

TRANSFORMACIONES DE PSEUDOGUAYANOLIDOS

E. Urbina y J. Romo

Contribución N° 264 del Instituto de Química
Recibido, junio 10 de 1968.

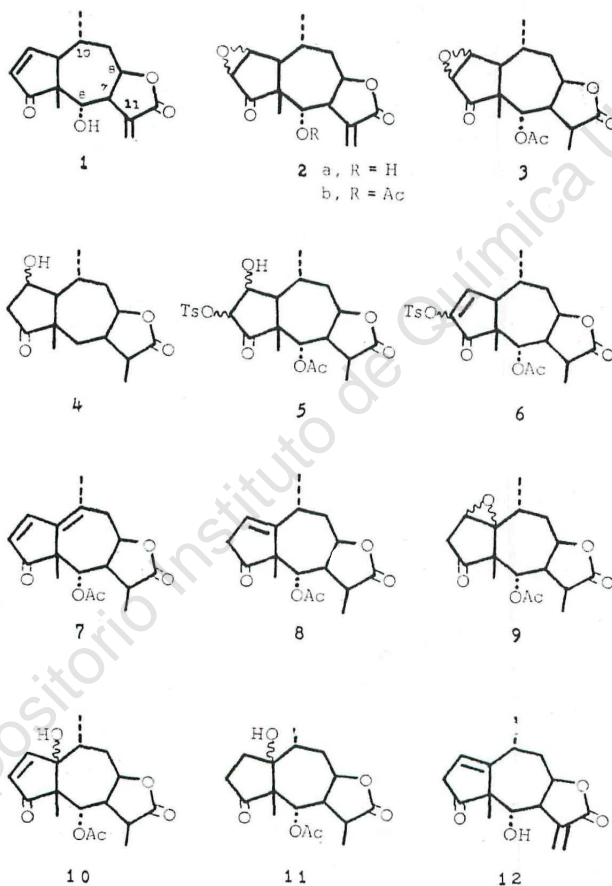
El tratamiento de la helenalina **1** con peróxido de hidrógeno en medio alcalino en condiciones muy bien controladas, produce el epóxido sobre la doble ligadura conjugada con la ciclopentanona respetando la del metileno exocíclico conjugado con la lactona, como fue demostrado por Adams y Herz.¹

Nosotros hemos efectuado la reacción anterior obteniendo el epóxido **2a**, el cual, por acetilación, forma el correspondiente acetato **2b**. La hidrogenación de **2b** en presencia de paladio en carbón, saturó el metileno exocíclico conjugado con la lactona, formando el producto saturado **3**. Este epóxido muestra en el espectro en el infrarrojo una banda ancha en 1750,* que corresponde a la cetona y a los grupos carbonilo de la lactona y del acetato. El espectro de resonancia magnética nuclear, muestra una señal simple en 5.32‡ y tres señales dobles centradas en 4.74 que corresponden, respectivamente, a los protones en C-6 y C-8. Los protones en los átomos de carbono que soportan el epóxido son responsables de dos señales dobles ($J = 2.5$ cps), una centrada en 4.00 que corresponde al hidrógeno en la posición 2 y la otra en 3.39 del protón en C-3. Las señales simples en 1.98 y 1.12 pertenecen al metilo del acetato y al angular, respectivamente. Los metilos secundarios son responsables de dos señales dobles ($J = 7$ cps) centradas en 1.46 y 1.33. La re-

*Las bandas en el infrarrojo (ν) están dadas en cm^{-1}

‡Las señales de rnm están dadas en ppm (δ)

ducción con acetato cromoso del epóxido 3 dio, con bajo rendimiento, el acetato de 2-hidroxihelenalina 4. Su espectro en el infrarrojo muestra una banda en 3 665, que corresponde al oxhidrilo libre y en el espectro de rnm desaparece una señal en 2.38 al equilibrar el producto con óxido de deuterio.



El tratamiento del epóxido 3 con ácido p-toluensulfónico en solución clorofórmica, produce la apertura del epóxido, formando dos p-toluensulfonatos. Se estableció la estructura 5 para el primero, de-

bido a los siguientes datos. El análisis elemental indica una fórmula empírica de $C_{24}H_{30}O_8S$. El espectro en el ultravioleta muestra un máximo en 230 $m\mu$ (ϵ , 10 546). En el infrarrojo muestra una banda de oxhidrilo libre en 3 600. Una banda carbonílica ancha en 1 770 con inflexión en 1 740 corresponde a la γ -lactona, a la ciclopentanona y al grupo acetato. Las dobles ligaduras aromáticas dan una banda débil en 1 600. El espectro de rnm de 5 muestra señales simples en 5.27 (1 H) y en 4.63 (1 H) (protones en C-3 y en C-6), esta última superpuesta sobre una señal múltiple (1 H) (protón en C-8). Tres señales simples en 2.46, 1.88 y 1.10 (9 H) corresponden al metilo aromático, al del acetato y al angular, respectivamente. Dos señales dobles ($J = 7$ cps) centradas en 1.40 y 1.20 pertenecen a los dos metilos secundarios.

El tosilato 5 se deshidrata con facilidad por tratamiento con anhídrido acético y piridina o por acción del cloruro de tionilo en condiciones muy suaves, por lo que el grupo oxhidrilo de 5 está en la posición C-2, β a la cetona.

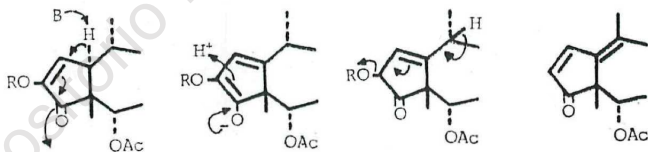
El tosilato 6 analiza para $C_{24}H_{28}O_8S$, (λ max 228, 257, 263, 274 $m\mu$; ϵ , 11 500, 525, 631, 525). Su espectro en el infrarrojo no muestra banda de oxhidrilo libre, tiene una banda en 1 775 que corresponde a la γ -lactona y otra más intensa en 1 740 debida a los carbonilos de la α -tosiloxi-ciclopentenona y del acetato. Una ciclopentenona del tipo de la helenalina I tiene una banda² en 1 700, pero el efecto del grupo éster en la posición α , desplaza la banda hasta 1 740. El espectro en el infrarrojo muestra, además, dos bandas débiles en 1 600 y 1 620, que corresponden a las dobles ligaduras aromáticas y olefínica. El espectro de rnm del tosilato 6 tiene dos señales dobles centradas en 7.88 y 7.37 que pertenecen a los cuatro protones aromáticos del fenilo. El protón vinílico es responsable de una señal simple en 7.43 superpuesta sobre una de las señales dobles. Una señal simple en 5.37 y una múltiple, centrada en 4.73 se asignan a los protones en C-6 y C-8, respectivamente. Tres señales simples en 2.47, 1.91 y 0.96 (9 H) corresponden al metilo aromático, al del acetato y al angular, respectivamente. Dos señales dobles $J = 7$ cps) centradas en 1.45 y 1.22 son las de los dos metilos secundarios.

Los datos espectroscópicos anteriores están de acuerdo con la estructura asignada al p-toluensulfonato 6.

Los dos tosilatos se correlacionaron cuando el producto de deshidratación del tosilato 5 fue idéntico a 6. Por consiguiente, en la reacción del epóxido 3 con ácido p-toluensulfónico, primero se obtiene el tosilato 5 y éste se deshidrata parcialmente para formar el tosilato 6.

Cuando se cromatografió la mezcla de tosilatos 5 y 6 en alúmina básica, se obtuvo el tosilato 5 puro y, además, un producto al que le corresponde la estructura 7 debido a la siguiente evidencia. Analiza para $C_{17}H_{20}O_5$, (λ max 206, 294 $m\mu$; ϵ , 7 400, 12 000). El espectro en el infrarrojo tiene una banda de γ -lactona en 1 780, de acetato en 1 725 y de ciclopentenona en 1 705. Además se observan dos bandas débiles en 1 615 y 1 525 que corresponden a las dos dobles ligaduras olefinicas. El espectro de rnm está de acuerdo con la estructura 7. El sistema AB muestra las señales dobles centradas en 7.97 y 6.08. Una señal doble centrada en 5.32 y una múltiple en 4.56 pertenecen a los protones en C-6 y C-8. La señal múltiple centrada en 2.79 corresponde a los protones en C-7, C-9 y C-11. Las señales simples en 2.07, 1.94 y 1.33 son las del metilo vinílico, del acetato y del metilo angular, respectivamente. La señal doble ($J = 7$ cps) centrada en 1.27 y parcialmente superpuesta sobre el metilo angular se asigna al metilo secundario.

El mecanismo mediante el cual el tosilato 6 se transforma en la dienona 7 en alúmina básica se puede formular en el esquema siguiente:



La dienona 7 se preparó también por epoxidación del acetato de dihidromexicanina 3 8 con ácido m-cloroperbenzoico. El epóxido crudo 9, que resultó de la reacción anterior cuando se intentó purificarlo por cromatografía en alúmina, se transformó en el acetato de 1-hidroxidihidrohelenalina 10. Su espectro en el ultravioleta (λ max 208 $m\mu$; ϵ , 8 800), muestra un fuerte desplazamiento hipocrómico debido al oxhidrilo alílico.^{4, 5} El espectro en el infrarrojo de 10

muestra bandas de oxhidrilo libre en 3 520 y 3 350 y bandas carbonílicas en 1 775, 1 740 y 1 710 que corresponden a la γ -lactona, al acetato y a la ciclopentenona, respectivamente. En el espectro de rnm de **10**, se observan señales dobles ($J = 6$ cps) centradas en 7.30 y 6.38 que corresponden a los protones vinílicos.

La deshidratación del derivado oxhidrilado **10** con ácido fórmico, produjo una dienona que fue idéntica a la obtenida anteriormente del tosilato **6**.

La identidad de las dienonas da otra prueba de que en la helenalina **1** y en la mexicanina **12**, los centros asimétricos en C-5, C-6, C-7 y C-8 poseen la misma orientación.⁶

La hidrogenación del producto **10** dio el producto saturado **11**.

PARTE EXPERIMENTAL*

Epóxido de helenalina 2a.—Se preparó siguiendo el método descrito por Adams y Herz.¹ Se obtuvo con un rendimiento semejante al reportado. La acetilación de **2a** con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente, dio el acetato **2b** con p.f. 187° (reportado,¹ 187.5-188°).

Acetato del epóxido de dihidrohelenalina 3.—Una solución de **2b** (1.22 g) en acetato de etilo (20 ml) se hidrogenó con paladio en carbón al 5% (130 mg) hasta que terminó la absorción de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente hasta volumen reducido; por adición de hexano cristalizó el producto (925 mg); p.f. 187°; $[\alpha]_D -37^\circ$; λ max 1 750 (muy intensa, γ -lactona, acetato y ciclopentenona).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{22}O_6$: C, 63.34; H, 6.88; O, 79.78

Encontrado: C, 63.22; H, 6.93; O, 79.67.

Acetato de 2-hidroxitetrahidrohelenalina 4.—A una solución de cloruro crómico (3 g) en agua (5 ml) y ácido acético (5 ml) se le agregó zinc en granalla (5 g) pasando corriente de bióxido de carbono. Después de 15 minutos se agregó una solución de **3** (200 mg) en acetona (10 ml) y se dejó 6 h a temperatura ambiente en atmós-

* Ver nota en la pág. 4.

fera de bióxido de carbono. Se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La solución orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de acetona-éter en agujas prismáticas (105 mg), p.f. 217°; $[\alpha]_D +28^\circ$, ν max 3 665 (oxhidrilo libre) y banda intensa con dos picos en 1 775 y 1 750 (γ -lactona, acetato y ciclopentanona).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95; H, 7.46; O, 29.59.
Encontrado: C, 62.77; H, 7.50; O, 29.55.

Tratamiento del epóxido 3 con ácido p-toluensulfónico.—Se disolvieron 600 mg del epóxido 3 y 450 mg de ácido p-toluensulfónico en 20 ml de cloroformo y la solución se reflujo durante 1.5 h; se lavó con solución de bicarbonato de sodio, agua y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de benceno-éter isopropílico dando 250 mg del tosilato 5; p.f. 215°; $[\alpha]_D -72.5^\circ$; λ max 230, 270 $m\mu$; ϵ , 10 546, 676; ν max 3 600 (oxhidrilo libre) y 1 770 (intensa, con inflexión a 1 740, γ -lactona, acetato y ciclopentanona).

Anál. Calc. para $C_{24}H_{30}O_9S$: C, 58.27; H, 6.11; O, 29.13; S, 6.47.
Encontrado: C, 58.14; H, 6.14; O, 29.25; S, 6.45.

De las aguas madres de la cristalización del tosilato 5 se aisló el tosilato 6. La muestra analítica se obtuvo por cristalizaciones repetidas de éter-hexano (60 mg); p.f. 148°; $[\alpha]_D +5^\circ$; λ max 228, 257, 263 y 274 $m\mu$; ϵ , 11 500, 525, 631, 525; ν max 1 775 (γ -lactona), 1 740 (ciclopentanona y acetato), 1 620 y 1 600 (dobles ligaduras olefinicas y aromáticas).

Anál. Calc. para $C_{24}H_{28}O_8S$: C, 60.50; H, 5.92; O, 26.87; S, 6.71.
Encontrado: C, 60.70; H, 6.04; O, 26.89; S, 6.52.

Tratamiento del tosilato 5 con anhídrido acético y piridina.—Una solución del tosilato 5 (100 mg) en anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 ml) se calentó en baño de vapor 15 min y se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se extrajo con

acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con soluciones diluidas de ácido clorhídrico y bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de éter-hexano dando 35 mg de tosilato 6 con p.f. 148°. No dio depresión en el p.f. de la mezcla con el producto obtenido directamente por apertura del epóxido 3. Los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Tratamiento del tosilato 5 con cloruro de tionilo.— A una solución del tosilato 5 (400 mg) en piridina (3 ml) a 5° se le agregó cloruro de tionilo (1 ml) después de 2 min se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se trató como en el caso anterior. Se obtuvieron 290 mg del tosilato 6, p.f. 148°. Identificado con la muestra auténtica por los métodos usuales.

Acetato de dihidrodehidrohelenalina 7.— Cuando se cromatografían en alúmina básica (8 g) las aguas madres (350 mg) de la cristalización del tosilato 5 (que contienen al tosilato 6) se obtuvieron fracciones cristalinas eluidas con benceno-hexano en diferentes proporciones. Se combinaron y cristalizaron de acetona-hexano dando 80 mg de dienona con p.f. 195-197°; $[\alpha]_D -19^\circ$; λ max 294 m μ ; ϵ , 12 000; ν max; 1 780 (γ -lactona), 1 725 (acetato), 1 705 (ciclopentenona), 1 615 y 1 525 (dobles ligaduras olefinicas).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{20}O_5$: C, 67.09; H, 6.62; O, 26.29.
Encontrado: C, 66.84; H, 6.53; O, 26.20.

Acetato de 1-hidroxi-dihidrohelenalina 10.— A una solución de acetato de dihidromexicanina A 8 (1.8 g) en cloroformo (20 ml) se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (1.5 g) y la mezcla se reflujo 1.5 horas. Se lavó la solución clorofórmica con otra de bicarbonato de sodio y luego con agua. Se secó y evaporó a sequedad. El residuo aceitoso (que contenía el epóxido 9) se cromatografió en alúmina (30 g). Las fracciones cristalinas eluidas con benceno se combinaron y cristalizaron de acetona-éter dando 200 mg del producto 10; p.f. 202-203°; $[\alpha]_D -33^\circ$; λ max 208 m μ ; ϵ , 8 800; ν max 3 520 y 3 350 (oxhidrilo libre), 1 775 (γ -lactona), 1 740 (acetato), 1 710 (ciclopentenona), y 1 595 (débil, doble ligadura olefinica).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{22}O_6$: C, 63.34; H, 6.88; O, 29.78.
Encontrado: C, 63.22; H, 6.93; O, 29.71.

Tratamiento con ácido fórmico del producto 10.—Una solución de **10** (1 g) en ácido fórmico (15 ml) se reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se cristalizó de acetona-hexano dando 625 mg con p.f. 195-197°. No da depresión en el p.f. de la mezcla con la dienona **7** y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Hidrogenación de 10.—Una solución de **10** (200 mg) en acetato de etilo (20 ml) se hidrogenó con paladio en carbón al 5% (60 mg) hasta que terminó la absorción de hidrógeno. Se filtró la solución y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de cloroformo-éter dando 120 mg del producto **11** con p.f. 203°; $[\alpha]_D -6^\circ$; ν max 3 610 y 3 500 (oxhidrilo libre), banda ancha con 2 picos en 1 775 y 1 750 (γ -lactona, acetato y ciclopentanona).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{24}O_6$: C, 62.95; H, 7.46; O, 29.59.

Encontrado: C, 62.87; H, 7.45; O, 29.40.

RESUMEN

La acetilación del epóxido de helenalina **2a** forma el acetato en C-6 **2b**. La hidrogenación de este último tiene lugar en el metileno exocíclico en C-11 produciendo **3**. La reducción posterior con cloruro cromoso da lugar al acetato de 2-hidroxihelenalina **4** en bajo rendimiento. El tratamiento del epóxido **2b** con ácido p-toluensulfónico en cloroformo forma dos tosilatos uno de los cuales **5** se puede convertir por deshidratación en el otro **6**. La eliminación de ácido p-toluensulfónico de **6** para dar lugar a **7** se produce fácilmente en una columna con alúmina básica. La dienona **7** se puede preparar también por epoxidación del acetato de dihidromexicanina **A 8**. La transposición del epóxido resultante **9** en una columna de alúmina básica forma el producto **10** el cual por deshidratación con ácido fórmico da lugar a la dienona **7**. Se presentan datos que permiten establecer la misma orientación de los centros asimétricos en C-5, C-6, C-7 y C-8 en la helenalina **1** y en la mexicanina **A 12**.

ABSTRACT

Acetylation of the epoxide of helenalin, **2a**, affords the C_6 acetate **2b**. Hydrogenation of the latter occurs at the (C_{11}) exocyclic

methylene, forming 3. Further reduction of this with chromous acetate produces the acetate of 2-hydroxylenalin 4 in low yields. Treatment of the epoxide 2b with p-toluenesulfonic acid in chloroform yields two tosylates, one of which 5, is convertible to the other 6 by dehydration. The detosylation of 6 to 7 occurs readily on a basic alumina column; 7 may also be prepared via epoxidation of dihydromexicanin A acetate 8. The crude epoxide 9 forms 10 on attempting its purification. Furthermore, dehydration of 10 with formic acid gives 7. Evidence is also discussed from which it may be concluded that in helenalin and mexicanin A 12 the asymmetric centers C₅, C₆, C₇ C₈ have the same chirality.

BIBLIOGRAFIA

1. R. Adams y W. Herz. *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 2551 (1949).
2. R. Adams y W. Herz *Ibid.*, **71**, 2546 (1949).
3. W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo y N. Viswanathan. *Ibid.*, **85**, 19 (1963).
4. La dihidrohelenalina muestra un máximo en su espectro en el ultravioleta a 220 m μ . Ver G. Büchi y D. Rosenthal. *Ibid.*, **78**, 3860 (1956).
5. A. Romo de Vivar y S. Figueroa. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **XI**, 146 (1967).
6. W. Herz, M. V. Lakshmikantham y R. N. Mirrington. *Tetrahedron*, **22**, 3279 (1966).