

NOTAS

ESTEREOQUIMICA DEL ANILLO OXIRANO
DE LA 1,10-EPOXIACHILLINA

POR

A. G. GONZALEZ y A. D. DE LA ROSA

Instituto Universitario de Química Orgánica.
Universidad de La Laguna. Instituto de Productos Naturales Orgánicos (C.S.I.C.).
La Laguna. TENERIFE.

Y

G. M. MASSANET

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias.
Universidad de Cádiz. Apartado 40, Puerto Real, CADIZ.

Recibido el 6 de Mayo de 1983

En versión definitiva de 2 de Noviembre de 1983

RESUMEN.—La estereoquímica del anillo oxirano en la 1,10-epoxiachillina se ha establecido mediante transformaciones químicas y datos de R.M.N.

SUMMARY.—The stereochemistry of oxirane ring in 1,10-epoxyachillin has been established by chemical transformations and N.M.R. data.

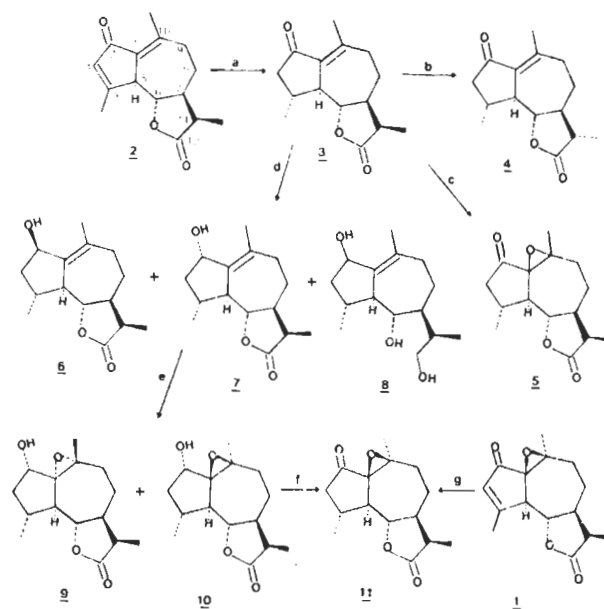
INTRODUCCION

La configuración en C-10 de guayanolidas y de sustancias biogénicamente relacionadas puede establecerse mediante datos de resonancia magnética nuclear. Así, se ha descrito (1-5) que, para un par dado de grupos electronegativos de orientación α y β , tales como grupos hidroxilo, oxirano, halógeno, etc., situados sobre C-10, sólo el isómero que guarda una relación cis con respecto al protón lactónico (C-6) produce un marcado desapantallamiento de dicho protón.

Este criterio se utiliza en el presente trabajo para determinar la configuración del anillo oxiránico en la 1,10-epoxiachillina 1, lactona sesquiterpénica del grupo de las guayanolidas, aislada con anterioridad en nuestro laboratorio de la Artemisia lanata (6). El plan de trabajo consistió en la preparación de 1,10-epoxiguayanolidas epiméricas en el grupo oxirano, cuya configuración pudiera establecerse en base al desplazamiento químico del protón lactónico y en la correlación química posterior de uno de los oxiranos epiméricos con nuestro producto natural.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se partió de la achillina 2, lactona sesquiterpénica aislada también de la A. lanata (Esquema I). La hidrogenación selectiva (7) de 2 condujo al dihidroderivado 3, PF 71-73°, $[\alpha]_D^{25} +49^\circ$, M^+ 248. La orientación α para el metilo sobre C-4 se estableció mediante su transformación



ESQUEMA I

(a) H_2 , $(C_6H_5)_3P_3RhCl$; (b) $CO_3K_2/MeOH$; (c) H_2O_2 , $NaOH$; (d) $Cl_3Ce \cdot 7H_2O$, BH_4Na ; (e) $m-C_6H_4CO_3H$, Cl_3CH ; (f) CrO_3/Pir . (g) H_2 , $(C_6H_5)_3P_3RhCl$.

en 14-deoxi-dihidropicridina 4 (8), de estereoquímica conocida, por tratamiento con base (9).

La introducción del anillo oxiránico en **3** se llevó a cabo mediante el tratamiento con peróxido de hidrógeno en medio básico, obteniéndose la epoxicetona **5**; el rendimiento de la reacción es muy bajo, debido probablemente a que el doble enlace conjugado al grupo carbonilo está totalmente sustituido (**10**).

Se procedió entonces a reducir el grupo carbonilo en C-2 para facilitar así el ataque al doble enlace $\Delta^{1,10}$ por los perácidos orgánicos. El compuesto **3** se redujo con borohidruro sódico en presencia de cloruro de cerio heptahidratado (**11**), obteniéndose los alcoholes **6**, **7** y **8**.

La lactona **7**, mayoritaria, PF 115-117°, $[\alpha]_D^{+66}$, M^r 250, presenta absorciones en su espectro IR 3590 cm^{-1} (OH), 1760 cm^{-1} (γ -lactona) y 1680 cm^{-1} (doble enlace). El compuesto **6**, PF 127-129°, $[\alpha]_D^{+27}$, M^r 250, se obtuvo con rendimiento bastante inferior. Su espectro de RMN es similar al de su isómero **7** aunque con dos diferencias importantes: la forma de la señal del protón situado sobre C-2 y la posición del hidrógeno geminal al oxígeno lactónico. En efecto, el protón en C-2 se observa como un doblete a δ 4.70 ($J = 4$ Hz), mientras que el triplete del protón lactónico ($J = 10$ Hz) aparece a δ 3.90, desapantallado 0.20 ppm respecto a la misma señal en **7**.

Estos datos permiten establecer un criterio con respecto a la configuración en C-2 de ambos alcoholes alílicos. Así, el desplazamiento hacia campo más bajo del protón lactónico en **6** con respecto a **7** puede atribuirse a una interacción cis entre el hidroxilo y el H-6 (**12**) por lo que dicho grupo ha de tener orientación β .

Al producto más polar obtenido en la reducción de **3** le hemos asignado la estructura **8** ya que en su espectro IR no se observa la absorción correspondiente al grupo γ -lactónico y en su espectro de masas aparecen, además del ión molecular m/z 254, las fragmentaciones siguientes: 236 ($M-18$), 221 ($M-18-15$), 218 ($M-2 \times 18$) y 200 ($M-3 \times 18$).

La introducción del anillo oxiránico en $\Delta^{1,10}$ se efectuó por tratamiento de **7** con ácido metacloroperbenzoi-co, aislándose los epoxialcoholes **9** y **10**. Como era previsible (**10**), el producto **9** PF 128-129°, $[\alpha]_D^{+96}$, M^r 266, se obtuvo en mayor proporción. Su espectro IR presenta absorciones a 3500 cm^{-1} (OH) y 1765 cm^{-1} (γ -lactona). Los datos de su espectro de RMN, así como el de su isómero **10**, PF 204-206°, $[\alpha]_D^{+101}$, M^r 266, aparecen en la Parte Experimental. Por otra parte, las constantes del epóxido **5** resultaron ser idénticas a las de **10**, ya comentado.

La comparación de los desplazamientos químicos de los protones sobre el C-6 de ambos epóxidos permite sacar conclusiones acerca de la estereoquímica de sus grupos oxirano. En efecto, el desapantallamiento de 0.18 ppm. que se aprecia en la señal del protón lactónico en **10** es compatible con una interacción 1,3 cis entre dicho protón y el grupo epóxido que tendría, por tanto, configuración β .

La oxidación con trióxido de cromo en piridina del alcohol **10** condujo a la epoxicetona **11**, PF 189-190°, $[\alpha]_D^{-93}$, M^r 264, que resultó idéntica al compuesto obtenido por hidrogenación, en presencia de cloruro de tris-trifenilfosfina rodio (III), de nuestro producto natural. Por lo tanto, la estereoquímica total de la 1,10-epoxiachillina debe ser la representada en **1**.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un Kofler y están sin corregir. Las rotaciones específicas se realizaron en un polarí-

metro Perkin-Elmer 141, en células de 1 dm de longitud y empleando cloroformo como disolvente. Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257, ó Pye-Unicam SP-1100 en cloroformo. Los espectros de U.V. fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137 ó 402 en cloroformo ó etanol en células de 1 cm. de espesor; las longitudes de onda de los máximos de absorción se expresan en nm. Los espectros de HRMN se realizaron en espectrómetros Perkin-Elmer R-12B (60 MHz) ó R-32 (90 Hz), utilizando TMS como referencia interna y deuteriocloroformo como disolvente; los desplazamientos químicos se expresan en δ . Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Hewlett-Packard 5930-A ó en un Micro-mass ZAB-2F. Para las cromatografías en capa fina se utilizó gel de sílice G (Merck) y como eluyente, mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo; para el revelado de las placas se empleó atmósfera de yodo ó solución de ácido sulfúrico (4%), agua (16%) y ácido acético glacial (80%) y posterior calentamiento a 120° durante unos minutos. Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice Merck 0.2-0.5 y de 0.05-0.2 para las columnas secas.

La achillina **2**, material de partida utilizado en este trabajo, fué extraída de la *Artemisia lanata* Willd y aislada según se ha descrito previamente (**6**).

3,4-dihidroachillina, 3.— Una solución de achillina **2** (2.3 g) en una mezcla de benceno-acetato de etilo 50:50 (100 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas en presencia del catalizador $[(C_6H_5)_3P]_3 Rh Cl$. A continuación se filtró a través de celita y, una vez eliminado el disolvente, se cromatografió el residuo a través de una columna seca de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo 30:70). Se obtuvo el compuesto **3** (1.27 g) PF 71-73°, $[\alpha]_D^{+49}$ (c. 0.34); IR, 1765, 1695, 1610; UV $\lambda_{m\acute{o}x}$. 2.54 nm ($\epsilon = 10.000$); EM, m/z 248 (M^r); RMN, 3.90 (t, 1H, $J = 10$ Hz, H-6), 2.35 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.20 (d, 3H, $J = 6$ Hz, C-4- CH_3), 1.13 (d, 3H, $J = 7$ Hz, C-11- CH_3).

14-deoxidihidropicridina, 4.— A una solución de **3** (0.035 g) en metanol (2.5 mol) se añadió una solución acuosa de carbonato potásico al 10% (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se acidificó con ácido clorhídrico diluido (5%), se extrajo con cloroformo y se evaporó a sequedad. Mediante cromatografía preparativa se obtuvo, además del producto de partida, una sustancia **4**, de PF 143-146° que resultó, después de una comparación directa, idéntica a la deoxidihidropicridina.

2-ceto-1,10-epoxi-guayan-6,12-olida, 5, a partir de 3.— A una solución de **5** (0.11 g) en dioxano (5.80 ml) se añadió peróxido de hidrógeno de 20 vol (0.5 ml) y disolución de hidróxido sódico 1N (1.15 ml). La mezcla se dejó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato sódico, se cromatografió sobre columna seca (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo 70:30), obteniéndose el producto de partida (0.088 g) y otra sustancia, **5**, (0.012 g), PF 187-188°, IR 1770, 1745; EM, m/e 264 (M^r); RMN 4.20 (t, 1H, $J = 10$ Hz, H-6) 1.55 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.38 (d, 3H, $J = 6$ Hz, C-4- CH_3), 1.15 (d, 3H, $J = 7$ Hz, C-11- CH_3).

Alcoholes alílicos 6 y 7 y triol 8.— La 3,4-dihidroachillina **3** (1.7 g) se disolvió en una solución metanólica 0.4 M de tricloruro de cerio (17.5 ml). Se añadió lentamente borohidruro sódico (0.264 g) con agitación, durante 4 minutos, y un minuto más tarde se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de pasar la mezcla de reacción a través de una columna seca de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo 60:40), se obtuvieron los siguientes compuestos:

Alcohol 7, (0.7 g), PF 115-117°, $[\alpha]_D^{+66}$ (c. 0.48); IR, 3590, 1760, 1680; EM, m/z 250 (M^r); RMN, 4.70 (t, 1H, $J = 5$ Hz, H-2), 3.70 (t, 1H, $J = 10$ Hz, H-6), 1.90 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.22 (d, 3H, $J = 6$ Hz, C-4- CH_3), 1.12 (d, 3H, $J = 7$ Hz, C-11- CH_3).

Alcohol 6 (0.04 g), PF 127-129°, $[\alpha]_D^{+27}$ (c. 0.27); IR, 3590, 1760, 1680; EM, m/z 250 (M^r); RMN, 4.70 (d, 1H, $J = 4$ Hz, H-2), 3.90 (t, 1H, $J = 10$ Hz, H-6), 1.91 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.23 (d, 3H, $J = 6$ Hz, C-4- CH_3), 1.13 (d, 3H, $J = 7$ Hz, C-11- CH_3).

Triol 8, (0.011 g), PF 148-149°, $[\alpha]_D^{+4}$ (c. 0.19 dioxano); IR, 3610, 3590, 1680; EM, m/z 254 (M^r), 236, 221, 218, 200.

Epoxialcoholes 9 y 10.— A una solución de **7** (0.28 g) en cloroformo (20 ml) se añadió ácido *m*-cloroperbenzúico (0.63 g). La mezcla se mantuvo a 0° y se controló la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina. A los 45 minutos había desaparecido todo el producto de partida, por lo que se lavó con solución de bicarbonato sódico y posteriormente con agua. Después de secar con sulfato sódico, se eliminó el cloroformo obteniéndose un aceite. La cromatografía en columna seca de este aceite (eluyente: *n*-hexano-acetato de etilo 70:30) permitió aislar dos compuestos, **9** y **10**.

Epoxialcohol 9, (0.280 g), PF 128-129°, $[\alpha]_D^{+96}$ (c, 0.29); IR 3500, 1765; EM m/z 266 (M^+); RMN 4.10 (d, ancho, 1H, J=7 Hz, H-2), 3.90 (t, 1H, J=10 Hz, H-6), 1.45 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.18 (d, 2H, J=6 Hz, C-4- CH_3), 1.15 (d, 3H, J=7 Hz, C-11- CH_3).

Epoxialcohol 10, (0.14 g), PF 204-206°, $[\alpha]_D^{+101}$ (c, 0.2); IR 3600, 1760; EM, m/z 266 (M^+); RMN 4.08 (t, 1H, J=10 Hz, H-6), 3.97 (d, 1H, J=4 Hz, H-2), 1.46 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.28 (d, 3H, J=6 Hz, C-4- CH_3), 1.12 (d, 3H, J=7 Hz, C-11- CH_3).

Epoxicetona 11.— Al producto **10** (0.03 g), en piridina (1.5 ml), se le añadió óxido de cromo (III) (0.15 g) y se dejó en reposo 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter sulfúrico. Se purificó en columna seca de gel de sílice (eluyente: n-hexano-acetato de etilo 60:40), obteniéndose **11** (0.018 g), PF 185-186°, $[\alpha]_D^{+218}$ (c, 0.22). IR, 1770, 1740; EM, m/z 264 (M^+); RMN, 4.16 (t, 1H, J=10 Hz, H-6), 1.55 (s, 3H, C-10- CH_3), 1.23 (d, 3H, J=6 Hz, C-4- CH_3), 1.15 (d, 3H, J=7 Hz, C-11- CH_3).

Epoxicetona 11 a partir de 1.— Una solución de **1** (0.05 g) en una mezcla de benceno-acetato de etilo 50:50 (4 ml) se hidrogenó en las mismas condiciones empleadas para **2**, obteniéndose una sustancia cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos son idénticos a los de **11**.

BIBLIOGRAFIA

1. BHACCA, N. S. y WILLIAMS, D. H.; "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day Inc., San Francisco, 102, 1964.
2. MACARIA, L. A., GARCIA, M. y RABI, A.; *J. Org. Chem.*, **42**, 4207 (1977).
3. ANDO, M., AKAHANE, A. y TAKASE, K.; *Chem. Lett.*, 727 (1978).
4. DEL CASTILLO, J. B., MANRESA, M. T., RAMON, J. M., LUIS, F. R. y BUENO, P. V.; *Estos Anales*, **76C** 277 (1980).
5. ANDO, M., AKAHANE, A., YAMAOKA, H. y TAKASE, K.; *J. Org. Chem.*, **47**, 3909 (1982).
6. GONZALEZ, A. G., BERMEJO, J., DE LA ROSA, A. D. y MASSANET, G. M.; *Estos Anales*, **72**, 695 (1976).
7. GREENE, A. E., MULLER, J. C. y OURISSON, G.; *J. Org. Chem.*, **39**, 2 (1974).
8. GONZALEZ, A. G., BERMEJO, J., MASSANET, G. M. y TRIANA, J.; *Phytochemistry*, 611 (1974).
9. GONZALEZ, A. G., MARRERO, B. G. y BRETON, J. L.; *Estos Anales*, **66**, 799 (1970).
10. HOUSE, H. O.; "Modern Synthetic Reactions", Benjamin, (1972).
11. LUCHE, J. L., RODRIGUEZ-HAHN, I. y CRABBE, P.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*
12. BOHLMANN, F., BRINDOPKE, G. y RASTOGI; *Phytochemistry*, **17**, 475 (1978).