

Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx. 21, 82-91 (1969).

## DETERMINACION DE LA ESTEREOQUIMICA DE LOS SUSTITUYENTES EN LA POSICION 1 DE ALGUNOS GUAYANOLIDOS

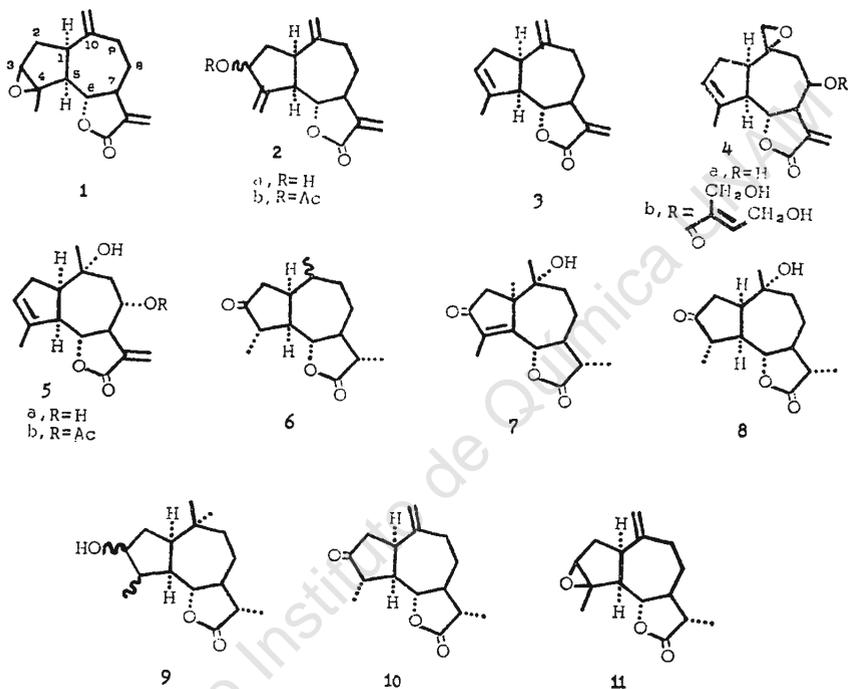
*J. Romo y C. López V.\**

Contribución No. 299 del Instituto de Química.  
Recibido, agosto 21, 1969.

La determinación de la estereoquímica de los sustituyentes en las posiciones 5, 6 y 7 de la estafiatina 1,<sup>1</sup> la zaluzanina C 2a,<sup>2</sup> la zaluzanina D 2b,<sup>2</sup> la ligustrina 3,<sup>3</sup> la bahía I 4a,<sup>4</sup> la bahía II 4b,<sup>4</sup> la cumambrina A 5a<sup>5</sup> y la cumambrina B 5b,<sup>5</sup> se ha logrado mediante la correlación con la cetolactona 6,<sup>6</sup> obtenida a partir de la lactona isofoto- $\alpha$ -santónica 7.<sup>7</sup> Sin embargo, la cetolactona 6 se había obtenido a través de un proceso que destruye la configuración en los centros asimétricos en 1 y en 10.<sup>8</sup> En esta comunicación se desea dar a conocer la forma por medio de la cual se determinó la configuración alfa del hidrógeno en 1 de la lactona 6, con lo cual queda determinada, también, la configuración en esa posición de los guayanólidos antes mencionados. La lactona isofoto- $\alpha$ -santónica 7 se hidrogenó con paladio en carbón y se epimerizó con álcali, obteniéndose, además de la lactona dihidroisofoto- $\alpha$ -santónica 8, de estereoquímica conocida,<sup>9, 8</sup> el diol 9, que se oxidó con CrO<sub>3</sub>, dando un producto que se trató inmediatamente con álcali para epimerizar el metilo en C-4, obteniéndose así más lactona dihidro-isofoto- $\alpha$ -santónica 8. Esta, tratada a baja temperatura con cloruro de tionilo produjo el derivado anhidro 10, idéntico a la dihidroestafia-

\* Tomado en parte de una tesis que presentará Carlos López Vanegas a la Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Puebla, para obtener el título de Químico.

tona, obtenida por transposición del grupo epóxido de la dihidroestafiatina 11, con lo cual queda demostrada la configuración  $\alpha$  del hidrógeno en 1.



Irwin y Geissman, basándose en los datos espectroscópicos, asignaron la configuración  $\alpha$  al hidrógeno en C-1 de las cumambrinas 5a y 5b,<sup>9</sup> lo cual está en concordancia con el presente trabajo.

Anteriormente se había asignado la configuración *trans* a la unión del anillo del ciclopentano al del cicloheptano de la cetolactona 6,<sup>1</sup> debido a la fuerte intensidad que muestra el efecto de Cotton de su dispersión rotatoria y, de ahí, que se hubiera pensado que el hidrógeno de C-1 era beta, lo cual está en oposición a las conclusiones del presente trabajo. Sin embargo, el efecto de Cotton observado, sí está de acuerdo para una configuración  $\alpha$  del hidrógeno en C-5.

## PARTE EXPERIMENTAL\*

*Fotólisis de la  $\alpha$ -santonina.* Se llevó a cabo siguiendo el método descrito por Barton, de Mayo y Shafiq.<sup>7</sup> Sin embargo, cuando en la fotólisis se utilizó un filtro de vidrio Pyrex en lugar de uno de cuarzo, se recuperó de las fracciones menos polares al cromatografiar el producto en alúmina lavada la mayor parte de la santonina (22.6 g). De las siguientes fracciones se aislaron 3.3 g de lactona isofoto  $\alpha$  santonica 7 (IR, Fig. 1; rmn, Fig. 2;  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ ,  $\epsilon$ , 12 700) y de las fracciones más polares se obtuvieron 2.5 g de ácido fotosantonico 12, p. f. 154-156° (reportado,<sup>9</sup> 154-156°);  $[\alpha]_D + 120^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 210 m $\mu$ ;  $\epsilon$ , 9 200; IR, Fig. 3; rmn, Fig. 4; EM, Fig. 5. Como una identificación adicional de este ácido, 300 mg en cloroformo (15 ml) se trataron con ácido m-cloroperbenzoico (300 mg). La mezcla se calentó a ebullición durante dos horas. Se lavó con bicarbonato de sodio, se secó y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de acetona-éter isopropílico, obteniéndose la dilactona 13 (175 mg), p. f. 178° (reportado, 178.8-179°);  $\lambda$  máx. 205 m $\mu$ ,  $\epsilon$ , 1 400; IR, Fig. 6; rmn, Fig. 7.

*Hidrogenación de la lactona isofoto- $\alpha$ -santonica 7.* Al llevar a cabo la hidrogenación de 8 g de lactona 7 en 120 ml de metanol, con 6 g de paladio al 5% en carbón, a 900 lb de presión y 70°

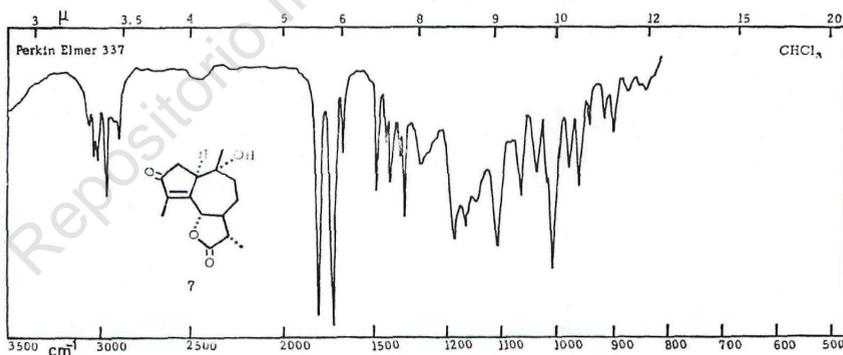
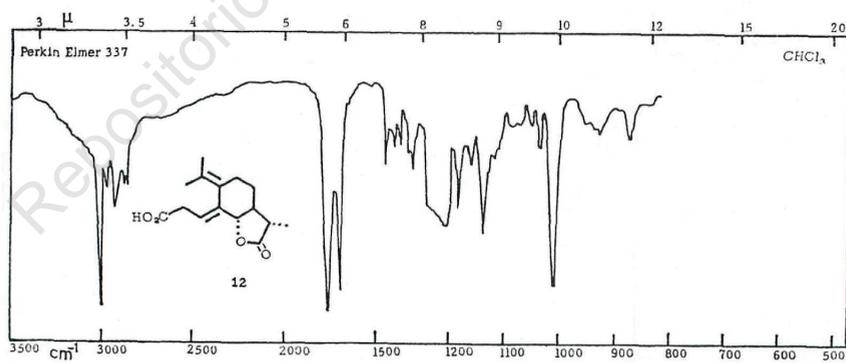
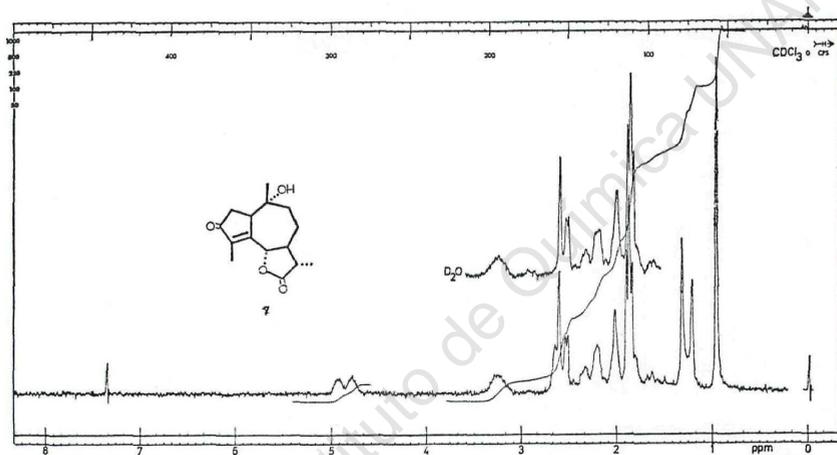
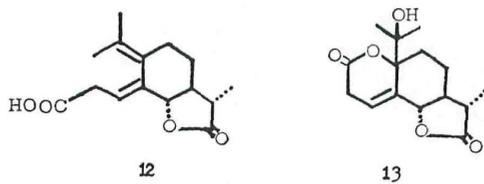


Figura 1

\* Ver nota en la página 40.



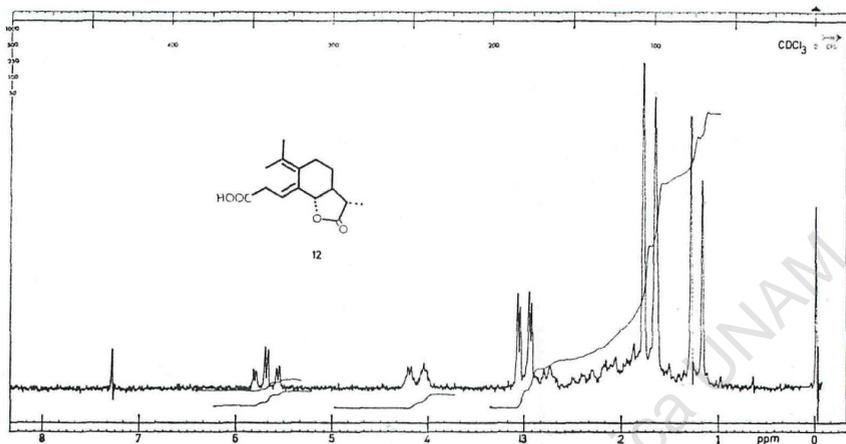


Figura 4

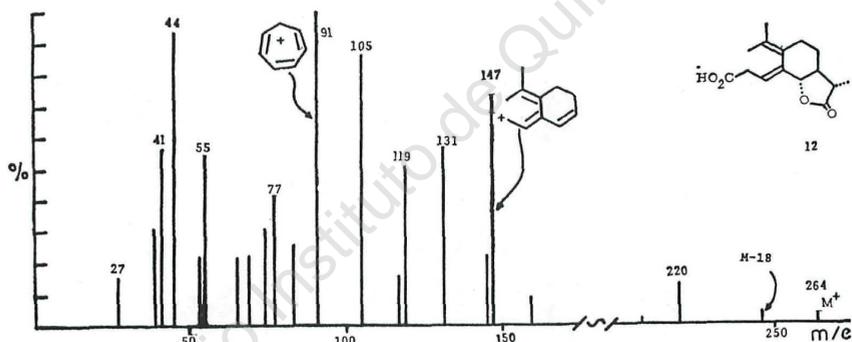


Figura 5

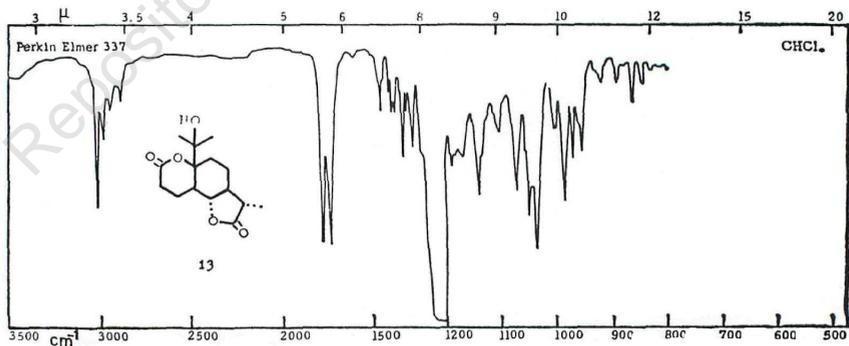


Figura 6

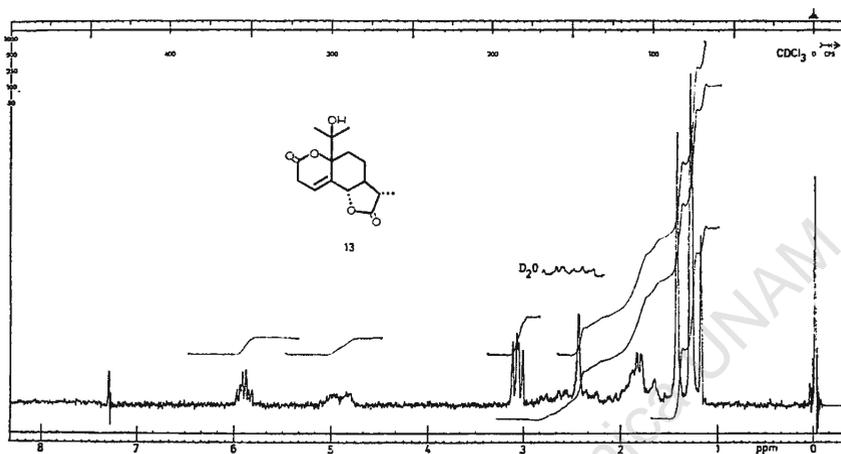


Figura 7

durante 72 horas, después de proceder en la forma usual y cromatografiar el residuo en alúmina, se obtuvieron dos fracciones.

La primera, que se obtuvo al eluir con benceno-hexano 2:1, 2:2 y 2:3, y que no cristalizó, se disolvió en 30 ml de metanol, se agregó una solución de 2 g de KOH disueltos en 6 ml de agua y se dejó a temperatura ambiente durante dos horas. Se aciduló con HCl al 10%, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con agua, bicarbonato de sodio, agua, se secó con sulfato de sodio

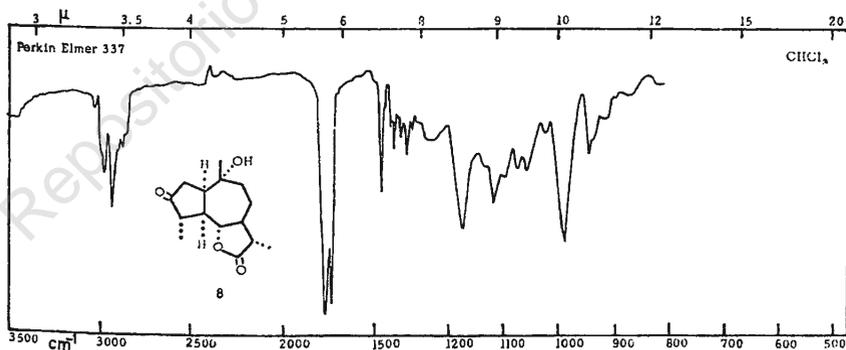


Figura 8

y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió en alúmina. Las fracciones cristalinas se juntaron y recrystalizaron de acetona-éter isopropílico, obteniéndose 700 mg de lactona dihidroisofoto- $\alpha$ -santónica 8, p. f. 147-149°, IR, Fig. 8, rmn, Fig. 9.

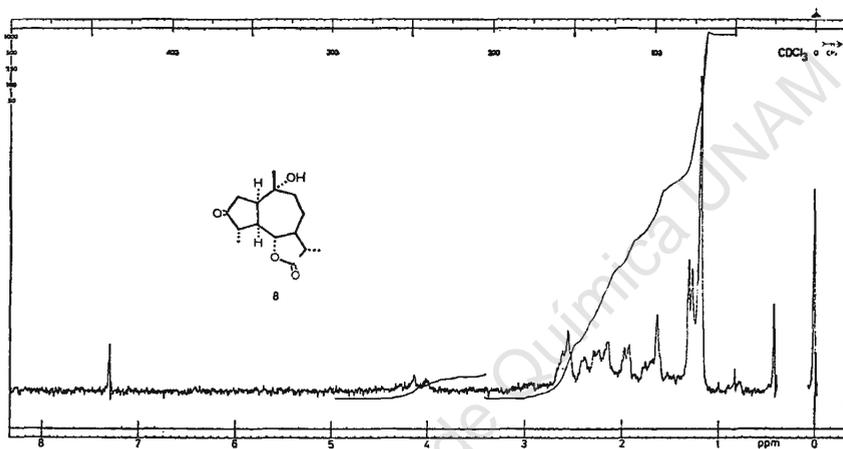


Figura 9

La segunda fracción se obtuvo al eluir con benceno-acetato de etilo, obteniéndose 2.1 g de diol 9, p. f. 99°;  $[\alpha]_D +30^\circ$ ; IR, Fig. 10, rmn, Fig. 11. Analiza para  $C_{15}H_{24}O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ .

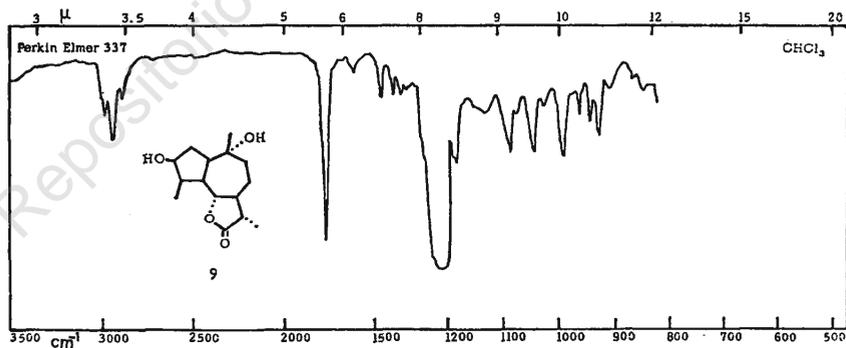


Figura 10

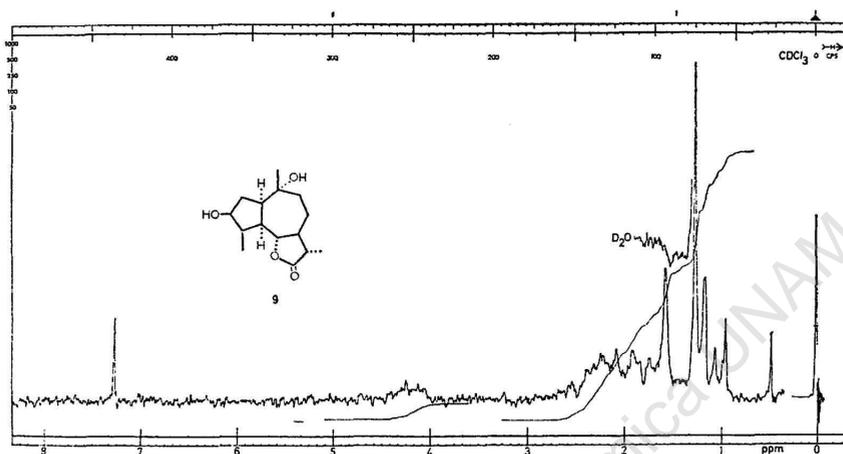


Figura 11

*Oxidación y epimerización del diol 9.* Una solución enfriada con hielo de 250 mg del diol 9 en 15 ml de acetona se oxidaron gota a gota con reactivo de Jones, hasta que persistió el color anaranjado durante 5 minutos. Se agregó acetato de etilo, y se trató en la forma usual. El residuo se epimerizó con KOH en la misma forma que la descrita anteriormente, obteniéndose 50 mg de lactona dihidroisofoto- $\alpha$ -santónica 6.

*Deshidratación de la lactona dihidroisofoto- $\alpha$ -santónica 6.* Una solución de 500 mg de la lactona 6, enfriada a 0°, se trató gota a gota con 2 ml de cloruro de tionilo. Después se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se procedió en la forma usual, obteniéndose por cristalización de éter isopropílico-hexano, 60 mg del derivado anhidro 10, p. f. 98° (IR, Fig. 12; rmn, Fig. 13) idéntica a la dihidro estafiatona, obtenida por transposición de la estafiatina 11.<sup>1</sup>

## RESUMEN

Al hidrogenar con Pd/C y epimerizar con base a la lactona isofoto- $\alpha$ -santónica 7, además de la dihidrolactona 8 se obtuvo un diol 9 que se oxidó con CrO<sub>3</sub>. Este producto se trató con base para

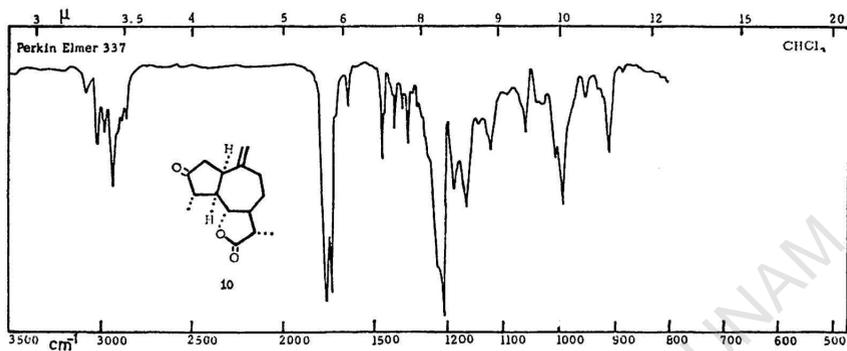


Figura 12

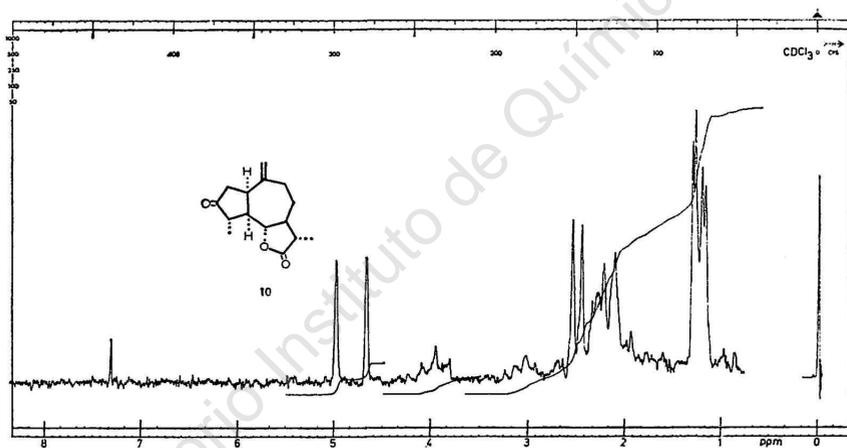


Figura 13

producir la epimerización del metilo en C<sub>4</sub>, obteniéndose, nuevamente el producto 8. Al tratar con SOCl<sub>2</sub> a 8 se obtuvo el producto deshidratado 10, idéntico con la dihidroestafiatona. Este último se ha obtenido también por transposición del epóxido de dihidroestafiatina 11. Mediante esta serie de transformaciones se ha establecido la configuración del H en C<sub>1</sub> de varios de los guayanólidos que se encuentran como productos naturales. También se confirma la configuración en C<sub>1</sub> de las cumambrinas 5a y 5b.

## ABSTRACT

The isophoto- $\alpha$ -santonin lactone 7 has been hydrogenated over Pd/C and epimerized with base. Alongside of the usual dihydro lactone 8, a diol 9 was obtained which was oxidized with chromic acid. This reaction product was immediately treated with base to effect epimerization of the methyl at C<sub>4</sub>, resulting, again, in formation of 8. When 8 was treated at low temperatures with thionyl chloride a dehydrated derivative 10 was obtained which proved to be identical with dihydrostafiatone. The latter has been found also to result from rearrangement of the epoxide of dihydrostafiatine 11. This series of transformations establish the configuration of the hydrogen at C<sub>1</sub> in several naturally occurring guaianolides. These data also confirm the assignment of the configuration at C<sub>1</sub> in the cumambrins (5a and 5b).

## BIBLIOGRAFIA

1. F. Sánchez-Viesca y J. Romo, *Tetrahedron*, **19**, 1285 (1963).
2. A. Romo de Vivar, A. Cabrera, A. Ortega y J. Romo, *Ibid.*, **23**, 3903 (1967).
3. J. Romo, T. Ríos y L. Quijano, *Ibid.*, **24**, 6087 (1968).
4. A. Romo de Vivar y A. Ortega, *Can. J. Chem.*, en prensa.
5. J. Romo, A. Romo de Vivar y E. Díaz, *Tetrahedron*, **24**, 5625 (1968).
6. D. H. R. Barton, J. E. D. Levisalles and J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc.*, 3472 (1962).
7. D. H. R. Barton, P. de Mayo y M. Shafiq, *Ibid.*, 929 (1957).
8. J. D. Asher y G. A. Sim, *Proc. Chem. Soc.*, 111 (1962).
9. M. A. Irwin y T. A. Geissman, *Phytochemistry*, **8**, 305 (1969).
10. E. van Tammelen, S. H. Levin, G. Brenner, J. Wolinsky y P. E. Aldrich, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 1666 (1959).