

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA  
ORGANICA Y BIOQUIMICA

INSTITUTO DE PRODUCTOS  
NATURALES ORGANICOS  
(C.S.I.C.)

ESTUDIO Y SINTESIS DE LOS LIGNANOS  
DEL BUPLEURUM FRUTICESCENS L.

MEMORIA presentada para  
aspirar al Grado de Doc-  
tor en Ciencias Químicas

por

JOSE ANDRES PEREZ PEREZ

La Laguna, Septiembre de 1.978



# I N D I C E

## PARTE I

### SINTESIS DE LIGNANOS

	<u>Página</u>
Introducción . . . . .	7
Síntesis de lignanos . . . . .	12
Bibliografía . . . . .	55

## PARTE II

### ESTUDIO DE LOS COMPONENTES DEL BUPLEURUM FRUTI - CESCENS L.

a) Parte teórica . . . . .	63
Introducción . . . . .	64
Descripción de productos . . . . .	66
b) Parte experimental . . . . .	77
c) Espectros . . . . .	88
d) Bibliografía . . . . .	101

## PARTE III

### SINTESIS DE ISODIFILLINA Y 4-DESOXIISODIFILLINA

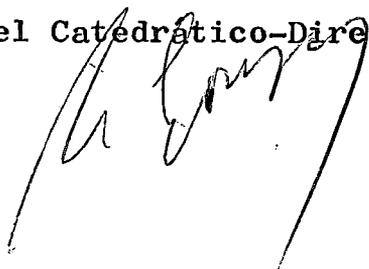
a) Parte teórica . . . . .	110
b) Parte experimental . . . . .	133
c) Bibliografía . . . . .	154
d) Espectros . . . . .	156

<u>TECNICAS GENERALES UTILIZADAS</u> . . . . .	180
--	-----

<u>CONCLUSIONES</u> . . . . .	182
-------------------------------	-----

Esta tesis ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de La Laguna, y en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos (C.S.I.C.), bajo la dirección del Cate- drático-Jefe del Departamento Prof. Dr. D. Antonio González González y del Dr. D. Juan Trujillo Carreño, a los cuales expre- so mi más profundo agradecimiento.

Este ejemplar ha sido revisado  
por el Catedrático-Director.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. González', written over the text 'por el Catedrático-Director.'

## AGRADECIMIENTO

Agradezco al Prof. Dr. Wildpret de la Torre, del Departamento de Botánica de la Universidad de La Laguna, el asesoramiento botánico para la realización de parte de esta Tesis.

Al Prof. Dr. D. Rafael Estévez Reyes, Catedrático de Química de la Escuela Universitaria de Ingeniería Técnica Industrial de Las Palmas de Gran Canaria, la ayuda y decisivas orientaciones durante el comienzo de esta Tesis.

A todos los compañeros y personal del laboratorio la ayuda prestada en las diferentes fases del desarrollo de este trabajo.

**SINTESIS DE LIGNANOS**

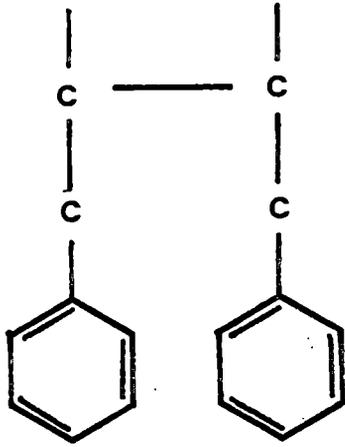
INTRODUCCION

Los lignanos son productos naturales que pueden considerarse dímeros de la unidad básica, Ar-C-C-C (donde Ar representa un grupo fenilo llevando uno o más sustituyentes hidroxilo, metilendioxi o metoxi), enlazada en la posición  $\beta$  de la cadena lateral (1,2).

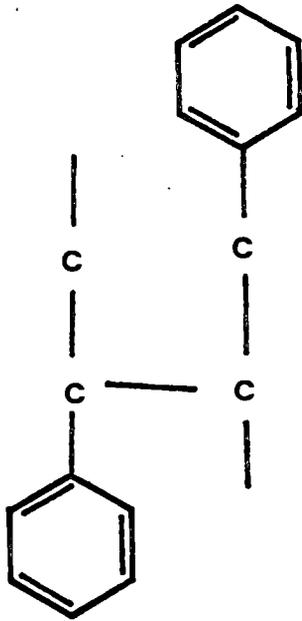
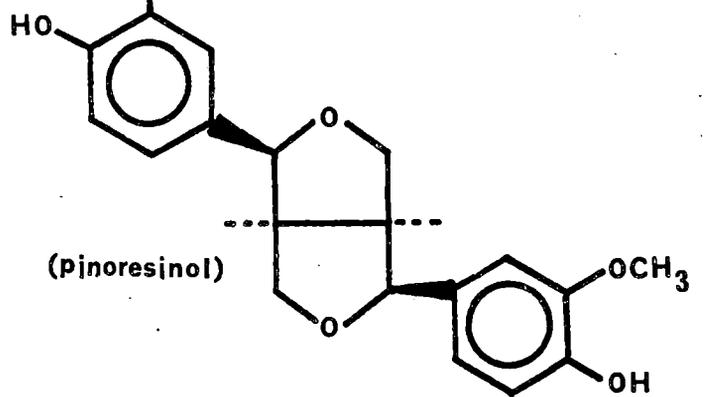
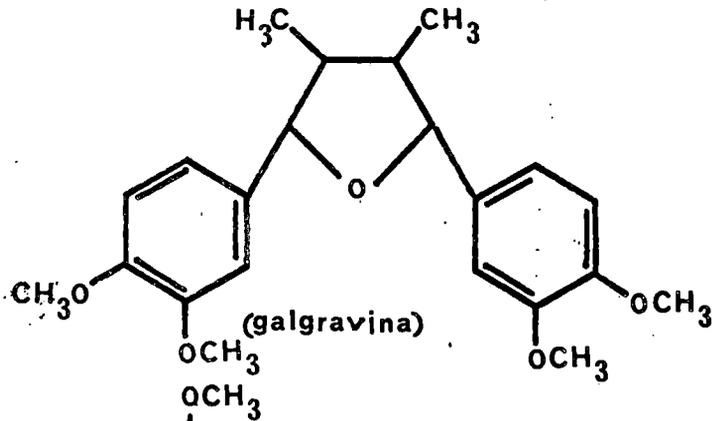
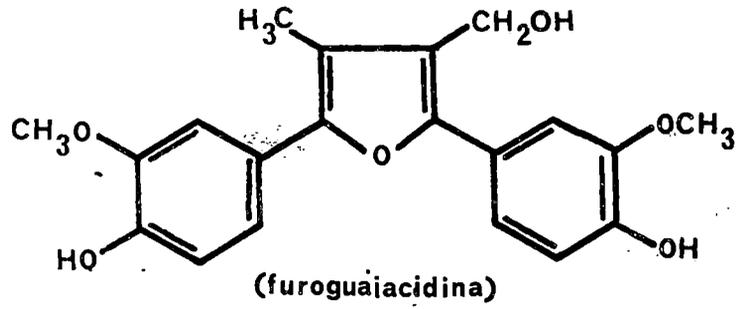
De esta manera se construyen los diferentes modelos (Esquema 1) que dan origen a los distintos tipos de lignanos.

El término "lignano" tal como se ha definido fué introducido por Haworth (3) en 1936; no obstante en 1969, R.S. McCredie y col. (4), propusieron que dicho término fuera extendido, de forma que cubriera a todos los productos de bajo peso molecular que provengan del acoplamiento oxidativo, en la manera apropiada, de unidades p-hidroxifenilpropeno, en base a que al parecer los lignanos se forman por un "acoplamiento" que implica radicales libres generados de unidades de p-hidroxifenilpropeno por un proceso oxidativo. Así además quedan clasificadas como lignanos las sustancias del tipo (I), (II) y (III) (Esquema 2); en la bibliografía a estas sustancias se les suele llamar "neolignanos". Además existen otros productos ampliamente estudiados del tipo de la silymarina (IV) a la que se le denomina flavonolignanos y del tipo de la sequirina C (V) a los que se llama "norlignanos".

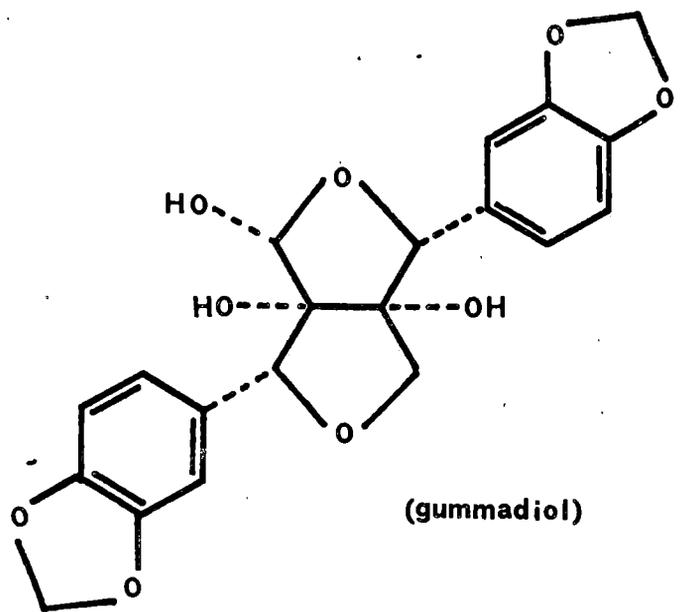
Los lignanos se encuentran distribuídos por todo el reino vegetal; son conocidas sus propiedades fungicidas, insecticidas y antioxidantes pero la característica más importante de estos productos es su fuerte actividad antitumoral. Es-

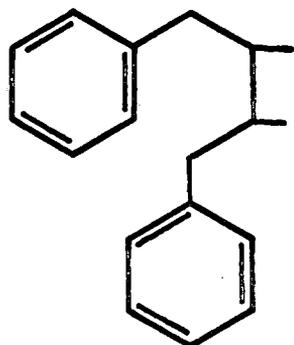


ASOCIACION PARALELA

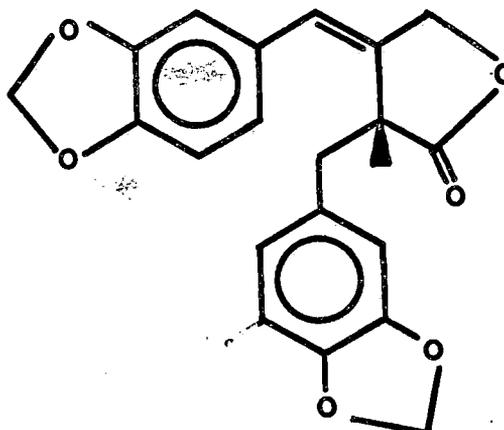


ASOCIACION ANTIPARALELA

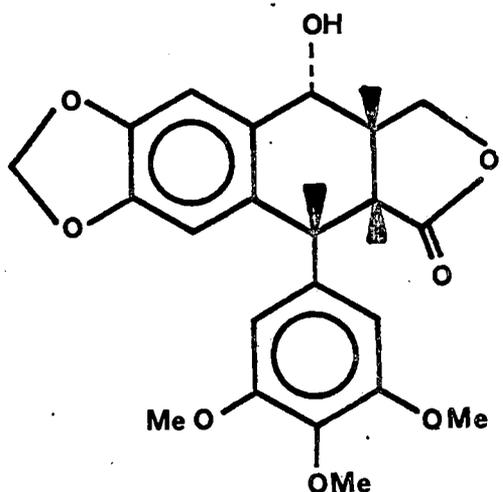




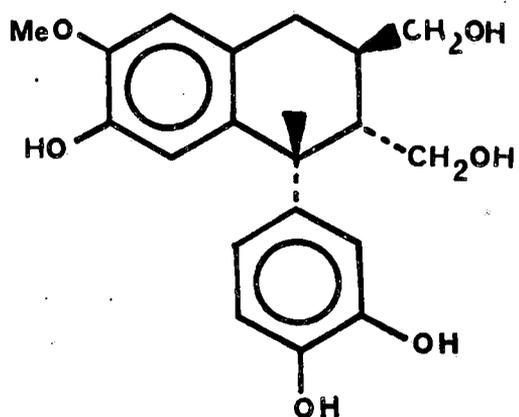
ASOCIACION SEUDOPARALELA



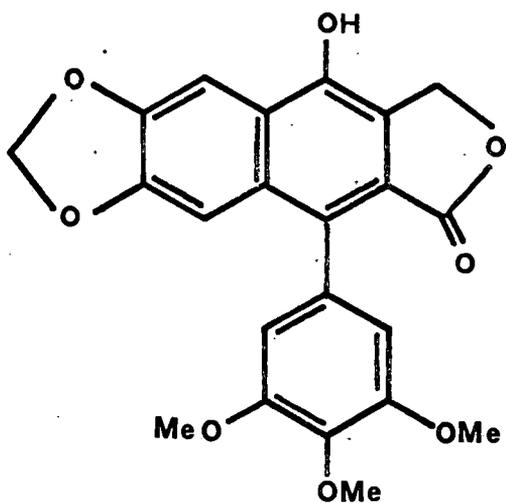
(hibalactona)



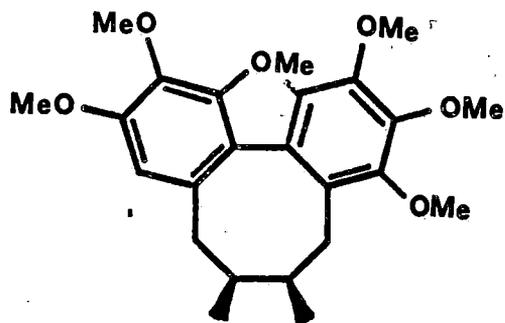
(Picropodofillina)



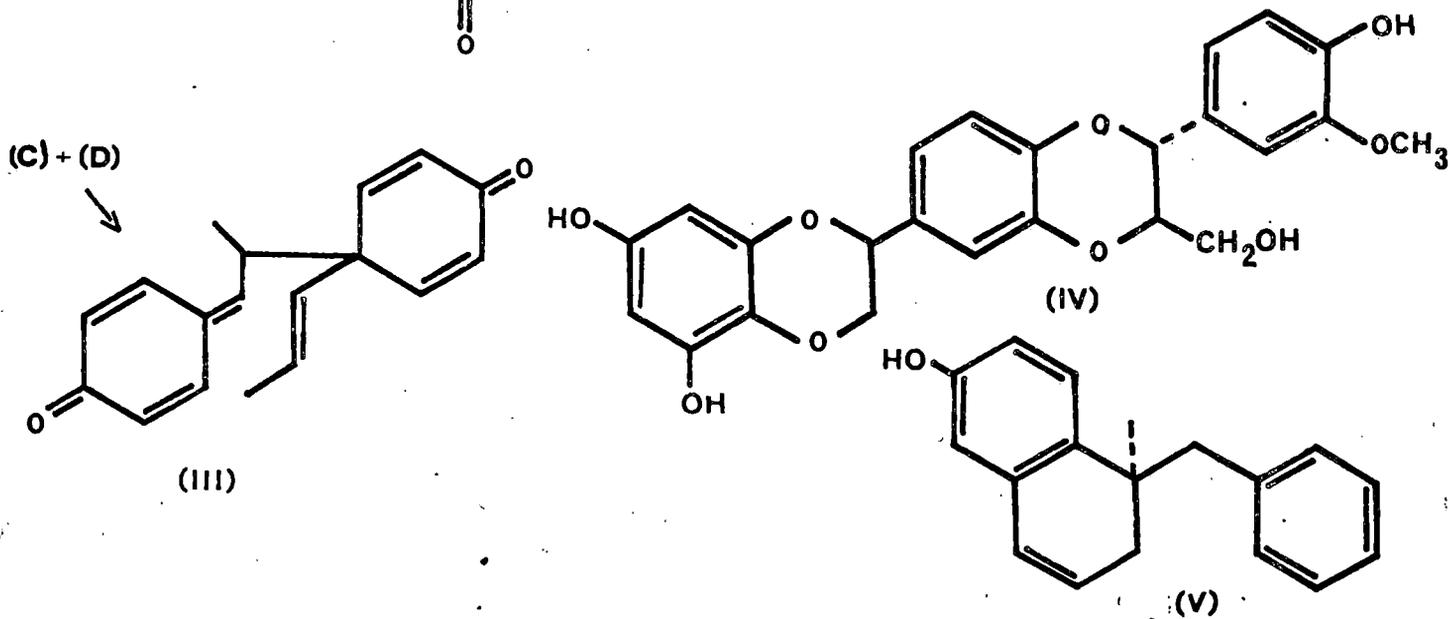
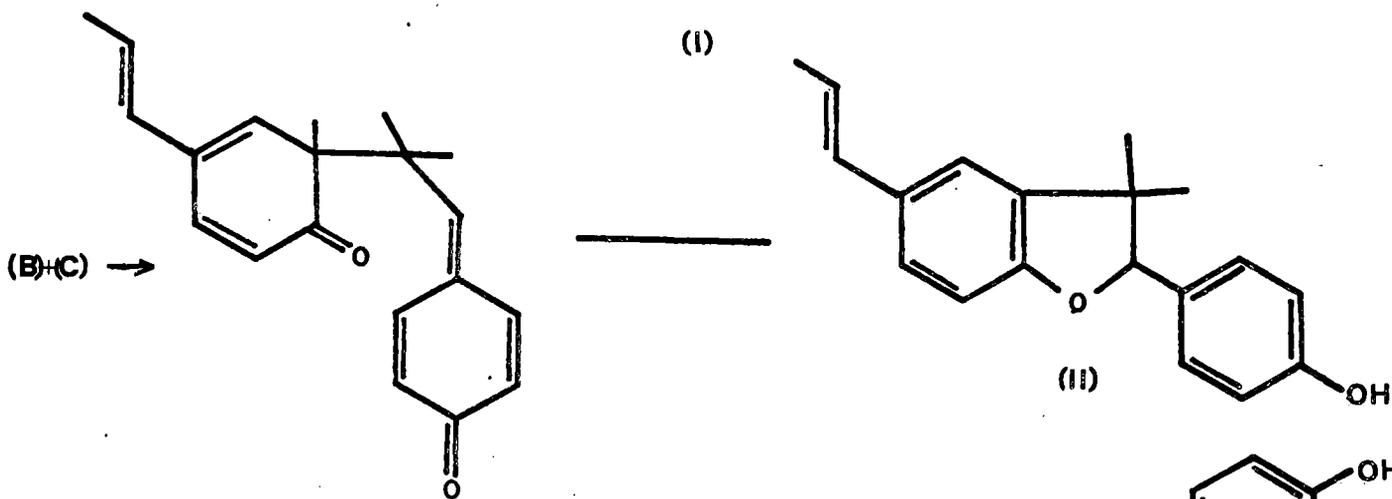
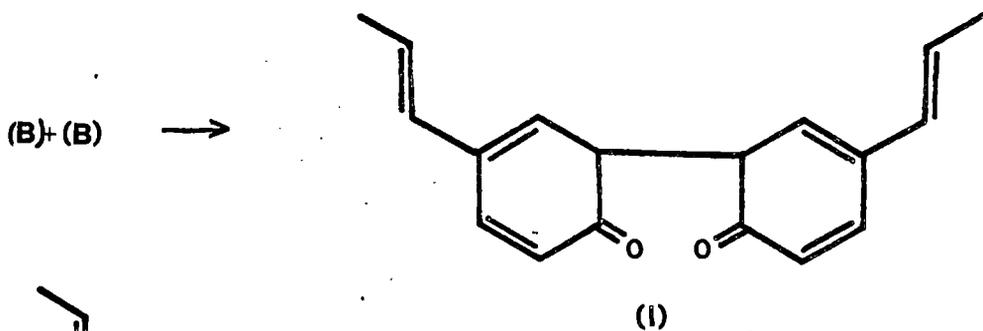
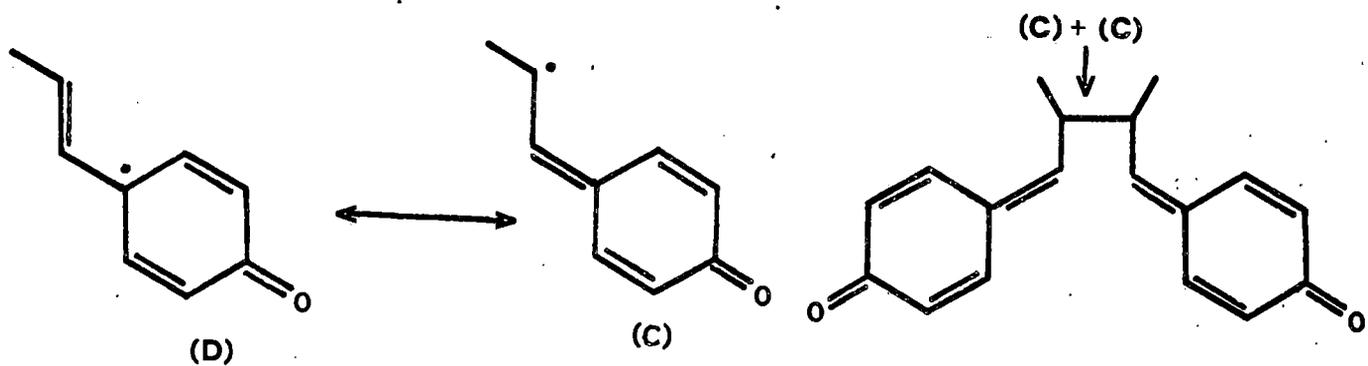
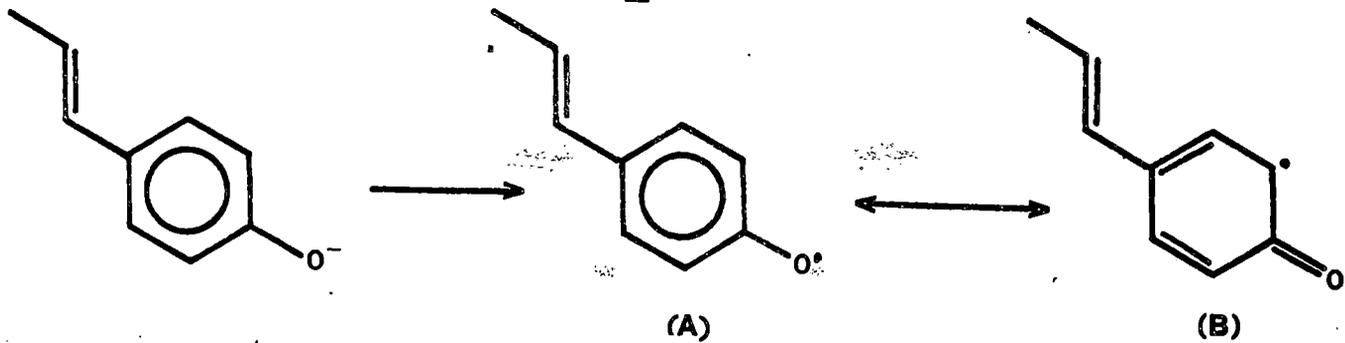
(isotaxiresinol)



(dehidropodofillina)



(deoxischizandrina)



ta se pone de manifiesto principalmente en el grupo de las podofillotoxinas y en los que contienen el anillo ciclooctadiénico en su estructura, de los que ha sido probada su actividad antileucémica (5-24).

Generalmente la abundancia de los lignanos en los vegetales es muy pequeña. Es por esto que desde que se determinaron las primeras estructuras los esfuerzos de los investigadores de todo el mundo han estado encaminados a desarrollar métodos de síntesis que permitan llegar a los lignanos con rendimientos más altos y que a su vez tengan posibilidades desde el punto de vista industrial.

En otras partes de esta memoria describimos el estudio de los componentes químicos de una Umbellífera, de la que aislamos cinco lignanos, así como la síntesis total de dos de ellos; por ello hicimos una revisión a todos los métodos de síntesis hasta ahora desarrollados y de la cual damos cuenta.

Esta revisión de los métodos de síntesis de lignanos se refiere a los lignanos propiamente dichos, esto es, a aquellos que responden a la definición de Haworth, por ser estos los que están más estrechamente relacionados desde el punto de vista estructural, con los estudiados por nosotros.

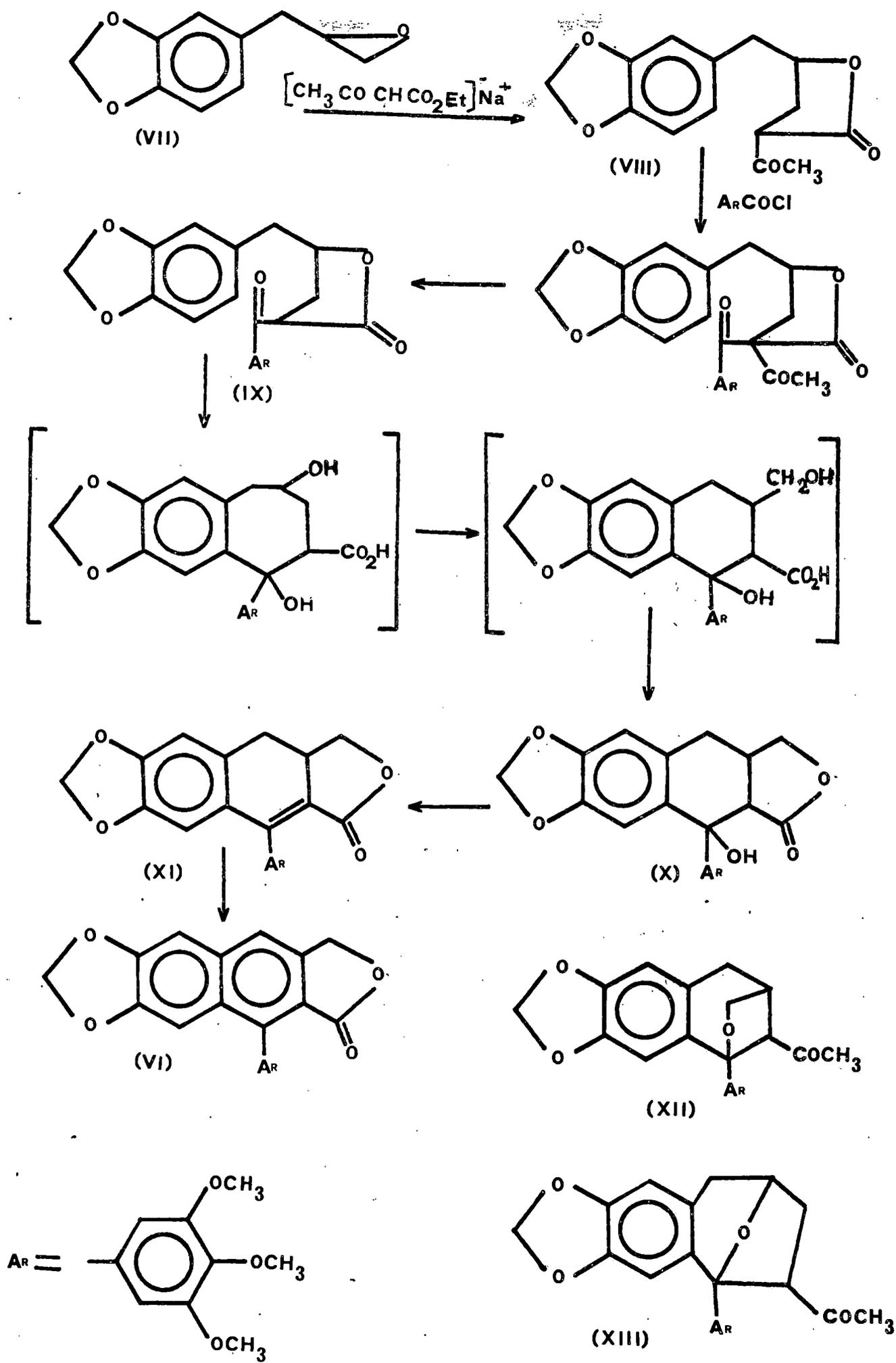
En la bibliografía consultada, la primera síntesis de lignanos que se ha hallado es la publicada en 1936 por Haworth y Richardson (25). Estos autores sintetizaron dehidroanhidropicropodofillina (VI) (Esquema 3) en 8 pasos, partiendo del óxido de Safrol (VII), el cual condensaban con acetato de etilo, con lo que obtenían la butirolactona (VIII); el enolato sódico de este compuesto (VIII) lo trataban con cloruro de trimetil galoilo y eliminaban el grupo acetilo con solución diluída de NaOH obteniendo el compuesto (IX); por tratamiento de (IX) con ácido clorhídrico en metanol y a través de una pretendida transformación pinacolínica Haworth y col. obtienen el alcohol (X), el cual es deshidratado para dar la lactona (XI) y por aromatización con Pd ó  $(AcO)_4Pb$  llegan a la dehidroanhidropodofillotoxina (VI).

Esta síntesis fué estudiada en sus pasos intermedios por A.W. Schrecker y Hartwell (26) en 1952 los cuales demostraron, basándose en datos de IR, análisis y transformaciones químicas que el intermedio (X) postulado por Haworth y Richardson no tenía dicha estructura sino que se trataba de una mezcla de estereoisómeros de estructura (XII) o menos probablemente del compuesto (XIII).

Por otra parte Schrecker y Hartwell (27) obtienen un compuesto al que llaman  $\gamma$ -apopicropodofillina el cual coincide con el compuesto (XI) obtenido por Haworth.

En 1955, N.L. Drake y W.B. Truemmler (28) desarrollaron un método que tenía gran interés para obtener compuestos de cadena abierta análogos a la podofillotoxina. Se decía entonces que el uso de la podofillotoxina en la terapia del cán-

## ESQUEMA 3



cer debía ser prevenida por su toxicidad, por lo que decidieron estudiar compuestos análogos a la podofillotoxina que retuvieran sus propiedades antitumorales pero que tuvieran toxicidades más bajas.

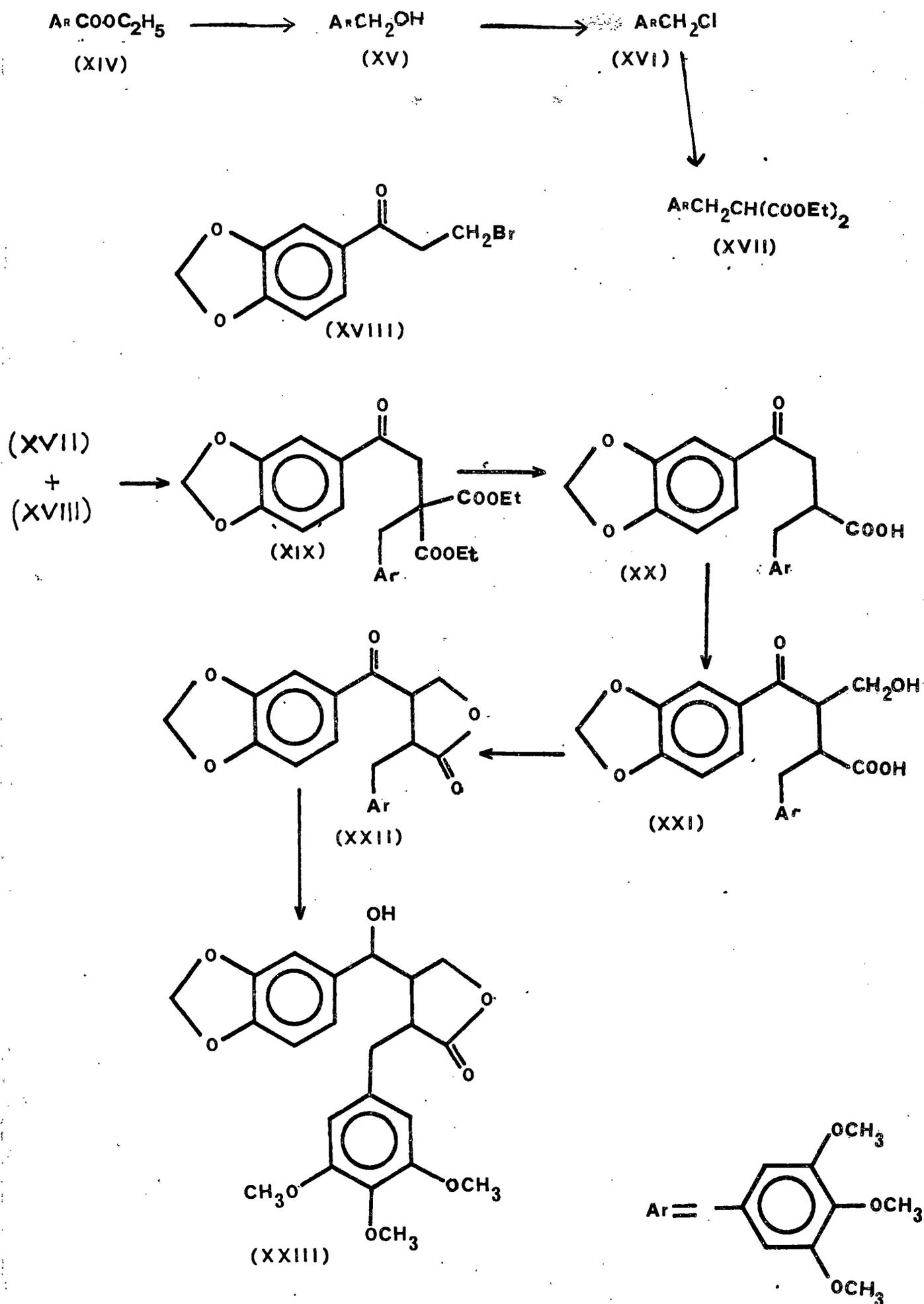
Así, parten de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (XIV) (Esquema 4) el cual reducen con LAH para obtener el alcohol (XV); el tratamiento de este alcohol con  $\text{Cl}_2\text{SO}$  da el compuesto (XVI) que lo hacen reaccionar con sodiomalonato de etilo para obtener el diéster (XVII).

Por otra parte preparan el derivado bromado (XVIII), de la 3,4-metilendioxibenzofenona; entonces condensan el diéster (XVII) con el bromocompuesto (XVIII), en una reacción de fenilacilación siguiendo el método de Lund (29), obteniendo el compuesto (XIX).

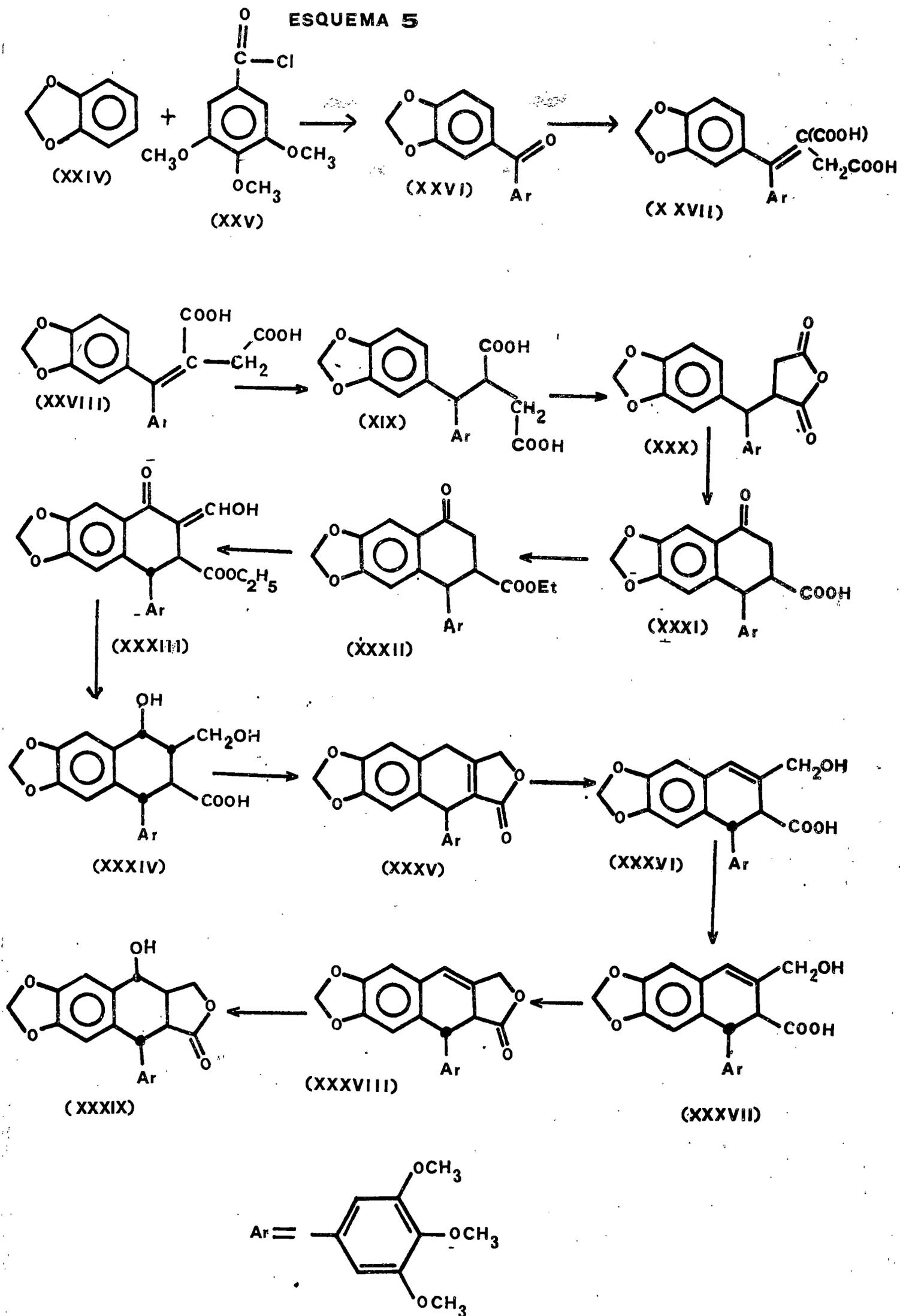
La siguiente serie de reacciones hasta llegar al compuesto deseado (XXIII) empieza por la hidrólisis alcalina de (XIX) seguida de descarboxilación para obtener el cetoácido (XX) cuyo tratamiento con formaldehído da el producto (XXI). La lactona (XXII) la obtienen cuando acidifican una solución en alcohol-agua de la sal sódica de (XXI). La hidrogenación de (XXII) produce el compuesto (XXIII). Paralelamente, Drake y Tuemmler obtienen el producto no sustituido en los núcleos bencénicos análogo a (XXIII), y en un trabajo simultáneo (30) describen también compuestos no sustituidos de este tipo.

En 1960, W.J. Gensler y col. (31), describen la síntesis total de picropodofillina (XXXIX) (Esquema 5); parten de la benzofenona sustituida (XXVI) la cual obtienen de la reacción de Friedel y Crafts entre metilendioxibenceno (XXIV) y

## ESQUEMA 4



## ESQUEMA 5



el cloruro de ácido (XXV); dicha benzofenona es condensada con succinato de dietilo en presencia de ter-butóxido de potasio obteniendo una mezcla de los ácidos cis- y trans. (XXVII). De estos ácidos eligieron el isómero trans (XXVIII) el cual hidrogenaron obteniendo (XXIX) y trataron con cloruro de acetilo para obtener el anhídrido (XXX), que mediante una reacción de Friedel y Crafts con cloruro estánnico en nitrobenzoceno dió lugar al cetoácido (XXXI).

Este cetoácido es primero esterificado, formilado y después reducido e hidrolizado como se expresa en el Esquema 5 a través de los pasos (XXXI)  $\rightarrow$  (XXXII)  $\rightarrow$  (XXXIII)  $\rightarrow$  (XXXIV). Este compuesto (XXXIV), llamado ácido D,L-epiisopodofillico, es entonces deshidratado para dar D,L- $\beta$ -apopicropodofilina (XXXV) que es hidrolizado a ácido D,L- $\beta$ -apopodofillico (XXXVI). La resolución en esta etapa con quinina dió ácido podofóllico (XXXVII) el cual fué lactonizado a  $\beta$ -apopicropodofilina (XXXVIII) cuya hidratación en medio ácido dió picropodofilina (XXXIX). Los pasos intermedios fueron estudiados y sus estructuras discutidas.

En 1963, E. Schreier (32) en un extenso y detallado trabajo describe la síntesis de una serie de derivados de las podofilinas especialmente de la etil-hidrazida del ácido podofilínico.

En 1966, Klemm y col. encontraron un sencillo método para llegar a los lignanos. El paso clave de su síntesis consiste en una condensación intramolecular de Diels-Alder de un éster diénico o enínico. Estos autores (34) habían verificado la síntesis de ésteres diénicos de los tipos trans-cinamil trans-cinamato y trans-cinamil cis-cinamatos, y de los tipos

trans-cinamilfenilpropiolato y fenilpropargil trans-cinamato. Estos ésteres los obtienen por reacción entre los alcoholes y los cloruros de ácido correspondientes.

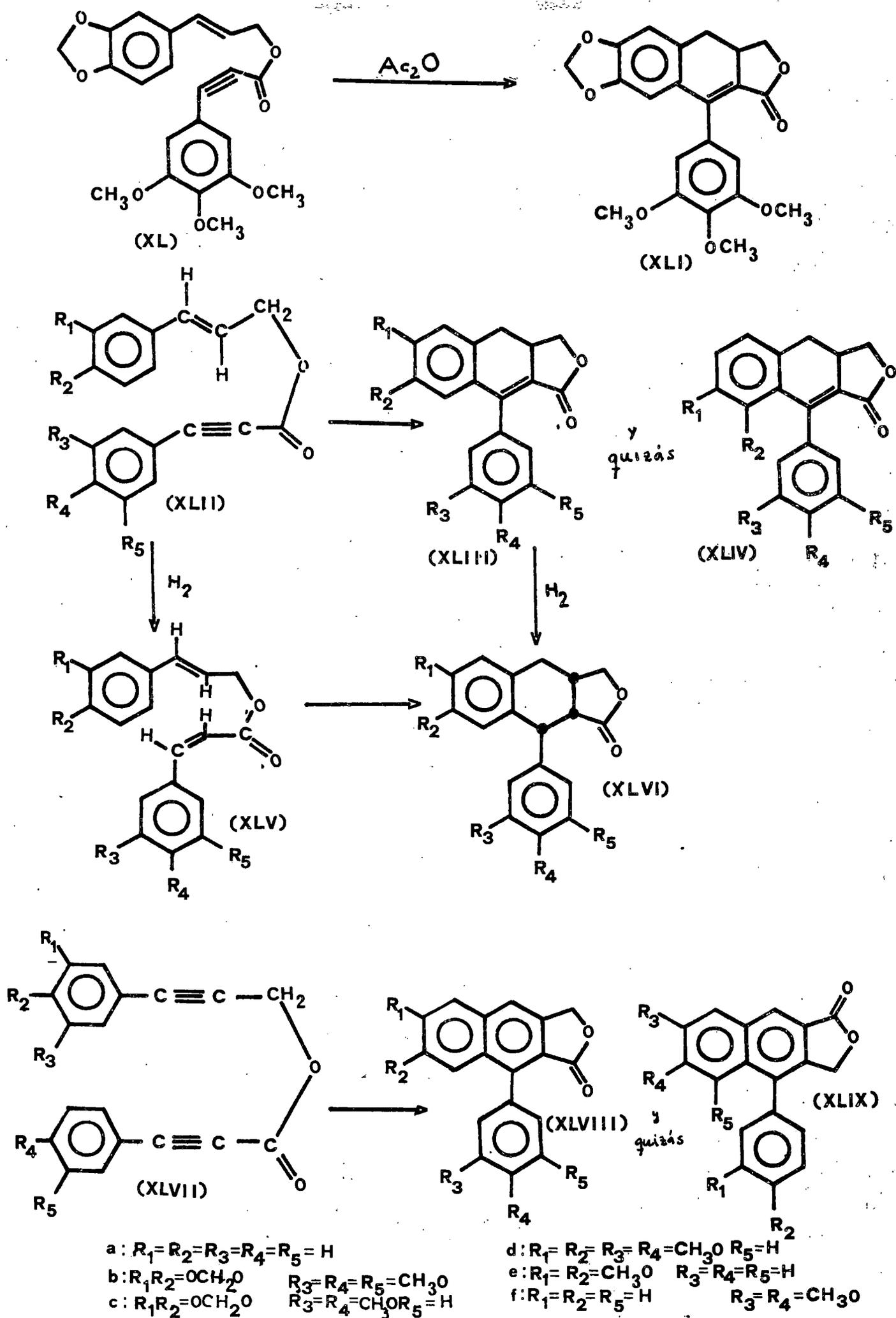
En una comunicación preliminar (33) informan de la síntesis de  $\gamma$ -apopicropodofillina (XLI) por condensación intramolecular del éster enínico (XL). (XLI) resultó idéntica con la  $\gamma$ -apopicropodofillina obtenida por Schrecker y Hartwell (27). En un trabajo posterior (35) se amplía esta comunicación (33) e informan de la condensación de toda una serie de ésteres antetiormente sintetizados (34) obteniendo lignanos tales como la dehidroanhidropicropodofillina. En el Esquema 6 están resumidas las reacciones llevadas a cabo por Klemm.

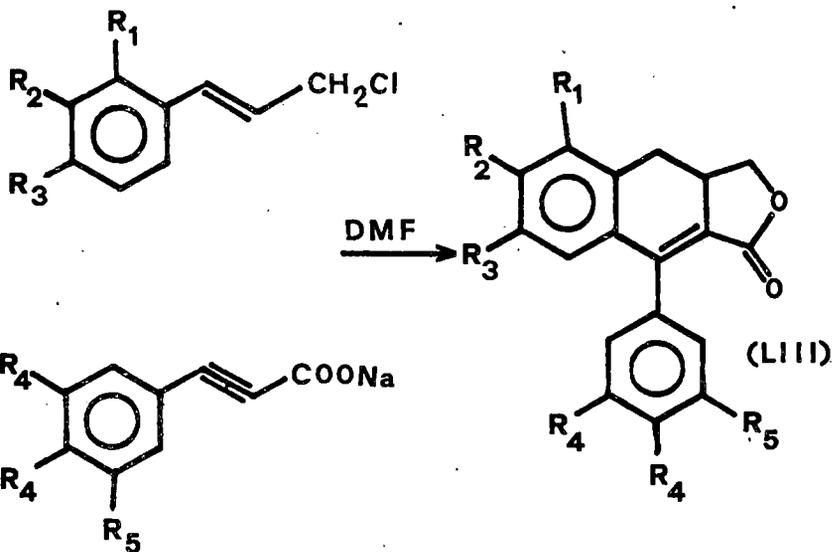
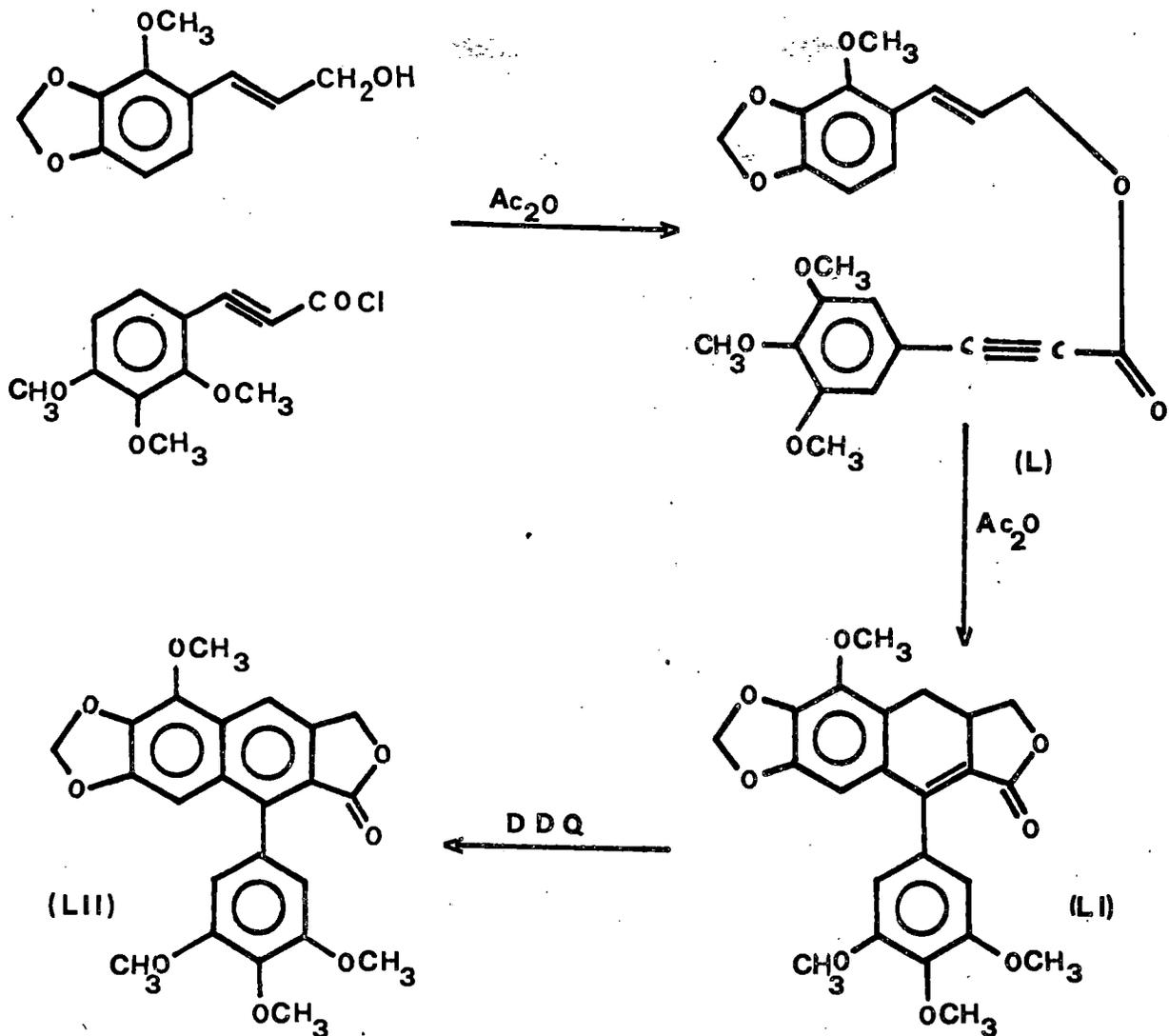
En algunos casos como en los de (XLI**ib**) y (XLI**ic**) Klemm obtiene productos a los que les atribuye la composición de mezclas eutécticas de los correspondientes productos (XLI**iii**) y (XLIV) sobre la base de sus espectros de RMN.

Estos autores publicaron en estos años varios trabajos dedicados a este tipo de condensación intramolecular, y así en 1968 aparece publicada por ellos (36) la síntesis del metil-éter- de la dehidro- $\beta$ -peltatina (LII) (Esquema 7) por un método esencialmente análogo al ya empleado: se forma el éster de cadena abierta (L) y éste se refluja en  $\text{Ac}_2\text{O}$  y el producto formado (LI) se aromatiza por tratamiento con DDQ. Esta síntesis sirvió para establecer de forma inequívoca la orientación del anillo lactónico.

El 1971, Klemm y col. (37), introduce una modificación a este método según la cual los ésteres de cadena abierta se obtienen a partir de cloruros de cinamilo y sales sódicas de

## ESQUEMA 6

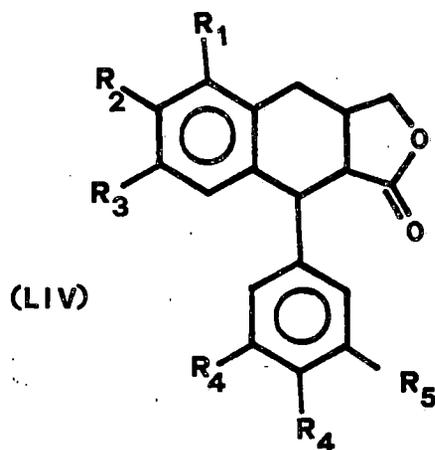




a.  $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

b.  $R_1=R_5=H$   $R_2=R_3=R_4=OCH_3$

c.  $R_1=H$   $R_2R_3=OCH_2O$   $R_4=R_5=OCH_3$

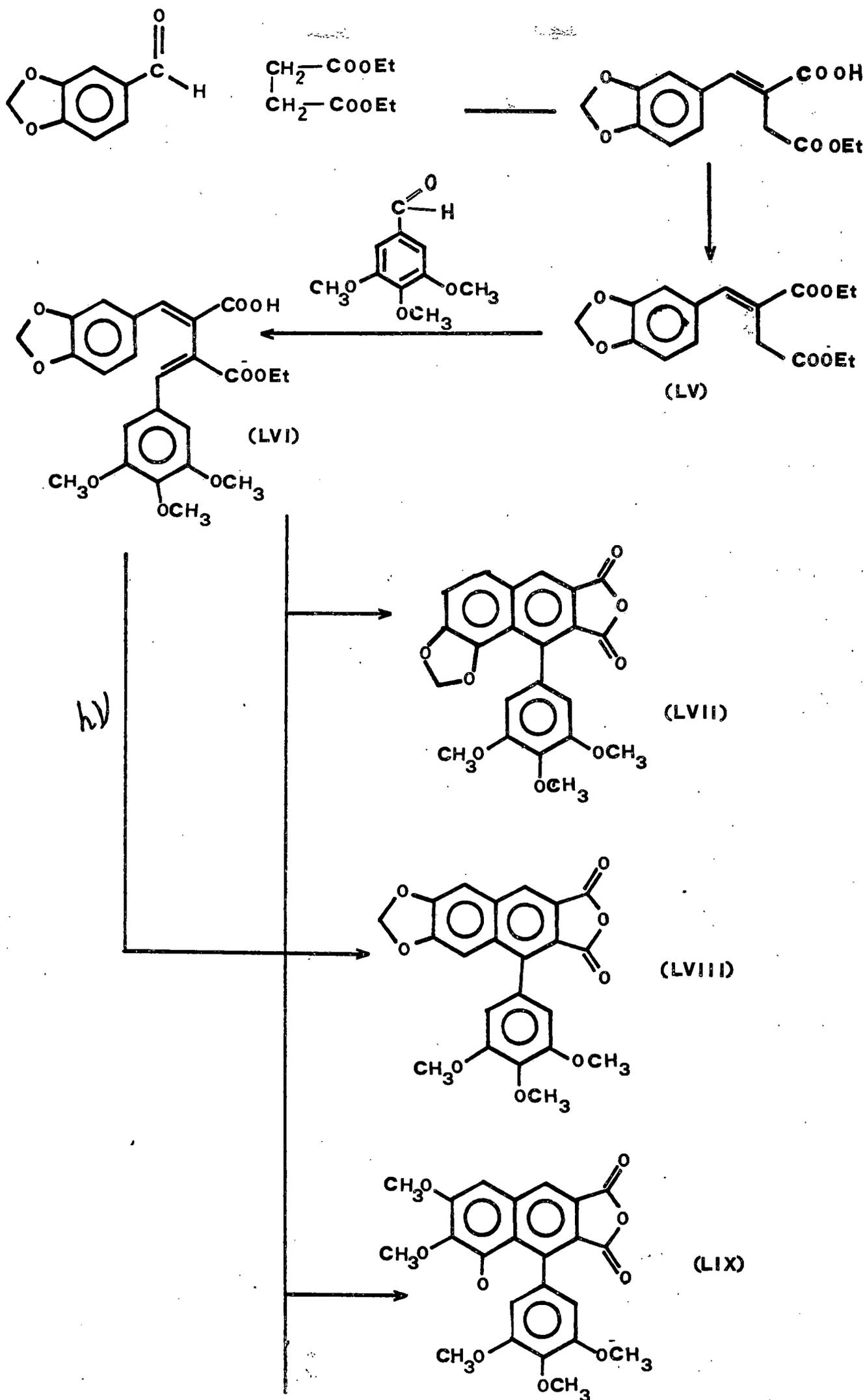


ácidos fenilpropiónicos y dichos ésteres se ciclan "in situ" por reflujo en DMF anhidra. De esta forma pueden obtenerse lignanos del tipo (LIII). En esta misma publicación se describe un método de electroreducción para pasar de la serie de los dihidrociclolignanos (LIII) a los tetrahidrociclolignanos (LIV) (Esquema 7).

En 1964, D.C. Ayres y col. (18) informan de la síntesis de lignanos arilnaftalénicos partiendo de piperonal y succinato de etilo los cuales someten a una condensación de Stobbe en presencia de t-butóxido de potasio obteniendo, tras este rificar el ácido formado, el diéster (LV) que es sometido a una nueva condensación de Stobbe con 3,4,5-trimetoxibenzaldehído. El correspondiente hemiéster (LVI) (Esquema 8) que se obtiene es tratado con cloruro de acetilo y el anhídrido sometido a irradiación con luz ultravioleta; se obtienen diferentes compuestos. Al parecer existe duda en la asignación de la estructura (LVII) ó (LVIII) a uno de los productos hallados, mientras que la del producto (LIX) es inequívoca, todo ello en base a consideraciones espectroscópicas de UV y RMN.

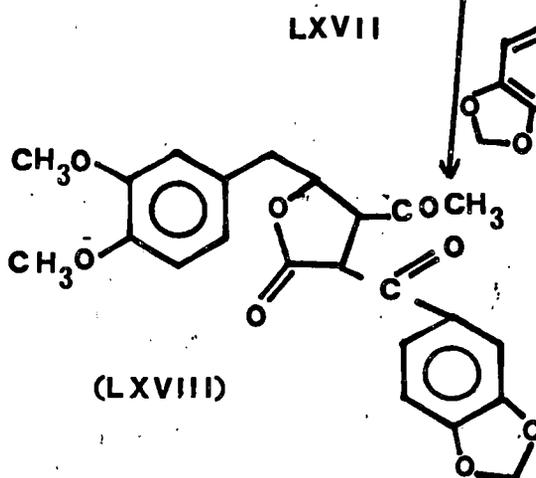
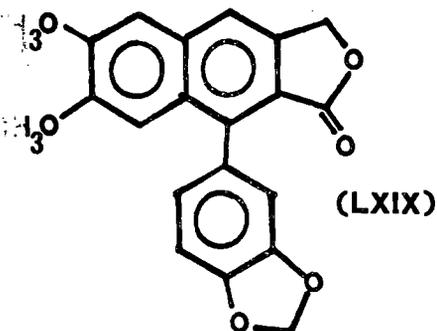
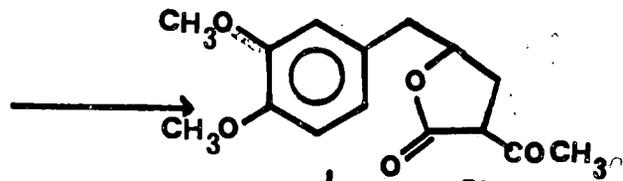
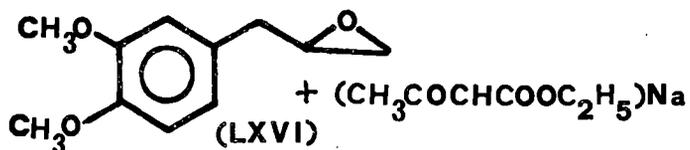
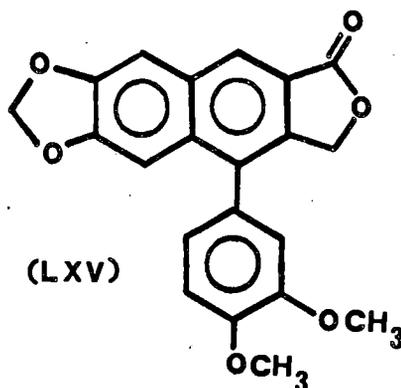
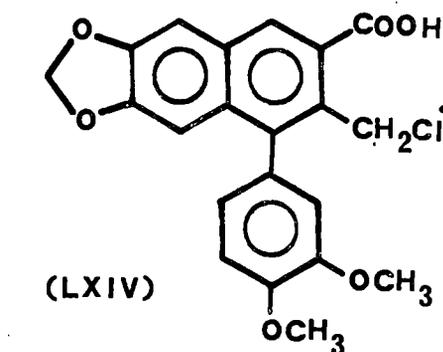
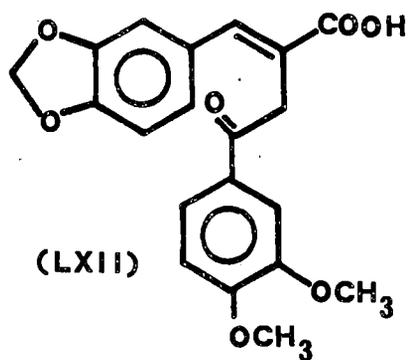
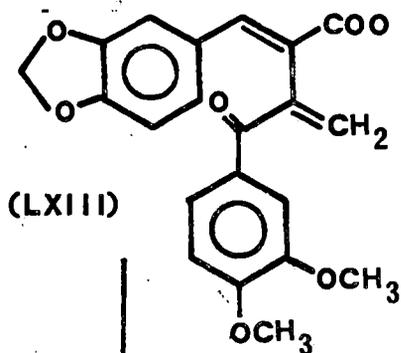
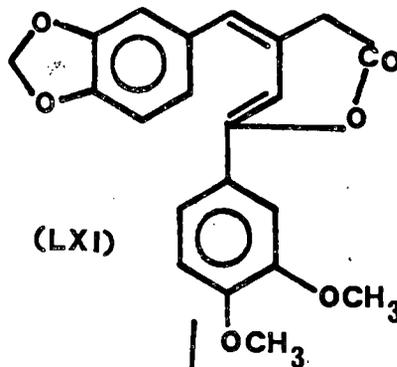
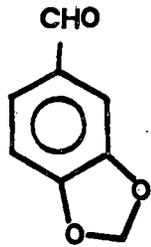
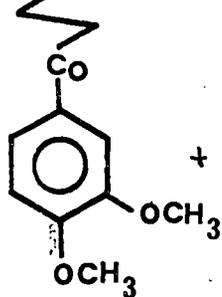
En 1967, Munakata y col. (39) sintetizaron justicidina B con objeto de determinar su estructura acerca de la cual concluyeron que era (LXIX) (Esquema 9). Simultáneamente sintetizaron el producto (LXV) el cual había supuesto anteriormente que correspondía con la justicidina B.

Para sintetizar el producto (LXV) partieron del  $\beta$ -3,4-dimetoxibenzoil propionato sódico (LX) que condensaron con piperonal en anhídrido acético para obtener la lactona (LXI) la cual es saponificada con metóxido de sodio seguido de aci



## ESQUEMA 9

COONa



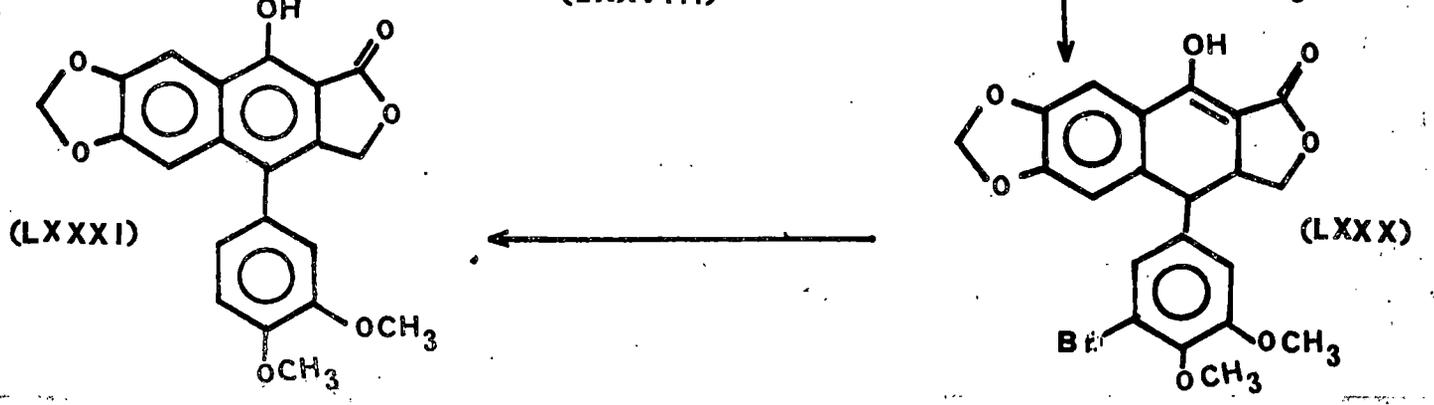
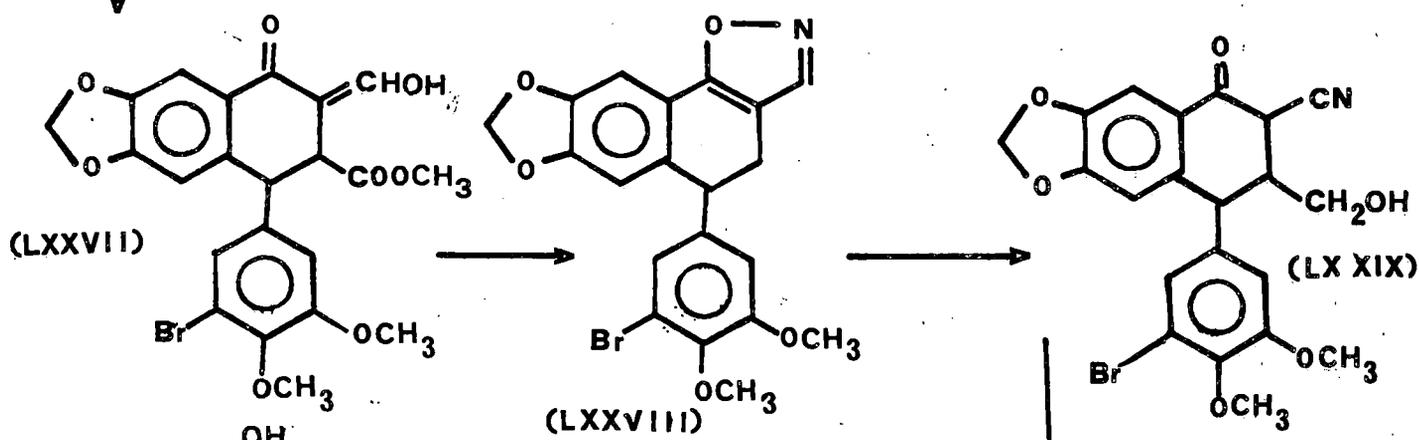
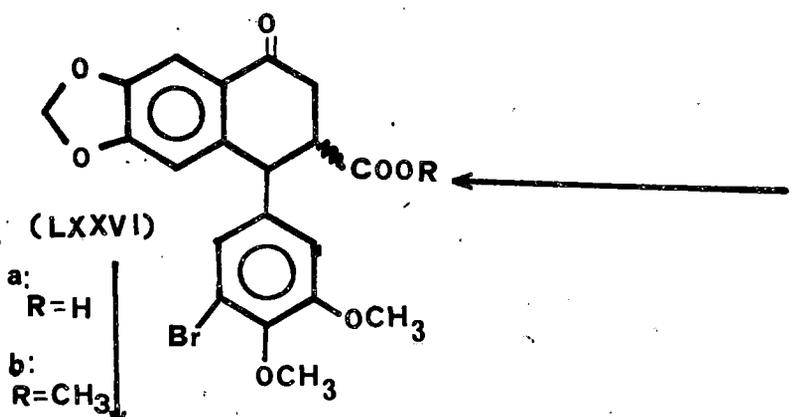
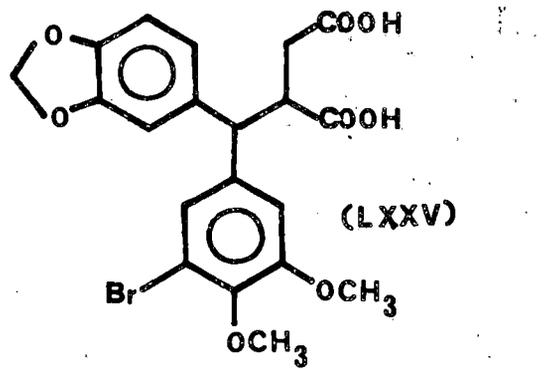
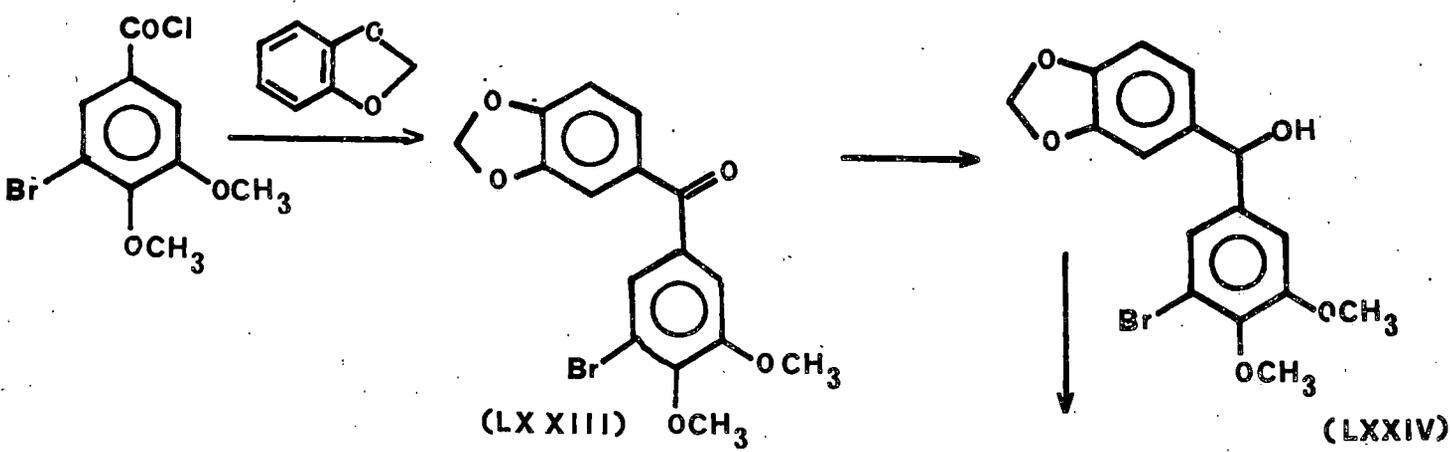
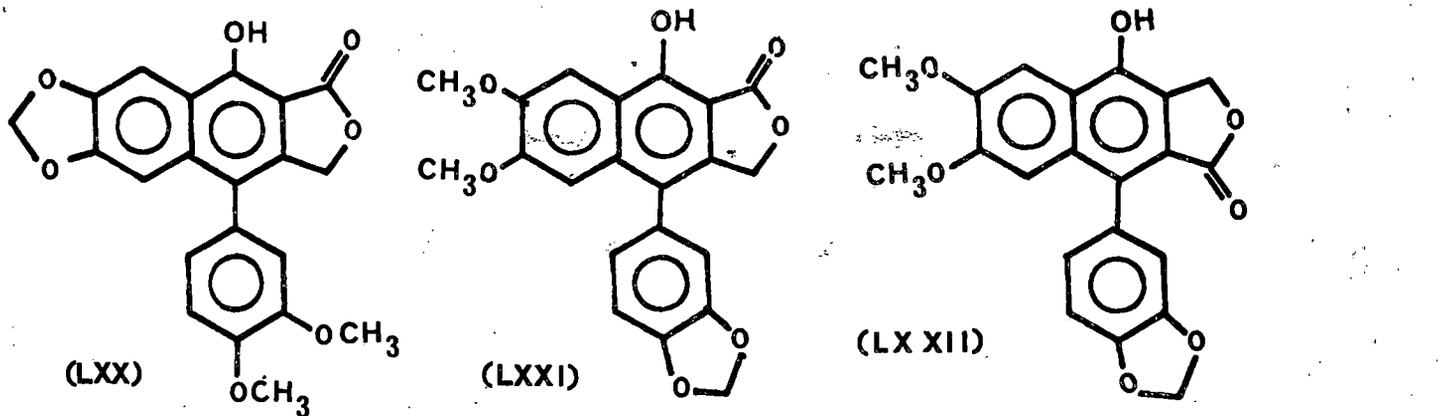
LXVII

(LXVIII)

dificación para dar el ácido (LXII). Este ácido es tratado con formaldehído y se obtiene de esta forma (LXIII), el cual por tratamiento con ClH (cond.) produce un 48% del arilnaftaleno (LXIV). El producto final (LXC) fué obtenido cuantitativamente de (LXIV) por hidrólisis con NaOH (10%) seguida de lactonización.

Para la justicidina B emplearon el mismo método que Haworth (25) y que fué discutido por Schrecker (26), partiendo del metileneugenolóxido (LXIV) el cual condensaron con etilacetoacetato de etilo obteniendo la lactona (LXVII) que a su vez es condensada con el cloruro del ácido 3,4-metilendioxi-benzoico para obtener la cetona (LXVIII); los siguientes pasos son esencialmente análogos a los seguidos por Haworth (25).

En 1968, Z. Horii y col. sintetizan por primera vez lignanos 4-hidroxiarilnaftalénicos. En una comunicación preliminar (40) informan que la difillina, un lignano aislado de la *Diphylleia grayi* no tiene las estructuras (LXX) ó (LXXI) que habían sido propuestas en base a datos espectrales y químicos sino que posee la estructura (LXXII) la cual queda demostrada por vía sintética (véase Esquema 10). La ruta seguida en esta síntesis aparece detallada en un trabajo posterior (41). Parte de una reacción de Friedel y Crafts entre cloruro de 5-bromoveratroilo (Esquema 10) y metilendioxi-benceno lo cual da la benzofenona (LXXIII) que reducida con borohidruro sódico produce el benzhidrol (LXXIV) el cual fué bromado, y condensado a continuación con sodio aceto-succinato de dietilo y después hidrolizado con NaOH dil. para dar una mezcla de ácidos diastereoisoméricos (LXXV). El anhídrido de



(LXXV) fué ciclado con cloruro estánnico en nitrobenceno lo cual dió el cis- y trans ácido tetralonocarboxílico (LXXVI a) caracterizado como éster metílico (LXXVI b); éste fué tratado con formiato de metilo para dar el compuesto (LXXVII), que por tratamiento con hidrocioruro de hidroxilamina en ácido acético dió el isoxasol (LXXVIII); la reducción de éste con LAH seguida de tratamiento con ClH en etanol absoluto dió la  $\gamma$ -lactona (LXXX) cuyo tratamiento con óxido de selenio primero y Ni-Raney después dió el lignano (LXXXI) que se comprueba, no coincide con la difillina. En un trabajo posterior (42) se describe la síntesis de la otra posibilidad (LXXI) por un método esencialmente análogo y por último en una tercera parte (43) de esta serie de publicaciones sintetizan la difillina por el mismo método y la identifican por comparación con muestras auténticas. Posteriormente estos mismos autores (44) publicaron una vía fotoquímica a la difillina, partiendo de la condensación de Stobbe del veratrol con piperoliniden succinato de dietilo; el producto que se forma tras ser reducido y lactonizado en sometido a radiación ultravioleta con lo que se obtiene la difillina con un 5% de rendimiento. En base a este hecho Horii y col. consideran que los derivados dibencilidenbutirolactónicos pueden ser precursores biogénicos de los 4-hidroxi-aril naftalénicos.

En 1969, M. Kuhn y A. Warburg (45) sintetizan el  $\beta$ -D-glucósido de la podofillotoxina, tratando la podofillotoxina con bromuro de tetracetil O- $\beta$ -D-glucopiranosilo en acetonitrilo en presencia de Hg (CN)<sub>2</sub> lo que da lugar a la formación de tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucósido de la podofillotoxina, lignano antimitótico aislado de la especie Podophyllum.

Estos mismos autores describen en otra publicación (46) la síntesis de  $\beta$ -D-glucopiranosido de la Epipodofillotoxina; el método consiste en tratar la epipodofillotoxina con 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa en presencia de  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  a baja temperatura y el  $\beta$ -D-glucopiranosido resultante es convertido en el glucósido libre por metanólisis catalizada por acetato de cinc.

Kuhn y Wartburg (47) asimismo describen las síntesis de 4'-dimetilepipodofillotoxina- $\beta$ -D-glucopiranosido y 4'-demitilepipodofillotoxina- $\beta$ -D-galactopiranosido, por reacción de las agluconas correspondientes con la correspondiente tetra-O-acetil- $\beta$ -D-hexopiranososa en presencia de  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ .

En 1971, T.L. Holmes y R. Stevenson (48) publican una síntesis total de helioxantina (LXXXV) (Esquema 11) a partir del ácido 2-bromo-4,5-metilendioxfenilpropiónico (LXXXII), este ácido es tratado, en solución de dimetoximetano a  $-10^\circ\text{C}$ , con dicitclohexil-carbodiimida, con lo que se obtiene el dibromocompuesto (LXXXIII). Empleando THF como disolvente y por la acción de LAH y  $\text{Cl}_3\text{Al}$  tiene lugar una desbromación reductiva para obtener el diol (LXXXIV). Entonces verifican una oxidación selectiva sobre el grupo hidroximetilo en C-3, con el reactivo carbonato de plata-celita en disolución de benceno a reflujo con lo cual se obtiene directamente helioxantina (LXXXV). Esta síntesis fué publicada con más detalle posteriormente (52).

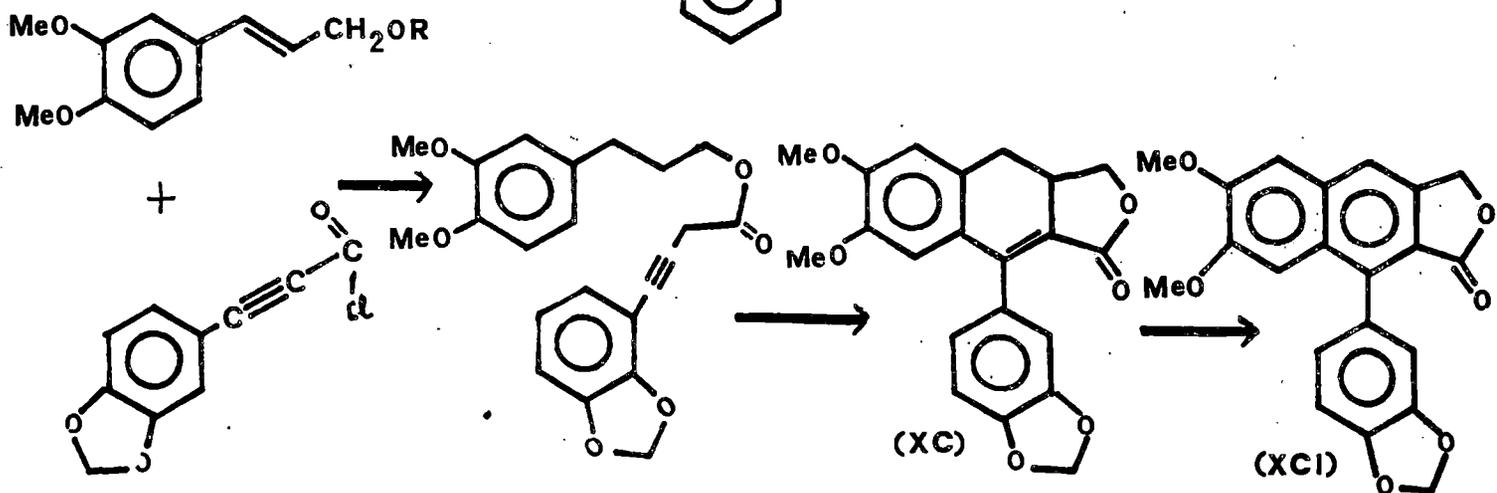
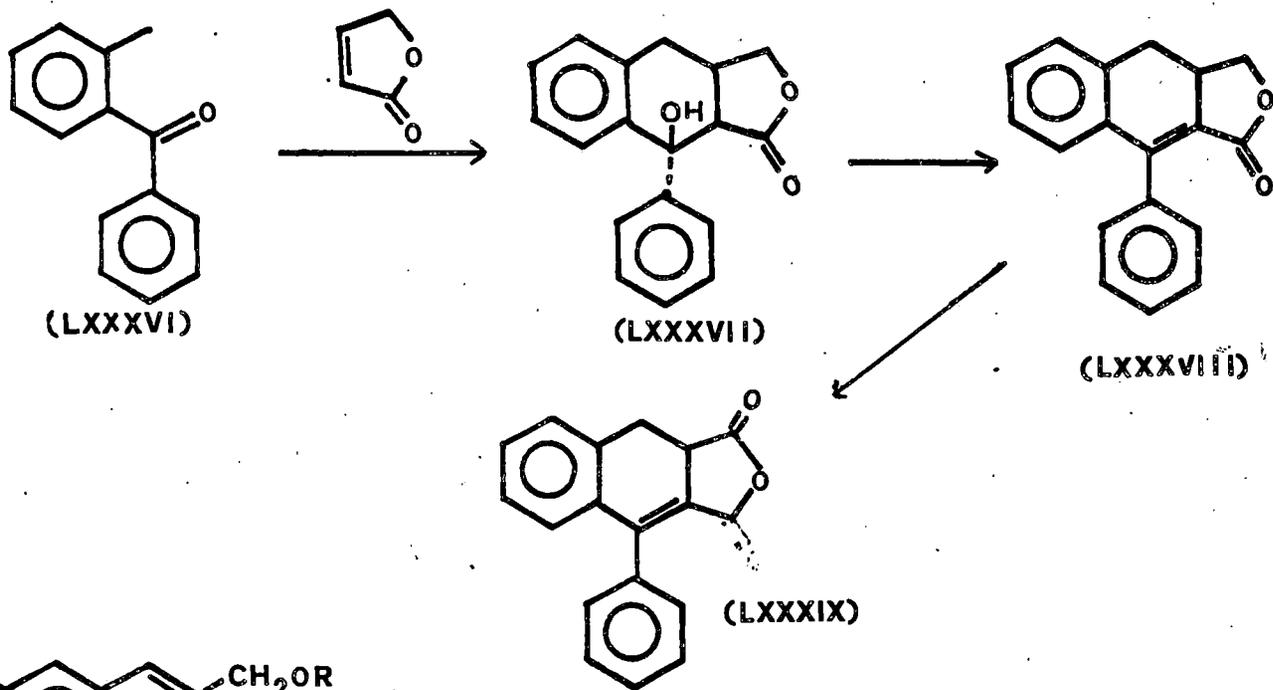
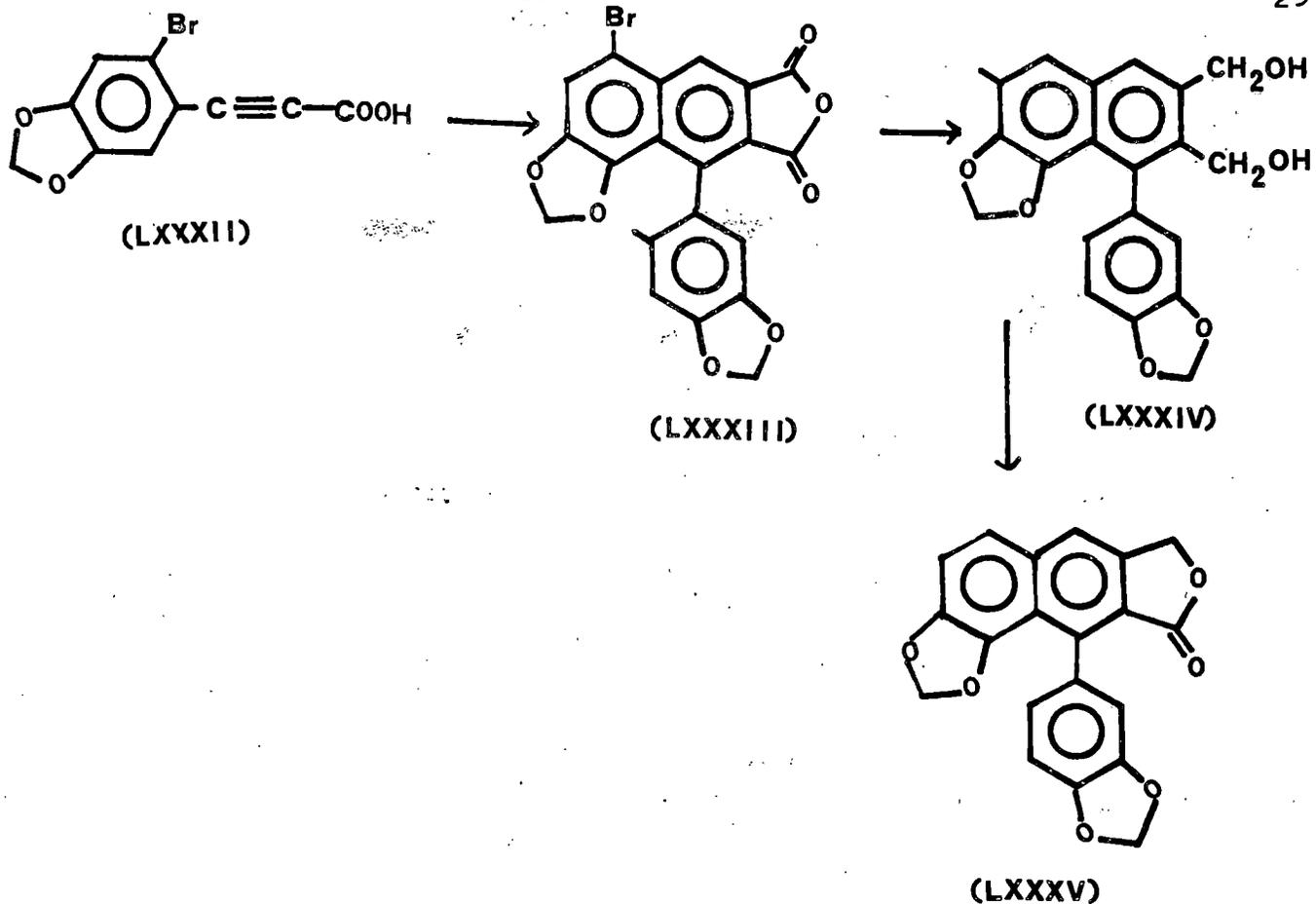
En ese mismo año es publicada por E. Block y R. Stevenson (49) una síntesis fotoquímica de aductos ariltetralínicos, estructuralmente relacionados con los lignanos naturales. Se encuentra que cuando la O-metilbenzofenona (LXXXVI)

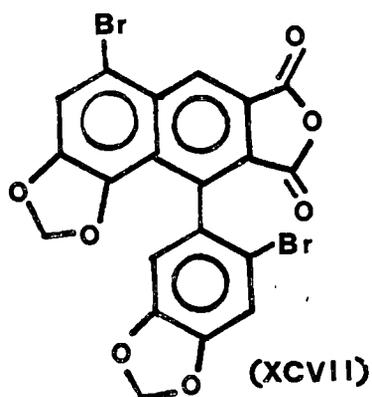
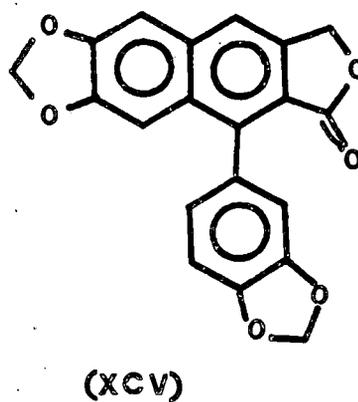
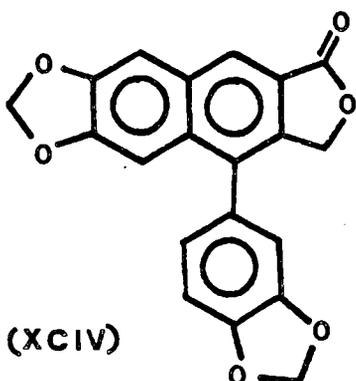
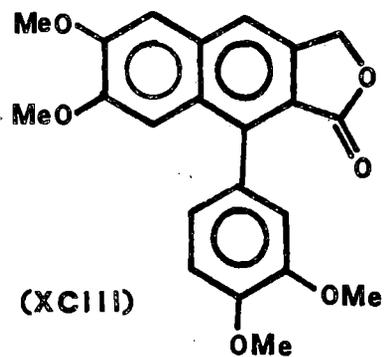
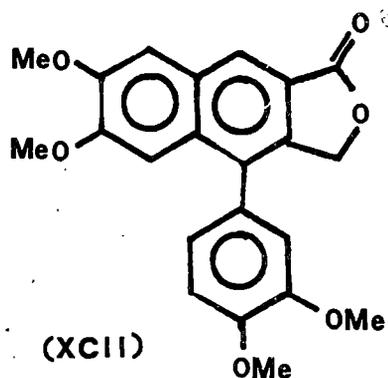
(Esquema 11) es irradiada en benceno a reflujo en presencia de la lactona del ácido 4-hidroxibut-2-enoico se aísla un producto de estructura (LXXXVII) cuyo tratamiento con ácido clorhídrico en metanol, da la lactona (LXXXVIII). Esta ruta es encontrada satisfactoria para los lignanos de este tipo (LXXXVIII), ya que pueden ser aromatizados fácilmente y que puede pasarse a lactonas del tipo (LXXXIX) tal como describen Holmes y Stevenson (48).

También ese mismo año y por los mismos autores aparece una nota (50) describiendo una síntesis de ( $\Xi$ )-collinusina (XC) y justicidina B (XCI). La ruta seguida está basada en el procedimiento de Klemm (35) (Esquema 11).

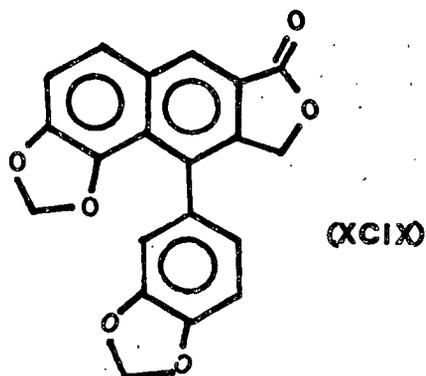
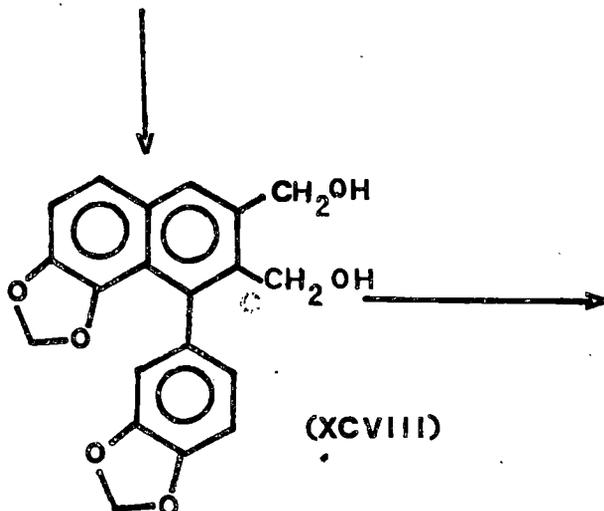
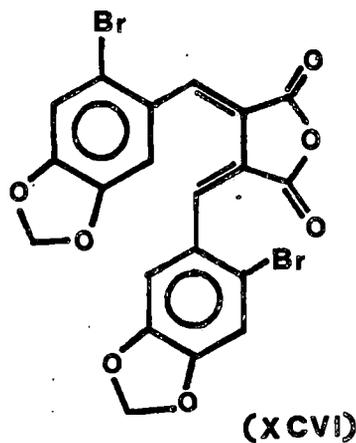
Simultáneamente Holmes y Stevenson (51) obtienen justicidina E (XCIV), taiwanina (XCV) (Esquema 12) y dehidrometilconidendrina (XCII), por el método que habían descrito anteriormente para la helioxantina, esto es, tratamiento del correspondiente ácido fenilpropiónico con  $\text{Ac}_2\text{O}$ , reducción del anhídrido formado con LAH y tratamiento con  $\text{CO}_3\text{Ag}_2$ -celita.

En 1973, E. Block y R. Stevenson (53) siguiendo con sus investigaciones sobre la irradiación de O-metilbenzofenonas en presencia de dienófilos, publican un trabajo en el que dan cuenta de los resultados obtenidos al utilizar como dienófilos, maleato de dimetilo, tetracianoetileno, fumarato de dimetilo, lactona del ácido 4-hidroxi-but-2-enoico y crotonaldehído. De todo ello obtienen como resultado una forma de obtener ariltetralinas, susceptibles de ser transformados en lignanos naturales tales como hidroxiotobaina, justicidina B, helioxantina, etc.





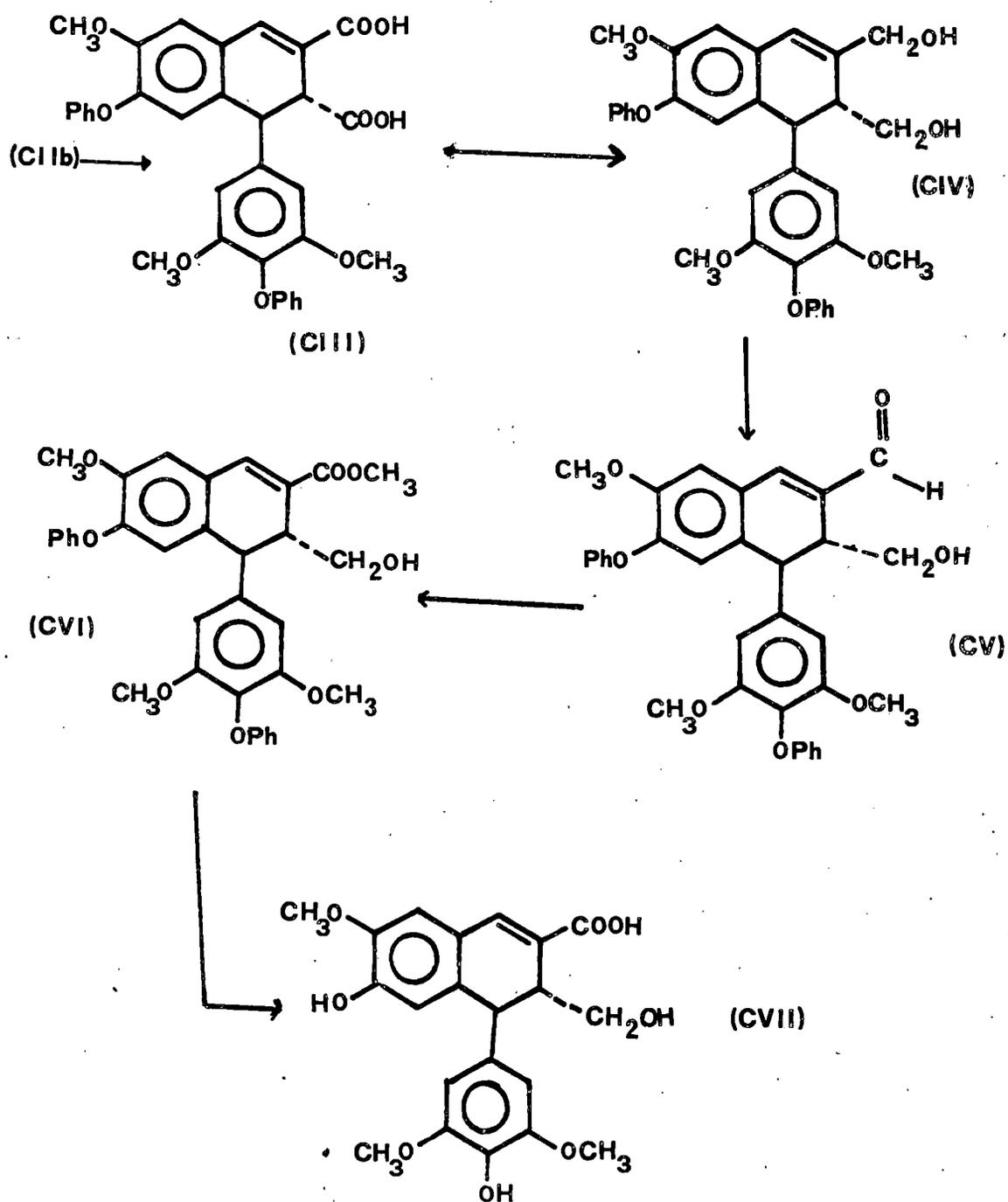
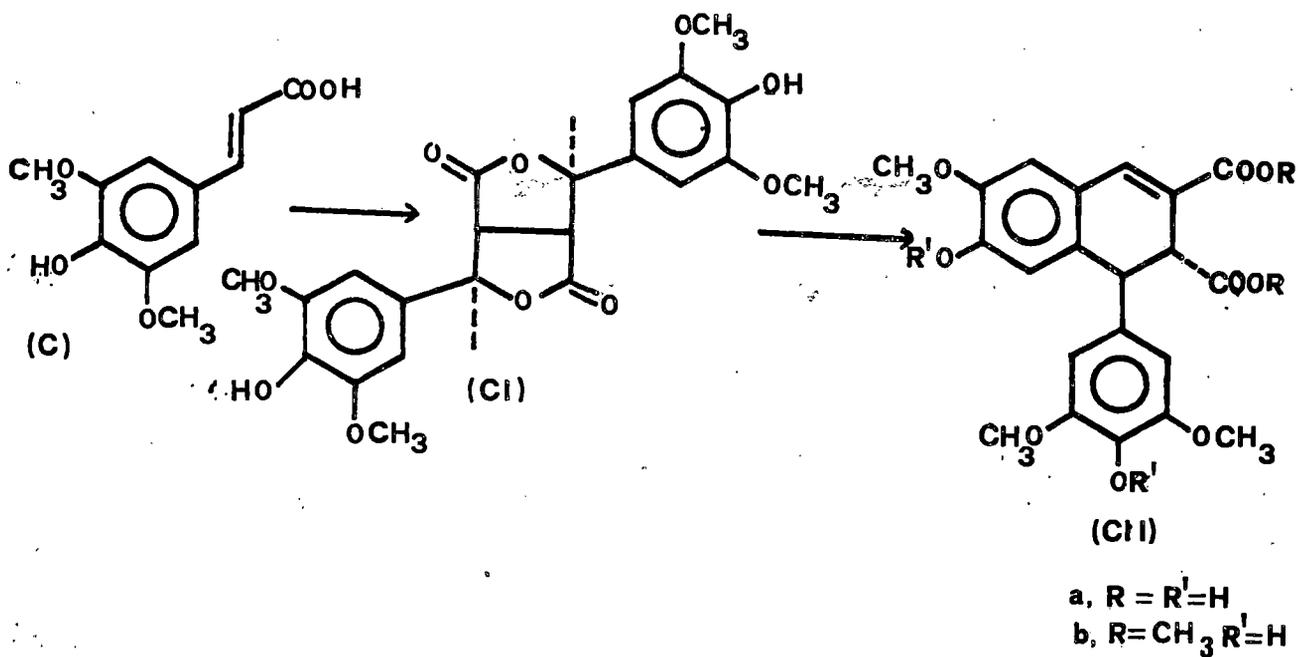
LTA



En 1973, Anjaneyulu y col. (54) describen un nuevo método para obtener 1-fenilnaftaleno y helioxantina. Parten de anhídridos del tipo (XCVI) (Esquema 12) los cuales ciclan con tetraacetato de plomo (LTA). Así, para la helioxantina tratan el anhídrido (XCVI) con LTA con lo que obtienen el fenilnaftaleno (XCVII) al cual dan el mismo tratamiento que Holmes y Stevenson (51), esto es, tratamiento con LAH/ $\text{Cl}_3\text{Al}$  para obtener el diol (XCVIII) y oxidación selectiva con  $\text{CO}_3\text{Ag}_2$ -celita para obtener helioxantina (XCIX).

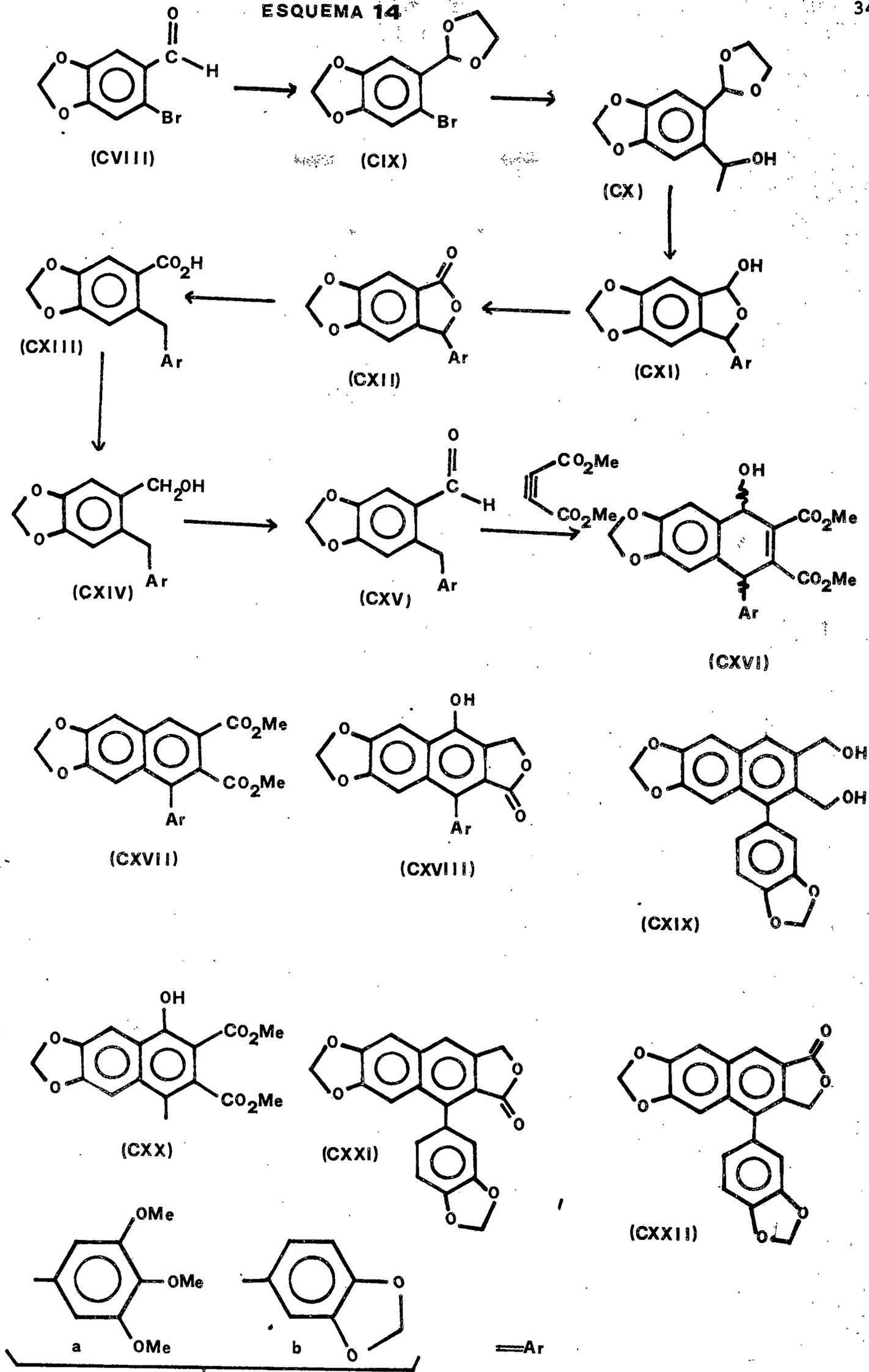
En 1973, R. Ahmed y col. (55), publican la síntesis del ácido thomasidioico (CIIa) un nuevo y singular lignano que había sido aislado del *Ulmus thomasii*. Emplean para ello el método del "acoplamiento oxidativo"; tratan el ácido sinápico (C) (Esquema 13) en metanol acuoso con cloruro férrico y oxígeno para obtener la dilactona del ácido dehidrosinápico (CI). Calentando (CI) con una mezcla de  $\text{ClH}$  (conc.)/ $\text{H}_2\text{O}$ /dioxano (1:9:12'5) obtienen con un rendimiento del 85% el ácido thomasidioico (CIIa). De modo alternativo calentando una solución de la dilactona (CI) en metanol saturado de cloruro de hidrógeno, obtuvieron con rendimiento cuantitativo el dimetil-éster del ácido thomasidioico (CIIb).

Estos mismos autores (56) sintetizaron ese mismo año un lignano relacionado con el anterior llamado ácido thomásico (CVII) (Esquema 13). Puesto que querían obtener este ácido (CVII) a partir del diácido (CIIa) era necesario verificar una reducción selectiva a alcohol primario del carboxilo en C-2 del ácido thomasidioico; la ruta elegida implicaba una reducción de los carboxilos en C-2 y C-3 seguida de una oxidación selectiva en C-3. De esta manera, partieron del dime-



tiléster del ácido thomasidioico (CIIb), protegieron los hidroxilos fenólicos por bencilación, seguido de hidrólisis con lo que obtienen el dibenciléter (CIII), el cual por reducción con LAH les dió el diol (CIV). Este compuesto (CIV) lo trataron entonces con  $MnO_2$  para dar el aldehído (CV) el cual es sometido a hidrogenólisis para obtener el thomasato de metilo que sometido a hidrólisis alcalina produce el ácido thomásico (CVII).

B.J. Arnold y col. (58), en 1973, describen una vía fotoquímica para llegar a la tetrahidropodofillotoxina, taiwanina E y compuestos relacionados (Esquema 14). La irradiación de aldehídos aromáticos ortosustituídos genera intermediatos reactivos que pueden ser atrapados en presencia de dienófilos. Los productos que se obtienen pueden ser deshidratados para formar naftalenos sustituídos, mientras que la oxidación suave da los correspondientes naftoles. De esta manera pueden prepararse lignanos naturales. Así, partiendo del bromopiperonal protegido (CIX) y tratándolo con Mg y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído se obtiene el alcohol (CXa) cuya hidrólisis da el hemiacetal (CXIa), que oxidado produce (CXIIa). Este producto se somete primero a hidrogenólisis para obtener el ácido (CXIIIa), el cual se reduce con LAH al alcohol (CXIVa) que con  $MnO_2$  se oxida al aldehído (CXVa). Entonces, la irradiación de (CXVa) en presencia de acetilendicarboxilato de dimetilo y deshidratación del producto crudo de reacción (CXVIa) produce el naftaleno (CXVIIa), mientras que la oxidación con óxido de manganeso da el naftol (CXXa). La reducción con borohidruro sódico del compuesto (CXXa) produce tetrahidropodofillotoxina (CXVIIIa) mientras que la reducción



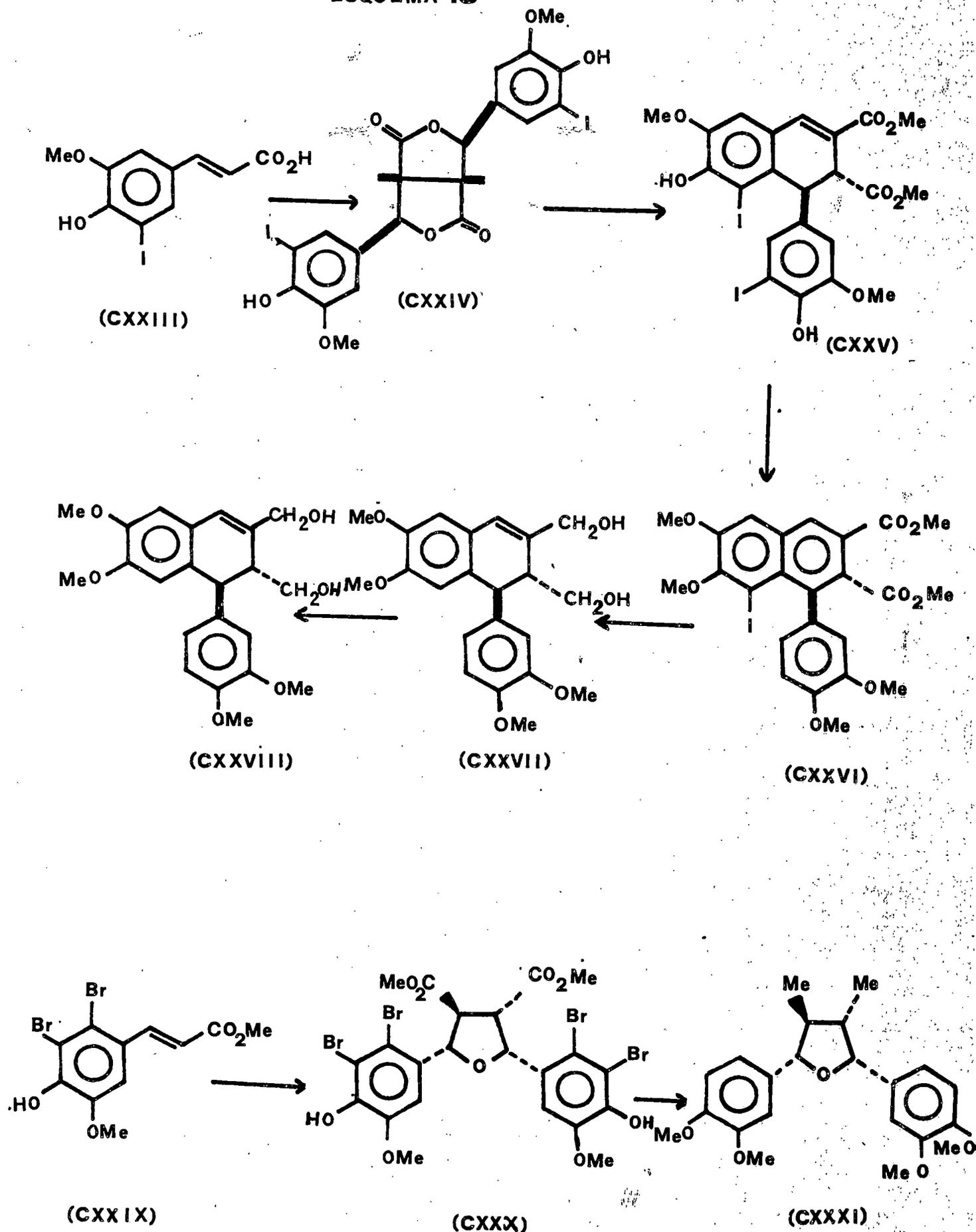
de los grupos ésteres del naftaleno (CXVIIb) produce el diol (CXIX), el cual tratado con  $\text{CO}_3\text{Ag}_2$ -celita da una mezcla separable de taiwanina C (CXXI) y jústicidina (CXXII). La reducción del naftol (CXXb) produce asimismo taiwanina E (CXXVIIIb).

R. Ahmed y col. (57) continuaron en 1976 sus estudios de acoplamiento oxidativo de los ácidos ferúlico, sinápico, etc. En esta ocasión sintetizan ( $\pm$ ) isolariciresinol dimetiléter (CXXVIII) y ( $\pm$ ) veraguensina (CXXXI) (Esquema 15). Para el producto (CXXVIII) parten del ácido iodoferúlico (CXXIII) que tratan con cloruro férrico en acetona, obteniendo la dihalo-lactona (CXXIV), cuyo tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico les dió el producto (CXXV), que tratado con diazometano produjo el tetrametiléter dimetiléster (CXXXVI); éste fué desiodado y después reducido con LAH al diol (CXXXVII) cuya hidrogenación catalítica produce ( $\pm$ )-isolariciresinol metil éter (CXXVIII).

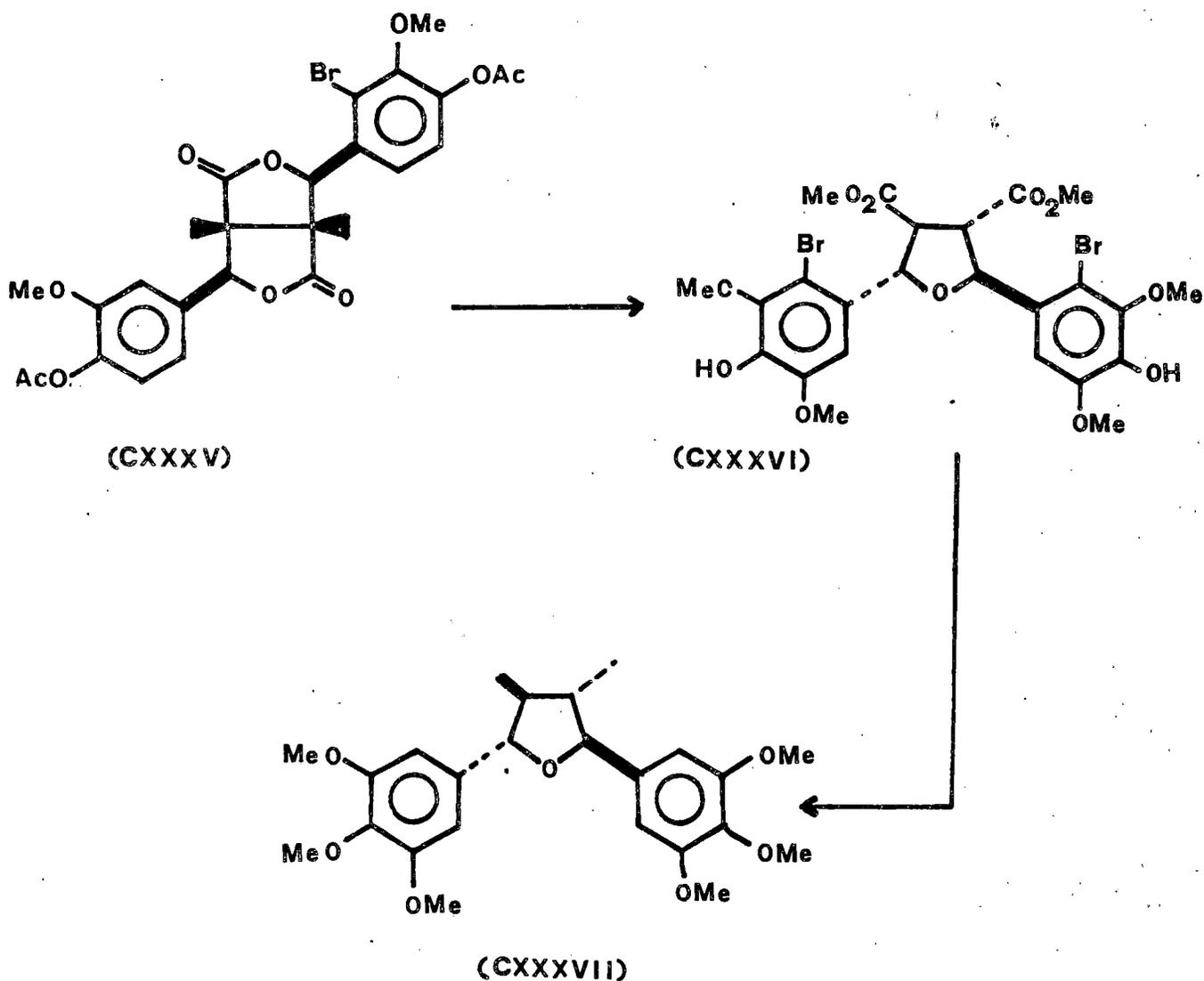
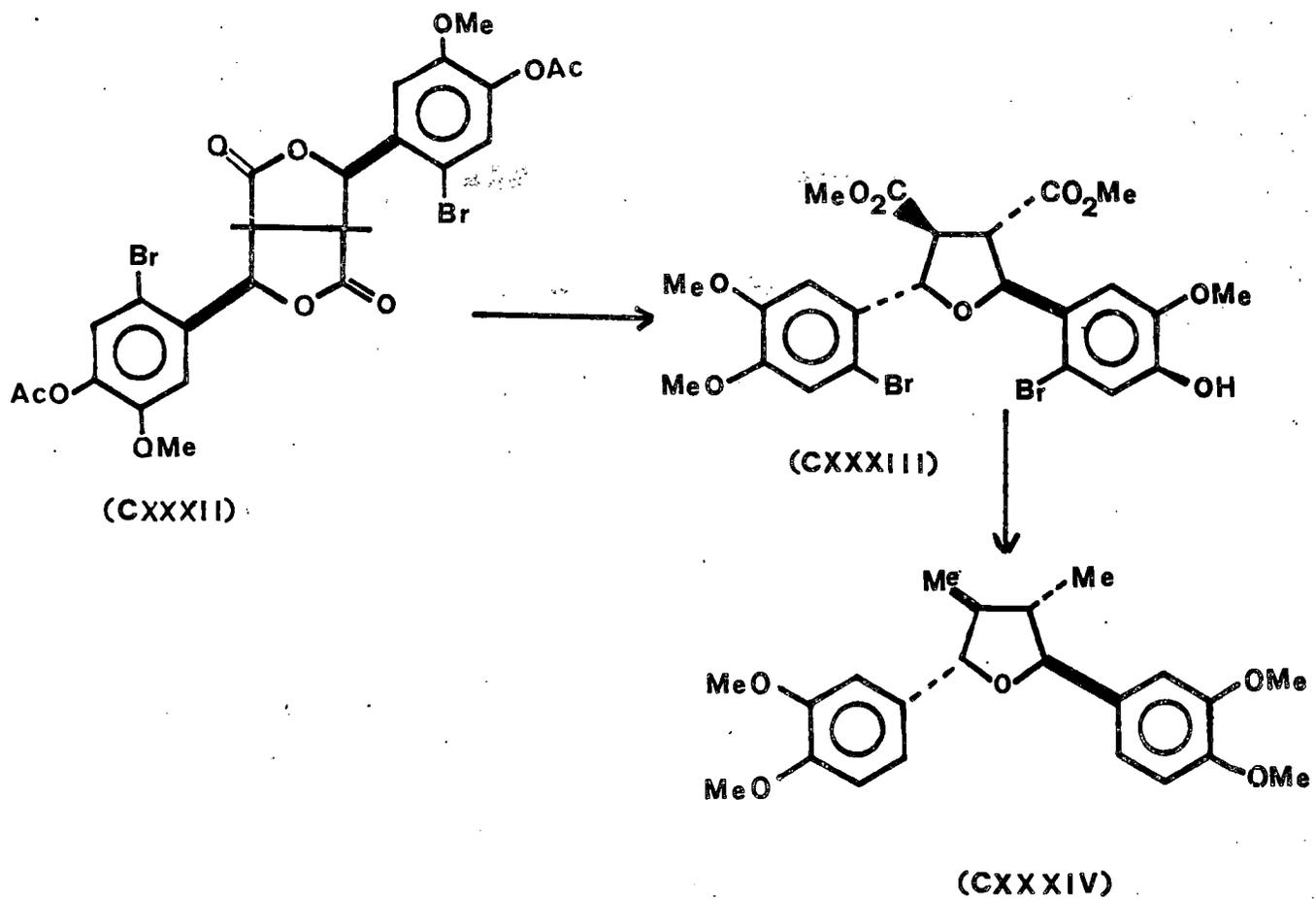
La ( $\pm$ ) veraguensina la obtuvieron partiendo del dibromoferulato de metilo (CXXIX) cuya oxidación produce el derivado tetrahidrofuránico (CXXX); la siguiente serie de reacciones consiste en metilación de los OH fenólicos con diazometano, desbromación y reducción con LAH para dar un diol que es reducido de la misma manera después de formar el éster bis-toluensulfónico para dar ( $\pm$ )-veraguensina (CXXXI). En el caso del isolariciresinol metil éter encuentran que es posible pasar directamente al producto (CXXV).

R. Stevenson y J.R. Williams (59) publican en 1977 un trabajo en el que dan cuenta de la síntesis de ( $\pm$ )-galbegina y ( $\pm$ )-grandisina. La galbegina (CXXXIV) es sintetizada por reducción del éster (CXXXIII) (véase Esquema 16) obtenida por

## ESQUEMA 15



ESQUEMA 16

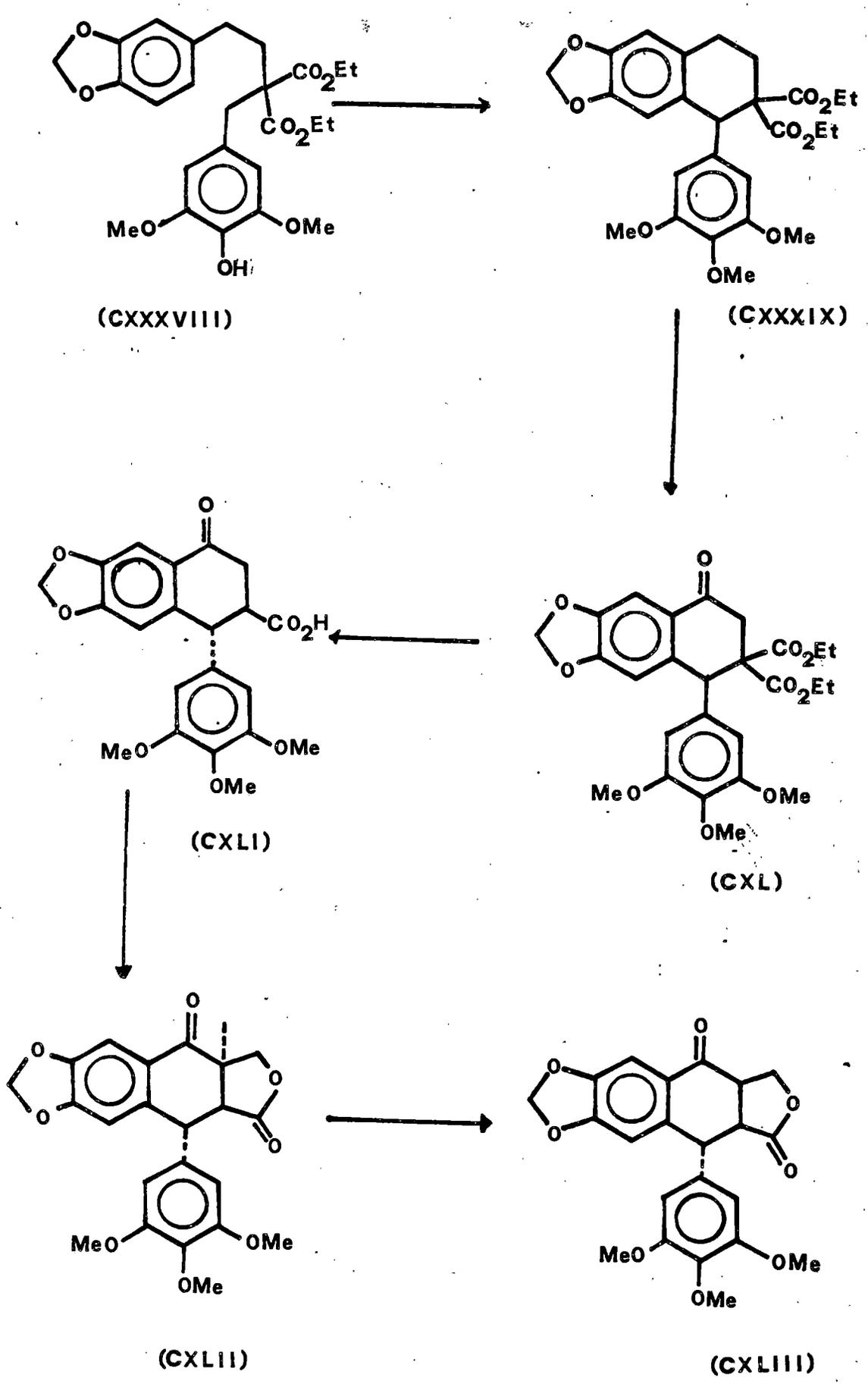


tratamiento ácido de la fácilmente accesible dilactona (CXXXII). De manera análoga obtienen ( $\pm$ )-grandisina (CXXXVII). Para las reducciones (CXXXIII)  $\longrightarrow$  (CXXXIV) y (CXXXVI)  $\longrightarrow$  (CXXXVII) los pasos seguidos son esencialmente análogos a los que se siguieron (57) para la obtención de ( $\pm$ )-veraguensina así como la oxidación de las dilactonas (CXXXII) y (CXXXV) a los tetrahidrofuranocompuestos (CXXXIII) y (CXXXIV) que se llevan a cabo con ClH en metanol.

También en 1977, A.S. Kende y col. (60) sintetizan ( $\pm$ )-picropodofillona (CXLIII), utilizando un acoplamiento oxidativo arilo-bencilo y partiendo del fenol (CXXXVIII) (Esquema 17) el cual es preparado a partir del alcohol homopiperonílico por métodos convencionales. El tratamiento del fenol (CXXXVIII) con trifluoroacetato de talio (III), reducción de la solución resultante con bisulfito seguida de extracción y metilación de la ariltetralina (CXXXIX); el siguiente paso es la oxidación con NBS para obtener la cetona (CXL) que es saponificada y descarboxilada para dar el cetoácido (CXLI) el cual es tratado con un exceso de formaldehído para obtener la hidroxilactona (CXLII), cuya oxidación con Jones y tratamiento ácido produce picropodofillona (CXLIII).

En 1972, LaKshminaranan y Kulkarni (61), obtienen el ligano sintético (CXLIV) (Esquema 18), vía la benzofenona (CXLVa), obtenida por la condensación, en ácido polifosfórico, del ácido tri-O-metilgálico con tri-O-metilpirogalol. (CXLVa) por condensación de Stobbe con succinato de dietilo dió los ácidos (CXLVb) los cuales fueron reducidos con Na-Hg a los ácidos bencihidrilsuccínicos (CXLVc) que por ciclación dieron (CXLIV).

ESQUEMA 17

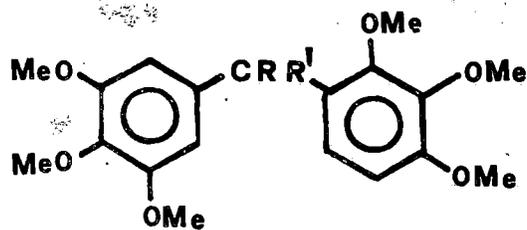
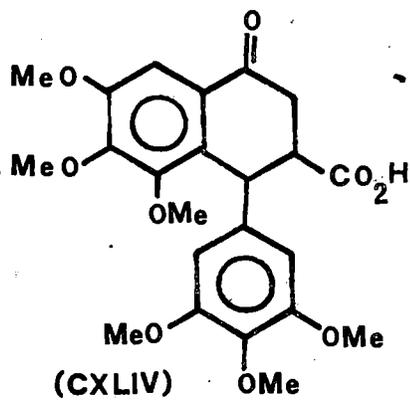
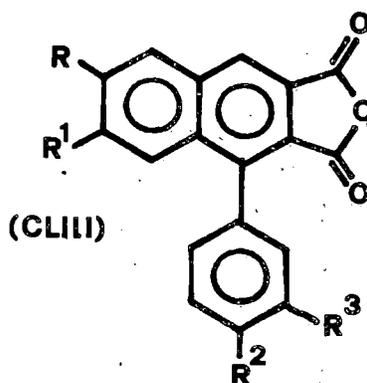
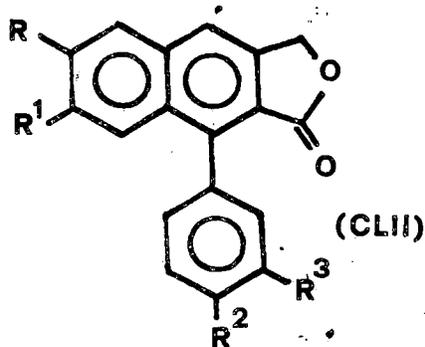
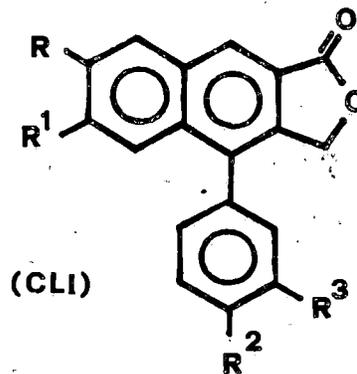
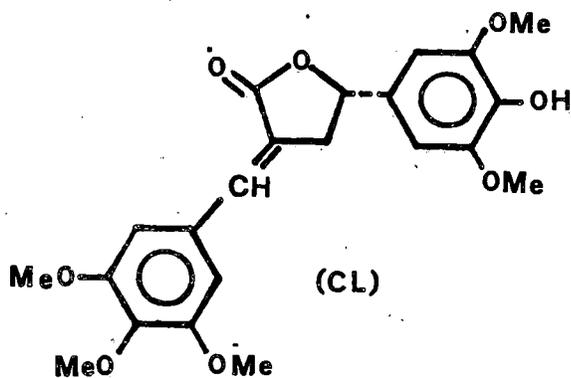
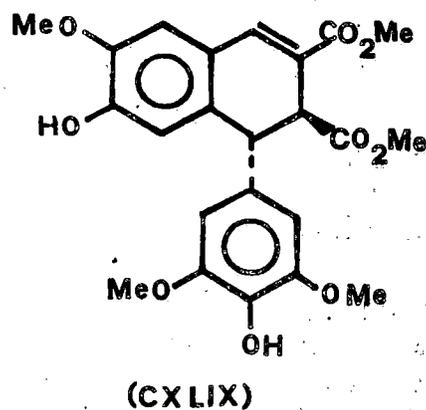
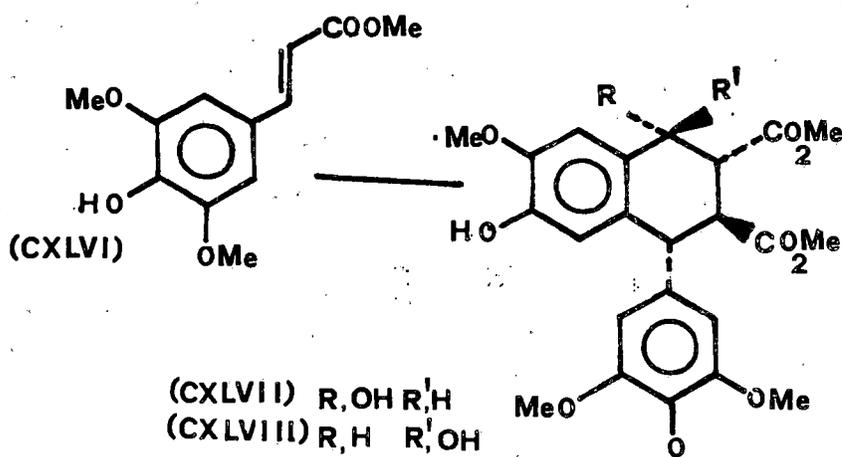


En 1973, Wallis (62), llevó a cabo una dimerización oxidativa del tipo de las que R. Ahmed y col. (55, 56, 57) emplearon para la síntesis de los ácidos thomasidico y thomásico y otros lignanos. Así, Wallis verifica la oxidación del E-sinapato de metilo (CXLVI) con 1 eq. de  $\text{Cl}_3\text{Fe}$  en acetona-agua obteniendo los tetraloles (CXLVII) y (CXLVIII), el dehidronaftol (CXLIX) y la lactona (CL) (Esquema 18).

En 1974, Anjaneyulu y col. (63), prepararon justicidina E (CLI,  $\text{RR}^1=\text{R}^2\text{R}^3=-\text{OCH}_2\text{O}-$ ) y taiwanina C (CLII,  $\text{RR}^1=\text{R}^2\text{R}^3=-\text{OCH}_2\text{O}-$ ) a partir del trans, trans-anhídrido del ácido dipiperoniliden succínico cuyo tratamiento con  $(\text{AcO})_4\text{Pb}-\text{AcOH}$  conteniendo una traza de ácido perclórico da un 80% del anhídrido (CLIII) (Esquema 18). La reducción de (CLIII) seguida de reflujo del diol resultante con  $\text{SiO}_2$  (gel)- $\text{CO}_3\text{Ag}_2$  dió (CLI) y (CLII).

En 1975, Ziegler y Schawartz (64), describen la síntesis de  $(\pm)$ -podorizol y  $(\pm)$ -epipodorizol. La ditianolactona (CLIV) (Esquema 19) preparada por litiación de piperonilditiano seguida de reacción con 2-butenólida reaccionó con 3,4,5-trimetoxibenzaldehído para dar una mezcla 52/48 de los derivados bencílicos (CLVa) y (CLVb) que fueron separados por cristalización fraccionada. La desulfuración de (CLVa) dió  $(\pm)$ -podorizol y la de (CLVb) dió  $(\pm)$ -epipodorizol. La reacción de (CLIV) con LDA seguida de adición de 3,4,5-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}$  dió la lactona (CLVc) la cual por ciclación con  $\text{Mn}(\text{CH}_2(\text{COMe})_2)_3$  u oxidación anódica dió la lactona (CLVI). Esta última reacción se proyectó con vistas a obtener un anillo de ocho miembros, esto es, como una ruta al tipo de lignanos que poseen dicho ciclo en su estructura y de los cuales hablaremos más adelante.

## ESQUEMA 18

a,  $RR' = O$ b,  $RR' = C(CO_2H)CH_2CO_2H$ c,  $R = H$   $R' = CH(CO_2H)CH_2CO_2H$ 

En 1975, Ahmed y Stevenson (65), publican una sencilla síntesis de taiwanina C. (CLVII, R=MeCO) (Esquema 19), fué tratado con  $\text{POCl}_3$  en DMF seguido de  $\text{Na(OH)}$  y (CLVII, R=-C≡CH) tratado con  $(\text{ClCH}_2)_2\text{O}$  para dar (CLVIII) el cual fué ciclado en  $\text{Me}_3\text{COK}$  y el producto formado (CLIX, X=H<sub>2</sub>) fué oxidado para dar taiwanina C (CLIX, X=O).

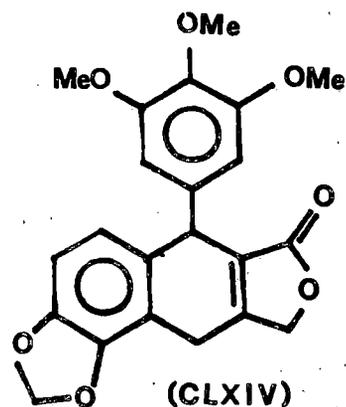
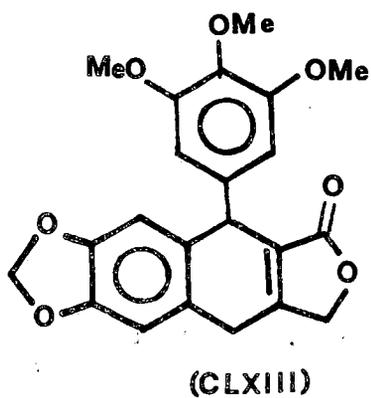
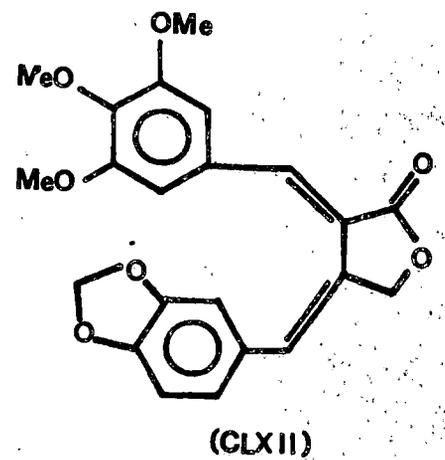
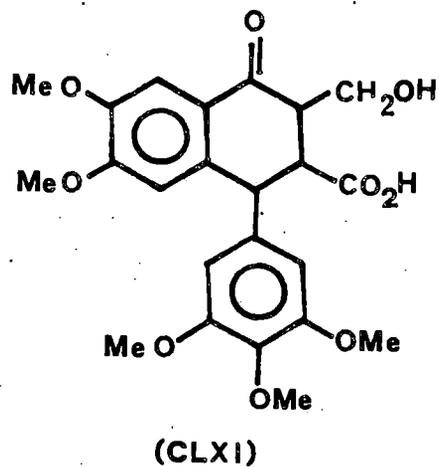
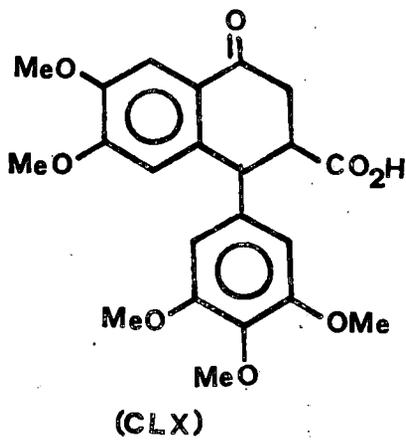
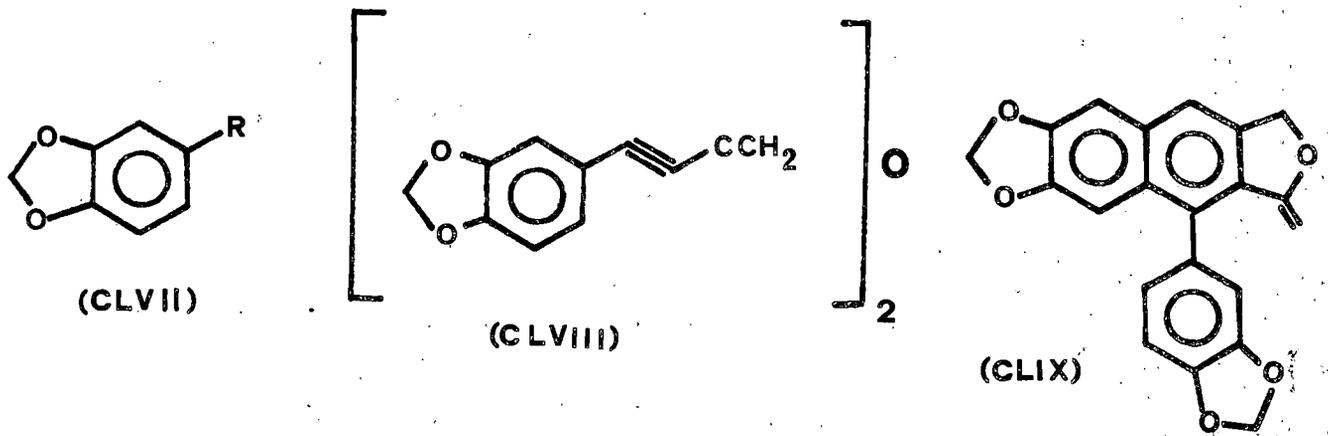
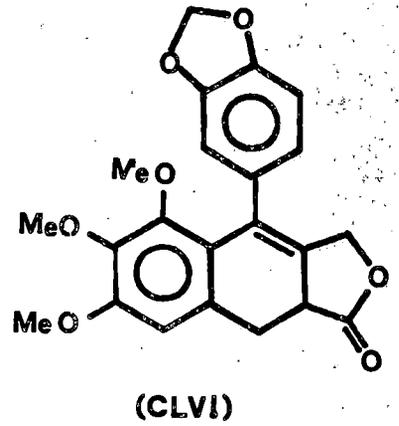
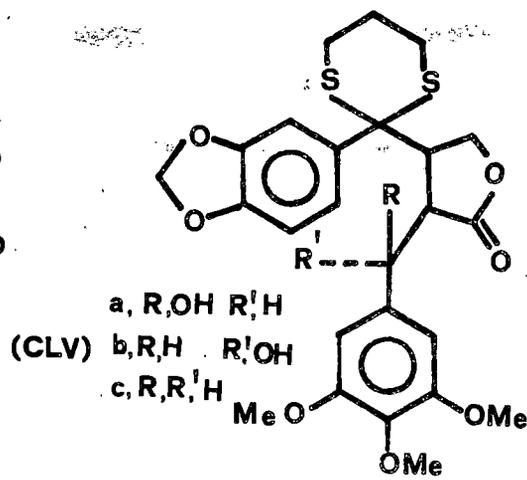
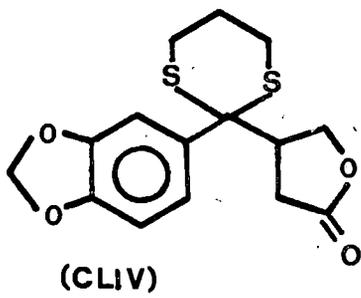
En 1975, Wagh y Kulkarni (66), informan de una síntesis parcial de isosikkimotoxina y epiisosikkimotoxina, que implica, la condensación de  $\text{CH}_2\text{O}$  con (CLX) (Esquema 19) en diferentes condiciones, aislamiento y reacción de (CLXI), su ciclación a la correspondiente ceto-lactona y reducción selectiva de esta última para dar isosikkimotoxina y epiisosikkimotoxina.

En 1976, Heller y Strydom (67), describen una vía fotoquímica para llegar a  $(\pm)$ - $\beta$ -apopicropodofillina (CLXIII) y su isómero (CLXIV) por reagrupamiento fotoquímico de la lactona (CLXII). (Esquema 19).

También en 1976, Asano y col. (68), describen la síntesis de  $(\pm)$ -parabenzolactona (CLXVII) (Esquema 20) y  $(\pm)$ -hinokina (CLXIX). Los arilditianos (CLXV) ( $\text{R}^1\text{-R}^3=\text{H,H,H}$ ;  $\text{H, MeO,H}$ ;  $\text{MeO, MeO,H}$ ;  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ;  $\text{O-CH}_2\text{-O,H}$ ; etc.) fueron tratados con  $\text{n-BuLi}$  y 2-butenólida para dar las lactonas (CLXVI), que fueron desulfuradas con N-clorosuccinimida para dar las aroil-lactonas (CLXVII). (CLXV) ( $\text{R}^1\text{R}^2=\text{OCH}_2$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ) fué convertido en  $(\pm)$ -parabenzolactona (CLXVIII) y  $(\pm)$ -hinokina (CLXVIII) vía piperonilación, desulfuración y reducción.

En 1977, Momose y col. (69), sintetizaron  $\beta$ -apoplicatiloxina metil éter. Los éteres (CLXX) ( $\text{R=OMe}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ;  $\text{R=H}$ ,

## ESQUEMA 19



$R^1 = \text{Ome}$ ) (Esquema 20) fueron preparados por fotociclación de la lactona (CLXXI) en presencia de 1,4-diazobicyclo (2,2,2)-octano.

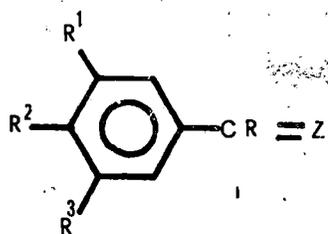
En el mismo año Horii y col. (70), sintetizaron taiwanina C y E, y justicidinas D, E y F. La taiwanina E (CLXXII,  $R = \text{H}$ ) (Esquema 20) fué preparada a partir del producto de condensación benzofenona-succinato (CLXXIII) a través de una serie de reacciones. Así (CLXXIII) fué hidrogenado, ciclado y formilado para dar la tetralona (CLXXIV); ésta fué bromada, dehidrobromada, reducida y lactonizada para dar (CLXXII). La ciclocondensación de (CLXXIV) con  $\text{NH}_2\text{OH}$  dió un naftiosazol que fué abierto, hidrolizado, lactonizado, deshidrogenado y O-metilado para dar justicidina D.

Barve, V.P. y col. (71) y Mehta y col. (72), describen sendos métodos de síntesis parciales de estructuras de lignanos arilnaftalénicos.

En estos últimos años se ha desarrollado la química de los lignanos con estructuras en las que aparecen ciclos de 8 miembros, debido principalmente a su recién investigada acción antileucémica (75).

Kende y Liebeskind (73) describen dos síntesis (una de ellas bajo patente) para llegar a la steganacina y derivados. Así, la síntesis total del compuesto (CLXXV,  $R = \text{COMe}$ ) (Esquema 21) en la forma racémica, junto con las lactonas ( $\pm$ )-steganol (CLXXV,  $R = \text{H}$ ) y ( $\pm$ )-steganona (CLXXV) fué llevada a cabo partiendo de alcohol homopiperonílico. La formación del anillo de 8 miembros fué realizada por acoplamiento oxidativo con  $\text{VOF}_3$ , y el oxígeno en C-5 fué introducido regio-espe-

## ESQUEMA 20



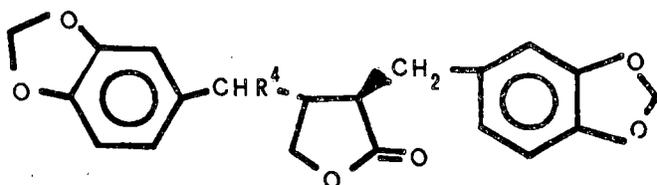
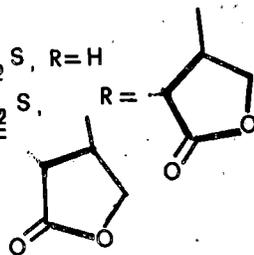
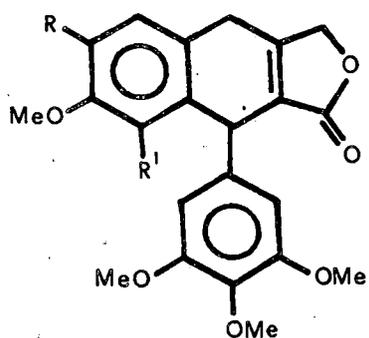
(CLXV)

 $Z = S(CH_3)_2S, R = H$ 

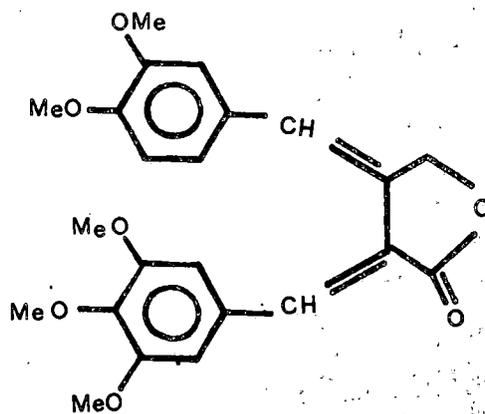
(CLXVI)

 $Z = S(CH_3)_2S, R =$ 

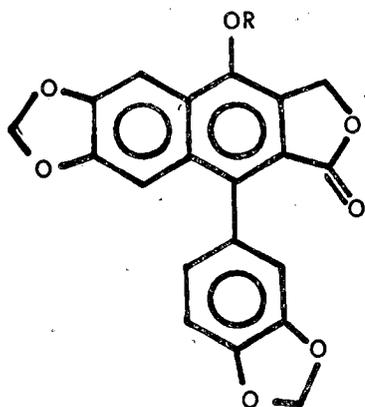
(CLXVII)

 $Z = O, R =$ (CLXVIII)  $R^4 = OH$ (CLXIX)  $R^4 = H$ 

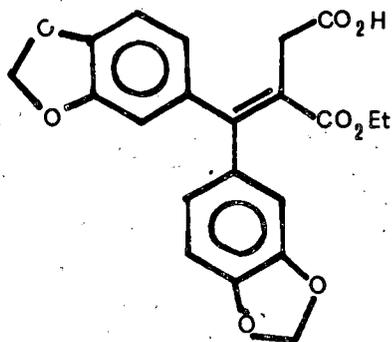
(CLXX)



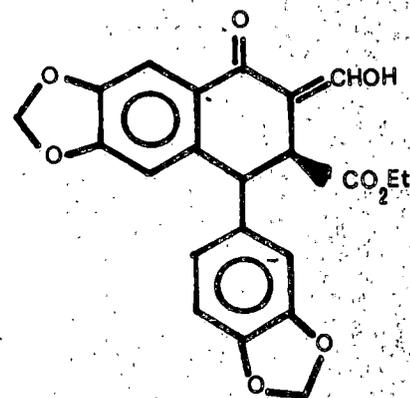
(CLXXI)



(CLXXII)



(CLXXIII)



(CLXXIV)

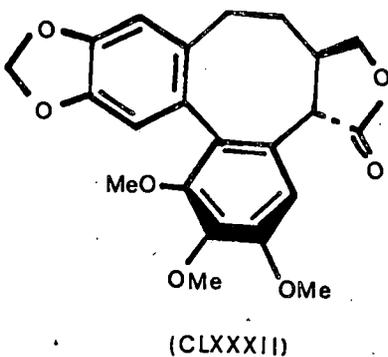
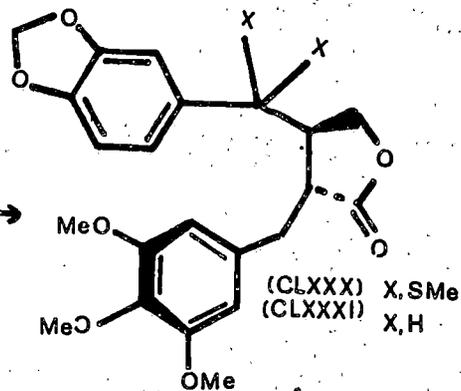
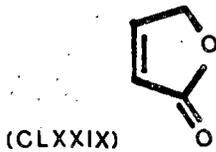
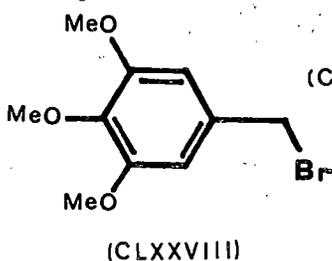
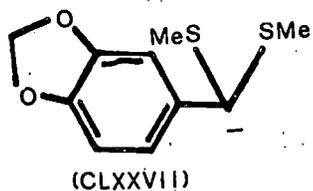
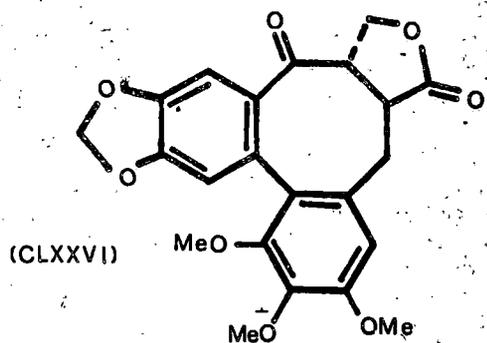
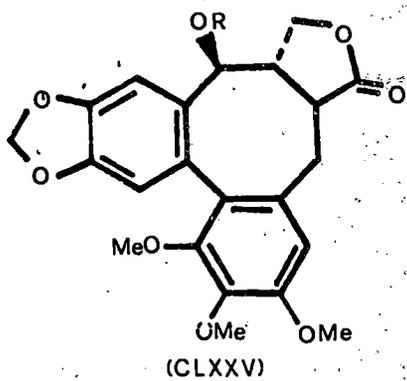
cificamente usando NBS seguido de trifluoroacetato de plata.

En ese mismo año, Damon y Schlessinger (74), describen una síntesis corta del lignano isostegano (o desoxiisostegana) (CLXXXII) (Esquema 21). El anión (CLXXVII) es generado por tratamiento con n-BuLi a  $-78^{\circ}\text{C}$ ; se añadió entonces la butenólida (CLXXIX) y a continuación y a la misma temperatura el bromo-compuesto (CLXXVIII); de esta forma se obtiene directamente (CLXXX) que tratado con Ni-Raney se transforma en (CLXXXI), el cual al ser tratado con  $\text{VOF}_3$ , suspendido en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$  (2:1) da el isostegano (CLXXXII).

En 1977, Becker y col. (75), describen una síntesis para este tipo de compuestos muy diferente de las anteriores. El paso clave de esta síntesis es la expansión de un anillo de seis miembros a uno de ocho lo cual se lleva a cabo en dioxano con but-2-inedioato de dimetilo. (En una comunicación aparecida en 1974 (78) estos autores describen un método para esa expansión y obtienen el esqueleto de este tipo de lignanos).

Parten de la condensación del cloruro del ácido bromopiperonílico (CLXXXIII) (Esquema 22) con el litioderivado del 3,4,5-trimetoxifenilacetato de t-butilo (CLXXXIV) para obtener el -oxoéster (CLXXXVa) que es fácilmente hidrolizado y descarboxilado a la cetona (CLXXXVb). El tratamiento con piperolidina en medio ácido convierte la cetona (CLXXXVb) en la enamina (CLXXXVI), la cual es sometida a irradiación en amoníaco líquido a reflujo en presencia de t-butóxido de potasio con lo que se obtiene el fenantrano (CLXXXVII) que al ser tratado en solución de dioxano con but-2-inedioato de dimetilo da lugar a la formación del deseado compuesto (CLXXXVIII).

### ESQUEMA 21





Los que siguen consisten, en tratar el enamino diéster (CLXXXVIII) con  $\text{ClH-MeOH}$  para obtener el oxo-éster (CLXXXIX), cuya hidrogenación produce la cetona saturada (CXC); ésta es formilada y oxidada, con lo que se obtiene isosteganona (CXCI), que se isomeriza a steganona (CXCII) la cual puede ser ya reducida y acetilada para dar steganacina (CXCIII).

En ese mismo año de 1977, Ghera y col. (76) informaron de la síntesis de desoxyschizandrina, otro lignano pertenece al grupo poco común de los que poseen anillo de ocho miembros. Para esta síntesis los autores siguen una ruta parecida a la anterior, de tal manera que en principio preparan el estilbeno (CXCIV) (Esquema 23) el cual irradian para obtener el fenantreno (CXCV); la osmilación produce el diol (CXCVIa) el cual es abierto por reacción con  $(\text{AcO})_4\text{Pb}$  para obtener el compuesto (CXCVIIa), que a su vez es bromado produciendo una mezcla de dibromuros isoméricos (CXCVIIb) que fué ciclada dando la dicetona (CXCVIIIe). Esta dicetona fué reducida selectivamente para obtener la hidroxiketona (CXCVIIb) cuya hidrogenación catalítica a presión produce desoxyschizandrina (CXCVIIIc).

Mervic y Ghera (77), sintetizaron en ese mismo año otro lignano de este tipo utilizando una ruta análoga a las anteriores. En este caso el compuesto sintetizado es la  $(\pm)$ -kadsurina, un lignano aislado de la Kadsura japónica. Por un procedimiento análogo al anterior obtienen el compuesto (CXCIX) el cual ciclan con  $\text{Cu-Ag}$  en  $\text{DMSO-dimetoxietano}$  produciendo (CCa); éste fué hidrogenado catalíticamente a la hidroxiketona (CCb) a partir de la cual se formó el mesilato (CCc), que fué sometido a hidrogenación catalítica sobre car-

bono paladiado para dar la cetona (CCd) cuya reducción y acetilación dió ( $\pm$ )-kadsurina (CCe). (Esquema 23).

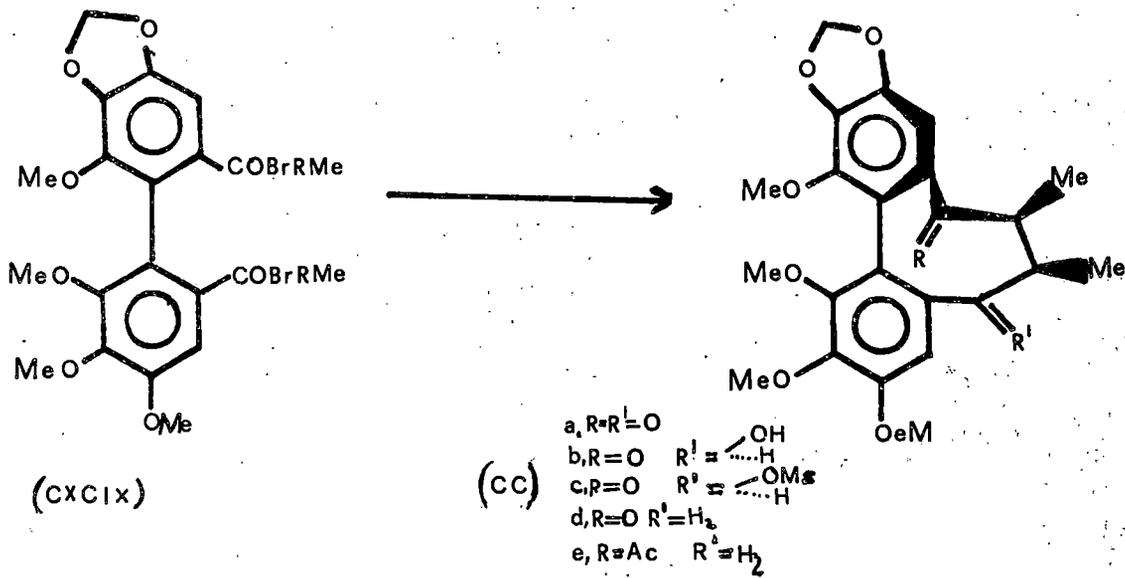
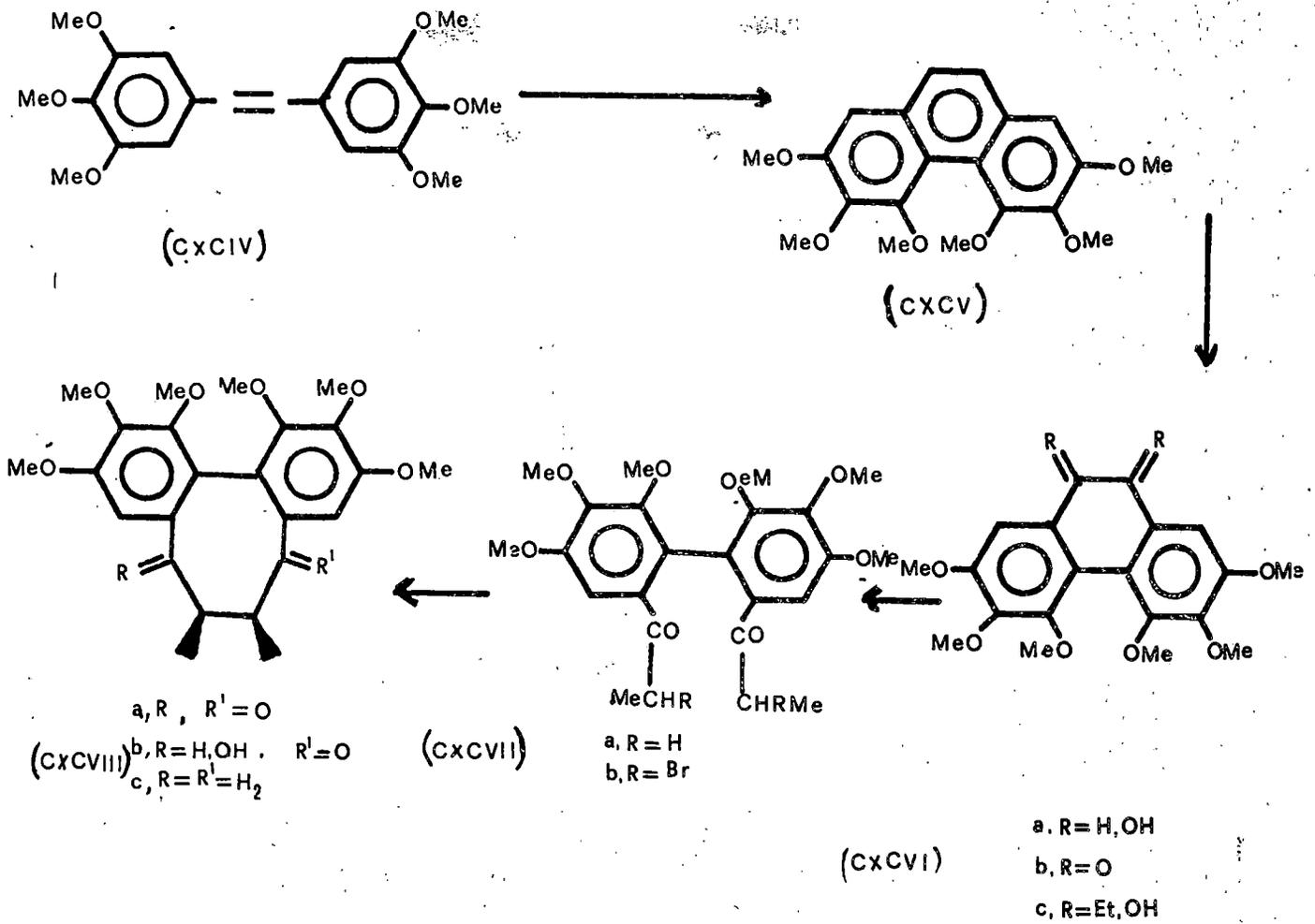
En 1969, Batterbee y col. (79), describieron la primera síntesis de (-) cubebina (CCI) (Esquema 24). Preparan el ácido ( $\pm$ )- $\alpha$ -(3,4-metilendioxi-bencil)- $\beta$ -(3,4-metilendioxi-bencilidén) succínico (CCII) por una doble condensación de Stobbe. La reducción del diol (CCIII) y oxidación con dióxido de manganeso da (+)-, (-)- y ( $\pm$ )-hibalactona (CCIV); la oxidación selectiva de este reactivo produce dehidrocubebina (CCV). Las (+)-, (-)-, y ( $\pm$ )-isohinokininas (CCVI) se obtienen por hidrogenación de las correspondientes hibalactonas; la epimerización de (+) y (-) isohinokinina da (-) y (+) hinokinina respectivamente (CCVII).

En 1973, Takei y col. (80), sintetizan matairesinol-dimetiléter (CCIX) (Esquema 25) y dehidrometilretrodendrina (CCVIII) aplicando el método de acoplamiento oxidativo a partir del ácido ferúlico.

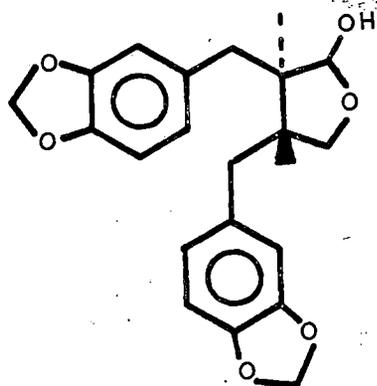
En 1976 es publicada por Mehta y Kulkarni (81) la síntesis de un isómero (CCX) de la galbulina (Esquema 25) que implica también el acoplamiento oxidativo del ácido ferúlico.

En 1975, Schreiber y Stevenson (82), describen la síntesis del dietil éter de la furoguaiacidina (CCXIV<sub>a</sub>) (Esquema 25). Partiendo de la alquilación del 2,5-bis-(4-etoxi-3-metoxifenil)-4-metoximetil-3-metilfurano (CCXI) con -bromo-4-etoxi-3-metoxi-propiofenona (CCXII) usando hidruro sódico, obtienen el diceto éster (CCXIII) el cual fué transformado en el furano requerido 2,5-bis(4-etoxi-3-metoxifenil-3-naftilfurano carboxilato de etilo (CCXIV<sub>b</sub>). La reducción de este és-

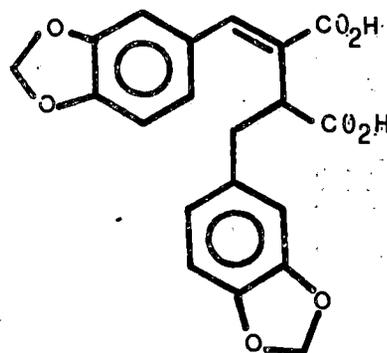
ESQUEMA 23



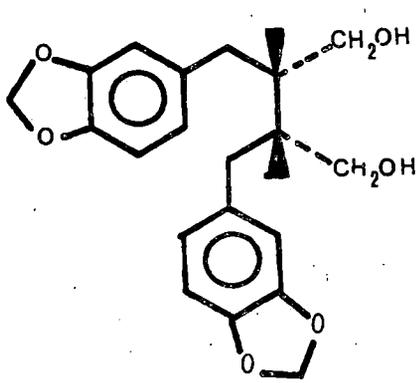
## ESQUEMA 24



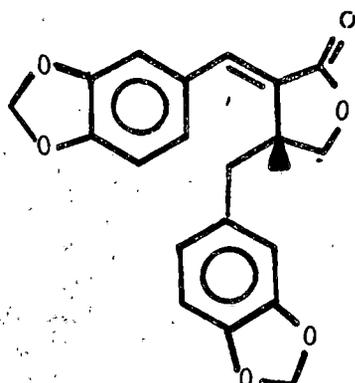
(CCI)



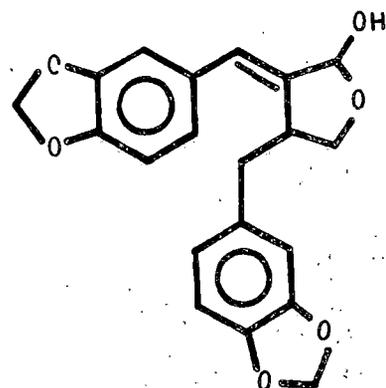
(CCII)



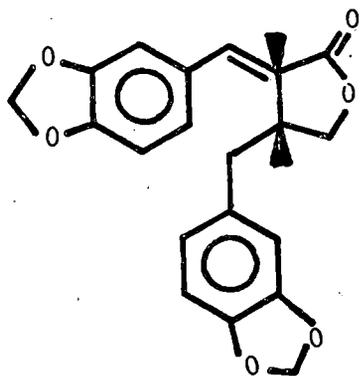
(CCIII)



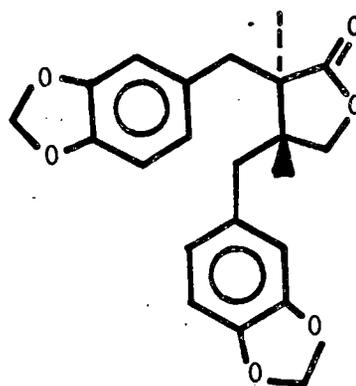
(CCIV)



(CCV)

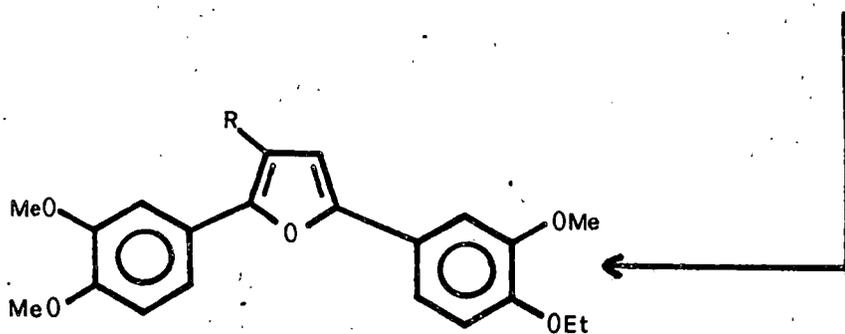
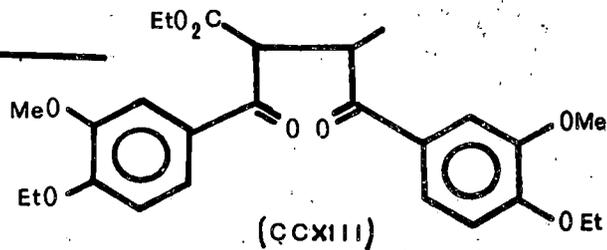
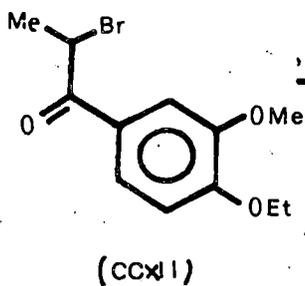
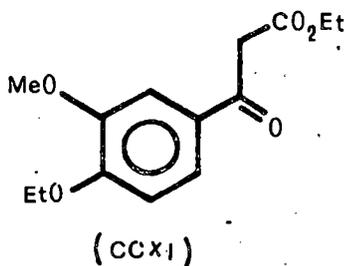
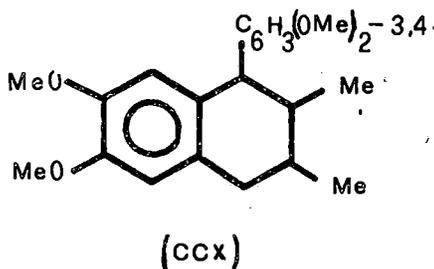
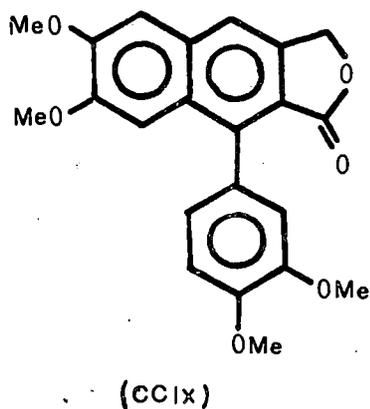
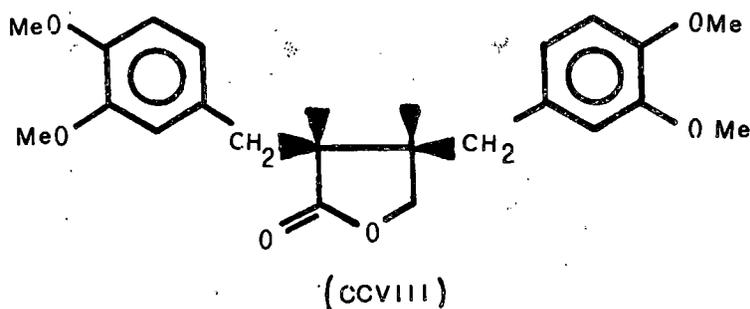


(CCVI)



(CCVII)

ESQUEMA 25



- a, R=CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>
- b, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>
- c, R=CH<sub>2</sub>OH

ter con LAH dió el alcohol (CCXIVC) que por alquilación con ioduro de metilo dió el dietiléter de la furoguaiacidina (CCXIVa).

Como resumen y a grandes rasgos podemos exponer basados en la relación de las diferentes síntesis de los lignanos que éstas se basan: a) en una condensación de Stobbe, benzofenona-succinato; b) acoplamiento oxidativo de ácido del tipo ferúlico, sinápico, etc.; c) irradiación de aldehídos aromáticos en presencia de dienófilos; d) condensación intramolecular en Diels-Alder de ésteres diénicos y enínicos y e) expansión de anillos de 6 y 8 miembros.

Es de destacar que no se había descrito hasta ahora una síntesis de lignanos 4-hidroxiarilnaftalénicos corta y con buen rendimiento. Las síntesis descritas por Horii (40) (41) (42) (43) (24) son demasiado largas y la de B.J. Arnold y col. (58) tiene lugar por vía fotoquímica con bajo rendimiento.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- W.M. Hearon y W.S. MacGregor; Chem. Rev. 55, 957 (1955).
- 2.- M.S. Adjanga; Bull. Soc. Chim. Fr. 23344 (1963).
- 3.- R.D. Haworth, W. Kelly y T. Richardson; J. Chem. Soc., 725 (1936).
- 4.- R.S. McCredie, E. Ritchie y W.C. Taylor; Aust. J. Chem. (22), 1011 (1969).
- 5.- E.B. Makrides, S. Banerjee, L. Handler y L. Margulis; J. Protozool. 17(4), 548-51 (1970).
- 6.- H.D. Gehrig, M. Stöhr, B. Näther, Kl. Goerttler y L. Ketrova; Z. Krebsforsch, 80, 37-44 (1973).
- 7.- M.A. Goldsmith y S.K. Carter; Europ. J. Cancer, 9, 477-82 (1973).
- 8.- H. Stähelin, Europ. J. Cancer, 9, 215-221 (1973).
- 9.- H. Limburg, Planta Médica, 22(3), 348-57 (1972).
- 10.- H. Staehelin, Planta Médica, 22(3), 336-47 (1972).
- 11.- H. Staehelin, Europ. J. Cancer, 6, 303-311 (1970).
- 12.- C. Féo y J. Breton-Gorins; Nouv. Rev. Fr. Hematol. 8(6), 827-40 (1968).
- 13.- F. Svec y J. Kovarik; Neofilasma, 15(6), 629-36 (1968).
- 14.- F. Svec; Neoplasma, 18(6), 569-74 (1971).
- 15.- B.A. Neskovic, A. Milosavljevic, M. Pantelic, M. Bugarski, Z. Ajdaric, R. Tomin, S. Nikolic; Neoplasma, 14(6), 585-894 (1967).
- 16.- T.L. Avery, D. Robert y R.A. Price; Cancer Chemoter. Rep. 57, 165-73 (1973).

- 17.- N.L. Katz; *Eur. J. Pharmacology*, 19(1), 88-93 (1972).
- 18.- C. Rodríguez Murcia y J. Arroyo Nombela; *An. Real Acad. Farmacia*, 32, 343-51 (1966).
- 19.- S.M. Amer; *Biol. Plant.*, 10(1), 15-19 (1968).
- 20.- S. Lazary y H. Stahelin; *Int. Congr. Chemother. Proc.* 5th, 3, 317-22 (1967).
- 21.- I. Boll; *Klin. Wschr.*, 47, 510-13 (1969).
- 22.- S. Shirakawa y G. Wakisaka; *Farumashia*, 10, 339-43 (1974).
- 23.- F. Trepel. P. Schick y H. Begemann, *Folia Haematol.*, 90, 368-85 (1968).
- 24.- R. Rondanelli, E. Magliulo, G. Stassano, M. Giraldi, *Arch. Sc. Med.*, 125(4), 115-121 (1968).
- 25.- R.D. Haworth y T. Richardson; *J. Chem. Soc.*, 348 (1936).
- 26.- A.W. Schrecker y J.L. Hartwell; *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5672 (1952).
- 27.- A.W. Schrecker y J.L. Hartwell; *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5676 (1952).
- 28.- N.L. Drake y W.B. Tuemmler; *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1204 (1955).
- 29.- H. Lund; *Ber.*, 67B, 935 (1934).
- 30.- N.L. Drake y W.B. Tuemmler; *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1209 (1955).
- 31.- W.J. Gensler, C.M. Samour, S.Y. Wang y F. Jonhson; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1714 (1960).
- 32.- E. Schreier; *Heh. Chim. Acta*, 46, 75, 2940 (1963).

- 33.- L.H. Klemm y R.W. Gopinath; *Tetrahedron Letters*, 19, 1243-1245 (1963).
- 34.- L.H. Klemm y K.W. Gopinath, G.C. Karaboyas, G.L. Capp y K. Lue; *Tetrahedron*, 20, 871-876 (1964).
- 35.- L.H. Klemm, K.W. Gopinath, D.M. Lue, F.W. Kelly, E. Trodd y T.M. McGuire; *Tetrahedron*, 22, 1797-1808 (1966).
- 36.- L.H. Klemm y P.S. Santhanam; *J. Org. Chem.*, 33, 1268-9 (1968).
- 37.- L.H. Klemm, D.R. Olson y D.V. White; *J. Org. Chem.*, 36, 3740-3743 (1971).
- 38.- D.C. Ayres, B.G. Carpenter y R.C. Denney; *J. Org. Chem.* 3578 (1965).
- 39.- K. Munakata, S. Maruno y K. Ohta; *Tetrahedron Letters*, 39, 3821-3825 (1967).
- 40.- Z. Horii, K. Ohkawa, S. Kim y T. Momose; *Chem. Commun.* 653-655 (1968).
- 41.- Z. Horii, K. Ohkawa, S.W. Kim y T. Momose; *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, 16, 2404 (1968).
- 42.- Z. Horii, K. Ohkawa, S. Kim; *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, 17, 1878 (1969).
- 43.- Z. Horii, K. Ohkawa, S.W. Kim y T. Momose; *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, 19, 535-537 (1971).
- 44.- Z. Horii, K. Ohkawa, C. Iwata; *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 20, 624 (1972).
- 45.- M. Kuhn, A.V. Wartburg; *Helv. Chim. Acta*, 51, 163 (1968).
- 46.- M. Kuhn, A.V. Wartburg; *Helv. Chim. Acta*, 51, 163 (1968).

- 47.- M. Kuhn, A.V. Wartburg; *Helv. Chim. Acta*, 52, 948 (1969).
- 48.- T.L. Holmes y R. Stevenson; *J. Org. Chem.*, 22, 3453 (1971).
- 49.- E. Block y R. Stevenson; *Chem. Commun*, 711 (1971).
- 50.- E. Block y R. Stevenson; *J. Org. Chem.*, 22, 3453 (1971).
- 51.- T.L. Holmes y R. Stevenson; *J. Org. Chem.*, 22, 3450 (1971).
- 52.- T.L. Holmes y R. Stevenson; *J. Chem. Soc (c)*, 2091 (1973).
- 53.- E. Block y R. Stevenson; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 308 (1973).
- 54.- A.S.R. Anjaneyulu, V. Kameswara Rao, P. Satyanarayana y L. Ramachandra Row; *Indian J. Chem.*, 11, 203-206 (1973).
- 55.- R. Ahmed, M. Lehrer y R. Stevenson; *Tetrahedron Letters*, 10, 747-750 (1973).
- 56.- R. Ahmed, M. Lehrer y R. Stevenson; *Tetrahedron*, 29, 3753-3759 (1973).
- 57.- R. Ahmed, F.G. Schreiber, R. Stevenson, J.R. Williams y H.M. Yeo; *Tetrahedron*, 32- 1339-1344 (1976).
- 58.- B.J. Arnold, S.M. Mellows y P.G. Sammes; *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1266-1270 (1973).
- 59.- R. Stevenson y J.R. Williams; *Tetrahedron*, 33, 285-288 (1977).
- 60.- A.S. Kende, L.S. Liebeskind, J.E. Mills, P.S. Rutledge, D.P. Curam; *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (21), 7082 (1977).
- 61.- Lakshminarayaman, K.R. y Kulkarni, A.B.; *Indian J. Chem.* 10 (7), 767-768 (1972).
- 62.- A.F.A. Wallis; *Aust. J. Chem.*, 26(7), 1571-1576 (1975).
- 63.- Anjaneyulu, A.S.R., Rao, Kameswara, Rao, A, Madhusudham, A.S.R., Row, L. Ramachandra; *Curr. Sci.*, 43 (17), 542-4 (1974).

64.- Zeigler, F.E., Schwartz, J.A.; Tetrahedron Letters, (52), 4643-4646 (1975).

65.- Ahmed, Riaz, Stevenson, Robert; Org. Prep. Proced. Int. 75 (2), 78-83 (1975).

66.- Wagh, A.P., Kulkarni, A.B.; Indian J. Chem., 13(a), 882-885 (1975).

67.- Heller, H., Strydom, P.J.; J. Chem. Commun, (2), 50-51 (1976).

68.- Asano, Y., Kamikawa, T., Tokoroyama, T.; Bull. Chem. Soc. Jpn., 49 (11), 3253-3256

69.- Momose, T., Nakamura, T., Kanai, Kenichi, Heterocycles 6 (3), 277-280

70.- Horii, Z., Tsujiuchi, M. Kanai, T. Momose; J. Chem. Pharm. Bull. 25 (7), 1803-1808 (1977).

71.- Barve, V.P., Wagh, A.P., Kulkarni, A.B.; Indian J. Chem. Sect B, 14B (2), 84-87 (1976).

72.- Mehta, M., Kulkarni, A.B.; Indian, J. Chem. Sect. B, 14B (2), 127-128 (1976).

73.- Kende, Andrew S., Liebeskind, Lanny S.,; J. Am. Chem. Soc., 98 (1), 267-268 (1976).

74.- R.E. Damon, R.H. Schlessinger, J.F. Blount; J. Org. Chem. 41 (23), 3772-3773 (1976).

75.- D. Becker, L.R. Hughes y R.A. Raphael; J. Chem. Soc. Perkin, 7 (14) 1675 (1977).

76.- E. Ghera, Y. Ben-David y D. Becker; Tetrahedron Letters, 5, 463-466 (1977).

- 77.- M. Mervic y E. Ghera; J. Am. Chem. Soc., 99 (23), 7673-8  
(1977).
- 78.- D. Becker, L.R. Huhes y R. Raphael; Chem. Commun. 430  
(1974).
- 79.- J.E. Batterbee, R.S. Burden, L. Crombie y D.A. Whiting;  
J. Chem. Soc. (C), 2470 (1969).
- 80.- Takei, Yoko, Mori, Menji, Matsui, Masanao; Agr. Biol.  
Chem. 1973, 37 (3), 637-641.
- 81.- Mehta, Mausukh, Kulkarni, A.B.; Indian J. Chem. Soc. B  
14B (1), 14-18 (1976).
- 82.- F.G. Schreiber y R. Stevenson; J. Org. Chem., 40 (3),  
(1975).

**COMPONENTES DEL BUPLEURUM FRUTICESCENS**

1977

1977

**PARTE TEORICA**

## INTRODUCCION

Desde hace varios años se viene realizando en nuestros laboratorios un estudio sistemático de los componentes químicos de las Umbellíferas, encaminado a la búsqueda de nuevos productos que pudieran tener interés farmacológico.

La familia Umbelliferae, de la que se conocen aproximadamente unas tres mil especies, divididas en 240-300 géneros ocupa según Engler (1) y Flora Europea (2), la siguiente posición taxonómica:

Div.	ANGIOSPERMAE
Clase	DICOTYLEDONEAE
Subclase	ANCHYCHLAMIDEAE
Línea	UMBELIFLORALES
Familia	UMBELLIFERAE

La familia está dividida a su vez en tres subfamilias, Hydrocotyloideae, Saniculoideae y Apiodeae que componen 2, 2 y 8 tribus respectivamente subdivididas en un gran número de géneros.

Desde el punto de vista de su composición química, uno de los aspectos más estudiados de esta familia Umbelliferae es su contenido en compuestos cumarínicos, que es una de las características más comunes a un gran número de especies, habiéndose publicado varios trabajos sobre quimiotaxonomía de esta familia en relación con su contenido en cumarinas.

Asimismo la familia muestra un elevado contenido en flavonoides y fenilpropanoides, los cuales de igual modo que las

cumarinas han servido para realizar estudios referentes a la evolución y taxonomía de las Umbellíferas (3). También ha sido investigado el contenido en compuestos acetilénicos de plantas pertenecientes a la familia de las Umbelliferaes y como resultado se ha señalado, por algunos investigadores una cierta similitud entre las Umbellíferas: Araliaceas y Compuestas (4).

La especie *Bupleurum*, pertenece a la subfamilia Apioideae, tribu Apiae y subtribu Apinae. Se encuentra distribuida preferentemente en la región mediterránea occidental. Muchos de sus representantes han sido ampliamente estudiados, desde el punto de vista bioquímico y farmacológico, principalmente el *B. falcatum*. Se ha encontrado en la mayoría de los *Bupleurum* un gran contenido en flavonoides, cuya distribución y la actividad farmacológica relacionada con ella, han sido objeto de numerosos estudios. Asimismo se hallan presentes otros tipos de compuestos como triterpenos, cumarinas, derivados acetilénicos, etc. De todas estas investigaciones existe una amplia bibliografía (5-79).

Sin embargo en la bibliografía consultada no hemos encontrado ninguna referencia de haberse aislado del género *Bupleurum* en compuestos del tipo lignano. En nuestro estudio del *Bupleurum fruticosens*, hemos hallado, además de cumarinas y triterpenos, cinco lignanos, considerando este hecho como una novedad, dentro de los estudios generales que se vienen haciendo de la especie *Bupleurum*.

De la parte aérea del *Bupleurum fruticosens* L., siguiendo el procedimiento que se indica en la parte experimental, hemos aislado diez productos a los que asignamos convencionalmente las denominaciones  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ .

De los productos  $M_1$  y  $S_2$  solo pudieron aislarse algunos miligramos, por lo que solo podemos informar de su existencia en la planta, no pudiendo dar estructuras y solo en el caso de  $M_1$  podemos dar algún dato de su espectro de RMN. Actualmente intentamos aislar mayor cantidad de estos productos, tratando cantidades mayores de planta, para poder determinar sus estructuras.

#### Producto $L_1$ .

El producto  $L_1$  es un sólido cristalino, muy insoluble. Cristaliza de una mezcla (1:1) de  $CHCl_3$ :MeOH. Cuando se logra disolver, la disolución muestra una fluorescencia azul, así como su mancha en capa fina observada a la luz ultravioleta. Funde con descomposición a  $256^\circ C$ .

Tanto su espectro de masas ( $M^+ = 380$ ) como su análisis elemental encajan para la fórmula empírica  $C_{21}H_{16}O_7$ . El espectro de IR (Fig. 1) muestra bandas a  $3270$ , indicativa de un grupo OH, y a  $1715\text{ cm}^{-1}$ , característica de una  $\gamma$ -lactona. La presencia del grupo OH se confirmó por acetilación, ya que este tratamiento produce un monoacetato (2b) de P.F.  $220-223^\circ C$ , el cual no presenta bandas de grupos oxhidrilo libres en su espectro de IR. El espectro de RMN (Fig. 2) presenta además un singulete a  $2'42\ \delta$  (3H) debido a los proto-

nes del grupo acetilo.

El espectro de RMN de  $L_1$  (Fig. 3) presenta un singulete a  $7'64 \delta$  (1H), una señal compleja a  $7'10-6'75 \delta$  (4H); estas dos señales son atribuibles a protones aromáticos; a  $6'12$  se observa un singulete de dos protones que se atribuyen al  $CH_2$  de un grupo metilendioxi y otro singulete a  $5'36$  debidos al metileno lactónico; por último otros dos singuletes de 3H cada uno indican la posibilidad de dos metoxilos sobre núcleos aromáticos.

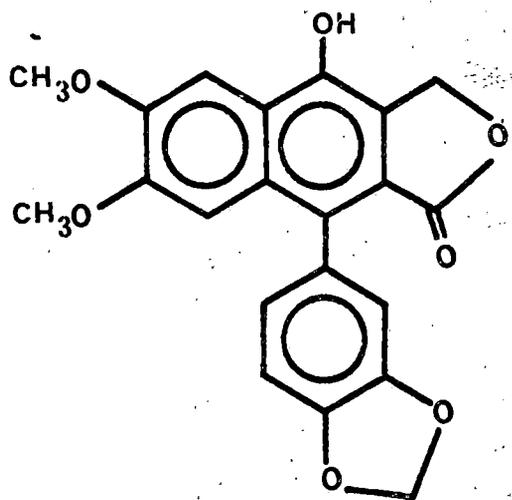
Este espectro así como el de UV (Fig. 4) son semejantes a los de la difillina (1) (Esquema 1) (80), con la diferencia de que mientras en el espectro de RMN de la difillina las señales debidas a los grupos metoxi aparecen separadas  $0'27$  ppm. en el del producto  $L_1$  están distanciadas  $0'12$  ppm.

Esta serie de datos nos hizo suponer que el producto  $L_1$  podría tener una estructura parecida a la de la difillina.

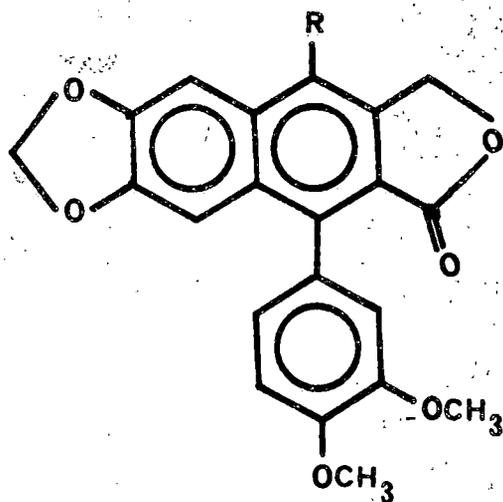
La reducción de  $L_1$  con LAH a temperatura ambiente da un dihidroxiderivado (3a); este producto, que como es de esperar se comporta como muy polar en capa fina, cristaliza de etanol, P.F.  $249-251^\circ C$ . Debido a su gran insolubilidad en los disolventes usados en espectrometría de RMN no es posible obtener un espectro de ese tipo bien resuelto; no obstante usando gran sensibilidad en el aparato, puede observarse la desaparición de la señal debida al metileno lactónico, así como una señal a  $2'00 \delta$  atribuible a un metilo sobre aromático.

Este dihidroxicompuento (3a) se acetila dando el diacetato (3b), producto que no cristaliza y cuyo espectro de RMN

## ESQUEMA 1



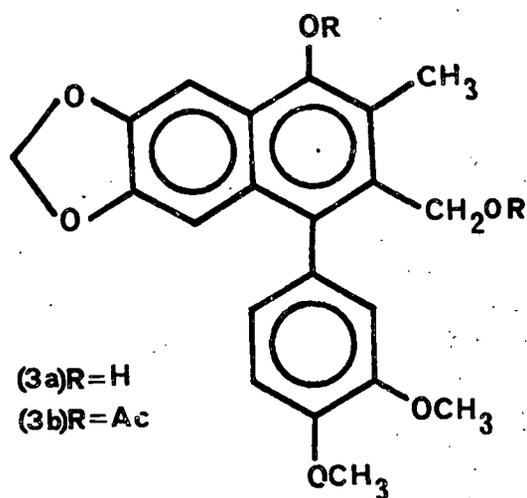
(1)



(2a) R=OH

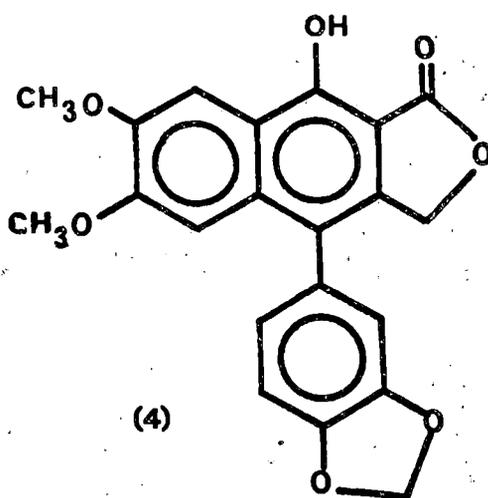
(2b) R=OAc

(2c) R=H

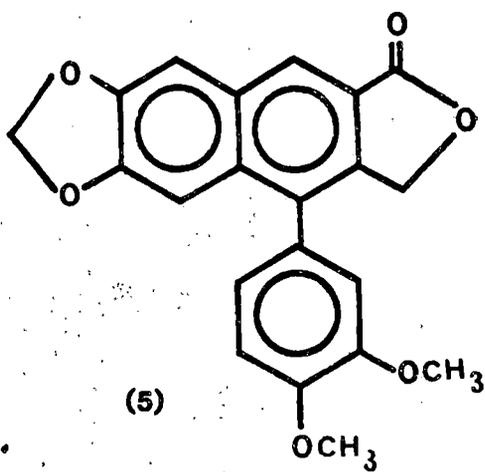


(3a) R=H

(3b) R=Ac



(4)



(5)

muestra (Fig. 5) tres singuletes a 2'49, 2'27 y 2'00  $\delta$  atribuibles, las dos primeras a los grupos acetato y la tercera al metilo sobre aromático. Estas señales, coinciden exactamente con las del producto de reducción de la difillina (80), lo cual nos indica que la situación del grupo lactónico es la misma para los dos productos; por tanto la diferencia entre ambas moléculas tiene que radicar en el intercambio de las posiciones de los grupos metoxi y metilendioxi entre sí.

Por todo ello asignamos al producto  $L_1$  la estructura 2a denominándolo isodifillina. Las posibilidades 4 y 5 obtenidas sintéticamente (81) se descartan, ya que sus espectros de RMN e IR difieren de los de  $L_1$ .

#### Producto $L_2$ .

El producto  $L_2$  es un sólido cristalino blanco de P.F. = 227-228°C, cristalizable de acetona. Su análisis elemental y su espectro de masas ( $M^+ = 364$ ) encajan para la fórmula  $C_{21}H_{16}O_6$ . En el espectro de IR (Fig. 6) aparece la banda a 1750  $cm^{-1}$  característica de una  $\gamma$ -lactona. El espectro de UV (Fig. 7) por su parte es similar al del producto  $L_1$ . En el de RMN (Fig. 8) se observa: una señal ancha a 7'66  $\delta$  (1H); singuletes a 7'18 (1H) y 7'10  $\delta$  (1H); una señal compleja a 6'96-6'80  $\delta$  (3H); estas cuatro señales se atribuyen a los protones aromáticos; a 6'04  $\delta$  se observa un singulete de 2H atribuible a un grupo metilendioxi; otro singulete a 5'32 atribuible al metileno lactónico; y por último dos singuletes de 3H cada uno a 3'94 y 3'82  $\delta$  debidos a los metoxilos.

Como se puede comprobar este producto  $L_2$  se comporta espectroscópicamente de manera parecida a como lo hace  $L_1$ , con

la referencia de que en el IR de  $L_2$  no aparecen bandas características de grupos OH y de que en el RMN aparece un nuevo protón aromático a  $\tau 7.1$ . Debe tratarse por tanto del desoxi-derivado de  $L_1$ .

En base a estos hechos consideramos al producto  $L_2$  como la 4-desoxiisodifillina y le asignamos la estructura 2c.

En un artículo de Munakata y col. (82) aparece nombrada la síntesis de este producto 2c; estos autores, empleando el mismo método que Hartwell (83) para la síntesis de dehidro-anhidropicropodofillina, dicen haber obtenido el producto 2c. de manera análoga a como obtienen justicidina B que es el derivado con las posiciones de los grupos metilendioxi y metoxi intercambiadas, pero no describen 2c.

En otra parte de esta memoria describimos la síntesis total de este producto (2c).

Los productos  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$  se obtuvieron como una mezcla acompañada de una gran cantidad de material verde. Su separación resulta harto engorrosa. El más polar  $M_3$  es el que se encuentra en mayor cantidad (80%); el siguiente en polaridad  $M_2$  presenta aproximadamente el 15% y  $M_1$ , el 5%.

### Producto $M_3$

El producto  $M_3$  es un aceite amarillo que no cristaliza. Su espectro de masas ( $M^+ = 400$ ) y su análisis elemental encajan para la fórmula empírica  $C_{22}H_{24}O_7$ . Es un compuesto ópticamente activo  $\alpha_D = -22^\circ$ . En el IR aparece la banda a  $1770\text{ cm}^{-1}$  característica de una  $\gamma$ -lactona.

En el espectro de RMN (Fig. 9) se observa: un multiple-

te complejo a 6'80-6'30 de 5H atribuibles a protones aromáticos; un singulete de 2H a 5'93  $\delta$  que se asigna al grupo metilendioxi; una señal compleja a 4'30-3'90  $\delta$  de dos protones; un singulete de 9H atribuibles a tres metoxilos y por último dos señales anchas a 3'00 (2H) y 2'53 (4H).

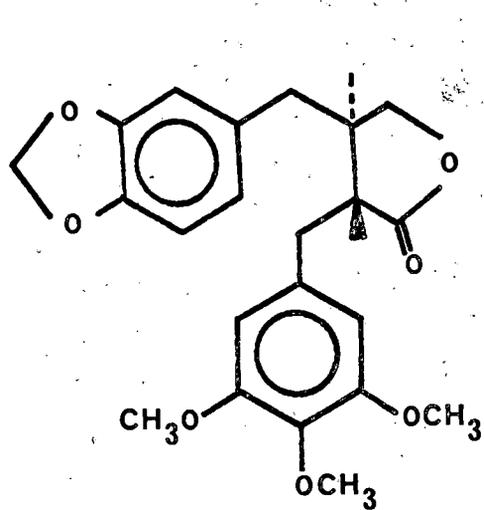
Esta descripción coincide con la que dan Nishibe y col. (84) para la (-) trans-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-(3,4-metilendioxibencil) butirolactona (6) (Esquema 2) y que fué aislada por McDoniel y Cole (86) de la *Bursera Schlechtendalii*. Mc Doniel y Cole dan una estructura (9) contraria a la estructura (6) que da Nishibe. Mientras el primero le asigna la configuración 2S, 3S, basándose en transformaciones químicas, Nishibe demuestra su asignación 2R, 3R, por medio de las curvas de dicroísmo circular.

### Producto M<sub>2</sub>.

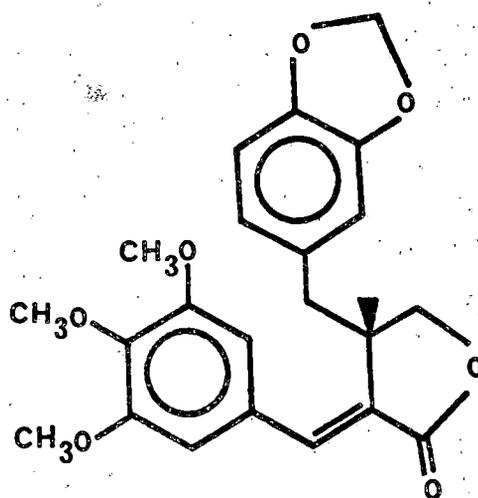
El producto M<sub>2</sub> es un sólido que no cristaliza. Tanto su análisis elemental como su espectro de masas ( $M^+ = 398$ ) encajan para la fórmula empírica C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>.

Su espectro de RMN (Fig. 10) presenta las siguientes señales: un doblete de 1H a 7'53  $\delta$  (J= 2 Hz) asignable a un protón sobre doble enlace; singulete a 6'80  $\delta$  (2H) y multiplete a 6'60-6'75  $\delta$  (3H), señales éstas atribuibles a protones aromáticos; singulete de 2H a 5'95 correspondiente a un grupo metilendioxi; a 4'15-4'45  $\delta$  un multiplete de 2H que se puede asignar a un metileno lactónico; a 3'40-4'10  $\delta$  un multiplete de 10H atribuibles a tres metoxilos más el protón CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> y por último una señal compleja a 2'30-3'40 de 2H asignable a los protones -CH<sub>2</sub>-CH-CH-O.

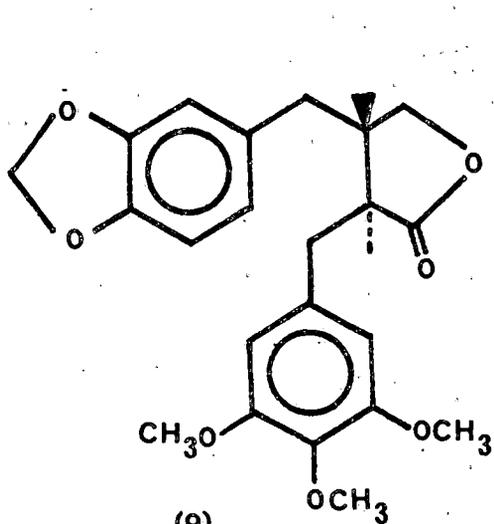
## ESQUEMA 2



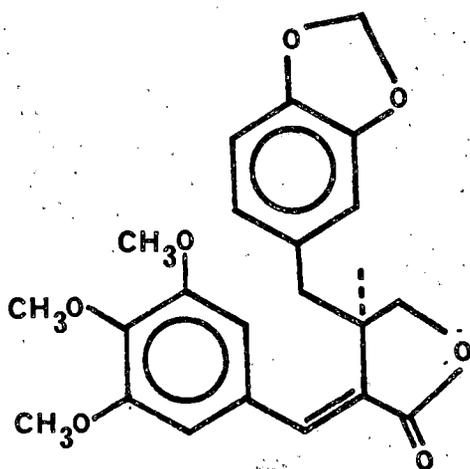
(6)



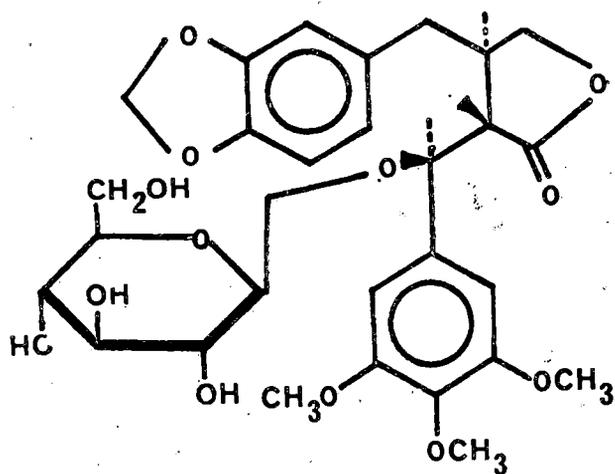
(7)



(9)



(8)



(10)

En el espectro IR aparece una banda a  $1750 \text{ cm}^{-1}$  característica de una  $\gamma$ -lactona  $\alpha, \beta$  - no saturada.

Kuhn y Wartburg (85) obtuvieron un producto a partir del  $\alpha$ -D-glucósido del podorizol (10) y le asignaron la estructura (8). El espectro de RMN y el de IR del producto  $M_2$ , coinciden con el del producto (8); sin embargo mientras el anhidropodorizol (8) obtenido por Kuhn y Wartburg es un sólido cristalino con P.F. =  $78-80^\circ\text{C}$  y actividad óptica  $\alpha_D = -55'2''$  el producto  $M_2$  no cristaliza y su  $\alpha_D = -21'5''$ , si bien este dato no podemos darlo como seguro ya que es muy difícil obtener el producto con un pureza óptica del 100%.

En base a estos datos, proponemos para  $M_2$  la estructura (7), aunque continuaremos su estudio, una vez se consiga aislar mayores cantidades de producto para poder confirmar dicha estructura (7). En cualquier caso, ninguno de los productos (7) ú (8) ha sido encontrado en la naturaleza.

### Producto $C_3$ .

Este es el producto más abundante de la planta. Presenta una fluorescencia azul intensa a la luz ultravioleta. Cristaliza de acetona en largas agujas blancas de P.F.  $144-146^\circ\text{C}$ . En su espectro de RMN observamos un doblete a  $7'90 \delta$  acoplado con otro doblete a  $6'25 \delta$  ( $J = 9'5 \text{ Hz}$ ); singulete a  $7'20$  (1H) y  $6'98$  (1H) y a  $3'97$  (3H) y  $3'85$  (3H). Este espectro así como los de IR y UV son superponibles con los de la cumarina escoparona (11a) (Esquema 3). Puntos de fusión y sucesivas eluciones en capa fina usando distintas mezclas de eluyentes, conducen a identificar este producto como escoparona.

### Producto C<sub>2</sub>.

El producto C<sub>2</sub> cristaliza de acetona-EP (P.F.= 107°C); presenta fluorescencia amarilla a la luz ultravioleta. En su espectro de RMN observamos un doblete de 1H (J= 9'6 Hz) a 7'61 un singulete a 6'76 δ de 1H, un doblete a 6'25 δ de 1H (J= 9'6 Hz) y tres singuletes de 3H cada uno a 3'92, 3'98 y 3'81 δ. Este espectro, así como los de UV e IR y demás constantes físicas coinciden con los de la 6,7,8-trimetoxicumarina (11c) por lo que se identifica al producto C<sub>2</sub> como dicha cumarina (11c), lo cual es comprobado por comparación con muestras auténticas (puntos de fusión mixtos, etc.).

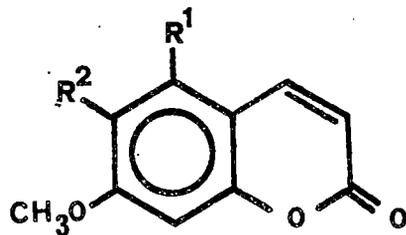
### Producto C<sub>1</sub>.

El producto C<sub>1</sub> cristaliza de acetona (P.F.= 184°C); su fluorescencia es azul a la luz ultravioleta. Sus espectros de RMN, IR, UV y demás constantes físicas coinciden con los que da la bibliografía (87) para la isoescopoletina (11b). La comparación con muestras auténticas identifica al producto C<sub>1</sub> con la isoescopoletina.

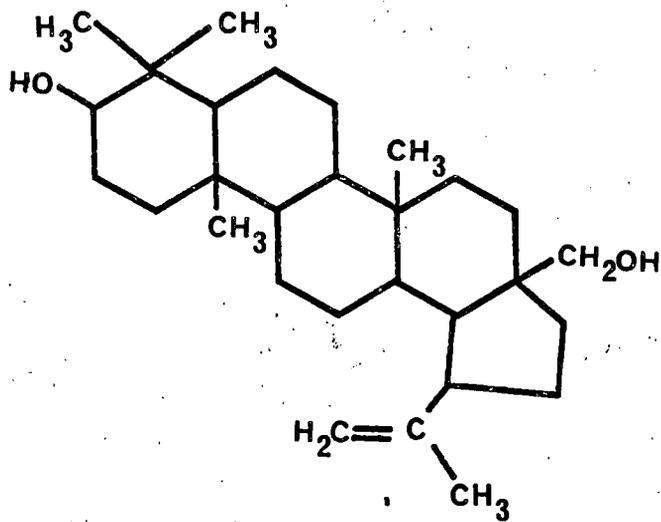
### Producto S<sub>1</sub>.

Este producto S<sub>1</sub> cristaliza de acetona en escamas blancas, P.F.= 245-247°C,  $\alpha_D = +17^\circ$ . Los espectros de RMN, IR, UV y EM son superponibles con los del triterpeno betulina (12), por lo que identificamos el producto S<sub>1</sub> como dicho triterpeno, lo cual es confirmado luego por comparación con muestras auténticas (puntos de fusión mixtos y sucesivas eluciones en capa fina).

## ESQUEMA 3



11 a  $R^1 = H$      $R^2 = OCH_3$   
 b  $R^1 = H$      $R^2 = OH$   
 c  $R^1 = OCH_3$   $R^2 = OCH_3$



(12)

El producto  $M_3$  se encuentra en muy escasa cantidad. Su espectro de RMN es de aspecto parecido al de los otros lignanos  $M_2$  y  $M_1$ , destacando señales en la zona de los protones aromáticos, un gingulete a 5'85 (más alto que en  $M_2$  y  $M_1$ ) debido probablemente a un grupo metilendioxi y una señal compleja a 3'8  $\delta$  asignable a grupos metoxi. El espectro de masas da  $M^+ = 370$ .

El producto  $S_2$  solo pudo ser detectado en capa fina y separado de  $S_1$  por cromatografía en capa fina preparativa. El hecho de que se encuentre como impureza de  $S_2$  nos hace suponer que se trata de un triterpeno, cuestión ésta que continuamos estudiando.

PARTE EXPERIMENTAL

*[Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page]*

### Separación de productos

18'1 Kgs de la parte aérea del *Bupleurum fruticosens* recolectados en la zona de Torrelaguna y Chinchón (Provincia de Madrid) en el mes de Agosto fueron extraídos en un Soxhlet con etanol hasta agotamiento. El extracto resultante una vez concentrado, fué sometido a un arrastre en corriente de vapor de agua con objeto de eliminar los aceites esenciales. Las aguas de condensación sobrenadantes se extrajeron con cloroformo en un extractor líquido-líquido y el extracto después de secarlo sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro se evaporó y se reunió con el residuo sólido que quedó del arrastre de vapor, obteniéndose un total de 400 grs de extracto bruto.

Se hicieron, de dicho extracto, varios cromatogramas en papel y en capa fina observándose la presencia de una mancha predominante de intensa fluorescencia azul y otras manchas fluorescentes de diferente coloración.

Se disolvió entonces el extracto en la mínima cantidad de  $\text{CHCl}_3$ , se colocó la solución en una cápsula de porcelana, y se fué añadiendo gel de sílice de 0'2-0'5 mm, agitando y calentando, con objeto de que la gel absorbiera y se impregnara del extracto para formar una cabeza de columna cromatográfica.

Se llenó entonces una columna de vidrio Pyrex de 12 cm. de diámetro y 1,80 m de altura con benceno y se añadieron lentamente 1'5 kgs. de gel de sílice, manteniendo un goteo constante. Una vez que se concluyó esta adición se dejó reposar la gel durante 24 horas. Se comenzó entonces la cromatogra -

fía, eluyendo con benceno, mezclas de benceno y acetato de etilo y acetato de etilo. Se recogieron fracciones de 500 ml. que se iban observando por capa fina y agrupando por similitud de las manchas.

El resultado de la separación cromatográfica se detalla en la Tabla 1.

TABLA 1

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Observaciones</u>
1-30	Be	Material céreo
31-70	Be:AcOEt (10%)	Material verde oscuro.
71-110	Be:AcOEt (20%)	L <sub>2</sub> + M <sub>1</sub> + M <sub>2</sub> + M <sub>3</sub> + material verde.
111-129	Be:AcOEt (30%)	S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub>
130-167	Be:AcOEt (35%)	C <sub>1</sub> + C <sub>2</sub> + material verde.
168-172	Be:AcOEt (45%)	C <sub>3</sub>
173-220	Be:AcOEt (50%)	L <sub>1</sub> + aceite marrón.
221-300	AcOEt	Lavado de columna.

Las fracciones 71-110 fueron recromatografiadas en columna de gel de sílice. El resultado de esta operación se da en la tabla 2.

TABLA 2

<u>Fracciones</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Observaciones</u>
1-8	Be:AcOEt (5%)	L <sub>2</sub>
8-15	Be-AcOEt (10%)	Material aceitoso.
16 24	Be-AcOEt (20%)	M <sub>1</sub> + M <sub>2</sub> + M <sub>3</sub>

Las fracciones 16-24, mezcla de  $M_1 + M_2 + M_3$  se cromatografiaron a su vez en capa fina preparativa. Se comenzó dando seis eluciones a la capa con Be-AcOEt (10%), con lo que se separa el menos polar  $M_1$  totalmente, y se obtiene  $M_2$  contaminado con  $M_3$ . Esta mezcla se vuelve a cromatografiar de la misma manera dando doce eluciones con el mismo disolvente. De esta manera se separan totalmente  $M_2$  y  $M_3$ .

La mezcla de los productos triterpénicos  $S_1 + S_2$  es asimismo separada por cromatografía en capa fina preparativa con Be-AcOEt al 15% cuatro veces.

La Mezcla  $C_1 + C_2$  se separa por cristalización, de acetona cristalizando primero  $C_3$ , aunque para una separación más nítida se empleó el mismo procedimiento que para los productos M y S .

En la tabla 3 se expresan por orden de polaridad decreciente los productos obtenidos y sus rendimientos relativos a planta seca extraída.

TABLA 3

<u>Productos</u>	<u>Rto. (%)</u>
$L_1$ (isodifillina) . . . . .	0'03%
$C_1$ (isoecopoletina) . . . . .	0'01
$C_2$ (6,7,8-trimetoxicumarina) . . . . .	0'015
$C_3$ (escoparona) . . . . .	0'2
$S_1$ (betulina) . . . . .	0'015
$S_2$ . . . . .	0'00004
$M_3$ ((-) trans-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-(3,4-metilendioxi-bencil)butirolactona. . . . .	0'1
$M_2$ . . . . .	0'02
$M_1$ . . . . .	0'006
$L_2$ (4-desoxiisodifillina) . . . . .	0'001

## Caracterización de productos.

### Producto L<sub>1</sub> (isodifillina).

El producto se cristaliza de una mezcla 1:1 de CHCl<sub>3</sub>: MeOH. P.F. = 256°C (descomposición);  $\alpha_D = 0^\circ\text{C}$ ;  $M^+ = 380$ .

RMN ( $\delta$  (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 60 MHz): 7'64 (s, 1H, aromático), 7'10-6'75 (4H, aromáticos), 6'12 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 5'36 (s, 2H, CH<sub>2</sub> lactónico), 3'88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3'78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

IR ( $\nu$   $\frac{\text{BrK}}{\text{máx}}$ ): 3500, 2900, 1740, 1635, 1460, 1340, 1235 cm<sup>-1</sup>.

UV ( $\lambda$   $\frac{\text{EtOH}}{\text{máx}}$ ) ( $\epsilon$  máx.): 207 (32.300), 230 (29.640), 267 (39.580), 313 (8.230), 325 (8.250), 364 (5.000).

### Análisis

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>: C, 66'31; H, 4'21%.

Encontrado: C, 66'27; H, 4'25%.

### Acetilación de L<sub>1</sub>.

0'1 gr. de isodifillina se disolvieron en piridina y se añadió un exceso de anhídrido acético. Se dejó estar 24 horas y se extrajo de la manera usual.

Después de llevar a sequedad se obtienen 0'1 gr., 90%. Se cristaliza el acetato de acetona-EP. P.F. = 220-223°C.  $M^+ = 422$ .

RMN ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 60 MHz): 7'03-6'81 (5H, aromático); 6'15 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>O); 5'2 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, lactónico); 3'84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3'76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2'48 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3'76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2'48 (s, 3H, -O-CO-CH).

RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 7'18 (s, 1H, aromático); 7'08 (s, 1H, aromático); 6'98-6'72 (m, 3H, aromático); 6'02 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 5'18 (s, 2H, CH<sub>2</sub> lactónico); 3'90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3'79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2'42 (s, 3H, -O-COCH<sub>3</sub>).

IR ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 1760, 1460, 1330, 1120, 1060, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.): 204, 260 nm.

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_8$ : C, 65'40; H, 4'26%.

Encontrado: C, 65'29; H, 4'32%.

### Reducción de L<sub>1</sub>.

200 mgrs. de isodifillina se disolvieron en 30 ml. de THF previamente destilado y seco sobre  $\text{CaH}_2$ . Se añadieron 20 mg. de LAH y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió entonces solución de KOH al 10% cuidadosamente y en frío con objeto de destruir el exceso de LAH; se neutralizó con disolución de  $\text{ClH}$  al 20% y se extrajo con  $\text{AcOH}$  (2 x 15 ml). Se lavó con disolución saturada de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  (3 x 15 ml) y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Se obtienen después de filtrar y evaporar, 0'16 mgrs. (84%) de sólido que cristaliza de  $\text{Et(OH)}$ . P.F. 249-251°C.

### Acetilación del producto de reducción de L<sub>1</sub>.

100 mgrs. de dihidroxicompuesto se disuelven en piridina y se añade un exceso de anhídrido acético. Se deja estar 24 horas y se extrae de la manera usual, se purifica el producto en capa fina preparativa. Se obtienen 103 mgrs (94%)

de diacetato en forma de aceite amarillo pálido.  $M^+ = 452$ .

RMN ( $\Sigma$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 7'02 (s, 1H, aromático); 6'95-6'68 (m, 4H, aromático); 5'99 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O); 4'98 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{OAc}$ ); 3'92 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ); 3'80 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ); 2'49 (s, 3H, Ar- $\text{OCOCH}_3$ ); 2'27 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ); 1'99 (s, 3H, - $\text{OCOCH}_3$ ).

IR ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 1725, 1455, 1365, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\Sigma$  máx.): 205 (82.900), 231 (56.800), 246 (57.300), 286 (19.300) nm.

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8$ : C, 66'37%; H, 5'3%.

Encontrado: C, 66'32%; H, 5'19%.

#### Producto C<sub>1</sub> (Isoescopoletina).

Este producto se separó de la columna cromatográfica inicial directamente, se evaporó el eluyente y se purificó por cristalización de acetona-EP. P.F. = 185°C.  $M^+ = 192$ .

RMN ( $\Delta$ , DMSO, 60 MHz): 6'10 (d,  $J = 10$  Hz, 1H); 6'92 (s, 2H); 7'80 (d,  $J = 10$  Hz, 1H); 3'80 (3H, - $\text{OCH}_3$ ); 9'52 (s, 1H).

UV ( $\lambda$  máx): 227, 349 nm.

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ : C, 62'50%; H, 4'17%.

Encontrado: C, 62'39%; H, 4'22%.

Producto C<sub>2</sub> (6,7,8-trimetoxicumarina).

El producto C<sub>2</sub> se separa como se indicó anteriormente; presenta fluorescencia amarilla a la luz ultravioleta. Cristaliza de acetona. P.F. 107°C. M<sup>+</sup> = 256.

RMN ( $\delta$ , Cl<sub>3</sub>CD, 60 MHz): 7'61 (d, J= 9'6 Hz, 1H); 6'76 (s, 1H, aromático); 6'25 (d, J= 9'6 Hz, 1H); 3'92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3'98 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3'81 (s, -OCH<sub>3</sub>).

RMN ( $\delta$ , C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60 MHz): 6'81 (d, J= 9'6 Hz, 1H); 6'10 (s, 1H aromático); 5'92 (d, J= 9'6 Hz); 3'72 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>) y 3'88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

IR ( $\nu$  CHCl<sub>3</sub> máx.): 1720, 1605, 1565, 1490, 1460, 1420, 1405, 1350, 1290, 1150, 1125, 1090, 990, 925, 845 cm<sup>-1</sup>.

UV ( $\lambda$  máx. EtOH): 208, 228, 295, 348 nm.

Análisis

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>: C, 61'01; H, 5'08%.

Encontrado: C, 61'23; H, 4'98%.

Producto C<sub>3</sub> (Escoparona).

Se cristalizó de acetona, como se explicó anteriormente. Fluorescencia azul intensa a la luz ultravioleta. P.F. 144-146°C. M<sup>+</sup> = 206.

RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 7'90 (d, J= 9'5 Hz, 1H); 7'20 (s, 1H, aromático); 6'98 (s, 1H, aromático); 6'25 (d, J= 9'5 Hz, 1H); 3'97 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3'88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

IR ( $\nu$  nujol máx.): 1720, 1625, 1560, 1520, 1460, 1450, 1420, 1385, 1250, 1205, 1195, 1170, 1140, 1005, 920, 850, 815  $\text{cm}^{-1}$ .

UV ( $\lambda$  EtOH máx.) ( $\xi$  máx.): 343 (12.100), 295 (5.700), 258 (5.300), 250 (6.200), 230 (19.000).

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ : C, 64'07; H, 4'85%.

Encontrado: C, 64'18; H, 4'92%.

### Producto S<sub>1</sub> (Betulina).

Este producto se separó de S<sub>2</sub> como ya hemos dicho. Cristaliza de acetona en escamas blancas. Se revela en capa fina impregnando ésta con oleum, como una mancha marrón después de calentar. P.F. = 245-247°C.  $M^+$  = 442;  $D^+$  = + 17.

IR ( $\nu$  nujol máx.): 3300, 3075, 1640, 885  $\text{cm}^{-1}$ .

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$ : C, 81'40; H, 11'38%.

Encontrado: C, 81'28; H, 11'4%.

### Producto M<sub>3</sub> ((-)-trans-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-(3,4-metlendioxibencil) butirolactona)(6).

Este producto se separó como ya hemos indicado. Es un aceite amarillo que no cristaliza de los disolventes orgánicos usuales.  $M^+$  = 400.  $D$  = - 22'5°.

RMN ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 6'80-6'30 (5H, aromático); 5'93 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O); 3'80 (s, 9H, 3 -OCH<sub>3</sub>); 3'00 (2H); 2'53 (4H).

RMN ( $\delta$ ,  $C_6D_6$ , 60 MHz): 6'67-6'04 (5H, aromático); 5'40 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>O); 3'8 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3'5 (s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>); 2'86 (2H); 2'06 (4H).

IR ( $\nu$   $\overset{CHCl_3}{\text{máx.}}$ ): 1770, 1590, 1505, 1490, 1465, 1450, 1425, 1130  $cm^{-1}$ .

UV ( $\lambda$   $\overset{EtOH}{\text{máx.}}$ ) ( $\xi$  máx.): 204, 230, 289 nm.

### Análisis

Calculado para  $C_{22}H_{24}O_7$ : C, 66'00; H, 16'66%.

Encontrado: C, 66'09; H, 16'58%.

### Producto M<sub>2</sub>

El producto se separó del resto de la mezcla  $M_1 + M_2 + M_3$  como se dijo anteriormente, como un sólido espumoso marrón que no cristaliza.  $M^+ = 238$

RMN ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ , 60 MHz): 7'53 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, -CH-C); 6'80 (s, 2H, aromático); 6'60-6'75 (m, 3H, aromático); 5'95 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 4'15-4'45 (m, 2H, CH<sub>2</sub> lactónico); 3'40-4'10 (m, 10H, -3-OCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>); 2'30-3'40 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>).

IR ( $\nu$   $\overset{CHCl_3}{\text{máx.}}$ ): 1750, 1640, 1580, 1495, 1485, 1460, 1440, 1415, 1330, 1125, 1035, 1000, 925  $cm^{-1}$ .

UV ( $\lambda$   $\overset{EtOH}{\text{máx.}}$ ): 203, 235, 395 nm.

### Análisis

Calculado para  $C_{22}H_{22}O_7$ : C, 66'33; H= 5'53%.

Encontrado: C, 66'29; H, 5'60%.

Producto L<sub>2</sub> (4-desoxiisodifillina).

El producto se separó de los otros lignanos M<sub>1</sub> + M<sub>2</sub> + M<sub>3</sub> como ya se indicó anteriormente; cristaliza de acetona; presenta fluorescencia azul en la luz ultravioleta. P.F. = 227°C  
M<sup>+</sup> = 364.

RMN ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7'67 (s, 1H, aromático); 7'18 (s, 1H, aromático); 7'10 (s, 1H, aromático); 6'98-6'80 (3H, aromático); 3'94 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3'82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

IR ( $\nu$  CHCl<sub>3</sub> máx.): 3000, 1760, 1620, 1460, 1040 cm<sup>-1</sup>.

UV ( $\lambda$  máx. EtOH) ( $\epsilon$  máx.): 207 (35.900); 224 (29.100); 258 (54.350); 310 (11.640) y 353 (5.820) nm.

Análisis

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 69'23; H, 4'39%

Encontrado: C, 69'55; H, 4'12%.

**ESPECTROS**

Fig 1a

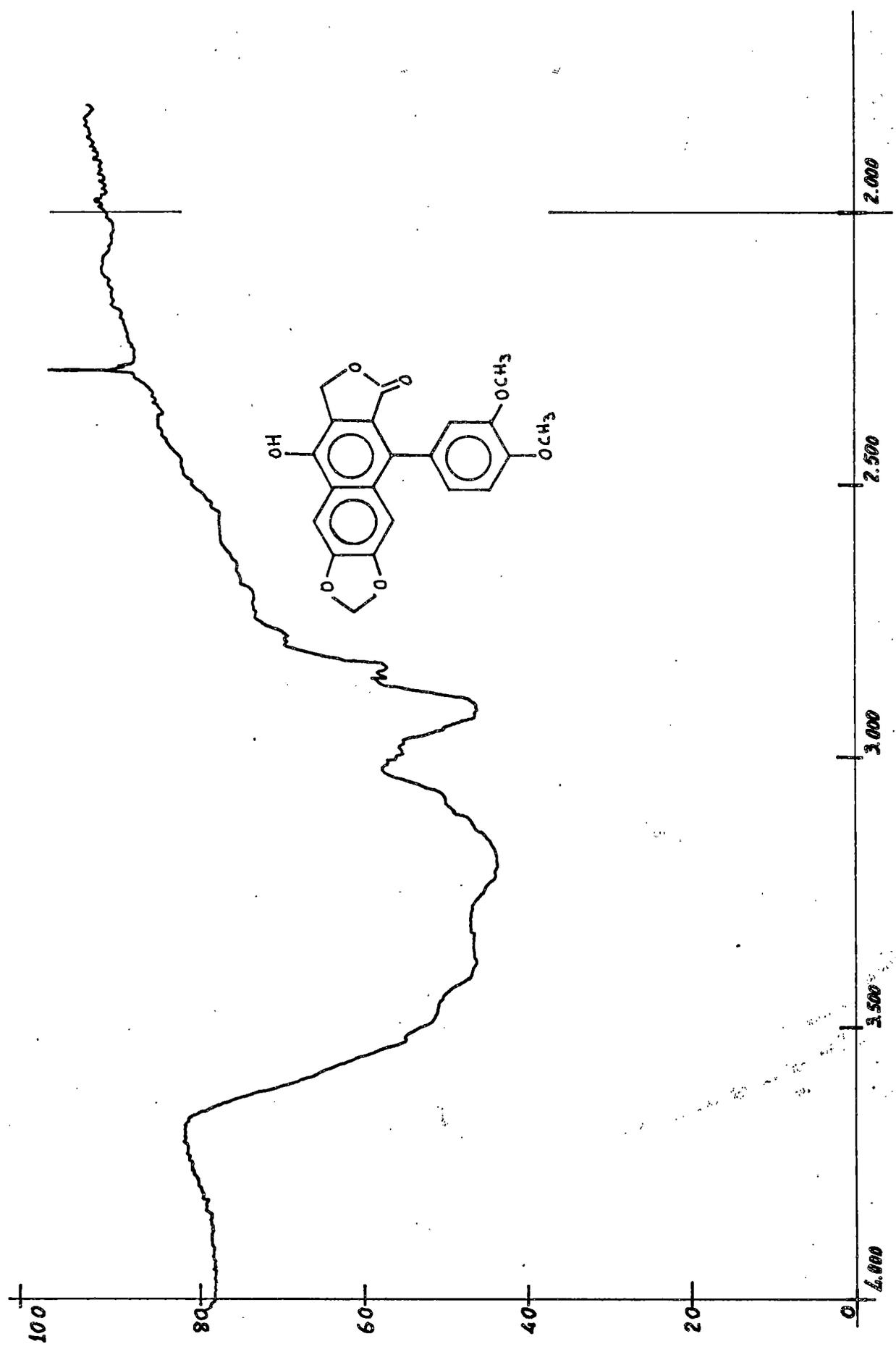


Fig. 1a

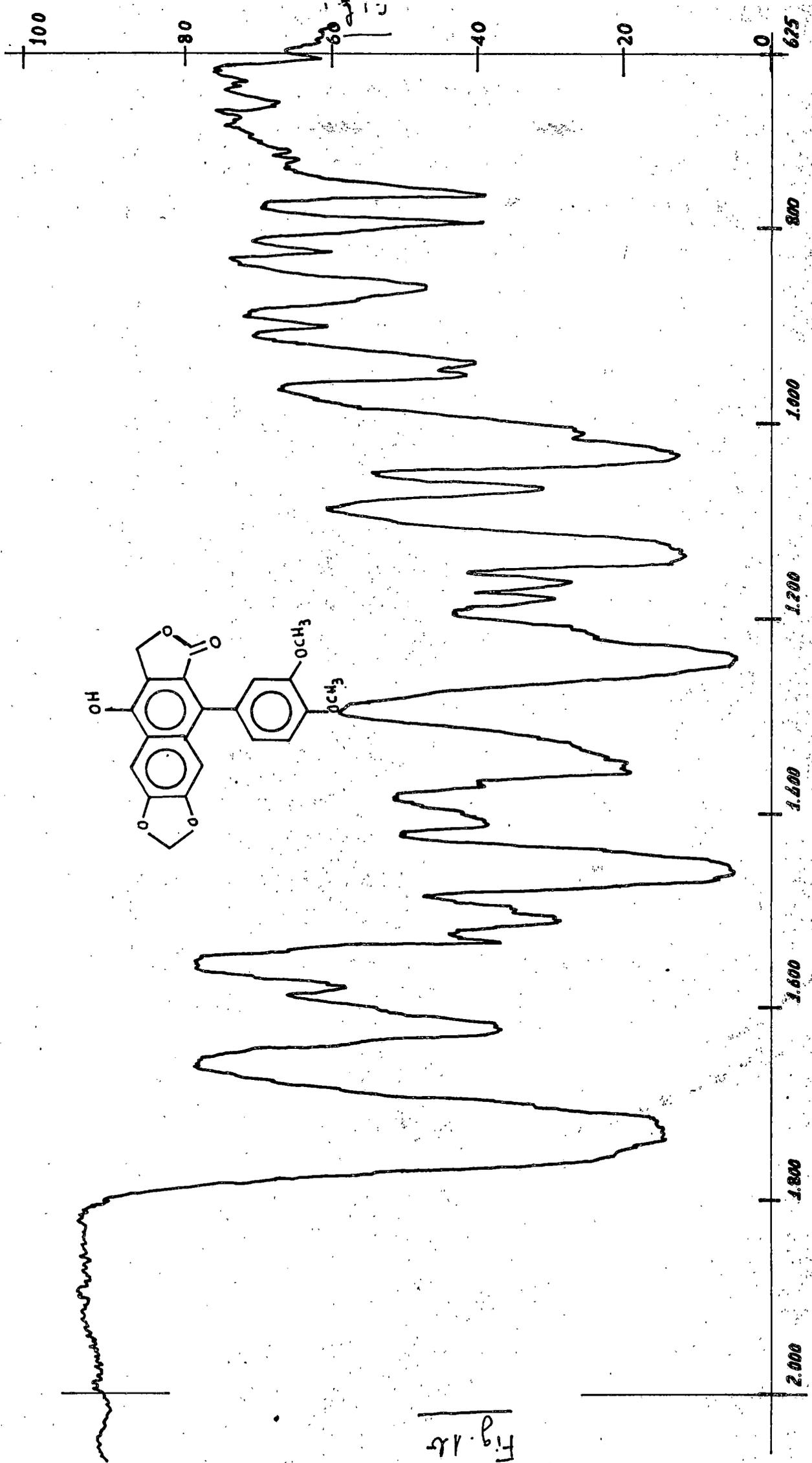


Fig. 15

FIG 2

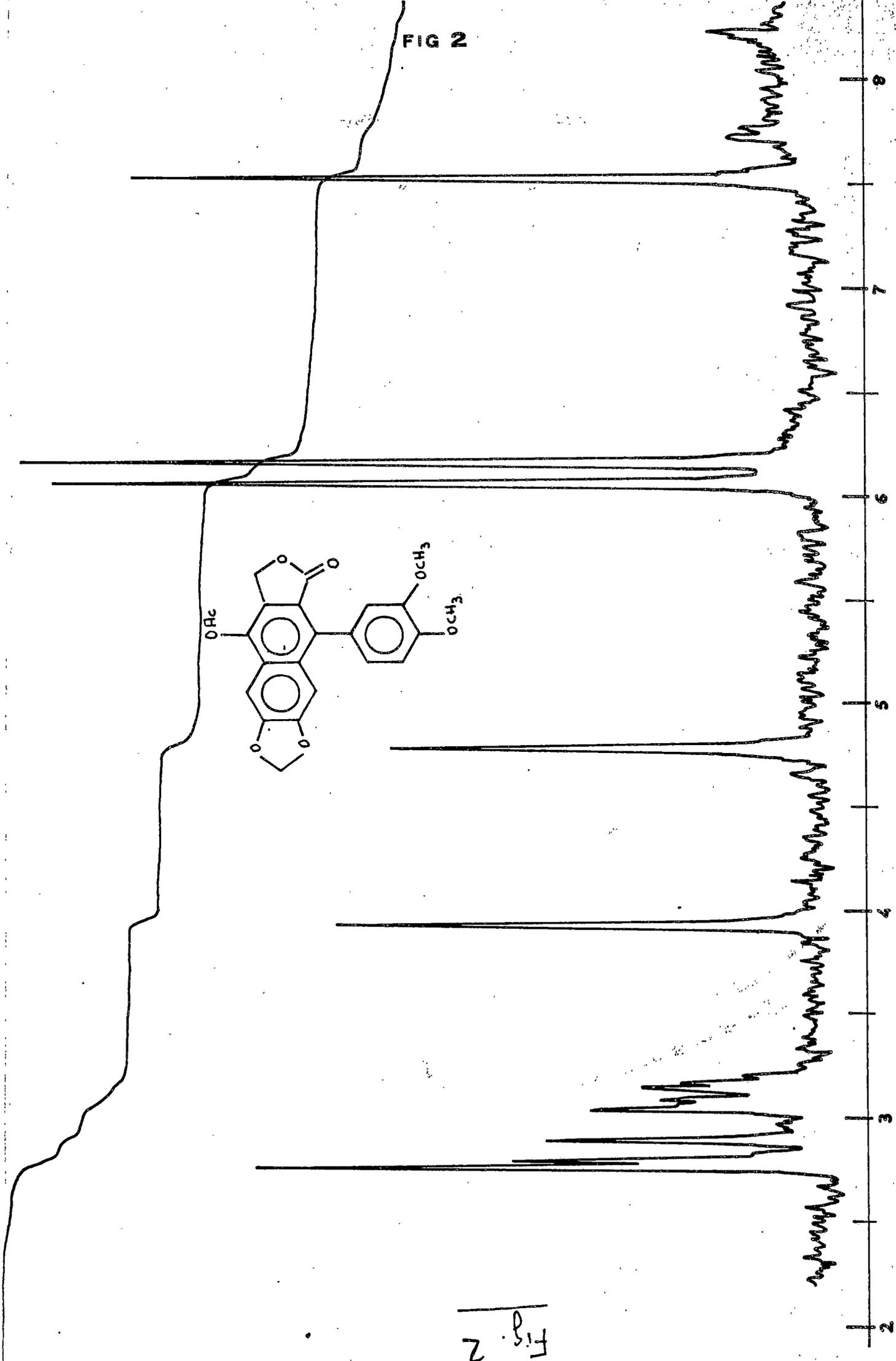


Fig. 2

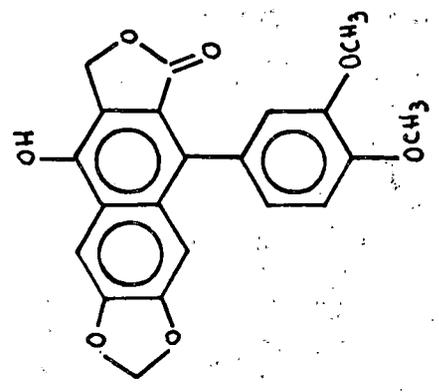


FIG 3

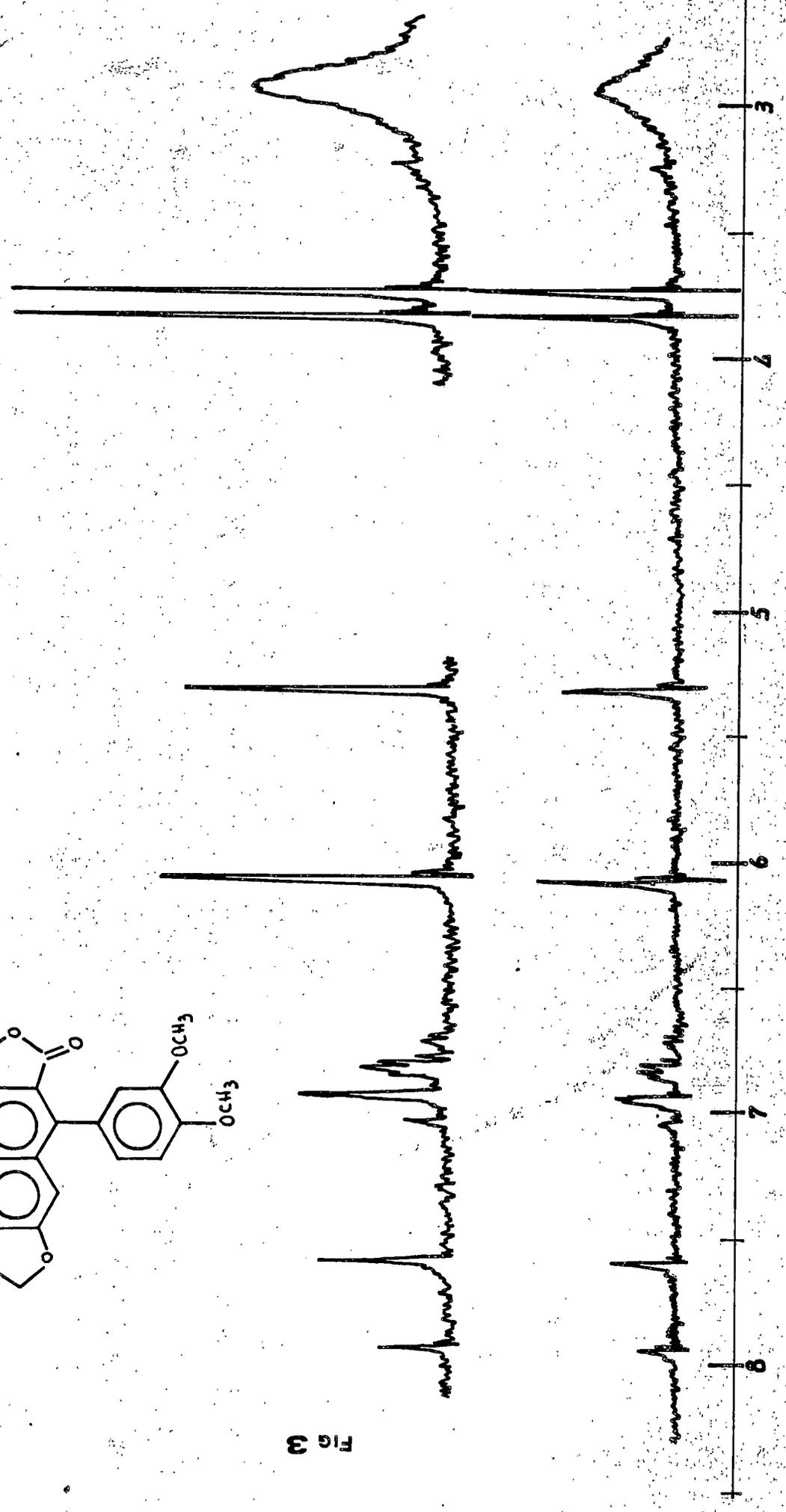


FIG 3

FIG 4

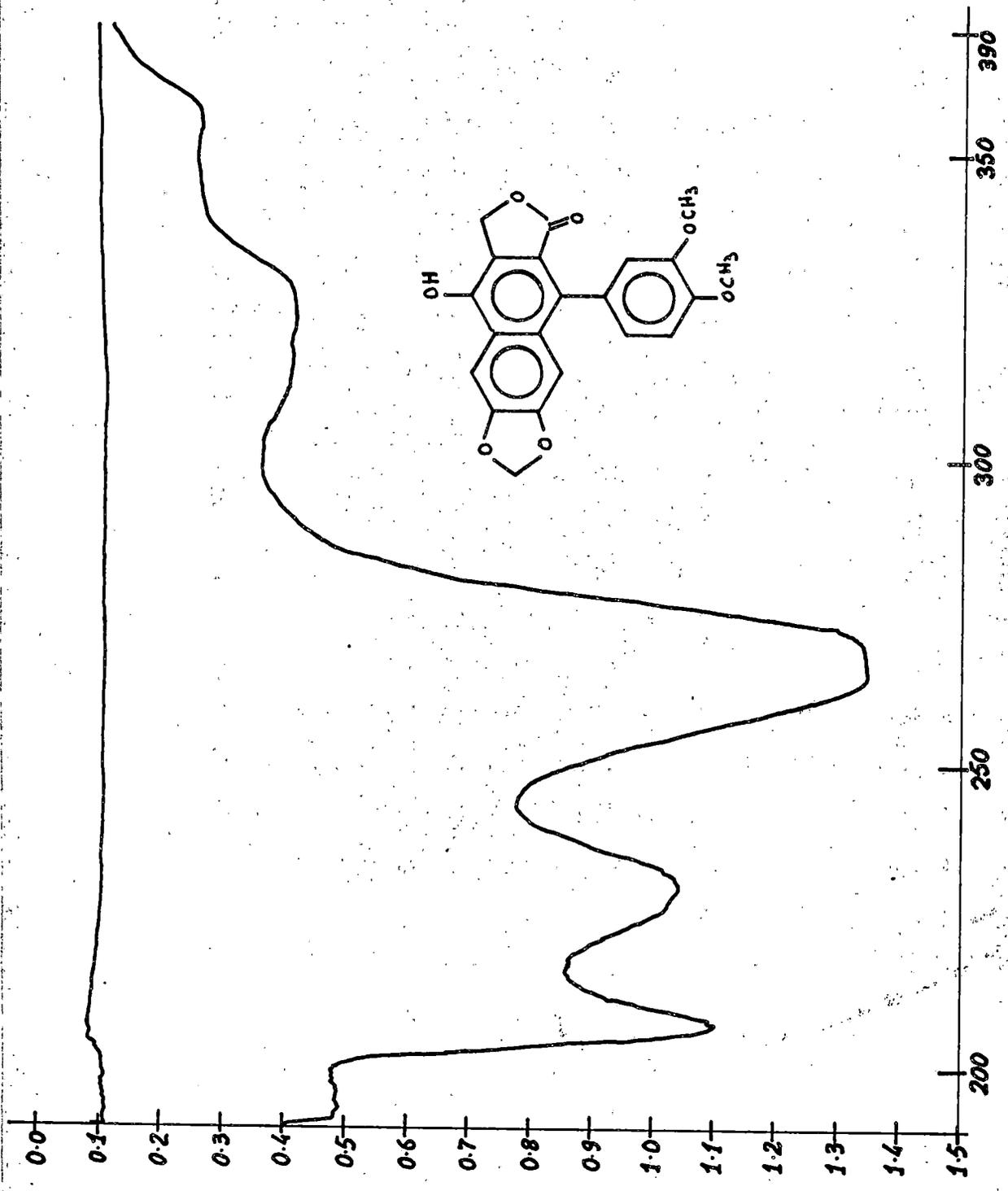


FIG 4

FIG 5

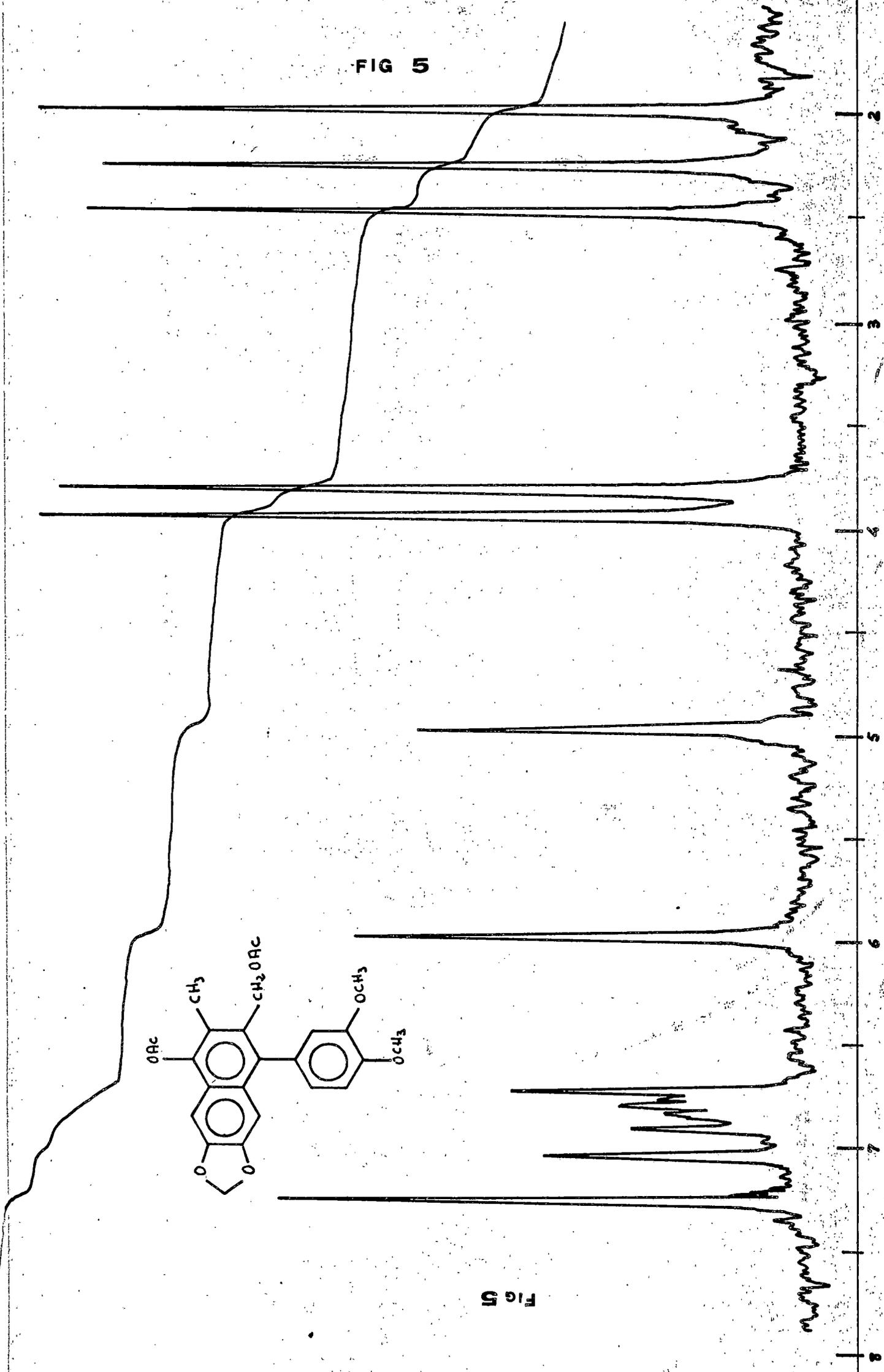


FIG 5

FIG 6a

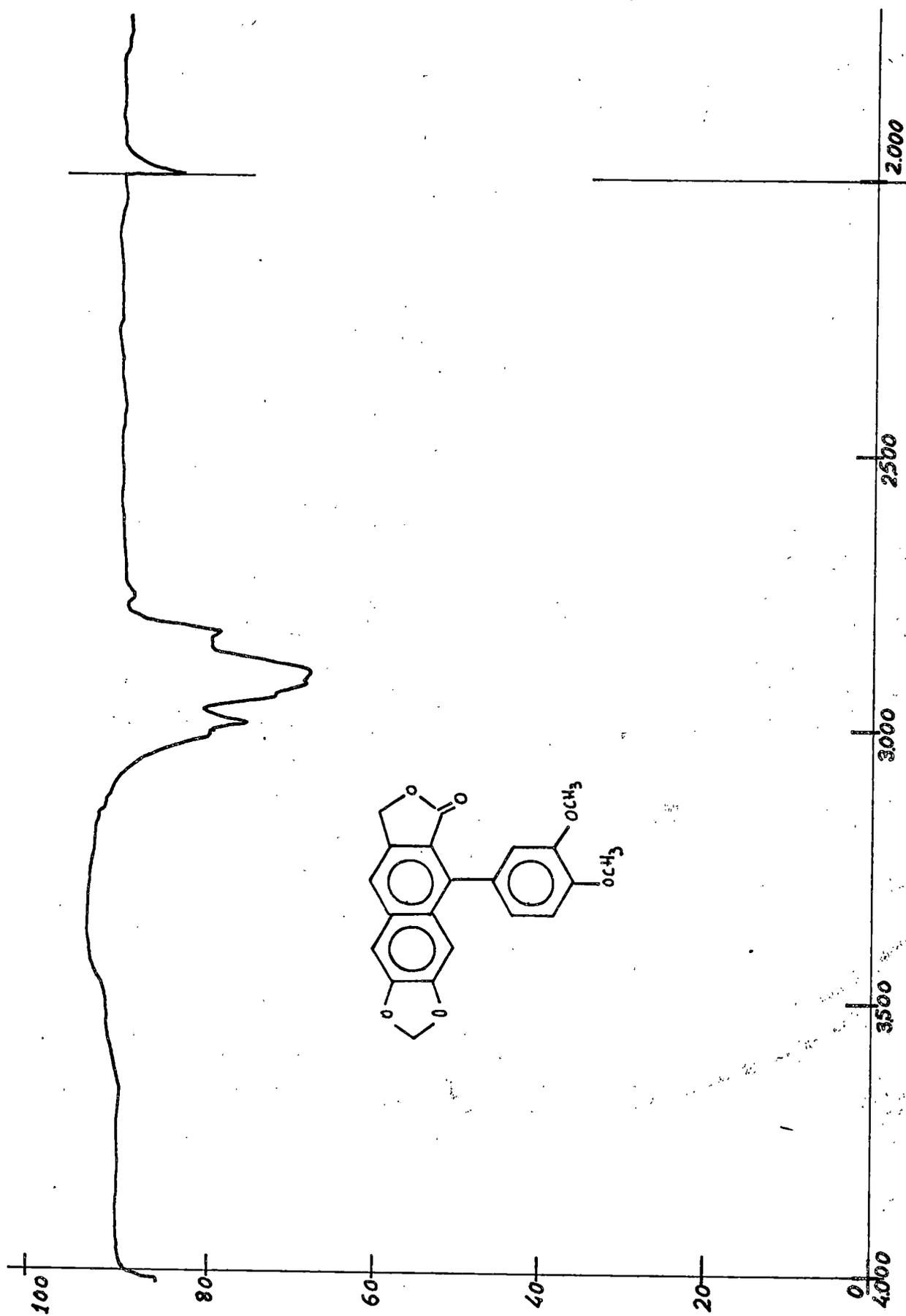


Fig 6a

FIG 6b

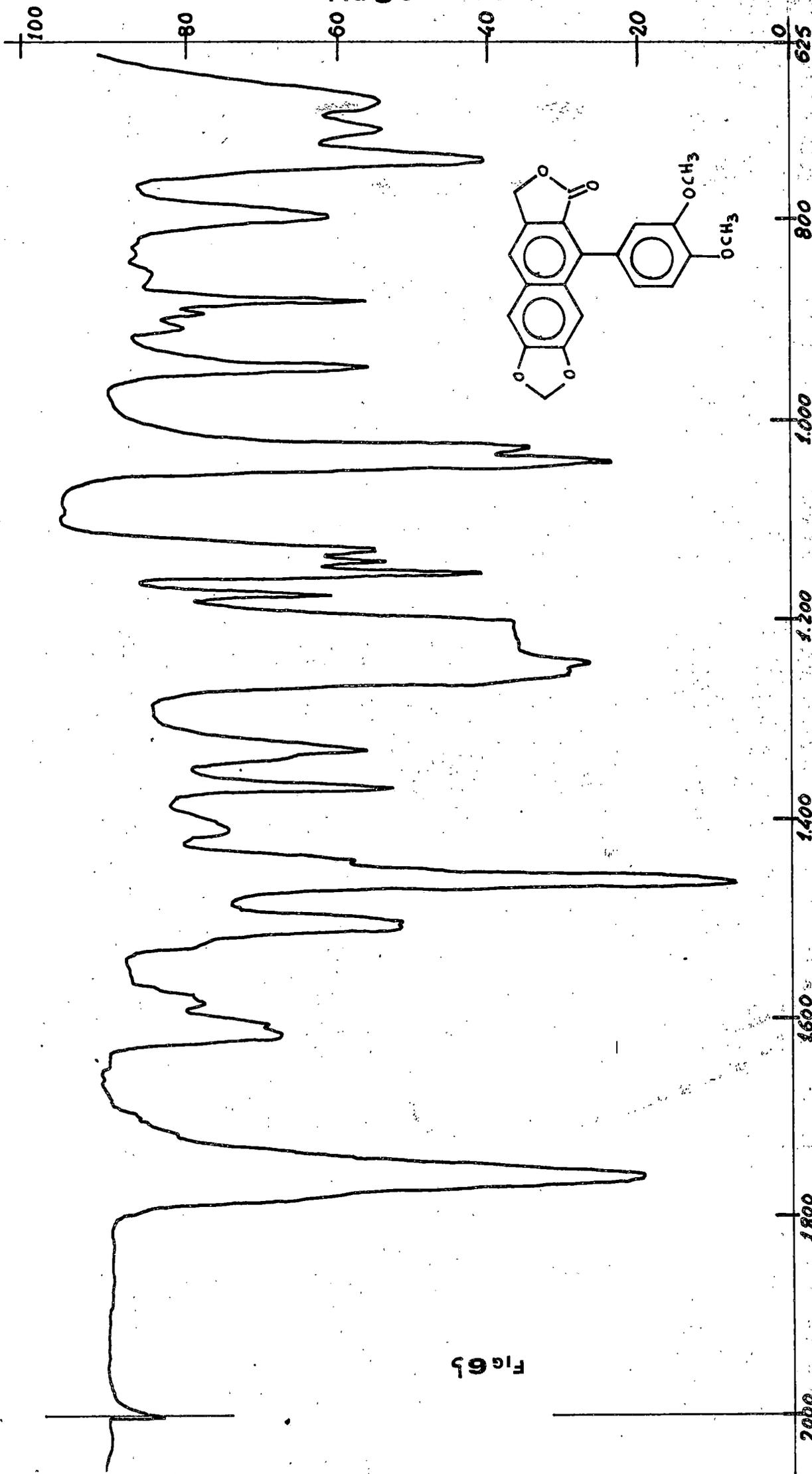


Fig 6a

FIG 7.

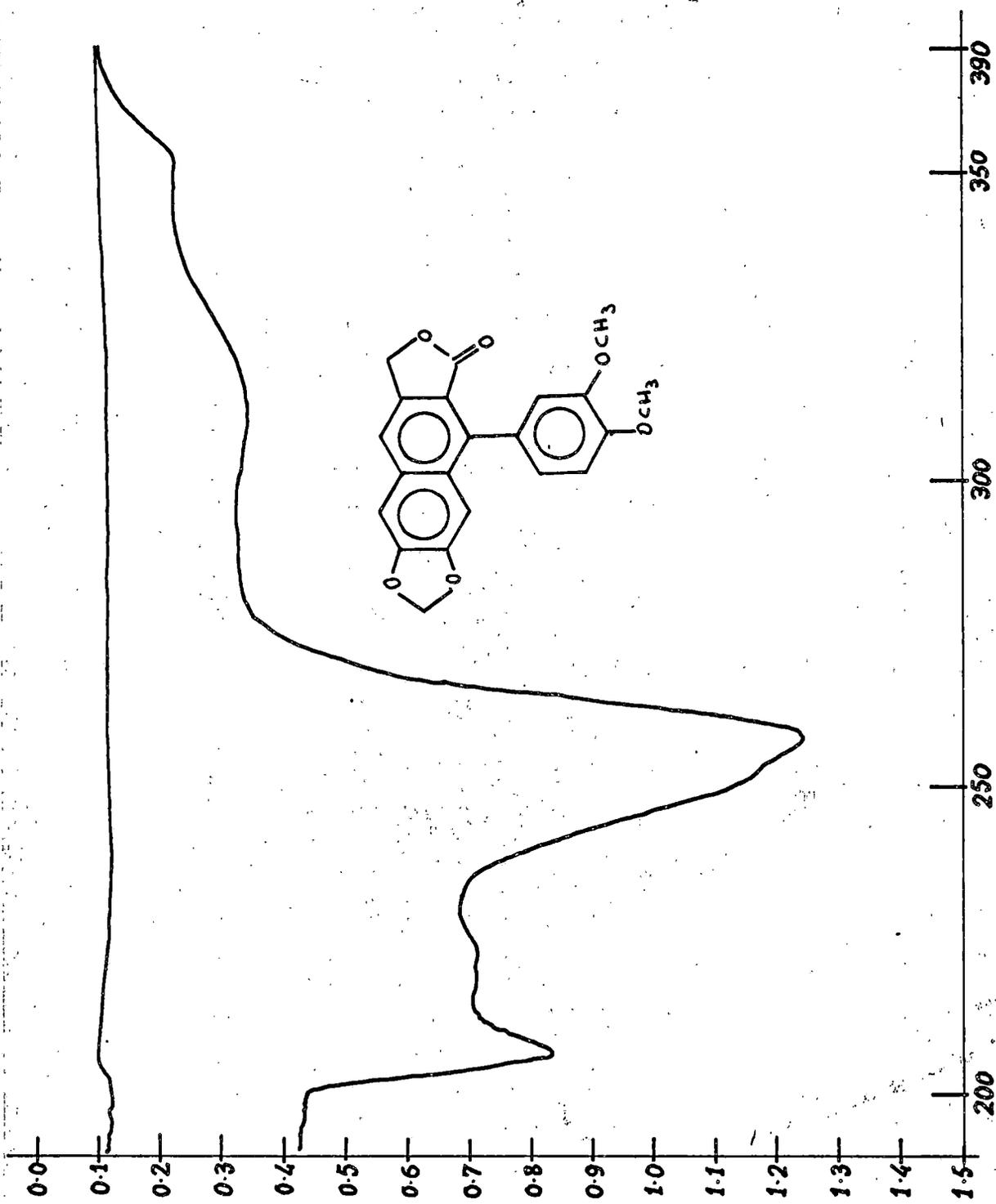


Fig 7

FIG 8

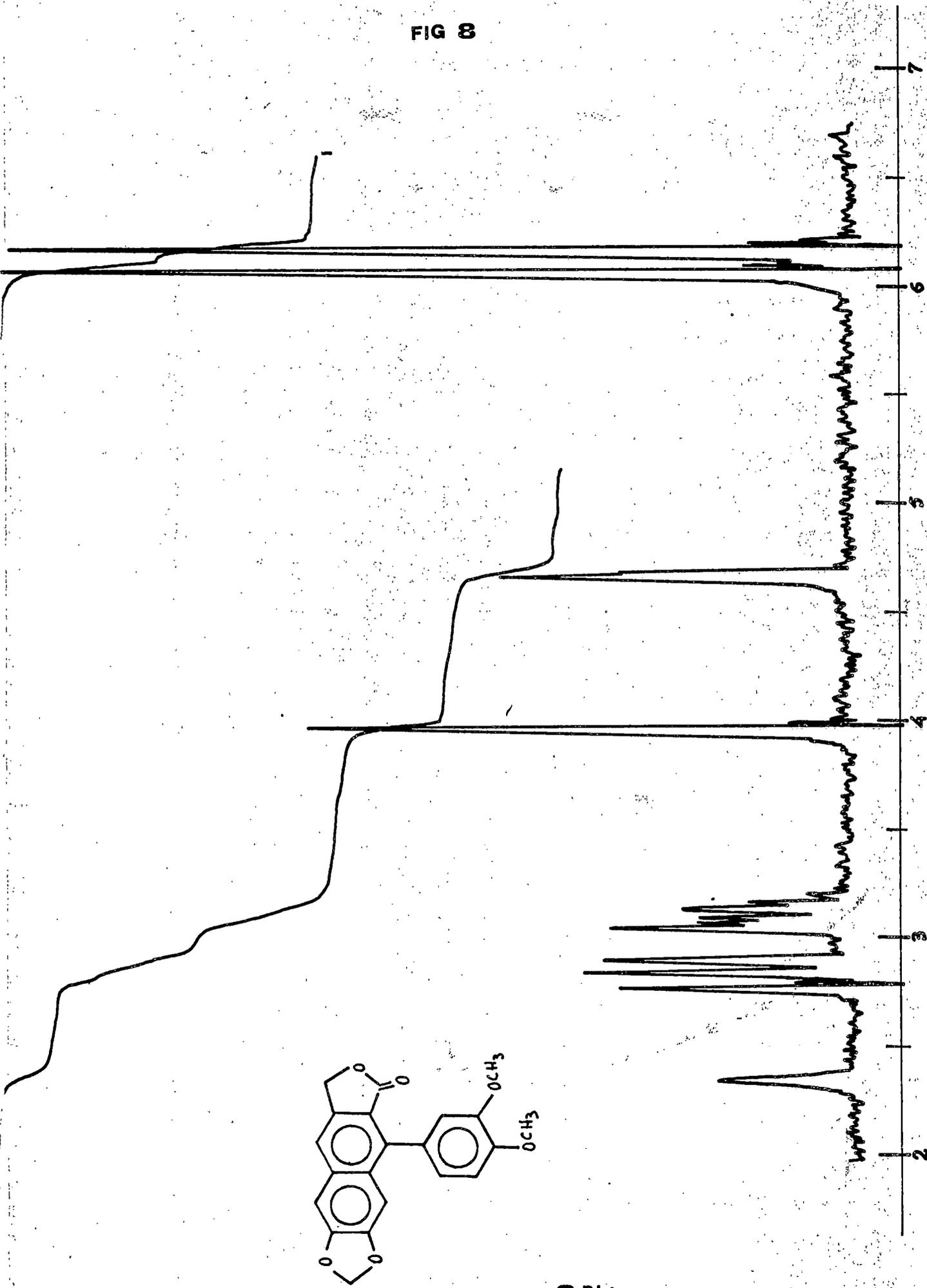


Fig 8

FIG 9

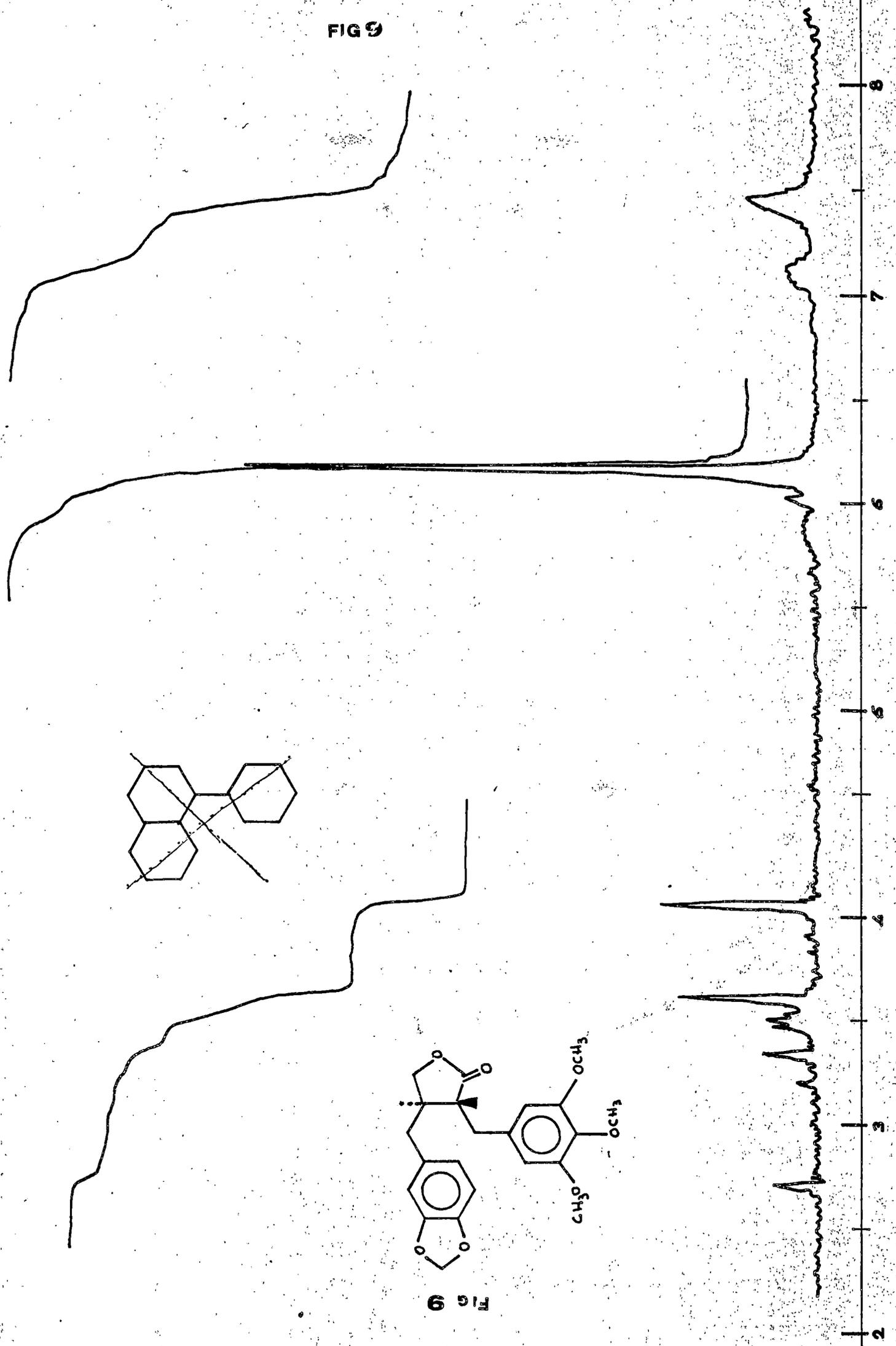


FIG 9

FIG 10

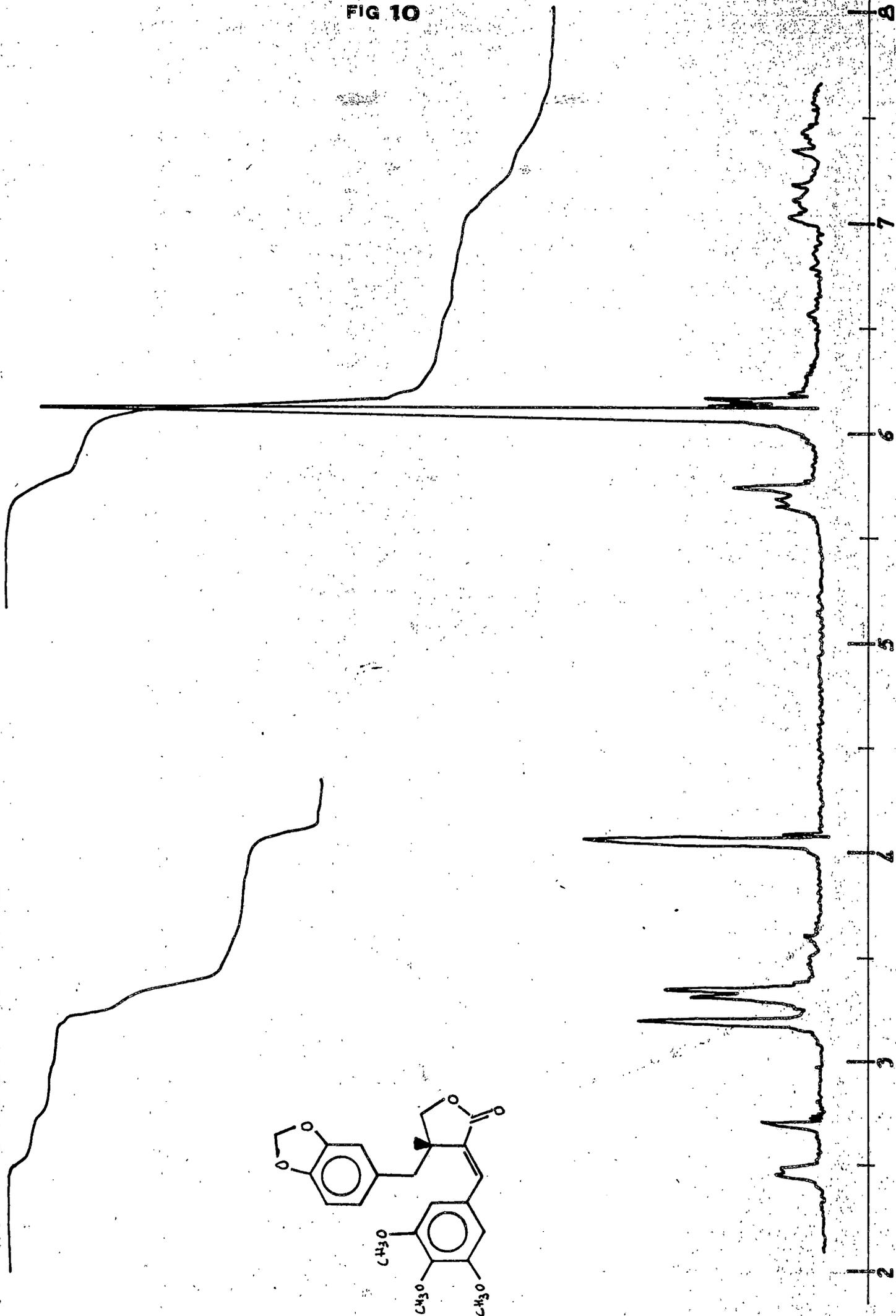


FIG 10

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- A. Engler, Syllabus der Pflanzenfamilien; Gebrüder, Borntaeger, Berlin, 1954, Tomo II, pág. 484.
- 2.- T.G. Tutin et al; Flora Europea, The University Press, Cambridge, 1968, Vol. II, pág. 371.
- 3.- J.B. Harborne y Ch. A. Williams; Phytochemistry, 11, 1741 (1972); R.K. Crowden, J.B. Harbone y V.H. Heywood; Phytochemistry, 8, 1963 (1969).
- 4.- F. Bohlman; Biol. Chem. Umbelliferae, Pap. Int. Symp. Ed. Heywood, Londres, 1971, pág. 279.
- 5.- Kubota, T.; Tonami, F. y Hino, H.; Tetrahedron Letters, (7), 701-10, 1966.
- 6.- Florya, V.N.; Kuznetsova, G.A. Rast, Resur, 6 (4), 571-3, 1970).
- 7.- Nagoshi, K.; Odani, T.; Higashi, J.; Shoyakugaku Zasshi, 24 (2), 93-6 (1970).
- 8.- Kubota, T. y Hinota, H.; Tetrahedron, 24 (2), 675-86 (1970).
- 9.- Shibata, Madoka, Taisha, 10, 687-94, 1973.
- 10.- Kubota, T.; Hino, H.; Tetrahedron Letters, (3), 303-6, 1968.
- 11.- S. Shibata, I. Kitagawa, H. Fujimoto; Tetrahedron Letters, (42), 3783-8, 1965.
- 12.- Toshihira, Nakabayashi, Isao Kubo y Michiko Yoshimoto; Nippon Kagaku Zasshi, 85 (9), 558-60 (1964).
- 13.- Kenichi Takeda y Tokuo Kubota; Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 536-9 (1959).

- 14.- Tomimatsu, T.; Yakugaku Zasshi; 89 (4), 589-90 (1969).
- 15.- A.T. Troshchenco y T.T. Limasova; Khim, Ptir. Soedin, 3 (2), 145-6 (1967).
- 16.- Shoji Shibata, I.; Katagawa, R. Takahashi y H. Fijimoto; Yakugaku Zasshi, 86 (12), 1132-7, 1966.
- 17.- Bohlmann, Ferdinand; Zdero, Crista; Thefeld, Wolfgang; Chem. Ber. 104 (6), 2030-2 (1971).
- 18.- Kiseleva, A.V.; Minaeva, V.G.; Aktual. Vopr. Bot. Resursov. Sib., 174-80 (1976).
- 19.- Minaeva, V.G.; Aktual. Vopr. Bot. Resussov. Sib., 120-4 (1976).
- 20.- Kim, Li Gyun; Chu, Dong Bon, Choson Miujujuni Inmin, Konhwaguk Kwahagwonn Tongbo, 23 (6), 287-9 (1975).
- 21.- Zhanaeva, T.A.; Minaeva, V.G.; Zaprometov, M.N., Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 233 (4), 722-5 (1977).
- 22.- Shyu, Y.T.; Chung-Hua Nung Yeh Yen Chiu; 25-4, 310-14 (1976).
- 23.- Minuro Goto, Yakugaku Zasshi, 77, 467-70 (1957).
- 24.- P. Fouament and M. Rouzet; Rev. Gen. Bot. 67, 250-4 (1960).
- 25.- V.G. Minaeva y T.A. Volkhonskaya; Dokl. Akad. Nauk., 154 (4), 956-9 (1964).
- 26.- Victor Prouvier; C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. D 264 (1), 145-8 (1967).
- 27.- Minaeva, V.G.; Valutskaya, Volkhonskaya, Rast. Resur., 220-4,5 (2), 220-4 (1969).

- 28.- Minaeva, V.G.; Volkhonskaya, T.A.; Rast. Resur. 6 (1), 107-10 (1970).
- 29.- Kiseleva, A.V.; Minaeva, V.G.; Gorbaleva, T.R.; Byull. Gl. Bot. Sada, (82), 86-91 (1971).
- 30.- Zaprometov, M.N.; Minaeva, V.G.; Kiseleva, A.V.; Fiziol. Rast., 19 (4), 724-8 (1972).
- 31.- Harborne, J.B.; Williams, Ch. A.; Phitochemistry, 11 (5), 1742-50 (1972).
- 32.- Pasechnik, I. Kh.; Farmakol. Toksikol, 36 (1), 103-4 (1973).
- 33.- Kiseleva, A.V.; Minaeva, V.G.; Fiziol. Rast., 19 (6), 1252-6 (1972).
- 34.- Takagi, Keijiro, Yakhak Hoegi; 17 (1), 1-8 (1973).
- 35.- Ulanov, K.P.; Lekarstvoved. Sredstva Dal'nevost, No. 11, 243-5 (1972).
- 36.- Gorovoi, P.G.; Ulanova, K.P.; Pavlova, N.; Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Biol. Nauk. (1), 131-3 (1973).
- 37.- Kiseleva, A.V.; Minaeva, V.G.; Ekol.- Morfol. Biokhim. Osob. Polez. Rast. Dikorastushchei Flory Sib., 219-28 (1970).
- 38.- Valutskaya, A.G.; Minaeva, V.G.; V.G. Ekol.- Morfol. Biokhim. Osob. Polez. Rast. Dikorastushchei Flory Sib., 213-18 (1970).
- 39.- Valutskaya, A.G.; Minaeva, V.G.; Ekol.-Norfol. Biokhim. Osob. Polez. Rast. Dikorastushchei Flory Sib. 1970, 213-18.
- 40.- Arteni'eva, M.V.; Nikonov, G.K.; Khim. Prir. Soedin, (5), 666-667 (1971).

- 41.- Minaeva, V.G.; Kiseleva, A.V.; Fenol'nye. Soedin, Ikh. Fiziol. Svoistva, Mater. Vses. Simp. Fenol'nye Soedin 2nd., 58-63 (1971) (Pub. 1973).
- 42.- Minaeva, V.G.; Volkhonskaya, T.A.; Isv. Sib. Otd. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Biol.; Med. Nauk. 3, 129-132 (1967).
- 43.- Minaeva, V.G.; Gorbaleva, G.N.; Polez. Rast. Prir. Fro-ry Sib., 231-235 (1967).
- 44.- Minaeva, V.G.; Volkhonskaya, T.A.; Kiseleva, A.V.; Polez. Rast. Prir. Flory Sib., 109-114 (1967).
- 45.- Sobolevskaya, K.A.; Minaeva, V.G.; Yakubova, A.I.; Gor- baleva, G.N.; Kiseleva, A.V.; Polez. Rast. Prir. Flory Sib., 115-126 (1967).
- 46.- Sobolevskaya, K.A.; Volkhonskaya, T.A.; Minaeva, V.G.; Polez. Rast. Prir. Flory Sib., 92-99 (1967).
- 47.- Troshchenko, A.T. y Limasova, T.I.; Isv. Sibirsk. Otd. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. Nauk (2), 90-95 (1965).
- 48.- Gladkikh, A.S.; Gubanov, I.A. y Meshcheryakov, A.A.; Izv. Akad. Nauk. Turkm. SSSR. Ser. Biol. Nauk (1), 22-35 (1965).
- 49.- Minaeva, V.G.; Volkhonskaya, T.A. y Valutzkaya, A.G.; Rast. Resursy 1 (2) 233-35 (1964).
- 50.- Shigeru Aonuma, Tsutomi Minuma y Masaaki Tarutami; Yaku- gaku Zasshi, 77, 1303-1307 (1957).
- 51.- Yoju Havinawa y Masatoshi Harada; Yakugaku Zasshi, 80, 465-468 (1960).
- 52.- Yamamoto, Masahiro, Taisha; 10, 695-701 (1971).

- 53.- Takeda, Kenichi, Taisha; 10, 676-686 (1973).
- 54.- Goichi Kuono; J. Pharm. Soc., 73, 1213-1236 (1953).
- 55.- Aimi, Norio; Fujimoto, Haruhiro; Shibata, Shoji, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 16 (4), 641-646 (1968).
- 56.- Shiruaoka, A.; Seo, S.; Minato, H.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (20), 2043-2048 (1975).
- 57.- Bohlmann, F.; Zdero, Ch., Greuz, M.; Chem. Ber., 108 (8), 2822-2823 (1975).
- 58.- Choi, Byung Ki; Yakhak Hoe Chi, 19 (1), 16-20 (1975).
- 59.- Tori, K.; Seo, S.; Yoshimura, Y.; Tetrahedron Letters, (46), 4167-4170 (1976).
- 60.- Shibata, Madoka y col.; Hoshi Yakka Daigaku Kiyo, 16, 77-82 (1974).
- 61.- Yamamoto, M.; Kamagai, A.; Yamamura, Y.; Arzneim.-Forsch. 25 (7), 1021-1023 (1975).
- 62.- Yamamoto, M.; Masahiro; Arzneim.-Forsch., 25 (8), 1240-1243 (1975).
- 63.- Hiai, S. y col.; Planta Med., 29 (3), 247-257 (1976).
- 64.- Tomimatsu, T.; Miyawaki, M.; Mizobuchi, K.; Shoyakugaku Zasshi, 26 (1), 64-66 (1972).
- 65.- Shibata, M.; Yoshida, K.; Motohashi, S.; Fukushima, M.; Yakugaku Zasshi, 93 (12), 1660-1667 (1973).
- 66.- Iruaoka, I.; Iyaku Zasshi, 26 (1), 1-14 (1970).
- 67.- Nagoshi, K.; Tomimatsu, T.; Shoyakugaku Zasshi, 23 (20), 96-98 (1969).

- 68.- Takagi, K.; Shibata, M.; Yakugaku Zasshi, 89 (10), 1367-1368 (1969).
- 69.- Takagi, K.; Shibata, M.; Yakugaku Zasshi, 89 (5), 712-720 (1969).
- 70.- Tokuo Kubota y Hiroshi Hinoh; Tetrahedron Letters (39), 4725-4728 (1966).
- 71.- Norio Aimi y Shoji Shibata; Tetrahedron Letters, (39), 4721-4724 (1966).
- 72.- Shoji Shibata; Isao Kitagawa y H. Fujimoto; Chem. Pharm. Bull., 14 (9), 1023-1033 (1966).
- 73.- Tokuo Kubota y Hiroshi Hinoh; Tetrahedron Letters, (41), 5045-5048 (1966).
- 74.- Tokuo Kubota y F. Tonami; Tetrahedron, 23 (8), 3353-3362 (1967).
- 75.- Tokuo Kubota; F. Tonami y H. Hinoh; 23 (8), 3333-3351 (1967).
- 76.- Kenichi Takeda; Kaname Hamamoto y Tokuo Kubota; J. Pharm. Soc. Japan, 73, 272-276 (1953).
- 77.- T.H. Tang y C.C. Peng; J. Pharm. Soc. China, 1, 17-26 (1943).
- 78.- Kenichi Takeda; Tokuo Kubota y Yoshiki Matsui; Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 6, 437-440 (1958).
- 79.- Uomori; Atsuko y col., Shoyakugaku Zasshi, 28 (2), 152-160 (1974).
- 80.- González, A.G.; Moreno, R. y Rodríguez, F.; Anal. Quím., 70, 234 (1974).

- 81.- Morii, Z.; Ohkawa, K.; Kim S. y Momose, T.; Chem. Commun. 653 (1968).
- 82.- Munakata, K.; Marumo, S.; Otha, K. y Chen, Y--L; Tetrahedron Letters, 3821, (1967).
- 83.- A.W. Shrecker y J.L. Hartwell; J. Am. Chem. Soc., 74, 5672 (1952).
- 84.- Sansei Nishibe; Sueo Hisada y Isao Inagaki; Yakugaku Zasshi, 94 (4), 522-524 (1974).
- 85.- M. Kuhn y A. von Wartburg; Helv. Chm. Acta, 50 (6), 1546-1565 (1967).
- 86.- P.B. McDoniel y J.R. Cole; J. Pharm. Sci., 61, 1992 (1972).
- 87.- Shafizadeh, F. y Melnikoff, A.B.; Phytochemistry, 9, 1311-1316 (1970).

SINTESIS DE ISODIFILLINA Y  
4-DESOXIISODIFILLINA.

Los motivos que nos movieron a sintetizar estos productos naturales han sido fundamentalmente dos: probar su estructura y sobre todo el tratarse de productos con gran interés farmacológico por la alta actividad que muestran por ensayos realizados "in vitro", se necesitan ciertas cantidades para realizar ensayos de toxicidad y comprobar sus acciones fisiológicas en animales superiores; pero obtener varios gramos de estos productos de la planta estudiada nos resulta sumamente difícil, dado el bajo rendimiento con que estos compuestos se hallan en los vegetales.

La síntesis que hemos desarrollado, por una parte ha transcurrido con muy buen rendimiento en todos sus pasos lo que la hace de gran interés bajo el punto de vista industrial, y por otra es susceptible de aplicarse a la obtención de un conjunto de derivados de este tipo de lignanos.

#### Síntesis de 4-desoxiisodifillina.

Para la 4-desoxiisodifillina se encontró una síntesis en cuatro pasos que consiste básicamente en una condensación intramolecular de Diels-Alder del tipo de las que emplea KLEMM en sus trabajos (1, 2, 3).

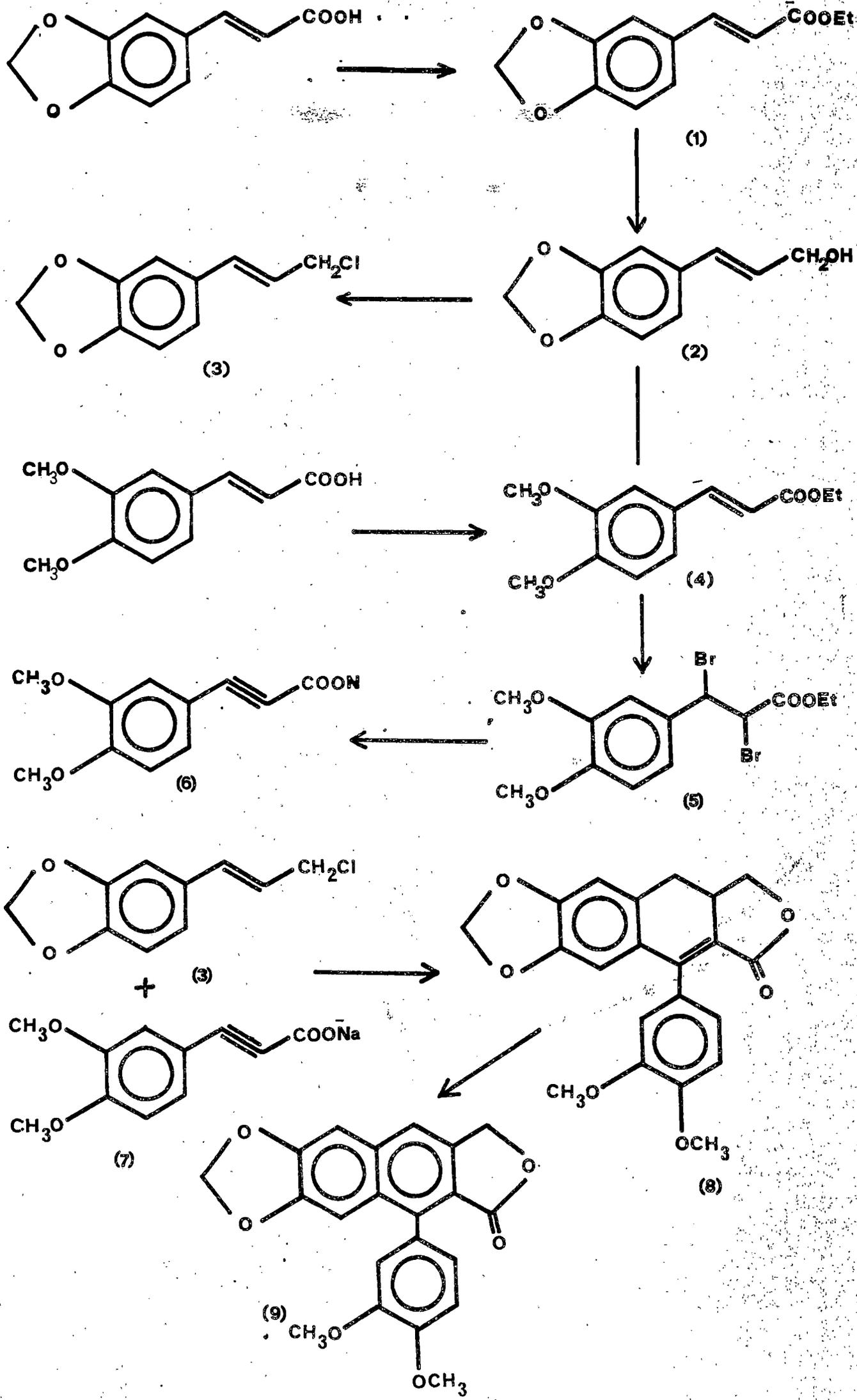
Partimos de dos productos comerciales, los ácidos trans-metilendioxi- y trans-3,4-dimetoxicinámico, los cuales son esterificados en medio ácido reflujiéndolos en etanol absoluto. El éster del primero (1), (véase esquema 1), es un producto cristalino de P.F. 64-65°C, en cuyo espectro de RMN se observan las señales características del radical etoxi, esto

es: un cuartete a 4'25  $\delta$  acoplado con un triplete a 1'30 (J= 7 Hz). El 3,4-dimetoxifenilcinamato de etilo (4) se obtiene como un aceite y su espectro de RMN presenta asimismo un triplete a 1'30  $\delta$  y un cuartete a 4'22  $\delta$  (J= 7 Hz) asignables al radical etoxi.

El 3,4-metilendioxicinamato de etilo (1) es ahora reducido a  $-5^{\circ}\text{C}$  con LAH obteniéndose el alcohol (2) como un producto aceitoso blanco y en cuyo espectro de RMN se observa con respecto al éster de partida la desaparición de las señales a 4'25 y 1'3 del grupo etoxi. A campo más bajo, puede observarse un doblete (J= 5 Hz) centrado a 4'27  $\delta$  (2H- $\text{CH}_2\text{OH}$ ). En el espectro IR se observa la banda a  $3330\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo -OH. El 3,4-metilendioxicinamil alcohol (2) es agitado a temperatura ambiente con cloruro de tionilo lo que da lugar a la formación de un aceite viscoso no cristalizabile de los disolventes orgánicos usuales; en el espectro de RMN observamos el desplazamiento hacia campo más alto en 0'05 ppm. de la señal correspondiente a los protones  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ; en el IR observamos asimismo la desaparición de la banda correspondiente al grupo -OH; todo esto indica la formación del correspondiente cloruro de cinamilo (3).

Por otro lado el 3,4-dimetoxicinamato de etilo (4) es tratado con bromo a  $0^{\circ}\text{C}$  y se obtiene un producto en forma de aceite rojizo cuyo espectro de RMN presenta una señal compleja entre 6'86 y 7'00  $\delta$  (3H aromáticos), un doblete a 5'35  $\delta$  (J= 12 Hz, 1H  $\beta$  al grupo éster) y otro doblete a 4'8  $\delta$  (J= 12 Hz, 1H,  $\alpha$  al grupo éster), lo cual encaja para la adición 1,2 del bromo al doble enlace.

Este dibromoderivado (5) al ser calentado a reflujo con



potasa etanólica da un compuesto (6) que cristaliza de benceno (P.F. 112-115°C). En el IR de (6) se observa una banda intensa a  $2200\text{ cm}^{-1}$  característica de un triple enlace no terminal y en el RMN la desaparición de las señales a  $5'35$  y  $4'8\ \delta$  del producto de partida (5).

Disolviendo el ácido (6) en metanol, añadiendo  $\text{CO}_2\text{HNa}$  y refluendo se obtiene la correspondiente sal sódica (7) cuyas constantes no fueron determinadas.

Dado que el rendimiento total en los compuestos (3) y (7) a partir de los ácidos 3,4-metilendioxi y 3,4-dimetoxicinámicos es del 95%, puede considerarse a los compuestos (3) y (7) como verdaderos productos de partida.

La condensación intramolecular de Diels-Alder se lleva a cabo refluendo los productos (3) y (7) en DMF. El producto de condensación purificado en columna de gel de sílice es un sólido que cristaliza de acetona -EP (pto. de fusión =  $245^\circ\text{C}$ ) cuyo espectro de RMN es consistente con la estructura (8): señales típicas de protones a  $6'93$ - $6'77$  (de intensidad 4H) y  $6'54\ \delta$  (de intensidad 1H), un triplete ( $J=9\text{ Hz}$ ) de dos protones a  $4'70\ \delta$  y otro a  $4'00\ \delta$  ( $J=8\text{ Hz}$ ) parcialmente superpuesto con las señales de los metoxilos que aparecen como singuletes a  $3'87$  y  $3'95\ \delta$ . Se observa además un singulete a  $5'96\ \delta$  asignado a los protones del grupo metilendioxi y una señal compleja a  $3'37\ \delta$  debida al protón  $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-CH}_2$ . En el espectro IR aparecen las bandas a  $2990$  y  $2920\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos metoxi- y metilendioxi respectivamente, además de la banda a  $1720\text{ cm}^{-1}$  de una  $\gamma$ -lactona  $\alpha, \beta$  no saturada. (Figs. 1, 2 y 3).

Esta secuencia de reacciones viene expresada en el Esquema 1.

Klemm y col. (2) informan de la obtención de un producto de estructura análoga a (8); ellos parten del cloruro del ácido 3,4-dimetoxifenilpropiónico (10) y del alcohol trans-3,4-metilendioxicinámico (2) los cuales condensan en piridina obteniendo el éster trans-eninico (11) (véase Esquema 2). A continuación reflujan este éster (11) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  y pretenden haber obtenido una mezcla eutéctica (aunque no lo afirman definitivamente) de los productos (12) y (13). Ellos se basan en los datos del espectro de RMN y en que no le es posible separar la supuesta mezcla. De todos modos ni el espectro de RMN (que en nuestro caso no indica mezcla alguna) ni los datos de UV, ni el punto de fusión que Klemm da para (12) + (13), coinciden con los del producto (8) obtenido y descrito por nosotros. Puesto que los métodos de obtención son diferentes, concluimos que es posible que se trate de dos isómeros.

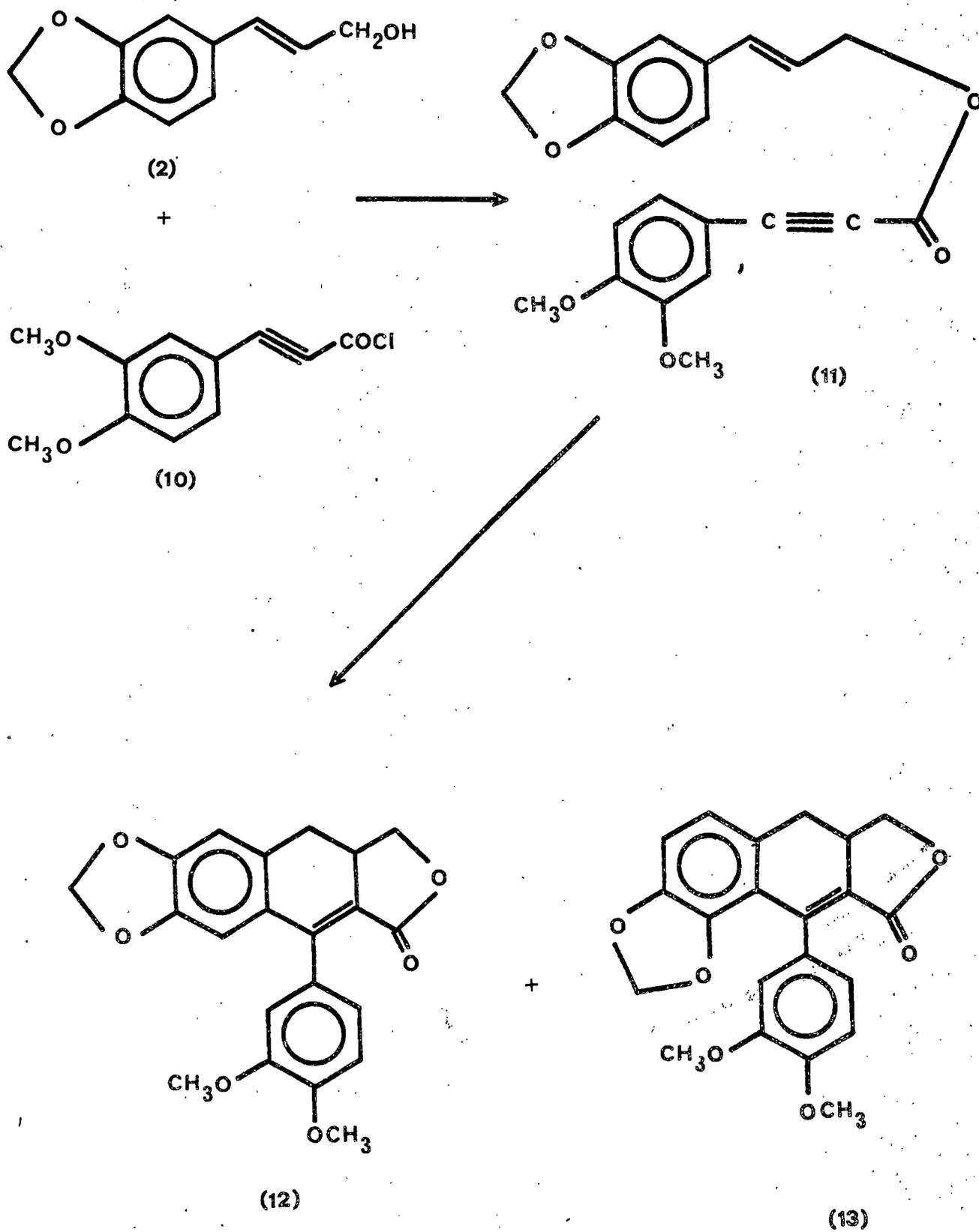
El tratamiento del producto (8) con  $\text{SeO}_2$  en disolución de  $\text{AcOH}$  da un producto que se identifica plenamente con la 4-desoxiisodifillina (9) obtenida del *B. fruticescens*. El rendimiento de esta última reacción puede mejorarse sensiblemente por tratamiento con DDQ. Así, mientras el  $\text{SeO}_2$  da un 30% con DDQ se obtiene el 67%.

#### Síntesis de isodifillina.

Los lignanos arilnaftalénicos hidroxilados en posición 4 han sido muy estudiados desde el punto de vista estructural.

Sin embargo las síntesis químicas que se

## ESQUEMA 2

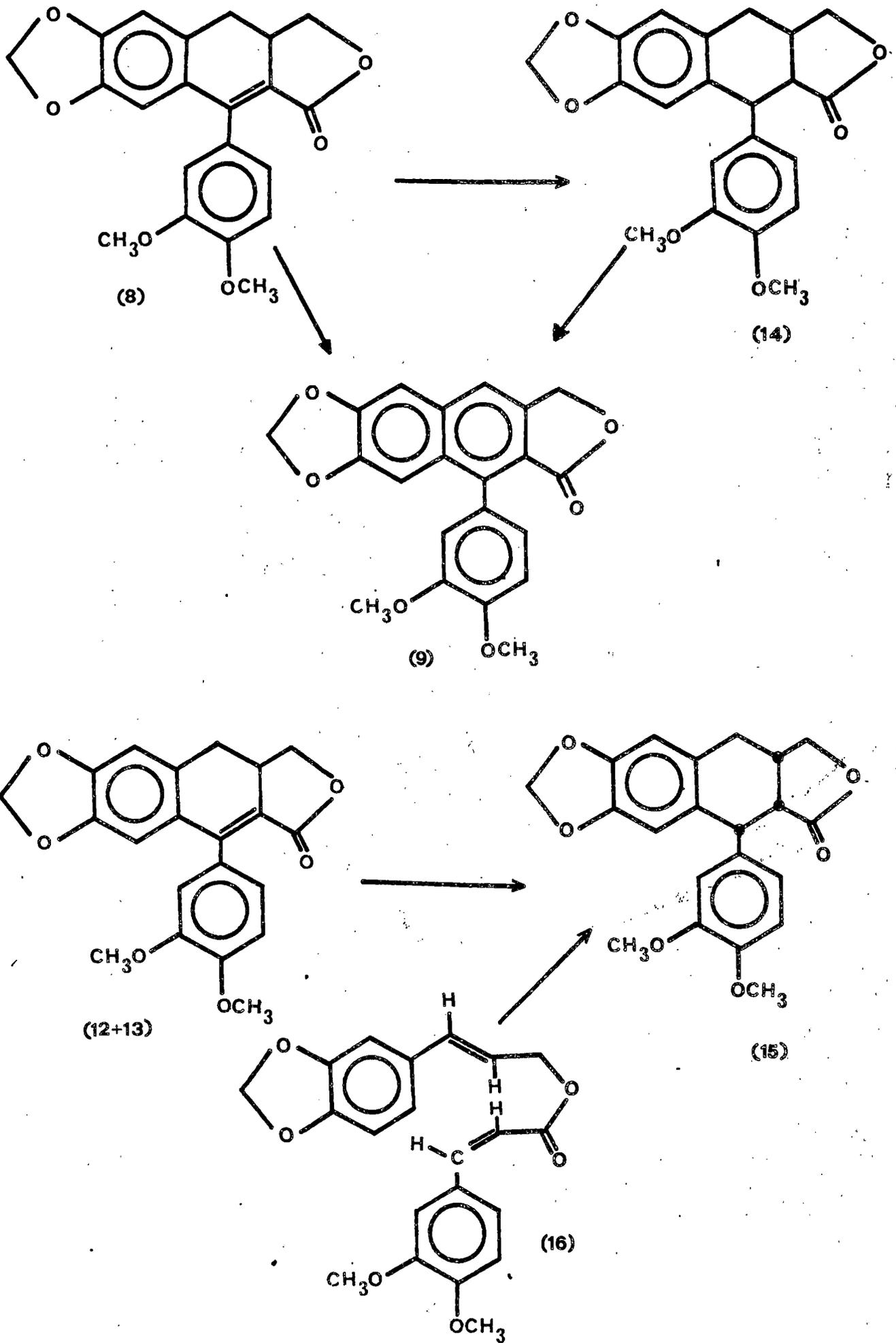


han descrito (4, 5, 6, 7) suponen un gran número de pasos aparte de que los rendimientos son muy bajos. Por ello escogimos la isodifillina como producto base a sintetizar.

En principio, quisimos hacer uso del mismo producto (8) que para el derivado desoxigenado en 4, empleando reactivos tales como  $MnO_2$ , DDQ, CAN, NBS, etc. en diversas condiciones. De todo ello se obtuvo como único producto de reacción el compuesto aromatzado, esto es, la 4-desoxiisodifillina (9) de tal manera que en el caso del DDQ, éste se empleó para obtener dicho lignano como ya se dijo anteriormente.

Entonces, con objeto de obtener un compuesto que no se aromatizara tan fácilmente se hidrogenó el producto (8) a 1'2 atms. El producto de la hidrogenación (14) es un sólido espumoso blanco que no cristaliza y cuyo espectro de RMN presenta las señales típicas de protones aromáticos entre 7'00 y 6'63 de intensidad 5H, un singulete a 5'91  $\delta$  de 2H, un multiplete entre 4'42 y 4'16  $\delta$  y señales a 3'94-3'70  $\delta$  (7H) y 3'54-2'64 (2H). En el espectro de masas su ión molecular corresponde a 368 (véase esquema 3). (Fig. 4)

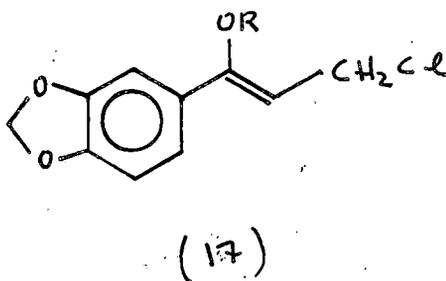
KLEMM y col. (2) describen un compuesto (15) de estructura análoga a la de (14); ellos lo obtienen por hidrogenación de la ya mencionada mezcla (12)+(13) y también por condensación intramolecular de Diels-Alder del éster trans, cis-diénico (16); el producto que obtienen difiere principalmente del obtenido por nosotros en la posición de las señales de los metoxilos en el RMN; en nuestro caso aparecen superpuestas y el obtenido por KLEMM aparecen separados 0'12 ppm. Debe tratarse por tanto de isómeros configuracionales en alguno de los puntos de isomería que presentan estas estructuras.



Por tanto los lignanos (8) y (14) que obtenemos a partir de los ácidos 3,4-metilendioxi- y 3,4-dimetoxicinámicos y que son fácilmente aromatizables para obtener 4-desoxiisodifillina no han sido descritos hasta ahora toda vez que tampoco han sido hallados en la naturaleza.

Cuando el lignano (14) se trató con los mismos reactivos que se indican para el compuesto (8) se forma de nuevo 4-desoxiisodifillina. Siguiendo la reacción con DDQ por capa fina, se observa la aparición de la mancha fluorescente verde-amarilla correspondiente a (8) a los pocos minutos de iniciada la reacción, y minutos más tarde aparece la fluorescencia azul-brillante de la mancha correspondiente a la 4-desoxiisodifillina.

Entonces pensamos que una solución al problema sería verificar la condensación de Diels-Alder entre la sal sódica del ácido 3,4-dimetoxifenilpropiónico y un compuesto del tipo (17) que tuviera un grupo oxigenado -OR en la posición adecuada.



Era necesario que el grupo -OR estuviera en posición trans- con respecto al hidrógeno del carbono contiguo y que una vez hecha la reacción el radical R fuera fácilmente eli-

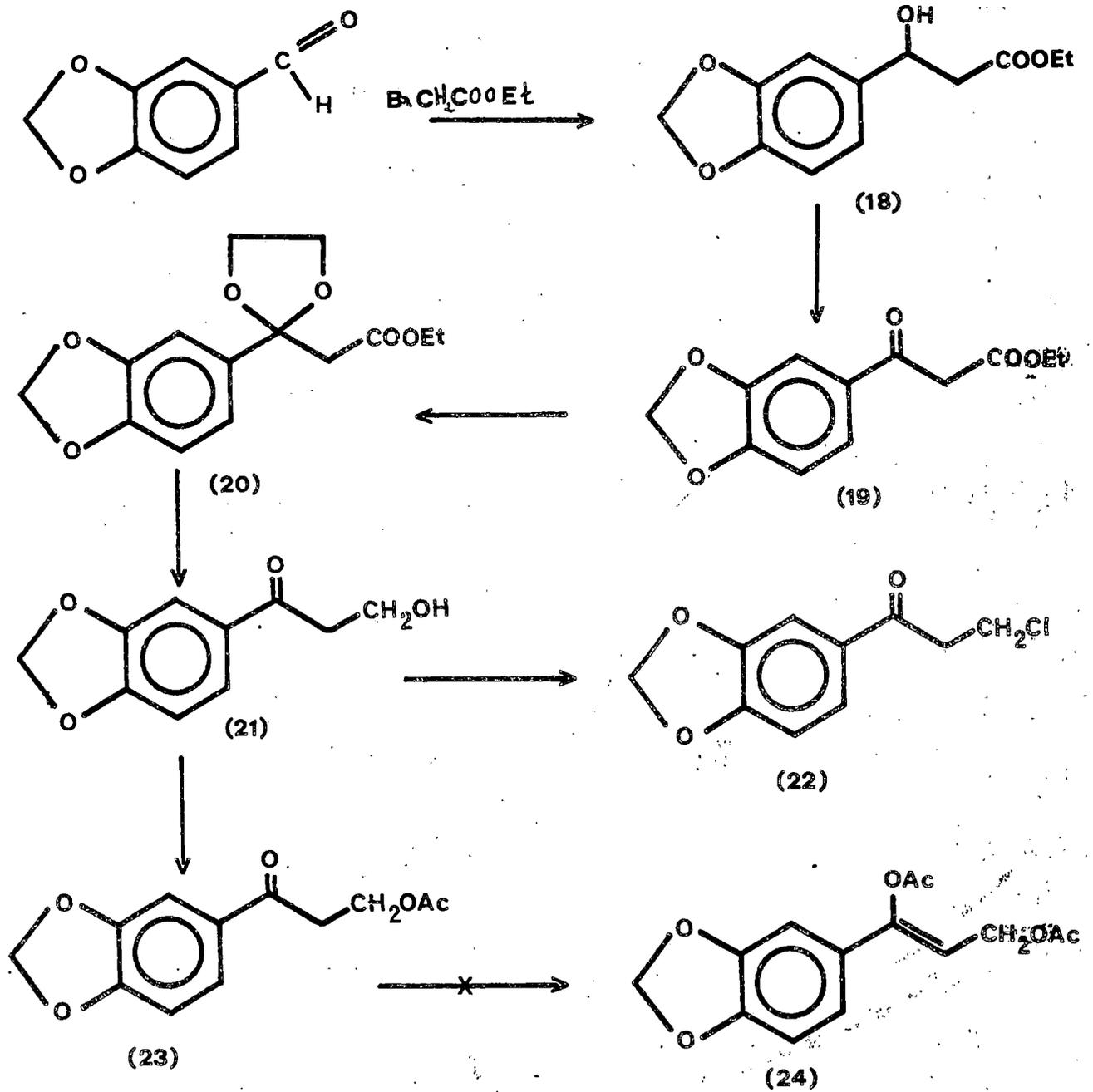
minable.

Para ello se tomó como punto de partida la condensación tipo Reformatzky, entre piperonal y bromoacetato de etilo, refluendo ambos compuestos en solución bencénica en presencia de Zn activo. Después de purificar la mezcla de reacción se obtiene un aceite amarillo en cuyo espectro de RMN se observan señales entre  $6'9-6'79 \delta$  correspondiente a 3H aromáticos, un singulete de 2H a  $5'93 \delta$  (O-CH<sub>2</sub>-O), un triplete (J= 7 Hz) de 1H centrado a  $5'05 \delta$  (protón geminal al OH), un cuadruplete (J= 7 Hz) de 2H centrado a  $4'15 \delta$  (-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), una señal compleja entre  $2'75$  y  $2'6 \delta$  de 2H que se atribuye al metileno de la cadena lateral y un triplete (J= 7 Hz) de 3H centrado a  $1'35 \delta$  que corresponde al -CH<sub>3</sub> del grupo etoxi. Por último, y centrada a  $2'58 \delta$  se observa una señal ancha de 1H atribuible al protón hidroxílico. En el espectro de IR aparece la banda a  $3550 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo -OH. En base a todo ello le asignamos la estructura (18) (véase esquema 4). (Fig. 5)

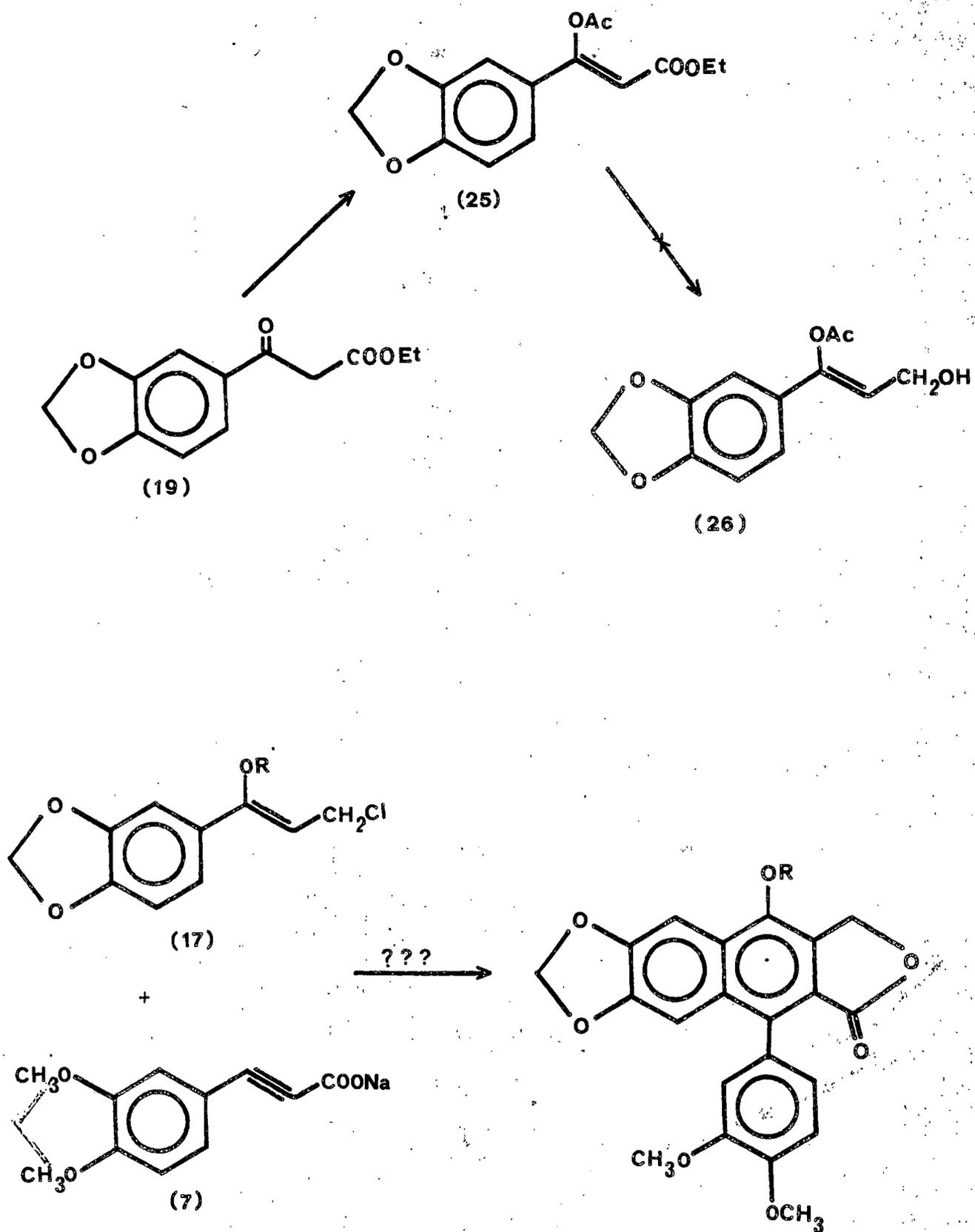
El hidroxíéster (18) se oxida a temperatura ambiente al ser agitado con clorocromato de piridina en cloruro de metileno. El cetoéster (19) que se obtiene se identifica por su espectro de RMN, que con respecto al hidroxicompuesto presenta el desplazamiento de la señal del metileno de la cadena hasta  $3'95 \delta$  apareciendo como un singulete. Además en el IR se observa la banda a  $1675 \text{ cm}^{-1}$  característica de una arilcetona.

Tratando la cetona (19) con etilenglicol se protege el grupo carbonilo. En el espectro RMN del cetal (20) que resul

## ESQUEMA 4a



## ESQUEMA 45



ta se observa el desplazamiento del singulete del metileno de la cadena hasta  $2'95 \delta$  y la apreciación de un multiplete complejo de 8H entre  $4'3$  y  $3'75 \delta$  correspondiente a los 6H del grupo protector, más los dos del metileno del radical etoxi. Se trata a continuación este cetal (20) con hidruro de aluminio y litio, con lo que reducimos el éster a alcohol y dicho alcohol es agitado en solución etérea con ClH diluido con lo que eliminamos el grupo protector.

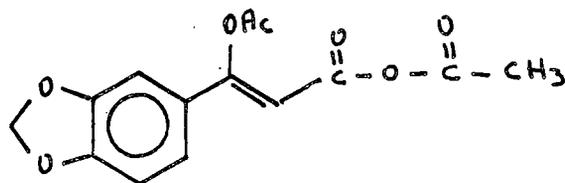
En el espectro de RMN del producto resultante (21) observamos la desaparición de las señales correspondientes a los  $\text{CH}_2$  del grupo cetálico y la presencia de dos tripletes ( $J= 6$  Hz) de 2H cada uno centrados a  $4'05$  y  $3'15 \delta$  correspondientes a los metilenos de la cadena y  $\text{CH}_2\text{-OH}$  respectivamente.

Tratando el cetoalcohol (21) con  $\text{Cl}_2\text{SO}$  a temperatura ambiente obtenemos el derivado clorado (22) en forma de aceite blanco, cuyo espectro de RMN presenta dos señales complejas de 2H cada una centradas a  $5'9$  y  $3'39 \delta$ . El espectro de masas encaja perfectamente para la fórmula supuesta con  $m/e= 256$ .

En principio tratamos de obtener un enol a partir de la cetona (22). No obstante ni el silileno-éter ni el enol-acetato fué posible obtenerlo por los medios usuales de reacción.

Como una alternativa se trató el ceto éster (20) con  $\text{Ac}_2\text{O}$  en piridina a temperatura ambiente. El producto resultante se identifica plenamente como el enol-acetato (24). En el espectro de RMN aparece la señal a  $2'4 \delta$  correspondiente a los 3 hidrógenos de un acetilo sobre un doble enlace. En el IR se observa la banda a  $1370 \text{ cm}^{-1}$  característica del grupo acetilo y en el espectro de masas a  $m/e 278 (M^+)$ .

A partir de este enol-acetato (25) se intentó obtener el acilderivado (27),



(27)

por tratamiento del correspondiente ácido con cloroacetato de etilo en trietilamina con el fin de verificar la reducción selectiva de ese producto (27) (con objeto de obtener un alcohol que pudiera ser clorado). No obstante dicho ácido no se pudo obtener por hidrólisis selectiva del derivado (25), ni por acetilación directa del  $\beta$ -cetoácido.

También se intentó obtener un diacetato (24) a partir del cetoalcohol (21) empleando temperaturas altas para la reacción con  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ . Este diacetato (24) se pensaba hidrolizar de manera selectiva asumiendo la posibilidad de que el acetato enólico "saldría" con menos facilidad. La posterior cloración del producto resultante (26) nos daría ya el derivado oxigenado requerido para la condensación Diels-Alder con el 3,4-dimetoxifenilpropiolato sódico.

No obstante, de la acetilación del ceto-alcohol (21) se obtiene un producto único (23), cuyo espectro de RMN presenta dos tripletes ( $J = 4 \text{ Hz}$ ) de 2H cada uno centrados a  $4'49$  y  $3'2 \delta$  respectivamente y un singulete a  $2'1 \delta$  de 3H, lo que indica que no se obtiene el enol-acetato.

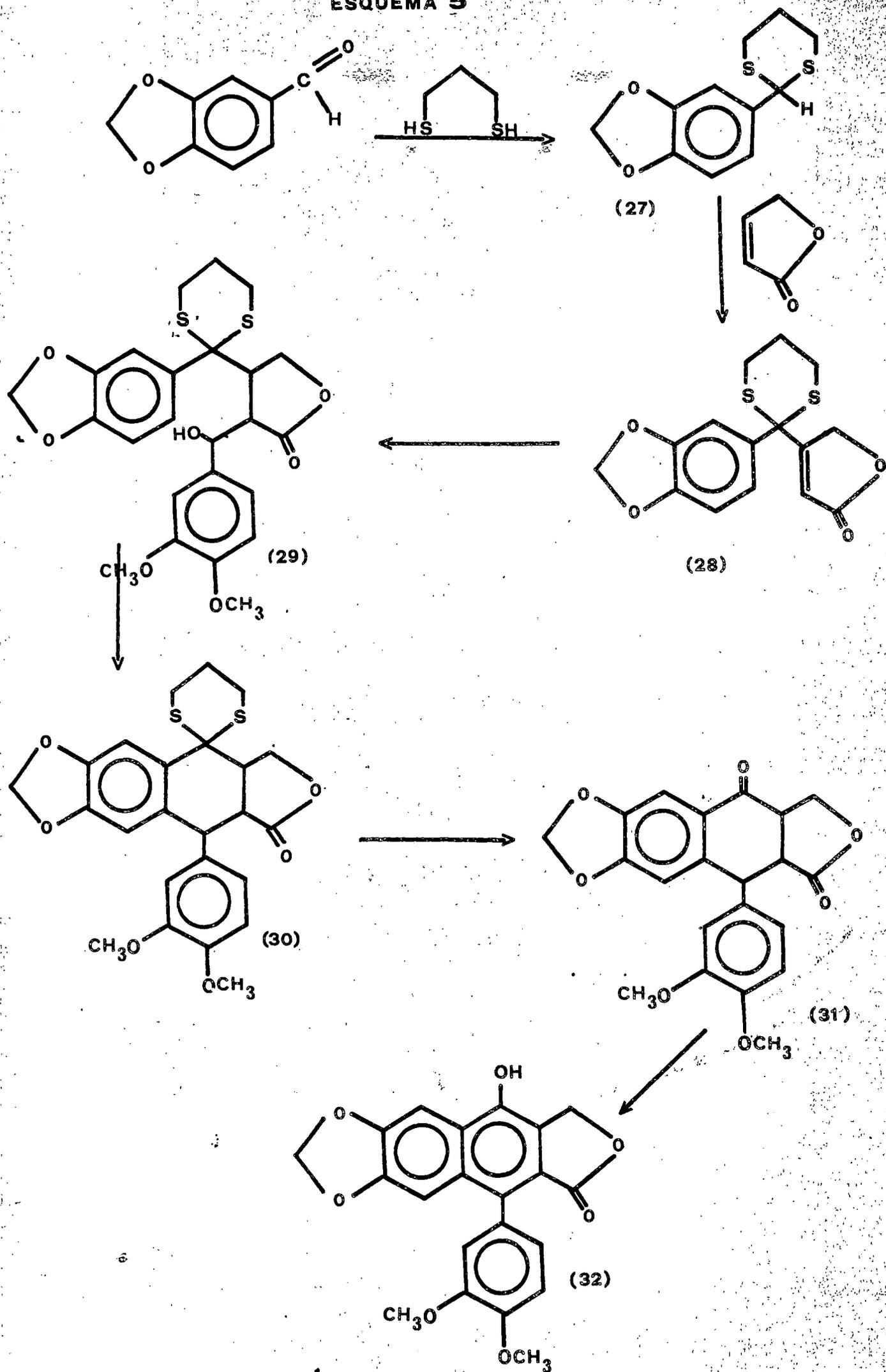
De momento se abandonó la posibilidad de realizar la condensación tal como se había proyectado, por lo que se inició otro camino. La condensación de Diels-Alder como se proyectó inicialmente continúa en estudio.

En la nueva marcha se partió de piperonal y  $\gamma$ -crotonolactona. La  $\gamma$ -crotonolactona hubo de prepararse previamente a partir de  $\gamma$ -butirolactona, por bromación de ésta en presencia de fósforo y deshidrobromación posterior con trimetilamina (8).

El grupo carbonilo del piperonal se protegió con 1,2-ditiano. La reacción se llevó a cabo en presencia de ClH, obteniéndose el ditiano derivado (27) (véase esquema 5) como un aceite blanco, cristalizable de acetona (P.F. 96°C; bibliografía 95°C (9) en cuyo espectro de RMN pueden observarse las señales complejas a 3'2-2'65 (4H) y 3'8-1'7 (2H) atribuidas la primera a los cuatro protones contiguos a los átomos de azufre y la segunda al metileno central en el grupo protector. También se observa un singulete a 5'05  $\delta$  del protón sobre el carbono que lleva el grupo protector.

La  $\gamma$ -crotonolactona y el ditiano derivado (27) se condensaron a -78°C en presencia de n-BuLi en disolución de THF. Se obtiene el correspondiente aducto de Michael (28) con un rendimiento del 90%, como un residuo aceitoso que cristaliza de acetona-diisopropiléter, (P.F. 154°C; bibliog. 155°C (10). En su espectro de IR destaca la presencia de la banda característica de un  $\gamma$ -lactona a 1770  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN, además de las señales entre 7'55-7'40  $\delta$  de 1H (aromático), y un doblete (J= 9 Hz), centrado a 6'83  $\delta$  de 1H (aromático) aparece el singulete a 6'01  $\delta$  correspondiente al meti-

## ESQUEMA 5



leno del grupo metilendioxi, un multiplete complejo entre 4'51-4'09 de 2H atribuido al metileno lactónico, un multiplete a 3'10-2'90  $\delta$  de 1H correspondiente al protón  $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$  y las señales complejas entre 2'92 y 2'30  $\delta$  de 6H y 2'05-1'80  $\delta$  de 2H y que son atribuidas, la primera a los metilenos del grupo protector unidos a los átomos de azufre más el metileno central del grupo protector. En el espectro de masas  $m/e = 324$ , aparecido el pico base a 239 que corresponde a la pérdida del ión correspondiente a la  $\gamma$ -butirolactona. (Fig. 6)

El aducto de Michael (27) se hace reaccionar ahora a  $-80^\circ\text{C}$  con veratraldehído en presencia de LDA. Se obtiene, con un rendimiento del 93%, una mezcla de dos productos que pueden separarse por cromatografía en capa fina preparativa tras once eluciones en AcOEt-EP (20:80). El menos polar (41%) es un sólido blanco que cristaliza (P.F. =  $186^\circ\text{C}$ ) de acetona-hexano. Su espectro de RMN presenta señales a 7'32-7'15  $\delta$  (1H, aromático); 6'91-6'94 (1H arom.); 6'78 (s, 2H arom.); 6'58  $\delta$  (d,  $J = 9$  Hz, 1H arom.); los protones del grupo metilendioxi aparecen como un doblete de doblete ( $J = 8$  Hz,  $J = 2$  Hz) a 6'1 ; una señal ancha centrada a 5'1  $\delta$  atribuible a un protón hidroxílico; dos dobletes ( $J = 2$  Hz) a 4'81 y 4'91  $\delta$  respectivamente de intensidad total 1H; un triplete ( $J = 8$  Hz) centrado a 4'35 de 1H; a 3'75 y 3'87  $\delta$  aparecen los singuletes de 3H cada uno correspondientes a los metoxilos, y por último las señales complejas entre 2'92 y 2'30  $\delta$  (6H) y 2'05-1'80 (2H). El espectro de IR presenta una banda a  $3485\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo -OH. En el espectro de masas  $m/e = 490$  y presentó un pico a 325 que indica la pérdida del ión corres-

pondiente al veratraldehído. (Figs. 7, 8 y 9)

El producto más polar es un sólido espumoso blanco que no cristaliza de los disolventes usuales. En su espectro de RMN distinguimos dos dobletes de una intensidad total 1H, uno a  $7'55 \delta$  ( $J= 2$  Hz) y otro a  $7'41 \delta$  ( $J= 2$  Hz); señales complejas a  $7'25-7'24 \delta$  (1H) y a  $6'9-4'65 \delta$  (4H); un doblete de doblete ( $J= 7$  Hz,  $J= 2$  Hz) centrado a  $6'09 \delta$  (2H,  $-O-CH_2-O$ ); una señal compleja entre  $4'95$  y  $4'65 \delta$  (4H); dos singuletes de 3H cada uno, a  $4'03$  y  $3'83 \delta$  asignados a los metoxilos; a  $3'25-3'11 \delta$  señal compleja de 2H; y por último señales complejas a  $2'91-2'51$  (6H) y  $2'05-1'8$  (2H). En el espectro de IR se observa asimismo la banda a  $3500 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $-OH$ . También como en el caso del menos polar en el espectro de masas  $m/e= 490$  y de la misma manera aparece el pico a 325 que indica la pérdida del ión correspondiente al veratraldehído. (Figs. 10, 11 y 12)

Todo esto hace suponer que estos dos productos son isómeros de fórmula general (29). Este aspecto lo continuamos actualmente en estudio.

Tratando, tanto la mezcla de los dos productos (29) como cada uno de ellos por separado, con ácido trifluoracético se obtiene con un 75% de rendimiento un producto cristizable de acetona -EP (P.F.=  $246^{\circ}\text{C}$ ) cuyo espectro de IR no se observa ninguna señal entre  $3600-3200 \text{ cm}^{-1}$ ; en el espectro de RMN aparecen singuletes a  $5'90 \delta$  ( $O-CH_2-O$ ),  $3'88$  y  $3'84 \delta$  (dos metoxilos) y dos multipletes a  $2'94 \delta$  (4H) y  $2'91 \delta$  (2H) debidos a los metilenos del grupo ditiano. En el espectro de masas  $m/e= 472$ . Todo ello encaja para la estructura (30).

El compuesto (30) es tratado con  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  con objeto de eliminar el grupo protector. Se obtiene un sólido blanco (31) que cristaliza de acetona -EP, con un punto de fusión no bien definido (176-184°C). El espectro de IR presenta una banda a  $1690\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a una arilcetona. En el espectro de RMN se observa, con respecto al producto de partida (30), la desaparición de las señales a  $2'94$  y  $2'19\ \delta$ , mientras que las correspondientes a los metoxilos aparecen ahora más separados a  $3'90$  y  $3'82\ \delta$ . El singulete a  $6'01$  correspondiente al grupo metilendioxi continúa presente en este espectro. (Figs. 13, 14 y 15)

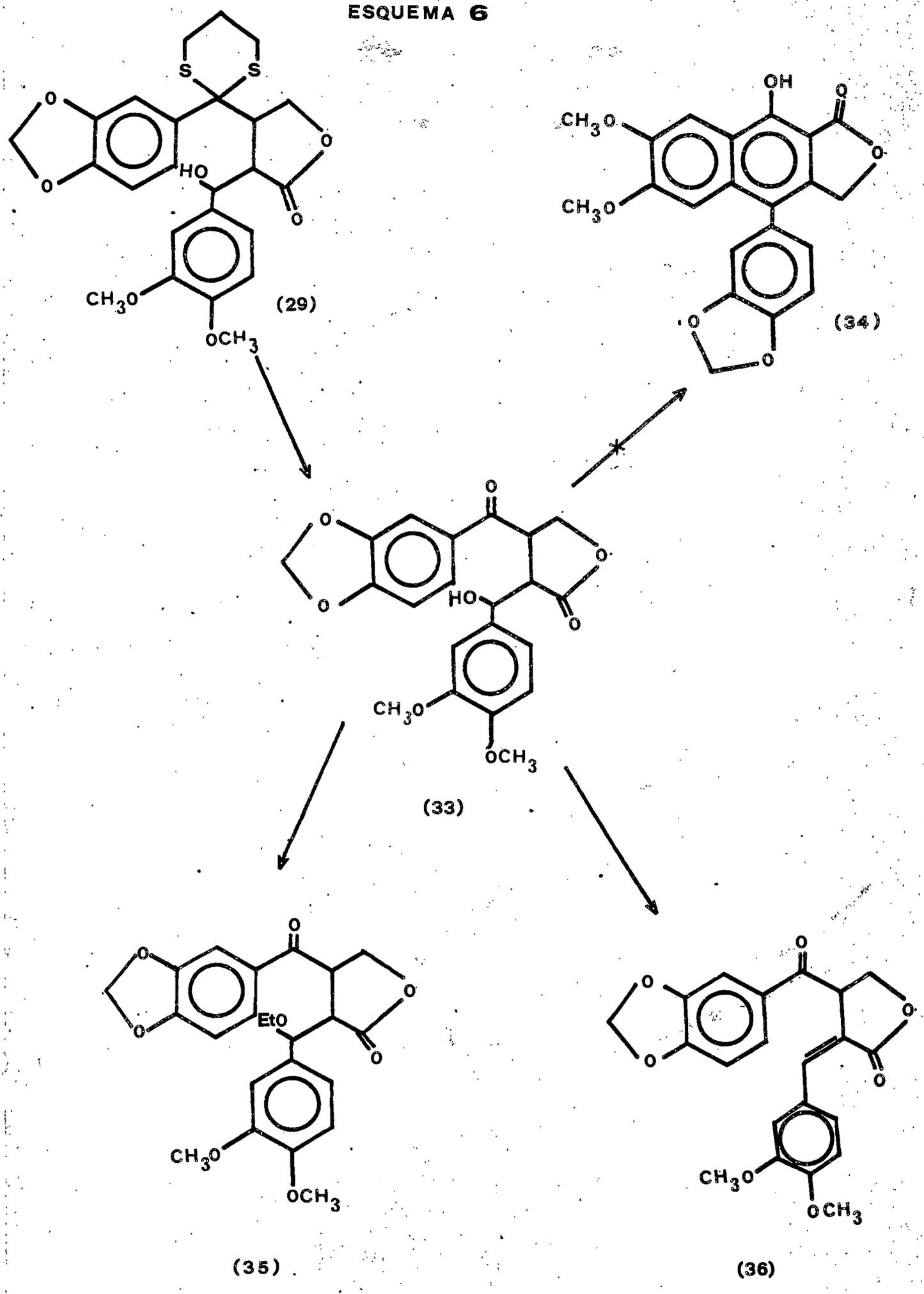
La cetona (31) fué reflujaada en ácido acético con  $\text{SeO}_2$  obteniéndose con un rendimiento del 30% un producto cuyas constantes físicas y espectroscópicas coinciden exactamente con las de la isodifillina (32). El rendimiento de esta última reacción puede mejorarse usando DDQ, pero existen grandes dificultades para separar el producto del reactivo ya que el primero por ser de naturaleza fenólica forma algún tipo de complejo con el segundo.

#### Intento de síntesis de otros lignanos.

Se ha intentado, utilizando los productos intermedios de esta vía sintética, llegar a lignanos del mismo tipo pero con diferente disposición de los grupos. (Esquema 6).

Así con objeto de obtener el isómero de la isodifillina (34) se eliminó el grupo protector de la mezcla (29) obteniéndose el producto (33) como un polvo blanco (P.F.= 161-162°C). En el RMN desaparecen las señales correspondientes

ESQUEMA 6



al grupo ditiano. En el EM,  $m/e = 400$ . En el IR aparece la banda a  $1670 \text{ cm}^{-1}$  característica de una arilcetona. (Fig. 16)

Reflujando (33) con  $\text{CF}_3\text{-COOH}$  en solución bencénica se obtiene un sólido que cristaliza de acetona-EP en agujas incoloras (P.F. =  $164.5^\circ\text{C}$ ) en cuyo espectro de RMN aparecen las señales correspondientes a los metoxilos más separados que en el producto de partida: a  $3.87$  y  $3.58 \delta$ . Entre  $5.26$  y  $5.03$  se observa una señal compleja de intensidad 1H, un triplete ( $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H) centrado a  $5.72 \delta$  y una señal compleja entre  $4.47$  y  $4.28$  de intensidad, 1.33 H. A campo más bajo se observa un singulete de 2H a  $6.11 \delta$  correspondiente a los protones  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ; señales complejas a  $7.76$ ,  $7.61$ ,  $7.51$  y  $7.44 \delta$  de intensidad total 3H y un multiplete complejo entre  $7.0$  y  $6.75 \delta$  de 4H. En el IR aparece la banda a  $1750 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente a una  $\gamma$ -lactona  $\alpha$ - $\beta$  no saturada. En el espectro de masas su  $m/e = 382$ . Todo esto nos hace pensar que en vez de haber ocurrido la ciclación proyectada por nosotros lo que ha ocurrido es una deshidratación, obteniéndose el producto (36). No obstante, mantenemos nuestras reservas al respecto, toda vez que el espectro de RMN no encaja exactamente para esta estructura (36), y que en el espectro IR la banda correspondiente a una arilcetona aparece con una intensidad muy baja. (Figs. 17 y 18).

Entonces se empleó como reactivo para una posible ciclación el PPE. El producto que se obtiene es un sólido cristalino (P.F. =  $159.5$ - $160.5^\circ\text{C}$ ). El espectro de RMN se observa un triplete ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) centrado a  $1.22 \delta$  (3H atribuibles al  $-\text{CH}_3$  de un grupo etoxi). En la zona entre  $4.55$  y  $4.05 \delta$  hay una señal compleja de 3H, dos de los cuales podrían atribuirse a

los protones  $-\text{CH}_2-$  del correspondiente grupo etoxi. En el espectro de masas  $m/e = 425$ . Aceptamos entonces que ha podido haber una eterificación y se ha formado el producto de estructura (35).

Los productos de estructura propuesta (35) y (36) los estamos estudiando.

**PARTE EXPERIMENTAL**

trans-3,4-metilendioxicinámico (1).

8 grs. de ácido trans-3,4-metilendioxicinámico, 500 ml. de EtOH Merck y 1 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentrado se reflujaaron en ausencia de humedad durante 15 horas. Se añadieron entonces 150 ml de tolueno (secado sobre Na) y se adaptó al balón de reacción una columna Vigreux y se destiló hasta tener un volumen de 250 ml., se añadieron a continuación 400 ml. de EtOH Merck y se volvió a reflujaar durante 16 horas. Se repitió la operación una vez más, se vertió sobre agua, se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml.), se lavó con  $\text{CO}_3\text{HNa}$  (dil.) y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Se evaporó el disolvente después de filtrar, obteniéndose 8'7 grs. (95%) de un sólido blanco que cristalizó de acetona-EP, P.F.= 64-66°C.

R.M.N.-( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) (60 MHz): 7'62 (d, J= 17 Hz, 1H), 6'25 (d, J= 17 Hz, 1H), 7'09-6'6 (3H, arom.), 6'00 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O) 4'25 (c, J= 7 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1'3 (t, J= 7 Hz, 3H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

IR.-( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 1690, 1630, 1600, 1235, 1175  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.-  $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx. ( $\epsilon$  máx.): 217 (14800), 243 (11200), 293 (11600), 330 (16800) nm.

Trans-3,4-dimetoxicinamato de etilo (4).

8 grs. de ácido trans-3,4-dimetoxicinámico, 500 ml. de EtOH Merck y 1 ml. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentrado se reflujaaron en ausencia de humedad durante 5 horas al cabo de las cuales se añadieron unos 100 ml. de tolueno (seco sobre Na) y se adaptó al balón de reacción una columna Vigreux y se destiló hasta 250

ml. A continuación se añadieron 400 ml. de EtOH y se volvió a refluja durante 18 horas, al cabo de las cuales se repitió toda la operación anterior. Se vertió después sobre agua, se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml.) y se lavó con  $\text{CO}_3\text{HNa}$  (dil.) y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Después de evaporar se obtiene 8'8 grs. (Rendimiento: 97%) de éster.

RMN.- ( $\Sigma$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) (60 MHz): 7'6 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 6'3 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 7'3-6'7 (3H, arom.), 4'22 (c,  $J=7$  Hz, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3'85 (s, 6H,  $2-\text{OCH}_3$ ), 1'3 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$ ).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}$   $\text{CHCl}_3$ ) 1690, 1505, 1250, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.-  $\lambda_{\text{máx.}}$   $\text{EtOH}$  ( $\epsilon_{\text{máx.}}$ ): 202 (16010), 218 (13390), 239 (11800), 294 (13900), 324 (17000).

Alcohol trans-3,4-metilendioxicinámico (3).

Se disolvieron 5 gramos del éster etílico (1) en aproximadamente 200 ml. de éter sulfúrico seco sobre Na y se introdujo la solución en un baño a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron 1'4 grs. de  $\text{AlLiH}_4$  en porciones y agitando hasta que en TLC se observa el final de la reacción. Se añadió, entonces, cuidadosamente y en frío una solución de KOH al 10%. Se aciduló con  $\text{ClH}$  al 40% y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo varias veces con éter sulfúrico. Se reunieron los extractos etéreos y se lavaron con disolución diluída de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y después de evaporar se obtienen 4'4 grs. (96%) de alcohol.

RMN.- ( $\Sigma$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 7'00-6'2 (5H); 5'8 (s, 2H,

-O-CH<sub>2</sub>-O); 4'27 (d, J= 5 Hz, 2H) -CH<sub>2</sub>-OH); 1'62 (señal ancha, 1H, OH).

IR.- ( $\nu$  BrK) : 3350, 1495, 1250, 1030, 970 cm<sup>-1</sup>.

UV.-  $\lambda$  EtOH (ε máx.) 203 (25600), 269 (6500) nm.

Trans-2,3-dibromo-3-(3,4 dimetoxifenil) propionato de etilo  
(5).

Se disolvieron 6'5 grs. de éster (1) en 32'5 ml. de CHCl<sub>3</sub> enfriando la disolución exteriormente con hielo y agitando se añadieron a través de un embudo de decantación y durante un período de 20 minutos 1'5 ml. de Br<sub>2</sub> disueltos en 17 ml. de CHCl<sub>3</sub>.

Se eliminó el exceso de bromo lavando con tiosulfato sódico. Se lavó después con CH<sub>3</sub>HNa y la capa orgánica se secó sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>. Después de evaporar se obtienen 10 gramos de dibromocompuesto (Rto. 92%), en forma de sólido rojo.

RMN.- ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 7'08-6'8 (3H, arom.); 5'35 (d, J= 12 Hz, 1H); 4'8 (d, J= 12 Hz, 1H), 4'35 (c, J= 7 Hz, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3'89 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>), 1'35 (t, J= 7 Hz, 3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

IR.- ( $\nu$  CHCl<sub>3</sub>) : 1730, 1510, 1460, 1255, 1040 cm<sup>-1</sup>.

UV.-  $\lambda$  EtOH (ε máx.): 204 (29600), 235 (6900), 284 (2760) nm.

Cloruro de trans-3,4-metilendioxicinamilo (3).

2 grs. de alcohol trans-3,4-metilendioxicinámico se di-

solvieron en 60 ml. de  $\text{CHCl}_3$  (Merck); a esta solución enfriada exteriormente con hielo se le añadió gota a gota otra solución de 1 ml. de  $\text{Cl}_2\text{SO}$  recién destilado y 1'2 ml. de piridina en 15 ml. de  $\text{CHCl}_3$  (Merck). Una vez completada la adición se reflujo la mezcla durante 1 hora con agitación; se lavó a continuación con agua y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  (anh.).

Después de evaporar el cloroformo se obtuvieron 2'1 grs. de cloruro en forma de aceite marrón.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 7'00-6'12 (5H, arom.), 5'98 (s, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4'32 (d,  $J=6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ ).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 1500, 1480, 1440, 1245, 1040, 930  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\epsilon$  máx.): 204 (21500), 273 (4240), 292 (4250) nm.

#### Acido 3,4-dimetoxifenilpropiónico (6).

4 grs. de trans-2,3-dibromo. 3-(3,4-dimetoxi) fenil propiomato de etilo, se disolvieron en 100 ml. de EtOH. Esta disolución se vertió sobre otra disolución de 0'5 grs. de KOH en 10 ml. de etanol absoluto. Una vez cesada la reacción inicial se reflujo la mezcla durante 6 horas, al cabo de las cuales se vertió sobre agua y hielo y se aciduló con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  al 20%; se extrajo con AcOEt (4 x 25 ml) y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ ; después de filtrar y evaporar se disolvió el residuo canelo oscuro resultante en una disolución  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  al 5%, y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml.). A la capa acuosa se le añadieron 2 grs. de carbón activo y se hirvió durante 2 horas. Después de enfriar y filtrar se añadió hielo, se aciduló con

$\text{SO}_4\text{H}_2$  (20%) y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . Se lavó varias veces con agua y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Se evaporó y se obtuvieron 1'6 grs. de ácido (Rto = 91%).

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 60 MHz): 7'12-6'3 (3H, arom.), 3'87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3'71 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 2200, 1675, 1510, 1255, 1140, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\epsilon$  máx.): 208 (13900), 276 (7440), 304 (7440) nm.

### 3,4-dimetoxifenilpropiolato sódico (7).

3 gramos de ácido (6) y 1'5 grs. de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ , 10 ml. de metanol se reflujaaron hasta que cesó la evolución de  $\text{CO}_2$ . Después se filtró y se evaporó el metanol obteniéndose la sal como un polvo naranja.

### Lactona del ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroximetil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-2-naftóico (8).

Una mezcla de 3 grs. de la sal sódico (7) y 2'5 cloruro (3) se disolvió en 40 ml. de DMF (seca sobre tamiz molecular Sieves 4Å); se reflujaó con agitación siguiendo la reacción por TLC hasta que se observó la desaparición del cloruro de partida. El proceso duró unas ocho horas al cabo de las cuales se dejó enfriar y se filtró el cloruro sódico resultante. La DMF se evaporó a vacío, obteniéndose un residuo aceitoso no cristalizabile.

El residuo se disolvió en benceno y se cromatografió en columna de gel de sílice utilizando Be, Be- $\text{AcOEt}$  al 5% de

AcOH, y Be-AcOEt al 10% de AcOEt. De las fracciones 25-35 (Be-AcOEt al 10%) pudieron obtenerse 1'5 grs. (31%) de sólido blanco, que cristalizó de acetona-EP, P.F. = 245°C.  $M^+$  = 366;  $\alpha_D = 0^\circ$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ , 60 MHz): 6'93-6'77 (4H, aromáticos), 6'54 (s, 1H arom.), 5'96 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 4'70 (t, J= 9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> lactónico), 4'00 (t, 2H, J= 8 Hz, 5H<sub>2</sub> bencílico), 3'95 (s, 3H, OCl<sub>2</sub>), 3'87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3'37 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>).

IR.- ( $\nu_{\text{BrK máx}}$ ): 3300, 2850, 2850, 1720, 1640, 1590, 1435 y 1405  $cm^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ):- 247 (20.000), 352 (12.400) nm.

#### Análisis

Calculado para  $C_{21}H_{18}O_6$ : C, 68'85; H, 4'91%.

Encontrado: C, 68'92; H, 5'02%.

#### Lactona del ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroximetil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftóico (14).

260 mg. del compuesto 9 se disolvieron en 50 ml. de ácido acético glacial y se añadieron 130 mg. de c-Pd 10%. La mezcla se introdujo en un reactor a presión y se hidrogenó a 81°C y 1'2 atms. durante 2 horas. Se dejó enfriar y se filtró entonces el catalizador, eliminando después el AcOH por evaporación a vacío. El residuo resultante fue disuelto en benceno y purificado a través de una columna de 20 grs. de gel de sílice, eluyendo con mezclas de Be, Be-AcOEt al 10%.

y Be-AcOEt al 20%. De las fracciones correspondientes a este último eluyente se obtuvieron 200 mg. (Rto. 76%) de un sólido espumoso blanco que no pudo cristalizarse de los disolventes usuales.  $M^+ = 368$ ;  $D = 0$ .

RMN.- ( $\Sigma$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'00-6'63 (5H, aromáticos), 5'91 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O), 4'42-4'16 (m, 2H), 3'94-3'70 (7H), 3'54-2'64 (4H).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 2940, 2900, 2840, 1760, 1480 y 1465  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\xi$  máx.): 211 (21700), 235 (8400, 288 (4750) nm.

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : C, 68'47%; H, 5'43%.

Encontrado: C, 68'25; H, 5'46%.

#### 4-desoxi-isodifillina (9).

300 mg. del dihidro compuesto (8) fueron disueltos en 20 ml. de AcOH y se añadieron a la disolución 200 mg. de  $\text{SeO}_2$ . La mezcla fué refluada durante 1/2 hora al cabo de la cual se vertió sobre  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml.); los extractos reunidos se lavaron con disolución saturada de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  (4 x 10 ml.) y se secaron sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro. El residuo que se obtuvo después de filtrar y evaporar el disolvente se purificó a través de una columna de 15 grs. de gel de sílice, eluyendo con Be y mezclas de Be-AcOEt al 10%, Be-AcOEt al 30%. De las fracciones correspondientes a esta última, se obtienen 90 mg. (Rto.= 30%), sólido blanco que

cristaliza de acetona. EP. P.F. = 227°C.  $M^+ = 364$ ;  $D = 0$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 7'67 (s, 1H, arom.), 7'18 (s, 1H, aromático), 7'10 (s, 1H, arom.), 6'98-6'80 (3H, arom.), 6'04 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 5'32 (s, 2H, CH<sub>2</sub> lactónico), 3'94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3'82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

IR.- ( $\nu$   $CHCl_3$  máx.): 3000, 1760, 1620, 1460, 1040  $cm^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $EtOH$  máx.) ( $\epsilon$  máx): 207 (35.900), 224 (29.100) 258 (54.350), 310 (11.640), 353 (5820) nm.

### Análisis

Calculado para  $C_{21}H_{16}O_6$ : C, 69'23; H, 4'39%.

Encontrado: C, 69'55%; H, 4'12%.

### 3-hidroxi-3-(3,4-metilendioxifenil)-propionato de etilo (18).

Se disolvieron 15 gramos de piperonal en 30 c.c. de benceno y se añadieron 8 gramos de Zn (activado lavando con  $ClH$  al 10%, agua, etanol y éter y secando en la estufa a 150°C). Se añadió una traza de  $I_2$ , y después 12 ml. de bromoacetato de etilo y agitando se calentó unos minutos a reflujo hasta que comenzó la reacción, momento en el cual se retiró el calor; una vez que cesó el reflujo. Se agitó media hora más.

Para extraer el producto se preparó una disolución de  $SO_4H_2$  al 10% a la que se añadió hielo machacado y se vertió sobre esta disolución la mezcla de reacción. Después de extraer con  $Be$  (540) se secó sobre  $SO_4Na_2$  (anhídrido), se filtró y evaporó, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con  $Be$  y  $Be-AcOEt$  (15%). De este último eluyente se separa 20 grs. (Rto. = 80%), un producto que se com-

porta como puro en TLC.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 6'9-6'79 (3H, arom.); 5'93 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O); 5'05 (t, J= 7 Hz, 1H, -CH-OH); 4'15 (c, J= 7 Hz, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2'75-2'6 (2H, -CHOH-CH<sub>2</sub>); 1'35 (t, J= 7 Hz, 3H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}$ ): 3500, 1710, 1480, 1440, 1240, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ ) ( $\epsilon_{\text{máx.}}$ ): 203 (31.000), 236 (4.760), 288 (4.400) nm.

3-ceto,3-(3,4-metilendioxfenil) propianato de etilo (19).

9'5 gramos del alcohol (18) fueron disueltos en aproximadamente 100 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco sobre  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ . A esta disolución se le añadió una suspensión de 13'5 grs. de clorocromato de piridina en 400 ml. de cloruro de metileno igualmente seco. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió éter seco sobre Na y se pasó la mezcla a través de celita lavando el residuo negruzco que quedó en el balón de reacción con éter seco. Después de evaporar el disolvente se obtienen 9'3 grs. de cetona en forma de aceite (Rto. 98%) que se identifica principalmente por sus espectros de RMN y EM.  $M^+ = 236$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'7-7'3, 6'94 (s) y 6'81 (s) (3H en total, arom.); 6'08 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 4'26 (c, J= 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1'26 (t, J= 7 Hz, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3'92 (s, 2H, -CO-CH<sub>2</sub>-).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ ): 1730, 1675, 1600, 1500, 1485, 1440, 1040, 935  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ ): 205 (18.500), 232 (20.800), 276 (8.500),  
316 (10.400) nm.

3-etilenacetal-3-(3,4-metilendioxifenil) propionato de etilo (20).

Aproximadamente 15 grs. de cetona (19) se disolvieron en 450 ml. de tolueno y se añadieron aproximadamente 3 veces la cantidad teórica de etilenglicol.

Se añadió una traza de ácido p. toluensulfónico y se adaptó al balón de reacción una columna Vigreux que se conectó a un refrigerante de destilación. Se destiló lentamente la mezcla hasta que se hubo destilado la mayor parte del tolueno. Se lavó entonces con agua y con disolución diluida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro y después de evaporar se obtienen 16 grs. de cetal en forma de aceite que se identifica por EM.  $M^+ = 280$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'3-6'75 (3H, arom.); 5'98 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O-); 4'35-3'78 (m, 6H); 2'94 (s, 2H); 1'18 (t, 3H, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ ): 1725, 1600, 1500, 1480, 1440, 1040, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ ): 203 (50.200), 230 (13.800), 284 (6.700),  
312 (4.800) nm.

3-ceto, 3-(3,4-metilendioxifenil) propanol-1 (21).

Aproximadamente 4'5 grs. de éster se disolvieron en 150 ml. de éter; se rodeó la disolución de agua y hielo y se añá-

dieron 400 mg. de LAH en porciones y agitando. Una vez concluida la adición se continuó la agitación durante 45 minutos más, al cabo de los cuales se añadió cuidadosamente una disolución de NaOH al 40% agitando y en frío; a continuación se aciduló con disolución de ClH y se separó la capa etérea. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter sulfúrico y los extractos etéreos, se reunieron y se agitaron con disolución de ClH al 20% durante 2 horas. Se separó entonces la capa orgánica, se lavó con  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Después de evaporar se obtuvieron 2'34 grs. (Rto = 91%) de cetoalcohol en forma de aceite amarillo pálido.  $M^+ = 194$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'56 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1H, arom.)  
 7'42 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, arom.); 6'85 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, arom.);  
 6'05 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O); 4'15-3'8 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ -OH); 3'25-3'00  
 (t,  $J = 5$  Hz, 2H, -CO- $\text{CH}_2$ ); 2'9-2'54 (m, 1H, OH).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$ ): 3500, 3000, 2890, 1660, 1500, 1480,  
 máx.  
 1440, 1055, 935  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$ ): 204 (15.800), 229 (17.000), 274 (4.800),  
 máx.  
 311 (4.800) nm.

Cloruro de 3-ceto, 3-(3,4-metilendioxfenil) propilo-1 (27).

500 mg. de alcohol se disolvieron en 10 ml. de  $\text{CHCl}_3$ . A esta disolución se le añadió poco a poco y en frío otra de 0'2 ml. de  $\text{Cl}_2\text{SO}$  y 0'2 ml. de porodina en 10 ml. de  $\text{CHCl}_3$ . Se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se lavó con ClH al 40%, y se secó el cloruro como un aceite blanco.  $M^+ = 212$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'6 (dd,  $J=8$  Hz, 1H, arom.); 7'45 (1H, arom.); 6'88 (s,  $J=8$  Hz, 1H, arom.); 6'09 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O); 5'9 (m, 2H); 3'99 (m, 2H).

IR.- ( $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ )<sub>máx.</sub>: 1670, 1600, 1500, 1480, 935  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$ )<sub>máx.</sub> (E máx.): 205 (7200), 229 (6530), 274 (2600), 311 (2610) nm.

Acetato de 3-ceto, 3-(3,4-metilendioxfenil) propilo-1 (23).

100 mg. de alcohol (21) se disolvieron en 10 ml. de piridina y se añadió un exceso de anhídrido acético. Se dejó en reposo 8 horas y se vertió sobre agua fría, extrayendo luego con AcOEt, lavando con ClH al 10% dos veces, y solución saturada de CO<sub>3</sub>HNa, dos veces. Se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>. Se obtienen 118 mg. (97%) de acetato en forma de espuma blanca.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'72-7'42 (señales complejas, 3H aromático); 6'88 (d,  $J=8$  Hz, 1H arom.); 4'52 (t,  $J=6$  Hz, 2H); 3'28 (t,  $J=6$  Hz, 2H); 2'05 (s, 3H, -O-CO-CH<sub>3</sub>).

IR.- ( $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ )<sub>máx.</sub>: 1725, 1670, 1500, 1485, 1440, 1240, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$ )<sub>máx.</sub> (E máx.): 205 (8800), 229 (9100), 274 (3700), 313 (3700) nm.

3-acetil, 3,4'-metilendioxi-cinamato de etilo (25).

200 mg. del ceto-éster (19) se disolvieron en 10 ml. de piridina y se añadió un exceso de anhídrido acético y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se vertió sobre

agua fría y se extrajo con AcOEt, lavando a continuación con ClH al 20% y disolución saturada de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}$  y se evaporó obteniéndose 220 mg. (94%) de enol acetato como una espuma blanca.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'35-6'78 (señales complejas, 4H), 6'08 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O), 4'28 (c, J= 7 Hz, -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 2'4 (s, H, -O-CO- $\text{CH}_3$ ), 1'3 (t' J= 7 Hz, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 1780, 1490, 1450, 1370, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\epsilon$  máx.): 204 (15.100), 233 (13.890), 290 (8.980), 320 (11.500) nm.

2-(3,4-metilendioxifenil)-1,3-ditiano (27).

A una mezcla exteriormente enfriada con hielo, de 10 ml. de 1,3-propanoditil y 15 grs. de piperonal en 100 ml. de  $\text{CHCl}_3$  se le pasó una corriente de ClH seco durante 10 minutos. Después de agitar durante otros 20 minutos se lavó dos veces con agua, disolución concentrada de NaOH y agua de nuevo. Tras secar y evaporar se obtuvieron 22'25 grs (92%) de un aceite que cristalizó de acetona, P.F.= 84°C, bibliografía 84'5-85'5°.  $M^+$  = 240.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 6'95-6'65 (3H, arom.); 5.90 (2H, O- $\text{CH}_2$ -O); 5'05 (s, 1H), 3'10-2'70 (4H), 2'20-1'70 (2H).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 1500, 1490, 1250, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\epsilon$  máx.): 204 (34.340), 243 (4.200), 290 (3.000) nm.

2-(3,4-metilendioxifenil)-2-butirolactona-1,3-ditiano (28).

5'34 grs. de (27) se disolvieron en 250 ml. de THF seco, bajo atmósfera de Argón. Se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y después de añadir 12 ml. de n-Bu-Li. Se elevó la temperatura a  $-41^{\circ}\text{C}$  y se llevó de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron 1'73 grs de crotomolactona disueltas en 77 ml. de THF seco y se dejó estar durante 2 horas al cabo de las cuales se añadieron 3 ml. de AcOH concentrado y se llevó la mezcla a temperatura ambiente lentamente; se vertió sobre agua, se extrajo con AcOEt y se lavó una vez con disolución diluída de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se evaporó, obteniéndose un residuo aceitoso que cristalizó de acetona-diisopropiléter (6 grs., 90%), P.F. =  $154^{\circ}\text{C}$ ; m/e = 324; pico base 239.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): 7'55-7'40 (2H, arom.), 6'83 (d, 1H, arom.), 6'01 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O-).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 2900, 1770, 1710, 1600, 1475  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.): 207 (17.000), 248 (3.200), 290 (2.900) nm.

Análisis

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_4\text{S}_2\text{H}_{16}$ : C, 55'55%; H, 4'93%; S, 19'75%  
Encontrado: C, 55'23%; H, 5'02%; S, 19'62%.

2-(3",4"-dimetoxibencil)-6-hidroxi-5-(1,3-ditian)-3-(3'-4'-metilendioxibencil)-butirolactona (29).

4'24 grs. de diisopropilamina se disolvieron bajo atmósfera de Argón en 37'5 ml. de THF seco. La disolución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se le añadieron 15 ml. de n-BuLi. Se dejó es-

tar durante 20 minutos y se añadieron 7 gras. del aducto (28) disueltos en 100 ml. de THF; se mantuvo la temperatura durante 1 hora y se añadieron 3'5 gramos de veratraldehído en 30 ml de THF. Se agitó durante 1 hora al cabo de la cual se vertieron sobre la mezcla 3 ml. de AcOH y se llevó a la temperatura ambiente lentamente, Se vertió sobre agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con disolución diluída de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Después de evaporar se obtienen 12'83 grs. de aceite amarillo que cromatografiado da 9'83 grs, (93%) de mezcla isomérica.

#### Separación de isómeros.

50 mg. de mezcla fueron cromatografiados en capa preparativa de gel de sílice con un espesor de 0'75 mm; se eluyó la capa 11 veces con EP:AcOEt (80:20), al cabo de la cual pudo separarse la mezcla extrayendo con cloroformo caliente cada una de las franjas correspondientes. Se obtuvieron los isómero en la proporción 40:60 (menos polar : más polar).

#### Isómeros menos polar.

$M^+$  = 490; pico a 325, pérdida del radical veratrilo;  
P.F. 186°C, (cristaliza de acetona-hexano);  $D_4^{20}$  = 0.9.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'32-7'15 (1H arom.); 6'91-6'94 (1H, arom.); 6'78 (s, 2H, arom.); 6'58 (d,  $J=9$  Hz, 1H, arom.); 6'1 (dd,  $J=8$  Hz,  $J=2$  Hz, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O); 5'1 (m); 4'81 (d,  $J=2$  Hz, 0'5H); 4'91 (d,  $J=2$  Hz, 0'5 Hz); 4'35 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 3'75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3'87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2'92-2'30 (6H); 2'05-1'80 (2H).

IR.- ( $\nu$ )  $\text{CHCl}_3$  máx.: 3485, 1755, 1500, 1475, 1420, 1150, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$ )  $\text{EtOH}$  máx. ( $\epsilon$  máx.): 202 (43.200), 240 (6.170), 285 (2460) nm.

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}_2$ : C, 58'77; H, 5'36; S, 13'06%.

Encontrado: C, 58'91; H, 5'42; S, 12'98%.

### Isómero más polar.

$M^+$  = 490; pico a 325, pérdida del radical veratrilo;  
 $D = 0^\circ$ .

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'55 (d,  $J = 2$  Hz, 0'5H); 7'41 (d,  $J = 2$  Hz, 0'5H); 7'25-7'24 (1H); 6'9-6'74 (4H); 6'09 (dd,  $J = 7$  Hz,  $J = 2$  Hz, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O); 4'95-4'65 (2H); 4'03 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ); 3'83 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ); 3'25-3'11 (2H); 2'91-2'51 (2H); 2'05-1'8 (2H).

IR.- ( $\nu$ )  $\text{CHCl}_3$  máx.: 3490, 1755, 1500, 1475, 1420, 1150, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$ )  $\text{EtOH}$  máx.: 204 (72.500), 235 (24.100), 286 (15.100).

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}_2$ : C, 58'77; H, 5'36; S, 13'06%.

Encontrado: C, 58'82; H, 5'42; S, 13'18%.

### Lactona del ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroximetil-4-92,3-ditian)-6,7-metilendioxi-2 naftóico (30).

2'45 grs. de mezcla (29) se disolvieron en 100 ml. de

benceno y se le añadieron 6'5 ml. de  $\text{CF}_3\text{-COOH}$  agitando. Se reflujo durante 1 hora y se extrajo vertiendo sobre agua y extrayendo con  $\text{AcOEt}$  y lavando con disolución diluida de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Después de secar sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y evaporar el disolvente se cristaliza el producto de acetona-hexano. Se obtuvieron 1'77 grs. (75%). P.F. =  $246^\circ\text{C}$ .  $M^+$  = 472.

RMN.- ( $\Sigma$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'69 (s, 1H arom.), 6'89-6'69 (3H, arom.), 6'26 (s, 1H, arom.), 5'90 (s, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ), 4'84-4'39 (2H), 4'44-3'94 (1H), 3'88 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3'84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3'44-3'24 (2H), 2'99-2'79 (4H), 2'29-1'99 (2H).

IR.- ( $\lambda_{\text{máx.}}$   $\text{CHCl}_3$ ): 3000, 1775, 1500, 1478  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}$   $\text{EtOH}$ ) ( $\epsilon_{\text{máx.}}$ ): 210 (35.700), 285 (5.100) nm.

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_2$ : C, 61'01; H, 5'08; S, 13'56%.

Encontrado: C, 61'28; H, 5'33; S, 13'42%.

Esta reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones para los dos isómeros por separado reproduciéndose exactamente todos los resultados.

Lactona del ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-4-ceto-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-metilendioxi-2-naftóico (31).

1 gramo de ditianoderivado (30) se disolvió en 50 ml. de  $\text{THF-H}_2\text{O}$  (85:15) y se añadieron agitando 1'4 grs. de  $\text{HgO}$  y 0'82 ml. de trifluoruro de boro-eterato. Se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió el doble de volumen de  $\text{CHCl}_3$  y se lavó con  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  saturada y luego con  $\text{ClNa}$

saturada. Después de secar y evaporar se obtienen 0'64 grs. (80%) de un residuo que cristaliza de acetona-diisopropil - éter, P.F.= 176-184°C. m/e = 382.

RMN.- ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7'84 (s, 1H arom.), 6'92-6'60 (3H (arom.)), 6'04 (s, 1H arom.), 6'01 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>O), 4'78-4'15 (m, 4H), 3'90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3'82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3'30-3'00 (2H).

IR.- ( $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx.): 3000, 2900, 1780, 1685, 1510, 1475, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda$   $\text{EtOH}$  máx.) ( $\epsilon$  máx.): 206 (35000), 235 (24300), 268 (9000), 320 (6250) nm.

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$ : C, 65'87; H, 4'71%.

Encontrado: C, 65'87; H, 4'66%.

#### Isodifillina (32).

400 mg de la cetona (31) se disolvieron en 50 ml. de AcOH y se añadieron 200 mg. de  $\text{SeO}_2$ . Se reflujo durante dos horas y se extrajo de la manera usual. Después de secar y evaporar se cromatografió y se obtuvieron 120 mg (30%) de producto cristalino, P.F.= 256°C (desc.) cristalizable de acetona.  $M^+$  = 380.

RMN.- ( $\delta$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ): 7'64 (s, 1H, arom.); 7'10-6'75 (4H, arom.); 6'12 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5'36 (s, 2H, lactónico); 3'88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3'78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ ): 3500, 2900, 1740, 1635, 1460, 1340, 1235  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ ) ( $\epsilon_{\text{máx.}}$ ): 207 (32.300), 230 (29.640), 267 (39.580), 313 (8.230), 325 (8.250), 364 (5.000) nm.

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_7$ : C, 66'31; H, 4'21%.

Encontrado: C, 66'27; H, 4'25%.

2-(3",4"-dimetoxibencil)-6-hidroxi,5-ceto, 3-(3',4'-metilendioxi-bencil)-butirolactona (33).

1'2 gramos de mezcla isomérica (29) se disolvieron 50 ml. de THF- $\text{H}_2\text{O}$  (85:15) y se añadieron 0'9 ml. de  $\text{F}_3\text{B-Et}_2\text{O}$  y 1'6 grs. de  $\text{HgO}$ . Se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron 100 ml. de  $\text{CHCl}_3$  y se filtró la mezcla a través de celita, lavando con porciones de  $\text{CHCl}_3$ . Se lavó dos veces con  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  (disolución saturada) y dos veces con  $\text{ClNa}$  (disolución saturada), y se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Después de evaporar se obtienen 0'650 mg. (67%) de producto que cristaliza de acetona-hexano (P.F.= 161-162°C).  $M^+$  = 400.

RMN.- ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}, \delta$ ): 7'1-6'75 (6H, arom.); 6'08 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5'5 (m, 1H); 4'7-4'42 (2H); 4'25-4.05 (2H); 3'72 (s, 3H-O $\text{CH}_3$ ); 3'64 (s, 3H, -O $\text{CH}_3$ ); 3'36-3'19 (1H).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ ): 1760, 1670, 1440, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ ) ( $\epsilon_{\text{máx.}}$ ): 204 (42.000), 232 (32.000), 279 (10.000), 320 (9.000) nm.

Análisis

Calculado para  $C_{21}H_{20}O_8$ : C, 63'00; H, 7'94%.

Encontrado: C, 63'18; H, 8'02%.

Ciclación con  $CF_3-COOH$  del producto (33).

550 mgs. del producto (33) se disolvieron en 50 ml de benceno y se le añadieron 1'5 ml. de  $CF_3-COOH$ . Se reflujo durante 1 hora, se vertió sobre agua, se lavó con  $CO_3HNa$  y se secó sobre  $SO_4Na_2$ . Se obtienen 590 mg. de residuo aceitoso que se cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente EP-AcOEt (90:10). De esta manera el producto-hexano, en forma de agujas incoloras. Se obtienen 390 mg. (75%). P.F. = 164-165°C;  $M^+$  = 382.

RMN.- ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 7'76; 7'61; 7'51; 7'44; 7'00-6'75 (4H); 6'11 (s, 2H, O- $CH_2$ -O); 5'26-5'03 (1H); 5'72 (t, J= 9 Hz, 1H); 4'47-4'28 (1'33H); 3'87 (s, 3H, - $OCH_3$ ); 3'58 (s, 3H, - $OCH_3$ ).

IR.- ( $\nu_{\text{máx.}}$   $CHCl_3$ ): 1740, 1675, 1645, 1600, 1490, 1040  $cm^{-1}$ .

UV.- ( $\lambda_{\text{máx.}}$   $EtOH$ ) ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ): 206 (16.300), 234 (21.150), 326 (19.200) nm.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- L.H. KLEMM, K.W. GOPINATH, G.C. KARABOYAS, G.L. CAPP,  
D. HSU LEE; Tetrahedron, 20, 871-6 (1964).
- 2.- L.H. KLEMM, K.W. GOPINATH, D. HSU LEE, F.W. KELLY, E.  
TROD, T.M. MCGUIRE; Tetrahedron, 22, 1797-1808 (1966).
- 3.- L.H. KLEMM, D.R. OLSON, D.V. WHITE; J. Org. Chem., 36,  
3740-3 (1971).
- 4.- Z. HORII, K. OHKAWA, S. KIM, T. MOMOSE; Chem. Commun,  
653 (1968).
- 5.- Z. HORII, K. OHKAWA, S. KIM, T. MOMOSE; Chem. Pharm. Bull.,  
Tokyo, 19, 535 (1971).
- 6.- Z. HORII, K. OHKAWA, S. KIM, T. MOMOSE; Chem. Pharm. Bull.,  
Tokyo, 17, 1878 (1969).
- 7.- Z. HORII, K. OHKAWA, S. KIM, T. MOMOSE; Chem. Pharm. Bull.,  
Tokyo, 16, 2404 (1968).
- 8.- Organic Synthesis (Editado por W.G. Dauben), Wiley, New  
York (1965).
- 9.- D. SEEBACH, H.F. LEITZ, V. EHRIG; Chem. Ber., 108, 1924  
(1975).
- 10.- F.E. ZIEGLER, J.A. SCHWARTZ; Tetrahedron Letters, 4643  
(1975).

**ESPECTROS**

FIG 1

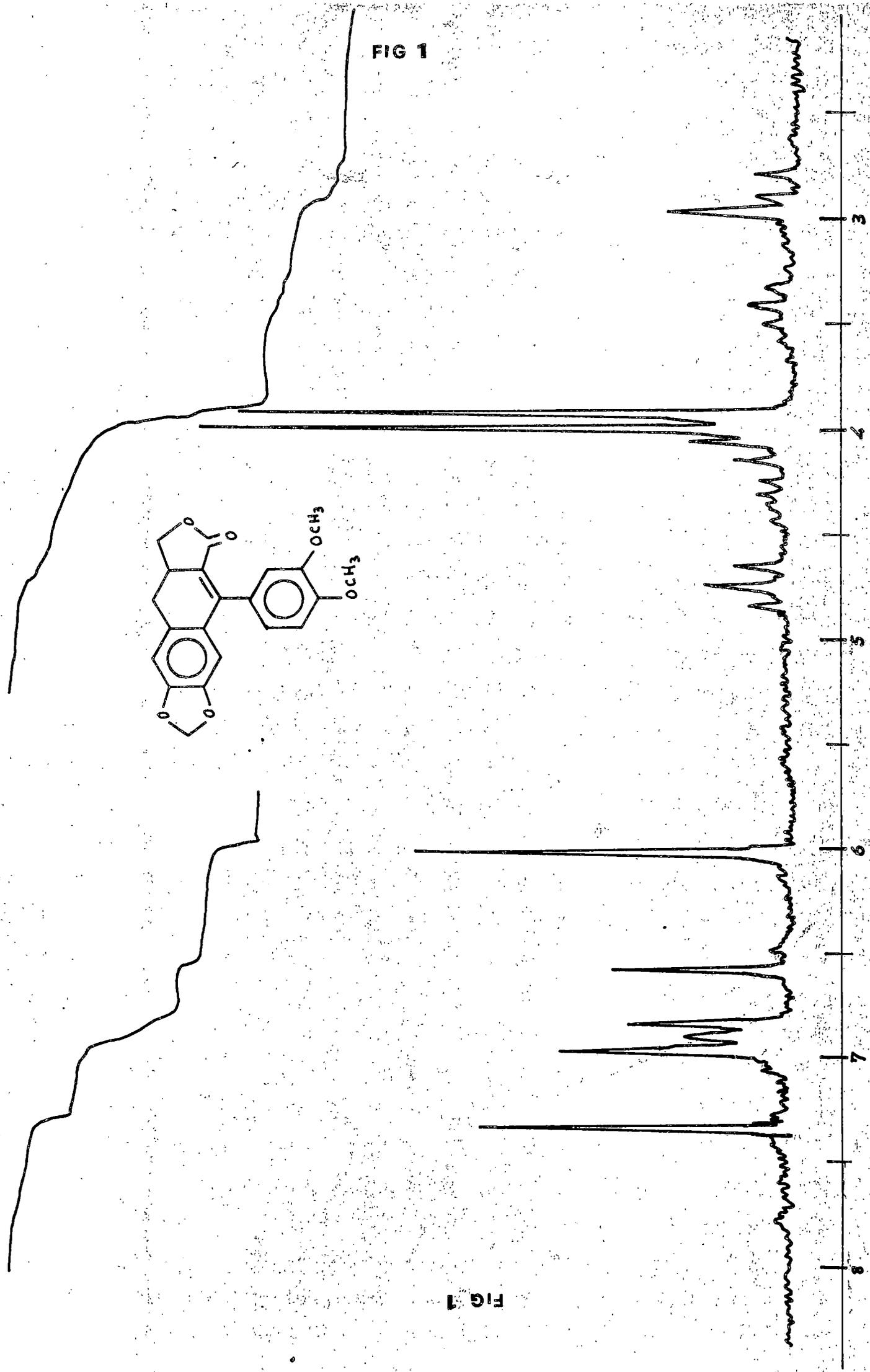


FIG 1

FIG2a

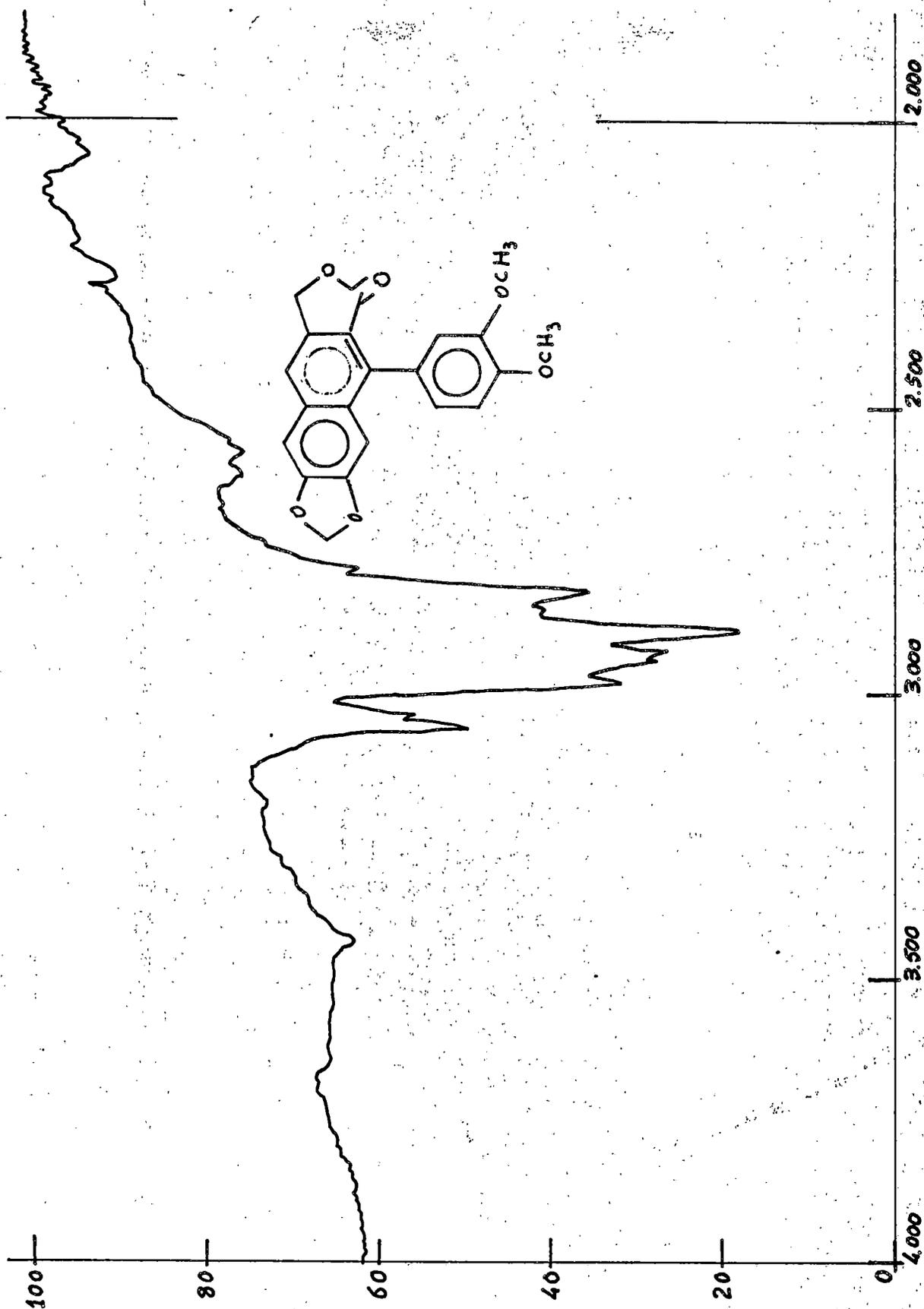


FIG 2a

FIG 2b

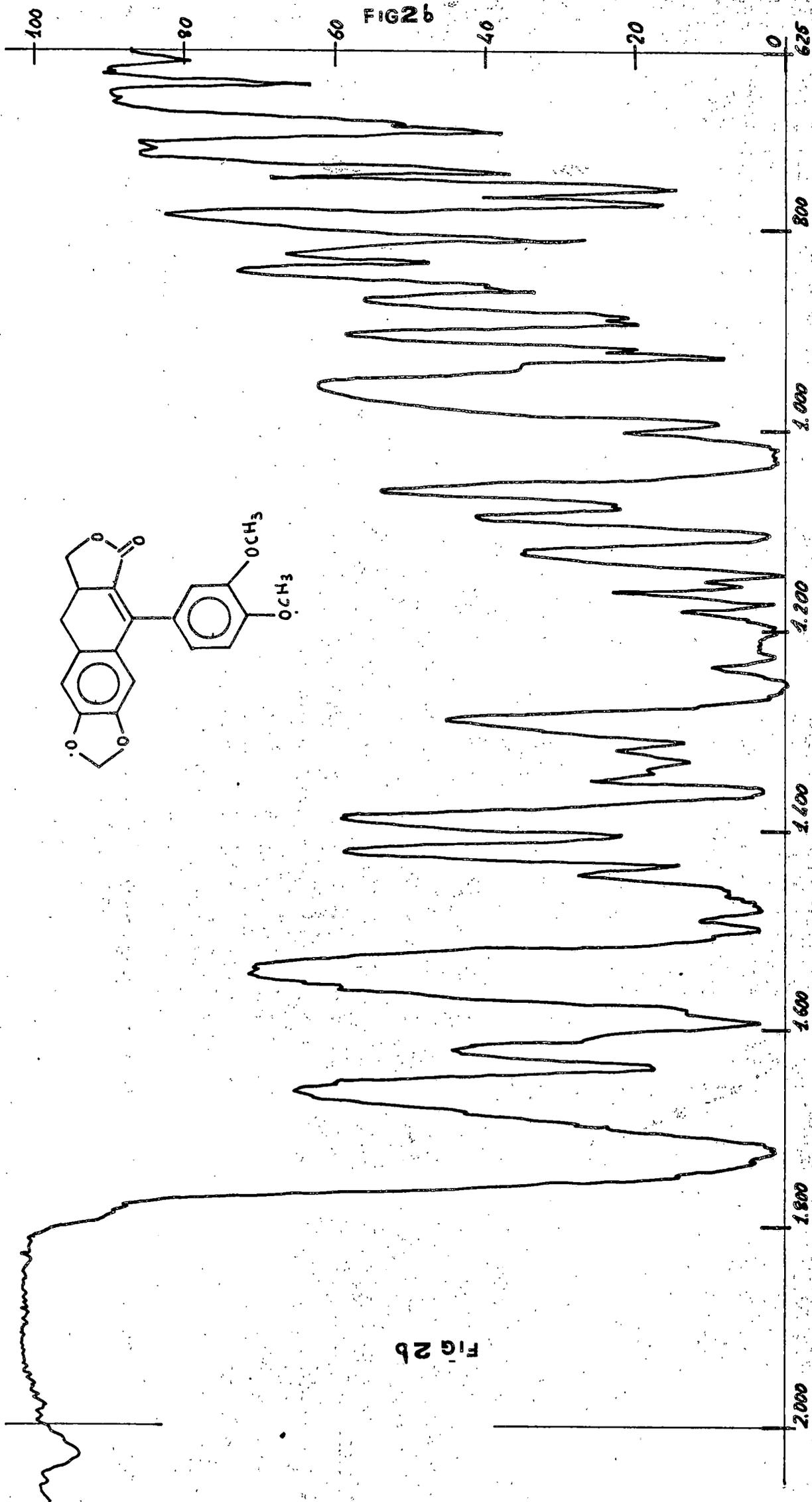


FIG 2b

FIG 3

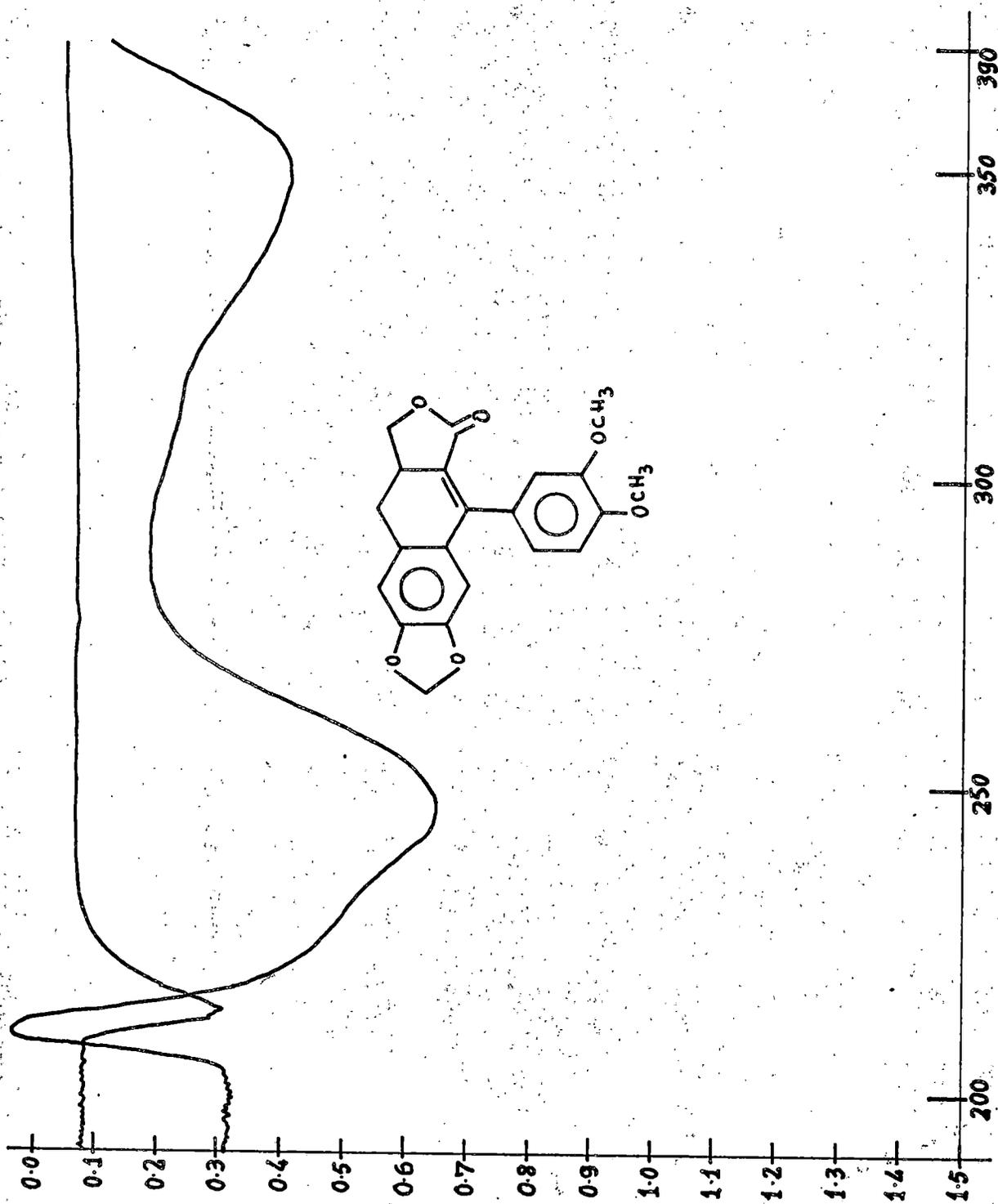


FIG 3

FIG 4

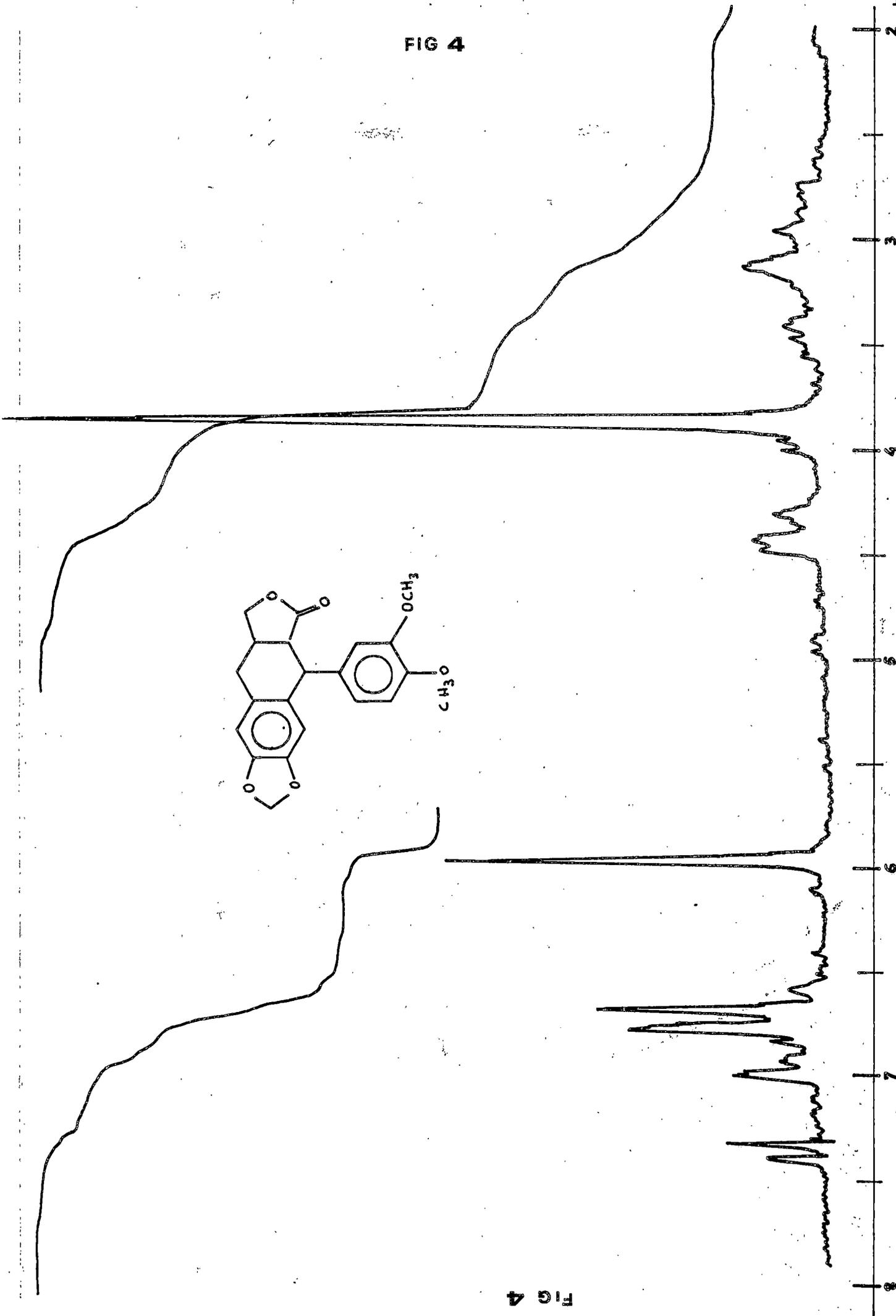


FIG 4

FIG 5

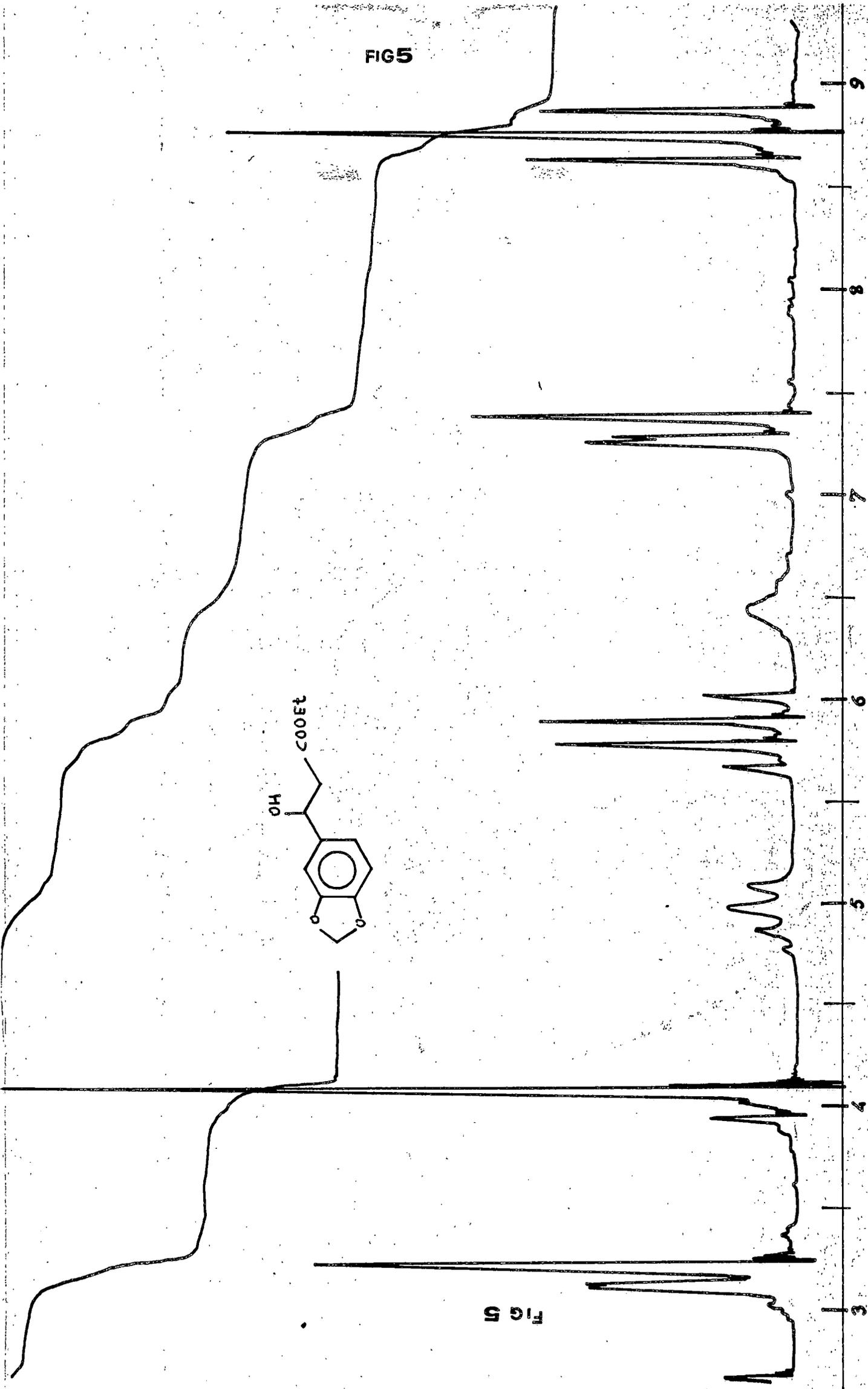


FIG 5

FIG 6

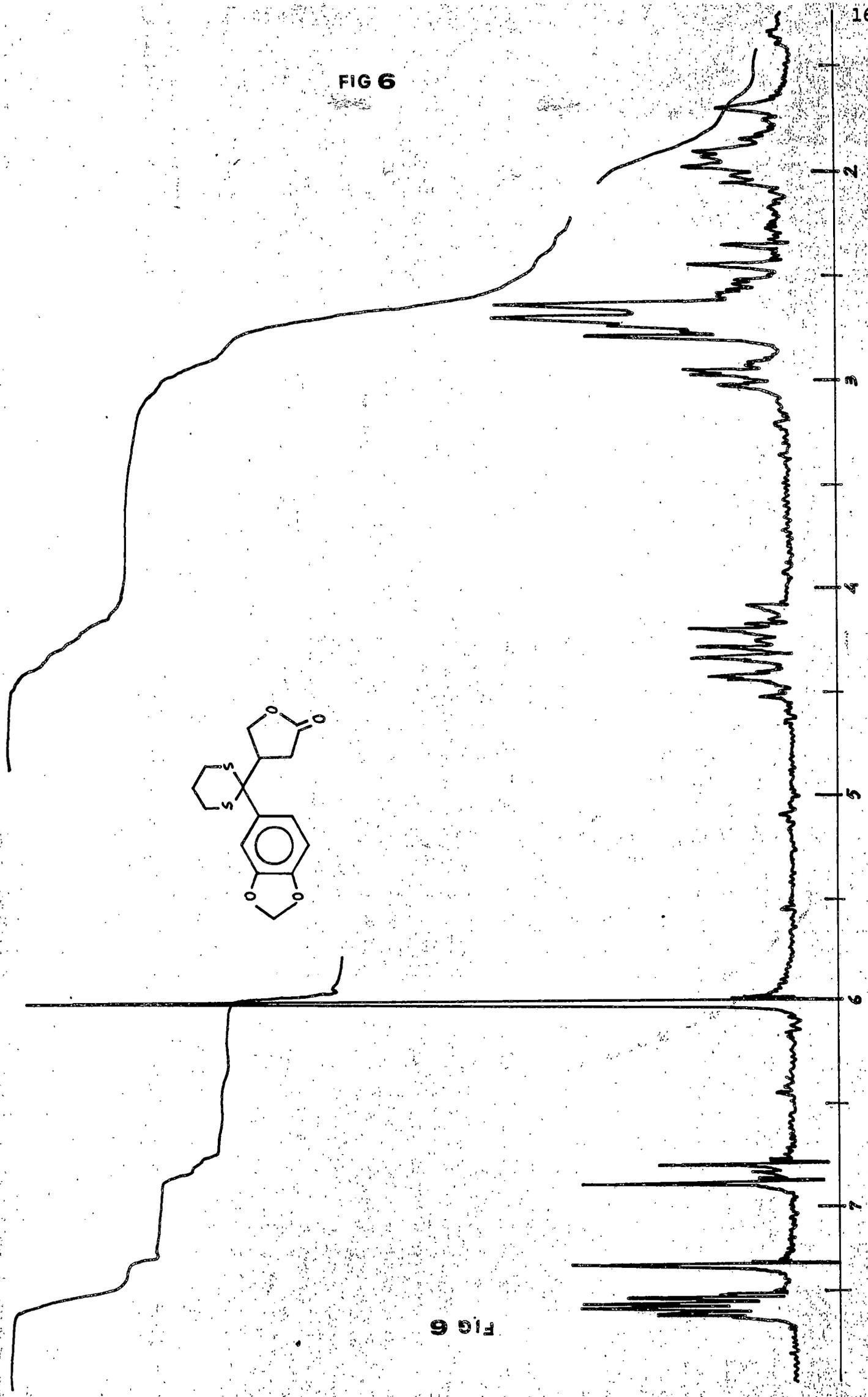


FIG 6

FIG 7

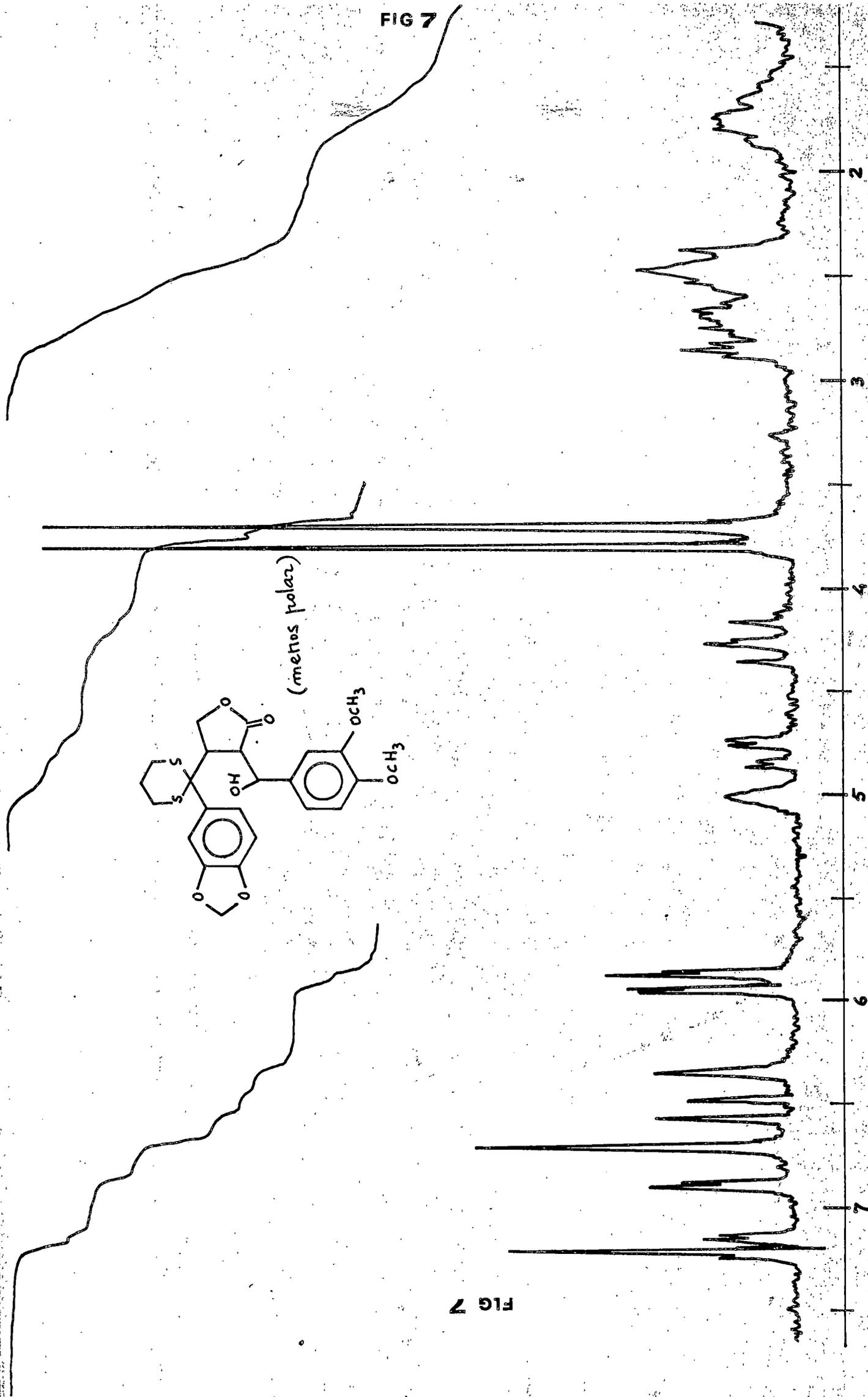


FIG 7

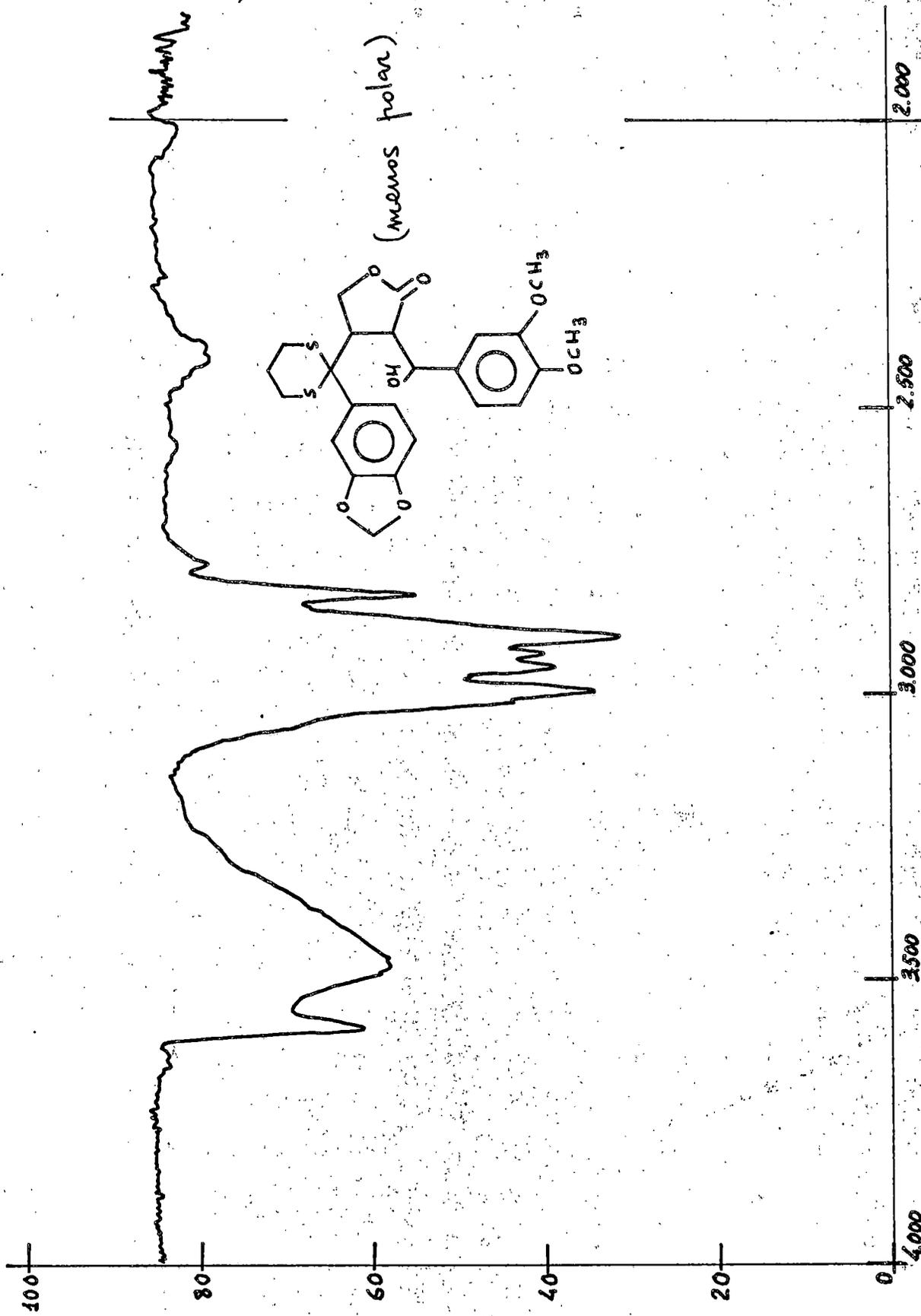


FIG 8a

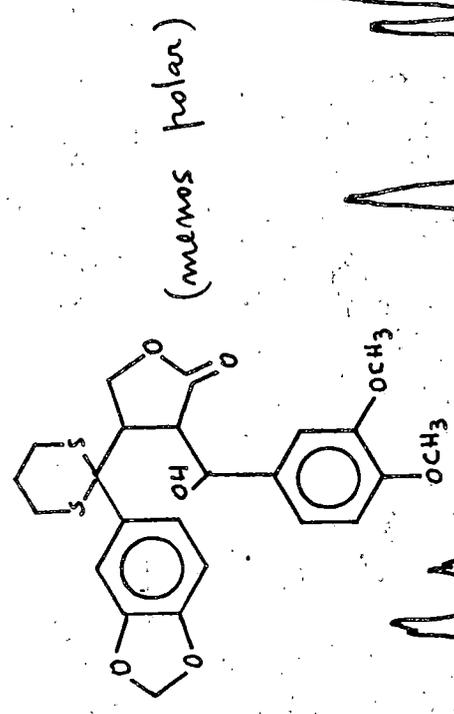


FIG 8b

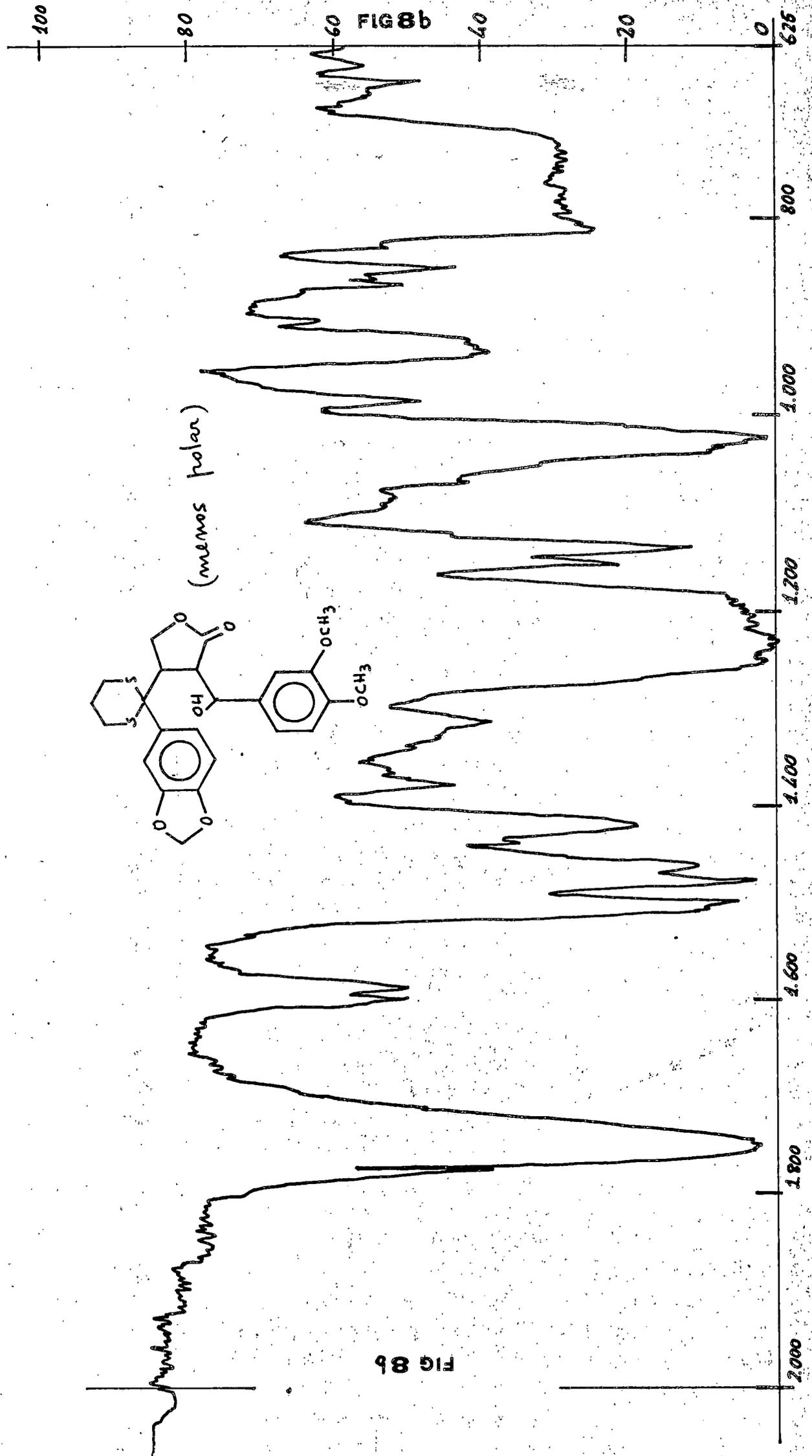


FIG 9

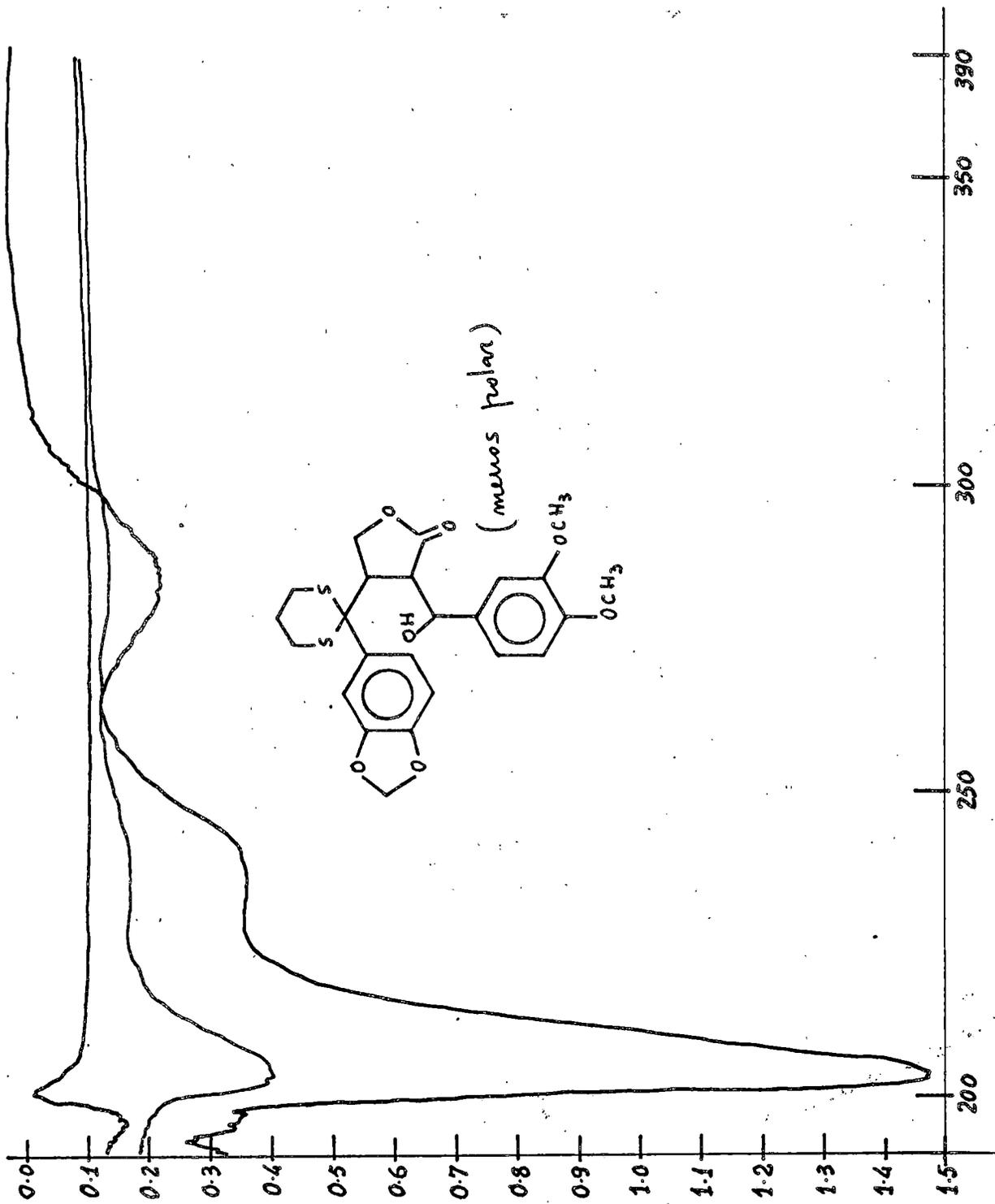


FIG 9

FIG 10

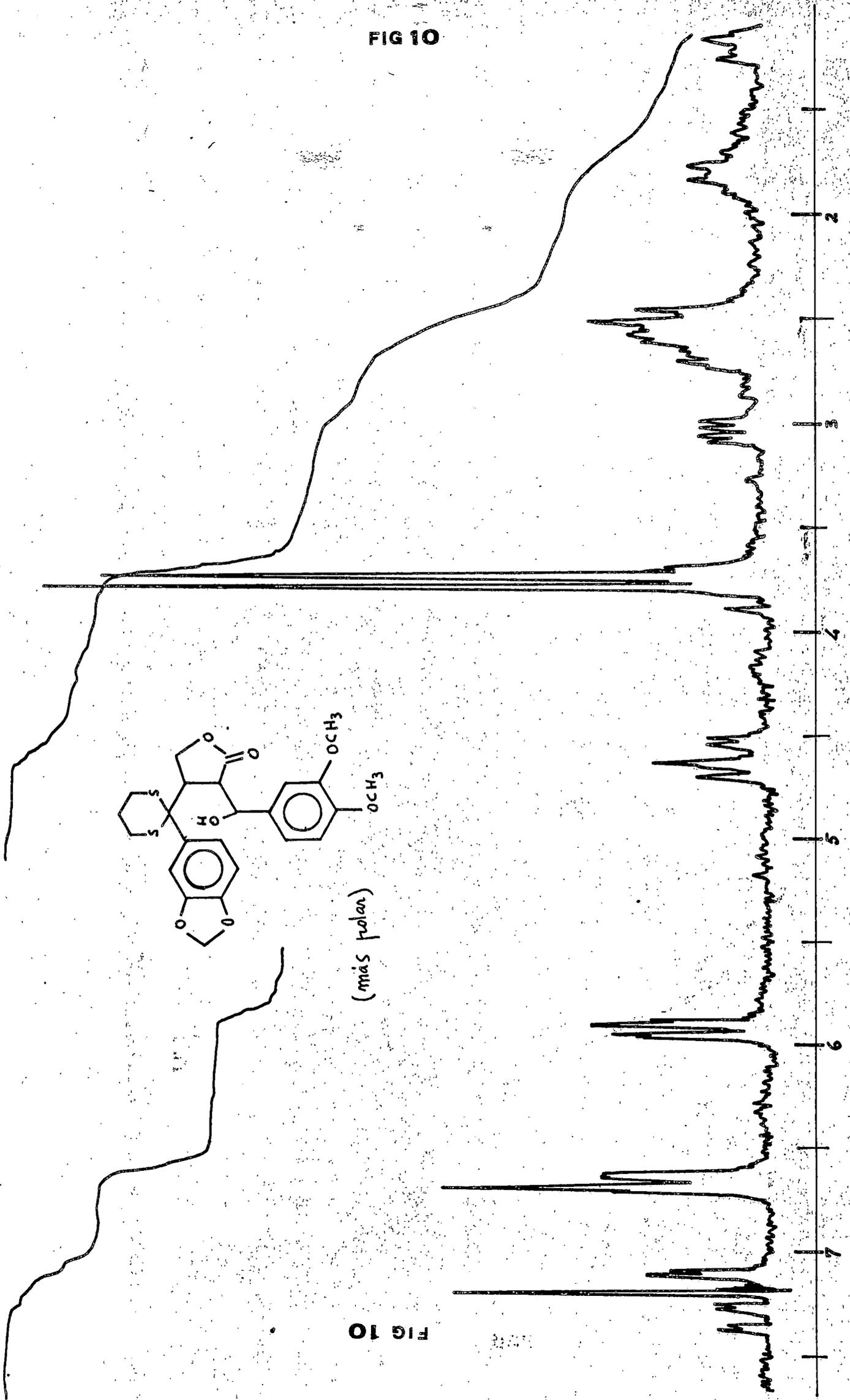


FIG 10

FIG 11a

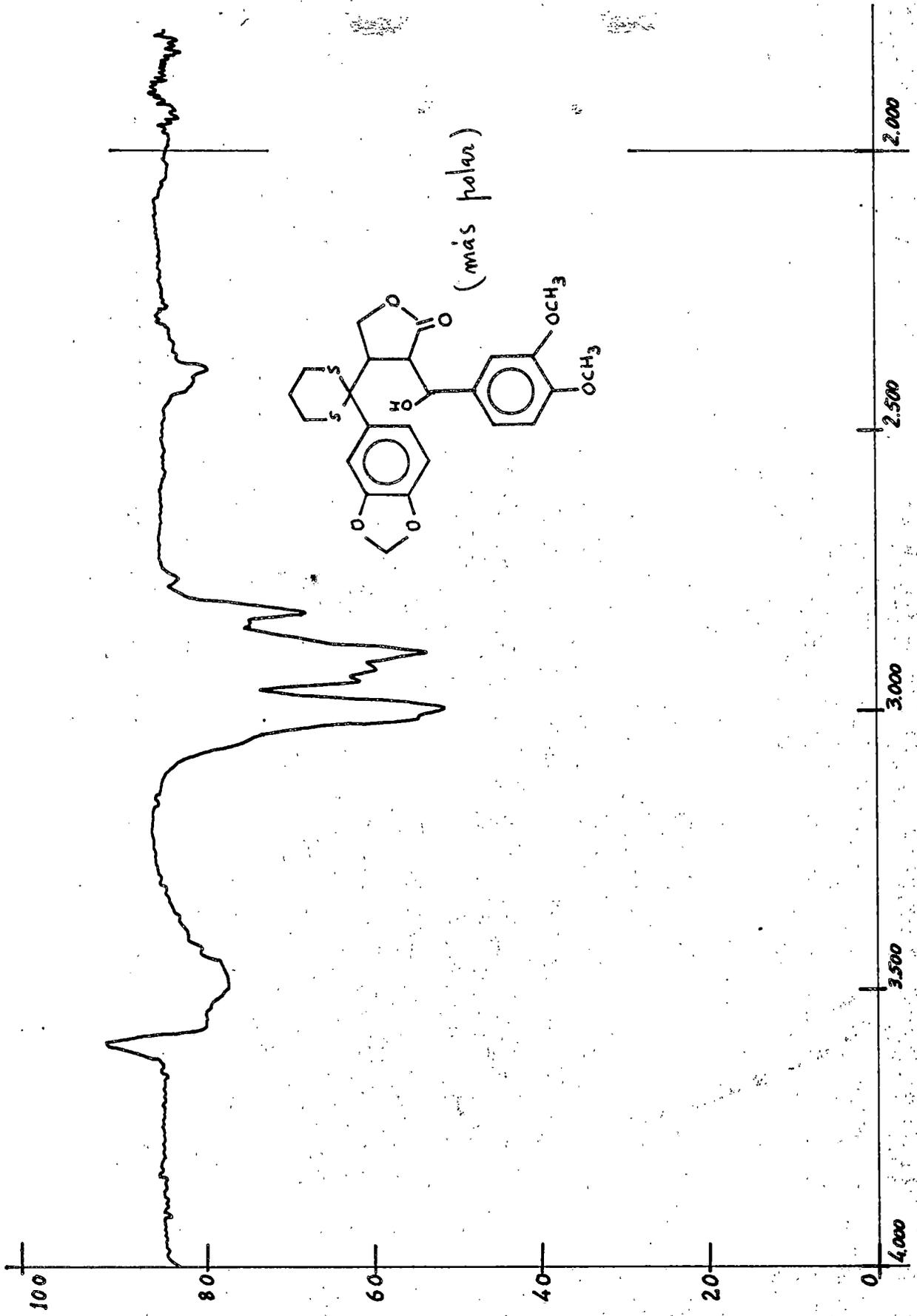


FIG 11a

FIG 11b

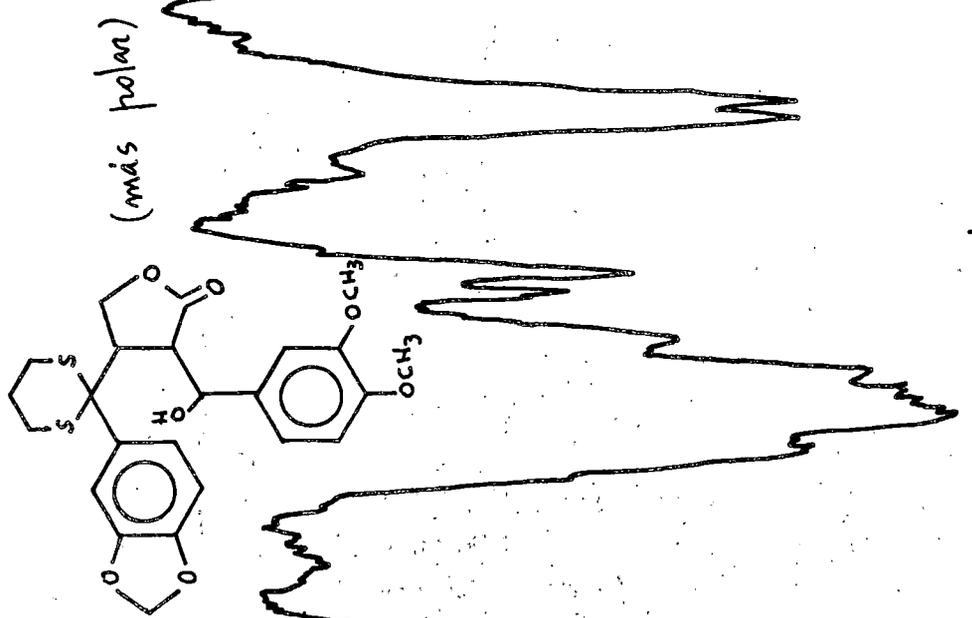
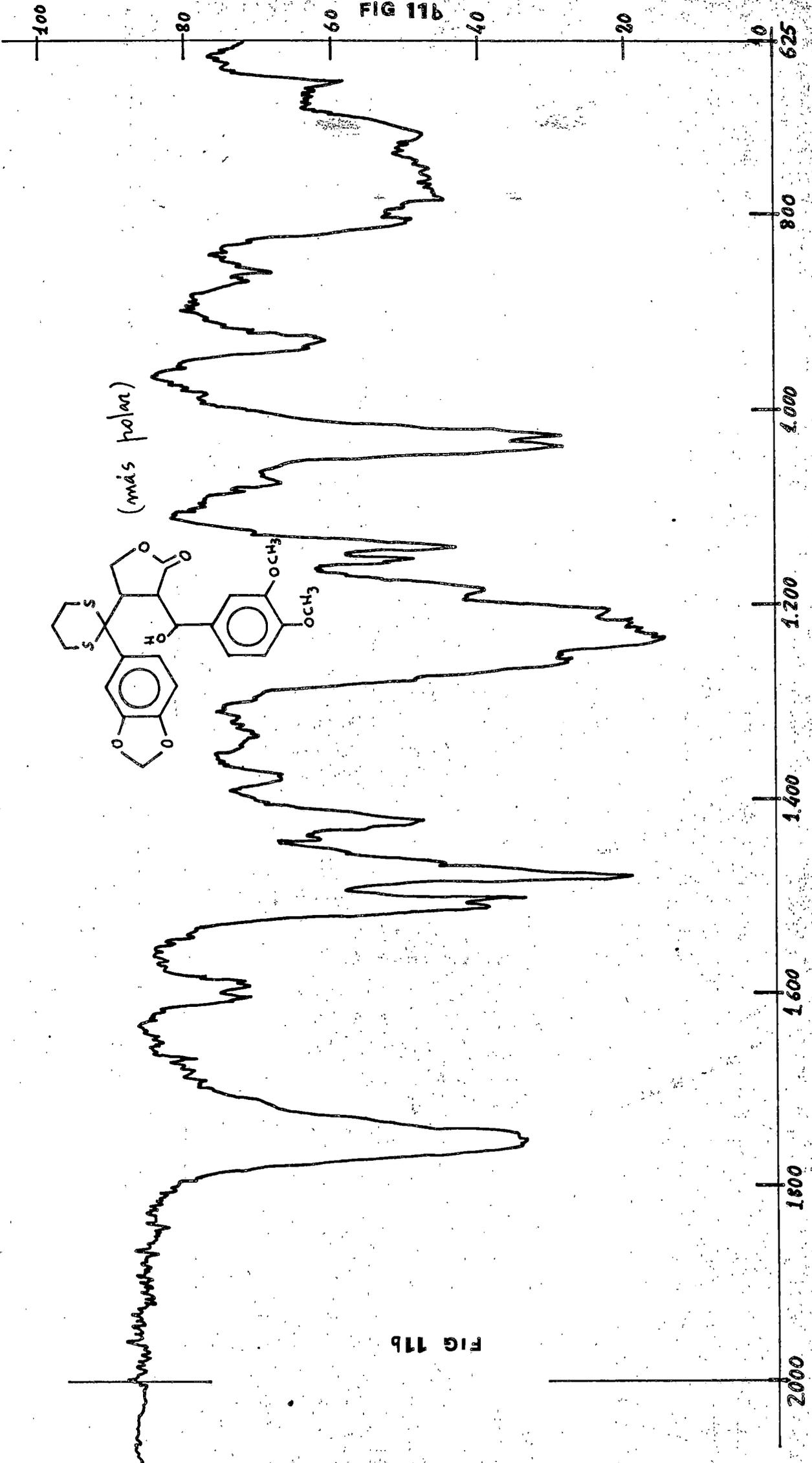


FIG 11a

FIG 12

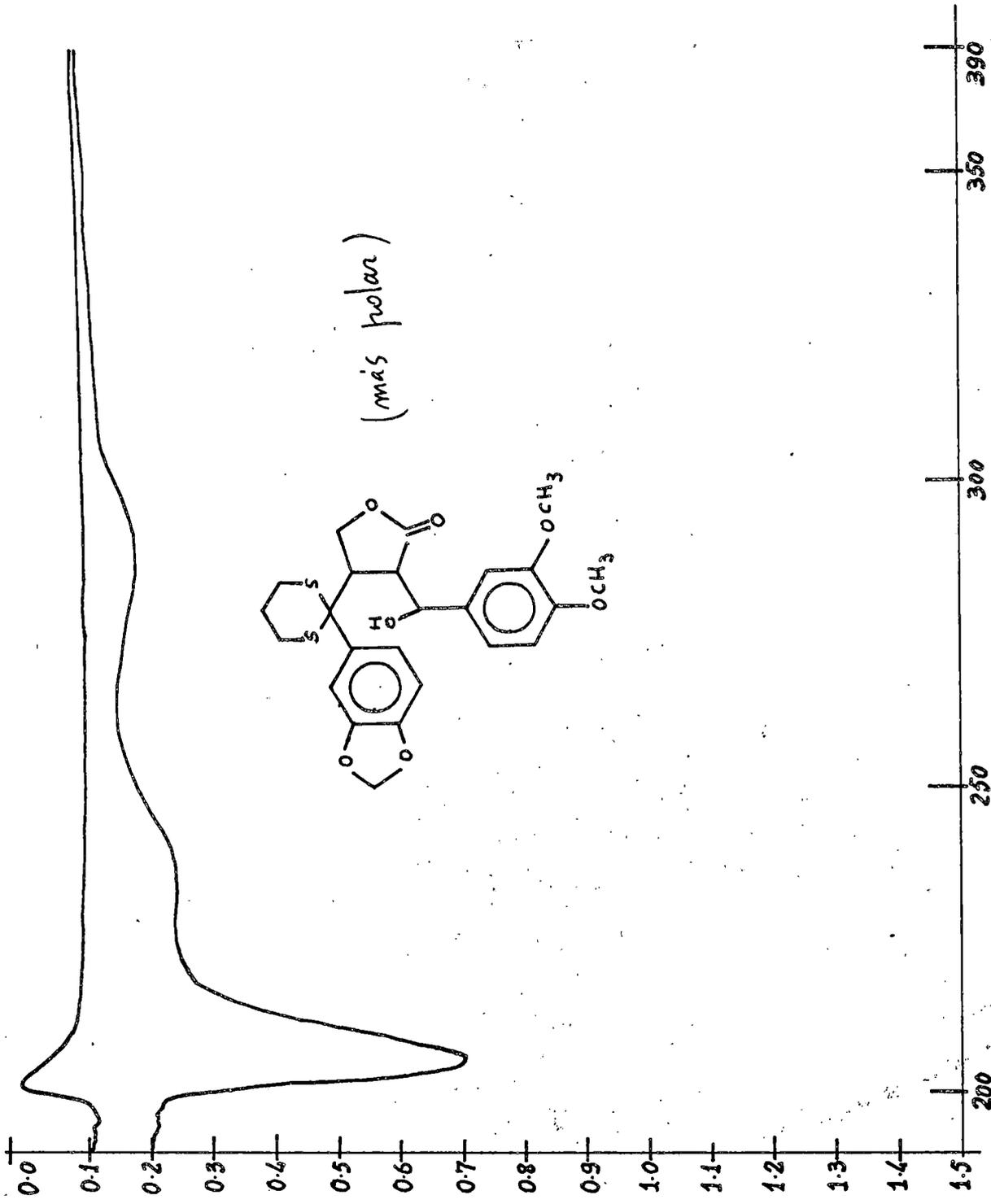


FIG 12

FIG 13

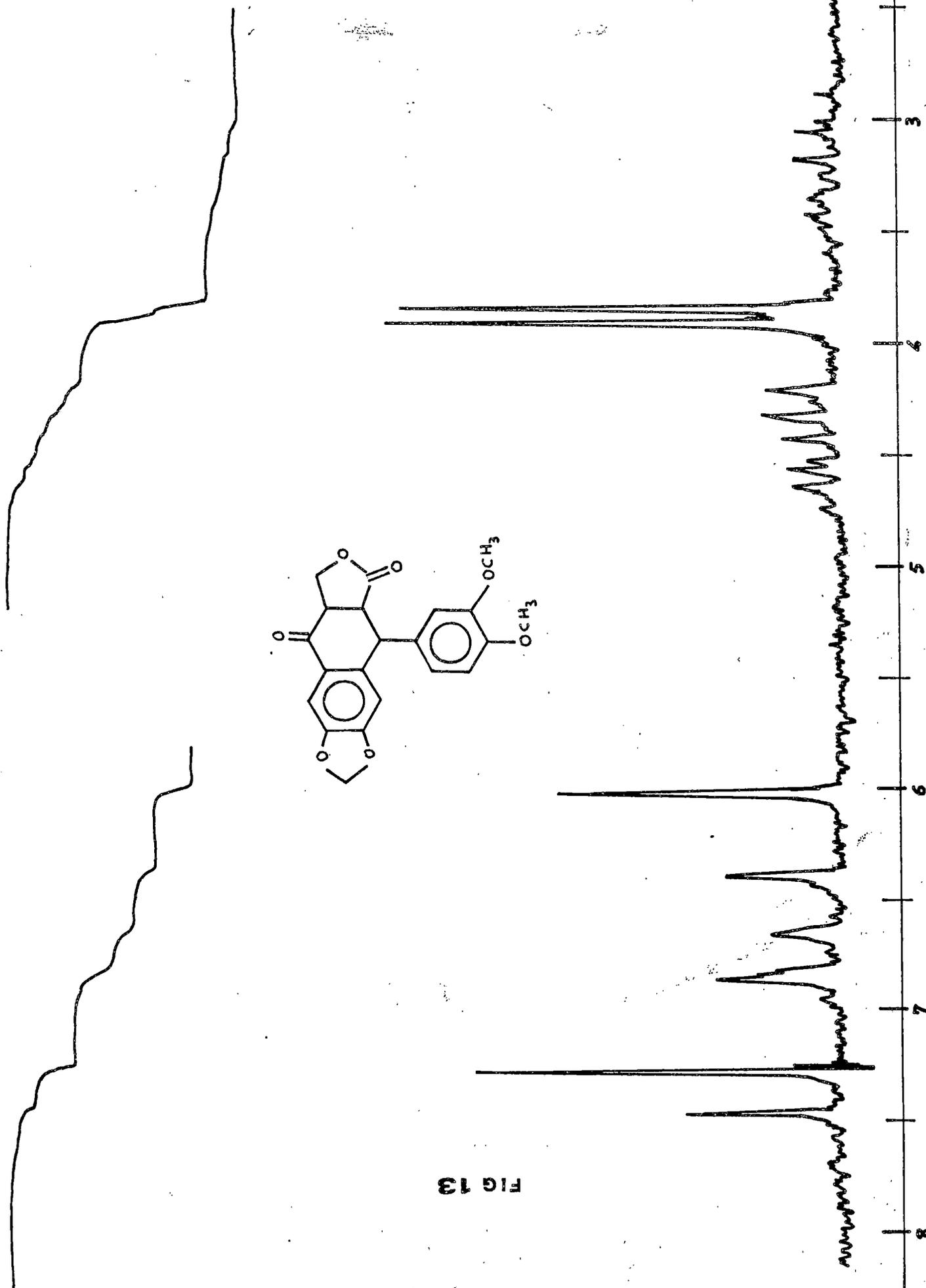


FIG 13

FIG 14 a

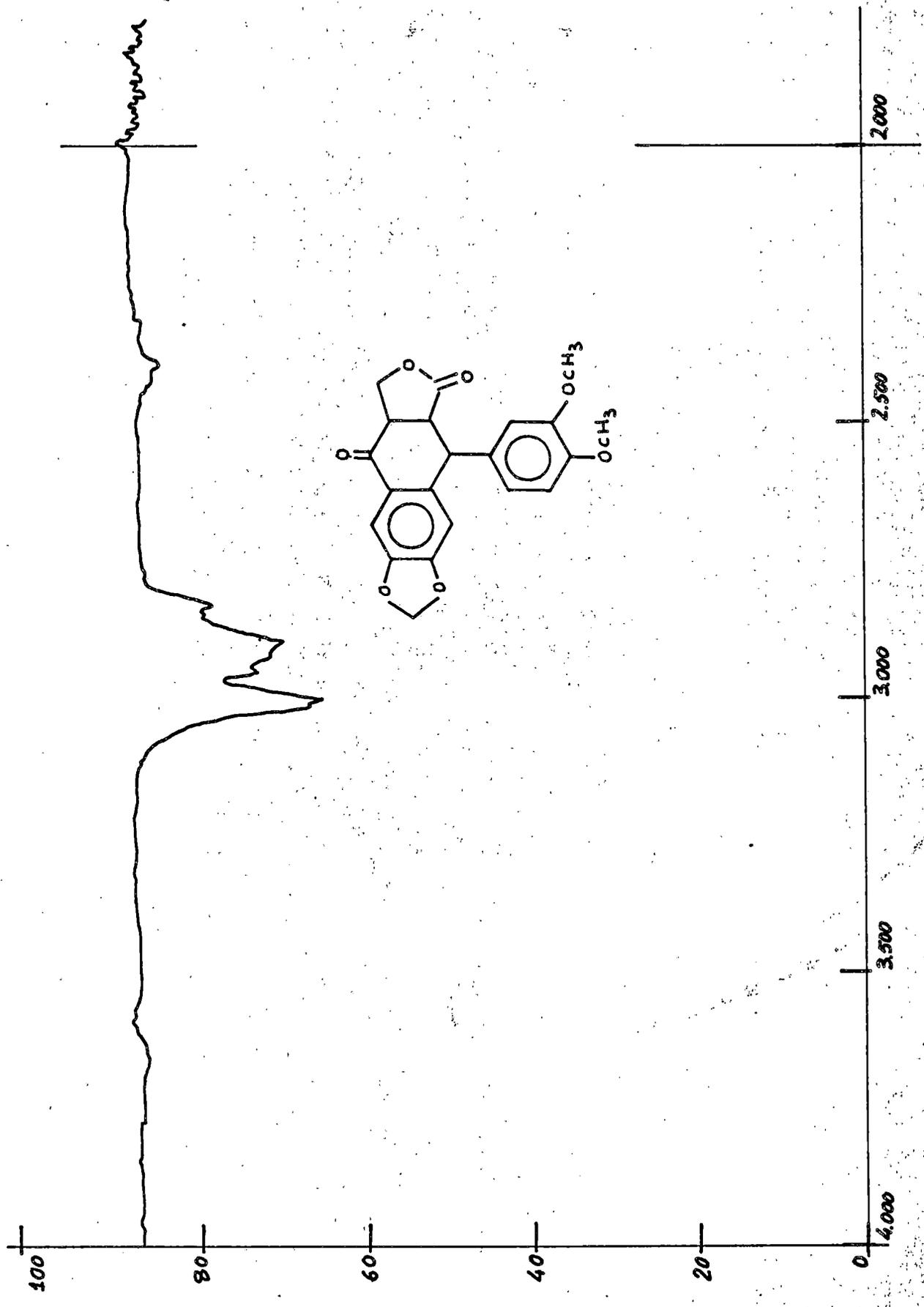


FIG 14 a

FIG 14b

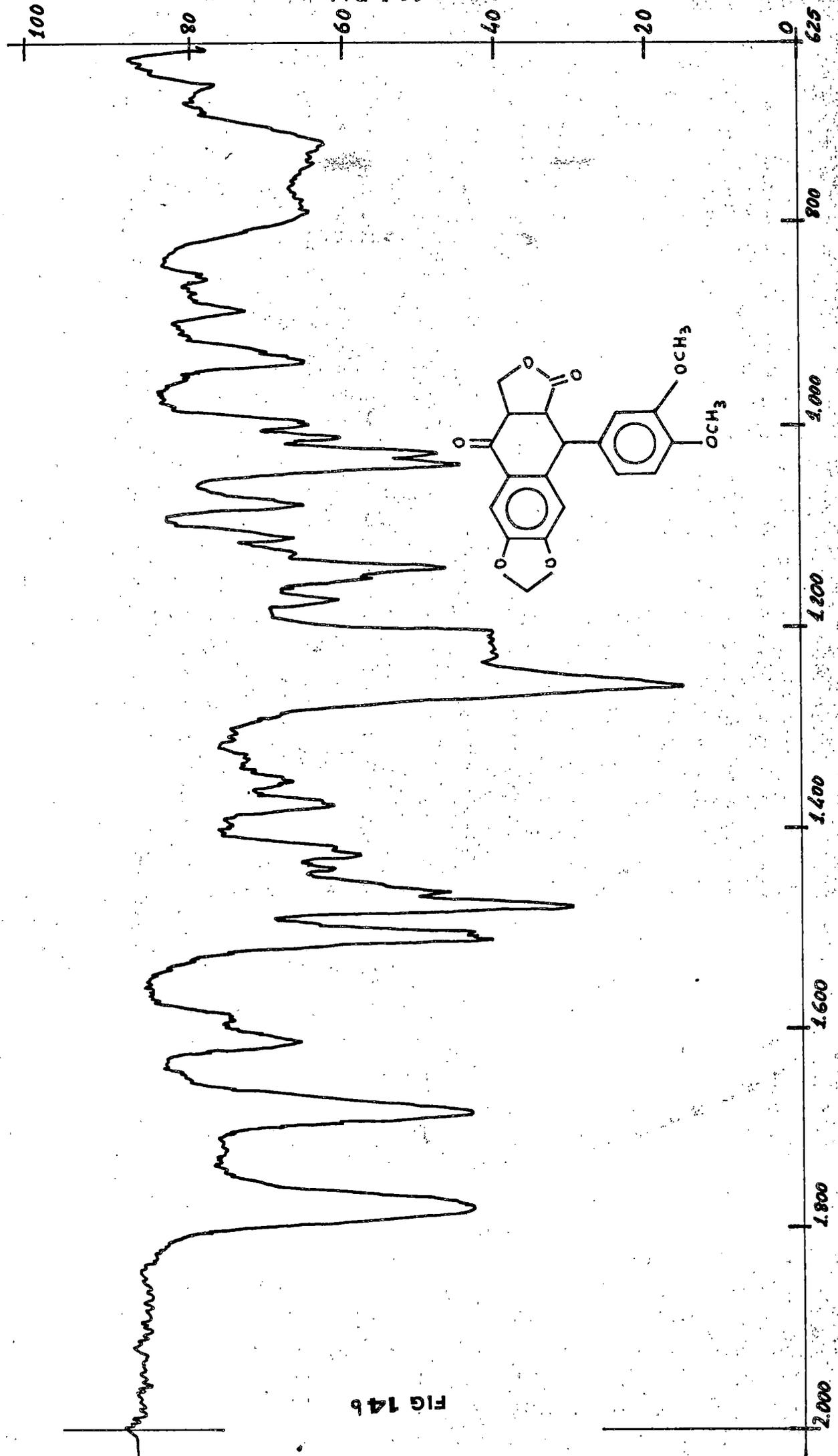


FIG 14b

17-D.

FIG 15

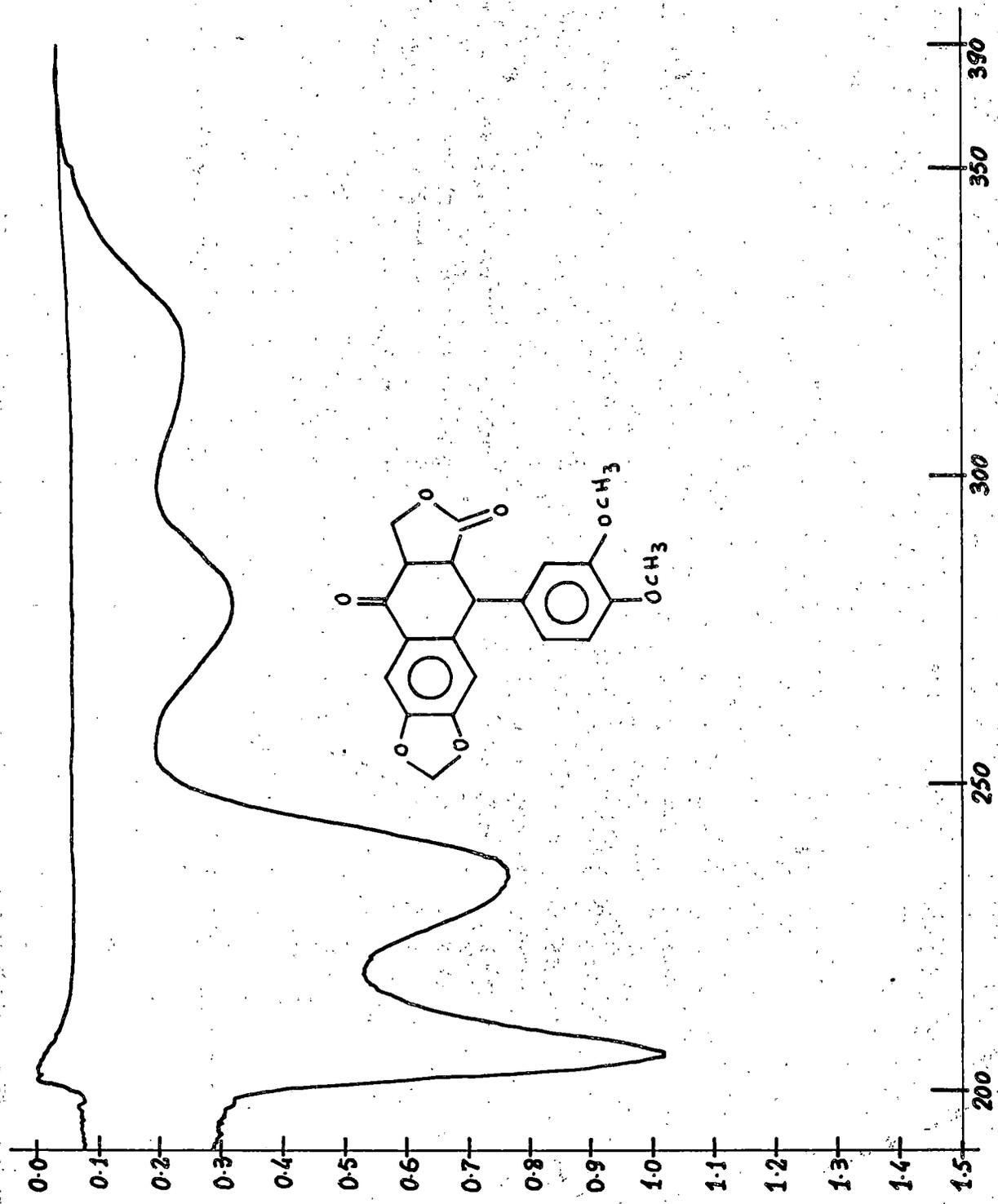


FIG 15

FIG 16

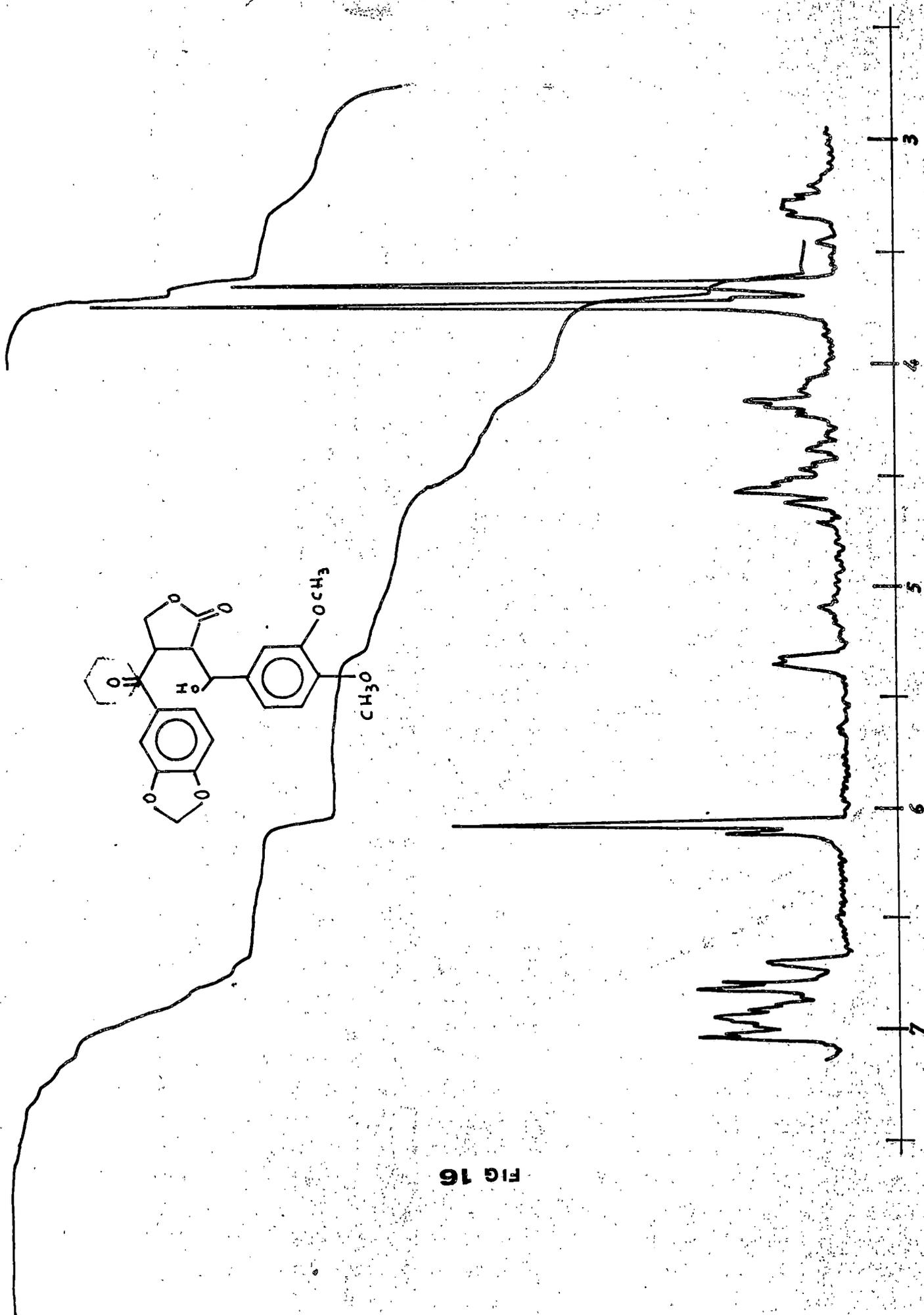


FIG 16

FIG 17

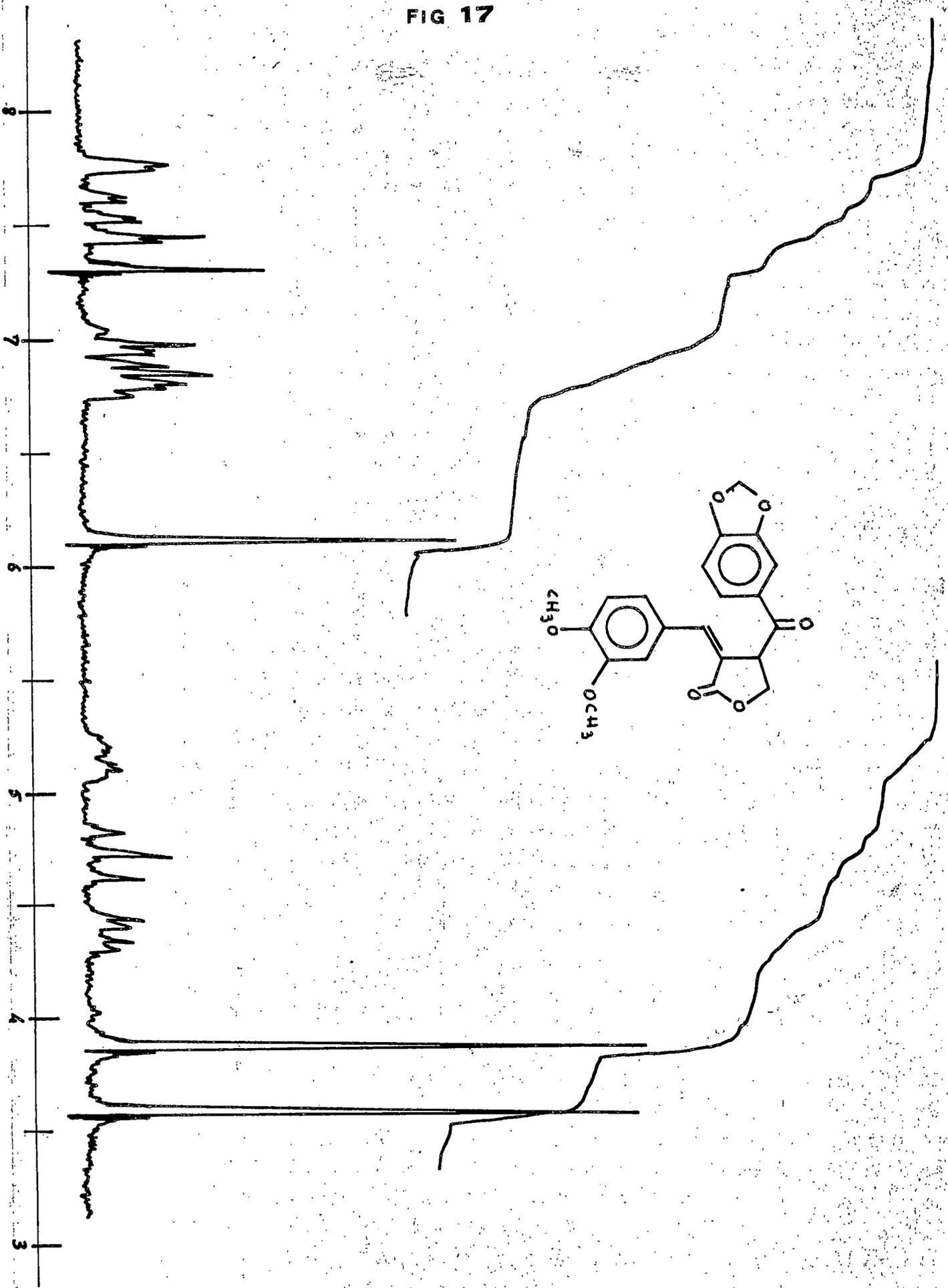


FIG 17

FIG 18a

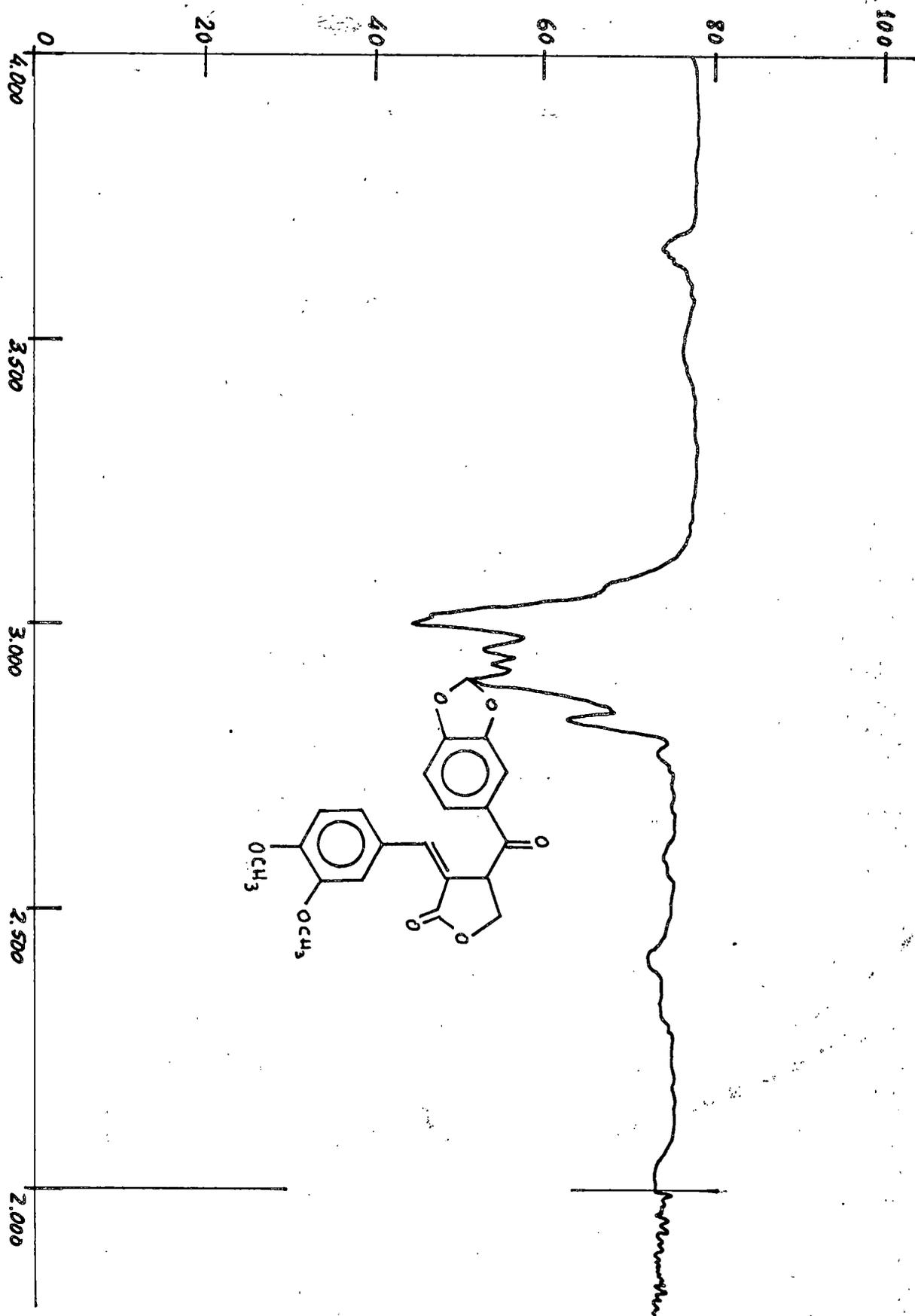


FIG18a

FIG 18b

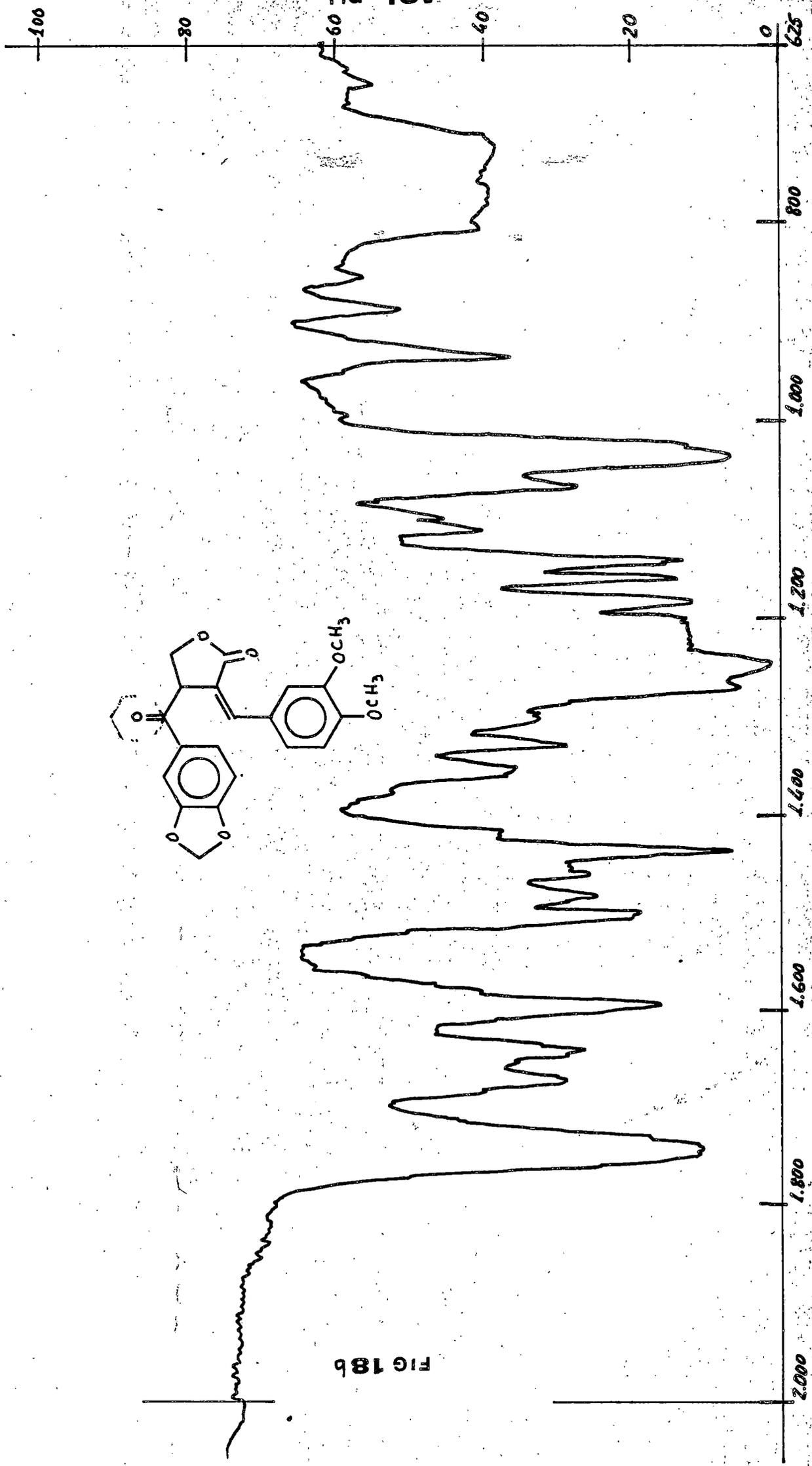


FIG 18b

**TECNICAS GENERALES UTILIZADAS**

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Kofler y están sin corregir.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectro fotómetro Perkin-Elmer mod. 257, en células de 0'1 cm. de espesor.

Los espectros de ultravioleta fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 402 con células de 1 cm. de espesor.

Los espectros de RMN se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer mod. R-12 de 60 MHz y Perkin-Elmer mod. R-32 de 90 MHz. Se usó TMS como referencia interna. Cuando no se especifica, se utiliza el aparato de 90 MHz.

Los espectros de masas se llevaron a cabo en un espectrógrafo Hewlett-Packard 5930A.

Los análisis cuantitativos fueron realizados en el Laboratorio de Microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica (C.S.I.C.).

#### Cromatografías

Las cromatografías en capa fina se hicieron sobre gel de sílice Merck en capas de 0'25 mm. de espesor.

Las cromatografías preparativas en capa gruesa se realizaron sobre gel de sílice Merck PF 254+336 de 0'75 mm. de espesor.

## CONCLUSIONES

- 1.- Se hace por primera vez un estudio de los componentes químicos del *Bupleurum fruticosens* L.
- 2.- Se aislan 10 sustancias: cinco lignanos, tres cumarinas y dos triterpenos.
- 3.- De los cinco lignanos, tres han resultado ser nuevos en la Naturaleza, sólo se pudo estudiar parcialmente uno de ellos debido a su escasa cantidad y el quinto se identifica con la (-)-trans-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-(3,4-metilendioxi-bencil) butirolactona.
- 4.- Se asignan las estructuras de los tres nuevos lignanos.
- 5.- Las tres cumarinas se identifican como 6,7,8-trimetoxicumarina, escoparona e isoescopoletina, siendo la primera vez que se aisla esta última de una Umbellífera.
- 6.- De los dos triterpenos, uno de ellos resulta idéntico con la betulina, y el otro no puede estudiarse debido a su escasa cantidad.
- 7.- Se hace una revisión de los métodos de síntesis de lignanos.
- 8.- Se verifica la síntesis total de 4-desoxiisodifillina, uno de los nuevos lignanos.
- 9.- Se verifica la síntesis total de isodifillina, otro de los nuevos lignanos.

La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado por Dr. D. Antonio González y González (Presidente), Dr. D. José de Breton Funes, Dr. Wálfredo Wildpret de la Torre, Dr. D. Enrique Melendo Heria y Dr. D. Julio Delgado Martín (Secretario)

mereciendo la calificación de Sobresaliente cum laude

La Laguna, 28 de Septiembre de 1978

*A. González*

*José Breton Funes*

*W. Wildpret*

*Wálfredo Wildpret*

*E. Melendo*