\text{ ppm}$ asignable a H_9 .

En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-7) cabe destacar la desaparición de los dos protones olefínicos y la aparición de dos señales a $52,4$ y $60,8$ (CH) ppm correspondientes a los dos carbonos que soportan el anillo oxiránico.

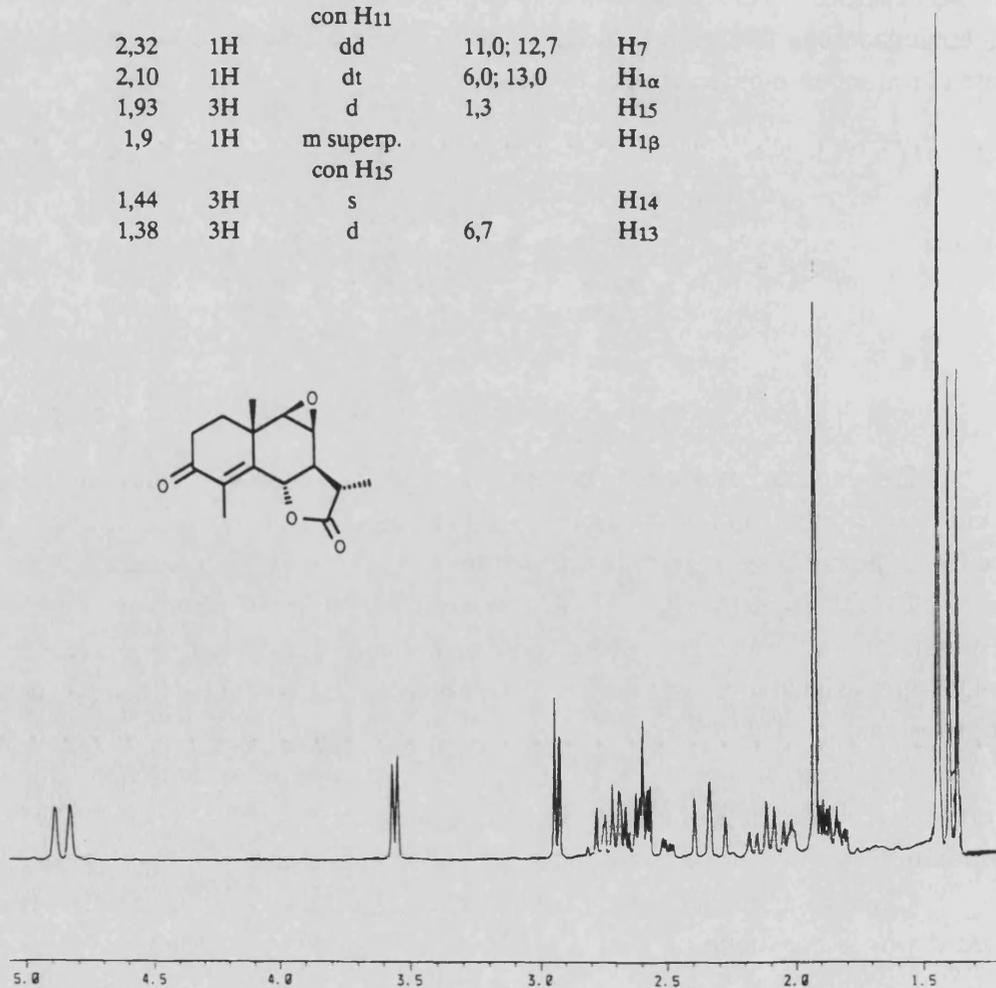
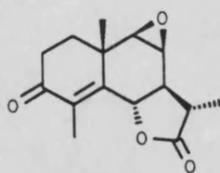
La orientación del anillo oxiránico hacia la cara β con el enlace C8-O axial se determinó por la constante de acoplamiento entre H_8 y H_7 prácticamente nula lo que

Parte Teórica

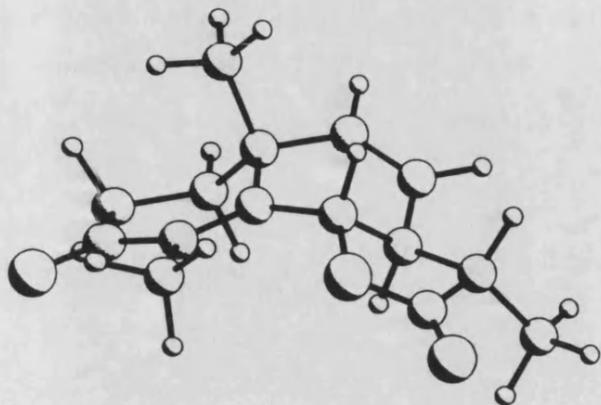
sugería la disposición ecuatorial de H₈ frente al valor esperado de 7-12 Hz para un α -epóxido con el enlace C₈-O ecuatorial, y fue confirmada posteriormente después de la apertura del epóxido.

Tabla H-57. Espectro de ¹H RMN del producto 57

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,86	1H	dd	1,0; 11,0	H ₆
3,54	1H	d	3,8	H ₈
2,93	1H	d	3,8	H ₉
2,81	1H	qd	6,7; 12,7	H ₁₁
2,7-2,4	2H	m superp. con H ₁₁		2H ₂
2,32	1H	dd	11,0; 12,7	H ₇
2,10	1H	dt	6,0; 13,0	H _{1α}
1,93	3H	d	1,3	H ₁₅
1,9	1H	m superp. con H ₁₅		H _{1β}
1,44	3H	s		H ₁₄
1,38	3H	d	6,7	H ₁₃



La formación del β -epóxido se produjo en contra de lo que era previsible, dado que el ataque del dimetildioxirano por la cara β de la molécula debía verse dificultado por la presencia de del metilo C₁₅.



Para explicar esta observación se llevó a cabo un sencillo estudio con el programa de modelización molecular PC MODEL con el fin de determinar la conformación de mínima energía de la molécula **56**.

La aplicación de este programa al alqueno **56** dió como resultado una estructura de mínima energía en la que el anillo B presenta una conformación de bote, de forma que la zona situada por encima del plano del doble enlace (cara β) se dirige hacia el exterior de la molécula alejándose del metilo C₁₅, mientras que la zona situada por debajo de este plano (cara α) se dirige hacia el interior de la molécula. Esta conformación explicaría el ataque del dimetildioxirano desde la cara β de la molécula, menos impedida, para formar exclusivamente el β epóxido **55**.

7.2.4. Apertura regioselectiva del epóxido.

Los epóxidos son intermedios muy versátiles y de gran utilidad en síntesis orgánica.⁹⁶

La apertura del anillo de tres miembros con reactivos nucleófilos proporciona una ruta adecuada para la formación de enlaces C-C y C-X (X = N, O, S, Se o Te)

El mecanismo y curso estereoquímico de la reacción dependen en gran parte de las condiciones del medio.

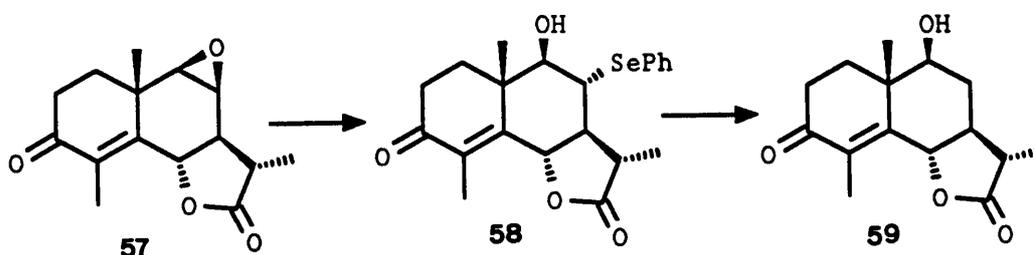
La apertura de epóxidos por nucleófilos en medio básico o neutro procede mediante un mecanismo de tipo S_N2 en el que la configuración del carbono sobre el que se produce el ataque resulta invertida. El mecanismo de la apertura en medio ácido depende de la capacidad de la molécula para estabilizar la carga positiva. En general ocurre mediante un mecanismo cercano al S_N2 en el que el nucleófilo ataca el carbono más sustituido en el cual la carga positiva parcial que se va formando se encuentra más estabilizada, dando como resultado una inversión de la configuración. En el caso de epóxidos sustituidos con grupos fenilo o vinilo puede formarse un carbocatión

Parte Teórica

estabilizado y la reacción transcurre mediante un mecanismo de tipo S_N1 .

Nuestro interés se centraba en la transformación del epóxido en un alcohol. La apertura del epóxido con un hidruro metálico para dar directamente el alcohol¹⁴¹ era inviable debido a la presencia en el compuesto **58** de un anillo de lactona y de una cetona en el C3.

Por este motivo la apertura del epóxido tenía que hacerse con un nucleófilo que actuase selectivamente sobre el epóxido y que pudiera ser eliminado posteriormente.



a) Apertura del epóxido.

La apertura de epóxidos con nucleófilos de azufre o selenio conduce a hidroxisulfuros o hidroxiselenuros que pueden ser eliminados con níquel raney para dar los correspondientes alcoholes.^{142,143} La apertura del epóxido puede ser catalizada por ácidos de Lewis tales como $AlCl_3$,¹⁴⁴ $AlEt_3$,¹⁴⁵ $ZnCl_2$,¹⁴⁶ $Ti(i-PrO)_4$,¹⁴⁷ $CeCl_3$ (anh)¹⁴⁸ etc., o con alúmina¹⁴⁹ o zeolita CaY ¹⁵⁰ entre otros muchos.

La apertura del epóxido **57** con nucleófilos de azufre no transcurrió con buenos resultados: Con tiofenol en presencia de $CeCl_3$ y con tiofenolato sódico (obtenido por tratamiento de tiofenol con NaH) no se observó reacción después de cinco días. La reacción con tiofenol a reflujo de benceno catalizada con $Ti(i-PrO)_4$ permitió obtener después de dos días el hidroxisulfuro en un 14% recuperándose un 40% del epóxido inalterado. La prolongación del tiempo de reacción condujo a rendimientos más bajos todavía.

Los resultados mejoraron al emplear reactivos de selenio que como se sabe son mejor nucleófilos que sus homólogos de azufre.

La apertura del epóxido se llevó a cabo empleando fenilselenolato sódico (tamponado con $AcOH$)¹⁵¹ el cual se puede obtener por reducción de difenildiseleniuro con $NaBH_4$ en etanol u otro disolvente polar.¹⁵²

La especie reactiva generada con $NaBH_4$ en etanol ha sido identificada como un complejo de fenilseleno(trietoxi)borato sódico $Na^+[PhSeB(OEt)_3]^-$ y presenta

distinta reactividad que el fenilselenolato sodico no complejado obtenido por reducción del difenildiseleniuro con Na.¹⁵³

Aunque el reactivo normalmente se genera en etanol, en nuestro caso preferimos hacerlo en DMF debido a la escasa solubilidad que presentaba el epóxido **58** en etanol y también a que en los ensayos realizados en este disolvente se observó la formación de productos que incorporaban la molécula de etanol en su estructura.

También se decidió utilizar un exceso de difenildiseleniuro para asegurar el consumo total del NaBH₄ y evitar la reducción del grupo carbonilo en C₃.

Por último, se observó que la reacción se veía fuertemente acelerada por la adición de una cantidad equivalente de Ti(*i*-PrO)₄.

El tratamiento del compuesto **57** con una disolución de 2,8 equivalentes de fenilselenolato sódico, obtenida por reducción de (PhSe)₂ con NaBH₄, en DMF tamponada con un equivalente de AcOH y en presencia de un equivalente de isopropóxido de titanio durante 24 horas permitió obtener, después de extracción y cromatografía en columna, el hidroxiseleniuro **58** con un rendimiento del 85 %.

En el espectro de IR hay que resaltar la aparición de una banda entre 3560 y 3300 cm⁻¹ debida a un grupo hidroxilo, y las señales a 735 y 690 cm⁻¹ de flexión C-H de anillo aromático monosustituído.

En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-58), aparte de las señales correspondientes a los protones aromáticos a 7,58 (2H, dd, J = 2,0 y 7,5 Hz) y 7,4-7,2 (3H, m) δ , hay que destacar un triplete a 3,22 δ de J = 11,0 Hz (ax-ax) y un doblete a 3,15 δ de J = 10,6 Hz (ax-ax) asignables a H₈ y H₉ respectivamente, y que indicaban que tanto el grupo fenilselenilo como el hidroxilo ocupaban posiciones ecuatoriales.

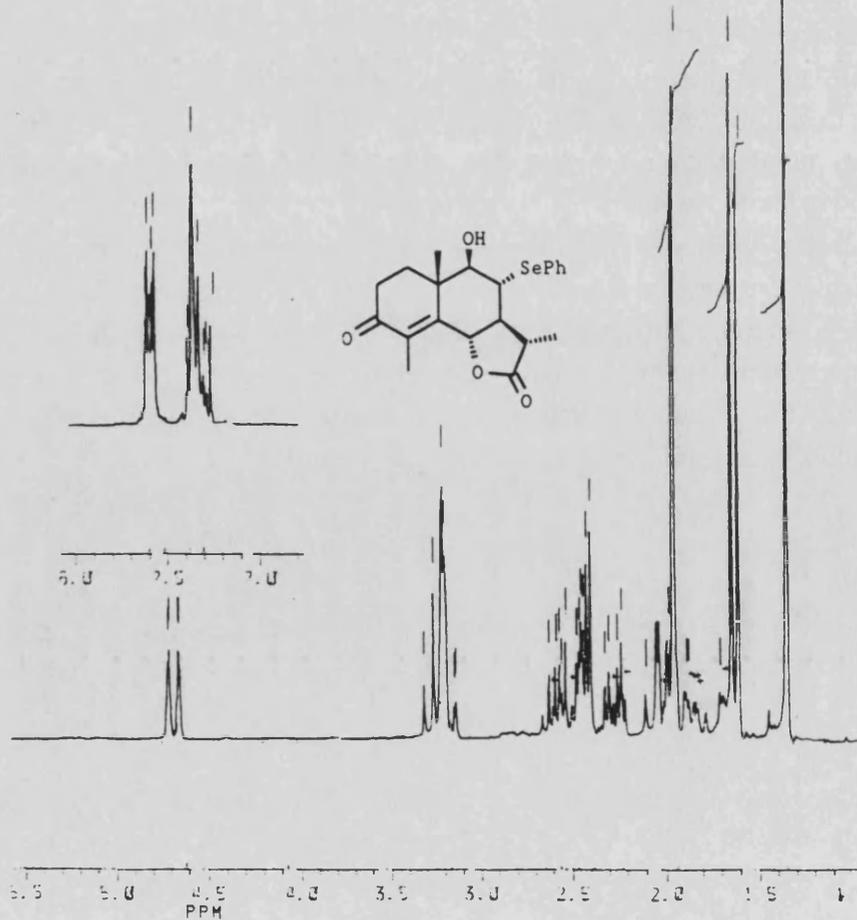
Como era de esperar el ataque del selenolato se produjo sobre C₈, aunque este extremo no se pudo averiguar por ¹H RMN del hidroxiseleniuro, ya que las señales de H₈ y H₉ aparecían en la misma zona del espectro. No obstante, después de eliminar el grupo fenilselenilo, se pudo determinar perfectamente (por la multiplicidad de la señal) que el grupo hidroxilo estaba unido a C₉.



Parte Teórica

Tabla H-58. Espectro de ^1H RMN del producto 58

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
7,58	2H	dd	2,0; 7,5	ArH(o)
7,4-7,2	3H	m		ArH(m y p)
4,67	1H	dd	1,0; 11,0	H ₆
3,22	1H	t	11,0	H ₈
3,15	1H	d superp. con H ₈	11,0	H ₉
2,57	1H	qd	6,8; 11,0	H ₁₁
2,5-2,4	2H	m		H ₂
2,25	1H	dt	4,3; 13,5	H ₁₀
2,03	1H	t	11,0	H ₇
1,94	3H	d	1,0	H ₁₅
1,61	3H	d	6,8	H ₁₃
1,33	3H	s		H ₁₄



b) Hidrogenolisis del enlace C-Se.

Una vez abierto el epóxido para formar el hidroxiseleniuro se llevó a cabo la sustitución del grupo fenilselenilo por un átomo de hidrógeno.

Existen diferentes procedimientos para la hidrogenolisis del enlace C-Se.²¹ El níquel raney en un disolvente prótico o la reducción con litio en etilamina a -15°C son dos métodos aplicables a seleniuros sencillos para su transformación en hidrocarburos.

El hidruro de trifenilestaño y el hidruro de tributilestaño rompen el enlace C-Se de una manera específica.^{154,155} El mecanismo implica radicales libres, y en algunos casos se requiere un iniciador (AIBN). Estos hidruros de estaño presentan algunas desventajas: la temperatura requerida relativamente alta, los tiempos de reacción largos, el alto costo de los hidruros y la sensibilidad al aire de los mismos. Un procedimiento más sencillo describe el uso de boruro de níquel preparado en el medio de reacción por reducción de cloruro de níquel con borohidruro sódico. Este último procedimiento no es aplicable a β -cloro o β -acetoxiseleniuros ni tampoco a α -fenilselenocetonas.

En nuestro caso se prefirió la utilización de níquel raney¹⁵⁶ por ser el reactivo más accesible.

El catalizador empleado fue del tipo W-2¹⁵⁷ y tuvo que ser desactivado para evitar la reducción del doble enlace C4-C5 del compuesto **58** por el hidrógeno adsorbido en los poros del catalizador recién preparado.

La desactivación se consiguió por expulsión del hidrógeno¹⁵⁸ calentando la suspensión etanólica de níquel raney W-2 a 60-70°C durante varios días hasta que se observó (CCF) que en los ensayos de reducción a pequeña escala no se formaba ningún producto de hidrogenación del doble enlace.

El tratamiento del hidroxiseleniuro **58** con níquel raney de estas características durante 15-30 minutos en metanol permitió obtener, después de eliminar por filtración el catalizador, la hidroxicetona **59** con un rendimiento del 85%.

En su espectro de IR cabe destacar la presencia de una banda ancha de hidroxilo entre 3560-3200 cm⁻¹ además de las bandas de carbonilo de lactona y cetona insaturada a 1775 y 1660 cm⁻¹ respectivamente.

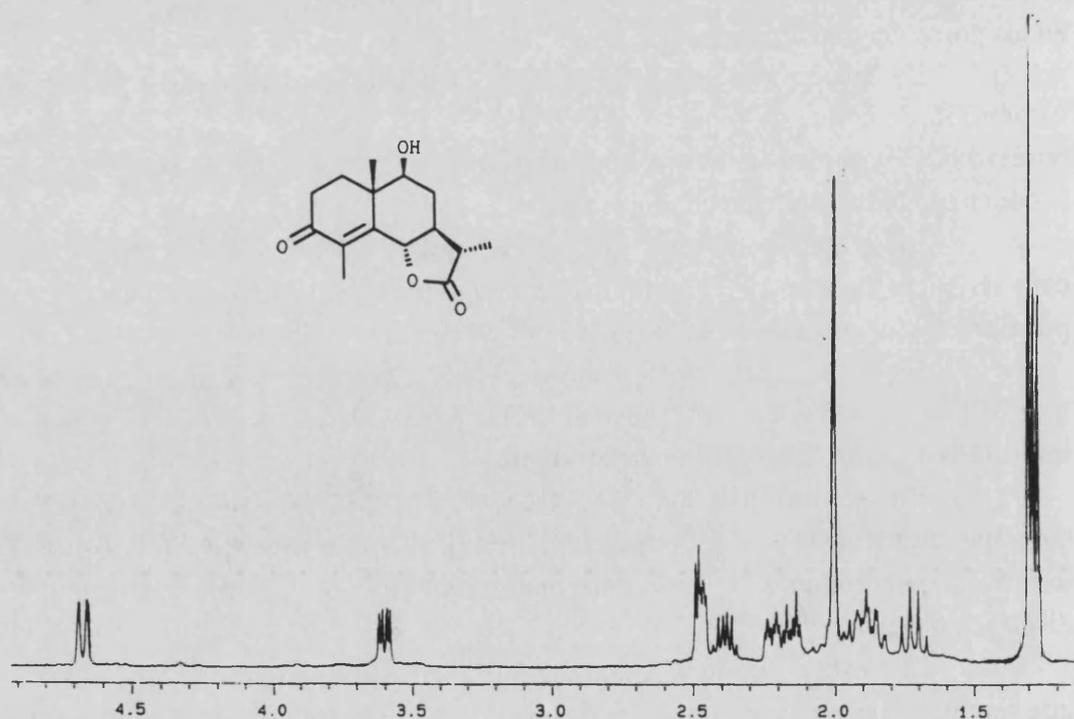
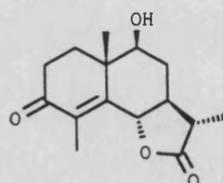
En el espectro de ¹H RMN (Tabla H-59) cabe destacar la señal correspondiente a H9 a δ 3,60, un doble doblete de J = 4,6 (ax-ec) y 11,5 (ax-ax) Hz que indica inequívocamente la situación del grupo hidroxilo sobre el carbono C9 en disposición ecuatorial.

Con esta reacción se completó la transferencia del grupo OH desde C8 a C9 que requirió cuatro pasos y transcurrió con un rendimiento global del 38%. La estrategia seguida puede considerarse de validez general para la transferencia de hidroxilo entre dos carbonos vecinales en una situación similar a la de nuestro sustrato.

Parte Teórica

Tabla H-59. Espectro de ^1H RMN del producto 59

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,67	1H	dd	1,2; 11,6	H ₆
3,60	1H	dd	4,6; 11,5	H ₉
2,5-2,4	2H	m		2H ₂
2,39	1H	qd	7,2; 11,5	H _{8α}
2,15	1H	td	4,8; 13,2	H _{1β}
2,01	3H	d	1,2	H ₁₅
2,0-1,8	1H	m superp. con H ₇		H _{1α}
1,87	1H	dt	3,4; 11,5	H ₇
1,72	1H	q	11,5	H _{8β}
1,30	3H	s		H ₁₄
1,28	3H	d	7,3	H ₁₃



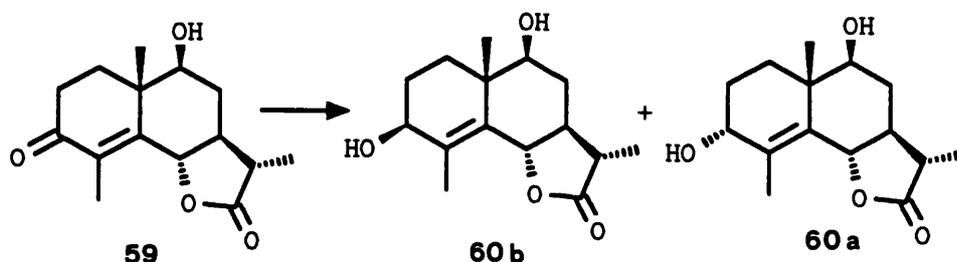
El compuesto **59** con el grupo hidroxilo en la posición C₉ puede considerarse como compuesto clave para la síntesis de los herbólidos E e I y de otros compuestos funcionalizados en C₉, ya que posee una funcionalización en el anillo A que le permite un gran número de transformaciones sobre este anillo.

7.3.- SINTESIS DEL HERBOLIDO E .

El primero de los herbólidos cuya síntesis se abordó a partir de la hidroxiketona **59** fue el herbólido E (**60a**). Este producto debía obtenerse fácilmente por reducción del grupo carbonilo en C₃ a alcohol.

Dado que el ataque del reductor sobre el carbonilo podía proceder por ambas caras de la molécula era de esperar la obtención de dos productos epímeros en C₃. Con el fin de favorecer la formación del compuesto con el hidroxilo en α se pensó utilizar una agente reductor poco voluminoso, de forma que el ataque por la cara β de la molécula, más impedida estéricamente, no se viera tan dificultado.

La reducción se llevó a cabo empleando borohidruro sódico en metanol, lo cual permitió obtener una mezcla de dos compuestos epímeros en C-3 que se separaron sin dificultad por cromatografía de columna.



El producto mayoritario (64%), de naturaleza menos polar, fue caracterizado como el 3 β -alcohol **60b** resultante del ataque del hidruro por la cara α de la molécula, menos impedida, mientras que el producto minoritario (20%) fue identificado como el 3 α -alcohol **60a**, formado por el ataque del hidruro por la cara β de la molécula, cuya estructura coincide con la descrita para el herbólido E.

En el espectro de IR del compuesto **60b** cabe destacar la presencia de la banda entre 3540-3120 cm⁻¹ de tensión O-H de alcohol, y la desaparición de la banda de cetona insaturada sobre 1670 cm⁻¹, además de la banda de lactona a 1760 cm⁻¹.

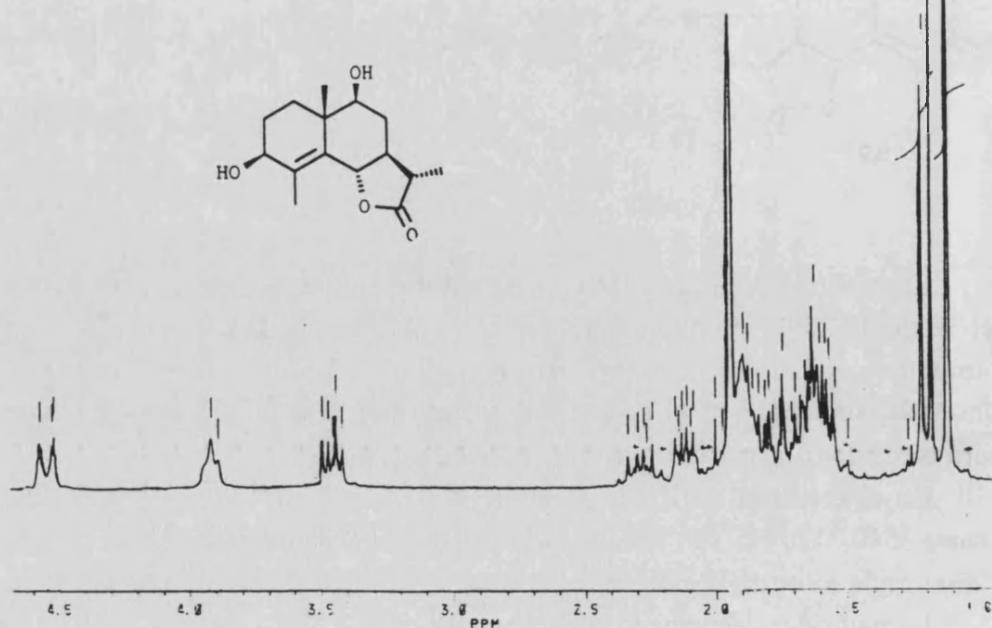
La naturaleza ecuatorial del grupo hidroxilo en C₃ se dedujo del espectro de

Parte Teórica

^1H RMN (Tabla H-60b) por la señal de H_3 a 3,90 ppm que aparece como un triplete ancho de $J = 5,1$ Hz, indicando la disposición axial de H_3 . Se observa además la señal de H_9 en disposición axial a 3,45 δ (1H, dd, $J = 4,8$ y $10,7$ Hz) y la de H_6 a 4,54 δ (1H, dd, $J = 1,2$ y $10,5$).

Tabla H-60b. Espectro de ^1H RMN del producto 60b

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,54	1H	dd	1,2; 10,5	H_6
3,90	1H	t ancho	5,1	H_3
3,45	1H	dd	4,8; 10,7	H_9
2,27	1H	qd	6,9; 11,7	H_{11}
2,11	1H	ddd	2,4; 4,8; 11,5	$\text{H}_{8\alpha}$
1,93	3H	d	1,2	H_{15}
1,85	1H	m		H_2
1,7-1,5	5H	m señales superp.		$2\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_7$ y $\text{H}_{8\beta}$
1,22	3H	d	6,9	H_{13}
1,10	3H	s		H_{14}



En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-7) se pone de manifiesto la existencia de dos grupos hidroxilo por la aparición de dos señales a 71,0 y 76,4 ppm asignables a dos carbonos unidos a oxígeno, junto a la señal a 82,4 ppm asignable a C₆.

Las características espectroscópicas del producto **60a** fueron similares a las del producto **60b**. En el espectro de IR presentó una banda ancha entre 3540 y 3200 cm^{-1} de tensión OH de los dos grupos hidroxilo. La orientación α axial del grupo hidroxilo sobre C₃ se puso de manifiesto en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-60a) por la señal de H₃ que aparece como un singlete ancho a 3,90 δ , indicando la disposición ecuatorial de este protón. También cabe destacar la señal de H₉ a 3,47 ppm (1H, dd, J = 4,6 y 11,5 Hz) y la señal de H₆ a 4,51 (1H, dd, J = 1,2 y 11,0 Hz), mientras que el metilo H₁₅ aparece como un doblete (J = 1,2 Hz) a 2,00 ppm indicando su situación sobre el doble enlace C₄-C₅.

La orientación α del metilo C₁₃ se pone de manifiesto por la señal de H₁₁ que aparece como un doble cuádruplete con constantes de acoplamiento de 6,9 y 11,5 Hz a 2,29 ppm indicando la posición axial de H₁₁. En el espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-7) cabe destacar la señal de C₁₃ a 12,4 ppm como corresponde a un metilo C₁₃ orientado α . También cabe destacar la señal correspondiente a C₃ a 78,6 ppm.

Sin embargo, los datos espectroscópicos de ^1H RMN y ^{13}C RMN del producto **60a** sintético obtenido de esta forma, no coincidieron con los descritos en la bibliografía para el producto natural,¹¹⁸ indicando que la estructura asignada por el grupo de Segal al herbólido E era incorrecta.

En el espectro de ^1H RMN las discrepancias fueron significativas en los desplazamientos de los protones H₆ (4,82 en el natural y 4,51 en el sintético), H₇ (2,25 en el natural y 1,70 en el sintético) y H₉ (3,83 en el natural y 3,47 en el sintético). En el espectro de ^{13}C RMN se observó una diferencia significativa en el valor del desplazamiento químico del metilo C₁₃, que aparece a 9,9 ppm en el producto natural y 12,4 ppm en el sintético.

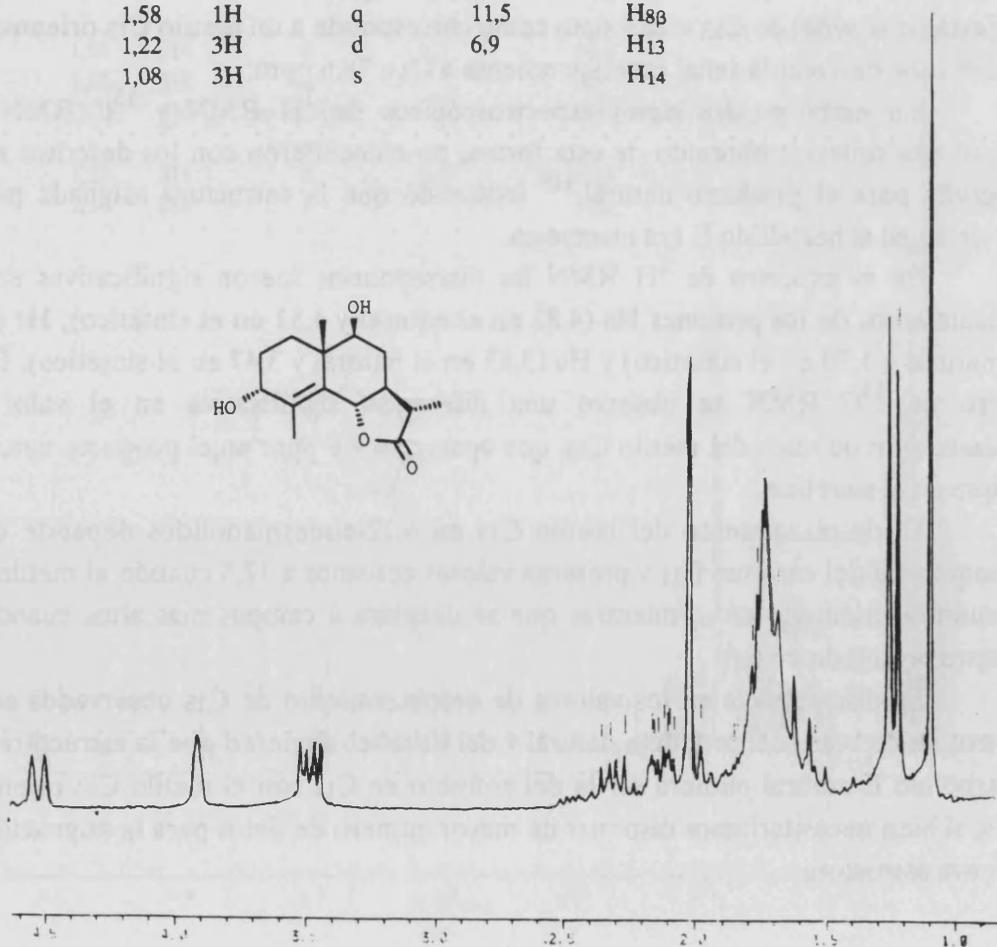
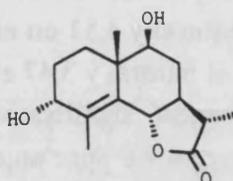
El desplazamiento del metilo C₁₃ en 6,12-eudesmanólidos depende de la estereoquímica del carbono C₁₁ y presenta valores cercanos a 12,5 cuando el metilo C₁₃ se encuentra orientado en α , mientras que se desplaza a campos más altos cuando se encuentra orientado en β .

La discrepancia en los valores de desplazamiento de C₁₃ observados en los espectros de carbono del producto natural y del sintético sugieren que la estructura real del herbólido E natural pudiera ser la del epímero en C₁₁ con el metilo C₁₃ orientado hacia β , si bien necesitaríamos disponer de mayor número de datos para la asignación de una nueva estructura.

Parte Teórica

Tabla H-60a. Espectro de ^1H RMN del producto 60a

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,51	1H	dd	1,2; 11,0	H ₆
3,90	1H	s ancho		H ₃
3,47	1H	dd	4,6; 11,5	H ₉
2,29	1H	qd	6,9; 11,5	H ₁₁
2,11	1H	ddd	2,5; 4,6 12,4	H _{8α}
2,00	3H	d	1,2	H ₁₅
1,9-1,6	5H	m señales superp.		2H ₁ , 2H ₂ y H ₇
1,58	1H	q	11,5	H _{8β}
1,22	3H	d	6,9	H ₁₃
1,08	3H	s		H ₁₄



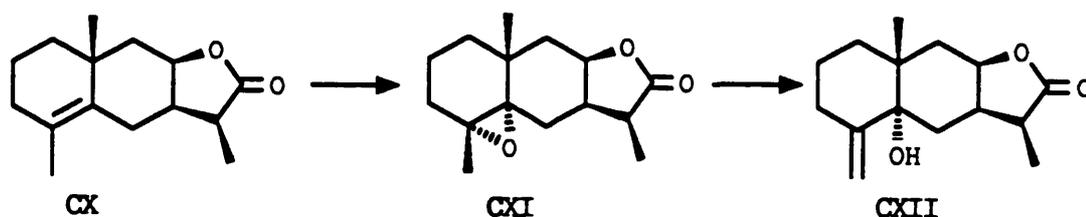
7.4. SINTESIS DEL HERBOLIDO I.

La síntesis del herbólido I (63) a partir de la hidroxicetona 59 requería un mayor número de pasos que la síntesis anterior para transformar la agrupación 3--oxo-4,5-enónica en una agrupación 5 α -hidroxi-4(15)-eno.

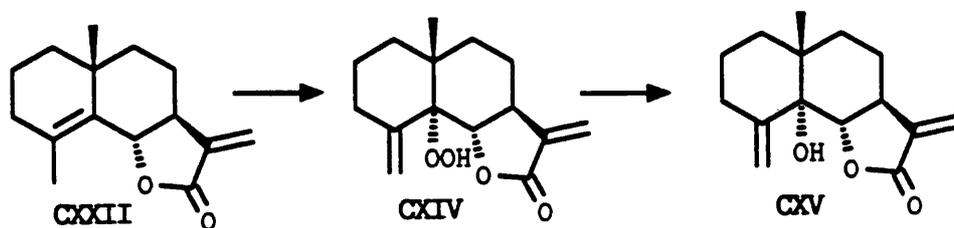
7.4.1. Antecedentes bibliográficos.

En la literatura se encuentran descritos diferentes procedimientos para la formación de la agrupación 5-hidroxi-4(15)-eno en eudesmonólidos. Dos ejemplos diferentes lo constituyen los métodos empleados por Yamakawa en la síntesis de telequina y por El-Ferally en la síntesis de arbusculina C, ambos a partir del producto con el doble enlace entre C₄ y C₅.

En la síntesis de telequina (CXII) a partir de santonina, Yamakawa y col.⁵⁸ transforman el doble enlace C₄-C₅ del compuesto CX en su correspondiente α -epóxido CXI (41%), el cual por tratamiento con dietilamido de litio a reflujo de éter es transformado en telequina (CXII) con un rendimiento del 57%, proporcionando un rendimiento global para la transformación del 21%.



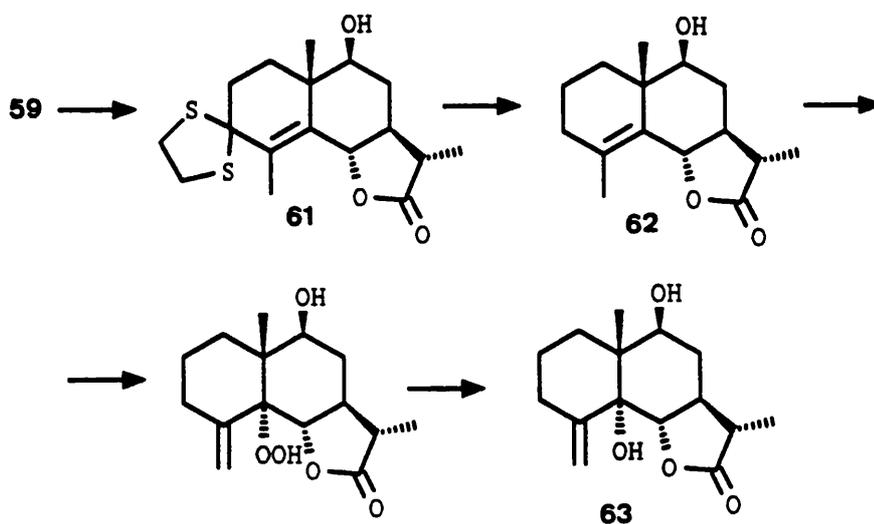
El-Ferally¹⁰⁴ hace uso en la síntesis de la arbusculina C (CXV) de una fotooxidación del doble enlace C₄-C₅ CXIII con oxígeno singlete, cuyo ataque por la cara menos impedida de la molécula condujo al 5 α -hidroperóxido CXIV, el cual por tratamiento con trifetilfosfina permitió obtener la arbusculina C (CXV) con un rendimiento global en estos dos pasos del 61%.



7.4.2. Síntesis del herbólido I.

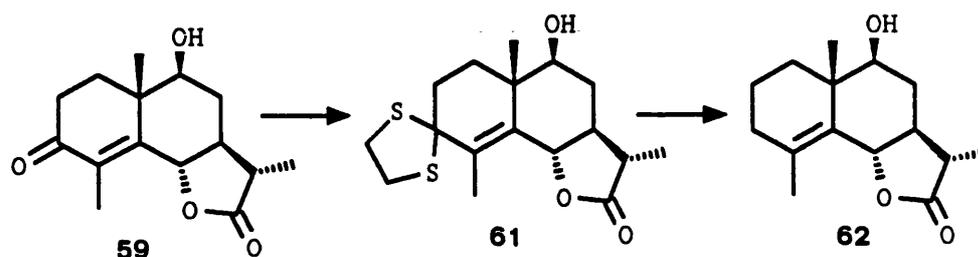
En vista de que los rendimientos descritos por El Feraly eran superiores, se decidió hacer uso de esta metodología para la síntesis del herbólido I.

En primer lugar, la hidroxicetona **59** se sometió a desoxigenación. Por tratamiento con etanoditiol en medio ácido se obtuvo el tiocetal **61**, el cual fue desulfurado con níquel raney para dar la hidroxilactona **62**. El producto **62** fue sometido a fotooxidación en presencia de azul de metileno y el hidroperóxido obtenido fue desoxigenado con trifenilfosfina para dar el herbólido I (**63**).



a) Reducción a metileno del grupo carbonilo en C3.

La reducción del grupo carbonilo en C3 en el compuesto **59** se llevó a cabo por desulfuración de su tiocetal **61** con níquel raney.



El tiocetal **61** se obtuvo con buen rendimiento (94%) por tratamiento de **59** con un exceso de etanoditiol en AcOH glacial catalizado con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.¹³⁰ La reacción transcurrió en condiciones muy suaves, y después de extraer la mezcla de reacción y purificar por cromatografía de columna se obtuvo el tiocetal **61** con un rendimiento del 94%.

La formación del tiocetal se puso de manifiesto por la desaparición en el espectro de IR de la banda correspondiente a la cetona insaturada.

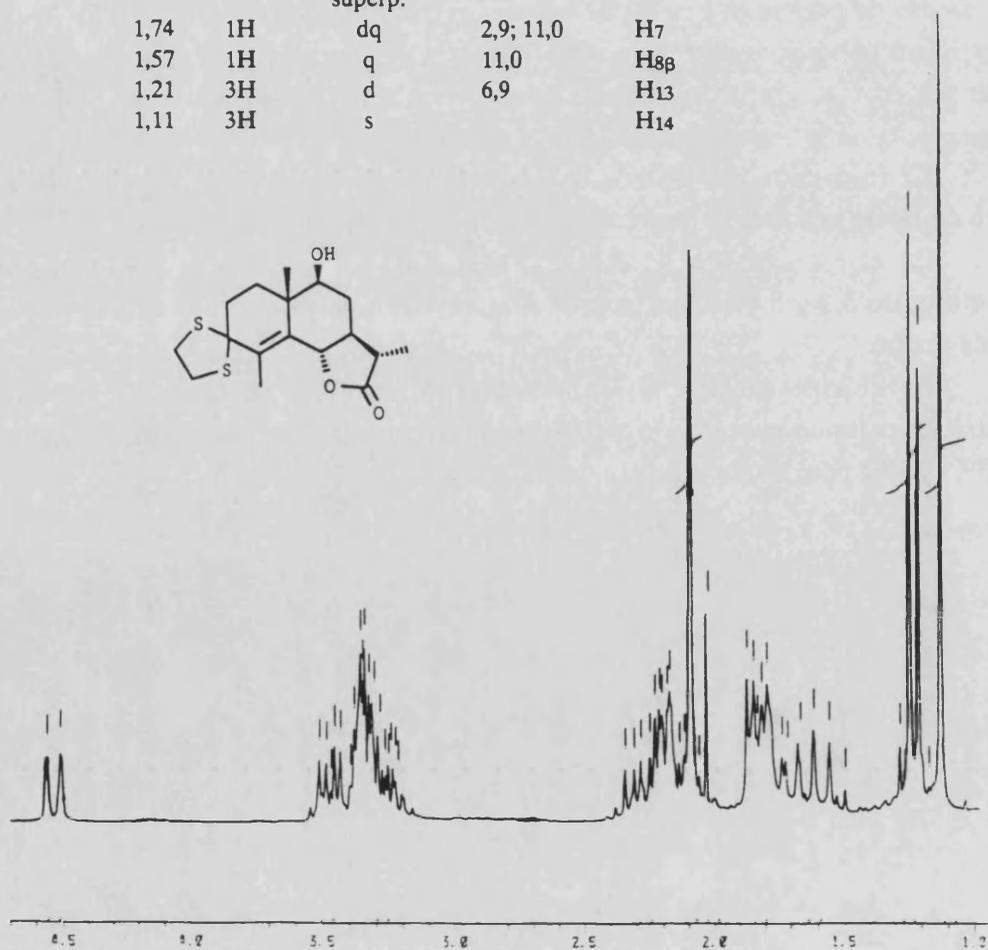
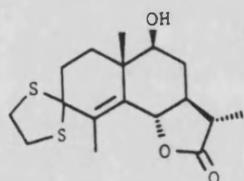
En el espectro de ^1H RMN (Tabla H-61) se observa la aparición de un multiplete entre 3,1 y 3,4 δ que integra los cuatro protones del grupo etilen en α a un átomo de azufre.

En el espectro de ^{13}C RMN aparecen diecisiete señales entre las que se encuentra un carbono cuaternario a 72,4 ppm asignable a C3 junto con dos señales de CH_2 a 39,1 y 49,1 ppm de los metilenos del tiocetal.

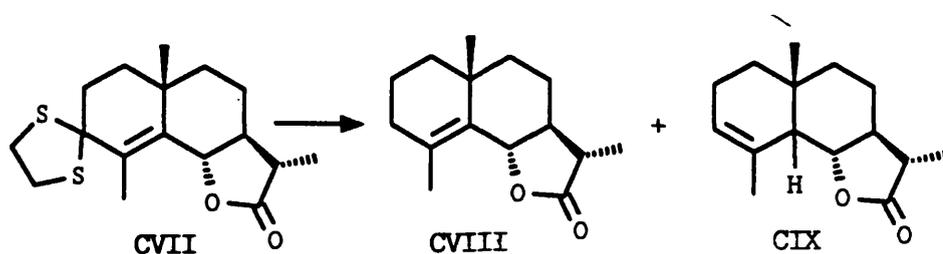
Parte Teórica

Tabla H-61. Espectro de ^1H RMN del producto 61

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,53	1H	d	11,0	H ₆
3,46	1H	dd	4,7; 11,0	H ₉
3,4-3,1	4H	m		2CH ₂ S
2,28	1H	qd	6,9; 11,0	H ₁₁
2,2-2,1	1H	m superp. con H _{8α}		H ₂
2,13	1H	m		H _{8α}
2,08	3H	s		H ₁₅
1,9-1,7	3H	m señales superp.		2H ₁ y H ₂
1,74	1H	dq	2,9; 11,0	H ₇
1,57	1H	q	11,0	H _{8β}
1,21	3H	d	6,9	H ₁₃
1,11	3H	s		H ₁₄



La desulfuración de tiocetales para dar los correspondientes hidrocarburos puede llevarse a cabo con níquel raney en diferentes condiciones, bien por tratamiento con níquel raney desactivado a reflujo de acetona o etanol durante varias horas¹⁵⁹ o por tratamiento con Níquel raney activo en etanol o metanol a baja temperatura¹⁶⁰. Ourisson ha aplicado ambos procedimientos en la reducción de dihidrosantonina obteniendo mejores resultados con níquel activo (80%) que con níquel desactivado (33%). La desulfuración de este sustrato CVII con níquel raney activado condujo también al producto CIX de migración del doble enlace hacia el carbono C3.



La desulfuración del tiocetal 61 con níquel raney W-2 recientemente preparado, en metanol a temperatura ambiente permitió obtener el producto 62 con un rendimiento del 89% sin que se observara en ningún momento traza alguna del producto de migración del doble enlace hacia C3. Además, a diferencia de lo ocurrido en la reducción del hidroxiseleniuro 58 con níquel raney activado, el doble enlace C4-C5 no se vió afectado.

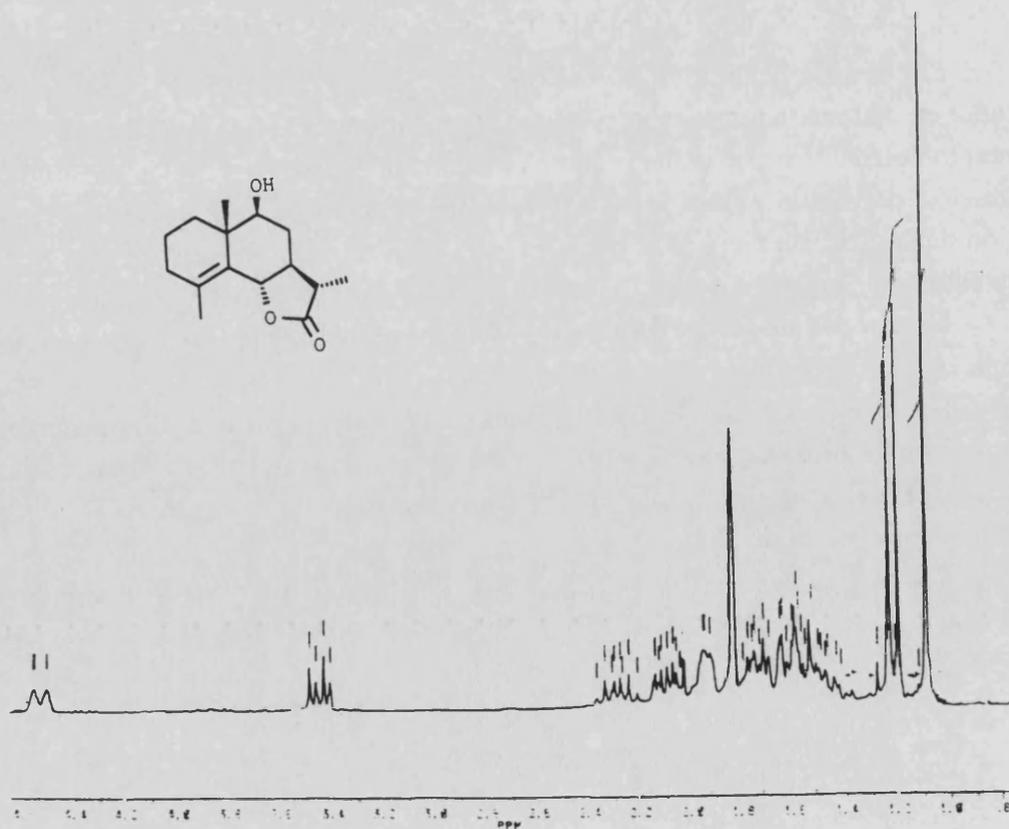
El espectro de IR del compuesto 62 no presentó ninguna banda de carbonilo de cetona.

En su espectro de ¹H RMN (Tabla H-62) cabe señalar el desplazamiento hacia campos más altos que experimenta la señal del metilo H₁₅, como consecuencia de la desaparición del grupo carbonilo en C3. En el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-7) aparece una nueva señal de CH₂.

Parte Teórica

Tabla H-62. Espectro de ^1H RMN del producto 62

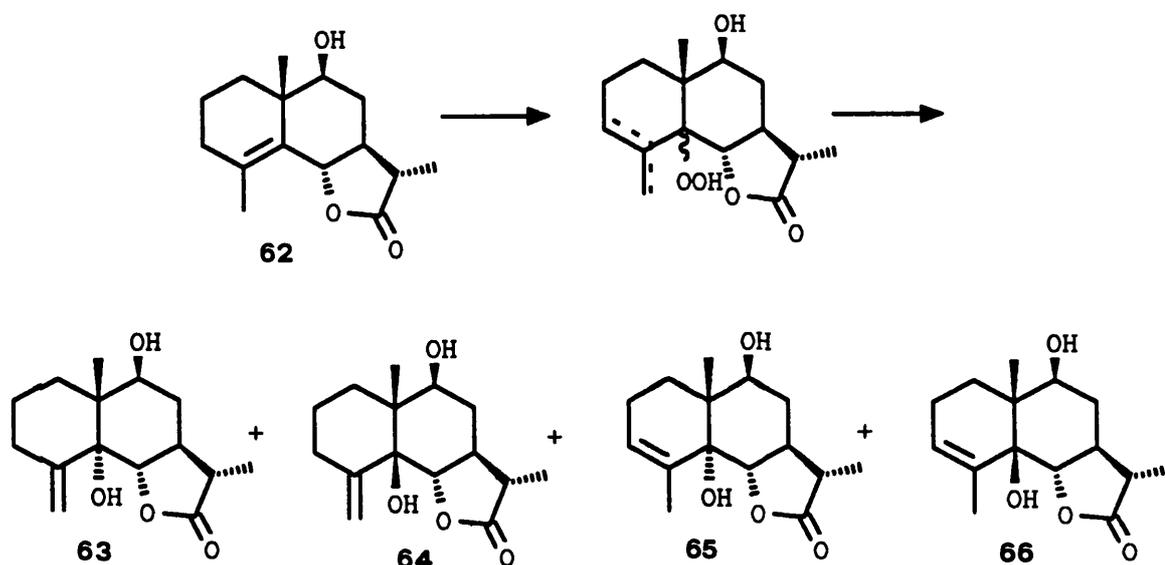
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,52	1H	d ancho	10,5	H ₆
3,44	1H	dd	4,7; 10,5	H ₉
2,28	1H	qd	6,7; 10,5	H ₁₁
2,09	1H	ddd	2,0; 4,7; 10,5	H _{8α}
1,82	3H	s ancho		H ₁₅
1,20	3H	d	6,7	H ₁₃
1,08	3H	s		H ₁₄



b) Fotooxidación del doble enlace C4-C5.

El compuesto **62** se sometió a fotooxidación irradiando una disolución del producto en etanol, utilizando azul de metileno como fotosensibilizador, mientras se hacía burbujear una corriente de oxígeno a través de ella.

Después de irradiar durante 15,5 horas, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se cromatografió recuperándose un 21% del producto de partida y obteniéndose una mezcla de hidroperóxidos (64%, 81% respecto producto consumido) que sin mayor purificación se trató con trifenilfosfina en acetona.



A diferencia de lo descrito en la bibliografía^{104,130} para sustratos similares, no se obtuvo únicamente el producto de ataque del oxígeno por la cara α de la molécula con migración del doble enlace hacia la posición exocíclica, sino que se obtuvieron cuatro productos resultado del ataque del oxígeno por las caras α y β con migración del doble enlace hacia C3 y C15, si bien con predominio de los productos resultantes del ataque por la cara α .

Estos cuatro productos se pudieron separar por combinación de cromatografía de columna y HPLC.

El producto mayoritario (25%, 31% respecto producto consumido) se identificó como el producto de fusión de anillos *trans* y doble enlace exometilénico **63**, con la estructura propuesta para el herbólido I natural.

En el espectro de IR de **63** cabe destacar la aparición de bandas de tensión O-H entre $3580-3200\text{ cm}^{-1}$, de lactona a 1740 cm^{-1} y una banda a 900 cm^{-1} de flexión C-H del grupo exometileno.

Parte Teórica

En su espectro de ^1H RMN (Tabla H-63) se puso de manifiesto la presencia de un exometileno por la aparición de un doblete ($J = 0,9$ Hz) a $4,99 \delta$ y un singlete a $4,91 \delta$ correspondientes a los dos H_{15} . La fusión *trans* de los anillos se dedujo por los valores de δ que presentaban los protones H_6 a $4,22 \delta$ (1H, d, $J = 10,5$) y H_{14} a $0,94 \delta$ (3H, s) frente a los valores de estos protones que en el compuesto **64** se encuentran desplazados a campos más bajos.

El espectro de ^{13}C RMN (Tabla C-7) coincide con lo que cabía esperar para este compuesto observándose dos carbonos olefínicos a $146,1$ (C) y $113,3$ (CH_2) ppm debidos a C_4 y C_{15} del grupo exometileno, además de un carbono cuaternario a $87,9$ ppm correspondiente a C_5 .

Al igual que ocurrió con el herbólido E, los datos del herbólido I sintético no coincidieron con los datos publicados para el producto natural.¹¹⁹ Se observaron diferencias significativas en los desplazamientos químicos de H_6 ($4,48$ en el producto natural y $4,22$ en el sintético) y H_9 ($4,16$ en el producto natural y $3,94$ en el sintético). Se observó la misma diferencia en el valor del desplazamiento del metilo C_{13} en el espectro de ^{13}C RMN, que aparece a $12,7$ ppm en el producto sintético y a $9,2$ ppm en el producto natural, lo cual parece sugerir el mismo error en la asignación de la estereoquímica de C_{11} en el producto natural.

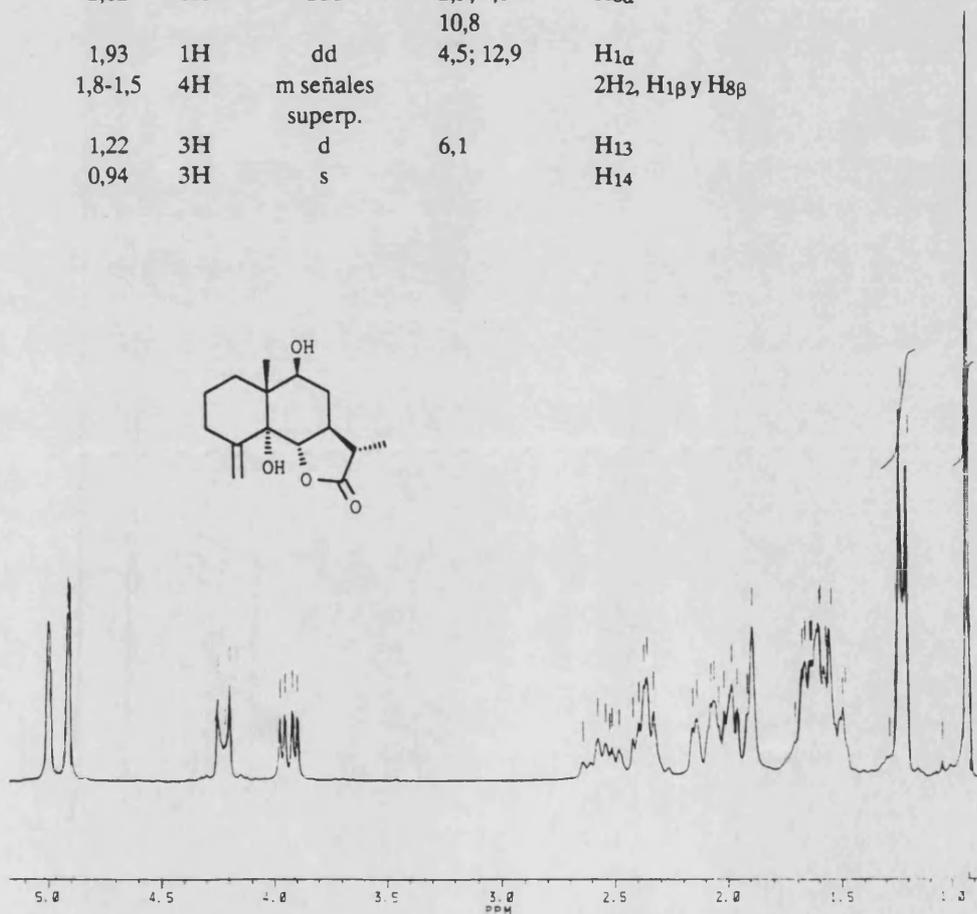
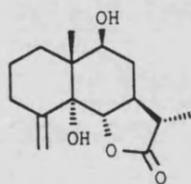
Al segundo producto mayoritario obtenido ($13,3\%$, $16,5\%$ respecto producto consumido) se le asignó la estructura **65**.

La presencia del doble enlace $\text{C}_3\text{-C}_4$ se determinó por la aparición de un singlete ancho a $5,52$ ppm (H_3) en el espectro de ^1H RMN (Tabla H-65) y de dos señales a $127,2$ (CH) y $135,6$ (C) ppm en el espectro de ^{13}C RMN correspondientes a los carbonos olefínicos C_3 y C_4 .

La fusión *trans* de las sillas se determinó por los desplazamientos de H_6 , δ $4,04$ (1H, d, $J = 10,3$ Hz) y H_{14} , δ $0,93$ (3H, s) a campos altos en relación al isómero de fusión *cis* de las sillas, mo consecuencia de su disposición antiplanar al grupo hidroxilo en C_5 .

Tabla H-63. Espectro de ^1H RMN del producto 63

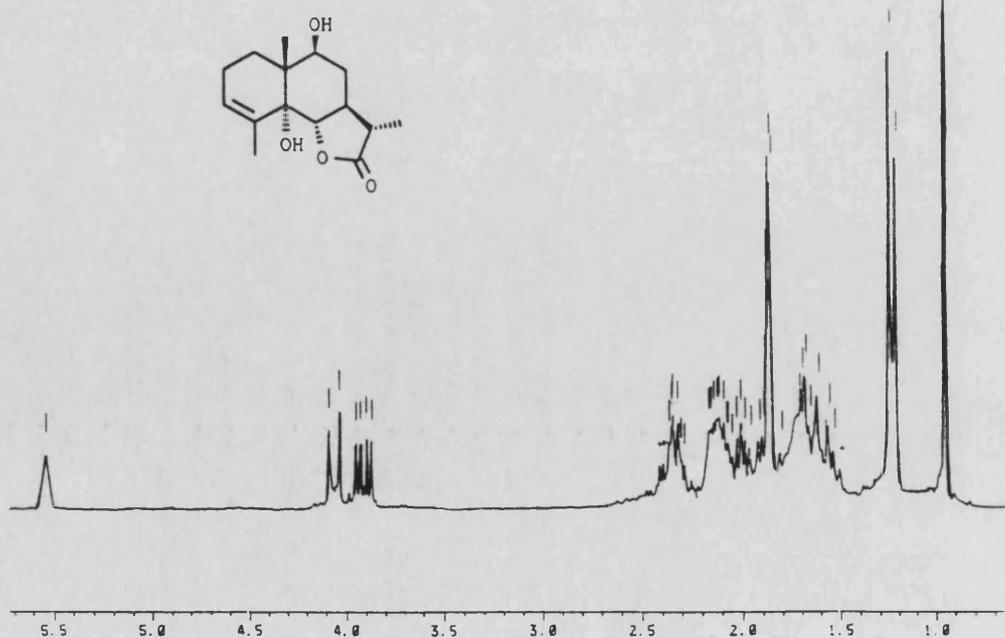
δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
4,99	1H	d	0,9	H ₁₅
4,91	1H	s		H _{15'}
4,22	1H	d	10,5	H ₆
3,94	1H	dd	4,6; 11,0	H ₉
2,55	1H	dt	6,0; 13,2	H _{3α}
2,4-2,3	2H	m señales superp.		H ₇ y H ₁₁
2,10	1H	td	3,7; 13,2	H _{3β}
2,02	1H	ddd	2,3; 4,6 10,8	H _{8α}
1,93	1H	dd	4,5; 12,9	H _{1α}
1,8-1,5	4H	m señales superp.		2H ₂ , H _{1β} y H _{8β}
1,22	3H	d	6,1	H ₁₃
0,94	3H	s		H ₁₄



Parte Teórica

Tabla H-65. Espectro de ^1H RMN del compuesto 65

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,52	1H	s ancho		H ₃
4,04	1H	d	10,3	H ₆
3,90	1H	dd	4,6; 11,5	H ₉
2,4-2,1	3H	m señales superp.		H ₂ , H ₇ y H ₁₁
2,01	1H	ddd	2,5; 4,6 11,5	H _{8α}
1,85	3H	t	1,8	H ₁₅
1,60	1H	q	11,5	H _{8β}
1,21	3H	d	6,4	H ₁₃
0,93	3H	s		H ₁₄



Como productos minoritarios se obtuvieron los dos isómeros de fusión *cis* de las sillas, **64** y **66**.

El compuesto **64** (aproximadamente 5 %; 6% respecto producto consumido) se obtuvo ligeramente contaminado con **63**. Su estructura se asignó por comparación de sus datos espectroscópicos con los del compuesto **63**, resultando ser su epímero en C5. La fusión *cis* de las sillas se dedujo por el desplazamiento a campos bajos que sufren las señales de los protones H₆, 4,35 δ (1H, d, J = 11,5 Hz) y H₁₄, 1,05 δ (3H, s), (Tabla H-64) como consecuencia de su proximidad en el espacio al hidroxilo situado sobre C5.

Los datos espectroscópicos del compuesto **66** (5%; 6,3% respecto producto consumido) indicaron que su estructura estaba relacionada con la del producto **65**, y que debía tratarse de su epímero en C5, como sugiere el desplazamiento a campos bajos experimentado en el espectro de ¹H RMN (Tabla H-66) por las señales de H₆, 4,27 δ (1H, d, J = 11,2 Hz) y H₁₄, δ 1,07 (3H, s) de una manera similar a la que ocurre en el compuesto **64**. También cabe destacar el desplazamiento del metilo C₁₄ a campos bajos en el espectro de ¹³C RMN (Tabla C-6), apareciendo a 15,3 ppm.

Parte Teórica

Tabla H-64. Espectro de ^1H RMN del producto 64

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,03	1H	s		H15
4,97	1H	s		H15'
4,35	1H	d	11,5	H6
3,89	1H	dd	4,4; 11,1	H9
2,35	1H	m superp. con H7		H11
2,30	1H	dt	4,5; 13,5	H7
2,09	1H	td	4,4; 14,1	H3 β
1,23	3H	d	6,4	H13
1,05	3H	s		H14

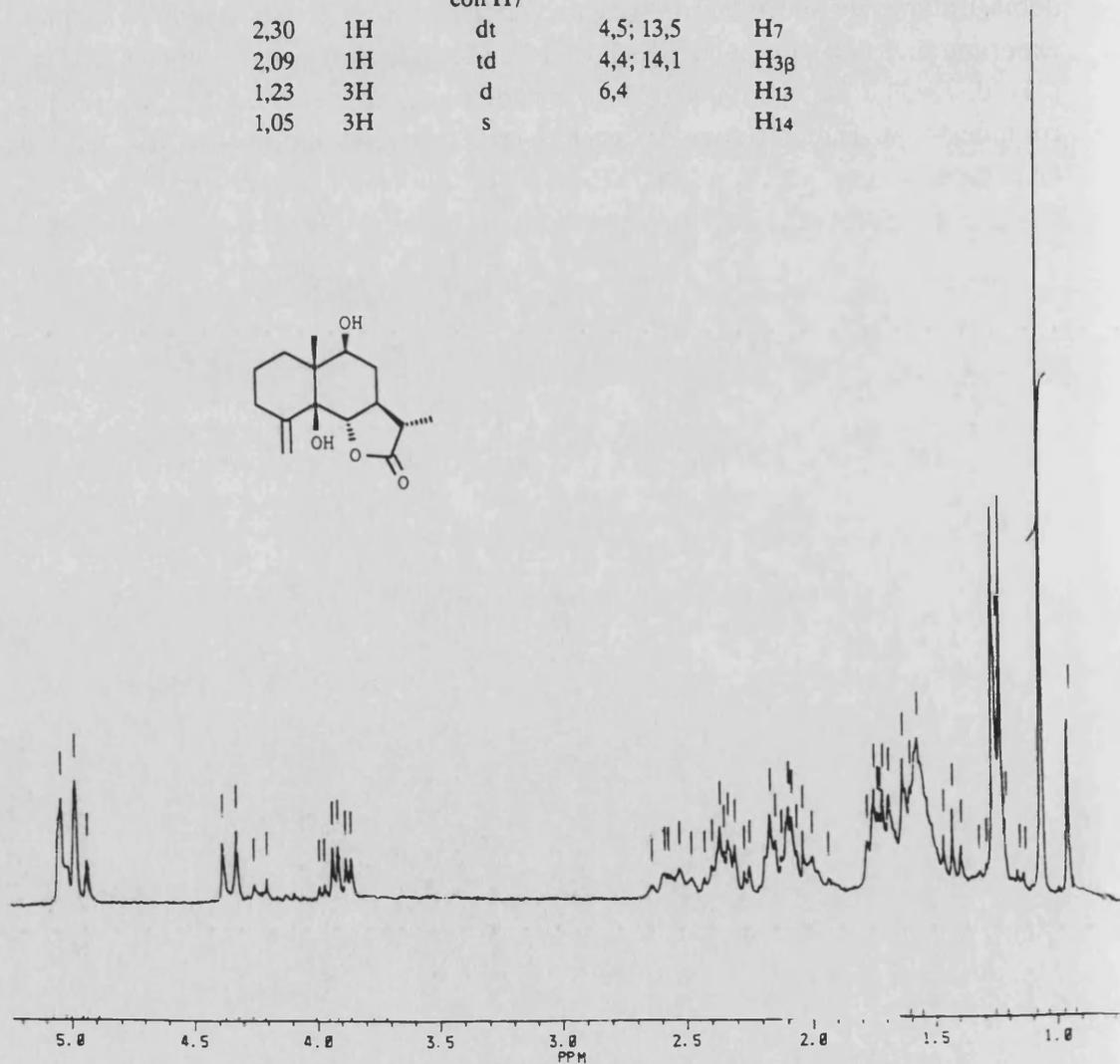
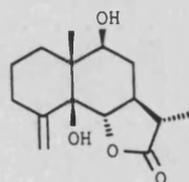


Tabla H-66. Espectro de ^1H RMN del producto 66

δ	Integración	multiplic.	J(Hz)	Asignación
5,62	1H	s ancho		H ₃
4,28	1H	d	11,3	H ₆
3,76	1H	dd	4,8; 10,8	H ₉
2,34	1H	qd	6,9; 11,8	H ₁₁
2,2-2,0	3H	m señales superp.		2H ₂ y H _{8α}
1,76	3H	q	1,8	H ₁₅
1,7-1,5	4H	m señales superp.		2H ₁ , H ₇ y H _{8β}
1,21	3H	d	6,9	H ₁₃
1,07	3H	s		H ₁₄

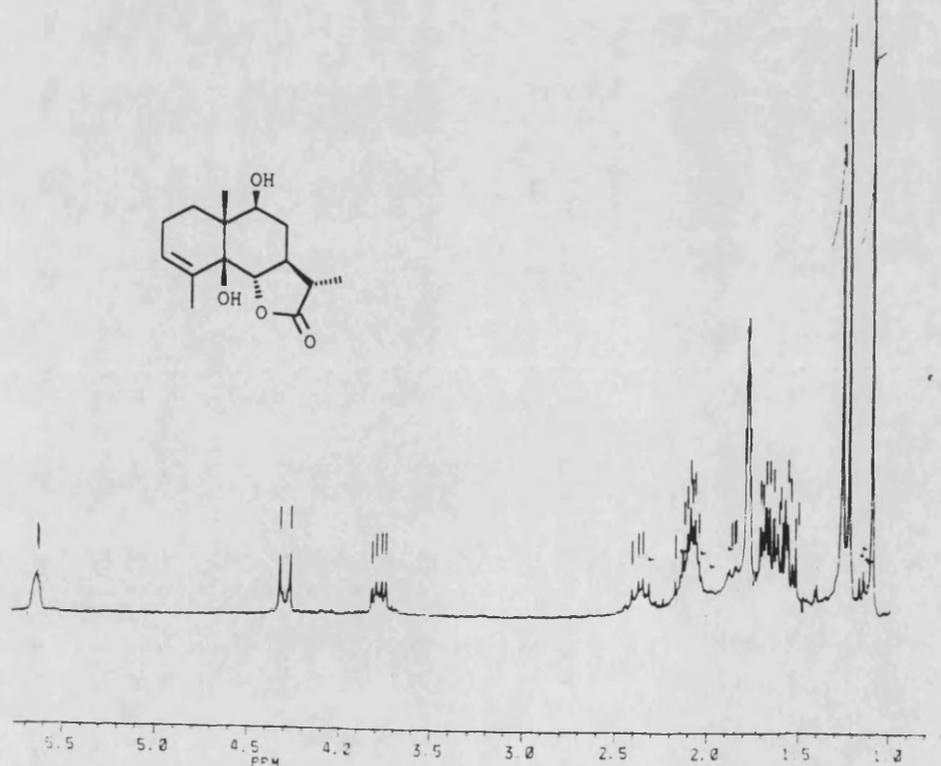


Tabla C-6. Datos de ^{13}C RMN para los productos 55-63, 65-68

	55 ^D	56	57	58 ^B	59 ^A	60a	60b ^D	61	62	63 ^D	65	66	67	68 ^C
C1	39,0	35,0 ^c	33,4	35,0	34,1	32,4 ^c	33,5 ^b	35,8	36,7	33,0 ^a	25,9 ^a	26,5 ^a	38,2	38,3 ^b
C2	33,8	33,7 ^c	32,9	33,0	33,1	27,1	29,0	41,2	18,4	22,9	22,3 ^a	22,0 ^a	32,9	33,1
C3	198,3	197,9	197,1	198,2	199,2	78,6	76,4	72,4	34,2 ^b	32,6 ^a	127,2	129,9	199,0	195,2
C4	128,2 ^a	127,4 ^a	127,5 ^a	129,4 ^a	129,1 ^a	132,2 ^b	132,9 ^a	130,2 ^a	127,9 ^a	146,1	135,6	133,8	127,2 ^a	129,0 ^a
C5	153,3 ^a	153,1 ^a	152,2 ^a	149,1 ^a	151,2 ^a	129,4 ^b	131,0 ^a	133,2 ^a	128,7 ^a	87,9	73,5	73,4	154,9 ^a	151,8 ^a
C6	79,2	80,7	75,3	80,2	81,0	81,7	82,4	81,9	82,4	81,7	81,8	84,1	76,5 ^b	76,3
C7	59,3	50,7	51,3 ^b	50,6 ^b	47,8	48,8	50,4	48,8	49,2	42,8 ^b	42,4 ^b	43,1 ^b	56,3	54,3
C8	69,2	120,9 ^b	52,4 ^b	52,0 ^b	32,1	31,2	32,8 ^b	32,7	32,5 ^b	32,0 ^a	31,4	32,5	76,3 ^b	67,3
C9	52,4	138,9 ^b	60,8	79,3	76,9	70,3	71,0	77,4	77,8	72,8	72,8	69,1	48,2	45,2 ^b
C10	38,0	41,5	37,5	42,5	43,0	42,3	43,5	42,0	41,9	47,8	43,7	44,8	38,0	37,9
C11	41,1	40,9	38,4	41,4	40,7	40,8	41,2	40,9	40,9	41,3 ^b	40,8 ^b	41,4 ^b	35,7	36,3
C12	178,2	177,6	176,2	176,7	177,8	178,3	178,7	178,2	178,9	179,1	179,1	177,8	178,3	176,7
C13	14,6	12,7	12,5	14,8	12,2	12,4	12,6	12,3	12,3	12,7	12,4	12,7	11,8	12,3
C14	25,1	25,5	21,5	18,0	17,6	17,9 [*]	20,2	16,6 ^b	20,3	15,9	13,5	15,3	26,1	21,0
C15	11,2	10,7	10,6	10,9	11,0	17,9 [*]	16,0	19,3 ^b	19,3 ^b	113,3	21,6	21,1	10,8	11,1

Tabla C-6. Datos de ^{13}C RMN para los productos 55-63, 65-68.

^A Asignación por correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C .

^B Carbonos aromáticos para el compuesto 58: 126,3; 128,3; 129,3; 134,6.

^C Grupo acetato: 26,0 y 169,9.

^D Registrado en CD_3COCD_3 .

^{a-c} Los desplazamientos químicos denotados con una misma letra pueden estar intercambiados

* Señales superpuestas

PARTE
EXPERIMENTAL

1. TECNICAS GENERALES

1. TECNICAS GENERALES

1.1. PUNTO DE FUSION

Los puntos de fusión han sido determinados en tubos capilares en un aparato según el doctor Tottoli de la casa Büchi y no han sido corregidos.

1.2. TECNICAS CROMATOGRAFICAS

1.2.1. Cromatografía de capa fina

Para cromatografía analítica de capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel H F254 + 366 (ref 7741 Merck) con espesor de 0,25 mm.

Los cromatofolios una vez desarrollados se observaron a la luz ultravioleta y/o se pulverizaron según los casos con los siguientes reactivos:

- 2,4-Dinitrofenilhidrazina: 25 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina disueltos en 300 ml de ácido fosfórico y 200 ml de etanol. Una vez pulverizadas se calentaron ligeramente.

- Acido sulfúrico: Se utilizó una disolución acuosa al 50% para pulverización o al 5% para inmersión. Una vez tratados, los cromatofolios se calentaron a 110°C.

- Anisaldehido: Solución recién preparada de 0,5 ml de anisaldehido en 50 ml de ácido acético glacial, con adición de 1 ml de ácido sulfúrico (conc). Las placas se sumergieron en la disolución y se calentaron a 100-105°C hasta la máxima intensidad de color de las manchas. El fondo rojo puede aclararse tratándolo con vapor de agua.

Para las cromatografías de capa fina preparativas se emplearon cromatofolios de sílica gel HF254 + 366 de 0,25 mm de espesor (ref 7741 Merck) , o bien se utilizaron placas de sílica gel PF254 + 366 (ref 7748 Merck) de 1 mm de espesor.

1.2.2. Cromatografía de columna

Para cromatografía de columna se utilizó silicagel de 0,04-0,063 mm de tamaño de partícula (ref 9385 Merck). La muestra se depositó adsorbida sobre silicagel de las mismas características o disuelta en un disolvente adecuado. Los eluyentes se pasaron a presión a una velocidad aproximada de 5 cm/min.

Para cromatografía preparativa de HPLC se ha utilizado un aparato Konik KNK-500-A-series con una columna semipreparativa S5W (25 cm de longitud x10 mm de diámetro interno, o un aparato Waters 590 con una columna preparativa Waters RCM (10 cm de longitud por 25 mm de diámetro interno).

1.3. TECNICAS ESPECTROSCOPICAS

1.3.1. Espectroscopía infrarroja (IR)

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 281 que abarca la región de $4000-600\text{ cm}^{-1}$. Los espectros de sustancias sólidas se realizaron en pastilla de KBr y los de las sustancias líquidas en películas de líquido puro entre cristales de NaCl.

1.3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La mayoría de los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker AC 200, (200,1 MHz para ^1H RMN y 50,3 MHz para ^{13}C RMN), no obstante, en algunos casos se empleó un espectrómetro Varian Unity 300 (299,95 MHz para ^1H RMN y 75,43 MHz para ^{13}C RMN) o un espectrómetro Varian Unity 400 (399,95 MHz para ^1H RMN y 100,58 MHz para ^{13}C RMN).

El disolvente utilizado fue, salvo que se especifique lo contrario, Cl_3CD sin referencia interna, tomando la señal de este disolvente como referencia (7,24 ppm para ^1H y 77,0 ppm para ^{13}C).

Los valores de desplazamiento se indican en valores δ (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en hercios.

1.3.3. Espectroscopía ultravioleta (UV)

Todas las medidas se han llevado a cabo en metanol, en un aparato Perkin-Elmer lambda 2, con una celda de 1 cm de recorrido óptico.

1.3.4. Poderes rotatorios

La medida de los poderes rotatorios se ha llevado a cabo en disoluciones de CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 243 con una celda de 10 cm de longitud o en un polarímetro Polartronic D de la casa Schmidt and Haensch con una celda de 5 cm de longitud. Las concentraciones se expresan en g/100mL.

1.3.5. Espectrometría de masas (EM)

Todos los espectros han sido registrados a 70eV. En el caso de los espectros realizados por ionización química (IQ) se ha utilizado metano como gas ionizante.

1.4. DISOLVENTES Y REACTIVOS

1.4.1. Disolventes para cromatografía

Para cromatografía y operaciones generales se emplearon disolventes de grado técnico destilados.

1.4.2. Disolventes de reacción

Los siguientes disolventes se sometieron a operaciones de secado o purificación dependiendo de la reacción que se deseaba llevar a cabo:¹⁶¹

-Acetona: Secada sobre K_2CO_3 anhidro, destilada y almacenada sobre tamiz de 3Å.

-Benceno: Re fluido y destilado de Na metálico, almacenado sobre tamiz de 4Å.

-Diclorometano: Secado sobre $CaCl_2$, destilado y guardado sobre tamiz de 4Å.

-Diisopropilamina: Destilada de Na metálico y almacenada sobre tamiz de 4Å.

-Dimetilformamida: Se utilizó DMF comercial seca (max 0,01% de H_2O) Panreac cod . 172631.

-Dioxano: Recien destilado bajo argon de Na-benzofenona

-Etanol: Secado por destilación aceotrópica con benceno y guardado sobre tamiz de 3 Å.

-Metanol: Destilado de CaO y almacenado sobre tamiz de 3 Å

-Piridina: Destilada de Na metálico y almacenada sobre tamiz de 4Å

-Tetrahidrofurano: Recién destilado bajo argon de $LiAlH_4$ o de Na-benzofenona.

Tolueno: Destilado de sodio metálico y almacenado sobre tamiz de 4Å.

1.5. REACTIVOS .

La mayoría de los reactivos fueron obtenidos de diferentes casas comerciales y utilizados sin purificación ni tratamiento.

El níquel Raney W-2 fue obtenido por el procedimiento descrito por Mozingo¹⁵⁷ y para su utilización en el apartado 7.1.5 fue desactivado expulsando el hidrógeno adsorbido por calefacción a 50-60°C durante 2-3 días.

Parte Experimental

o-Nitrofenilselenocianato fue preparado mediante el procedimiento de Bauer según lo descrito por Hori y Sharples¹⁶² (p.f. 140-142°C, CHCl₃).

2. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a

2. SINTESIS DEL INTERMEDIO CLAVE 6a

2.1. A PARTIR DE ARTEMISINA

2.1.1. Obtención de 6-epiartemisina (3)

1,3 g (4,96 mmol) de artemisina (1) se disolvieron, bajo argon, en 20 mL de DMF que contenía 5% de HCl anhidro. La disolución resultante se calentó a 85-90°C durante cuatro horas y a continuación se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y luego con agua hasta neutralidad. Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄(anh.), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo un residuo aceitoso que por cromatografía sobre sílica gel con hexano-AcOEt (2:8) como eluyente proporcionó 0,728 g (56%) de 6-epiartemisina (3) p.f. 159-160°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.¹² p.f. 156-157 ; IR ν_{\max} 3480, 3060, 3000-2880, 1770, 1670, 1640, 1080 y 860 cm⁻¹. Se recuperaron asimismo 0,081g (6%) de artemisina (1), con lo que el rendimiento fue de 60% respecto a producto consumido.

2.1.2. Obtención de 11S,8 α -hidroxi-3-oxo-7 α H-eudesma-1,4-dien-12-oato de metilo (4).

A una disolución que contenía 186 mg (0,63 mmoles) de epiartemisina (3) y 0,066 mL (16 mmoles) de ácido acético glacial en 3 mL de metanol, se añadieron 399 mg (6,11 mmoles) de cinc en polvo y la mezcla se mantuvo a reflujo bajo argon durante 15 minutos.

Al cabo de este tiempo, el cinc se eliminó por filtración, el filtrado se diluyó con 19 mL de metanol y tras añadir 0,2 mL de ácido sulfúrico concentrado la disolución se calentó a reflujo durante 2 horas. Posteriormente se eliminó parte del disolvente a vacío, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera hasta pH neutro y se secaron sobre Na₂SO₄ (anh.). Después de filtrar y concentrar se obtuvo un aceite anaranjado que por cromatografía sobre sílica gel eluyendo con hexano-AcOEt (1:1) rindió 153 mg (77 %) del hidroxieéster 4, que recristalizado de hexano-AcOEt presentó un p.f. 93-94°C (lit.¹² aceite); IR ν_{\max} 3450-3300, 3040, 3000-2850, 1725, 1660, 1630, 1610, 1200, 1180, 1060 y 835 cm⁻¹.

Parte Experimental

2.1.3. Obtención de 3-oxo-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (6a) y 3-oxo-4,7,11 α H,5,8 β H-eudesman-8,12-ólido (6b).

714 mg (2,57 mmoles) del hidroxiester 4 disueltos en 21 mL de acetona, se agitaron, en atmósfera de hidrógeno con 175 mg de Pd sobre carbón 5% durante dos horas.

El catalizador se eliminó por filtración sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose tras eliminar el disolvente a vacío 719 mg de un aceite amarillento compuesto fundamentalmente por la mezcla de los cuatro isómeros hidrogenados 5.

Esta mezcla se disolvió en 65 mL de benceno y tras añadir una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) se reflujo durante 90 minutos.

El disolvente se eliminó a presión reducida, resultando un aceite oscuro que se cromatografió sobre silica gel. Por elución con mezclas de diclorometano e isobutanol de polaridad creciente (CH₂Cl₂:*i*-BuOH, 100:0, 100:0,2 y 100:0,3) se obtuvieron dos productos. El primero de ellos (283 mg, 44 %) fue un sólido identificado como el compuesto 6a (*trans*): p.f. 189-190°C (hexano-CH₂Cl₂); EM *m/e* 250,1576 (M⁺,30) (C₁₅H₂₂O₃ requiere 250,1569), 235 (3), 206 (14), 191 (8), 163(29) y 149(36); IR ν_{\max} 3000-2800, 1770, 1700, 1460, 1220 y 1000 cm⁻¹.

El producto más polar (182 mg, 28%) se identificó como la cetona 6b (*cis*): p.f. 99-100°C (hexano-CH₂Cl₂); EM *m/e* 250,1581 (M⁺,26) (C₁₅H₂₂O₃ requiere 250,1569), 235 (1), 206 (20), 191 (21), 163(18), 149(16) y 135(18); IR ν_{\max} 2980-2860, 1770, 1710, 1470, 1215, 1185 y 1000 cm⁻¹.

2.2. A PARTIR DE SANTONINA (2).

2.2.1. Obtención de 11S,3-oxoeudesma-1,4,6-trien-12-oato de metilo (8).

A una disolución de 5 g de santonina (2) (20 mmol) en 260 mL etanol acuoso al 80% se añadieron 64 mL de una disolución acuosa de NaOH 1,5% (24 mmol). La disolución adquirió inmediatamente color rosado y se dejó agitando durante toda la noche hasta su completa decoloración. Al día siguiente el disolvente se eliminó a presión reducida dando un sólido cristalino de color anaranjado. Este sólido se trituró en un mortero y se secó por repetidas destilaciones azeotrópicas con benceno hasta adquirir un aspecto blanco pulverulento, tras lo cual se dejó secar a vacío sobre pentóxido de fósforo durante un mínimo de 24 horas antes de su utilización.

Tras el secado, el hidroxicarboxilato 7 se disolvió bajo argón en 185 mL de DMF seca y sobre esta disolución se inyectaron 31 mL de MeI (500 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un

baño de hielo y se le añadieron 185 mL de piridina. A esta disolución se le inyectaron rápidamente y con agitación vigorosa dos veces 9,9 mL de SOCl₂ (total 18,8 mL; 256 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo 15 minutos a 0°C y posteriormente se introdujo en un baño de aceite a 70°C durante una hora. Al cabo de este tiempo se dejó enfriar, se vertió sobre 350 mL de HCl 5M, se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se lavaron con Na₂SO₃ acuoso y salmuera hasta neutralidad de las aguas de lavado. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ (anh) y, después de concentrar, se cromatografió empleando mezclas de hexano-éter de polaridad creciente obteniéndose por orden de elución 0,59 g del cloruro **10** (10%) y 3,24 g (62%) de la trienona **8**.

Compuesto **8**: aceite amarillento, $[\alpha]_D^{22}$ 261° (c 5,7) [lit¹¹ $[\alpha]_D^{21}$ 273° (c 6,6, MeOH)] ; EM *m/e* 260,1404(M⁺,70) (C₁₆H₂₀O₃ requiere 260,1407), 245(31), 201(41), 185(57), 173(100) y 128(34); UV λ_{max} 309,7 ($\epsilon = 12200$) y 227,4 ($\epsilon = 12500$) nm; IR ν_{max} 2980-2890, 1730, 1650, 1610 y 825 cm⁻¹.

Compuesto **10**: p.f. 70-72°C (hexano-CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{22}$ -152° (c 0,63); EM *m/e* 298(M⁺,3), 296,1168 (M⁺,9) (C₁₆H₂₁O₃Cl requiere 296,1174), 261 (M⁺-Cl,25), 260(17), 201(33), 185(34) y 173(100); IR ν_{max} 2980-2890, 1725, 1645, 1620 y 840 cm⁻¹.

2.2.2. Obtención de 11S,3-oxoeudesma-1,4,6-trien-12-oato de metilo (**8**) a partir del cloruro **10**.

Una suspensión de 488 mg del cloruro **10** (1.65 mmol), 350 mg de Li₂CO₃ y 256 mg de LiBr en 19 mL de DMF se calentó a 120°C en atmósfera de argón durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y sobre ella se añadieron 40 mL de NH₄Cl acuoso saturado. Tras el procedimiento ya descrito se obtuvieron 378 mg (88%) de la trienona **8** con características idénticas a las del producto obtenido en el apartado 2.2.1.

2.2.3. Obtención de 11S,8 α -Hidroxi-3-oxoeudesma-1,4,6-trien-12-oato de metilo (**9**).

Una disolución de 1,757 g (6,93 mmoles) del compuesto **8** y 0,972 g de SeO₂ en 60 mL de dioxano seco se refluó en atmósfera de argón durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña columna de kieselguhr para eliminar el selenio elemental formado durante la reacción, eluyendo los productos con AcOEt. El total eluido se concentró y el residuo disuelto en una pequeña cantidad de diclorometano se trasvasó a la parte superior de una columna cromatográfica de silica gel, evitando el selenio elemental que pudiese aparecer después de concentrar. Los productos se eluyeron con mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente,

Parte Experimental

obteniéndose por orden de elución: 674 mg(38%) del producto de partida **8**, 57 mg (3%) de la dicetona **11**, 333 mg(18%, 29% basado en producto consumido) del 11-hidroxiéster **12** y 485 mg (26 %, 42% basado en producto consumido) del 8 α -hidroxiéster **9**.

Compuesto **9**: p.f. 110-112°C (éter); $[\alpha]_D^{22}$ 143° (c 0,35); EM *m/e* 261,1115 (M⁺-CH₃) (C₁₅H₁₇O₄ requiere 261,1122), 244(21), 229(23), 216(15), 201(36), 189(100), 174(31) y 173(31); UV λ_{max} 305,1 (ϵ =18000) y 227,3 (ϵ =12120) nm; IR ν_{max} 3390, 2980-2890, 1730, 1640, 1620, 1600, 1050, 840 y 825 cm⁻¹.

Compuesto **11**: p.f. 123-125°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit¹⁰ 127,5-129°C] ; $[\alpha]_D^{22}$ 251° (c 3,5) [lit¹⁰ $[\alpha]_D^{22}$ 256° (c 1,66, MeOH)] ; EM *m/e* 274,1197(M⁺,61) (C₁₆H₁₈O₄ requiere 274,1200), 259(28), 242(55), 227(23), 215(77), 214(100), 200(35), 199(44) y 107(37); UV λ_{max} 310,3 (ϵ =17410) y 201,1 (ϵ =19900) nm; IR ν_{max} 2980-2890, 1737, 1672, 1645, 1620 y 1210 cm⁻¹.

Compuesto **12**: aceite anaranjado; $[\alpha]_D^{22}$ 169° (c 1,4); EM *m/e* 276,1350 (M⁺,5) (C₁₆H₂₀O₄ requiere 276,1356), 258 (M⁺,48), 218(14), 217(100), 202(11), 189(13) y 159(11); UV λ_{max} 309,4 (ϵ =11640) y 227,4 (ϵ =10730) nm; IR ν_{max} 3500-3300, 2980-2890, 1730, 1645, 1600 y 825 cm⁻¹.

2.2.4. Obtención de 3-oxo-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (**6a**) y 3-oxo-4,7,11 α H,5,8 β H-eudesman-8,12-ólido (**6b**).

Una disolución de 1,62 g del 8 α -hidroxiéster **9** (5,89 mmoles) en 35 mL de acetona se hidrogenó empleando 408 mg de catalizador de paladio sobre carbón 5%. Tras una hora de agitación se añadió una nueva cantidad de 408 mg de catalizador y se continuó la agitación durante 2,5 horas más. El catalizador se eliminó filtrando la disolución a través de una pequeña columna de silica gel eluyendo los productos con AcOEt y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido se disolvió en 120 mL de benceno y a la disolución se añadió una cantidad catalítica de *p*-TsOH, calentando la mezcla resultante a reflujo durante 1,5 horas. La disolución se filtró sobre silica gel para eliminar el catalizador y se concentró a vacío. Por cristalización de la mezcla con hexano-CH₂Cl₂ se obtuvieron 718 mg de la cetona **6a** (*trans*). Las aguas madres se concentraron y se cromatografiaron cuidadosamente con CH₂Cl₂-*i*-BuOH (en proporción creciente desde 100:0 a 100:0,3) separándose 114 mg adicionales del compuesto **6a** (por lo que la cantidad total obtenida fue de 832 mg (51%)), y 587 mg (36%) de la cetona **6b** (*cis*). Ambos compuestos presentaron características físicas y espectroscópicas idénticas a las de los obtenidos a partir de artemisina (apartado 2.1.3).

3. SINTESIS DE 8,12-ELEMANOLIDOS

3. SINTESIS DE 8,12-ELEMANOLIDOS

3.1. Obtención de 5,7,11 α H,4,8 β H-eudesm-2-en-8,12-ólido (13).

a) Formación de la tosilhidrazona.

En un matraz de fondo redondo provisto de tubo de cloruro cálcico, se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, una disolución que contenía 573 mg (2,29 mmoles) de la cetolactona **6a**, 540 mg (2,5 mmoles) de *p*-toluensulfonilhidrazina y dos gotas de BF₃.Et₂O en 6 mL de benceno seco.

Al finalizar la reacción el disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose tras secar a presión reducida (aprox. 5 mmHg) una espuma de color tostado, que no presentaba banda de carbonilo de cetona en el espectro IR

b) Descomposición de la tosilhidrazona.

A una disolución de 4,2 mL (30 mmoles) de diisopropilamina (*i*-Pr₂NH) en 22,5 mL de THF seco bajo atmosfera de argon, se añadieron, gota a gota durante diez minutos, 18 mL de una disolución 1,6 M de *n*-butil litio en *n*-hexano (28,8 mmoles).

La mezcla se dejó agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente y posteriormente la disolución se enfrió a -78°C.

La *p*-tosilhidrazona obtenida anteriormente disuelta en 11,4 mL de THF, se añadió, gota a gota, a la mezcla anterior, y tras quince minutos de agitación adicional a -78°C, la temperatura se elevó a 0°C y se continuó agitando durante dos horas.

La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y el producto se aisló extrayendo con AcOEt. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄(anh.). Después de filtrar y concentrar se obtuvo un aceite que se cromatografió sobre sílica gel utilizando como eluyente hexano-éter (85:15), obteniéndose así 189 mg (35 %) del alqueno **13** con p.f. 95-96°C (hexano-CH₂Cl₂); EM *m/e* 234,1629(M⁺,43) (C₁₅H₂₂O₂ requiere 234,1620), 219(100), 193(15), 175(8), 149(23) y 123(21); IR ν_{\max} 3000, 2990-2800, 1750, 1645, 1135, 1000, 720 y 680 cm⁻¹.

3.2. Obtención de 3-oxo-5,7 α H,4,8,11 β H-eudesman-8,12-ólido (6c).

Una disolución de la cetolactona **6a** (57 mg, 0,23 mmoles) en 1,2 mL de THF se añadió, gota a gota bajo atmósfera de argon, a una disolución preenfriada a -78°C, de LDA preparada al tratar 0,42 mL (3 mmoles) de diisopropilamina disueltos en 2,3 mL de THF con 1,8 mL (2,9 mmoles) de una disolución 1,6 M de *n*-BuLi en *n*-hexano.

Tras agitar 15 min. a -78°C, la temperatura de la mezcla se dejó alcanzar 0°C y se agitó durante 2 horas al cabo de las cuales se detuvo la reacción añadiendo una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. El tratamiento de la mezcla resultante según el

Parte Experimental

procedimiento descrito en el apartado anterior condujo al aislamiento de 52 mg (91%) de la cetolactona **6c** con las siguientes características: p.f. 185-186°C (hexano-CH₂Cl₂); EM *m/e* 250,1578(M⁺,19) (C₁₅H₂₂O₃ requiere 250,1569), 235(3), 206(16), 191(7), 178(9), 163(32) y 149(53); IR ν_{\max} 2990-2870, 1770, 1710, 1450, 1190, 1120 y 1005 cm⁻¹.

3.3. Obtención de 2,3-dihidroxi-5,7 α H,4,8,11 β H-eleman-8,12-ólido (14).

A través de una disolución enfriada a -78°C de 225 mg (0,96 mmoles) del alqueno **13** en 80 mL de una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂-metanol, se burbujeó una corriente de oxígeno enriquecido en ozono (aprox. 5 mmoles de O₃/ hora) durante 20 minutos.

Al cabo de este tiempo y tras burbujear argón a través de la disolución, se añadieron 4 porciones de 42 mg de NaBH₄ a intervalos de quince minutos, hasta que la cantidad total añadida fue de 196 mg (4,47 mmoles). Tras añadir la última porción de borohidruro sódico, se aumentó la temperatura a 0°C y se mantuvo agitando durante una hora a esta temperatura.

La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y tras eliminar parte del disolvente a vacío, el producto se extrajo con AcOEt y los extractos se lavaron con salmuera hasta neutralidad.

Tras secar sobre MgSO₄ (anh.), filtrar y concentrar, el residuo se cromatografió sobre sílica gel eluyendo con AcOEt, obteniéndose 211 mg (86%) del diol **14**, un sólido de p.f. 115-116°C (éter); EM *m/e* 270,1816(M⁺,8) (C₁₅H₁₆O₄ requiere 270,1824), 252(16), 240(10), 225(14), 222(26), 208(31) y 167(40); IR ν_{\max} 3350-3150, 2990-2860, 1770, 1040 y 1000 cm⁻¹.

3.4. Obtención de 2,3-di-*o*-nitrofenilselenil-5,7 α H,4,8,11 β H-eleman-8,12-ólido (15).

A una suspensión de 147 mg (0,58 mmoles) del diol **14** y 597 mg (2,65 mmoles) de *o*-nitrofenilselenocianato en 1,2 mL de THF bajo atmósfera de argón, se inyectaron 0,65 mL (2,62 mmoles) de *n*-Bu₃P a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se dejó agitando durante veinticuatro horas, observándose la aparición de un precipitado sólido amarillo. La disolución sobrenadante se separó del sólido y éste se lavó varias veces con éter y el conjunto de los lavados y disolución se concentró a vacío, obteniéndose un aceite anaranjado que se cromatografió sobre sílica gel. Elución con hexano-éter (1:1) permitió obtener 326 mg (90%) del diseleniuro **15** como un sólido amarillo de p.f. 140-142°C (hexano-acetona); IR ν_{\max} 2990-2860, 1770, 1590, 1570, 1510, 1340, 1010 y 735 cm⁻¹.

3.5. Obtención de 5,7 α H,8,11 β H-eleman-1,3-dien-8,12-ólido (16).

A una disolución de 77 mg (0,12 mmoles) del diseleniuro **15** en 1 mL de THF, enfriada a 0°C, se añadieron 0,065 mL de H₂O₂ 60% (1,13 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante siete horas a temperatura ambiente.

La reacción se detuvo por adición de 3 mL de agua y, tras eliminar el THF a presión reducida, la mezcla resultante se diluyó con AcOEt y se lavó con salmuera, dejando secar sobre Na₂SO₄ (anh.). Tras filtrar el desecante, el disolvente se eliminó en rotavapor y el producto se cromatografió sobre sílica gel eluyendo con hexano-éter (7:3), obteniéndose 14,9 mg (53%) del elemanólido **16**: p.f. 92-93°C (hexano); EM *m/e* 234,1640(M⁺,6) (C₁₅H₂₂O₂ requiere 234,1620), 219(3), 190(2), 161(5), 138(7) y 122(17); IR ν_{\max} 3060, 2990-2840, 1770, 1640, 1100, 990, 920 y 900 cm⁻¹.

3.6. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eleman-1,3-dien-8,12-ólido (17).

Sobre una disolución de diisopropilamidiuro de litio [obtenida al añadir 0,27 mL de *n*-BuLi 1.6 M en *n*-hexano (0,43 mmoles) a una disolución de 0,061 mL (0,43 mmoles) de *i*-Pr₂NH en 0,7 mL de THF] enfriada a -78°C y en atmósfera de argón, se añadieron 48 mg (0,21 mmoles) del elemanólido **16** disuelto en 0,7 mL de THF, y la disolución se dejó agitando durante una hora a esta temperatura.

Al cabo de ese tiempo, se le añadió, gota a gota, una disolución de 87 mg (0,45 mmoles) de PhSeCl y 0,068 mL de HMPA disueltos en 1,5 mL de THF.

La mezcla se dejó agitando cuarenta minutos a -78°C, y posteriormente se elevó la temperatura a -40°C, agitando durante setenta y cinco minutos a esta temperatura.

La reacción se bloqueó añadiendo 1,5 mL de HCl 0,6 M y se extrajo con AcOEt, lavando la fase orgánica con salmuera y dejando secar sobre Na₂SO₄(anh.). Tras filtrar y concentrar a vacío la mezcla resultante se cromatografió sobre sílica gel con hexano-éter (85:15) eluyéndose en primer lugar 40,5 mg (50%) de la fenilselenolactona **17**, recuperándose a continuación 9 mg (17%) del producto de partida **16**, con lo que el rendimiento respecto al producto consumido fue del 65%.

Compuesto **17**: p.f. 140-142°C (hexano-éter); IR ν_{\max} 3080, 2890, 1770, 1640, 1130, 1015, 920, 760 y 700 cm⁻¹.

Parte Experimental

3.7. Obtención de 5,7 α H,8 β H-elema-1,3,11(13)-trien-8,12-ólido (18).

Una disolución de 13,5 mg (0,039 mmoles) de la fenilselenolactona 17 en 0,4 mL de THF se enfrió a 0°C y sobre ella se añadieron 0,010 mL de H₂O₂ 33% (0,096 mmoles).

A la mezcla anterior se le dejó alcanzar la temperatura ambiente y tras agitar una hora, se diluyó con salmuera y se extrajo con AcOEt. Tras el tratamiento usual se obtuvieron 6,8 mg (85%) del compuesto 18 como un aceite con las siguientes características espectroscópicas: EM *m/e* 232,1448(M⁺,2) (C₁₅H₂₀O₂ requiere 232,1458), 217(2), 204(3), 189(3) y 179(5); IR ν_{\max} 3080, 3000-2860, 1770, 1640, 11140, 1000, 920 y 820 cm⁻¹.

3.8. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7,8 α H-elemano-1,3-dien-8,12-ólido (19) y 5,7,8 α H-eleman-1,3,11(13)-trien-8,12-ólido (20).

25 mg (0,064 mmoles) de la fenilselenolactona 17 disueltos en 3,6 mL de EtOH 96% y 0,18 mL de NaOH 1M se refluxaron bajo atmósfera de argón durante una hora, tras lo cual, la mezcla se concentró a vacío y el agua se eliminó por repetidas destilaciones azeotrópicas a vacío con benceno.

La sal resultante se suspendió en 3 mL de THF y se enfrió a 0°C. A esta temperatura y bajo argón, se añadieron 0,150 mL (1,02 mmoles) de Et₃N y 0,0722 mL (0,91 mmoles) de cloruro de mesilo (MsCl) y se dejó agitando a la misma temperatura durante tres horas.

Al cabo de este tiempo, se añadieron 1,5 mL de NaOH 0,25M y se elevó la temperatura a 50°C manteniéndola durante tres horas más. La reacción se detuvo añadiendo 3 mL de HCl aq.(5%) y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se dejaron secar sobre Na₂SO₄ (anh.) y tras filtrar y concentrar, la mezcla se separó por CCF preparativa sobre sílica gel con hexano-AcOEt (885:15) separándose tres bandas.

De la banda menos polar se aislaron 7,5 mg (30%) de producto de partida 17 sin reaccionar.

La franja intermedia (3,5 mg, 13%) estaba constituida según su espectro RMN por una mezcla de su 8-epímero 19 acompañado de pequeñas cantidades de los compuestos 18 y 20.

De la banda más polar se aislaron 5,0 mg de un aceite (33%, 47% respecto a producto consumido) que fue identificado como el compuesto 20, presentando las siguientes características espectroscópicas: EM *m/e* 232,1446 (M⁺,3) (C₁₅H₂₀O₂ requiere 232,1458), 217(7) y 204(3); IR ν_{\max} 3080, 3000-2850, 1765, 1640, 1165, , 1125,

940), 920 y 820 cm^{-1} .

**4. SINTESIS DE
ISOALLOALANTOLACTONA
E ISOALANTOLACTONA.**

4. SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA E ISOALANTOLACTONA.

4.1. SINTESIS DE ISOALLOALANTOLACTONA.

4.1.1. Obtención de 3 β -hidroxi-5,7,11 α ,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (21a) y 3 α -hidroxi-5,7,11 α ,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (21b).

A una disolución enfriada a 0°C de 1,474 g (4,69 mmoles) de la cetona **6a** en 80 mL de EtOH anhidro, se añadieron en pequeñas porciones 1,243 g (32,80 mmoles) de NaBH₄ y la mezcla resultante se agitó a dicha temperatura durante 45 minutos. La reacción se bloqueó añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl aq., se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ (anh.). Tras filtrar y concentrar a vacío el residuo resultante se cromatografió sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano-AcOEt de polaridad creciente, con lo que se separaron dos compuestos.

El producto menos polar fue un sólido blanco que se identificó como el α -alcohol **21b** (0,166 mg, 13%), el cual presentó las siguientes características físicas y espectroscópicas: p.f. 146-148°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{25}$ -115° (c 1,14); EM *m/e* 252,1715(M⁺,1) (C₁₅H₂₄O₃ requiere 252,1719), 235(1), 219(14), 208(15),193(35), 190(100), 175(75), 161(51) y 147(75); IR ν_{max} 3550, 3000-2900, 1770, 1220 y 1100 cm⁻¹.

El segundo compuesto eluido se identificó como el β -alcohol **21a** (0,756 g, 60%), y presentó las siguientes características: sólido, p.f. 129-131°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{25}$ -69° (c 0,54); EM *m/e* 252,1714(M⁺,0,4) (C₁₅H₂₄O₃ requiere 252,1719), 237(0,2), 235(1), 219(6), 208(11), 190(30), 175(43), 161(46), 147(51) y 121(92); IR ν_{max} 3450-3100, 2980-2860, 1780, 1200, 1010 y 1000 cm⁻¹.

4.1.2. Obtención de 3 α -cloro-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (22).

Una disolución de 0,3 mL (3,21 mmoles) de POCl₃ en 2 mL de piridina se añadió a 0,190 g (0,76 mmoles) del β -alcohol **21a** disueltos previamente en 1 mL de piridina, y la mezcla se dejó agitar 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl aq., se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con HCl aq. 1M y salmuera y se dejaron secar sobre Na₂SO₄ (anh.). Tras filtrar y concentrar, la mezcla resultante se cromatografió utilizando hexano-AcOEt (4:1) como eluyente obteniéndose 0,165 g (81%) del cloruro **22** como un sólido: p.f. 126-128°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{25}$ -120° (c 0,55); EM *m/e* 228 y 226(M⁺-CO₂, 6 y 18), 213 y 211(9 y 27), 199 y 197(7 y 22), 185 y

Parte Experimental

183(32 y 93) y 107(100); IR ν_{\max} 2980-2860, 1775, 1200 y 1000 cm^{-1} .

4.1.3. Obtención de 3 α -(O-metanosulfonyl)-5,7,11 α H,4,8 β H-eudesman-8,12-ólido (23).

A una disolución de 44 mg (0,175 mmoles) de α -alcohol 21b en 4 mL de piridina, enfriada a 0°C, se añadieron 0,130 mL (1,68 mmoles) de MsCl. La mezcla se dejó agitar a 0°C durante 24 horas, tras las cuales, se diluyó con AcOEt y se le añadieron 9 mL de una disolución acuosa de HCl 2%. Por el procedimiento usual y tras cromatografiar eluyendo con hexano-AcOEt (7:3), se aislaron 64 mg (95%) de un aceite identificado como el mesilato 23 de acuerdo con su espectro de ^1H RMN.

4.1.4. Obtención de 5,7,11 α H,8 β H-eudesman-3-en-8,12-ólido (24).

a) A partir del cloruro 22:

Una suspensión del compuesto 22 (0,176 g, 0,65 mmoles), LiBr (0,149 g, 1,72 mmoles) y Li_2CO_3 (0,173 g, 2,34 mmoles) en DMF (2,4 mL) se calentó a 140°C bajo atmósfera de argón durante 2,25 horas. La reacción se detuvo con NH_4Cl aq. saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. Por el procedimiento usual, y tras cromatografiar utilizando hexano-AcOEt (17:3) como eluyente se aislaron 142 mg (92%) del alqueno 24 como un sólido con p.f. 80-82°C (hexano-éter); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -92°C (c 1,03); EM m/e 234,1623(M^+ , 24) ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ requiere 234,1614), 219(100), 191(17), 175(17), 161(21), 149(50), 121(11), 107(64) y 84(77); IR ν_{\max} 3010, 2980-2880, 1775, 995 y 830 cm^{-1} .

b) A partir del mesilato 23:

Una suspensión de 51 mg (0,150 mmoles) del compuesto 23 y 97 mg (1,31 mmoles) de Li_2CO_3 en 4 mL de DMF se calentó, bajo atmósfera de argón, a 140°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con NH_4Cl aq. satd. y salmuera y se dejó secar sobre Na_2SO_4 (anh.). Por cromatografía de columna del residuo obtenido al evaporar el disolvente (eluyente: hexano-AcOEt, 17:3), se aislaron 27 mg (76%) del alqueno 24.

4.1.5. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eudesman-3-en-8,12-ólido (25)).

A una disolución, enfriada a -78°C y bajo argón, de diisopropilamido de litio obtenida de la forma usual a partir de 0,18 mL (1,28 mmoles) de *i*-Pr₂NH, 0,77 mL (1,24 mmoles) de *n*-BuLi 1,6M en hexano y 2 mL de THF, se le añadieron gota a gota 145 mg (0,62 mmoles) del alqueno 24 disueltos en 2 mL de THF. Tras agitar a -78°C durante una hora, se añadió a la anterior una disolución de 251 mg (1,28 mmoles) de

PhSeCl disuelto en 4 mL de THF y 0,2 mL de HMPA y se dejó agitar durante una hora a -78°C . La mezcla de reacción se calentó posteriormente a -35°C y se agitó a esta temperatura durante 45 minutos, al cabo de los cuales la reacción se detuvo añadiendo 10 mL de HCl 0,5M y se extrajo con AcOEt. Tras el tratamiento usual se obtuvo un residuo que cromatografiado sobre silica gel (hexano-AcOEt 19:1 como eluyente) condujo a 166 mg (69%) del compuesto **25** como un sólido con las siguientes características: p.f. $140-142^{\circ}\text{C}$ (hexano-éter); IR ν_{max} 3060, 3040, 2960-2840, 1760, 1435, 1380, 1220, 1010, 990, 735 y 685 cm^{-1} .

4.1.6. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7,8 α H-eudesm-3-en-8,12-ólido (**26**).

A una disolución de 110 mg (0,283 mmoles) de la fenilselenolactona **25** en 17,3 mL de EtOH 96% se le añadió 1 mL de una disolución acuosa de NaOH 1M (1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. Tras eliminar el disolvente a vacío y secar el residuo obtenido por destilación azeotrópica con benceno, la sal seca se suspendió en 15 mL de THF, la suspensión se enfrió a 0°C y se le añadieron 0,75 mL (5,40 mmoles) de Et₃N y 0,35 mL (4,65 mmoles) de MsCl. La temperatura de la mezcla se mantuvo a 0°C durante 3 horas y, tras añadirle 7,5 mL de NaOH acuosa 0,25M, se calentó a 50°C durante otras 3 horas, al cabo de las cuales la mezcla de reacción se dejó enfriar y se acidificó con 30 mL de HCl aq. 5% y tras el tratamiento usual seguido de cromatografía de columna con hexano-AcOEt (19:1) se separaron dos compuestos: producto de partida **25** sin reaccionar (26 mg, 23%) y su 8-epímero **26** (56 mg, 51%; 66% respecto a producto consumido).

El compuesto **26** presentó las siguientes características: aceite; IR ν_{max} 3050, 2960-2840, 1760, 1440, 1375, 1220, 1160, 1080, 960, 840, 740 y 690 cm^{-1} .

4.1.7. Obtención de 5,7,8 α H-eudesma-3,11(13)-dien-8,12-ólido o isoalloalantolactona (**27**).

A una disolución enfriada a 0°C de 52 mg (0,135 mmoles) del fenilselenoderivado **26** en 1,6 mL de THF se añadieron 0,040 mL (0,352 mmoles) de H₂O₂ 30% a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se bloqueó vertiéndola sobre salmuera, y se extrajo con AcOEt. Tras el tratamiento usual el residuo se cromatografió sobre silica gel con hexano-AcOEt (19:1), lo que condujo al aislamiento de 23 mg (75%) de un aceite identificado como isoalloalantolactona (**27**) con las siguientes características físicas y espectroscópicas: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 104^{\circ}$ (c 1.05) [lit.⁷³ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 98^{\circ}$ (c 0.11)]; EM m/e 232, 1465 (M^+ , 1) ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ requiere 232, 1458), 217(17), 171(8), 145(8), 131(10), 91(36) y 79(34); IR ν_{max} 3000-2840,

Parte Experimental

1760, 1665, 1260, 1150, 1120, 950, 820 y 800 cm^{-1} .

4.2. SINTESIS DE ISOALANTOLACTONA

4.2.1. Obtención de 5,7,11 α H,8 β H-eudesm-4(15)-en-8,12-ólido (28).

Una disolución de 70 mg (0,299 mmoles) del alqueno **24** y 0,15 mL de xileno en 14 mL de *i*-PrOH desoxigenado se irradió a temperatura ambiente durante 4 horas con una lámpara de vapor de mercurio Hanovia de alta presión (125W). Por evaporación del disolvente a vacío seguido de cromatografía con hexano-AcOEt (9:1) se obtuvieron 42 mg (60%) del alqueno **28** y 8 mg (9%) del éter isopropílico **32**.

Compuesto **28**: aceite, $[\alpha]_D^{25}$ -33° (c 1,89); EM *m/e* 234,1621(M^+ ,5) ($C_{15}H_{22}O_2$ requiere 234,1614), 219(7), 191(2), 175(4), 147(8), 121(5) y 91(38); IR ν_{max} 2990-2880, 1780, 1650, 990 y 890 cm^{-1} .

Compuesto **32**: p.f. 104-106 $^\circ\text{C}$ (hexano- CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{25}$ -75°C (c 0,67); EM *m/e* 294,2195(M^+ ,1) ($C_{18}H_{30}O_3$ requiere 294,2187), 279(0,4), 251(1) 235(7), 234(10), 209(22), 206(31), 190(42) y 121(100); IR ν_{max} 2960-2850, 1770, 1145, 1100, 1040 y 980 cm^{-1} .

4.2.2. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eudesm-4(15)-en-8,12-ólido (29).

A partir de 75 mg (0,321 mmoles) del alqueno **28** se obtuvieron 81 mg (65%) de la fenilselenolactona **29** según el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **25** (ver 4.1.5).

Compuesto **29**: sólido blanco; p.f. 111-113 $^\circ\text{C}$ (hexano- CH_2Cl_2); IR ν_{max} 3060, 2980-2840, 1770, 1645, 1440, 1380, 1000, 890, 745, 690 cm^{-1} .

4.2.3. Obtención de 11 β -fenilselenil-5,7,8 α H-eudesm-4(15)-en-8,12-ólido (30).

El compuesto **29** (56 mg, 0,144 mmoles) se sometió a las condiciones de reacción descritas en la síntesis de la fenilselenolactona **26** (ver 4.1.6), lo que condujo a la obtención de 19 mg (32%) de su 8-epímero **30**, y la recuperación de 14 mg (24%) del producto de partida **29**, por lo que el rendimiento respecto a producto consumido fue del 42%.

Compuesto **30**: sólido, p.f. 160-162 $^\circ\text{C}$ (hexano-éter); IR ν_{max} 3070, 3050, 2980-2820, 1750, 1700, 1660, 1640, 1210, 1165, 1085, 970, 880, 740 y 690 cm^{-1} .

4.2.4. Obtención de 5,7,8 α H-eudesma-4(15),11(13)-dien-8,12-ólido o isoalantolactona (31).

El tratamiento de la fenilselenolactona **30** (13 mg, 0,033 mmoles) según el procedimiento descrito para la obtención de isoalloantolactona (**27**) (ver 4.1.7) condujo al aislamiento de 6,2 mg (80%) de un sólido identificado como isoalantolactona (**31**): p.f. 112-113°C (EtOH acuoso) [lit.¹ 115°C (EtOH acuoso)]; $[\alpha]_D^{25} + 168^\circ\text{C}$ (c 0,28) [lit.¹ $[\alpha]_D + 173^\circ\text{C}$]; EM m/e 232,1464(M^+ ,55) ($C_{15}H_{20}O_2$ requiere 232,1458), 217(36), 191(20), 190(100), 176(30), 164(30) y 117(68); IR ν_{max} 2980-2820, 1750, 1660, 1635, 1260, 1135, 960, 885 y 810 cm^{-1} .

**5. SINTESIS DE
8-EPI-ISOIVANGUSTINA
Y 8-EPI-IVANGUSTINA**

5. SINTESIS DE 8-EPI-ISOIVANGUSTINA Y 8-EPI-IVANGUSTINA.

5.1. Obtención de 1,2 β -epoxi-5,7 α H,8,11 β H-elem-3-en-8,12-ólido (33).

A una disolución de 88 mg (0,139 mmoles) del diseleniuro **15** en 3,3 mL de CH₂Cl₂ se le añadieron 210 mg (1,05 mmoles) de ácido metacloroperbenzoico 85% y la mezcla resultante se dejó agitar a una temperatura entre 0 y 4°C.

Al cabo de 8 días la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con Na₂CO₃ aq. 5% y salmuera, y se dejó secar sobre MgSO₄ (anh.). Tras filtrar el desecante y concentrar a vacío, la mezcla resultante se cromatografió sobre sílica gel eluyendo con mezclas de hexano-éter de polaridad creciente, con lo que se separaron 5,5 mg (17%) de compuesto divinílico **18**, 12,5 mg (34%) del 1,2-epóxido **33** y 8,5 mg (24%) del 3,4-epóxido **40**.

Compuesto **33**: aceite; $[\alpha]_D^{22} + 15^\circ$ (c 0,3); EM *m/e* 235,1324(M⁺-CH₃, 2) (C₁₄H₁₉O₃ requiere 235,1329), 207(2), 165(4), 137(4), 123(5), 93(25) y 68(100); IR ν_{\max} 3070, 2960-2880, 1770, 1635, 1000 y 900 cm⁻¹.

Compuesto **40**: aceite; $[\alpha]_D^{22} - 21^\circ$ (c 1.37); EM *m/e* 235,1325(M⁺-CH₃, 12) (C₁₄H₁₉O₃ requiere 235,1329), 207(4), 165(7), 137(14) y 123(19); IR ν_{\max} 3080, 2960-2870, 1770, 1652, 1000 y 900 cm⁻¹.

5.2. Obtención de 1 β -hidroxi-7 α H,8,11 β H-eudesm-3-en-8,12-lido (34) y 1 β -hidroxi-7 α H,8,11 β H-eudesm-4-en-8,12-lido (35).

Una disolución de 59 mg (0,23 mmoles) del 1,2-epóxido **33** en 4 mL de benceno se trató a temperatura ambiente con 0,064 mL (0,24 mmoles) de BF₃·Et₂O. Tras agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ aq. satd. y salmuera, y se dejó secar sobre MgSO₄ (anh.). La filtración del desecante seguida de evaporación del disolvente a vacío y cromatografía preparativa HPLC (hexano:AcOEt, 6:4) condujo a la separación de dos productos.

El primero de ellos, un sólido que pesó 12 mg (20%) se identificó como el compuesto **34**, y presentó las siguientes características físicas y espectroscópicas: p.f. 142-144°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{22} - 13^\circ$ (c 2,7); EM *m/e* 250,1561(M⁺, 19) (C₁₅H₂₂O₃ requiere 250,1563), 232(11), 217(6), 180(23), 177(11), 81(100), y 95(21); IR ν_{\max} 3495, 1745, 1630 y 995 cm⁻¹.

El producto más polar (31 mg, 52%) se identificó como el compuesto **35** y presentó las siguientes características: aceite; $[\alpha]_D^{22} + 62$ (c 6,7); EM *m/e* 250,1558(M⁺, 11) (C₁₅H₂₂O₃ requiere 250,1563), 235(3), 232(19), 217(29), 206(30),

Parte Experimental

120(100), 119(36), 107(29) y 105(51); IR ν_{\max} 3500-3300, 2960-2860, 1755, 1640 y 1000 cm^{-1} .

5.3. Obtención de 1 β -hidroxi-11 β -fenilselenil-5,7 α H,8 β H-eudesm-3-en-8,12-ólido (36).

A una disolución, a -78°C y bajo argón, de LDA preparada de la forma usual a partir de *i*-Pr₂NH (0,012 mL, 0,088 mmoles), *n*-BuLi 1,6 M en hexano (0,054 mL, 0,085 mmol) y THF (0,120 mL), se añadieron 7 mg (0,028 mmoles) del compuesto 34 disueltos en 0,12 mL de THF. La disolución se agitó durante 1 hora a -78°C , y posteriormente se le añadieron, 17 mg (0,085 mmoles) de PhSeCl disueltos en THF (0,24 mL) y HMPA (0,014 mL). Tras dejar agitar una hora mas a -78°C , la mezcla se calentó a -30°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo 0,3 mL de una disolución de HCl aq. 10%. Tras el tratamiento usual y cromatografía sobre silica gel con hexano-AcOEt (6:4) como eluyente, se obtuvieron 8,5 mg (73%) de la fenilselenolactona 36 como un aceite; IR ν_{\max} 3500-3300, 2960-2860, 3075, 1745, 730 y 675 cm^{-1} .

5.4. Obtención de 1 β -hidroxi-5,7 α H,8 β H-eudesma-3,11(13)-dien-8,12-ólido o 8-*epi*-isoivangustina (37).

Una disolución de 8,5 mg (0,021 mmoles) de la fenilselenolactona 36 en 0,220 mL de THF, se enfrió a 0°C y se trató con 0,005 mL de H₂O₂ 30%. La disolución resultante se agitó una hora a temperatura ambiente, y después se vertió sobre salmuera. Tras extraer, secar y concentrar de la forma usual, el residuo se cromatografió sobre silica gel eluyendo con hexano-AcOEt (6:4). De esta forma se aislaron 4 mg (74%) de 8-*epi*-isoivangustina (37) como un sólido que presentó las siguientes características: p.f. 135-137 $^{\circ}\text{C}$ (hexano-éter) (lit.⁷⁰ 135,5 $^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -66 (c 0,01) [lit.⁷⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -50,4 (c 0,41)] ; EM *m/e* 248,1404(M⁺,9) (C₁₅H₂₀O₃ requiere 248,1407), 230(5), 215(4), 178(34), 149(8) y 121(8); IR ν_{\max} 3520, 1745, 1140 y 995 cm^{-1} .

5.5. Obtención de 1 β -hidroxi-11 β -fenilselenil-7 α H,8 β H-eudesm-4-en-8,12-ólido (38).

A partir de 23 mg (0,092 mmoles) del compuesto 35 se obtuvieron 25 mg; (65%) de la fenilselenolactona 38 según el procedimiento empleado en la síntesis del compuesto 36 (ver 5.3).

Compuesto 38: aceite; IR ν_{\max} 3500-3300, 3070, 2960-2860, 1755 y 730 cm^{-1} .

5.6. Obtención de 1 β -hidroxi-7 α H,8 β H-eudesma-4,11(13)dien-8,12-ólido o 8-*epi*-ivangustina (39).

El tratamiento de la fenilselenolactona **38** (17,5 mg, 0,043 mmoles) según el procedimiento descrito para la síntesis de la 8-*epi*-isoivangustina (**37**) (ver 5.4), condujo al aislamiento de 8,5 mg (76%) de 8-*epi*-ivangustina (**39**), un aceite que presentó las siguientes características: $[\alpha]_D^{22}$ -26° (c 0,41) [lit.⁷⁰ $[\alpha]_D^{24}$ $-25,4^\circ$ (c 3,7)] ; EM *m/e* 248,1403(M⁺,14) (C₁₅H₂₀O₃ requiere 248,1407), 230(17), 215(30), 204(44), 189(32), 162(28), 161(21) y 120(100);; IR ν_{\max} 3500-3300, 2960-2840, 1765, 1630 y 1005 cm⁻¹.

**6. SINTESIS DE TORRENTINA,
DIHIDROSANTAMARINA,
DIHIDRORREINOSINA
Y LACTONA SAUSSUREA
A PARTIR DE SANTONINA.**

6. SINTESIS DE TORRENTINA, DIHIDROSANTAMARINA, DIHIDRORREINOSINA Y LACTONA SAUSSUREA A PARTIR DE SANTONINA.

6.1. SINTESIS DE DIHIDROSANTAMARINA .

6.1.1. Obtención de 2,3-di-*o*-nitrofenilselenil-5,7 α H,4,6,11 β H-eleman-6,12-ólido (42).

Sobre una disolución de 35 mg (0,127 mmoles) del diol **41** y 141 mg (0,62 mmoles) de *o*-NO₂C₆H₄SeCN en 1,4 mL de THF-piridina (1:1), se inyectaron 0,195 mL (0,778 mmoles) de *n*-Bu₃P a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón la mezcla se dejó agitando durante 5 horas. Al cabo de este tiempo, se añadió una nueva disolución de *o*-NO₂C₆H₄SeCN (35 mg, 0,15 mmoles) y *n*-Bu₃P (0,048 mL, 0,19 mmoles) en piridina (0,5 mL) y se continuó la agitación durante 20 horas más. Tras eliminar el disolvente a vacío, el residuo se cromatografió sobre sílica gel de la que por elución con CH₂Cl₂ se separaron 60 mg (72%) de un sólido amarillo que fue identificado como el diseleniuro **42**, p.f. 157-158°C (hexano-acetona); IR ν_{\max} 3080, 3060, 2960-2840, 1770, 1590, 11560, 1505, 1330 y 1000 cm⁻¹. Análisis calculado para C₂₇H₃₂N₂O₆Se₂: C 50,79, H 5,05; encontrado: C 50,8, H 5,0.

Por elución posterior con CH₂Cl₂-MeOH (100:1) se aislaron 13 mg (23%) de un aceite amarillo que se identificó como el monoseleniuro **51**. IR ν_{\max} 3540-3300, 2960-2860, 1760, 1580, 1555, 1500, 1330, 1000 y 725 cm⁻¹.

6.1.2. Obtención de 1,2 β -epoxi-5,7 α H,6,11,11 β H-elem-3-en-6,12-ólido (43).

A una disolución de 184 mg (0,288 mmol) del diseleniuro **42** en 7 mL de CH₂Cl₂ a 0°C se añadieron 439 mg (2,16 mmoles) de MCPA y la suspensión resultante se agitó durante 9 días manteniendo la temperatura entre 0-4°C. Al cabo de este tiempo, la mezcla se diluyó en CH₂Cl₂ y la disolución resultante se lavó con NaHCO₃ aq.satd. y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ (anh), y después de filtrar y concentrar, el residuo resultante se cromatografió empleando como eluyente mezclas de hexano-éter de polaridad creciente. De esta forma se obtuvieron por orden de elución 7 mg (10%) de lactona saussurea (**53**), 32 mg (44%) del 1,2-epóxido **43** y 9 mg (11%) del 3,4-epóxido **52**.

Compuesto **43**: sólido, p.f. 145-147°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.⁹³ 145-146°C (hexano-benceno)] ; EM *m/e* 250(M⁺,1), 235(5), 219(2), 151(10), 149(21), 147(11), 137(15)), 121(30) y 107(38); IR ν_{\max} 3060, 2960-2860, 1765, 1630, 1010, 890, 860 y 800

Parte Experimental

cm⁻¹.

Compuesto **52**: sólido, p.f. 109-110°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.⁹³ 112-113°C (hexano-benceno)]; EM *m/e* 250(M⁺,1), 235(15), 221(3), 207(3), 193(7), 181(12), 167(16), 149(27), 137(20) y 123(33); IR ν_{\max} 3100, 2980-2880, 1770, 1015, 995 y 810 cm⁻¹.

6.1.3. Obtención de 5,7 α H,6,11 β H-elema-1,3-dien-6,12-ólido o lactona saussurea (**53**).

Una disolución de 26 mg (0,041 mmoles) del diseleniuro **42** en 0,3 mL de THF se enfrió a 0°C y se trató con 0,045 mL (0,396 mmoles) de H₂O₂ al 30%. La mezcla resultante se dejó agitar durante 20 horas a esta temperatura y posteriormente se extrajo con AcOEt y se filtró a través de una columna corta de silica gel, lo que condujo al aislamiento de 8,8 mg (90%) de la lactona saussurea (**53**) que presentó las siguientes características físicas y espectroscópicas: sólido, p.f. 149-152°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.³³ 149-150°C (hexano)] ; EM *m/e* 234(M⁺,4), 220(2), 219(11), 206(1), 199(1), 177(11), 167(16), 156(74), 149(48), 141(33) y 139(100); IR ν_{\max} 3090, 2980-2880, 1765, 1640, 1005, 1000, 910 y 890 cm⁻¹.

6.1.4. Obtención de 1 β -hidroxi-5,7 α H,6,11 β H-eudesm-3-en-6,12-ólido o dihidrosantamarina (**44**) y 1 β -hidroxi-5,7 α H,6,11 β H-eudesm-4(15)-en-6,12-ólido o dihidrorreinosina (**54**).

Una disolución de 71 mg (0,287 mmoles) de 1,2-epóxido **43** en 4 mL de benceno se trató con 0,081 mL (0,287 mmoles) de BF₃·Et₂O, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras el tratamiento usual, seguido de cromatografía con mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente como eluyente, se separaron 43 mg (59%) del compuesto **44** y 18 mg (25%) de su isómero **54**.

Compuesto **44**: sólido, p.f. 130-132°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.⁹³ 127-128°C (hexano-benceno)]; EM *m/e* 250(M⁺,14), 235(1), 232(1), 222(1), 217(1), 167(35) y 149(100); IR ν_{\max} 3500, 3020, 2980-2830, 1745, 1180, 1125, 1040 y 850 cm⁻¹.

Compuesto **54**: sólido, p.f. 138-139°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.⁹³ 132-134°C (hexano-benceno)]; EM *m/e* 250(M⁺,1), 233(3), 232(19), 217(2), 206(2), 191(3), 177(5), 165(23), 147(14) y 121(33); IR ν_{\max} 3490, 3090, 2960-2840, 1750, 1650, 1150, 1135, 1045, 995 y 890 cm⁻¹.

6.2. SINTESIS DE TORRENTINA.

6.2.1. Obtención de 1 β -*terc*-butildimetilsililoxi-5,7 α H,6,11 β H-eudesm-3-en-6,12-ólido (45).

A una disolución de 70 mg (0,28 mmoles) de dihidrosantamarina (44) en 2,4 mL de DMF se le añadieron 182 mg (1,17 mmoles) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo y 229 mg (3,37 mmoles) de imidazol, y la mezcla resultante se agitó a 35-40°C durante 24 horas. El producto de reacción, extraído con AcOEt de la forma usual, se cromatografió sobre sílica gel de la que se eluyeron con hexano-AcOEt (9:1), 90 mg (88%) del sililéter 45, un sólido que presentó las siguientes características: p.f. 123-126°C (hexano-éter) [lit.¹⁰⁵ 123-125°C (hexano)]; EM *m/e* (IQ, metano): 365 [(M+H)⁺,19], 307 [(M+H)⁺-C₄H₁₀,39], 233(100), 187(27), 158(12) y 157(74); IR ν_{\max} 3025, 2950-2860, 1775, 1250, 1175, 1090, 860, 830 y 770 cm⁻¹.

6.2.2. Obtención de 1 β -*terc*-butildimetilsililoxi-3 α -hidroperoxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-lido (46).

El sililéter 45 (102 mg, 0,281 mmoles) se disolvió en EtOH absoluto (23 mL) y tras añadirle 2,3 mg de azul de metileno, se burbujeó suavemente oxígeno a través de la disolución. El tubo de reacción se sumergió en un baño de agua (termostatado a 17°C por una corriente externa de metanol frío), y se irradió con dos lámparas (OSRAM HQL, 400 W cada una) durante 7 horas, mientras proseguía el burbujeo de O₂.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y, tras disolverla en CH₂Cl₂, se filtró a través de una corta columna de sílica gel eluyendo con AcOEt. La eliminación de este disolvente a presión reducida seguida de cromatografía con mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente condujo al aislamiento de 6 mg (6%) de producto de partida sin reaccionar, 5 mg (5%) la cetona 47 y 65 mg (58%) del hidroperóxido 46.

Compuesto 46: sólido, p.f. 131-133°C (hexano-CH₂Cl₂) [lit.¹⁰⁵ 132-134°C (CH₂Cl₂)]; IR ν_{\max} 3500-3120, 2940-2860, 1790, 1745, 1100, 1030, 985, 830 y 775 cm⁻¹.

6.2.3. Obtención de 1 β -*terc*-butildimetilsililoxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (47).

A una disolución del hidroperóxido 46 (58 mg, 0,147 mmoles) en piridina (0,6 mL) se le añadieron 3 gotas de anhídrido acético, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de AcOEt, se lavó con HCl aq. dil. y salmuera y se dejó secar sobre Na₂SO₄ (anh.). La

Parte Experimental

evaporación del disolvente condujo a 55 mg (99%) de la cetona **47** pura, un sólido blanco que presentó las siguientes características: p.f. 146-148°C (hexano-éter) lit.¹⁰⁵ 148-150°C (hexano-AcOEt)]; EM *m/e* (IQ, metano): 379[(M+H)⁺,39], 321[(M+H)⁺-C₄H₁₀,60], y 247(100); IR ν_{\max} 2945-2850, 1775, 1660, 1610, 1090, 1020, 980, 830 y 770 cm⁻¹.

6.2.4. Obtención de 1 β -*terc*-butildimetilsililoxi-3 β -hidroxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (**48a**).

Una disolución de la cetona **47** (38 mg, 0,101 mmol) en THF (1,3 mL) se trató a 0°C con una suspensión de LiAlH(O-*t*-Bu)₃ (142 mg, 0,50 mmoles) en THF (1,3 mL), dejando agitar la mezcla durante dos horas. El tratamiento usual seguido de cromatografía con mezclas de hexano-acetona de polaridad creciente, condujo al aislamiento de dos productos: el 3 α -alcohol **48b** (9,9 mg, 26%) y el 3 β -alcohol **48a** (24,9 mg, 65%).

Compuesto **48a**: sólido, p.f. 155-157°C (hexano-éter) [lit.¹⁰⁵ 157-158°C (hexano-acetona)]; EM *m/e* (IQ, metano): 363 [(M+H)⁺-H₂O,19], 277(9), 249(100), 231(29) y 175(20); IR ν_{\max} 3500, 2945-2850, 1760, 1085, 1030, 1010, 980, 830 y 730 cm⁻¹.

Compuesto **48b**: aceite; EM *m/e* (IQ, metano): 363 [(M+H)⁺-H₂O, 16], 277(9), 249(100), 231(35) y 175(15); IR ν_{\max} 3520-3300, 2945-2860, 1760, 1250, 1100, 1025, 980, 830 y 770 cm⁻¹.

6.2.5. Obtención de 1 β -*terc*-butildimetilsililoxi-3 β -acetoxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (**49**).

El 3 β -alcohol **48** (28 mg, 0,074 mmoles) se disolvió en 0,25 mL de piridina y a la disolución se le añadieron 0,18 mL de anh. acético y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente se trató y cromatografió de la forma usual, lo que condujo al aislamiento de 28 mg (89%) del acetato **49**, un aceite que presentó las siguientes características: EM *m/e* (IQ, metano): 363 [(M+H)⁺-CH₃COOH,42], 277(11), 249(100), 231(40), 185(17), 157(29) y 117(32); IR ν_{\max} 2950-2860, 1780, 1740, 1250, 1235, 1020, 835 y 770 cm⁻¹. Análisis calculado para C₂₃H₃₈O₅Si: C 65,36, H 9,06; encontrado: C 65,4, H 9,0.

6.2.6. Obtención de 1 β -hidroxi-3 β -acetoxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12- α -ólido o torrentina (50).

20 mg (0,048 mmoles) del compuesto 49 se trataron durante 5 minutos con una disolución en 0,35 mL de THF de 0,18 mmoles de Bu₄NF obtenidos por secado a vacío sobre P₂O₅ durante una noche a partir de 57 mg (0,18 mmoles) de Bu₄NF·3H₂O .

La mezcla de reacción se extrajo de la forma usual y se cromatografió con hexano-éter (4:6) como eluyente, aislándose 14 mg (92%) de un sólido identificado como torrentina (50) y que presentó las siguientes características físicas y espectroscópicas: p.f. 202-204°C (hexano-éter) [lit.¹⁰⁰ 157-159°C (hexano-AcOEt)]; [α]_D²⁴ + 36 (c 0,67); EM *m/e* 308(M⁺,2), 290(0,1), 266(1), 248(100) y 233(16); IR ν_{\max} 3500, 3300-3200, 1780, 2980-2870, 1760, 1705, 1660, 1260, 1240, 1170, 1020 y 980 cm⁻¹. Anal. calcd. para C₁₇H₂₄O₅: C 66,21, H 7,84; encontrado: C 66,2, H 7,8.

7.SINTESIS DE HERBOLIDO E YHERBOLIDO I

7. SINTESIS DE HERBOLIDO E Y HERBOLIDO I.

7.1. SINTESIS DEL HERBOLIDO E.

7.1.1. Obtención de 8 α -hidroxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido o 1,2-dihidroartemisina (55).

190 mg del catalizador de Wilkinson recientemente preparado disuelto en 6 mL de benceno se agitaron a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante una hora, hasta producir un cambio de color desde el rojo al naranja.

Al cabo de este tiempo, se añadieron vía jeringa 860 mg (3,27 mmoles) de artemisina disueltos en 25 mL de benceno-EtOH (1:2). La mezcla se agitó bajo hidrógeno durante 23 horas, al cabo de las cuales se concentró y se cromatografió sobre sílica gel, eluyendo primero con hexano para producir la descomposición y elución del catalizador y posteriormente con Hexano-AcOEt (1:9) obteniéndose 860 mg (100%) de dihidroartemisina **55** con las siguientes características: sólido, p.f. 202-204°C (desc.) (AcO)Et [lit.¹³⁰ 204-205°C (AcOEt)]; $[\alpha]_D^{24} +119^\circ$ (c. 1,1), [lit.¹³⁰ $[\alpha]_D^{25} +96^\circ$ (CHCl₃)]; EM *m/e* 264(M⁺, 23), 249(5), 246(2), 231(5), 208(19), 191(30), 163(28) y 135(24); IR ν_{max} 3460, 2990-2860, 1780, 1640, 1610, 1075 y 1030 cm⁻¹.

7.1.2. Obtención de 3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesma-4,8-dien-6,12-ólido (56).

a) Preparación del triflato de 1,2-dihidroartemisina.

Una disolución que contenía 200 mg (0,76 mmoles) de 1,2-dihidroartemisina (**55**) y 0,17 mL (2,10 mmoles) de piridina en 8 mL de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota durante 30 minutos sobre una disolución, preenfriada a -20°C y bajo atmósfera de argón, de 0,119 mL (1,13 mmoles) de anhídrido triflico en 10 mL de CH₂Cl₂. Tras 15 minutos de agitación a -20°C, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre una mezcla de Na₂SO₄ (anh.) y un poco de K₂CO₃ (anh.), y se filtró y concentró a sequedad para dar 305 mg de un aceite oscuro inestable que, sin purificación adicional, se utilizó en el paso siguiente.

b) Eliminación del triflato de 1,2-dihidroartemisina.

A una mezcla del aceite bruto obtenido en el paso anterior y 460 mg (6,2 mmoles) de Li₂CO₃ se le añadieron bajo atmósfera de argón 10 mL de N,N-dimetilacetamida (DMA), y la suspensión resultante se calentó a 80°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y sobre ella se añadió HCl aq 10%, extrayendo la mezcla resultante con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se sometieron al tratamiento habitual seguido de cromatografía sobre sílice con

Parte Experimental

hexano-AcOEt, lo que condujo a la separación de tres compuestos: el alqueno **56** (96 mg, 53%), acetato de dihidroartemisina (**68**) (57 mg, 23%) y 8-epidihidroartemisina (**69**) (24 mg, 12%).

Compuesto **56**: p.f. 116-117°C (hexano-CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{24} + 41,5^\circ$ (c 0,65); EM *m/e* 246,1256(M⁺, 8) (C₁₅H₁₈O₃ requiere 246,1251), 231(7), 202(47), 175(30), 147(43), 119(37), 105(42) y 91(100); IR ν_{\max} 3050, 2970-2860, 1780, 1660, 1010 y 740 cm⁻¹.

Compuesto **68**: p.f. 140-141°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{24} + 9^\circ$ (c 2,6); EM *m/e* 306,1467(M⁺, 11) (C₁₇H₂₂O₅ requiere 306,1461), 264(16), 146(24), 218(11), 203(10), 190(23), 175(21) y 43(100); IR ν_{\max} 3000-2880, 1775, 1730, 1655, 1620, 1240 y 1035 cm⁻¹.

Compuesto **69**: p.f. 112-114°C (hexano-CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{24} + 29^\circ$ (c 1,3,); EM *m/e* 264,1361(M⁺, 100) (C₁₅H₂₄O₄ requiere 264,1356), 249(7), 246(5), 231(5), 221(7), 208(45) y 190(10); IR ν_{\max} 3400, 2980-2860, 1775, 1650, 1610 y 1040 cm⁻¹.

7.1.3. Obtención de 8,9-β-epoxi-3-oxo-7,8,9αH,6,11βH-eudesm-4-en-6,12-ólido (**57**).

A una disolución, enfriada a 0°C, del alqueno **57** (94 mg, 0,382 mmoles) en 2,7 mL de CH₂Cl₂ se le añadieron 5,4 mL de una disolución 0,09 M de dimetildioxirano en acetona (0,486 mmoles) y se dejó agitar durante 9 horas a 0°C. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo al aislamiento de 100 mg (100%) del 8,9-epóxido **57**, un sólido de p.f. 185-197°C (desc.) (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{24} + 41$ (c 0,78); EM *m/e* 262,1204(M⁺, 18)(C₁₅H₁₈O₄ requiere 262,1200), 247(9), 244(11), 234(9), 216(58), 201(35), 189(43), 161(58) y 91(100); IR ν_{\max} 3020, 2980-2870, 1780, 1665, 1630, 1190, 1230, 1020 y 860 cm⁻¹.

7.1.4. Obtención de 8α-fenilselenil-9β-hidroxi-3-oxo-7αH,6,11βH-eudesm-4-en-6,12-ólido (**58**).

En un matraz de fondo redondo se introdujeron 1,66 g (5,0 mmoles) de difenildiseleniuro 95% y 0,220 g (5,8 mmoles) de NaBH₄ y después de purgar con argón se inyectaron 16 mL de DMF. La disolución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente, aunque calentando suavemente de vez en cuando con un secador.

Al cabo de 2 horas, cuando ya no se observaba evolución de hidrógeno, se añadieron 0,111 mL (1,9 mmoles) de AcOH glacial, 0,550 g (2,1 mmoles) del 8,9-epóxido **57** disueltos en 25 mL de DMF y 0,66 mL (2,2 mmoles) de Ti(*i*-PrO)₄.

La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas, y posteriormente se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. El tratamiento usual

seguido de cromatografía con mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente (75:25 a 60:40) permitió obtener 736 mg (83%) del compuesto **58**, un sólido de p.f. 167-168°C (hexano-AcOEt), $[\alpha]_D^{22} + 73$ (c 1,4); EM *m/e* 422, 420, 418, 417 y 416 (M^+ , 7, 28, 13, 5 y 5), 263 (M^+ -SeC₆H₅, 25), 245(45), 235(28), 234(25), 189(68), 157(87), 123(44) y 77(100); IR ν_{\max} 3560-3300, 3060, 2980-2860, 1780, 1670, 1620, 1580, 1030, 920, 735 y 690 cm⁻¹.

7.1.5. Obtención de 9 β -hidroxi-3-oxo-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (59).

315 mg (0,752 mmoles) del hidroxiseleniuro **58** disueltos en 5 mL de metanol se trataron a resguardo de la luz con 5,5 mL de una suspensión etanólica de níquel Raney desactivado (*c.a.* 3g) durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo el catalizador se filtró haciendo pasar la mezcla de reacción a través de una pequeña columna de sílica gel eluyendo con AcOEt para obtener 167 mg (85%) del compuesto **59**, sólido, p.f. 167-169°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{24} -64$ (c 1,3); EM *m/e* 264, 1361 (M^+ , 66) (C₁₅H₂₀O₄ requiere 164, 1356), 247(2), 246(10), 220(15), 191(14), 175(20), 154(100), 135(39) y 123(53); IR ν_{\max} 3560-3200, 2980-2860, 1775, 1660, 1620 y 1025 cm⁻¹.

7.1.6. Obtención de 3 α ,9 β -dihidroxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (60a) y 3 β ,9 β -dihidroxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (60b).

Sobre una disolución de 20 mg (0,075 mmoles) del compuesto **59** en 2,5 mL de metanol enfriada a 0°C se añadieron en pequeñas porciones 9,4 mg (1,25 moles) de NaBH₄. Al cabo de 5 minutos el exceso de NaBH₄ se destruyó añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con AcOEt y se lavó con salmuera hasta neutralidad. Después de secar sobre MgSO₄ (anh.) y concentrar a vacío la mezcla se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (7:3) obteniéndose por orden de elución 12,8 mg (64%) del β -alcohol **60b** y 4,1 mg (20%) del α -alcohol **60a**.

Compuesto **60b**: sólido, p.f. 177-179°C (hexano-CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{24} -31^\circ$ (c 0,45); EM *m/e* 266, 1518 (M^+ , 98) (C₁₅H₂₂O₄ requiere 266, 1512), 264(77), 251(38), 248(100), 233(28), 204(34), 193(27) y 175(36); IR ν_{\max} 3540-3120, 1990-1860, 1760, 1640, 1030, 1000 y 980 cm⁻¹.

Compuesto **60a**: aceite; $[\alpha]_D^{24} +44^\circ$ (c 1,1); EM *m/e* 266, 1518 (M^+ , 11) (C₁₅H₂₂O₄ requiere 266, 1512), 264(32), 249(23), 248(100), 233(7), 220(7), 204(34) y 189(91); IR ν_{\max} 3540-3200, 2980-2880, 1780, 1665, 1020 y 980 cm⁻¹.

7.2. SINTESIS DEL HERBOLIDO I.

7.1.7. Obtención de 3,3-etanoditio-9 β -hidroxi-7 α H,6,11 β H-eudesm-4-en-6,12-ólido (61).

A una disolución de 111 mg (0,42 mmoles) del compuesto **59** y 0,25 mL (3,07 mmoles) de etanoditiol 99% en 1,5 mL de AcOH glacial se le añadieron 0,030 mL de BF₃·Et₂O y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Al cabo de este tiempo la mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con NaHCO₃ aq. satd. y salmuera hasta neutralidad. Tras secar sobre MgSO₄ (anh.), filtrar y concentrar se obtuvo un residuo que por cromatografía con hexano-AcOEt (35:65) como eluyente permitió aislar 135 mg (94%) del correspondiente tiocetal **61**, un sólido de p.f. 181-182°C (hexano-AcOEt); [α]_D²⁴ +55 (c 1,3); EM *m/e* 340,1166(M⁺,100) (C₁₅H₂₄O₃S₂ requiere 340,1161), 322(1), 312(12), 280(58), 262(3) y 247(12); IR ν_{\max} 3580-3300, 2980-2880, 1760 y 1030 cm⁻¹.

7.2.2. Obtención de 9 β -hidroxi-6,11 β H,7 α H-eudesm-4-en-6,12-ólido (62).

A una disolución de 122 mg (0,357 mmoles) del tiocetal **61** en 1,2 mL de metanol se le añadieron 3 mL de Ni Raney W-2 (*c.a.* 1,7 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos tras lo cual, el catalizador se eliminó por filtración a través de una pequeña columna de sílica gel. La evaporación del disolvente a vacío seguida de cromatografía con hexano-AcOEt (35:65) como eluyente condujo al aislamiento de 80 mg (89%) del compuesto **62**, un aceite que presentó las siguientes características: [α]_D²⁴ +25° (c 0,85); EM *m/e* 250,1568 (M⁺,38) (C₁₅H₂₂O₃ requiere 250, 1563), 232(22), 217(20), 206(100), 189(22), 178(22) y 137(52) ; IR ν_{\max} 3580-3200, 2960-2820, 1780, 1040 y 990 cm⁻¹.

7.2.3. Obtención de 5 α ,9 β -dihidroxi-6,11 β H,7 α H-eudesm-4(15)-en-6,12-ólido (63).

Una disolución de 83 mg (0,332 mmoles) del compuesto **62** y 3 mg de azul de metileno en 34 mL de etanol absoluto termostataada a 17°C fue irradiada con dos lámparas Osram HQL de 400 W cada una durante 15,5 horas mientras se hacía burbujear oxígeno a su través. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se concentró y se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (1:1) obteniéndose 18 mg (21%) del producto de partida y 60,1 mg (64%, 80% respecto producto consumido) de una mezcla que contenía cuatro hidroperóxidos.

57 mg de la mezcla anterior disueltos en 3,5 mL de acetona se trataron con 55 mg de trifenilfosfina. Al cabo de 20 minutos la mezcla se concentró y se cromatografió sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente obteniéndose 29,3 mg de una mezcla de los compuestos **63** y **64**, 11,8 mg (13,3%, 17% respecto producto consumido) del producto **65** y 4,5 mg (5%, 6% respecto producto consumido) del producto **66**.

La mezcla de los productos **63** y **64** se separó por cromatografía preparativa de HPLC preparativa (hexano AcOEt) obteniéndose 23 mg (25%, 31% respecto producto consumido) de **63** y 5 mg (6%, 7% respecto producto consumido) del producto **64** ligeramente impuro.

Compuesto **63**: sólido, p.f. 200-201°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{24} + 192$ (c 1,9); EM m/e 266,1518 (M^+ , 100) ($C_{15}H_{22}O_4$ requiere 266,1512), 248(6), 233(5), 220(4), 205(8), 193(8) y 175(9); IR ν_{max} 3580-3200, 2980-2860, 1760, 1640, 1010 y 900 cm^{-1} .

Compuesto **65**: Aceite, $[\alpha]_D^{24} + 32$ (c 0,6), EM m/e 266,1518 (M^+ , 7) ($C_{15}H_{22}O_4$ requiere 266,1512), 248(27), 233(5), 215(7), 204 (17), 187(4) y 175(6); IR ν_{max} 2600-3180, 2960-2880, 1760, 1650, 1000.

Compuesto **64**: Aceite; IR ν_{max} 3560-3200, 2980-2840, 1760, 1640 y 1010.

Compuesto **66**: Aceite; IR ν_{max} 3560-3200, 2980-2880, 1765, 1750 y 1020.

**RESUMEN Y
CONCLUSIONES**

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.- El compuesto **6a** ha demostrado ser un intermedio clave en la síntesis de diversos 8,12-elemanólidos y 8,12-eudesmanólidos.

Dicho compuesto **6a** ha sido obtenido mediante dos procedimientos diferentes. Uno partiendo de artemisina (**1**) que supone la eliminación reductiva del grupo oxigenado en C₆ y otro partiendo de santonina (**2**) que implica la transferencia de funcionalidad desde C₆ a C₈ en un procedimiento más corto y con mejores rendimientos que el propuesto por Yamakawa.

2.- A partir de **6a** se han sintetizado los siguientes productos naturales: El elemanólido **20** y los eudesmanólidos isoalloalantolactona (**27**), isoalantolactona (**31**), *8-epi*-isoivangustina (**37**) y *8-epi*-ivangustina (**39**).

3.- Se ha sintetizado el 6,12-eudesmanólido torrentina (**50**) a partir de santonina. Como productos paralelos de esta secuencia se han obtenido también los eudesmanólidos dihidrosantamarina (**44**), dihidrorreinosina (**54**) y el elemanólido lactona saussurea (**53**).

4.- Los datos espectroscópicos de los productos sintéticos mencionados en los apartados 2 y 3 coinciden con los descritos en la bibliografía para los productos naturales.

5.- La transformación de la agrupación 3-oxoeudesmano en la agrupación divinílica característica de los elemanos se ha llevado a cabo, tanto para los 8,12-ólidos como para los 6,12-ólidos, empleando el procedimiento descrito por Grieco, que implica reacción de Shapiro, ozonólisis y eliminación del 2,3-dihidroxelemano.

6.- Se ha estudiado la reacción de 2,3-dihidroxeleman-6,12-ólidos y 2,3-dihidroxeleman-8,12-ólidos con *o*-NO₂-PhSeCN y *n*-Bu₃P con los siguientes resultados: Los 8,12-elemanólidos reaccionan para dar el 2,3-diseleniuro exclusivamente, mientras que los 6,12-elemanólidos requieren mayores excesos de reactivos y conducen al 2,3-diseleniuro acompañado de cierto porcentaje del 2-seleniuro.

7.- Se ha desarrollado un procedimiento para la obtención de 1,2-epoxielemanos tales como **33** y **43** por tratamiento de los correspondientes 2,3-diseleniuros con MCPA. Se ha observado que la relación 1,2-epóxido/3,4-epóxido es mayor en los productos con el cierre del anillo lactónico por C₆ que en los que poseen el cierre del anillo lactónico por C₈, y en ambos casos la proporción es mayor que la obtenida por epoxidación directa de los correspondientes compuestos divinílicos.

8.- Se ha estudiado la ciclación de 1,2-epoxielemanos para dar 1-hidroxeudesmanos insaturados, observándose que en los 6,12-ólidos se obtiene como producto mayoritario el compuesto con el doble enlace entre C₃-C₄ acompañado del compuesto con el doble enlace exocíclico C₄-C₁₅, mientras que en 8,12-ólidos se obtiene

Resumen y conclusiones

como producto mayoritario el que posee el doble enlace tetrasustituído entre C4-C5 acompañado del producto con el doble enlace C3-C4.

9.- La formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona (*trans*) en los compuestos **18**, **37** y **39** se llevó a cabo por α -fenilselenilación seguida de eliminación, mientras que la formación de la agrupación α -metilen- γ -lactona (*cis*) en los compuestos **20**, **27** y **31** requiere saponificación y mesilación de las correspondientes α -fenilselenil- γ -lactonas (*trans*) seguida de eliminación.

10.- Se ha desarrollado una secuencia para la transferencia de funcionalidad desde C8 a C9 en la artemisina (**1**) cuyos pasos clave son la epoxidación estereoselectiva del doble enlace C8-C9 con dimetildioxirano y la apertura regioselectiva del epóxido formado con fenilselenolato sódico.

11.- Se ha aplicado esta secuencia a la síntesis de los 9-hidroxiudesman-6,12-ólidos Herbólido E y Herbólido I, encontrándose que los datos espectroscópicos de los compuestos sintéticos no coinciden con los datos de los productos naturales, por lo que las estructuras propuestas para estos compuestos merecen una revisión.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- N.H. Fischer. *Fortschr.Chem.Org.Natursch.* **1980**, 38, 47.
- 2.- B.M. Fraga. *Nat.Prod.Reports* **1985**, 147; **1986**, 270; **1987**, 473; **1988**, 497; **1990**, 61 y **1990**, 515.
- 3.- T.K. Devon y A.I. Scott. "Handbook of naturally occurring compounds" Vol. II. Terpenes. New York, Academic Press 1972.
- 4.- T.A. van Beek y A.E. de Groot. *Rec.Trav.Chim. Pays Bas* **1986**, 105, 513.
- 5.- O. Sticher. *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*. Proceedings of the First International Congress on Medicinal Plant Research, Section A, pag 157-176 . Ed H. Wagner y P. Wolff. Springer Verlag Berlin 1977.
- 6.- H. Wagner y A. Proksch. *Economic and Medicinal Plant Research*, Ed. H Wagner, H. Hikino y N.R. Farnsworth. Pag 121-123. Academic Press.London 1985.
- 7.- a) I. Fernández, B. García, F.J. Grancha y J.R. Pedro. *Phytochemistry* **1989**, 28, 2405 b) L. Cardona, B. García. J.R. Pedro y J.F. Sinisterra *Phytochemistry* **1989**, 28, 1264. c) L. Cardona, I. Fernández, J.R. Pedro y B. Pérez. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2331.
- 8.- a) M. Arnó, B.García, J.R. Pedro y E. Seoane. *Tetrahedron* **1984**, 40, 5243. 8b) I. Fernández, B. García y J.R. Pedro. *Tetrahedron* **1987**, 43, 805. c) L. Cardona, I. Fernández, B. García y J.R. Pedro. *J.Nat.Prod.* **1990**, 53, 1042.
- 9.- a) C.H. Heathcock. "The total Synthesis of Natural Products" Ed. J. Apsimon. Wiley Interscience: New York 1973. Vol. 2, capitulo 2. b) C.H. Heathcock, S.L. Graham, M.C. Pirrung, F. Plavac y C.T. White. "The total Synthesis of Natural Products" . Ed. J.Apsimon. Wiley Interscience: New York 1983.Vol. 5.
- 10.- K. Yamakawa, K. Nishitani, A. Murakami y A. Yamamoto. *Chem Pharm.Bull.* **1983**, 31, 3397.
- 11.- K. Yamakawa y K. Nishitani. *J.Org.Chem.* **1976**, 41, 1256.
- 12.- a) J.A. Marco, M.Arnó y M.Cardá. *Can.J.Chem.* **1987**, 65, 630.b) J.A. Marco y M. Cardá. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2523.
- 13.- a) H.O. House. "Modern Synthetic Reactions" 2nd ed. Edit. R. Breslow, W.A. Benjamin, New York (1972), pag 158-162. b) W. Carruthers. "Some Modern Methods of Organic Synthesis" 2nd ed. Cambridge, University Press (1978, pag. 435-438).
- 14.- E.Piers y K.F. Cheng. *Can.J.Chem.* **1958**, 46, 377.
- 15.- a) E.J. Corey y A. Venkateswarlu. *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, 94, 6190. b) H. Hosada, D.K. Fukushima y J. Fisman, *J.Org.Chem.* **1973**, 38, 4209.
- 16.- M. Nishikawa, K. Morita y H.Hagiwara. *Yakugaku Zasshi* **1955**, 75, 1199 [Chem. Abstr. **1956**, 50, 8541i].
- 17.- J.H. Fried, G.E. Arth y L.H. Sarett. *J.Am.Chem.Soc.* **1959**, 81, 1235.
- 18.- E.J. Corey y A.G. Hortman. *J.Am.Chem.Soc.* **1965**, 87, 5736.

Bibliografía

- 19.- W.G. Dauben, M. Lorber y D.S. Fullerton. *J.Org.Chem.* 1969, 34, 3587.
- 20.- D.L. Roberts, R.A. Heckman, B.P. Hege y S.A. Bellin. *J.Org.Chem.* 1968, 33, 3566.
- 21.- C. Paulmier. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*. Ed. J.E. Baldwin. Pergamon Press. Oxford 1986.
- 22.-a) B. Chabaud y K.B. Sharpless *J.Org.Chem.* 1979, 44, 4202. b) M.A. Warpwhoski, B. Chabaud y K.B. Sharples *J.Org.Chem.* 1982, 47, 2897.
- 23.- F. Bohlmann, L. Dutta. *Phytochemistry* 1979, 18, 1228.
- 24.- F. Bohlmann, J. Jakupovic, L. Hartorno, R.M. King y H. Robinson *Phytochemistry* 1985, 24, 1100.
- 25.- J. Jakupovic, V. Castro y F. Bohlmann. *Phytochemistry* 1987, 26, 451.
- 26.- L.P. Nikinova y G.K. Nikinov. *Khim.Prir.Soedin.* 1970, 6, 508.
- 27.- F. Bohlmann y L. Dutta. *Phytochemistry* 1979, 19, 847.
- 28.- A.L. Okuwade y D.F. Wiemer. *Phytochemistry* 1985, 24, 1119.
- 29.- D. Friedrich y F. Bohlmann. *Tetrahedron* 1988, 44, 1369.
- 30.- W.K. Honwad, E. Siskovic y A.S. Rao. *Tetrahedron* 1967, 19, 1061.
- 31.- M. Ando, K. Tajima y K. Takase. *J.Am.Chem.Soc.* 1983, 105, 520.
- 32.- A.S. Vadja y A.S. Rao. *Indian J.Chem.* 1969, 7, 307.
- 33.- P.A. Grieco y M. Nishizawa. *J.Org.Chem.* 1977, 10, 1717.
- 34.- P. Hodge y M.N. Khan. *J.Chem.Soc.Perkin Trans I* 1975, 809.
- 35.- E.J. Taylor y C. Djerassi. *J.Am.Chem.Soc.* 1976, 98, 2275.
- 36.- F. D'Onofrio y A. Scettri *Synthesis* 1985, 1159.
- 37.- G.G. Hazen y D.W. Rosenburg. *J.Org.Chem.* 1964, 29, 1930.
- 38.- T. Kawabata, P.A. Grieco, H. Sham, H. Kim, J.Y. Jaw y S. Tu. *J.Org.Chem.* 1987, 52, 3346.
- 39.- R.H. Shapiro. *Organic Reactions* (edit. W.G. Dauben) Wiley and sons, New York (1976) Vol 22, pag 405.
- 40.- P.A. Grieco, T. Oguri y S. Gilman. *J.Am.Chem.Soc.* 1980, 102, 5886.
- 41.- K.J. Kolonko y R.H. Shapiro. *J.Org.Chem.* 1978, 43, 1405.
- 42.- P.A. Grieco y M. Miyashita. *J.Org.Chem.* 1974, 39, 120.
- 42.- R.L. Cargill y B.W. Wrigt. *J.Org.Chem.* 1975, 40, 120.
- 43.- W.S. Johnson, J.C. Collins, R. Pappo, M. Rubin, P.J. Kropp, W.F. Johns, J.E. Pike y W.R. Bartman. *J.Am.Chem.Soc.* 1975, 77, 1712.
- 44.- P.M. McMurry y K. Abe. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1713.
- 45.- H. Hayashi, K. Nakanishi, C. Brandon y J. Marmur. *J.Am.Chem.Soc.* 1973, 95, 8749.
- 46.- W. Carruthers. *Some Modern Methods in Organic Synthesis*. Cambridge University Press. Cambridge 1971.
- 47.- M. Sevrin, W. Dumont, L. Hevesi y A. Krieff. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2647.
- 48.- R.D. Clark y C.H. Heathcock. *J.Org.Chem.* 1976, 41, 1396.
- 49.- P.A. Grieco, S. Gilman y M. Nishizawa. *J.Org.Chem.* 1976, 41, 1485.
- 50.- P.A. Grieco, J.Y. Jaw, D.A. Claremon y K.C. Nicolaou. *J.Org.Chem.* 1981, 46, 1215.

- 51.- D.L.J. Clive. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1049.
- 52.- H.J. Reich, S. Wollowitz, J.E. Trend, F. Chow y D.F. Wendelborn. *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 1697.
- 53.- K.B. Sharpless y M.W. Young. *J.Org.Chem.* **1975**, *40*, 947.
- 54.- A. Toshimitsu, H.Owada, S. Uemura y M. Okano. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5037.
- 55.- A.G. Greene, J. Muller y G. Ourisson. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2489.
- 56.- P.A. Grieco y J.J. Reap. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1097.
- 57.- M. Ando, K. Tajima y K. Takase. *J.Org.Chem.* **1983**, *48*, 1210.
- 58.- K.Yamakawa, K. Nishitani y A. Murakami. *Chem.Pharm.Bull.* **1983**, *31*, 3411.
- 59.- K.B. Sharpless, R.F. Lauer y A.Y. Teranishi. *J.Am.Chem.Soc.* **1973**, *95*, 6137.
- 60.- A.B. Smith III y E.R. Richmond. *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*, 575.
- 61.- O. Mitsunobu y M. Eguchi. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1971**, *44*, 3427.
- 62.- T. Kurihara, Y. Nakahima y O. Mitsunobu. *Tetrahedron. Lett.* **1976**, *28*, 2458.
- 63.- O. Achmatowicz y G. G. Grynkiewicz. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4179.
- 64.- J.B. Hendrickson y S.M. Schwartzman. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 277.
- 65.- P. Lansbury y J. Vacca. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2797.
- 66.- M. Schaeffer, P. Tarlaga, J.L. Stampf y C. Benezra. *Contact Dermatitis* **1990**, *22*, 32.
- 67.- B.F. Abeysekera, Z. Abramowski y G.H.N. Towers. *Biochem.Syst.Ecol.* **1985**, *13*, 365.
- 68.- A.K. Picman. *Phytoprotection* **1988**, *69*, 65.
- 69.- M. Streibl, J. Nawrot y V. Herout. *Biochem.Syst.Ecol.* **1983**, *11*, 381.
- 70.- F. Bohlmann, P.K. Mahanta, J. Jakupovic, R.C. Rastogi y A.A. Natu. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1165.
- 71.- a) H. Minato e I. Horibe. *J.Chem.Soc. (C)*. **1967**, 1575. b) R.B. Miller y R.D. Nash. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2961. c) J.L. Cooper y K.E. Harding. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3321. d) P.A. Wender y L.J. Letendre. *J.Org.Chem.* **1987**, *45*, 367.
- 72.- B. Kaur y P.S. Kalsi. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2007.
- 73.- H. Greger, C. Zdero y F. Bohlmann. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 891.
- 74.- M. Niwa, S. Iguchi y S. Yamamura. *Bull.Chem.Soc.Japan* **1976**, *49*, 3145.
- 75.- M.A. Schwartz, J.D. Crowell y J.H. Musser. *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, *94*, 4361.
- 76.- W.R. Bamford, T.S. Stevens. *J.Chem.Soc.* **1952**, 4735.
- 77.- D.C. Humber, A.R. Pinder y R.A. Williams. *J.Org.Chem.* **1967**, *32*, 2335.
- 78.- J. Sicher. *Angew.Chem.* **1972**, *84*, 177.
- 79.- Josep Enric Giménez i Miralles. *Tesi de Llicenciatura*, València **1991**.
- 80.- L.P.L. Piacenza. *J.Org.Chem.* **1977**, *42*, 3778.
- 81.- W. Cocker y T.B.H. McMurry. *J.Chem.Soc* **1956**, 4549.
- 82.- F.J. McQuillin, J.D. Parrack. *J.Chem.Soc.* **1956**, 2973.
- 82.- U. Zehavi. *J.Org.Chem.* **1975**, *40*, 3870.
- 83.- P.J. Kropp. *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, *88*, 4091.
- 84.- J.A. Marshall, R.D. Carroll. *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, *88*, 4092.
- 85.- J.A. Marshall y M.T. Pike. *J.Org.Chem.* **1968**, *33*, 435.

Bibliografía

- 86.- P.J. Kropp y H.J. Krauss. *J.Am.Chem.Soc.* **1967**, *58*, 5199.
- 87.- F.Bohlmann, C. Zdero, J. JaKupovic, H. Robinson y R.M. King. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2239.
- 88.- F.Bohlmann, C. Zdero, R.M. King y H. Robinson. *Phytochemistry* **1982**, *21*,2329.
- 89.- F. Bohlmann, G.W. Ludwing, J. Jakupovic, R.M. King y H. Robinson. *Liebigs Ann.Chem.* **1984**, 228.
- 90.- J. Jakupovic, A. Schuster, F. Bohlmann, R.M. King y N.S. Lander. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3181.
- 91.- K. Yamakawa, T. Tominaga y K. Nishitani. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *47*, 4137.
- 92.- M. Ando, A. Akahane y K. Takase. *Bull.Chem.Soc. Japan* **1978**, *51*, 283.
- 93.- N.S. Bankar y G.H. Kulkarni. *Indian J.Chem.* **1975**, *13*, 744.
- 94.- M. Ando, A. Akahane y K. Takase, *J.Chem.Soc.Japan* **1981**, *53*, 283.
- 95.- L.F. Fieser. *Steroids*. Reinhold Publishing co. Pag 276. New York 1959.
- 96.- A.S. Rao, S.K. Paknikar y J.G. Kirtane. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323.
- 97.- a)D.R. Adams y S.P. Bhatnagar. *Synthesis* **1977**, 61. b) H.M.R. Hoffmann. *Angew.Chem.Int. ed.* **1969**, *8*, 556.
- 98.- M. Ando y K. Takase. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2785.
- 99.- J. Delgado, J.A. Marco, J.R. Pedro, J.Sánchez, J.M. Sendra y E. Seoane. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1523.
- 100.- J.A. Marco, J.F. Sanz y M. Carda. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2505.
- 101.- K. Yamakawa y K. Nishitani. *Chem.Pharm.Bull.* **1976**, *24*, 2810.
- 102.- R.S. Harapanhalli. *J.Chem.Soc. Perkin trans I* **1978**, 2633.
- 103.- M. Miyashita, T. Suzuki y A. Yoshikoshi. *Chemistry Letters* **1987**, 2387.
- 104.- F.S. El-Feraly, D.A. Benigni y A.T. McPhail. *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 355.
- 105.- A.G. González, A. Galindo, H. Mansill, V.H. Kesternich, J.A. Palenzuela y M. López. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6750.
- 106.- G. Xie, L. Xu, J. Hu, W. Hou y F. Tao. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2967.
- 107.- G. Balme, M. Malacria y J. Goré. *J.Chem.Res. (M)* **1981**, 2869.
- 108.- P.A. Bartlett y L.A. McQuaid. *J.Am.Chem.Soc.* **1984**, *106*, 7854.
- 109.- L.A. Arias, S. Adkins, C.J. Nagel y R.D. Bach. *J.Org.Chem.* **1983**, *48*, 888.
- 110.- R.P. Heggs y B. Ganem. *J.Am.Chem.Soc.* **1979**, *101*, 2484.
- 111.- T.H. Greene. *Protective groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience. New York 1981.
- 112.- S.K. Chaudhary y O. Hernández. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99.
- 113.- T.V. Lee, S.M. Roberts, M.J. Dimsdale, R.F. Newton, D.K. Rainey y C.F. Webb. *J.Chem.Soc. Perkin Trans I* **1176**, 1978.
- 114.- D.R. Kelly, S.M. Roberts y R.F. Newton. *Synthetic Comm.* **1979**, *9*, 295.
- 115.- R.F. Newton, D.P. Reynolds, M.A.W. Finch, D.R. Kelly y S.M. Roberts. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1398.
- 116.- T. Yamamoto, T. Hayama, T. Katsuki y M. Yamaguchi. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6329.

Bibliografía

- 117.- J.D. Coyle. *Introduction to Organic Photochemistry*. John Wiley & Sons. Chichester 1986.
- 118.- R. Segal, L.Eden, A.Danin, M. Kaiser y H. Duddeck. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2954.
- 119.- R. Segal, L.Eden, A.Danin, M. Kaiser y H. Duddeck. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1381.
- 120.- R. Segal, I. Feuerstein y A. Danin. *Biochem.Syst.Ecol.* **1987**, *15*, 411.
- 121.- R. Segal, S. Sokoloff, B. Haran, D.V. Zaitschek y D. Lichtenberg. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1237.
- 122.- M. Gordon, D. van Derveer y L.M. Zalkow. *J.Nat.Prod.* **1981**, *44*, 432.
- 123.- D.G. Morris. *Chem.Soc.Rew.* **1982**, *11*, 397.
- 124.- V.V. Kane, V. Singh, A. Martin y D.L. Doyle. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 345.
- 125.- H.J. Reich, I.L. Reich y J.M. Renga. *J.Am.Chem.Soc.* **1973**, *95*, 5813.
- 126.- D.P. Roelofsen y H. van Bekkum. *Rec.Trav.Chim. Pays Bass* **1972**, *91*, 605.
- 127.- W.A. White y H. Weingarten. *J.Org.Chem.* **1967**, *32*, 213.
- 128.- E.J. Corey y D. Enders. *Chem.Ber.* **1978**, *111*, 1337.
- 129.- T. Nakai y T. Mimura. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *6*, 531.
- 130.- M. Carda, M. Arnó y J.A. Marco. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3655.
- 131.- D. Edwards y J.B. Stenlake. *J.Chem.Soc* **1954**, 3272.
- 132.- C.D. Beard, K. Baum y V. Grakauskas. *J.Org.Chem.* **1973**, *38*, 3673.
- 133.- P.A. Grieco, D.L. Flynn y R.E. Zelle. *J.Am.Chem.Soc.* **1984**, *106*, 6414.
- 134.- P.N. Confalone, I.D. Kulesha y M.R. Uskokovic. *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 1030.
- 135.- H.R. Nace. *J.Am.Chem.Soc.* **1959**, *81*, 5428.
- 136.- R.K. Crossland y K.L. Servis. *J.Org.Chem.* **1970**, *35*, 3195.
- 137.- G.M. Whitesides y H.L. Mitchell. *J.Am.Chem.Soc.* **1969**, *91*, 5386.
- 138.- H.C. Brown y P.J. Geoghegan. *J.Org.Chem.* **1970**, *35*, 1844.
- 139.- F.G. Bordwell y M.L. Douglas. *J.Am.Chem.Soc.* **1970**, *88*, 993.
- 140.- A. Messeguer, F. Sánchez Baeza, J. Casas y B.D. Hammock. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1291.
- 141.- A. Ookawa, H. Hiratsuka y K. Soai. *Bull.Chem.Soc.Jpn* **1987**, *60*, 1813.
- 142.- K.B. Sharples y M.F. Lauer. *J.Am.Chem.Soc.* **1973**, *95*, 2673.
- 143.- A. Cravador y A. Krief. *Tetrahedron. Lett.* **1981**, *22*, 2491.
- 144.- J.C. Mullis y P.W. Weber. *J.Org.Chem.* **1983**, *47*, 2873.
- 145.- H.B. Merayala y B. Frei. *Helvetica.Chim.Acta.* **1986**, *69*, 415.
- 146.- G.O. Spessard, A.R. Ritter, D.M. Johnson y A.M. Montgomery. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 655.
- 147.- M. Caron y K.B. Sharpless. *J.Org.Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- 148.- A.E. Vougioukas y H.B. Kagan. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *28*, 6065.
- 149.- G.H. Posner, D.Z. Rogers, C.M. Kinzing y G.M. Murria *Tetrahedron Lett.* **1975**, *42*, 3597.
- 150.- M. Onaka, K. Sugita, H. Takeuchi y Y. Izumi. *J.Chem.Soc. Chem.Commun.* **1988**, 1173.
- 151.- M. Miyashita, Toshio Suzuki y A. Yoshikosi. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4293.



Bibliografía

- 152.- K.B. Sharpless y R.F. Lauer. *J.Org.Chem.* **1973**, *95*, 2697.
- 153.- M. Miyashita, M. Hoshino y A. Yoshikoshi. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 347.
- 154.- K.C. Nicolaou, G.P. Gasic y W.E. Barnette. *Angew.Chem.Int. Ed.* **1978**, *17*, 293.
- 155.- E.J. Corey, H.L. Pearce, I. Szekely y M. Ishigun. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1023.
- 156.- M. Sevrin, D. Van Ende y A. Krief. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2643.
- 157.- R. Mozingo. *Organic Synthesis coll. Vol 3*, pag 181, Wiley and sons, New York 1955
- 158.- L.F. Fieser y M. Fieser. *Reagents for Organic Synthesis. Vol 1*, pag 727. Wiley and sons. New York 1967.
- 159.- G.R. Pettit y E. van Tamelen. *Organic Reactions* (ed A.C. Cope), Wiley and sons. New York, (1962), *Vol.12*, pag 356.
- 160.- A.E. Green, J.C. Muller y G. Ourisson. *J.Org.Chem.* **1974**, *39*, 186.
- 161.- D.D. Perrin y W.L.F. Armarego. *Purification of Laboratory Chemicals.* Pergamon Press. Oxford 1988.
- 162.- T. Hori y K.B. Sharples. *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 1689.

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Reunido el Tribunal que suscribe, en el día de la fecha, acordó otorgar, por unanimidad, a esta Tesis doctoral de D. GONZALO BLAY LLINARES

la calificación de APTO "CUM LAUDE"

Valencia, a 7 de Julio de 1992

El Secretario,

El Presidente



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

