



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS PARCIAL DEL HIPOGLUCEMIANTE 3-HIDROXICACALÓLIDA”**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.I. JUAN ANTONIO JUÁREZ MORENO



TUTOR: Dr. Manuel Jiménez Estrada

AÑO: 2006

## INDICE

1. INTRODUCCION.	1
2. ANTECEDENTES.	3
2.1. Diabetes en México.	3
2.2. El impacto social y económico de la diabetes en México.	3
2.3. Numeralia de la diabetes.	5
2.4. Hipoglucemiantes orales: propiedades farmacológicas y usos terapéuticos.	6
2.4.1. Definición.	6
2.4.2. Reseña histórica.	6
2.4.3. Características farmacológicas.	6
2.5. Terpenos.	13
2.6. Clasificación de terpenos.	13
2.7. Sesquiterpenos (15 C).	14
2.8. <i>Psacalium decompositum</i> .	15
2.8.1. Nombre(s) común(es).	15
2.8.2. Sinonimias.	15
2.8.3. Estatus.	15
2.8.4. Descripción.	15
2.8.5. Usos Medicinales.	16
2.8.6. Hábitat.	16
2.8.7. Manejo.	16
2.8.8. Aprovechamiento.	17
2.8.9. Comercialización.	17
2.9. Cacalol.	17
2.10. 3-hidroxicacalolida.	18
2.11. Antecedentes Sintéticos.	19

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	22
3.1. Hipótesis del trabajo.	22
3.2. Objetivo General.	22
3.3. Objetivos Particulares.	22
4. METODOLOGÍA.	23
4.1. Parte Química.	23
4.1.1. Separación del metabolito cacalol de las raíces del <i>Psacalium decompositum</i> .	23
4.1.2. Síntesis de la 3-hidroxicacalolida.	23
4.2. Parte Biológica.	27
4.2.1. Determinación de la inhibición de la peroxidación de lípidos de cerebro de rata.	27
4.2.1.1. Preparación del homogenizado de cerebro	27
4.2.1.2. Técnica analítica para determinar la concentración de MDA inducido con FeSO <sub>4</sub> en homogenado de cerebro.	28
4.2.2. Determinación del efecto hipoglucemiante en ratón.	28
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	29
5.1. Parte Química.	29
5.1.1. Constantes Físicas.	29
5.1.2. Síntesis Química.	31
5.1.2.1. Obtención de las materias primas 1 y (c).	31
5.1.2.2. Obtención de compuestos 2, 3 y 4.	32
5.1.2.3. Obtención de compuestos 6, 7 y 8.	36
5.1.2.4. Obtención de compuestos 9, 10 y 11.	39
5.1.2.5. Obtención de compuesto 5.	41
5.1.3. Constantes espectroscópicas y espectrométricas.	43
5.1.4. Estereoquímica.	49
5.2. Parte Biológica.	53

5.2.1. Resultados de la inhibición de la peroxidación de lípidos de cerebro de rata.	53
5.2.2. Resultados de actividad hipoglucemiante de los compuestos <b>1</b> , <b>5a</b> y <b>5b</b> en ratón.	55
6. PARTE EXPERIMENTAL.	57
7. CONCLUSIONES.	74
8. REFERENCIAS.	75
9. ANEXO	77

## **1. INTRODUCCION.**

La diabetes es un padecimiento del cual existen descripciones desde el año 1700 AC, en el Papiro de Ebers. El nombre de diabetes se debe a Arateus y el de *mellitus* a Tomas Willis. Diabetes significa literalmente “correr a través de un sifón”.

Esta enfermedad es un desorden del metabolismo, el proceso que convierte el alimento que ingerimos en energía. La insulina, una hormona segregada por el páncreas, es el factor más importante en este proceso. Durante la digestión se descomponen los alimentos para crear glucosa, la mayor fuente de combustible para el cuerpo. Esta glucosa pasa a la sangre, donde la insulina le permite entrar en las células.

En personas con diabetes, uno de dos componentes de este sistema falla:

- el páncreas no produce y/o produce poca insulina (Tipo1).
- las células del cuerpo no responden a esta hormona (Tipo 2).

La diabetes tipo 1, antes llamada diabetes juvenil porque normalmente comienza durante la infancia (aunque también puede ocurrir en adultos) es tratada mediante la administración de insulina. Menos del 10% de los afectados por la diabetes padecen el tipo 1.

En la diabetes tipo 2, el cuerpo sí produce insulina, pero, o bien no produce suficiente, o no puede aprovechar la que produce. La insulina no puede transportar la glucosa al interior de las células. La diabetes tipo 2 suele ocurrir principalmente en personas mayores de cuarenta años de edad.

Este defecto en la acción de la insulina provoca que la glucosa se concentre en la sangre, de forma que el cuerpo se ve privado de su principal fuente de energía. Además, los altos niveles de glucosa en la sangre pueden dañar los vasos sanguíneos, los riñones y los nervios.

No existe una cura para la diabetes. Por lo tanto, el método de cuidar su salud para personas afectadas por este desorden es controlarlo: mantener los niveles de glucosa en la sangre lo más cerca posible a los normales. Un buen control puede ayudar enormemente a la [prevención de complicaciones de la diabetes](#) relacionadas al corazón y el sistema circulatorio, los ojos, riñones y nervios<sup>1, 5</sup>.

En la búsqueda de nuevos fármacos efectivos para controlar la diabetes, existen distintas opciones que pueden llevar a la obtención de principios activos deseados. Una de ellas, preferida cuando el aislamiento de fuentes naturales es difícil o con bajos rendimientos, es la síntesis orgánica, tanto parcial como total.

Evidentemente, mientras menor sea la complejidad estructural de estos compuestos, el costo (tanto a nivel de laboratorio como a nivel industrial) de síntesis, así como el efecto negativo sobre el medio ambiente, de tal manera que la síntesis de productos naturales con actividad biológica se prefiere, como principio fundamental, en el menor número de pasos posibles.

En nuestro grupo de investigación se tiene como proyecto global el aislamiento y la síntesis parcial de productos naturales con actividad biológica. La línea de investigación comprende la síntesis parcial de un agente hipoglucemiante, (3-hidroxicalólida), teniendo como objetivo efectuar una síntesis parcial corta y sencilla, con actividad biológica.

A continuación se describe la ruta semisintética que se siguió para la obtención de 3-hidroxicalólida sesquiterpeno que presenta actividad hipoglucemiante en su forma natural, así como la comprobación de esta actividad en su forma sintética.

## **2. ANTECEDENTES.**

### **2.1. Diabetes en México.**

La diabetes es un problema de salud en todo el mundo. El 10.8% de los mexicanos la padecen. El estilo moderno de vida, preponderantemente urbano y con una tendencia a la falta de ejercicio físico, han llevado a que el número de personas que padecen esta enfermedad crezca significativamente en las últimas décadas. La diabetes se ve a menudo acompañada por otras complicaciones como lo son la hipertensión y la arterosclerosis<sup>2</sup>.

La diabetes mellitus es un trastorno en el que los valores sanguíneos de glucosa (un azúcar simple) son anormalmente altos. La insulina, una hormona producida por el páncreas, es la principal sustancia responsable del mantenimiento de los valores adecuados de azúcar en la sangre. La diabetes se manifiesta cuando el cuerpo no produce la cantidad suficiente de insulina para que los valores sanguíneos de azúcar se mantengan normales, o cuando las células no responden adecuadamente a la insulina<sup>2</sup>.

### **2.2. El impacto social y económico de la diabetes en México.**

México ocupa actualmente el noveno lugar mundial en la prevalencia de diabetes. "Este es un sitio verdaderamente alarmante, pero las proyecciones de los especialistas internacionales refieren que para el año 2025, el país ocupará el séptimo lugar si no se realiza una campaña trascendente de prevención, diagnóstico oportuno y control de la diabetes"<sup>3</sup>.

Esta enfermedad se ha convertido en una epidemia mundial debido a los altos índices de muertes que se han registrado en los últimos 10 años. Por ejemplo, en el país, una tercera parte de los infartos al miocardio y la mitad de las insuficiencias renales crónicas son consecuencia directa de la diabetes. Frente a ello, las diversas instituciones de salud en el país han comenzado a reforzar sus campañas preventivas.

En este sentido, la Secretaría de Salud implementó desde mediados del 2001 un programa conocido como "*México, por la prevención de la diabetes*", que tiene como principal objetivo "informar y educar a la población acerca de las secuelas de la diabetes, lo que no sólo significa conocer qué es, sino cómo prevenirla, controlarla y vivir con ella" <sup>3</sup>.

En el programa destaca una campaña que tiene como eslogan: "*Esta es una enfermedad con el azúcar al revés, adivina qué es... la diabetes*", el cual se difunde a través de los medios masivos de comunicación, principalmente los electrónicos. "Esta es una campaña muy importante de prevención y está dirigida especialmente a los niños y adolescentes, debido a que son los más jóvenes quienes pueden educarse para que eviten los factores de riesgo modificables (ambientales), y entre estos últimos destacan la obesidad y el sedentarismo" <sup>3</sup>.

Existen aproximadamente 10.8 % de mexicanos con diabetes, pero un 1 % desconoce que la padece y debido a ello no llevan tratamiento alguno. En este sentido, una de las metas del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica es diagnosticar a todas aquellas personas que aun no se enteran que están enfermas, con ese fin se ha implementado, junto con autoridades de hospitales del ISSSTE, IMSS e instituciones privadas de salud, el llamado Cuestionario de la Encuesta de Factores de Riesgo, el cual se aplica a todas aquellas personas que lo soliciten. "Si un paciente acude a su institución de salud y quiere saber si tiene factores de riesgo de desarrollar diabetes se le aplica el cuestionario y con base en los resultados obtenidos se determina si es candidato a realizarle exámenes de laboratorio" <sup>3</sup>. Si los resultados del laboratorio son positivos se comienza a tratar al paciente.

El reto es disminuir progresivamente la cifra de personas que no saben que padecen la enfermedad, porque al ser la diabetes un padecimiento que "mata en pedazos", para cuando se diagnostica en este porcentaje de la población, los costos para su tratamiento son muy elevados y prácticamente el paciente va perdiendo sus años-vida productivos. Por ejemplo, las personas con diabetes viven en promedio 66.7 años, pero las que no lo son generalmente llegan a cumplir los 75 años.

La diabetes es una enfermedad que no se localiza únicamente en una zona del cuerpo, sino que los diversos órganos y tejidos van siendo afectados. "Desde los ojos hasta los pies, pasando por el corazón y los riñones, esta enfermedad destruye completamente al paciente si no es tratado a tiempo. Además, los costos en la calidad de vida de estos pacientes son muy elevados y al mismo tiempo el dinero que emplea el sector salud para controlar las secuelas también son importantes" <sup>3</sup>.

Según las cifras oficiales, en términos absolutos la enfermedad se incrementó más de 30 veces en la segunda mitad del siglo. Por ejemplo, en 1955 se registraron mil 500 muertes por esta causa, mientras que en el año 2000 se presentaron aproximadamente 47 mil 814 decesos. En términos relativos, su contribución proporcional a la mortalidad del país pasó de 0.4% a más del 10 % en este período, para así constituirse en la tercera causa de muerte en México.

El *Programa Nacional de Salud 2002-2006* menciona que para disminuir su prevalencia se debe de entender que es un padecimiento incurable, pero sí controlable, además que la atención que requieren las personas con la enfermedad debe de otorgarse toda la vida. Uno de los problemas que se enfrenta, es que una gran parte de los diabéticos manifiesta bajo apego al tratamiento, lo que conduce a un deficiente control del padecimiento. Sólo una pequeña fracción de los afectados acude con regularidad a los servicios de salud y de éstos entre el 25 % y 40 % logran el control metabólico deseado.

Frente a ello, el compromiso más importante de las personas con diabetes es hacia ellas mismas, porque si bien existen medicamentos y recomendaciones higiénicas que pueden reducir al mínimo sus complicaciones, los pacientes no siguen adecuadamente las recomendaciones de las instituciones médicas<sup>3</sup>.

### **2.3. Numeralia de la diabetes.**

*\* Cada dos horas en el país mueren cinco personas por complicaciones. \* De cada 100 pacientes, 14 desarrollan padecimientos renales. \* La enfermedad cerebrovascular es 2.5 veces mayor en diabéticos que en el resto de la población.*

*\* 30 por ciento de los problemas del pie diabético termina en amputación. \* De cada 100 diabéticos, 10 padecerán neuropatías. \* De cada cinco pacientes, dos presentarán problemas de ceguera<sup>3</sup>.*

## **2.4. Hipoglucemiantes orales: propiedades farmacológicas y usos terapéuticos.**

### **2.4.1. Definición.**

Los hipoglucemiantes orales son un conjunto heterogéneo de fármacos que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumpliendo con este propósito a través de mecanismos pancreáticos y/o extrapancreáticos.

### **2.4.2. Reseña histórica.**

El descubrimiento de las sulfonilureas cambió radicalmente el tratamiento de la diabetes mellitus a partir de los estudios de Janbon y Col. en 1942, los cuales observaron hipoglucemia en un paciente con fiebre tifoidea tratado con sulfonamidas. El primer agente utilizado fue la carbutamida, pero pronto se dejó de emplear por las reacciones adversas sobre la médula ósea. El advenimiento de la tolbutamida, agente con buena acción hipoglucemiante, con menos reacciones adversas y sin actividad antibacteriana, extendió ampliamente su utilización para el tratamiento de la diabetes mellitus<sup>4</sup>.

Por otro lado, en 1918, las observaciones de Watanabe sobre la acción hipoglucemiante de la guanida favoreció los estudios de Frank en 1932 para el desarrollo de las biguanidas. Pero no fue hasta 1956, cuando Unger realizó importantes investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de este grupo de fármacos en el tratamiento de la diabetes.

### **2.4.3. Características farmacológicas.**

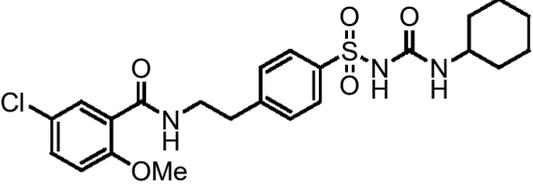
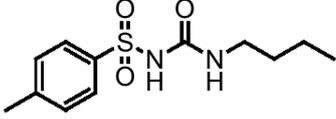
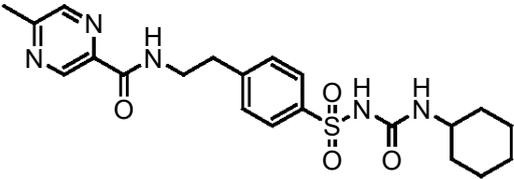
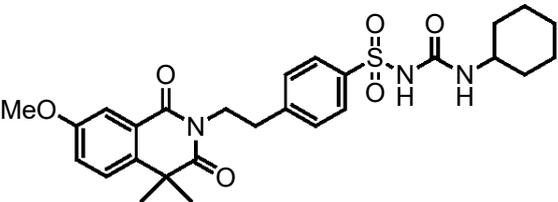
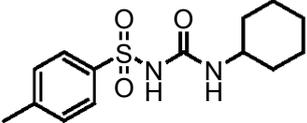
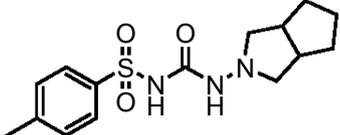
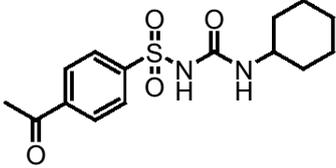
Los hipoglucemiantes orales abarcan cuatro familias de fármacos bien definidas<sup>4</sup>:

- Sulfonilureas
- Biguanidas

- Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas
- Tiazolidinedionas

**Sulfonilureas:**

Esta familia de fármacos puede ser subdividida de acuerdo a su vida media ( $V^{1/2}$ )<sup>3</sup> en tres grupos, los cuales se representan en la Tabla 1<sup>4</sup>.

De Duración Corta	
<p>Glibenclamida</p> 	<p>Tolbutamida</p> 
<p>Glipizida</p> 	<p>Gliquidona</p> 
<p>Gliciclamida</p> 	
De duración intermedia	
<p>Glicazida</p> 	<p>Acetohexamida</p> 
<p>Glibormurida</p>	

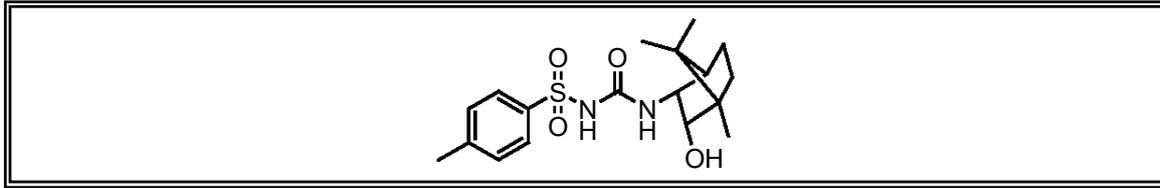
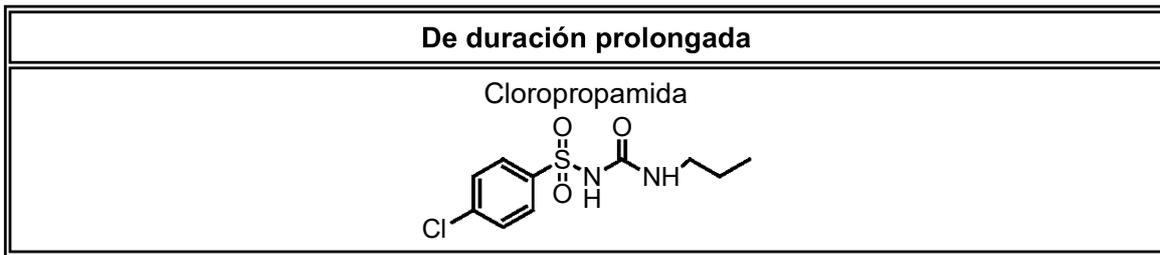


Tabla 1. Clasificación de las sulfonilureas



Continuación Tabla 1. Clasificación de las sulfonilureas

El mecanismo de acción de estos fármacos comprende efectos pancreáticos y extrapancreáticos. Los primeros incluyen estimulación de las células  $\beta$  del páncreas para la liberación de insulina. Este efecto se produce por un bloqueo de la bomba K-ATPasa lo que se traduce en una despolarización prolongada de la membrana celular, con el consiguiente ingreso del  $\text{Ca}^{++}$  extracelular, provocando la liberación de la insulina de los gránulos secretorios hacia el torrente sanguíneo. Al comienzo del tratamiento los niveles de insulina en sangre se elevan y la glucemia desciende, en tanto que con la administración crónica de sulfonilureas, los valores de insulina disminuyen hasta cifras pre-tratamiento, y se conservan valores reducidos de glucosa en plasma, el mecanismo íntimo de este proceso se desconoce en la actualidad, pero se supone que se debe a un aumento de la sensibilidad de los tejidos diana a la acción de la insulina, debido a la normalización de la glucemia y al predominio de los efectos extrapancreáticos. Los efectos extrapancreáticos comprenden fundamentalmente un aumento de los receptores de insulina en monocitos, eritrocitos y adipocitos (Olefsky y Reaven, 1976); aumentan el efecto de la insulina y el número de transportadores para dicha hormona (Jacobs y col., 1989); producen inhibición de la gluconeogénesis hepática (Blumenthal, 1977) y aumento del consumo de glucosa a nivel periférico.

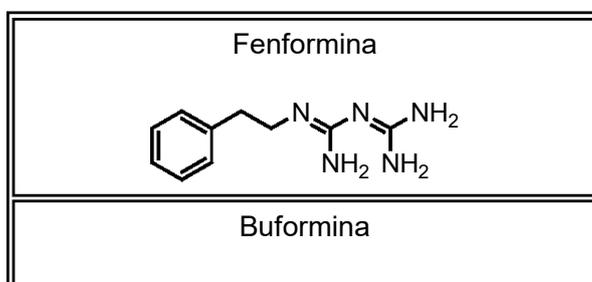
La vía de administración es la oral. La absorción de todas, excepto la glimepirida se altera con la presencia de alimentos en el tubo digestivo por lo cual se recomienda, para las de acción corta, la administración del fármaco 30 minutos antes de las comidas. Las sulfonilureas circulan unidas en forma variable (70-99 %) a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolismo es fundamentalmente hepático, excepto la cloropropamida que se metaboliza escasamente (menos del 1%); la excreción es fundamentalmente renal, excepto la gliquidona que se elimina por vía biliar.

Los efectos adversos de estos fármacos son poco frecuentes (menos del 4%). De todos ellos el más severo es la hipoglucemia (mortalidad 10%), que se presenta más frecuentemente en los ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática o en aquellos tratados con cloropropamida.

Las sulfonilureas pueden producir además trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarreas), reacciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia medular, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica), trastornos hepáticos, reacciones disulfirámicas (más frecuentemente con cloropropamida), efectos teratogénicos (por atravesar fácilmente la barrera placentaria), por último, producen hiponatremia al potenciar los efectos de la hormona antidiurética<sup>4</sup>.

### **Biguanidas:**

Dentro de esta familia de fármacos, se encuentran los agentes fenformina, buformina (ambas retiradas del mercado farmacéutico por sus graves efectos adversos) y metformina<sup>4</sup>.



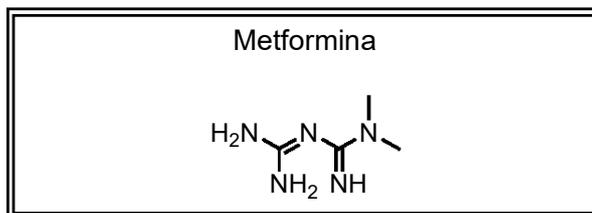
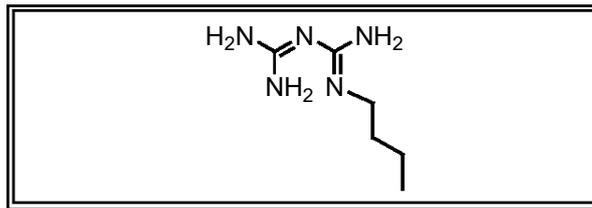


Tabla 2. Clasificación de las biguanidas

El mecanismo de acción fundamental es la inhibición de la gluconeogénesis hepática y el incremento de la glucólisis anaeróbica, con la consiguiente elevación de alanina, glicerol y ácido láctico. Otro mecanismo implicado es la disminución de la absorción intestinal de glucosa.

La metformina se administra por vía oral, se absorbe en el intestino delgado. Su  $V_{1/2}$  es de 1.3 - 4.5 horas. El fármaco no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios por la orina.

Dentro de los efectos adversos los más frecuentes son de tipo gastrointestinal (20 % de los pacientes), estos incluyen diarreas (30%), náuseas, vómitos, anorexia y sabor metálico. El efecto adverso de mayor riesgo es la acidosis láctica, que alcanza una mortalidad de hasta el 50 %<sup>4</sup>.

#### **Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasas:**

Dentro de este grupo se encuentran el miglitol y la acarbosa<sup>4</sup>.

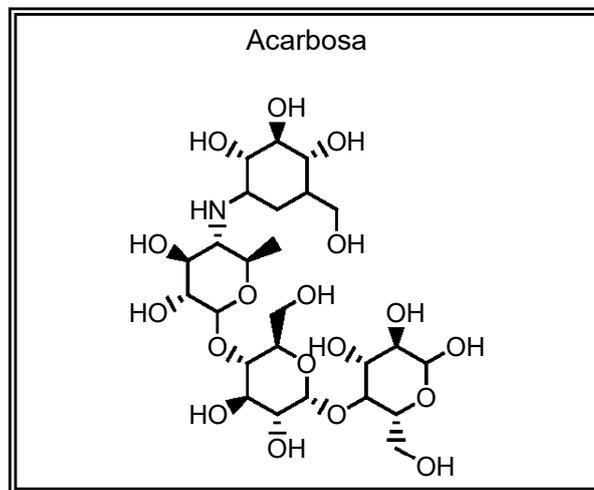
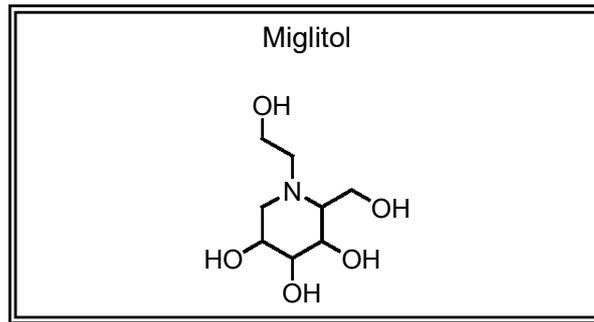


Tabla 3. Clasificación de las  $\alpha$ -glucosidasas

El mecanismo de acción fundamental es la inhibición reversible y competitiva de las  $\alpha$ -glucosidasas en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, produciendo el retraso en la absorción de los hidratos de carbono complejos, con la consiguiente reducción del pico máximo de glucemia postprandial. Su utilización es más eficaz cuando se realiza conjuntamente a una dieta rica en fibras y reducido en glucosa y sacarosa.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen mala absorción, flatulencia, meteorismo (21-32%), cuando se administra como monodroga no se presenta hipoglucemia.

Constituyen contraindicaciones para su utilización las enfermedades intestinales crónicas, el embarazo, lactancia, cirrosis hepática, insuficiencia renal con niveles de creatinina superiores a 2 mg/dl<sup>4</sup>.

**Tiazolidinedionas:**

Dentro de este grupo se encuentran la troglitazona, la pioglitazona y la ciglitazona, la primera fue retirada del mercado por sus efectos hepatotóxicos<sup>4</sup>.

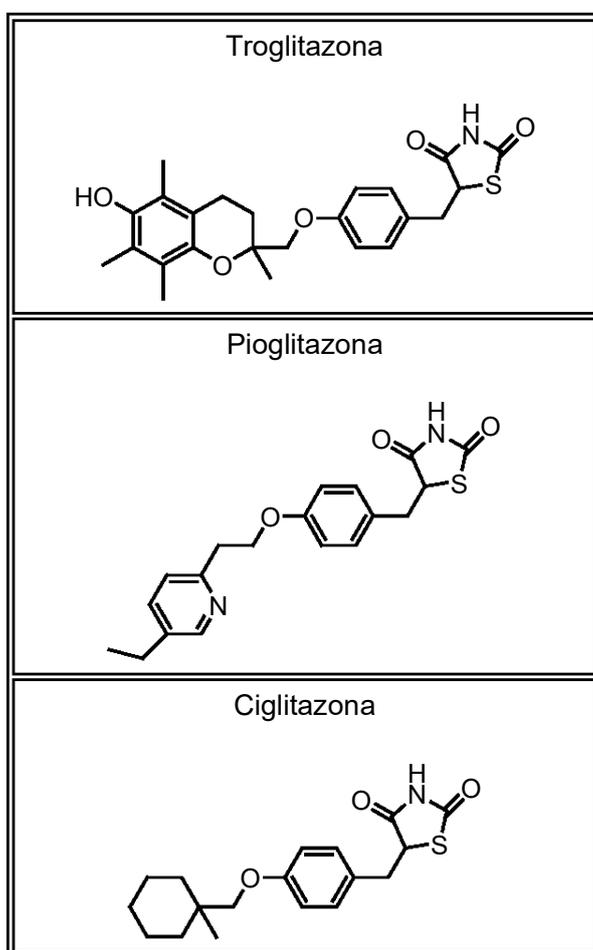


Tabla 4. Clasificación de las tiazolidinedionas

El mecanismo de acción de estos fármacos se lleva a cabo mediante la unión al subtipo g del receptor nuclear de proliferación activado por peroxisomas (PPARg), produciendo de esta manera un aumento en la transcripción de genes de las enzimas que normalmente son inducidas por la insulina. Esta acción se lleva a cabo fundamentalmente en el tejido muscular y graso, todo esto se traduce en un aumento de la utilización periférica de glucosa. Otro mecanismo descrito es la inhibición de la gluconeogénesis hepática.

La vía de administración es oral, circulan unidas a proteínas, principalmente (99 %) albúmina plasmática, y se metabolizan por conjugación en sulfoconjugados, ácido glucurónico y quinonas. Se excreta fundamentalmente por vía biliar, por lo cual no se altera con la insuficiencia renal.

Se asocia la troglitazona con daño hepatocelular leve en un 2%, otros efectos adversos son las molestias gastrointestinales, reducción ligera de los niveles de hemoglobina, cardiomegalia sin hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>4,8</sup>.

Los productos naturales son la fuente de importantes fármacos que sirven para tratar enfermedades, así como salvar vidas. Son compuestos formados esencialmente por carbono, obtenidos de flora, fauna, tierra, etc., y que generalmente poseen muy diversas e interesantes propiedades.

Los terpenos forman una amplísima y diversa familia de sustancias naturales.

## **2.5. Terpenos.**

Se encuentran en la mayoría de los organismos, pero constituyen el grupo más abundante de los aceites vegetales, de hecho son los responsables de los aromas y sabores específicos de las plantas, mientras mayor sea la cantidad de oxígeno en la molécula, mayor será su aroma.

## **2.6. Clasificación de terpenos.**

Los productos naturales juegan un papel inigualable en todos los organismos vivos. Los terpenos, compuestos con cualidades estructurales y de bioactividad

comúnmente destacables, se caracterizan por estar formados por múltiplos de unidades de isopreno; el cual posee 5 átomos de carbono. De acuerdo a esta característica, son clasificados por su número de unidades isoprenílicas<sup>6</sup>:

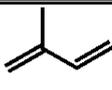
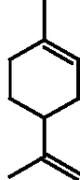
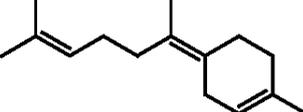
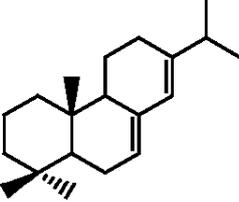
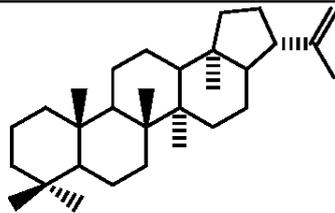
Hemiterpenos	(5 C)	 isopreno
Monoterpenos	(10 C)	 limonelo
Sesquiterpenos	(15 C)	 bisaboleno
Diterpenos	(20 C)	 (-)-abietadieno
Sesterpenos	(25 C)	Muy raros
Triterpenos	(30 C)	 hopaeno
Tetraterpenos	(40 C)	Carotenos y Xantofilas

Tabla 5. Clasificación de los terpenos

## 2.7. Sesquiterpenos (15 C).

Son un amplio grupo de terpenoides que presenta más de 200 estructuras cíclicas diferentes; la ciclación del pirofosfato de farnesilo, ocurre mediante la intervención de las monoterpenosintetasas y en este grupo de productos naturales son frecuentes las excepciones a la regla de unión cabeza-cola; los cinco carbonos y el doble enlace adicional permiten un aumento de la flexibilidad de la cadena y la formación de un mayor número de estructuras esqueléticas; muchos de estos sesquiterpenos tienen funciones de defensa en plantas y alguna sesquiterpenosintetasas son capaces de dar lugar a más de 25 productos diferentes<sup>6</sup>.

Las especies de *Asteraceae* que existen en la naturaleza y que constituyen fuentes naturales potenciales de componentes bioactivos ha motivado en las últimas décadas el interés en estudiar estos organismos. Una de estas es el *Psacalium decompositum*, muy empleada en la medicina tradicional mexicana.

## **2.8. *Psacalium decompositum*.**

### **2.8.1. Nombre(s) común(es).**

Matarique, Matariqui, Pitcáwi (tarahumara)<sup>7</sup>.

### **2.8.2. Sinonimias.**

*Cacalia decomposita* A. Gray, *Odontotrichum decompositum* (A. Gray) Rydb<sup>7</sup>.

### **2.8.3. Estatus.**

Recientemente esta especie no es considerada como amenazada, aunque encuestas en la región norte del país señalan que es una especie cuya abundancia se ha reducido notablemente.

### **2.8.4. Descripción.**

Hierba de 30 cm a 1.6 metros de altura, los tallos son casi leñosos, densamente pilosos o hirsutos en la base, pelos cafés. Las hojas basales simples, alternas en roseta, suborbiculares, de hasta 40 cm de largo, de consistencia coriácea, hirsutas, con el margen profundamente lobado, base peltada, con pecíolo largo. Las hojas caulinares subpeltadas, más pequeñas que las basales. La inflorescencia posee de 10 a 24 flores, con pedúnculos de hasta 2 cm de largo, con el involucre campanulado, brácteas pilosas y receptáculo plano. Las flores son hermafroditas, corola simpétala, de color crema a café, estambres 5, ovario ínfero. Los aquenios son elipsoides, de 3 a 6 mm de largo, vilano de cerdas color blanco. Posee un rizoma fibroso grueso.

#### **2.8.5. Usos Medicinales.**

Las plantas del genero *Psacallium*, particularmente la especie *P. decompositum*, son usadas en los E.U.A., México y partes de Centro América, usualmente en la forma de decocción acuosa para el tratamiento de una variedad de dolencias, incluyendo la diabetes.

*P. decompositum* es usado por los grupos indígenas en México:

- El grupo indígena Tarahumara del estado de Sonora usa la decocción de la raíz para tratar la diabetes melitus y el reumatismo.
- El grupo indígena Yaqui del estado de Sonora usa la planta para tratar el dolor reumático y ulceraciones de la piel.
- El grupo indígena Pima del estado de Sonora y Chihuahua utilizan extracciones de agua caliente para tratar resfriados y poco apetito en gente débil.<sup>7</sup>

También se ha reportado que la parte aérea es utilizada para curar reumatismo, tumores, úlceras, fiebre, infecciones de la piel, dolor de dientes, diabetes, enfermedades renales dolores gastrointestinales y reumáticos. La raíz en té se usa contra la malaria, la fiebre, la diabetes, tumores, úlceras, reumatismo,

enfermedades renales, infecciones de la piel y dolor de dientes. Las raíces machacadas se usan para tratar las mordidas de serpientes, así como para el dolor de dientes, colocando un pedazo de raíz en la pieza con caries.

#### **2.8.6. Hábitat.**

Esta planta se distribuye en zonas montañosas; sin embargo, es más conocida en la Sierra Madre Occidental y en el centro del país. Especie originaria de México, habita en clima semiseco entre los 1950 y los 2050 msnm. Planta silvestre terrestre en asociación con bosque de pino-encino y otras latifoliadas.

#### **2.8.7. Manejo.**

La sobreexplotación de la especie que se encuentra en el estado de Chihuahua casi la ha extinguido. Por esta razón, en años recientes se ha aumentado el uso de la especie del centro de México, aunque ésta no se considera tan efectiva como la del norte.

#### **2.8.8. Aprovechamiento.**

La recolecta se efectúa directamente en campo. En la región norte del país existen acopiadores que "ranchean" o colectan a través de puestos volantes en las regiones serranas. Estos acopiadores venden la producción a agentes de empresas transnacionales que comercializan el producto, principalmente en E.U.A.

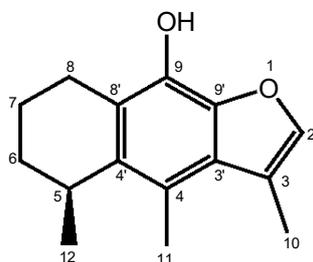
#### **2.8.9. Comercialización.**

Las raíces frescas medicinales de mayor demanda o más vendidas en el Mercado de Sonora, (México D.F.) son las de matarique, (*P. decompositum*).

Durante los estudios tendientes a la determinación estructural de los constituyentes químicos de las raíces de algunas plantas mexicanas de la familia *Compositae*, han sido examinados numerosos extractos.

Del extracto hexánico de las raíces se han aislado y caracterizado más de diez componentes, de los más abundantes es el cacalol. La 3-hidroxycacalólida no es tan abundante.<sup>7</sup>

## 2.9. Cacalol.



El cacalol es un sesquiterpeno furanoeremofilano que se distingue de otros sesquiterpenos por la presencia del anillo del furano unido al tetrahidronaftaleno junto con tres grupos metilo en los carbonos tres, cuatro, y cinco.

Fue aislado por primera vez por J. Romo y P. Joseph-Nathan<sup>9</sup> de las raíces de la planta *P. decompositum*.

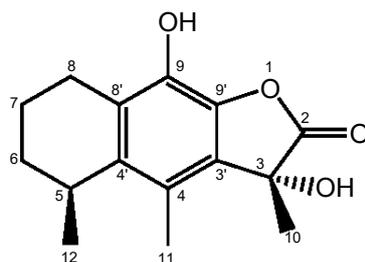
Es el principal miembro de un grupo de tetrahidrofuranos aislados de esta raíz.

El cacalol constituye uno de los metabolitos secundarios más abundantes del extracto hexánico. Se obtiene de su fuente natural en forma de cristales ligeramente amarillo con un punto de fusión 92-94 °C. Su rotación específica es  $[\alpha]_{D}^{20} +10^{\circ}$ .

Con respecto a la actividad farmacológica del cacalol, se conoce su pronunciada actividad antioxidante<sup>11,12</sup> e inhibidor del transporte de electrones y la fosforilación en cloroplastos de plantas<sup>13</sup>. El cacalol y algunos de sus derivados muestran un débil efecto antibacterial y antifúngico en una siembra en agar<sup>14</sup>.

Recientemente un grupo de investigadores estadounidenses confirmó que el sesquiterpeno cacalol, tiene acción hipoglucemiante. Además, ellos aislaron una lactona en pequeñas cantidades de las raíces, a la cual también le atribuyeron actividad hipoglucemiante<sup>15,16</sup>.

## 2.10. 3-Hidroxicacalólida.



La 3-hidroxicacalólida es un eremofilanólido, un metabolito que forma parte de las raíces de la planta *P. decompositum*. Fue aislado recientemente por el grupo de trabajo de Wayne D. Inman, Raymond Cooper y colaboradores<sup>15,16</sup> de un extracto acuoso, y describen que esta lactona exhibe actividad hipoglucemiante o anti diabética en mamíferos.

Para continuar con nuestros estudios sobre estos compuestos, y para comprobar la acción hipoglucémiante de esta lactona, en el presente trabajo se describen los resultados de las transformaciones químicas realizadas sobre el cacalol, obtenido de su fuente natural, para obtener la 3-hidroxicacalólida mediante una vía semisintética, en mayor cantidad y probar su actividad en un modelo biológico.

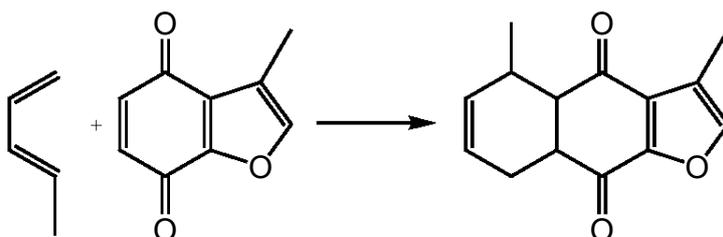
### **2.11. Antecedentes Sintéticos.**

La primer síntesis del cacalol fue efectuada por H. Kakisawa, Y. Inouye y J. Romo<sup>17</sup>.

Se han reportado varias síntesis totales del cacalol, mismas que a continuación se listan con base en la reacción estratégica principal.

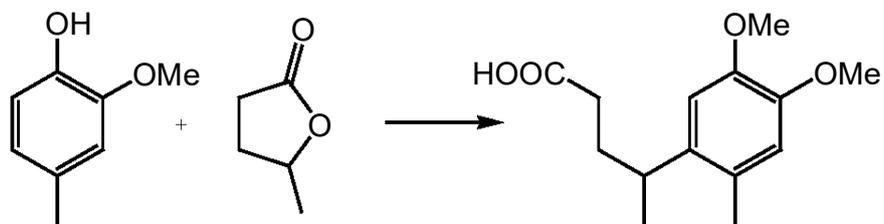
#### **Reacción de Diles-Alder.**

H. Kakisawa, Y. Inouye y J. Romo<sup>17</sup> (1969).

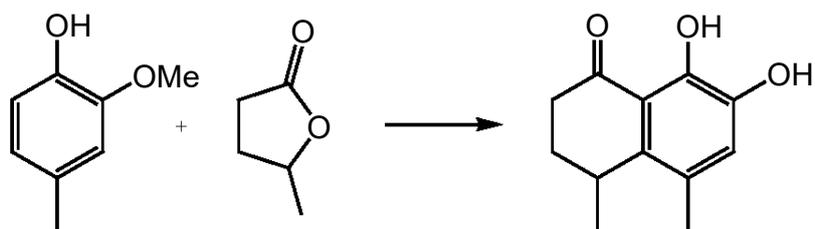


### Reacción de Friedel-Crafts.

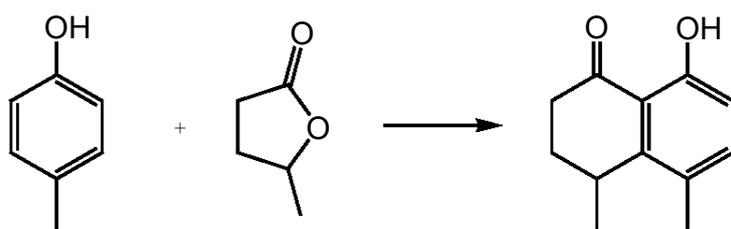
Yoshinobu Inouye, Yuji Uchida y Hiroshi Kakisawa<sup>18, 19</sup> (1975, 1977).



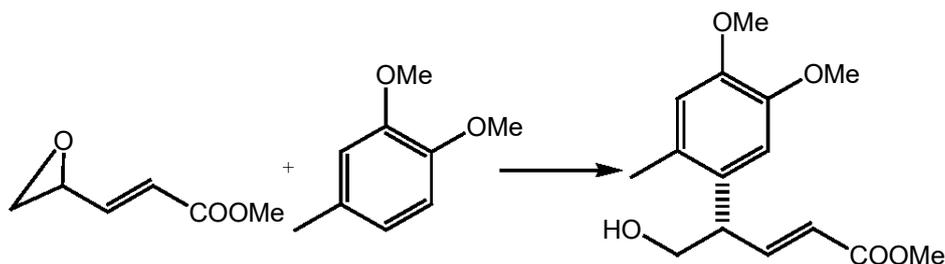
Francisco Yuste y Fernando Walls<sup>20</sup> (1976).



John W. Huffman y Rajamanickman Pandian<sup>21</sup> (1979).

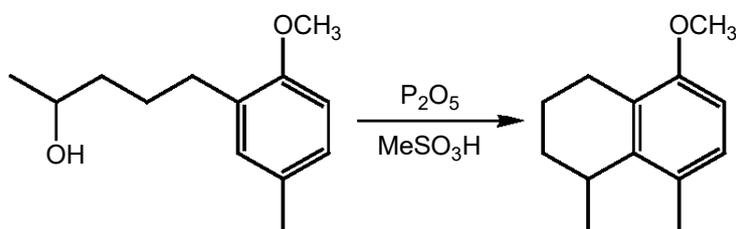
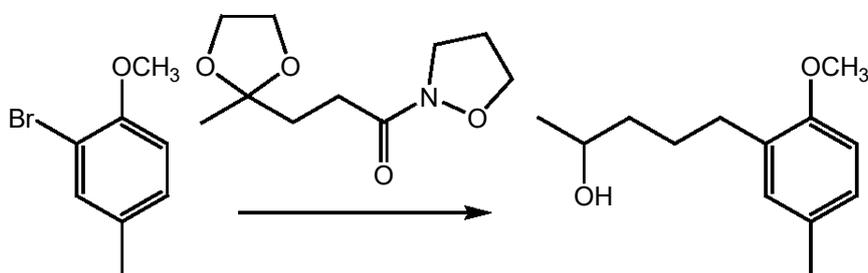


Shin Tanikawa, Machiko Ono y Hiroyuki Akita<sup>22</sup> (2005).



### Estrategia Alquilación-Ciclización.

A. W. Garofalo, J. Litvak, L. Wang, I. Dubenko, R. Cooper y D. E. Bierer<sup>23</sup> (1999).



Aún no se ha reportado en la literatura alguna síntesis total ni parcial de la 3-hidroxicalólida. Pero si se han descrito síntesis totales y parciales de otros derivados del cacalol<sup>24, 25</sup>.

Existen descritas seis síntesis totales del cacalol. Wayne D. Inman, Raymond Cooper y colaboradores<sup>15,16</sup> describen un derivado del cacalol que posee mayor actividad hipoglucemiante. Ya que el cacalol se puede obtener mediante la forma natural y sintética; entonces es posible proponer una ruta semisintética para preparar la 3-hidroxicalólida que posee actividad hipoglucemiante.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

#### **3.1. Hipótesis del trabajo.**

La 3-Hidroxicacalólida obtenida de fuente natural y de forma semisintética posee actividad hipoglucemiante.

#### **3.2. Objetivo General.**

Diseñar un protocolo experimental para preparar la 3-Hidroxicacalólida, mediante una ruta sintética a partir del metabolito cacalol, aislado de su fuente natural (*Psacalium decompositum*) y evaluar su efecto biológico.

#### **3.3. Objetivos Particulares.**

- Preparar la epi-3-Hidroxicacalólida, así como la Radulifolina B, mediante una ruta sintética a partir del metabolito cacalol.
- Identificar, caracterizar y determinar las propiedades físicas de la 3-Hidroxicacalólida, la epi-3-Hidroxicacalólida y la Radulifolina B, así como sus materias primas e intermediarios empleando técnicas espectroscópicas y espectrométricas.
- Confirmar la actividad hipoglucemiante de la 3-Hidroxicacalólida y determinar si inhibe la peroxidación de lípidos

## **4. METODOLOGÍA.**

El desarrollo experimental de esta tesis comprende dos partes: la química, que describe la metodología empleada para sintetizar la 3-hidroxicacalólida; y la biológica, que describe la metodología empleada para la evaluación del efecto hipoglucemiante de la 3-hidroxicacalólida.

### **4.1. Parte Química.**

#### **4.1.1. Separación del metabolito cacalol de las raíces del *Psacalium decompositum*.**

Del extracto hexánico de las raíces de la planta *Psacalium decompositum* se separó por cromatografía en columna el compuesto cacalol (1).

#### **4.1.2. Síntesis de la 3-hidroxicacalólida.**

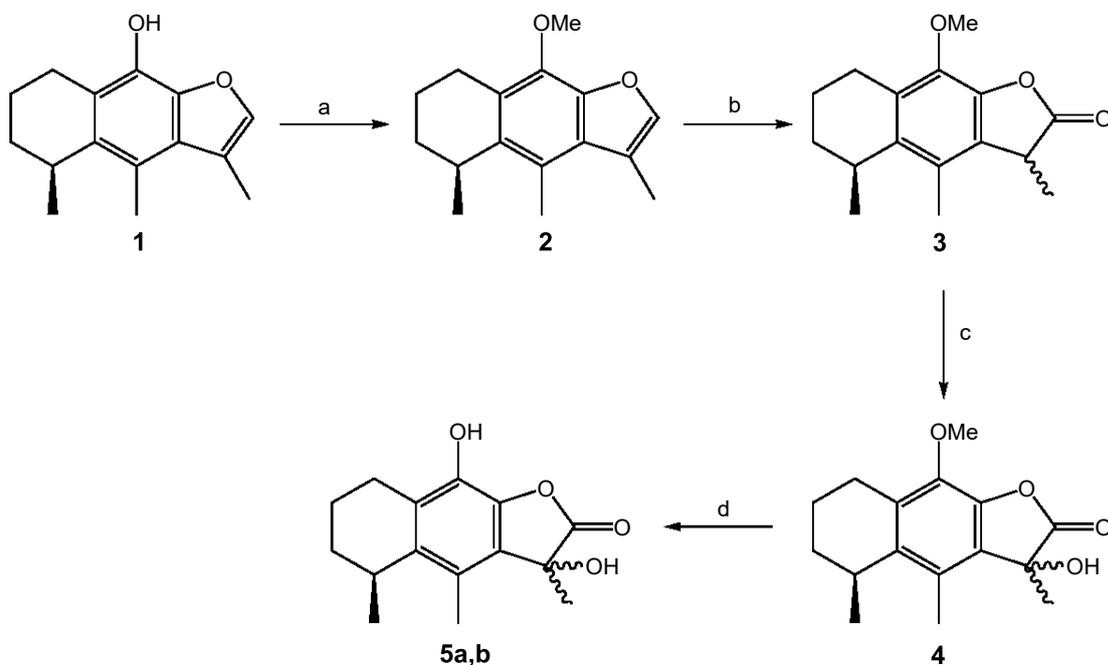
Para la síntesis de la 3-hidroxicacalólida se siguieron las secuencias sintéticas que se muestran en los esquemas I, II y III.

En la ruta I se protege el cacalol 1 mediante una metilación del OH, pero el paso final de la síntesis, la desprotección del metoxilo, nos presentó problemas, por lo cual se debió utilizar una segunda ruta, usando como grupo protector el grupo bencilo,<sup>32, 33</sup> ya que la desprotección de este grupo en el paso final sería más cómoda.

La ruta III se debió a la presencia de diastereoselectividad en la reacción de hidroxialquilación. Por lo cual en esta tercer ruta se utilizó un tercer grupo protector (TBDMS).

Más adelante en la discusión de resultados, se presenta de manera mas detallada cada una de las rutas seguidas, así como el efecto de diastereoselectividad.

**Esquema I.** Secuencia sintética seguida para preparar la 3-hidroxicacalólida (**5a**) y epi-3-hidroxicacalólida (**5b**).

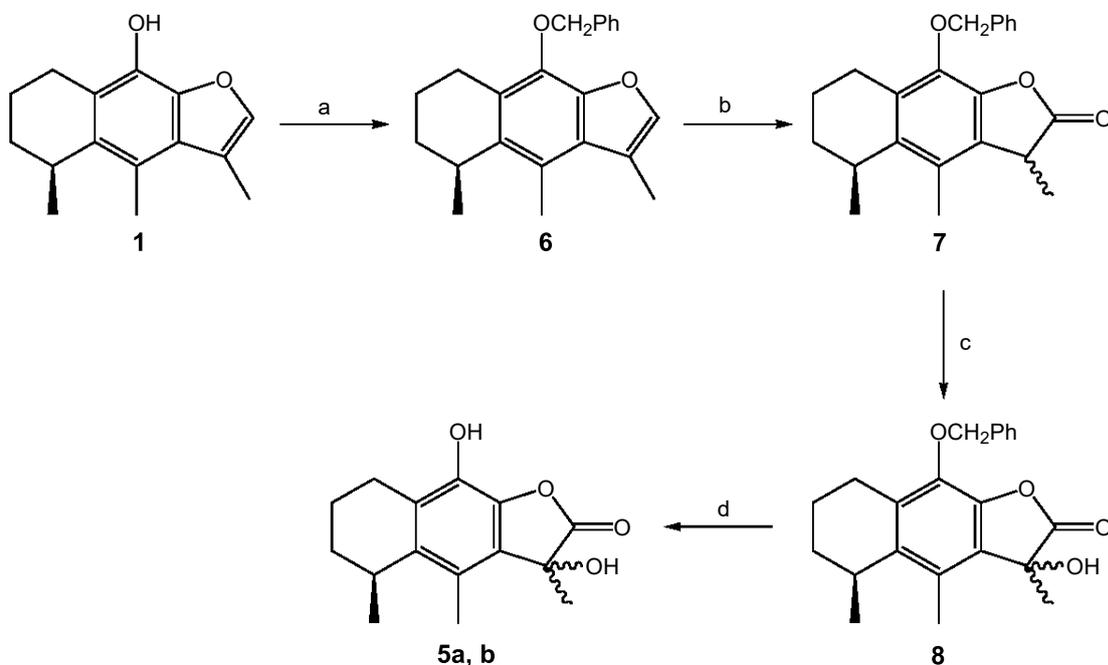


(a)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; (b) *m*CPBA,  $\text{AcOEt}$ ; (c) Sulfoniloxaziridina; (d) (A)  $\text{BBr}_3$ ; (B)  $\text{EtSH}$

Se partió del cacalol (**1**), el cual se hizo reaccionar con una mezcla etérea de diazometano, generando el compuesto metoxicacalol (**2**)<sup>9</sup>. Al compuesto (**2**) se le oxida el anillo del furano con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA) en acetato de etilo, dando lugar a una lactona- $\beta,\gamma$ -insaturada<sup>10</sup>. La lactona formada (**3**), posee protones alfa al carbonilo, los cuales se extraen fácilmente por medio de una base, se formó *in situ* con hexametildisilazano y butilitio. Se obtiene un carbanión en la posición tres, el cual reaccionará con la sulfoniloxaziridina (**c**), para dar el compuesto (**4**). La desmetilación del grupo metoxilo se llevó a cabo mediante dos maneras:

- A) El compuesto (**4**) se hizo reaccionar con una solución [1M] de  $\text{BBr}_3$  en diclorometano.
- B) El compuesto (**4**) se hizo reaccionar con una solución de  $\text{EtSH}$  en dimetilformamida (DMF).

**Esquema II.** Secuencia sintética seguida para preparar la 3-hidroxicacalólida (**5a**) y epi-3-hidroxicacalólida (**5b**).

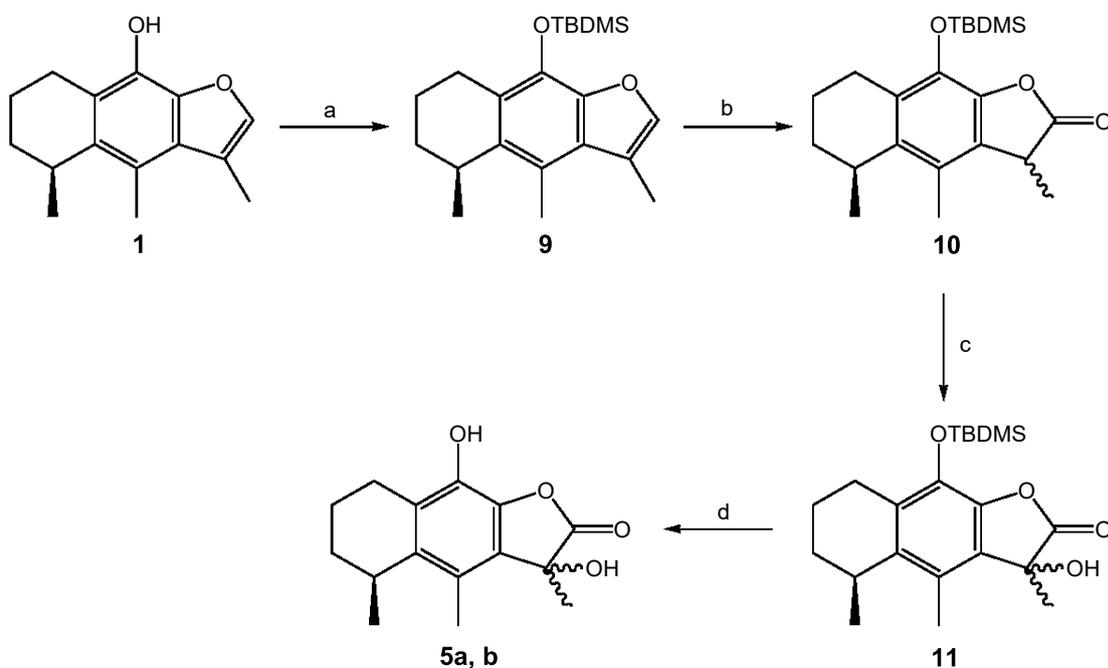


(a) NaH, BrCH<sub>2</sub>Ph; (b) mCPBA, AcOEt; (c) Sulfoniloxaziridina; (d) H<sub>2</sub>/Pd 10%

Se partió del cacalol (**1**), el cual reacciona con hidruro de sodio, generando la **sal** correspondiente, la cual por medio de una sustitución nucleofílica con el bromuro de bencilo se obtendrá el bencilcacalol (**6**).<sup>32, 33</sup> Posteriormente, se continúa con la ruta antes utilizada de oxidación del anillo de furano, utilizando como agente oxidante el *m*CPBA en acetato de etilo, dando lugar a una nueva lactona-β,γ-insaturada (**7**)<sup>10</sup>. La lactona tiene igualmente protones alfa al carbonilo en la posición once, los cuales se extraen de la misma manera que la lactona (**3**), obteniendo el carbanión correspondiente el cual reaccionará con la sulfoniloxaziridina, introduciendo un grupo OH en la posición tres (**8**).

El compuesto (**8**) se somete a una hidrogenación con Pd/C 10%<sup>34</sup> para reducir el grupo bencilo unido al oxígeno del anillo aromático y obtener la 3-hidroxicacalólida (**5a**).

**Esquema III.** Secuencia sintética seguida para preparar la 3-hidroxicacalólida (**5a**) y epi-3-hidroxicacalólida (**5b**).



(a) Im, TBDMSCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh.; (b) *m*CPBA, AcOEt; (c) Sulfoniloxaziridina; (d) KF / tBuBr, DMF

Se partió del cacalol (**1**), el cual reacciona con imidazol y cloruro de terbutil-dimetil-silil (TBDMSCl), en diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) anhidro, para la obtención del derivado de cacalol (**9**)<sup>35</sup>. Posteriormente, se continua con la ruta antes utilizada de oxidación del anillo de furano, utilizando como agente oxidante el *m*CPBA en acetato de etilo generando la lactona- $\beta,\gamma$ -insaturada (**10**)<sup>10</sup>. La lactona, tiene igualmente protones alfa al carbonilo en la posición once los cuales se extraen de la misma manera que la lactona (**3**), obteniendo el carbanión correspondiente, el cual reaccionará con la sulfoniloxaziridina introduciendo un grupo OH en la posición tres (**11**).

La ruptura del grupo silano se lleva a cabo con una solución de bromuro de terbutilo al 48% y fluoruro de potasio anhidro en DMF para obtener la 3-hidroxicacalólida (**5**)<sup>36</sup>.

## **4.2. Parte Biológica.**

La parte biológica de este trabajo se realizó en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM.

Las condiciones de laboratorio fueron un fotoperíodo de 12h luz /12h oscuridad a una temperatura de 24-26 °C con libre acceso a agua y alimento Herlem P21 28% (condiciones estándar).

### **4.2.1. Determinación de la inhibición de la peroxidación de lípidos de cerebro de rata.**

#### **Determinación de MDA por el método de TBARS.**

El malondialdehído (MDA) es el marcador más extensamente empleado para medir la peroxidación de ácidos grasos en membranas celulares. El método se basa en la reacción de dos moléculas de ácido tiobarbitúrico (TBA) con una molécula de MDA con la consecuente eliminación de dos moléculas de agua. El producto de reacción es un cromógeno rosa que puede ser cuantificado espectrofotométricamente a una longitud de onda de 532 nm.<sup>38</sup>

#### **4.2.1.1. Preparación del homogeneizado de cerebro.**

Se anestesteció la rata con eter y se sacrificó por dislocación cervical. Posteriormente se extrajo el cerebro completo y se lavó con agua destilada para quitar restos de sangre. Una vez hecho esto se colocó en una solución buffer de fosfatos (SBF) [9.5 mM] pH 7.4 fría.

El cerebro se pesó y se le agregaron 10 mL de SBF por cada gramo de cerebro (10 mL/g). y se homogenizó durante 60 segundos.

Se llevó a centrifugar a 3000 rpm (0.8 g) durante 10 min y se recuperó el sobrenadante.

El contenido de proteínas se determinó por el método espectrofotométrico de UV a la longitud de onda  $^{280}/_{205}$  y el contenido se ajustó a 2.3529 mg/mL.<sup>39</sup>

#### **4.2.1.2. Técnica analítica para determinar la concentración de MDA inducido con FeSO<sub>4</sub> en homogenizado de cerebro.** <sup>40, 41</sup>

Se colocaron 425 µL del homogenizado (2.3529 mg/mL) en tubos eppendorf de 1.5 mL junto con 25 µL del compuesto a probar disuelto en DMSO.

Se llevo a Incubar 30 min a 37 °C con agitación y se agregaron 50 µL de FeSO<sub>4</sub> 100 µM (concentración final 10 µM) y se Incubaron durante 60 min a 37 °C con agitación.

Terminado el tiempo de incubación se agregaron 500 µL de reactivo TBA (acido tiobarbitúrico) y se llevo a un baño de hielo duurante 10 min.

Posteriormente se centrifugó 5 min a 10,000 rpm (9.3 g) a temperatura ambiente y se llevó nuevamente a incubar 30 min en baño de agua a 90 °C.

Se enfriaron los tubos en un baño de hielo y se destaparón para liberar la presión. Finalmente de mide la absorbancia a 540 nm en un lector de microplacas de ELISA.

#### **4.2.2. Determinación del efecto hipoglucémico en ratón.**

La evaluación del efecto hipoglucémico de la 3-hidroxicacalólida, se llevó a cabo en ratones hembra adultos de la cepa tac (sw), con peso promedio de 20 g.

Los grupos evaluados fueron:

1. Control negativo (n=10), ratones a los cuales se les administró el vehículo (DMSO / tween 0.5%, 1 : 10, v/v) por vía intraperitoneal.
2. Control positivo (n=5), ratones a los cuales se les administró glibenclamida a la dosis de 10 mg/Kg por vía intraperitoneal.
3. Ratones (n=5) a los cuales se les administró cacalol a una dosis de 50 mg/Kg de peso por vía intraperitoneal.
4. Ratones (n=10) a los cuales se les administró 3-hidroxicacalólida a una dosis de 50 mg/Kg de peso por vía intraperitoneal.

La glucosa se determinó en sangre antes y 1 h después de la administración de las sustancias, utilizando tiras reactivas ACCU-CHECK<sup>®</sup>. La muestra de sangre

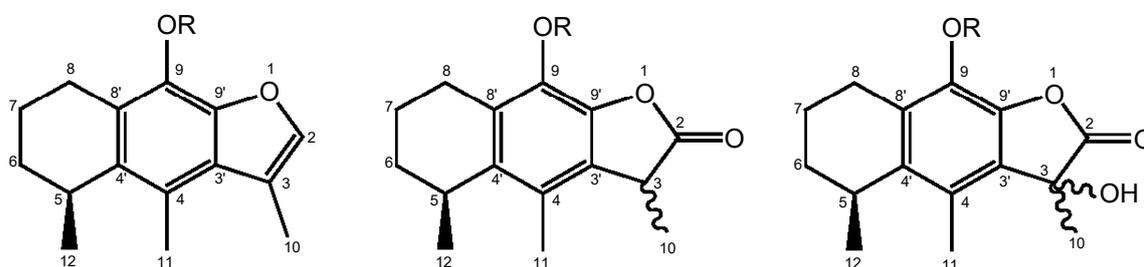
fue recolectada por corte de cola del animal, colocando una gota de sangre en la tira reactiva para ser cuantificada y registrar la lectura obtenida.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

Para mejor comprensión de los resultados obtenidos, este capítulo se divide en dos partes. Primeramente se abordará la parte química, donde se discutirá sobre los pormenores del trabajo sintético, los resultados obtenidos, así como las consideraciones más relevante derivadas del estudio detallado de la información proporcionada por los espectros de RMN, IR y EM, que permitieron la elucidación estructural de los intermediarios y del compuesto final sintetizado. Posteriormente se abordará la parte biológica con los resultados obtenidos de las pruebas hipoglucemiantes.

### **5.1. Parte Química.**

Para que la interpretación de los datos espectroscópicos se faciliten y se puedan presentar de una manera más clara, la materia prima e intermediarios se enumeran de la siguiente forma:



#### **5.1.1. Constantes Físicas y Rendimientos.**

Las constantes físicas y los rendimientos obtenidos de las materias primas, intermediarios y de la 3-hidroxicalólida se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6. Constantes físicas y rendimientos de los intermediarios de los 3-hidroxicacalólida.**

Compuesto	Formula	PM (g)	Rendimiento (%)	Edo. físico	p.f. (°C)	R.f.*
1	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	230.3		Sólido Amarillo	92 – 94 °C	0.818
2	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	244.33	85 %	Sólido Blanco	62 – 63 °C	0.815
3	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	260.33	77 %	Aceite Amarillo		0.578
4	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	276.33	53 %	Aceite Amarillo		0.289
6	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	320.42	76 %	Sólido Amarillo	79 – 81 °C	0.776
7	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	336.42	59 %	Aceite Incoloro		0.526
8	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	352.42	49 %	Sólido Blanco	134 – 138 °C	0.250
9	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> Si	344.56	95 %	Aceite Incoloro		0.921
10	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> Si	360.56	51 %	Sólido Blanco	68 – 70 °C	0.552
11	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> Si	376.56	50 %	Aceite Amarillo		0.447
5	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	262.3	92 %	Aceite Amarillo		0.131

\*R.f. Hex 90%-AcOEt 10%

### **5.1.2. Síntesis Química.**

Tanto el cacalol como sus derivados se caracterizan por tener un grupo metilo colocado en un centro estereogénico localizado en el anillo alifático de seis miembros y en posición alfa a un anillo aromático C-5.

El átomo de hidrógeno insertado en el centro estereogénico y los protones del grupo metileno vecino, presentan interacciones spin-spin en los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , originando patrones de acoplamiento del tipo ABX. Este hidrógeno, en todos los casos presenta multiplicidad adicional, debida a interacciones de spin con los hidrógenos del grupo metilo insertado en el mismo centro asimétrico.

Es posible observar adecuadamente este hidrógeno como una señal compleja, ya que además de las cuatro líneas que debe presentar como resultado de las interacciones con los protones AB, muestra las debidas a los átomos de hidrógeno del grupo metilo insertado en el centro asimétrico.<sup>28</sup>

#### **5.1.2.1. Obtención de las materias primas 1 y (c).**

##### **3,4,5-Trimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[f]benzofuran-9-ol (cacalol 1).**

La separación del cacalol procedió mediante el proceso de maceración con hexano de las raíces de *Psacalium decompositum*. Terminado el proceso de maceración se continuó con la purificación del extracto por cromatografía en columna obteniéndose un sólido ligeramente amarillo **1**. Se comprobó que era el cacalol por sus datos de RMN  $^1\text{H}$  donde se observaron las señales características correspondientes a sus tres grupos metilos C-10 (2.52 ppm, señal simple), C-11 (2.36 ppm, señal doble) y C-12 (1.18 ppm, señal doble).

##### **(±)-trans-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina (c).**

La obtención de **(c)** se llevó a cabo por medio de la reacción del cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC) con el N-bencilidenobencilsulfonamida con un rendimiento del 97%. La obtención del compuesto **(c)** se comprobó por los datos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$ , donde se observaron las señales aromáticas características esperadas.<sup>26</sup>

### **5.1.2.2. Obtención de los compuestos 2, 3 y 4.**

La preparación de los compuestos **2**, **3** y **4** se logró siguiendo la secuencia sintética mostrada en el esquema I.

Como uno de nuestros objetivos fue obtener la radulifolina B (**4**) por medio de una síntesis por relevo a partir de cacalol **1**, nuestro primer paso sintético fue la protección de **1** mediante una metilación con diazometano,<sup>9</sup> lo cual nos serviría a la vez en nuestro trabajo para darle mayor estabilidad a los intermediarios y de evitar reacciones laterales indeseadas, además de que **4** posee este grupo funcional. La reacción procedió de manera fácil y rápida y el compuesto **2** fue obtenido con un 85% de rendimiento. El cambio estructural se confirmó por los datos del espectro de RMN <sup>1</sup>H donde se observó la señal simple a 4.03 ppm que integró para 3H correspondientes al metilo del grupo metoxilo, se observan también una señal simple correspondiente al metilo del anillo aromático central C-11 (2.54 ppm) y dos señales dobles una para el metilo del anillo de furano C-10 (2.38 ppm, J = 1.5 Hz) y otra para el metilo en el carbono bencílico C-12 (1.19 ppm, J = 7.2 Hz). En IR se pudo notar la desaparición de la banda ancha en 3580 cm<sup>-1</sup> del grupo hidroxilo del fenol. La espectrometría de masas confirmó el peso molecular del compuesto con *m/z* de 244 (100%) que concuerda con la masa molecular esperada para **2**, además el ión de *m/z* 229 correspondió con la pérdida del metilo (M<sup>+</sup>-15).

Una vez obtenido el intermediario **2**, en el segundo paso éste se disolvió en acetato de etilo y se hizo reaccionar con un exceso de *m*CPBA como agente oxidante de la doble ligadura del anillo de furano. Se obtuvo el intermediario **3** con un rendimiento de 77%, un probable mecanismo de esta interesante reacción es mostrado en la figura 1, donde después de formarse el epóxido sobre el doble enlace externo. Éste puede sufrir una apertura catalizada por ácido y apoyada por uno de los pares libres del oxígeno del anillo dihidrofuránico, se forma el intermediario de reacción (**a**), el cual a través de un movimiento 1,2 de hidrógeno formaría la lactona regenerando el anillo aromático.

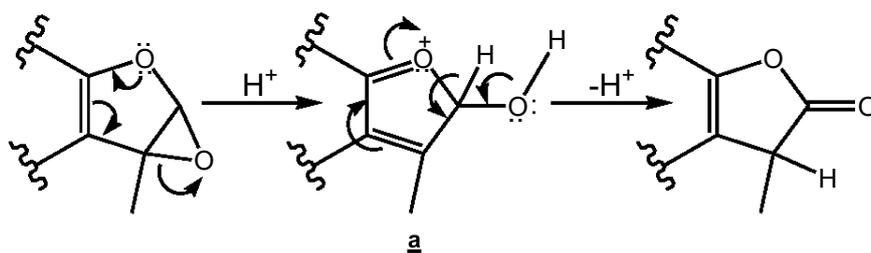


Figura 1. Mecanismo de reacción para la formación del intermediario **3**

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró la nueva señal doble de los hidrógenos del C-10 en 1.58 ppm (7.5 Hz), esto debido al cambio de hibridación del C-3 y dos cuartetos que están superpuestos en 3.65 ppm para el hidrógeno en el carbono alfa a la lactona, este cambio de desplazamientos en las señales es debido a el grupo carbonilo recién formado, y otra señal para C-11 en 2.2 ppm. El espectro de IR de **3** comprobó la presencia de una lactona  $\beta$ ,  $\gamma$ -insaturada debido a la banda característica del grupo C=O en  $1805\text{ cm}^{-1}$ . En espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado con  $m/z$  de 260.

El tercer paso sintético consistió en la formación de una base fuerte para realizar la desprotonación de la lactona en la posición C-3 para formar el anión correspondiente. Se utilizan diversas bases para la desprotonación de cetonas, ésteres y aldehídos. La base que se utilizó se preparó con facilidad combinando un alquil litio y la amina secundaria H-N(SiMe $_3$ ) $_2$ , en THF como disolvente.

Una vez extraído el protón, continúa la reacción introduciendo un grupo OH a C-3 mediante el ataque del carbanión al epóxido de la oxaziridina (**c**)<sup>26</sup>.

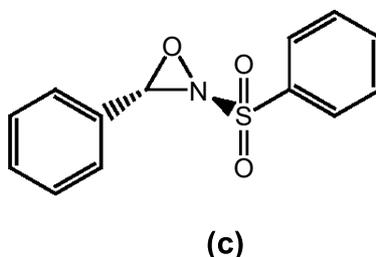


Figura 2. ( $\pm$ )-*trans*-2-(fenilsulfonyl)-3-feniloxaziridina (**c**)

Un posible mecanismo de esta hidroxialquilación se muestra en la figura 3, donde después del ataque del carbanión al oxígeno electrofílico de (**c**), éste sufre la apertura del anillo, y el oxígeno recién alquilado es expulsado del carbono bencílico al formarse una doble ligadura, que es apoyada en su formación por un par de electrones del nitrógeno.

La carga parcial positiva es posible debido al efecto inductivo electroatrayente que ejerce el grupo SO<sub>2</sub>Ph. Esta reacción generó el producto deseado con un rendimiento del 53%.

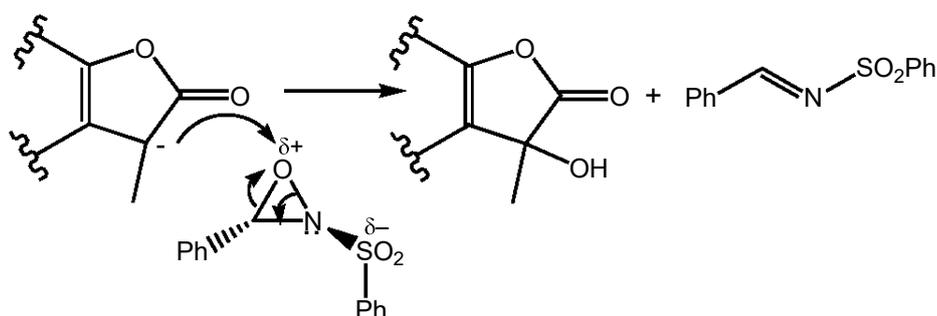


Figura 3. Mecanismo de reacción para la formación del intermediario 4

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observó la presencia de dos diastereoisómeros. El compuesto **4** posee dos centros estereogénicos en el cual el centro estereogénico de la posición C-5 está fijo, conserva la configuración [5S] del cacalol **1**. El centro quiral de la posición C-3 es el nuevo centro estereogénico, por lo tanto se tiene la presencia de un par de diastereoisómeros [5S,3S], [5S,3R]. Esto se observó mediante duplicidad en las señales esperadas (espectro 7). A fin de corroborar, la identificación del compuesto se realizó un experimento adicional, HETCOR, en el cual se observó claramente cómo las señales de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C están duplicadas y correlacionaron entre sí, por lo que se determinó que esta mezcla corresponde al par de diastereoisómeros.

Las señales de los metilos de las posiciones C-10 (1.77 ppm) y C-14 (2.37 ppm) nuevamente se vuelven a desplazar, pero ahora a campo bajo (no tan desplazados como en el espectro del compuesto **2**), esto por la presencia del grupo OH insertado en el C-3. En espectroscopía de IR se observaron dos bandas

características, la banda ancha corresponde al grupo OH en  $3426\text{ cm}^{-1}$  y la otra al grupo C=O en  $1813\text{ cm}^{-1}$ . En espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado con  $m/z$  de 276 y un pico base de  $m/z$  233 que corresponde a  $M^+ - 43$  característico en la fragmentación de éteres metílicos (figura 4).

Concluida la caracterización de **4**, cumplimos uno de los objetivos particulares de este proyecto, la síntesis por relevo de Radulifolina B a partir del cacalol **1**.

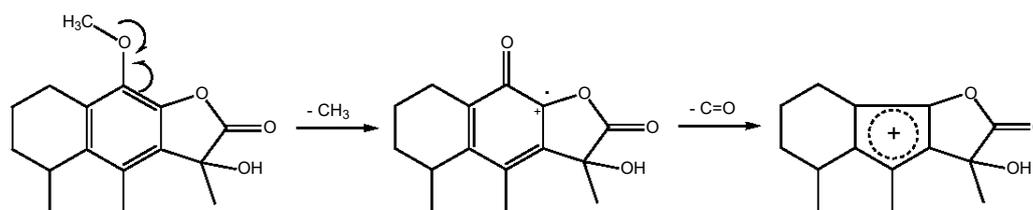


Figura 4. Mecanismo de fragmentación de los intermediarios **2-4**

La proporción diasterotópica de este intermediario **4** fue de 2 : 1, por lo que hubo diastereoselectividad en la reacción. Este hecho no era esperado, debido a que el centro estereogénico existente en la materia prima está en una posición remota. Decidimos entonces probar la reacción de hidroxialquilación con el inductor quiral (-)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (**d**), esperando se vea favoreciera la formación de un sólo diastereoisómero.

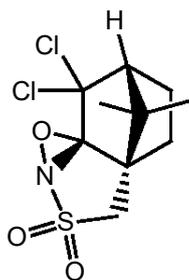


Figura 5 (-)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (**d**)

Sin embargo, nuevamente se observaron las señales duplicadas y sin cambio notable en la proporción de diastereoisómeros. Nuestro siguiente paso, para terminar la síntesis, nos presentó problemas en la desprotección del grupo metilo

del metoxilo, por lo que para poder realizar la síntesis por relevo de la 3-hidroxicacalólida **5a** y la epi-3-hidroxicacalólida **5b**, decidimos utilizar la secuencia sintética presentada anteriormente en el esquema II, donde el grupo protector es el grupo bencilo.<sup>32, 33</sup>

### 5.1.2.3. Obtención de los compuestos 6, 7 y 8.

La preparación de los compuestos **6**, **7** y **8** se logró siguiendo la secuencia mostrada en el esquema II.

Continuando con la síntesis por relevo a partir de cacalol **1**, la preparación de **6** como primer paso sintético procedió de manera fácil. Se utilizó THF seco para disolver el cacalol **1**, a la solución formada se le adicionó NaH 55% para formar la sal de sodio y posteriormente se adicionó el bromuro de bencilo, llevándose a cabo la sustitución nucleofílica.

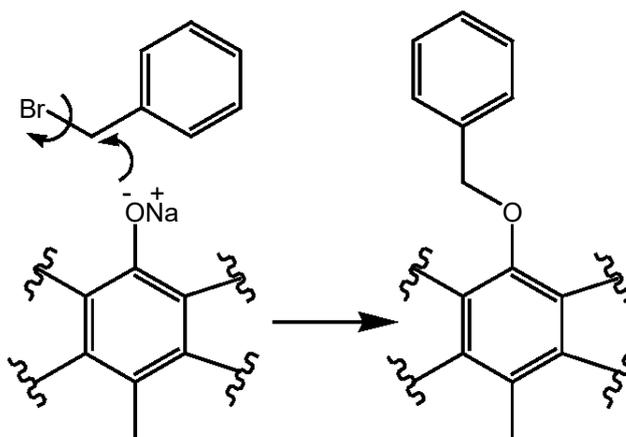


Figura 6. Mecanismo de reacción para la formación del intermediario **6**

El intermediario **6** se obtuvo en un 76% de rendimiento. El cambio estructural se confirmó por los datos del espectro de RMN <sup>1</sup>H, IR y masas. El análisis del espectro de IR presenta la desaparición de la banda ancha perteneciente al grupo OH del fenol. El espectro de RMN <sup>1</sup>H para el compuesto **6** mostró las señales esperadas para el nuevo grupo protector 5.28 ppm, una señal AB que integra para 2 H correspondiente al metileno del grupo bencilo y desplazada a campos bajos

por la cercanía con el oxígeno. Las señales aromáticas se hicieron evidentes en la región del espectro de 7.29 – 7.51 ppm, las señales de los metilos se observan de forma similar a los desplazamientos químicos para el compuesto **2** una señal simple para C-11 (2.55 ppm) y las señales dobles para C-10 (2.39 ppm) y C-12 (1.18 ppm). El espectro de masas mostró la presencia del ión molecular con una relación  $m/z$  de 320 y el pico base de 229 que corresponde al fragmento  $M^+ - 91$  característica de la pérdida del fragmento bencílico (figura 7).

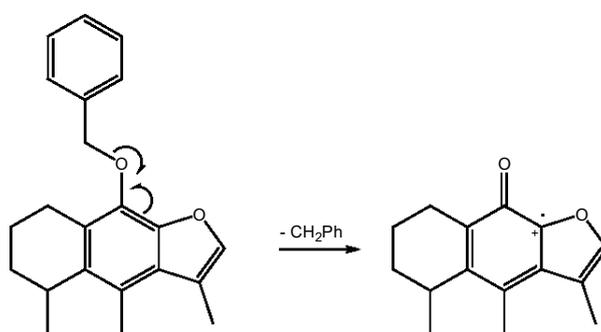


Figura 7. Mecanismo de fragmentación de los intermediarios **6-8**

La preparación del intermediario **7** se llevó a cabo de la misma manera que se preparó **3**, el compuesto **7** se disolvió en acetato de etilo y se hizo reaccionar con *m*CPBA como agente oxidante. El rendimiento de esta reacción es del 59%. El mecanismo de esta reacción es el mismo que ocurre para la formación del intermediario **3**.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró 2 señales simples características que integran para 3 H, cada una correspondientes a los metilos del anillo aromático central C-11 (2.23 ppm) y del metilo localizado en el carbono alfa al carbonilo C-10 (1.61 ppm). Estas se desplazan a campo alto debido al efecto desactivante del grupo carbonilo recién formado y al cambio de hibridación en C-3. Una tercer señal doble que integra para 3 H se observó a un desplazamiento de 1.15 ppm correspondiente al metilo secundario localizado en el carbono bencílico C-5. El espectro de IR de **7** comprobó la presencia de una lactona  $\beta$ ,  $\gamma$ -insaturada, observándose la banda

característica del grupo C=O en  $1804\text{ cm}^{-1}$ . En espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado con  $m/z$  de 336.

La extracción del protón alfa al carbonilo, o desprotonación en C-3 del intermediario **7**, por medio de la base formada con BuLi y  $\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$ , para generar el carbanión en C-3, y posteriormente introducir el grupo OH utilizando la oxaziridina (**c**), dio origen al compuesto **8** con un rendimiento de 49%. El mecanismo de reacción es el mismo descrito en la secuencia sintética anterior, en donde el oxígeno parcialmente positivo de la oxaziridina sufre el ataque del anión, abriéndose el epóxido e introduciendo el grupo OH en C-3, figura 3. El análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de este diastereoisómero mostró nuevamente duplicidad de las señales, pero en esta ocasión la proporción diastereotópica fue diferente 5 : 1, por lo cual se creyó a primera vista, que esto podría ser originado por un aumento de volumen al haber cambiado el grupo metilo por bencilo, o bien a un factor estereoelectrónico, el cual debería de favorecer una conformación que diera origen a la diastereoselectividad lograda. Esta conformación preferida podría ser generada *a priori* por una atracción electrónica de un par solitario del oxígeno de la lactona unido a C-9' sobre uno de los hidrógenos bencílicos de acuerdo con la figura 8.

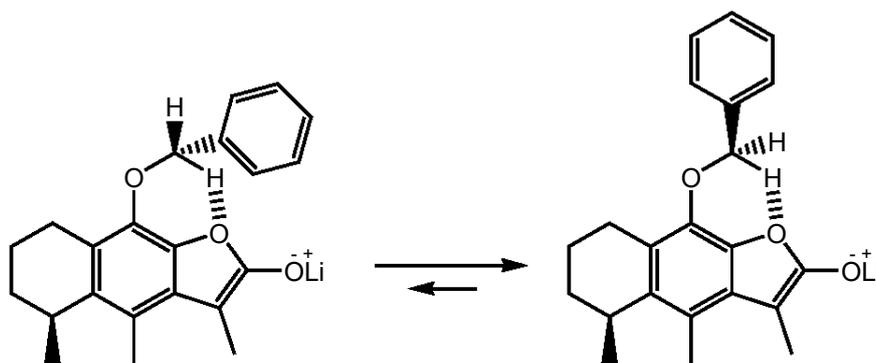


Figura 8. Posible conformación, la cual favorece la diastereoselectividad.

Nuevamente las señales de los metilos de las posiciones C-10 (1.78 ppm) y C-11 (2.38 ppm) se desplazan pero ahora a campo bajo, ésto por la presencia del grupo OH adicionado al C-3. La espectroscopía de IR muestra una banda ancha

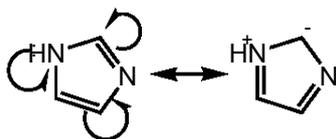
características del grupo OH recién adicionado en  $3433\text{ cm}^{-1}$  y la banda del grupo C=O en  $1813\text{ cm}^{-1}$  de la lactona  $\beta, \gamma$ -insaturada. En espectrometría de masas se observó el ión molecular con  $m/z$  de 352, correspondiente al peso molecular del compuesto esperado.

#### **5.1.2.4. Obtención de los compuestos 9, 10 y 11.**

La preparación de los derivados **9**, **10** y **11** se logró siguiendo la secuencia sintética mostrada en el esquema III.

Como la protección del producto natural **1** con un grupo más voluminoso, como lo fue el grupo bencilo, presentó mejores resultados que la protección inicial con el grupo metilo, se supuso que protegiendo con un grupo de mayor tamaño que el bencilo podríamos esperar un aumento en la proporción diasterotópica antes obtenida, por lo cual se decidió utilizar en esta ocasión el grupo terbutildimetilsilano (TBDMS) como protector de **1**, para reafirmar o derribar esta hipótesis.

Continuando con la síntesis por relevo a partir de cacalol **1**, la obtención del compuesto **9** se realizó tomando como base las técnicas descritas para protección de fenoles, formando éteres de silicio.<sup>35</sup> Para lo cual el compuesto aislado **1** se disolvió junto con imidazol, el cual actúa como base, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y un exceso de cloruro de terbutildimetilsilano. La mezcla cruda de reacción mostró tres productos en la ccf, por lo cual la purificación se llevó a cabo de manera sencilla y obteniéndose un rendimiento del 95%. El mecanismo de reacción se observa en la figura 9, donde el imidazol actúa como base neutralizando el HCl formado cuando se lleva a cabo la sustitución nucleofílica.



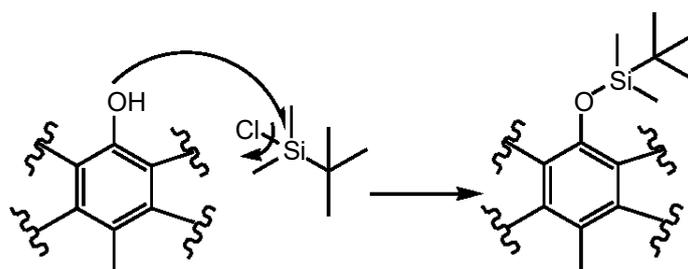


Figura 9. Mecanismo de reacción para la formación del intermediario **9**

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró tres señales simples muy protegidas por la cercanía con el átomo de silicio: una señal a 1.04 ppm que integra para 9 H y dos señales más a 0.2 y 0.25 ppm que integran para 3 H cada una, respectivamente, todas pertenecientes al grupo TBDMS. Además se aprecian las señales características de los tres metilos presentes en la molécula para C-11 (2.52 ppm) y las señales dobles para C-10 (2.37 ppm) y C-12 (1.18 ppm). En espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado con  $m/z$  344, y un pico base con  $m/z$  287 que corresponde a  $\text{M}^+ - 57$  (figura 10).

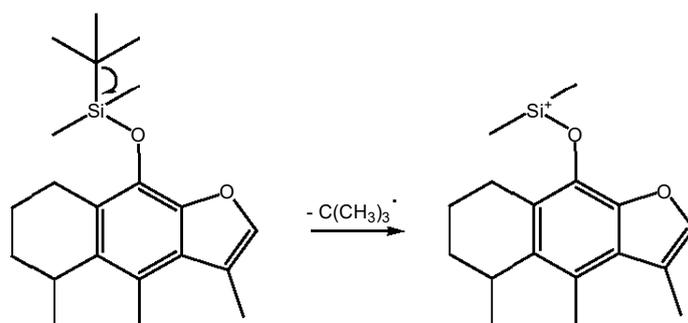


Figura 10. Mecanismo de fragmentación de los intermediarios **9-11**

Una vez obtenido el intermediario **9**, en el segundo paso, éste se disolvió en acetato de etilo y se hizo reaccionar con un exceso de *m*CPBA como agente oxidante de la doble ligadura del anillo de furano. Se obtuvo el intermediario **10** con un rendimiento de 51%. El mecanismo ya ha sido descrito en las secuencias sintéticas anteriores.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró las señales características de los metilos de los C-10 y C-11 desplazados a campo alto, esto debido al efecto desactivante del grupo carbonilo recién formado C-10 (1.60 ppm), C-14 (2.21 ppm). El espectro de IR de **10** mostró una banda característica del grupo C=O en  $1807\text{ cm}^{-1}$ , comprobando así la formación de la lactona  $\beta$ ,  $\gamma$ -insaturada. En espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado con  $m/z$  360.

En el tercer paso, el compuesto **10** se trató con una base, formada por la reacción entre butil litio y hexametildisilazano a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en THF, la cual extrajo el protón  $\alpha$  al carbonilo para generar el carbanión en la posición C-3, y posteriormente la introducción de un grupo OH. Esto sucede nuevamente por el ataque del anión al oxígeno parcialmente positivo del epóxido, siguiendo el mecanismo de reacción mostrado en la figura 2. Esta reacción generó el producto deseado con un rendimiento del 50%.

La RMN  $^1\text{H}$  del par de diastereoisómeros mostró nuevamente duplicidad de las señales y, contrario a lo que se esperaba, la proporción decreció de 5 : 1 a 2 : 1. Por lo cual se concluyó que no sólo el efecto estérico está involucrado en la inducción hacia un solo diastereoisómero.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró las señales de los metilos C-10 (1.76 ppm), C-11 (2.36 ppm) y C-12 (1.16 ppm), duplicadas. El espectro de IR de **11** mostró una banda característica del grupo C=O en  $1813\text{ cm}^{-1}$  y la señal ancha correspondiente al OH en  $3422\text{ cm}^{-1}$ . En espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado con  $m/z$  de 376.

#### **5.1.2.5. Obtención del compuesto 5.**

La preparación de **5** se llevó a cabo según el grupo con el cual se haya protegido el cacalol **1**.

### RUTA 1.

La desprotección de **4** se llevó a cabo de dos maneras, la primera utilizando el ácido de Lewis tribromuro de boro [1M] en diclorometano, el cual se mezcló con el intermediario **4** seguido de agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción dió muy malos rendimientos porque el producto mayoritario fue la apertura de la lactona.

En el segundo método se utilizó etil mercaptano, el cual se mezcló con NaH y posteriormente fue adicionado el intermediario **4**, seguido de un reflujo a  $75 - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción no dió el compuesto esperado sino la deshidratación del grupo OH de la posición C-3, dejando un enlace doble exocíclico.

### RUTA 2.

La desprotección de **8** se realizó mediante la reducción del grupo bencilo por hidrogenación empleando Pd/C al 10 % en un 92 % de rendimiento. Con lo cual se completó la síntesis por relevo de 3-hidroxicalólida **5a** y epi-3-hidroxicalólida **5b** a partir del cacalol **1**.

El cambio estructural se confirmó por los datos del espectro de RMN  $^1\text{H}$  y Masas. El análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto **5** mostró las señales esperadas y la eliminación de las señales del bencilo. Las señales de los metilos se observan como una señal simple para C-11 (2.34 ppm) y las señales dobles para C-10 (1.76 ppm) y C-12 (1.15 ppm). En espectroscopía de IR se observaron las dos bandas características, una del grupo OH en  $3405\text{ cm}^{-1}$  y otra del grupo C=O en  $1800\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas mostró la presencia del ión molecular con una relación  $m/z$  262 y el pico base de 219 que corresponde al fragmento  $\text{M}^+ - 43$ .

Este método se prefirió debido a su mayor rendimiento y la mayor proporción diastereoisomérica obtenida.

### RUTA 3.

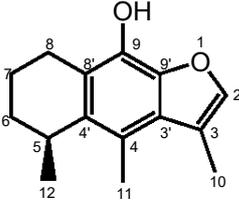
La desprotección de **11** se realizó siguiendo la técnica de ruptura de éteres de silicio, la cual indica que un éter de silicio es fácilmente desprotegible utilizando fluoruro de potasio anhidro con bromuro de terbutilo en DMF como disolvente.

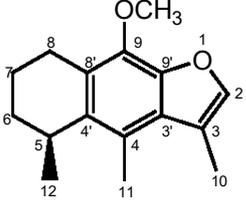
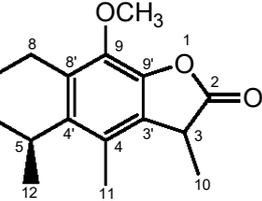
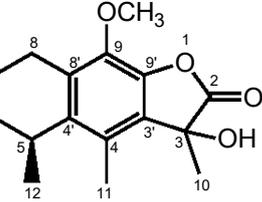
El análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto **5** mostró las señales esperadas y la eliminación de las señales del grupo TBDMS; las señales de los metilos se observan como una señal simple para C-11 (2.34 ppm) y las señales dobles para C-10 (1.76 ppm) y C-12 (1.15 ppm). En espectroscopía de IR se observaron las dos bandas características, una del grupo OH en  $3405\text{ cm}^{-1}$  y otra del grupo C=O en  $1800\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas mostró la presencia del ion molecular con una relación  $m/z$  262 y el pico base de 219 que corresponde al fragmento  $\text{M}^+ - 43$ .

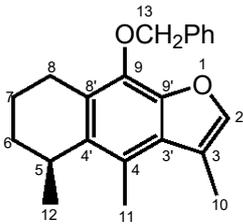
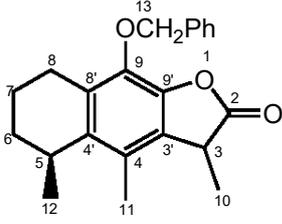
### 5.1.3. Constantes espectroscópicas y espectrométricas.

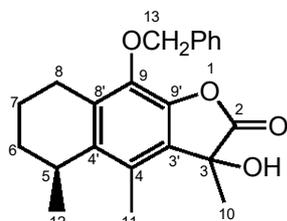
A continuación se muestra en la tabla 7, a modo de resumen, las constantes espectroscópicas y espectrométricas determinadas para los intermediarios y producto final sintetizados.

**Tabla 7.** Constantes espectroscópicas y espectrométricas de los intermediarios y producto final sintetizados.

Compuesto	Señales
 <p style="text-align: center;">1</p>	<p><b>IR (KBr):</b> 3580, 2966, 2934, 2870, 1450 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 1.18 (d, <math>J = 10.5\text{ Hz}</math>, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 1.75 – 1.90 (m, 4H, C-6, C-7), 2.36 (d, <math>J = 2.1\text{ Hz}</math>, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-10), 2.52 (s, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-11), 2.92 - 3.03 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 7.24 (m, <math>J = 1.8\text{ Hz}</math>, 1H, C-2).</p> <p><b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 11.3 (C-10), 13.8 (C-11), 16.7 (C-7), 21.4 (C-12), 23.0 (C-8), 29.8 (C-5), 30.2 (C-6), 117.2 (C-3), 118.9 (C-4), 120.2 (C-3'), 126.2 (C-8'), 135.6 (C-4'), 136.4 (C-2), 140.8 (C-9'), 142.2 (C-9).</p> <p><b>EM (IE) <math>m/z</math>:</b> 230 (<math>\text{M}^+</math>, 71 %), 215 (<math>\text{M}^+ - 15</math>, 100 %).</p>

 <p style="text-align: center;">2</p>	<p><b>IR (KBr):</b> 2930, 2868, 1610, 1469, 1340 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 1.19 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 1.69 – 1.94 (m, 4H, C-6, C-7), 2.38 (d, <math>J = 1.5</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-10), 2.54 (s, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 2.98 - 3.06 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 3.93 (s, 3H, OMe), 7.24 (m, <math>J = 1.5</math> Hz, 1H, C-2).</p> <p><b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 11.4 (C-10), 14.0 (C-11), 16.9 (C-7), 21.4 (C-12), 23.5 (C-8), 28.9 (C-5), 30.1 (C-6), 60.0 (OMe), 116.3 (C-3), 123.0 (C-4), 124.2 (C-3'), 127.3 (C-8'), 135.5 (C-4'), 140.4 (C-2), 140.8 (C-9'), 145.3 (C-9).</p> <p><b>EM (IE) <math>m/z</math>:</b> 244 (<math>\text{M}^+</math>, 100 %), 229 (<math>\text{M}^+ - 15</math>, 51.13 %).</p>
 <p style="text-align: center;">3</p>	<p><b>IR (KBr):</b> 2934, 1805, 1619, 1466, 1350, 1153 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 1.15 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 1.58 (d, <math>J = 7.5</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-10), 1.67 – 1.83 (m, 4H, C-6, C-7), 2.20 (s, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-11), 3.04 (m, 1H, C-5), 3.65 (m, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H, C-3), 3.93 (d, 3H, OMe).</p> <p><b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 14.6 (C-11), 16.1 (C-10), 16.6 (C-7), 21.0 (C-12), 23.8 (C-8), 28.9 (C-5), 29.8 (C-6), 38.3 (C-3), 60.0 (OMe), 126.0 (C-8'), 126.5 (C-4), 129.3 (C-3'), 137.5 (C-4'), 140.9 (C-9), 140.9 (C-9'), 178.1 (C-2).</p> <p><b>EM (IE) <math>m/z</math>:</b> 260 (<math>\text{M}^+</math>, 89.65 %), 245 (<math>\text{M}^+ - 15</math>, 100 %).</p>
 <p style="text-align: center;">4</p>	<p><b>IR (KBr):</b> 3426, 2933, 1813, 1621, 1467, 1025 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 1.16 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 1.77 (m, 4H, C-6, C-7), 1.77 (d, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-10), 2.15 (s, OH), 2.37 (d, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-11), 3.06 (m, 1H, C-5), 3.93 (d, 3H, OMe).</p> <p><b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 12.8 (C-11), 16.4 (C-7), 20.8 (C-12), 23.7 (C-8), 24.4 (C-10), 28.7 (C-5), 29.6 (C-6), 60.2 (OMe), 73.3 (C-3), 125.7 (C-8'), 129.1 (C-4), 138.5 (C-4'), 139.3 (C-9'), 140.3 (C-3'), 140.5 (C-9), 177.8 (C-2).</p>

 <p style="text-align: center;">6</p>	<p><b>EM (IE) <math>m/z</math>:</b> 276 (<math>M^+</math>, 36.36 %), 233 (<math>M^+-43</math>, 100 %).</p> <p><b>IR (KBr):</b> 3066, 2933, 2870, 1715, 1607, 1453, 1339, 1115, 995 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 1.18 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 1.72 – 1.83 (m, 4H, C-6, C-7), 2.39 (d, <math>J = 1.2</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-10), 2.55 (s, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-11), 2.47 - 3.05 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 5.28 (m, <math>J = 11.1</math> Hz, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{Ph}</math>), 7.27 (m, <math>J = 0.9</math> Hz, 1H, C-2), 7.27 – 7.51 (m, 5H, Ph).</p> <p><b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 11.4 (C-10), 14.0 (C-11), 17.0 (C-7), 21.5 (C-12), 23.5 (C-8), 28.9 (C-5), 30.1 (C-6), 74.0 (C-13), 116.5 (C-3), 123.1 (C-4), 124.6 (C-3'), 127.2 (C-8'), 127.7 (C-15'), 127.9 (C-15), 128.3 (C-17), 128.7 (C-16), 129.0 (C-16'), 135.5 (C-4'), 138.1 (C-2), 139.3 (C-9'), 140.8 (C-14), 145.4 (C-9).</p> <p><b>EM (IE) <math>m/z</math>:</b> 320 (<math>M^+</math>, 50 %), 229 (<math>M^+-91</math>, 100 %).</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p><b>IR (KBr):</b> 3031, 2933, 2871, 1804, 1619, 1450, 1152, 1010 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 1.15 (d, <math>J = 7</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-12), 1.61 (d, <math>J = 7.5</math> Hz, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-10), 1.73 (m, 4H, C-6, C-7), 2.23 (s, 3H, <math>\text{CH}_3</math>, C-11), 2.09 – 2.42 (m, 2H, C-8), 3.04 (m, 1H, C-5), 3.67 (m, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H, C-3), 5.17 (m, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{Ph}</math>), 7.31 – 7.48 (m, 5H, Ph).</p> <p><b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>:</b> 14.7 (C-11), 16.2 (C-10), 16.7 (C-7), 21.0 (C-12), 24.2 (C-8), 29.0 (C-5), 29.8 (C-6), 38.4 (C-3), 74.0 (C-13), 126.4 (C-4), 127.6 (C-8'), 127.93 (C-15'), 127.95 (C-15), 128.3 (C-17), 128.4 (C-3'), 129.4 (C-16'), 129.6 (C-16), 137.5 (C-4'), 138.2 (C-9'), 141.0 (C-14), 178.1 (C-2).</p> <p><b>EM (IE) <math>m/z</math>:</b> 336 (<math>M^+</math>, 20.62 %), 91 (<math>M^+-245</math>, 100 %).</p>



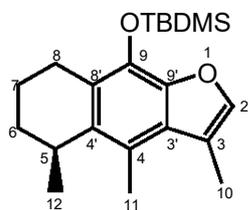
8

**IR (KBr):** 3433, 3032 2931, 1813, 1620, 1451, 1337, 1026, 749  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.76 – 1.78 (m, 4H, C-6, C-7), 1.78 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.15 (s, OH), 2.38 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.55 (m, 2H, C-8), 3.06 (m, 1H, C-5), 5.15 (m,  $J = 11.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.29 – 7.46 (m, 5H, Ph).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 12.9 (C-11), 16.5 (C-7), 20.8 (C-12), 24.2 (C-8), 24.6 (C-10), 28.8 (C-5), 29.6 (C-6), 73.5 (C-3'), 74.2 (C-3), 125.6 (C-8'), 128.0 (C-15'), 128.0 (C-17), 128.4 (C-15), 131.7 (C-16), 137.4 (C-4'), 138.7 (C-9'), 140.7 (C-14), 177.6 (C-2).

**EM (IE)  $m/z$ :** 352 ( $\text{M}^+$ , 19.92 %), 91 ( $\text{M}^+-261$ , 100 %).



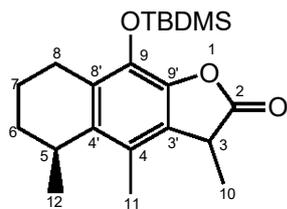
9

**IR (KBr):** 2930, 2858, 1612, 1575, 1469, 1346, 1253, 1117, 838  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 0.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 1.04 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ , SiTB), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.74 – 1.85 (m, 4H, C-6, C-7), 2.37 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.60 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 7.21 (m,  $J = 1.2$  Hz, 1H, C-2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -3.9 (SiMe), 11.4 (C-10), 13.9 (C-11), 17.1 (C-7), 18.6 (SiMeC), 21.5 (C-12), 24.5 (C-8), 26.0 (SiMeC- $\text{CH}_3$ ), 29.0 (C-5), 30.2 (C-6), 116.5 (C-3), 120.8 (C-4), 123.5 (C-3'), 126.6 (C-4'), 135.4 (C-8'), 136.0 (C-9), 140.4 (C-2), 144.5 (C-9').

**EM (IE)  $m/z$ :** 344 ( $\text{M}^+$ , 45.14 %), 287 ( $\text{M}^+-57$ , 100 %).



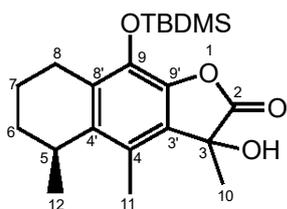
10

**IR (KBr):** 2931, 2858, 1807, 1623, 1464, 1357, 1254, 1153, 832  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0.24 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 0.27 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 1.03 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ , SiTB), 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 1.70 – 1.84 (m, 4H, C-6, C-7), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.48 (m, 2H, C-8), 3.06 (m, 1H, C-5), 3.70 (m,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C-3).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -3.8 (SiMe), 14.2 (C-11), 16.5 (C-10), 18.5 (SiMeC), 21.0 (C-12), 24.3 (C-7), 24.7 (C-8), 25.9 (SiMeC- $\text{CH}_3$ ), 29.0 (C-5), 29.8 (C-6), 39.0 (C-3), 124.2 (C-4), 125.9 (C-3'), 129.1 (C-8'), 135.0 (C-4'), 137.4 (C-9'), 140.3 (C-9), 178.1 (C-2).

**EM (IE)  $m/z$ :** 360 ( $\text{M}^+$ , 11.25 %), 275 ( $\text{M}^+ - 85$ , 100 %).



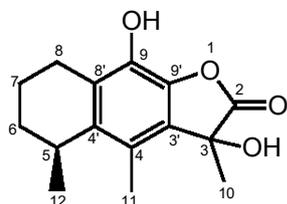
11

**IR (KBr):** 3422, 2930, 2857, 1813, 1712, 1623, 1464, 1355, 1024, 829  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0.22 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 0.26 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 1.01 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ , SiTB), 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.75 (m, 4H, C-6, C-7), 1.76 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.36 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.47 (m, 2H, C-8), 3.07 (m, 1H, C-5), 3.70 (m, OH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -3.8 (SiMe), 12.7 (C-11), 16.6 (SiMeC), 18.5 (C-7), 20.8 (C-12), 24.5 (C-8), 24.7 (C-10), 25.9 (SiMeC- $\text{CH}_3$ ), 28.7 (C-5), 29.6 (C-6), 74.1 (C-3), 125.0 (C-4), 125.9 (C-8'), 131.1 (C-4'), 135.2 (C-9), 138.6 (C-9'), 139.5 (C-3'), 177.6 (C-2).

**EM (IE)  $m/z$ :** 376 ( $\text{M}^+$ , 4.96 %), 291 ( $\text{M}^+ - 85$ , 100 %).



5

**IR (KBr):** 3405, 2961, 2929, 2853, 1800, 1705, 1635, 1445, 1336, 1136, 1097, 738  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.76 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 1.61 – 1.86 (m, 4H, C-6, C-7), 2.15 (s, OH), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.48 (m, 2H, C-8), 3.05 (m, 1H, C-5), 5.20 (s, OH).

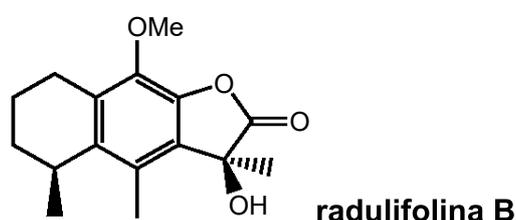
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 12.6 (C-11), 16.2 (C-7), 20.7 (C-12), 23.2 (C-8), 24.4 (C-10), 28.7 (C-5), 29.5 (C-6), 74.4 (C-3), 124.5 (C-8'), 125.1 (C-4), 126.6 (C-4'), 135.2 (C-9'), 136.9 (C-9), 138.5 (C-3'), 177.7 (C-2).

**EM (IE)  $m/z$ :** 262 ( $\text{M}^+$ , 30 %), 219 ( $\text{M}^+ - 43$ , 100 %).

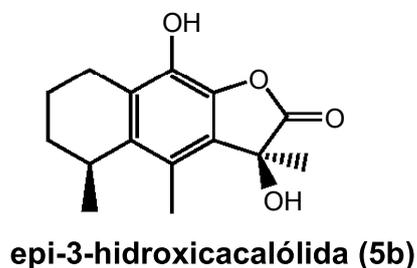
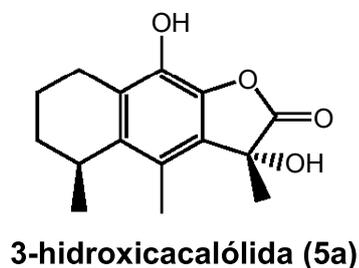
#### 5.1.4. Estereoquímica.

La estereoquímica de los intermediarios y de la 3-hidroxicacalólida sintetizada **5** se estableció por comparación de los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  con los descritos para la radulifolina B,<sup>26</sup> la 3-hidroxicacalólida **5a** y la epi-3-hidroxicacalólida **5b**,<sup>15</sup> obtenidas de su fuente natural.

Las estructura de la **radulifolina B** determinada por Ma. L. Garduño y colaboradores<sup>26</sup> es la siguiente:



W. D. Inman y colaboradores<sup>15</sup> obtuvieron la mezcla de epímeros, la 3-hidroxicacalólida **5a** y la epi-3-hidroxicacalólida **5b**.



En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del intermediario **4**, así como del producto final **5a** y **5b** obtenidos en este trabajo, se observaron algunas señales duplicadas, no en todas las señales fue fácil visualizar esto. En las siguientes tablas se comparan las señales que claramente muestran duplicidad.

**Tabla 8.** Datos de RMN  $^1\text{H}$  de la **radulifolina B** y **3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4)**.

	<b>radulifolina B</b>	<b>Intermediario (4)</b>	
<b>Posición</b>	<b>5(S), 3(S)</b>	<b>+ abundante</b>	<b>- abundante</b>
<b>C-10</b>	1.78	1.775	1.765
<b>C-11</b>	2.38	2.375	2.372
<b>C-12</b>	3.94	3.927	3.931

**Tabla 9.** Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  de la **radulifolin B** y **3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4)**.

	<b>radulifolina B</b>	<b>Intermediario (4)</b>	
<b>Posición</b>	<b>5(S), 3(S)</b>	<b>+ abundante</b>	<b>- abundante</b>
<b>C-5</b>	28.76	28.78	28.70
<b>C-6</b>	29.62	29.61	29.42
<b>C-7</b>	16.49	16.49	16.39
<b>C-8</b>	23.79	23.78	23.58
<b>C-8'</b>	125.62	125.70	125.64
<b>C-9</b>	140.54	140.52	140.37
<b>C-9'</b>	139.47	139.32	139.46
<b>C-10</b>	24.62	24.55	24.88

La tabla 8 presenta los desplazamientos de los metilos de las posiciones C-10 y C-11 para el diasteroisómero de mayor y menor abundancia, los cuales se compararon con los reportados para la **radulifolina B**, el cual posee la configuración 5(S), 3(S), se puede observar que los valores que más se aproximaron fueron los del diasteroisómero de mayor abundancia.

Como sólo se realizó la comparación con tres señales, se continuó el análisis con las señales obtenidas para el RMN  $^{13}\text{C}$ , observando nuevamente que el diastereoisómero de mayor abundancia posee los desplazamientos similares a los de la **radulifolina B** (tabla 9).

**Tabla 10.** Datos de RMN  $^1\text{H}$  de las **3-hidroxicacalólida 5a**, **epi-3-hidroxicacalólida 5b** obtenidas de fuente natural y la **3-hidroxicacalólida sintetizada 5**.

Posición	Natural		Sintetizada	
	5a	5b	+ abundante	- abundante
<b>C-10</b>	1.69	1.67	1.764	1.761
<b>C-11</b>	2.29	2.28	2.34	
<b>C-12</b>	1.10	1.05	1.157	1.164

Una forma más clara se presentó al comparar los desplazamientos para la 3-hidroxicacalólida y la epi-3-hidroxicacalólida, reportados por W. D. Inman, Jian Luo, R. Cooper y colaboradores,<sup>15</sup> con la 3-hidroxicacalólida (**5a**) preparada en este trabajo (tabla 10).

En RMN  $^1\text{H}$  nuevamente se hizo el análisis comparativo con las señales de los metilos, por observarse claramente la diferencia entre el pico correspondiente al diastereoisómero de mayor abundancia con respecto al de menor, aunque esta comparación no arrojó una clara distinción entre los desplazamientos reportados con los obtenidos por lo cual se recurrió a comparar los desplazamientos de RMN  $^{13}\text{C}$  Tabla 11.

**Tabla 11.** Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  de las **3-hidroxicacalólida 5a**, **epi-3-hidroxicacalólida 5b** obtenidas de fuente natural y la **3-hidroxicacalólida sintetizada 5**.

Posición	Natural		Sintetizada	
	5a	5b	+ abundante	- abundante
<b>C-2</b>	178	178.7	177.77	177.60
<b>C-3</b>				
<b>C-3'</b>	124.5	124.7	124.51	124.44
<b>C-4</b>	124.8	124.9	125.14	124.99
<b>C-4'</b>	138.5	138.2	138.51	138.59
<b>C-5</b>	28.6	28.7	28.71	28.64
<b>C-6</b>	29.4	29.6	29.58	29.39
<b>C-7</b>	16.1	16.2	16.21	16.10
<b>C-8</b>	23.0	23.2	23.20	23.00
<b>C-8'</b>	126.6	126.6	126.62	126.51
<b>C-9</b>	135.5	134.9	136.94	136.76
<b>C-9'</b>	136.8	137.0	135.43	135.28

En los datos mostrados en la tabla 11, se observó que los desplazamientos de **5a** y el diastereoisómero de menor abundancia se desplazan hacia campos más altos, y los desplazamientos de **5b** y el diastereoisómero de mayor abundancia aparecen a campos más bajos, por lo cual se supone que la configuración del diastereoisómero de mayor abundancia corresponde a la **epi-3 hidroxicacalólida 5(S) 3(S)**.

La estereoquímica del C-5 es **(S)**, esta posición ya ha sido determinada anteriormente. Conserva la configuración del producto natural **1**, misma configuración que posee la cacalólida aislada también previamente de la *Cacalia delphiniifolia*<sup>37</sup>.

## **5.2. Parte Biológica.**

### **5.2.1. Resultados de la inhibición de la peroxidación de lípidos de cerebro de rata.**

El estrés oxidativo se define como la pérdida del equilibrio entre la producción de oxidantes y la actividad antioxidante del sistema. Actualmente, diversos estudios han revelado que en los pacientes diagnosticados con diabetes el estado de hiperglucemia causa estrés oxidativo.<sup>44</sup>

La peroxidación de lípidos es consecuencia común del estrés oxidativo, y es probablemente el proceso inducido por radicales libres que más se ha investigado. Es un proceso degenerativo que afecta a los lípidos de la membrana.

Los resultados de la prueba TBARS de la 3-hidroxicacalólida sintetizada en este trabajo y de los compuestos empleados como controles positivos se muestran en la tabla 12, en la cual se puede apreciar que inhibe la peroxidación de lípidos. La efectividad de este compuesto fue aproximadamente 25 veces superior a la mostrada por el  $\alpha$ -tocoferol, pero menos efectiva que el BHT y la quercetina.

El cacalol tiene una  $IC_{50}$  de 0.35 siendo aproximadamente 60 veces más activo que la 3-hidroxicacalólida. Este decremento en la actividad inhibitoria de la peroxidación de lípidos puede deberse a la pérdida de la aromaticidad del anillo de furano, con lo cual se tiene menos posibilidades de oxidarse y funcionar como antioxidante.

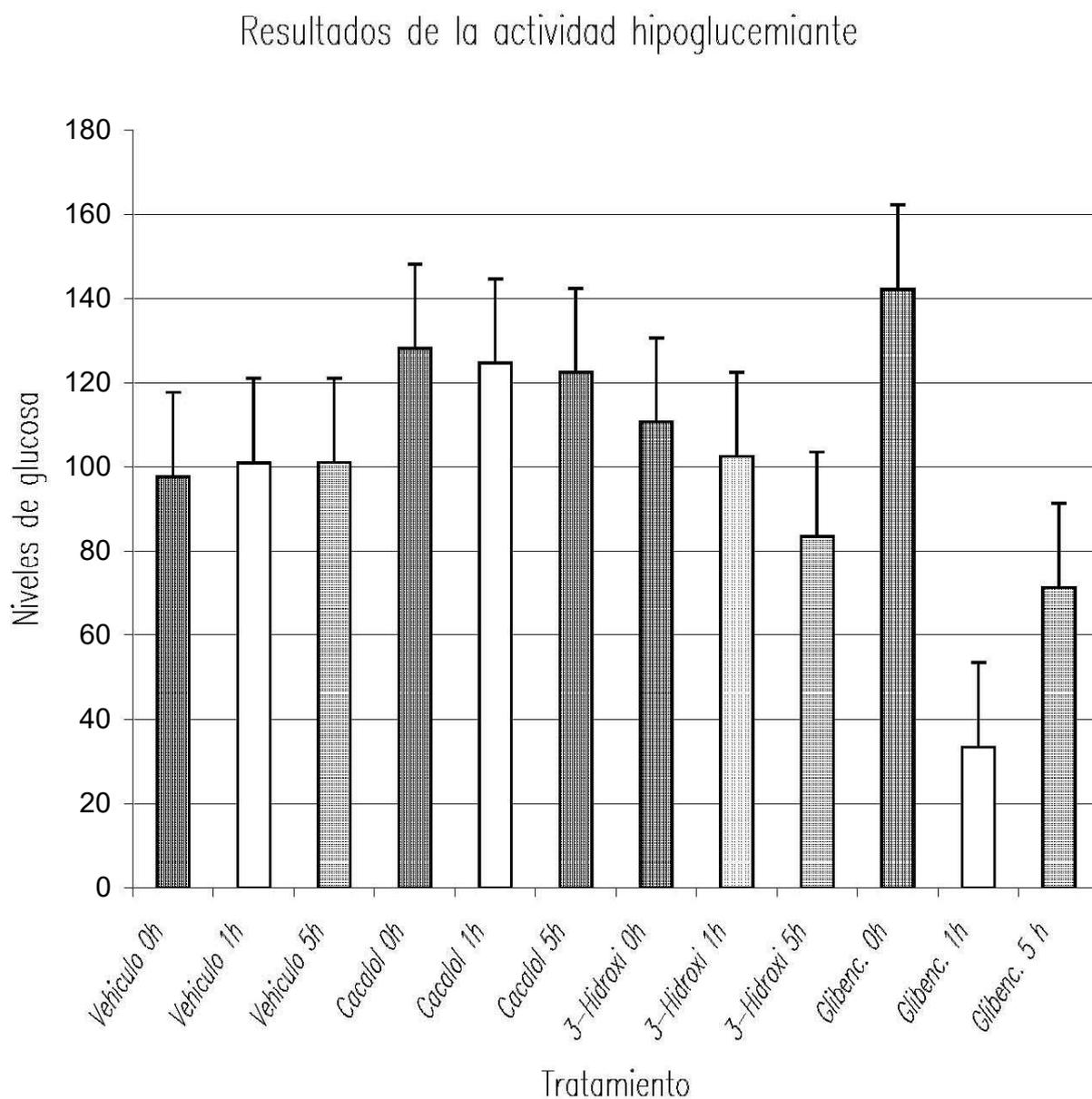
**Tabla 12.** Actividad inhibitoria de la peroxidación de lípidos del cacalol **1** y la 3-hidroxicacalólida **5** sintetizada.

MUESTRA	CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{M}$ )	TBARS (nmol/mg prot.)	INHIBICION (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
Cacalol	C	8.26 $\pm$ 0.11	-	0.35 $\pm$ 0.01
	0.32	4.81 $\pm$ 0.12	40.57 $\pm$ 2.25	
	0.42	2.73 $\pm$ 0.26	66.90 $\pm$ 3.35	
	0.56	0.57 $\pm$ 0.05	93.09 $\pm$ 0.76	
	0.75	0.44 $\pm$ 0.05	94.66 $\pm$ 0.70	
	1	0.41 $\pm$ 0.05	96.05 $\pm$ 0.63	
3-hidroxicacalólida	C	7.64 $\pm$ 0.40	-	21.90 $\pm$ 2.49
	3.16	6.78 $\pm$ 0.26	11.02 $\pm$ 1.19	
	5.62	6.40 $\pm$ 0.27	16.04 $\pm$ 1.24	
	10	5.54 $\pm$ 0.17	27.20 $\pm$ 1.83	
	17.78	4.41 $\pm$ 0.17	41.72 $\pm$ 4.22	
	31.62	2.79 $\pm$ 0.37	62.70 $\pm$ 6.15	
$\alpha$ -tocoferol	C	9.48 $\pm$ 0.23	-	569.09 $\pm$ 24.54
	100	8.43 $\pm$ 0.45	11.25 $\pm$ 2.71	
	177.83	8.01 $\pm$ 0.35	15.65 $\pm$ 2.07	
	316.23	7.49 $\pm$ 0.16	21.39 $\pm$ 1.20	
	562.34	5.09 $\pm$ 0.37	46.36 $\pm$ 3.38	
	1000	1.66 $\pm$ 0.44	82.28 $\pm$ 4.80	
BHT	C	8.84 $\pm$ 0.59	-	12.86 $\pm$ 0.64
	7.50	7.65 $\pm$ 0.42	8.16 $\pm$ 1.78	
	10	5.86 $\pm$ 0.78	23.98 $\pm$ 6.41	
	13.34	3.90 $\pm$ 0.71	54.99 $\pm$ 7.25	
	17.78	1.09 $\pm$ 0.21	82.15 $\pm$ 6.98	
	23.71	0.79 $\pm$ 0.18	90.27 $\pm$ 2.51	
Quercetina	C	9.52 $\pm$ 0.19	-	4.11 $\pm$ 0.26
	1	8.33 $\pm$ 0.33	11.70 $\pm$ 2.14	
	1.78	7.64 $\pm$ 0.47	19.29 $\pm$ 3.32	
	3.16	6.21 $\pm$ 0.24	34.16 $\pm$ 3.05	
	5.62	3.20 $\pm$ 0.55	66.05 $\pm$ 5.62	
	10	1.27 $\pm$ 0.29	86.61 $\pm$ 2.92	

### **5.2.2. Resultados de actividad hipoglucemiante de los compuestos 1, 5a y 5b en ratón.**

Se cuantificó la glucosa empleando un analizador automático Accucheck®.

Los resultados obtenidos se muestran en la grafica 1.



**Grafica 1. Actividad hipoglucemiante de 3-hidroxicacalólida 5a y 5b sintetizada y del Cacalol 1.**

Con los datos reportados en la grafica 1 se observa que la mezcla de epimeros 3-hidroxicalólida (**5a**) y 3-hidroxicalólida (**5a**) poseen una tendencia a disminuir la glucosa, aunque estadísticamente los valores obtenidos no fueron significativos, esto debido a que el experimento sólo se realizó una sola vez y aplicando una sola dosis de compuesto. El cacalol (**1**) también se observa que no es hipoglucemiante, todos estos datos fueron comparados ante un vehículo y la glibenclamida, la cual es un agente hipoglucemiante de corta duración.

## **6. PARTE EXPERIMENTAL.**

### **Materiales.**

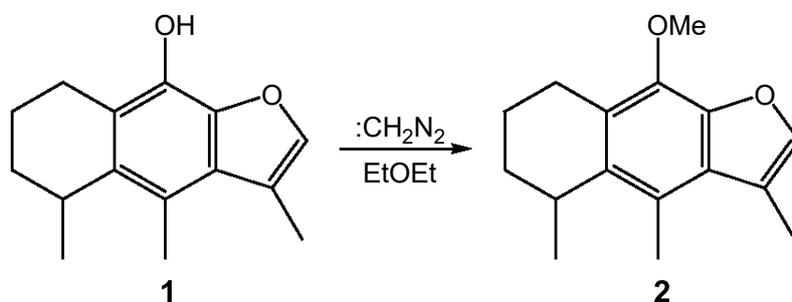
La raíz de la planta (*Psacalium decompositum*) se compró en el Mercado de Sonora de la Ciudad de México, y se comparó con un ejemplar de Herbario; por TLC se confirmó su identificación. Los reactivos empleados en este trabajo se adquirieron en Sigma-Aldrich.

### **Obtención y fraccionamiento del cacalol (1).**

La raíz, (1 Kg) se secó al aire, se fragmentó y fue puesta en hexano a temperatura ambiente durante 1 semana. Terminado el proceso de maceración, se filtró la solución y se evaporó el hexano a presión reducida. El extracto obtenido 17.23 g, fue un aceite café rojizo con olor característico; dicho extracto se pasó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 70-230 como adsorbente y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo, como fase móvil. De la elución de la columna se eligieron las fracciones que contenían al cacalol puro 5.5 g.

Sólido amarillo, punto de fusión de 92 – 94 °C, **R<sub>f</sub>** = 0.423 en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : 3580, 2966, 2934, 2870, 1450. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**: 1.18 (d, J = 10.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 1.75 – 1.90 (m, 4H, C-6, C-7), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-10), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, C-11), 2.92 - 3.03 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 7.24 (m, J = 1.8 Hz, 1H, C-2). **EM (IE) m/z**: 230 (M<sup>+</sup>, 71 %), 215 (M<sup>+</sup>-15, 100 %).

### 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furano (2).



53.6 mL de éter y 10.7 mL de KOH al 50% se colocaron en un matraz Erlenmeyer, y en un baño de hielo-acetona se enfrió la mezcla de 0 – 5 °C con agitación magnética. A esta temperatura se agregaron 3.57 g ( $3.46 \times 10^{-2}$  mol) de nitrosometilurea cuidando que la temperatura no pasara de 5 °C Se agitó hasta disolver la nitrosometilurea y se generó el diazometano (1.4 g teóricos).

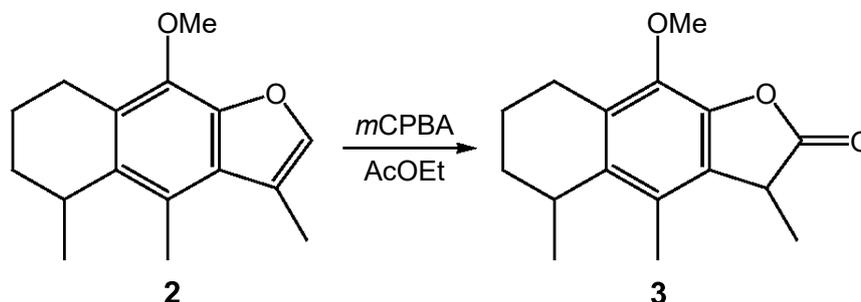
La capa superior (fase etérea), se decantó sobre un matraz que contenía 5.2 g ( $2.27 \times 10^{-2}$  mol) de cacalol (**1**) disueltos en éter etílico, se continuó la agitación durante 30 minutos conservando la temperatura menor a 5 °C Se observó la liberación de N<sub>2</sub> en forma de burbujas.

Al término del tiempo de reacción, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida a una temperatura menor de 40 °C El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 70-230 como adsorbente y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo, como fase móvil. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto (**2**) fue del 85% (3.9 g).

Sólido blanco ligeramente azul, punto de fusión de 62 – 63 °C, **Rf** = 0.81 en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**: 2930, 2868, 1610, 1469, 1340. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**: 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 1.69 – 1.94 (m, 4H, C-6, C-7), 2.38 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-10), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 2.98 - 3.06 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 3.93 (s, 3H, OMe), 7.24 (m, J = 1.5 Hz, 1H, C-2). **EM (IE) m/z**: 244 (M<sup>+</sup>, 100 %), 229 (M<sup>+</sup>-15, 51.13 %).

**9-Metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (3).**



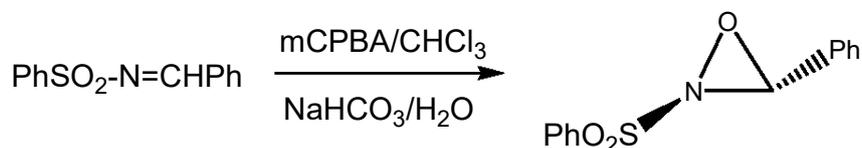
En un matraz bola provisto con su agitador magnético se pesaron 0.5 g ( $2.04 \times 10^{-3}$  mol) del compuesto (**2**), el cual se hizo reaccionar con 520 mg ( $2.44 \times 10^{-3}$  mol) de ácido m-cloroperoxibenzoico 80% (*m*CPBA) en 4 mL de acetato de etilo como disolvente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas.

Terminada la reacción se llevó a pH 11 con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto (**3**) fue del 77% (0.41 g).

Aceite de color amarillo, **R<sub>f</sub>** = 0.578 en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$** : 2934, 1805, 1619, 1466, 1350, 1153. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm**: 1.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 1.67 – 1.83 (m, 4H, C-6, C-7), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 3.04 (m, 1H, C-5), 3.65 (m,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C-3), 3.93 (d, 3H, OMe). **EM (IE)  $m/z$** : 260 ( $\text{M}^+$ , 89.65 %), 245 ( $\text{M}^+ - 15$ , 100 %).

**(±)-trans-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina (c).**



En un matraz de tres bocas de 100 mL equipado con un agitador mecánico y con un embudo de adición, fueron colocados 20 mL de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , 2 g de la N-bencilidinabencilsulfonamina y 0.11 equivalentes de cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC) en 15 mL de cloroformo. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 – 5 °C en un baño de hielo y agitada vigorosamente. Una solución de 1.1 equivalentes de mCPBA (80%) en 20 mL de cloroformo fue adicionada gota a gota durante 30 minutos. Después la mezcla fue agitada durante 15 minutos, la capa de cloroformo fue separada y lavada sucesivamente con 10 mL de agua, 10 mL de una solución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  10% y finalmente 4 mL de una solución saturada de  $\text{NaCl}$ . Después se secó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro, la solución fue filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida a una temperatura menor de 40 °C. El crudo de la oxaziridina fue cristalizada en acetato de etilo dando un 95% de rendimiento.

**3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4).**



En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un tapón tipo septum con una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte y bajo un baño de hielo seco, se inyectaron 0.4 mL ( $1.92 \times 10^{-3}$  mol) de hexametildisilazano y 0.59 mL ( $1.81 \times 10^{-3}$  mol) de butilitio [2.5 M] en 0.6 mL de THF seco como disolvente, guardando las precauciones convenientes en el manejo de estos reactivos.

El matraz se colocó en un baño de hielo seco - acetona para enfriar a una temperatura de  $-78$  °C y se agitó durante 5 minutos. Después se adicionó con una jeringa 350 mg ( $1.34 \times 10^{-3}$  mol) de **(3)** en 0.3 mL de THF seco. La mezcla se continuó agitando durante 45 minutos más, manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura a  $-78$  °C.

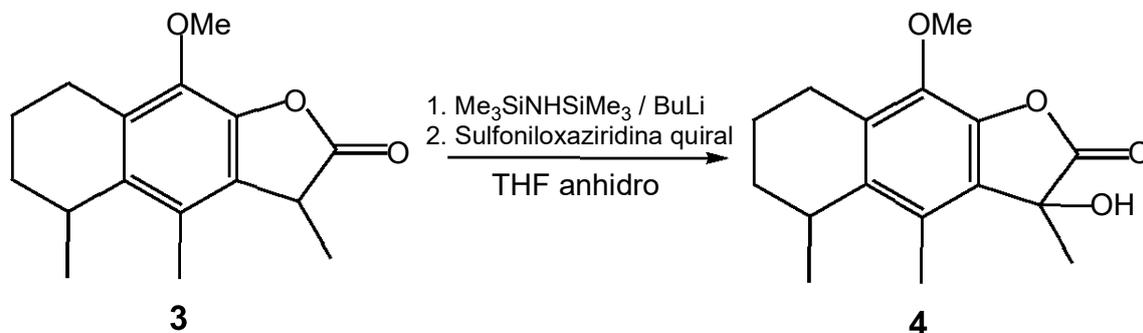
Al cabo de este tiempo se adicionó el compuesto **(3)** y manteniendo las condiciones anhidras en la reacción se adicionaron 0.49 g ( $1.87 \times 10^{-3}$  mol) de ( $\pm$ )-*trans*-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina (**c**). La reacción se dejó agitando 2 horas manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura de  $-78$  °C.

Para terminar la reacción, ésta se llevó a pH ácido con una solución de HCl 5% y se extrajo con acetato de etilo (3x4 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto **(4)** fue del 53% (0.197 g).

Aceite de color amarillo,  $R_f = 0.289$  en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$** : 3426, 2933, 1813, 1621, 1467, 1025. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm**: 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.77 (m, 4H, C-6, C-7), 1.77 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.15 (s, OH), 2.37 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 3.06 (m, 1H, C-5), 3.93 (d, 3H, OMe). **EM (IE)  $m/z$** : 276 ( $\text{M}^+$ , 36.36 %), 233 ( $\text{M}^+-43$ , 100 %).

**3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furan-2-ona**  
**(4). Via inductor quiral.**



En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un tapón tipo septum al cual se colocó una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte y bajo un baño de hielo seco, se inyectaron 0.04 mL ( $2.18 \times 10^{-4}$  mol) de hexametildisilazano y 0.08 mL ( $2.07 \times 10^{-4}$  mol) de butilitio [2.5 M] en 0.5 mL de THF seco como disolvente, guardando las precauciones convenientes en el manejo de estos reactivos.

El matraz se colocó a un baño de hielo seco - acetona para enfriar a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  y se agitó durante 5 minutos. Después se adicionaron con jeringa 40 mg ( $1.53 \times 10^{-4}$  mol) de **(3)** en 0.2 mL de THF seco. La mezcla se continuó agitando durante 45 minutos, manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ .

Al cabo de este tiempo se adicionó el compuesto **(3)** y manteniendo las condiciones anhidras, se adicionaron 64 mg ( $2.15 \times 10^{-4}$  mol) de (-)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (**d**). La reacción se deja agitando 2 horas manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ .

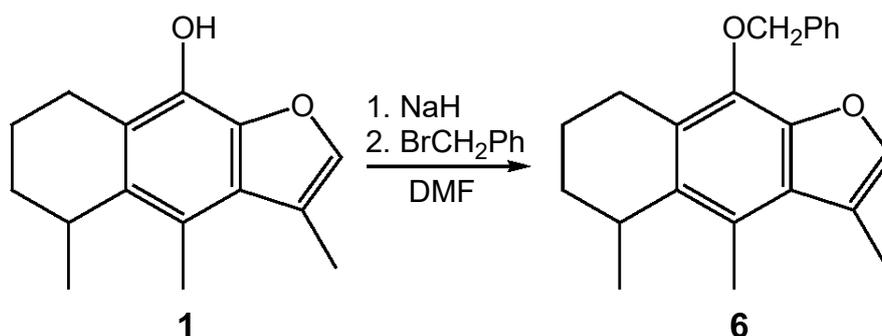
Para terminar la reacción, ésta se llevó a pH ácido con una solución de HCl 5% y se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice

70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto (**4**) utilizando el inductor quiral fue del 52% (22 mg).

Aceite de color amarillo,  $R_f = 0.289$  en hexano – acetato (9:1, v,v). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3426, 2933, 1813, 1621, 1467, 1025. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.77 (m, 4H, C-6, C-7), 1.77 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.15 (s, OH), 2.37 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 3.06 (m, 1H, C-5), 3.93 (d, 3H, OMe). EM (IE)  $m/z$ : 276 ( $\text{M}^+$ , 36.36 %), 233 ( $\text{M}^+ - 43$ , 100 %).

### 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-nafto[2,3-b]furano (**6**).



En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un tapón tipo septum con una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte. Se pesaron aproximadamente 0.12 g ( $2.76 \times 10^{-3}$  mol) de NaH al 55%, los cuales fueron lavados previamente tres veces con hexano anhidro; se agregaron 4 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra y se agitó unos minutos. El cacalol (**1**), 0.53 g ( $2.30 \times 10^{-3}$  mol) se disolvió en dimetilformamida anhidra y con jeringa se adicionó lentamente sobre el matraz que contiene el NaH. Se dejó en agitación constante, conservando las condiciones anhidras hasta que el NaH se consumió en un periodo de 30 – 45 min.

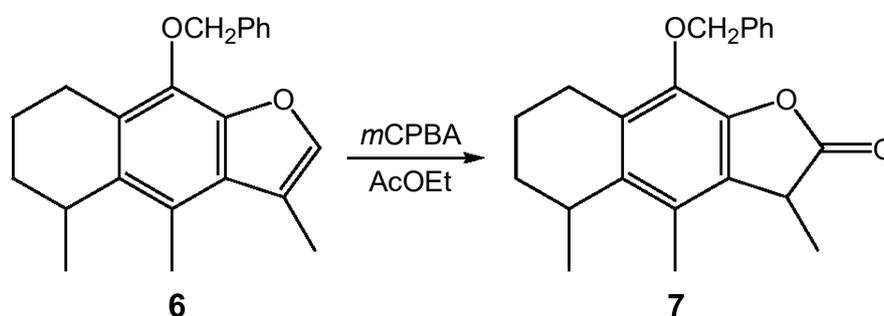
Al término de este tiempo se adicionaron 0.41 mL ( $3.45 \times 10^{-6}$  mol) de bromuro de bencilo y se continuó la agitación 30 minutos hasta que se terminó la reacción.

Se finalizó la reacción, cuando se llevó a pH 7 y se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto **(6)** fue del 76% (0.56 g).

Sólido blanco ligeramente amarillo, punto de fusión de 79 – 81 ° C, **Rf** = 0.776 en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : 3066, 2933, 2870, 1715, 1607, 1453, 1339, 1115, 995. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**: 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 1.72 – 1.83 (m, 4H, C-6, C-7), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-10), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, C-11), 2.47 - 3.05 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 5.28 (m, J = 11.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.27 (m, J = 0.9 Hz, 1H, C-2), 7.27 – 7.51 (m, 5H, Ph). **EM (IE) m/z**: 320 (M<sup>+</sup>, 50 %), 229 (M<sup>+</sup>-91, 100 %).

### 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (7).



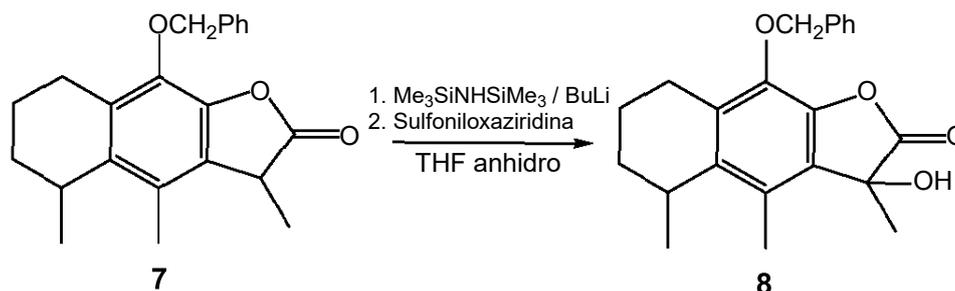
En un matraz bola provisto con un agitador magnético se pesaron 562 mg (1.75 x10<sup>-3</sup> mol) del compuesto **(6)**, el cual se hizo reaccionar con 474 mg (2.19 x10<sup>-3</sup> mol) de ácido m-cloroperoxibenzoico 80% (*m*CPBA) en 3 mL de acetato de etilo como disolvente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas.

Para terminar la reacción, ésta se llevó a pH 11 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). La fase orgánica se secó con

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas. El rendimiento para la obtención del compuesto (**7**) fue del 59% (350 mg).

Aceite incoloro , **R<sub>f</sub>** = 0.526 en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : 3031, 2933, 2871, 1804, 1619, 1450, 1152, 1010. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**: 1.15 (d, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 1.61 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-10), 1.73 (m, 4H, C-6, C-7), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, C-11), 2.09 – 2.42 (m, 2H, C-8), 3.04 (m, 1H, C-5), 3.67 (m, J = 7.5 Hz, 1H, C-3), 5.17 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.31 – 7.48 (m, 5H, Ph). **EM (IE) m/z**: 336 (M<sup>+</sup>, 20.62 %), 91 (M<sup>+</sup>-245, 100 %).

### 3-Hidroxi-9-benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (**8**).



En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un tapón tipo septum con una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte y bajo un baño de hielo seco, se inyectaron 0.13 mL ( $6.31 \times 10^{-4}$  mol) de hexametil disilazano y 0.24 mL ( $6.02 \times 10^{-4}$  mol) de butillitio [2.5 M] en 0.8 mL de THF seco como disolvente, guardando las precauciones convenientes en el manejo de estos reactivos.

El matraz se colocó en un baño de hielo seco - acetona para enfriar a una temperatura de -78 °C y se agitó durante 5 minutos. Después se adicionaron con jeringa 150 mg ( $4.46 \times 10^{-4}$  mol) de (**7**) en 0.3 mL de THF seco. La mezcla se continuó agitando durante 45 minutos, se mantuvo el flujo de nitrógeno y la temperatura a -78 °C.

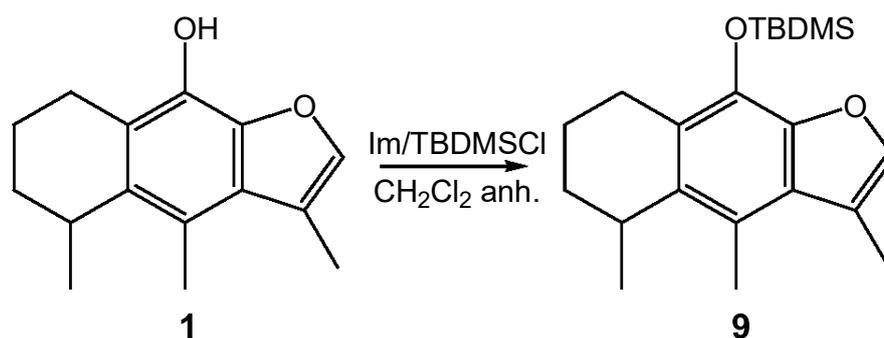
Al cabo de este tiempo, se adicionó el compuesto **(7)** y manteniendo las condiciones anhidras, se adicionaron 163 mg ( $6.25 \times 10^{-4}$  mol) de ( $\pm$ )-*trans*-2-(fenilsulfonyl)-3-feniloxaziridina **(c)**. La reacción se dejó agitando 2 horas más manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura a  $-78$  °C.

Para terminar la reacción, ésta se llevó a pH ácido con una solución de HCl 5% y se extrajo con acetato de etilo (3x4 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto **(8)** fue del 49 % (76 mg).

Sólido de color blanco, punto de fusión de  $134 - 138$  °C,  $R_f = 0.25$  en hexano – acetato (9:1, v,v). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3032 2931, 1813, 1620, 1451, 1337, 1026, 749. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.76 – 1.78 (m, 4H, C-6, C-7), 1.78 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.15 (s, OH), 2.38 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.55 (m, 2H, C-8), 3.06 (m, 1H, C-5), 5.15 (m,  $J = 11.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.29 – 7.46 (m, 5H, Ph). EM (IE)  $m/z$ : 352 ( $\text{M}^+$ , 19.92 %), 91 ( $\text{M}^+ - 261$ , 100 %).

#### 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-*b*]furano (9).



En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un tapón tipo septum con una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte, se pusieron 0.31 g ( $1.34 \times 10^{-3}$  mol) de cacalol **(1)**, junto con 0.119 g ( $1.75 \times 10^{-3}$  mol) de imidazol. Posteriormente se agregaron 4 mL de diclorometano

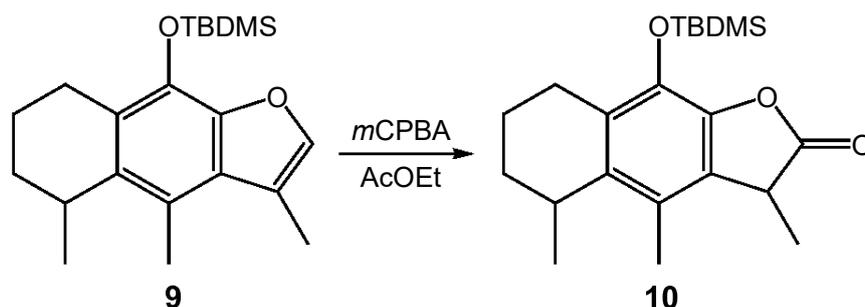
anhidro y se dejó agitando unos minutos. Posteriormente se adicionaron 0.29 g ( $1.95 \times 10^{-3}$  mol) de cloruro de terbutildimetilsilano (TBDMSCl) y se continuó la agitación hasta que se terminó la reacción (una hora aproximadamente).

Se finalizó la reacción cuando se llevó a pH 5 con una solución de HCl 5% y se extrajo con acetato de etilo (3x4 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano - acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto (**9**) fue del 95% (0.443 g).

Aceite incoloro,  $R_f = 0.921$  en hexano – acetato (9:1, v,v). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 2858, 1612, 1575, 1469, 1346, 1253, 1117, 838. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 0.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 1.04 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ , SiTB), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.74 – 1.85 (m, 4H, C-6, C-7), 2.37 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.60 (m, 2H, C-8), 3.22 (m, 1H, C-5), 7.21 (m,  $J = 1.2$  Hz, 1H, C-2). EM (IE)  $m/z$ : 344 ( $\text{M}^+$ , 45.14 %), 287 ( $\text{M}^+ - 57$ , 100 %).

**9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-*b*]furan-2-ona (10).**



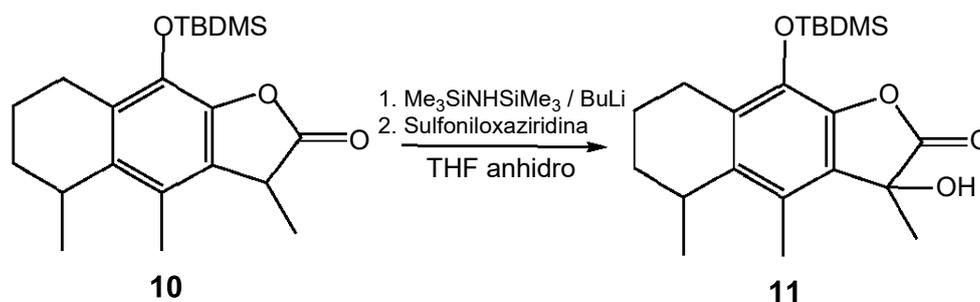
En un matraz bola provisto con un agitador magnético se pesaron 0.443 g ( $1.28 \times 10^{-3}$  mol) del compuesto (**9**), el cual se hizo reaccionar con 0.34 g ( $1.73 \times 10^{-3}$  mol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico 80% (*m*CPBA) en 3 mL de acetato de etilo como disolvente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 hrs.

Para terminar la reacción se llevó a pH 11 con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto (**10**) fue del 51% (0.238 g).

Sólido de color blanco, punto de fusión de 68 – 70 °C,  $R_f = 0.552$  en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$**  : 2931, 2858, 1807, 1623, 1464, 1357, 1254, 1153, 832. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm**: 0.24 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 0.27 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ , SiMe), 1.03 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ , SiTB), 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-12), 1.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-10), 1.70 – 1.84 (m, 4H, C-6, C-7), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , C-11), 2.48 (m, 2H, C-8), 3.06 (m, 1H, C-5), 3.70 (m,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C-3). **EM (IE)  $m/z$** : 360 ( $\text{M}^+$ , 11.25 %), 275 ( $\text{M}^+ - 85$ , 100 %).

### 3-Hidroxi-9-(*ter*-butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-*b*]furan-2-ona (**11**).



En un matraz bola provisto con su agitador magnético, un tapón tipo septum con una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte y bajo un baño de hielo seco, se inyectaron 0.184 mL ( $8.67 \times 10^{-4}$  mol) de hexametil disilazano y 0.329 mL ( $8.24 \times 10^{-4}$  mol) de butillitio [2.5 M] en 0.6 mL de THF seco como disolvente, guardando las precauciones convenientes en el manejo de estos reactivos.

El matraz se colocó en un baño de hielo seco - acetona para enfriar a una temperatura de -78 °C y se agitó durante 5 minutos. Después se adicionaron con jeringa 0.22 g ( $6.11 \times 10^{-4}$  mol) de **(10)** en 0.4 mL de THF seco. La mezcla se continuó agitando durante 45 minutos, manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura a -78 °C.

Al cabo de este tiempo, se adicionó el compuesto **(10)** y manteniendo las condiciones anhidras, se adicionaron 0.223 g ( $8.55 \times 10^{-4}$  mol) de ( $\pm$ )-*trans*-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina **(c)**, y la reacción se dejó agitando 2 horas manteniendo el flujo de nitrógeno y la temperatura a -78 °C.

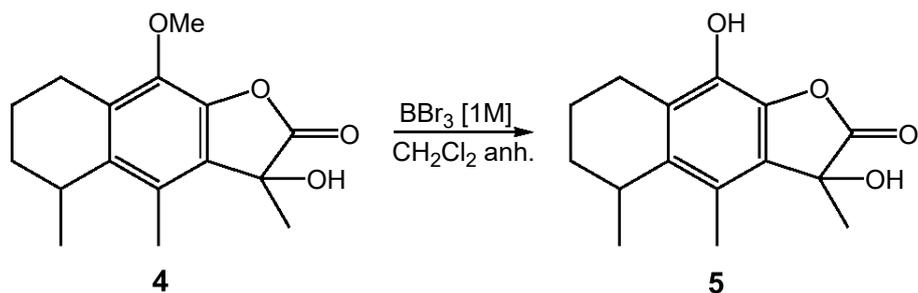
Se finalizó la reacción cuando se llevó a pH ácido con una solución de HCl 5% y se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

El rendimiento para la obtención del compuesto **(11)** fue del 50% (0.115 g).

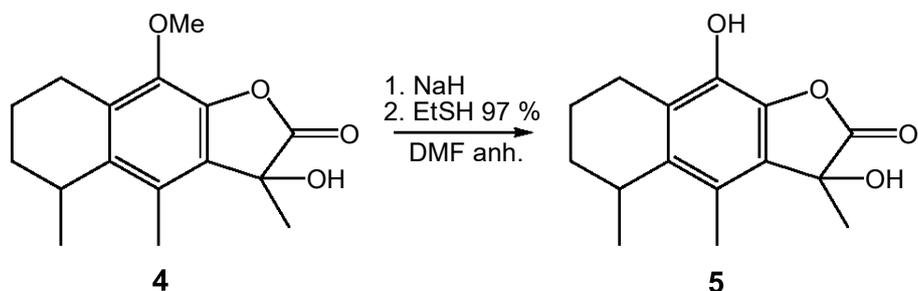
Aceite amarillo, **Rf** = 0.447 en hex – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**: 3422, 2930, 2857, 1813, 1712, 1623, 1464, 1355, 1024, 829. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**: 0.22 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, SiMe), 0.26 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, SiMe), 1.01 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>, SiTB), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 1.75 (m, 4H, C-6, C-7), 1.76 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, C-10), 2.36 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, C-11), 2.47 (m, 2H, C-8), 3.07 (m, 1H, C-5), 3.70 (m, OH). **EM (IE) m/z**: 376 (M<sup>+</sup>, 4.96 %), 291 (M<sup>+</sup>-85, 100 %).

### **3-hidroxicacalolida (5).**

#### **Ruta 1.**



**a)** En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un tapón tipo septum con una una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera anhidra, se colocaron 40 mg ( $1.44 \times 10^{-4}$  mol) de **(4)** en 3 mL de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) anhidro. El matraz se llevó a un baño de hielo seco - acetona para enfriar la mezcla a una temperatura de  $-78$  °C, posteriormente se inyectaron 0.14 mL ( $1.44 \times 10^{-4}$  mol) de una solución [1M] de tribromuro de boro ( $\text{BBr}_3$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agitó 30 minutos. Al término de este tiempo el matraz se llevó a un baño de hielo y se continuó la agitación por 1 hora. Una vez completada la reacción, se adicionó lentamente una solución saturada de cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) y se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio ( $\text{NaCl}$ ), la mezcla se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 70-230 como adsorbente y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo, como fase móvil. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.



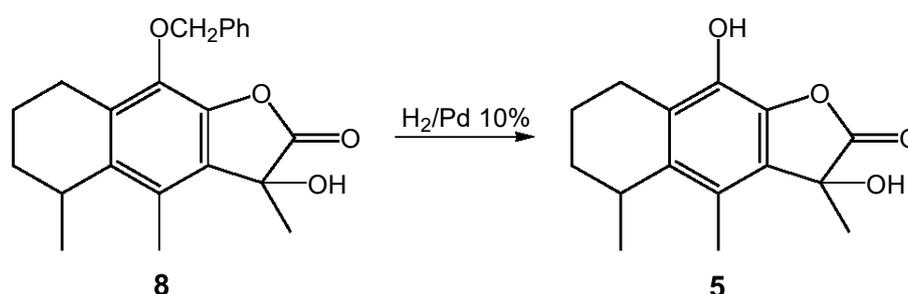
b) En un matraz bola provisto con un agitador magnético, un refrigerante y un tapón, se colocaron 0.15 g ( $3.43 \times 10^{-3}$  mol) de NaH al 55%, los cuales se lavaron previamente tres veces con hexano anhidro bajo atmósfera inerte; se agregaron 2 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra como disolvente y la mezcla se enfrió a 5 °C. Se adicionó con una jeringa lentamente 1.26 mL ( $1.65 \times 10^{-2}$  mol) de una solución de etilmercaptano 97% en DMF (1:1) sobre el matraz que contenía el NaH. Se dejó en agitación constante hasta que el NaH se consumió.

Posteriormente se adicionaron 30 mg ( $1.08 \times 10^{-4}$  mol) de **(4)** disueltos en 0.5 mL de DMF.

Para terminar la adición, la mezcla se llevó de 75 – 80 °C, se dejó toda la noche en agitación. Una vez completada la reacción, se enfrió en un baño de hielo y se le adicionó lentamente una solución saturada de cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ); se agitó por 15 minutos.

Finalizó la reacción cuando se llevó a pH 7 y se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (NaCl), dos alícuotas de 10 mL la mezcla se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice 70-230 y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

## Ruta 2.



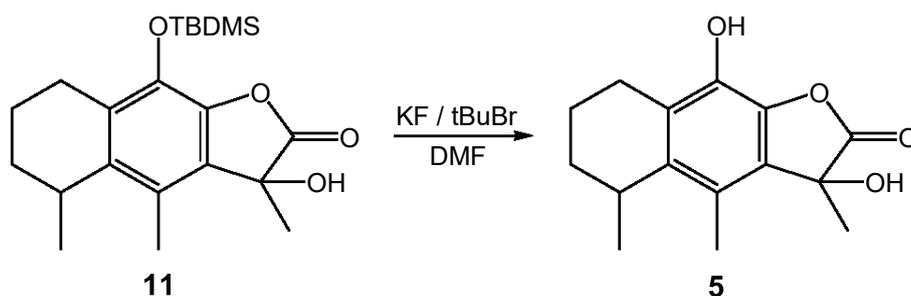
En una matraz de hidrogenación de 125 mL se suspendieron 70 mg de **(8)**, bajo atmósfera de nitrógeno, y un 10 % en peso de Pd/C al 10 % y 5 mL de acetato de

etilo. El matraz se acopló al hidrogenador, se eliminó el aire presente en el matraz purgando tres veces la admisión de hidrógeno (30 lb/plg<sup>2</sup>) seguido de expulsión por succión al vacío. Luego, se cargó con hidrógeno hasta 60 lb/plg<sup>2</sup> y se agitó durante 1 hora, después de que ya no se consumió más hidrógeno. Durante el proceso de reducción se recargó el matraz con hidrógeno hasta 60 lb/plg<sup>2</sup>. Se anotó el consumo total de hidrógeno y el tiempo recurrido de reducción hasta que por ccf indicó el consumo total de la materia prima y la formación de una sola mancha. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró al vacío a través de un embudo Buchner con papel filtro grueso y celita para separar el catalizador. El filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor, el residuo se purificó y se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas.

Rendimiento para la obtención del compuesto (**5**) 92 % (47 mg).

Aceite de color amarillo, **R<sub>f</sub>** = 0.131 en hexano – acetato (9:1, v,v). **IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**: 3405, 2961, 2929, 2853, 1800, 1705, 1635, 1445, 1336, 1136, 1097, 738. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**: 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, C-12), 1.76 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, C-10), 1.61 – 1.86 (m, 4H, C-6, C-7), 2.15 (s, OH), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, C-11), 2.48 (m, 2H, C-8), 3.05 (m, 1H, C-5), 5.20 (s, OH). **EM (IE) m/z**: 262 (M<sup>+</sup>, 30 %), 219 (M<sup>+</sup>-43, 100 %).

### Ruta 3.



En un matraz bola provisto de un agitador magnético, un tapón tipo septum con una aguja de salida, se mantuvo un flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera anhidra, se colocaron 0.1 g ( $2.65 \times 10^{-4}$  mol) de (**11**), 0.03 g ( $5.17 \times 10^{-4}$  mol) de fluoruro de potasio (KF) anhidro y 43 mg ( $3.13 \times 10^{-4}$  mol) de bromuro de terbutilo como catalizador en 4 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra. El matraz se

mantuvo en agitación a temperatura ambiente por un tiempo de 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se enfrió en un baño de hielo y se adicionaron 4 mL de solución [4N] de HCl. La mezcla acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (NaCl), la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, la solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 70-230 como adsorbente y un gradiente de polaridad creciente de hexano – acetato de etilo, como fase móvil. Se determinaron sus constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas. Rendimiento para la obtención del compuesto **(5)** 89 % (61 mg).

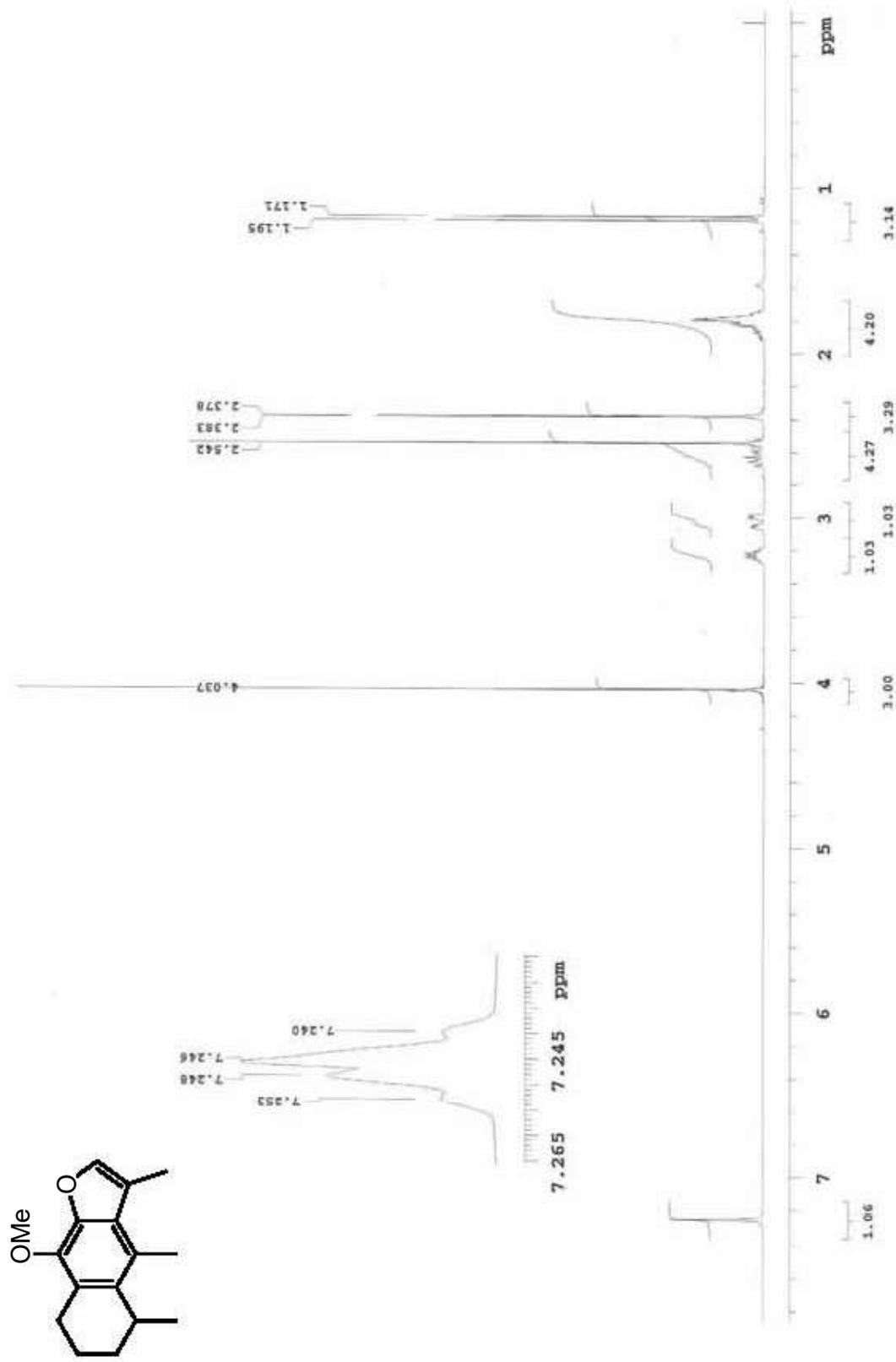
## **7. CONCLUSIONES.**

- § Las pruebas biológicas preliminares de la actividad hipoglucemiante de la mezcla racémica sintetizada de 3-Hidroxicalólida fueron negativas, pero si inhibe la peroxidación de lípidos.
- § Se sintetizaron los derivados del cacalol: 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furano **(2)**, 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona **(3)**, 3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona **(4)**, 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-nafto[2,3-b]furano **(6)**, 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona **(7)**, 3-Hidroxi-9-benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona **(8)**, 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furano **(9)**, 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona **(10)**, 3-Hidroxi-9-(*ter*-butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona **(11)**, 3-hidroxicalólida **(5a)** y epi-3-hidroxicalólida **(5b)**.
- § Se logró la síntesis por relevo a partir del cacalol, de la Radulifolina B, de la 3-Hidroxicalólida y epi-3-Hidroxicalólida.
- § La ruta 2 para preparar la 3-Hidroxicalólida es la que permite obtener mayores rendimientos y una proporción mayor en la obtención de un diastereoisómero.

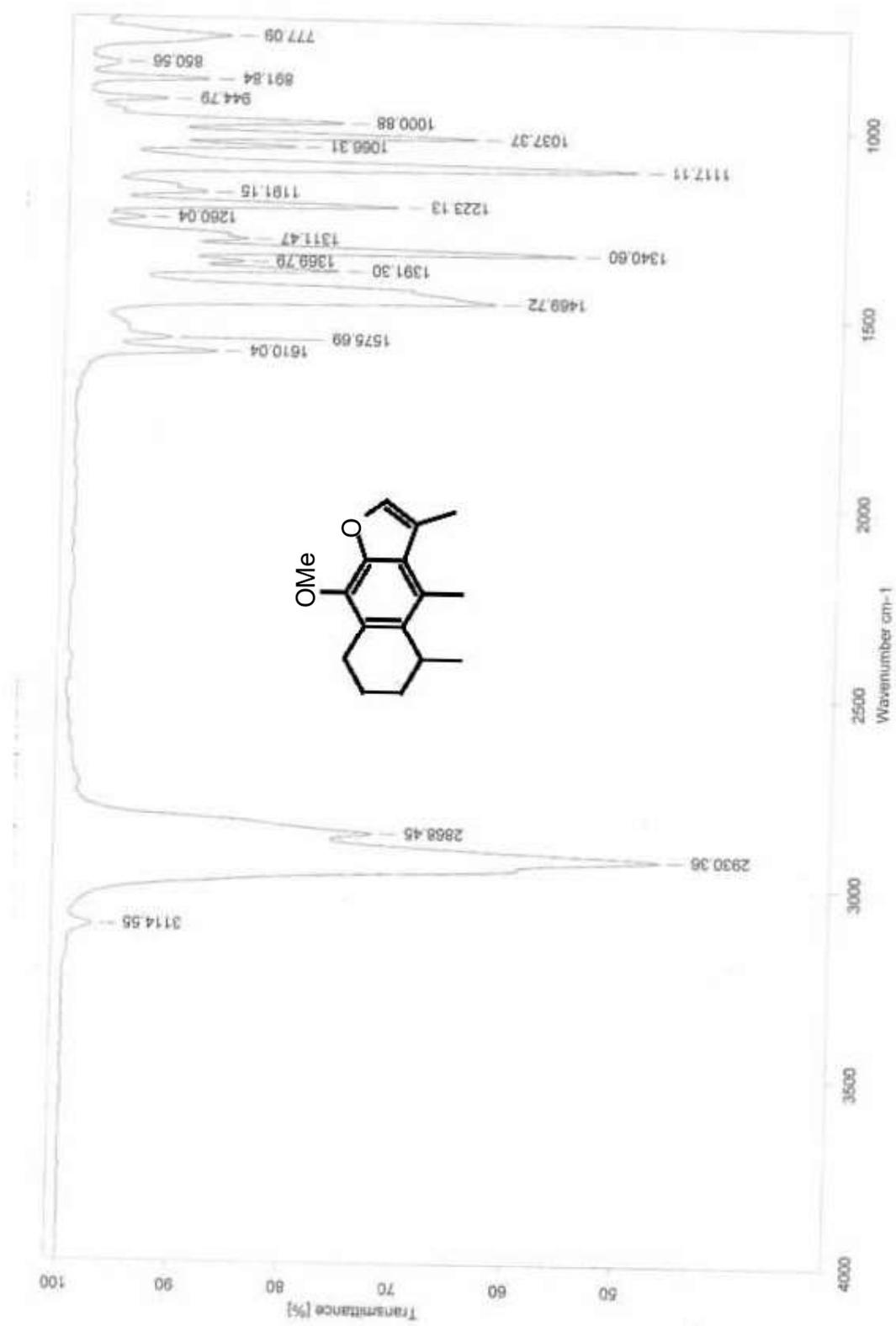
## **8. REFERENCIAS.**

1. Programa de Detección y Control de Diabetes sacarina. Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes, México, IMSS, D. F. 1970. pp 31.
2. [http://www.msd.com.mx/content/patients/diabetes/diabetes\\_index.html](http://www.msd.com.mx/content/patients/diabetes/diabetes_index.html) (2006)
3. <http://www.invdes.com.mx/anteriores/Febrero2002/htm/impacto.html> (2006)
4. [http://med.unne.edu.ar/revista/revista106/hipoglu\\_orales.html](http://med.unne.edu.ar/revista/revista106/hipoglu_orales.html) (2006)  
Revista de Postgrado de la Cátedra VIa Medicina N° 106 - Julio/2001  
Página: 8-12
5. <http://www.endocrinologist.com/Espanol/diabetes.htm> (2006)
6. <http://www.ugr.es/~quiorred/pnatu/terpenoides.htm> (2006)
7. <http://www.semarnat.gob.mx/pfnm/PsacaliumDecompositum.html> (2006)
8. E. Linares y R. Bye; *Journal of Ethnopharmacology* **19**, 153-183 (1987).
9. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi> (2006)
10. J. Romo y P. Joseph-Nathan; *Tetrahedron* **20**, 2331 (1964).
11. P. Joseph-Nathan, J. Morales y J. Romo; *Tetrahedron* **22**, 301-307 (1966).
12. N. Krasovskaya, N. Kulesh, *Chem. Nat. Comp.* **25**, 545 (1990).
13. K. Shindo, M. Kimura y M. Iga, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **68**, 1393-1394, (2004).
14. B. Lotina-Hennsen, M. Jiménez, *Naturforsch. Ser. C* **46**, 777 (1991).
15. M. Jiménez, C. Lozano, *Rev Latinoamericana de Quím.* **23/1** y **22/4**, 14 (1992).
16. W. Inman, J. Luo, R. Cooper, *J. Nat. Prod.* **62**, 1088-1092 (1999).
17. W. Inman et al. *United States Patent*, Patent Number 5747527
18. H. Kakisawa, Y. Inouye y J. Romo, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1929-1932 (1969).
19. Y. Inouye, Y. Uchida y H. Kakisawa, *Chem. Letters*; 1317-1318 (1975).
20. Y. Inouye, Y. Uchida y H. Kakisawa, *Bulletin of the Chem. Soc. of Japan*; **50**, 961-966 (1977).
21. F. Yuste y F. Walls, *Aust. J. Chem.* **29**, 2333-2336 (1976).
22. J. Huffman y R. Pandian, *J. Org. Chem.* **44**, 1851-1855 (1979).
23. S. Tanikawa, M. Ono y H. Akita, *Heterocycles*; **65**, 319-327, (2005).

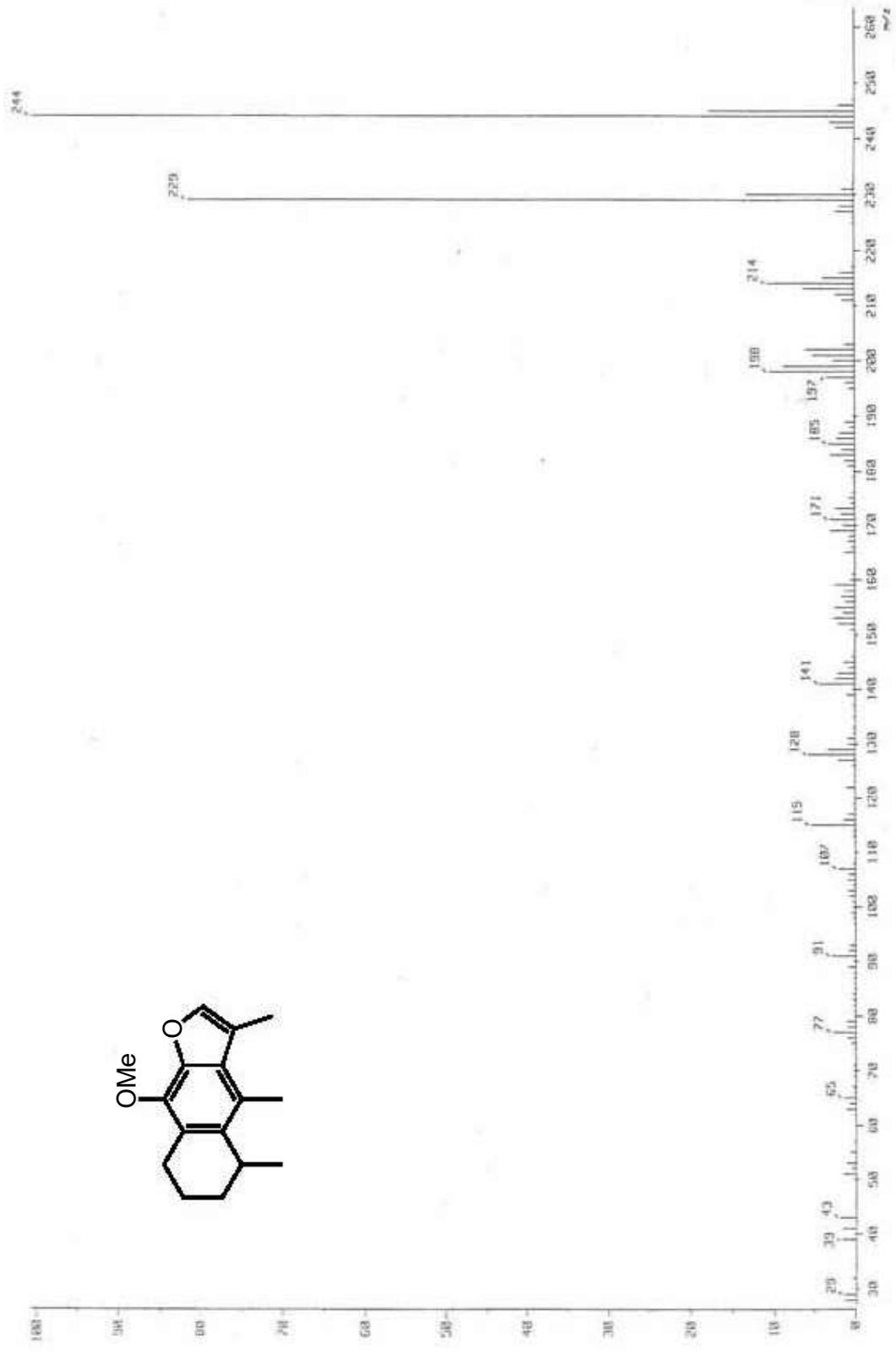
23. A. Garofalo, J. Litvak, L. Wang, I. Dubenko, R. Cooper y D. Bierer, *J. Org. Chem.* **64**, 3369-3372 (1999).
24. Y. Hiria, M. Doe, T. Kinoshita y Y. Morimoto, *Chemistry Letters*; **33**, 136-137 (2004).
25. Y. Hiria, M. Doe, T. Kinoshita y Y. Morimoto, *Chemistry Letters*; **33**, 714-715 (2004).
26. Ma. Garduño, G. Delgado, *J. Nat. Prod.* **64**, 432-435 (2001).
27. F. Bohlmann, K. Knoll, A. Natsu, *Phytochemistry*; **16**, 965-985 (1977).
28. P. Joseph-Nathan, Ma. González, *Rev. Soc. Quím. México*; **XIII** 57A-61A (1969).
29. E. Burgueno y P. Joseph-Nathan, *Magnetic Resonance in Chemistry*; **41**, 386-390 (2003).
30. M. Okabe, M. Abe, M. Tada, *J. Org. Chem.* **47**, 1775-1777 (1982).
31. J. Dodge, M. Stocksdales, *J. Org. Chem.* **60**, 739-741 (1995).
32. B. Czech, R. Bartsch, *J. Org. Chem.* **49**, 4076-4078 (1984).
33. M. Pasquini, R. Le Goaller and J. Pierre, *Tetrahedron*; **39**, 1223-1226 (1980).
34. Okamoto K., Akiyama R., Kobayashi, *J. Org. Chem.* **69**, 2871-2873 (2004).
35. A. Liu, K. Dillon, R. Campbell, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3785 (1996).
36. A. Sinhababu, M. Kawase y R. Borchardt, *Synthesis*; 710 (1988).
37. M. Kuroyanagi, S. Fukushima, *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 4792-4797 (1985).
38. J. Fernández, *Food Chemistry*; **59**, 345-353 (1997).
39. R. Scopes, *Analytical Biochemistry*; **59**, 277-282 (1974).
40. T. Ng, F. Liu y Z. Wang, *Life Sciences*; **66**, 709-723 (2000).
41. J. Rossato, L. Ketzer, *Neurochemical Research*; **27**, 297-303 (2002).
42. F. Alarcon, M. Jiménez, *J. Ethnopharmacology*; **72**, 21-27 (2000).
43. E. Hernández, F. Alarcon, *Proc. West. Prhamacol. Soc.* **45**, 118-124 (2002).
44. A. López Acosta Evaluación del efecto de los extractos de *Physalis chenopodiifolia lam* sobre los niveles de glucosa, peroxidación de lípidos y glutatión en sangre de ratas normales y diabéticas. *Tesis de Maestría UAM* 2004.



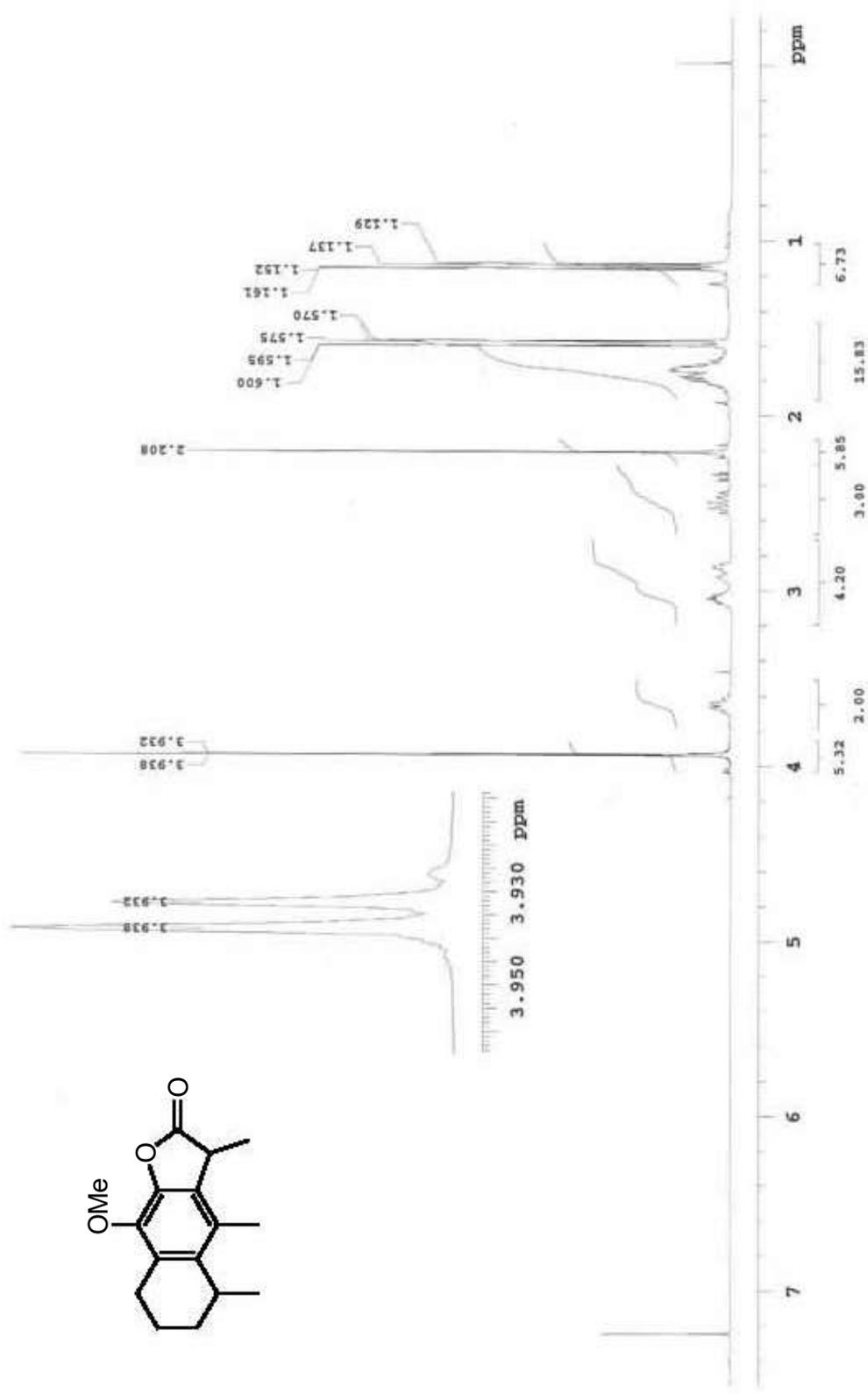
Espectro 1. RMN<sup>1</sup>H de 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furan (2).



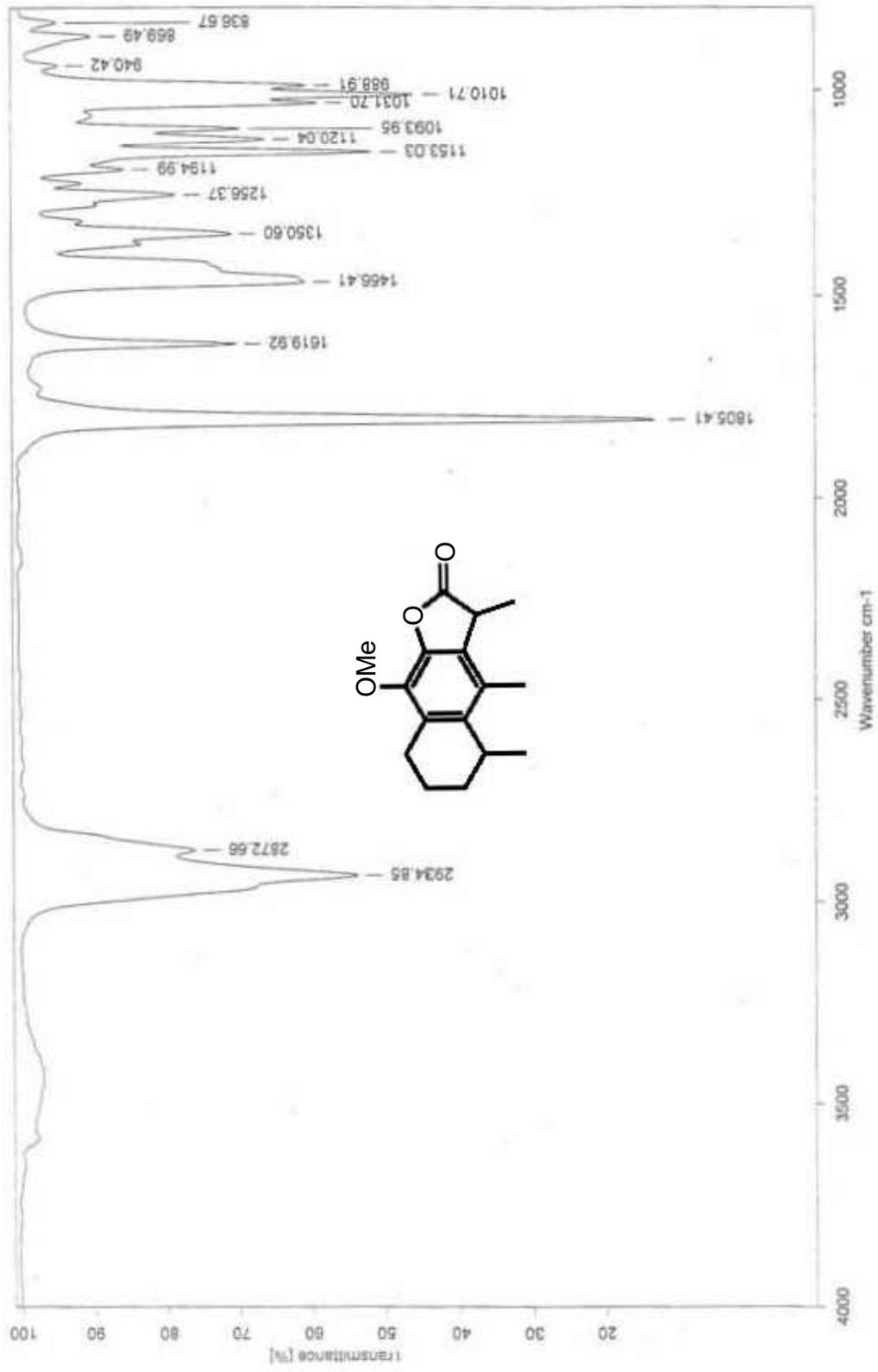
Espectro 2. IR de 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furano (2).



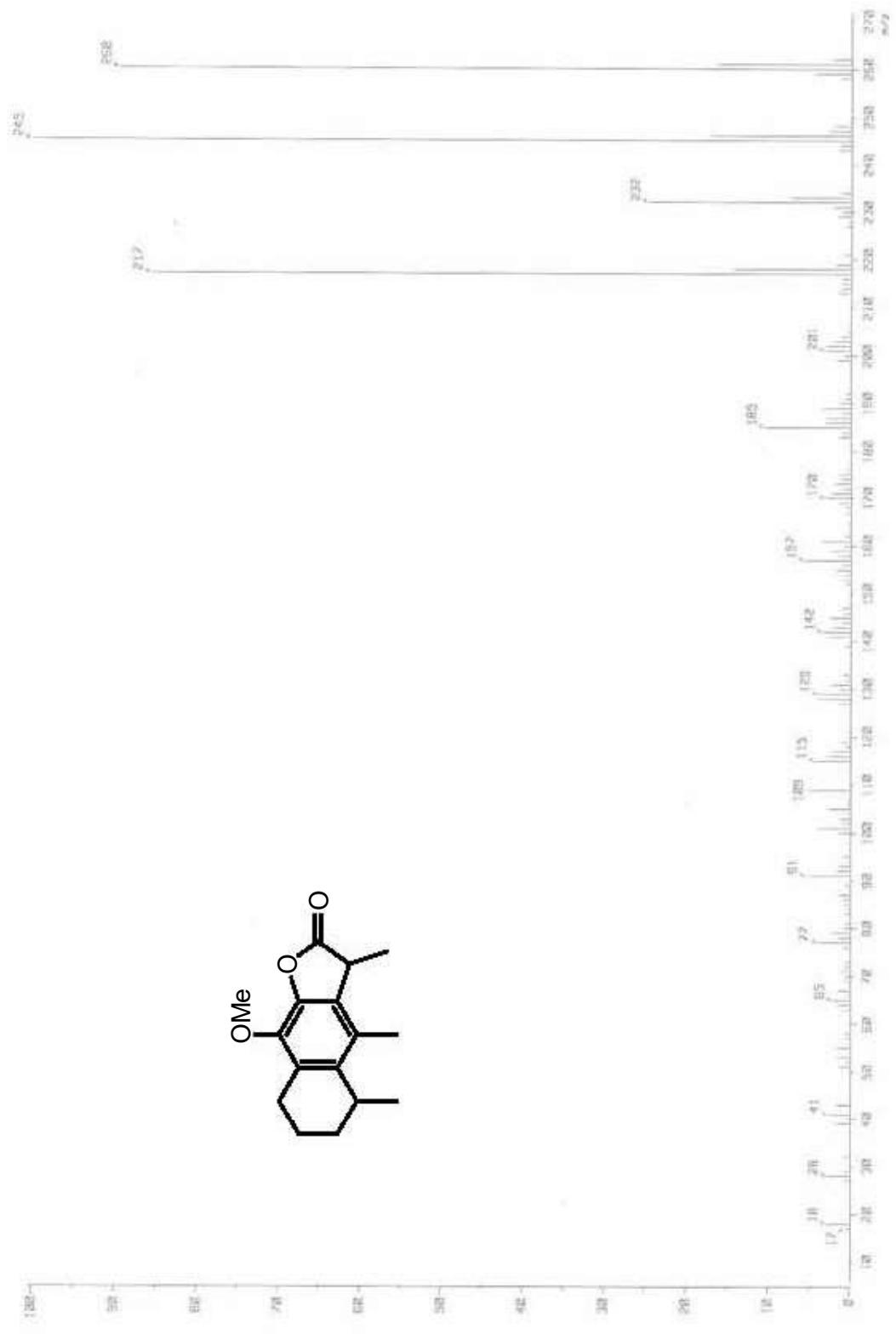
Espectro 3. EM (IE<sup>+</sup>) de 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-b]furano (2).



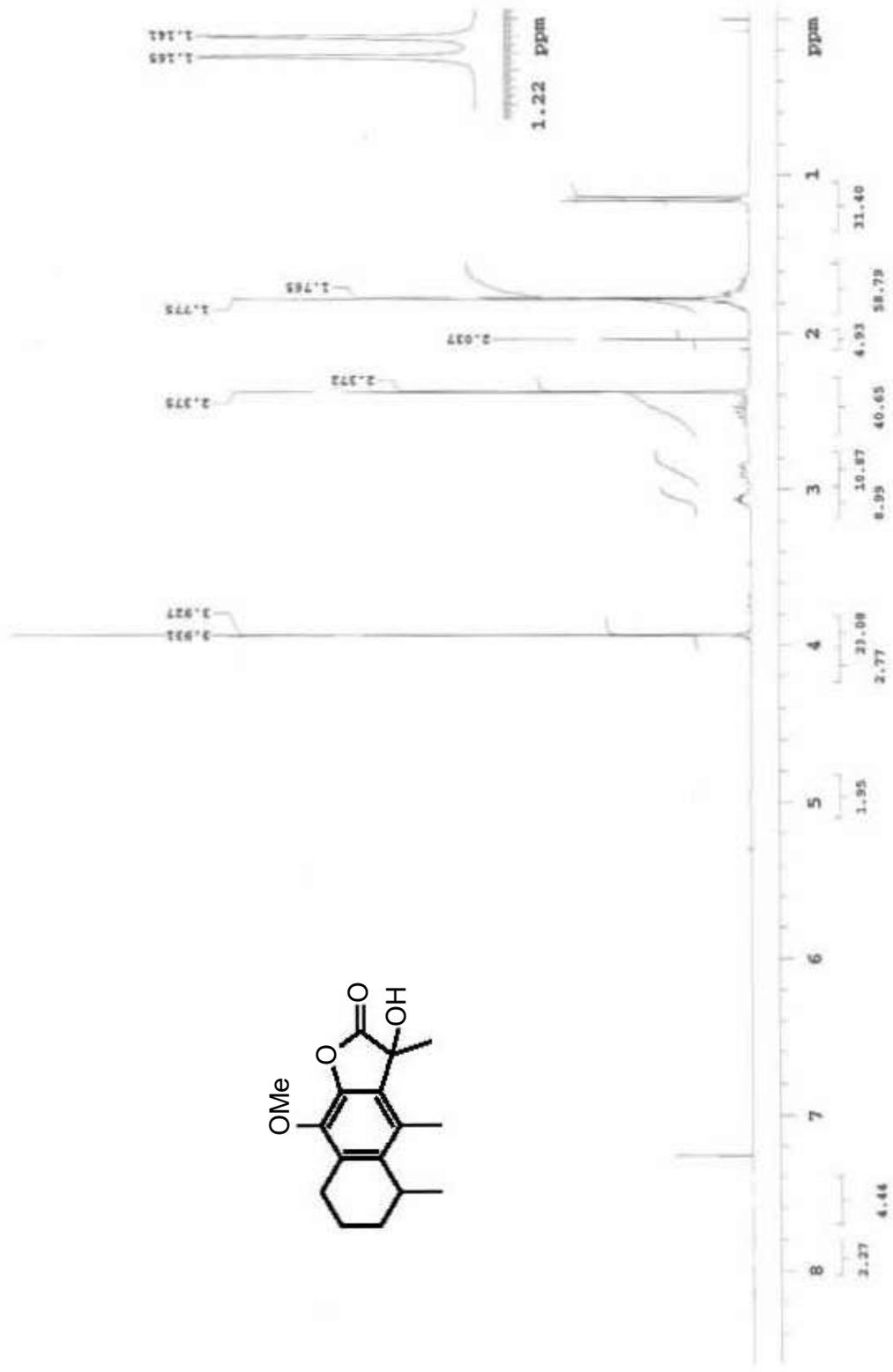
Espectro 4. RMN<sup>1</sup>H de 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (3).



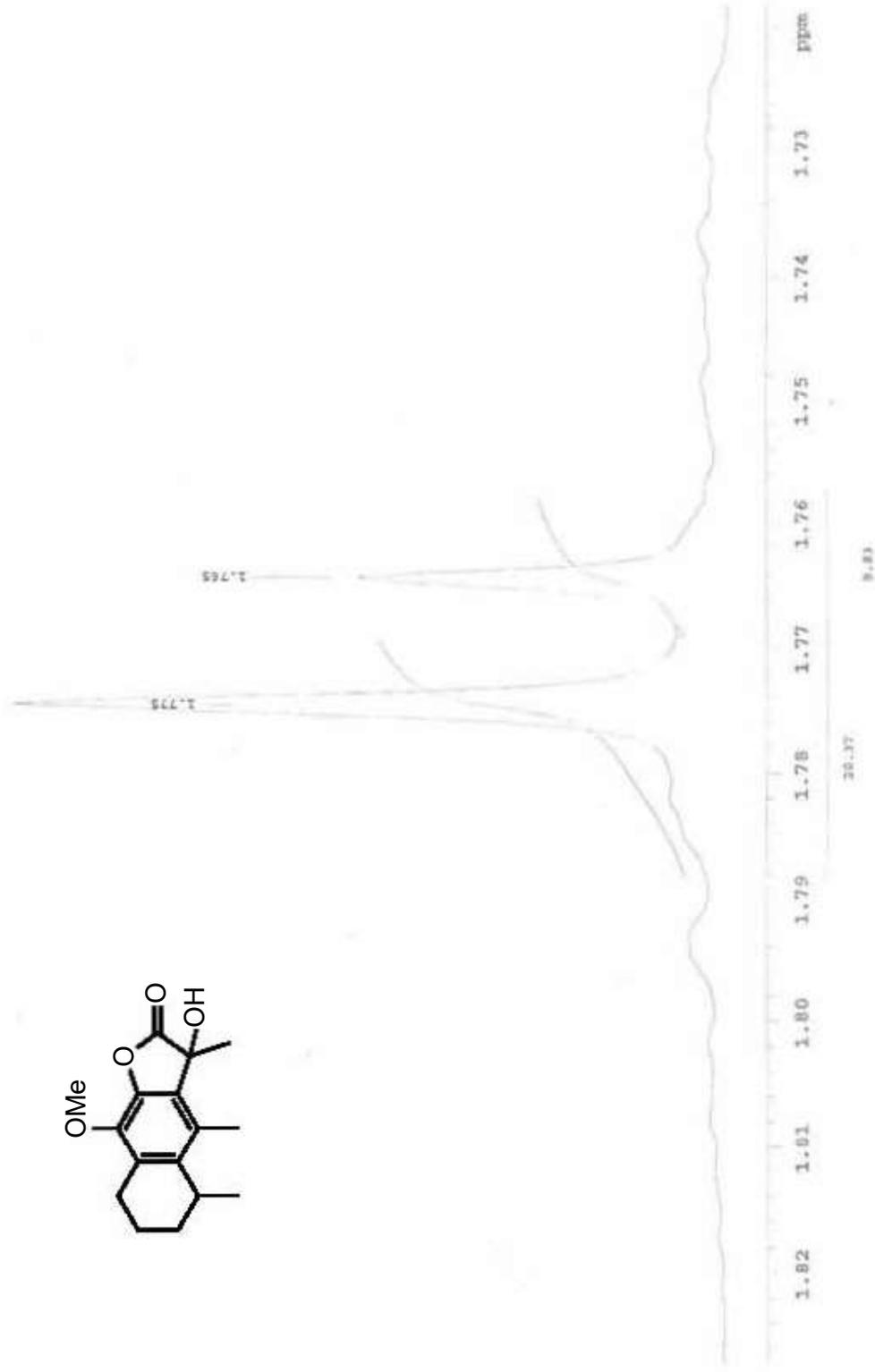
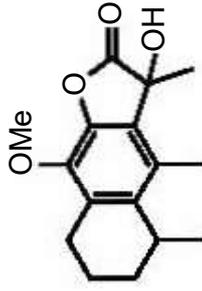
Espectro 5. IR de 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (3).



Espectro 6. EM (1E+) de 9-Metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (3).

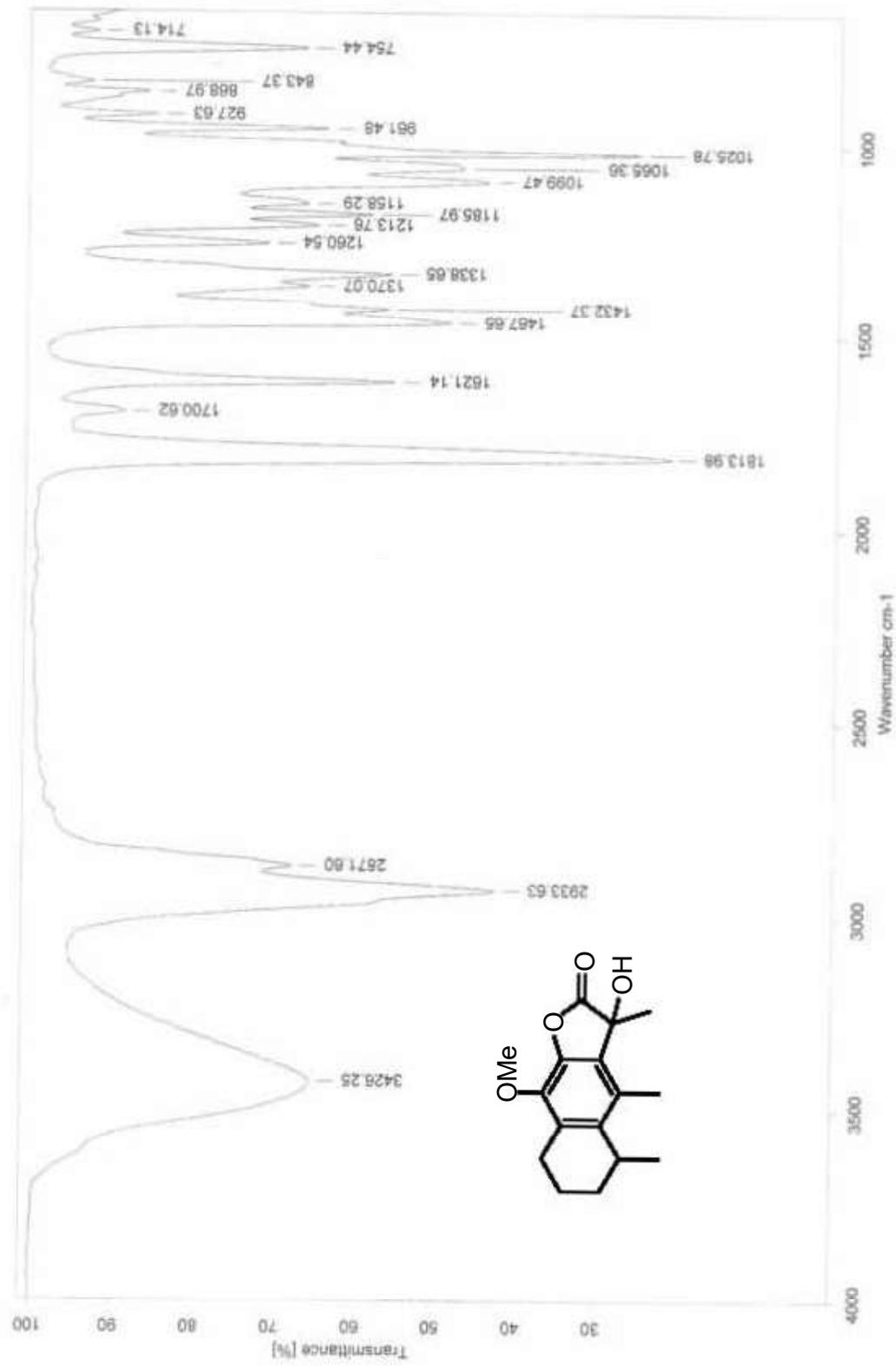


Espectro 7. RMN<sup>1</sup>H de 3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4).

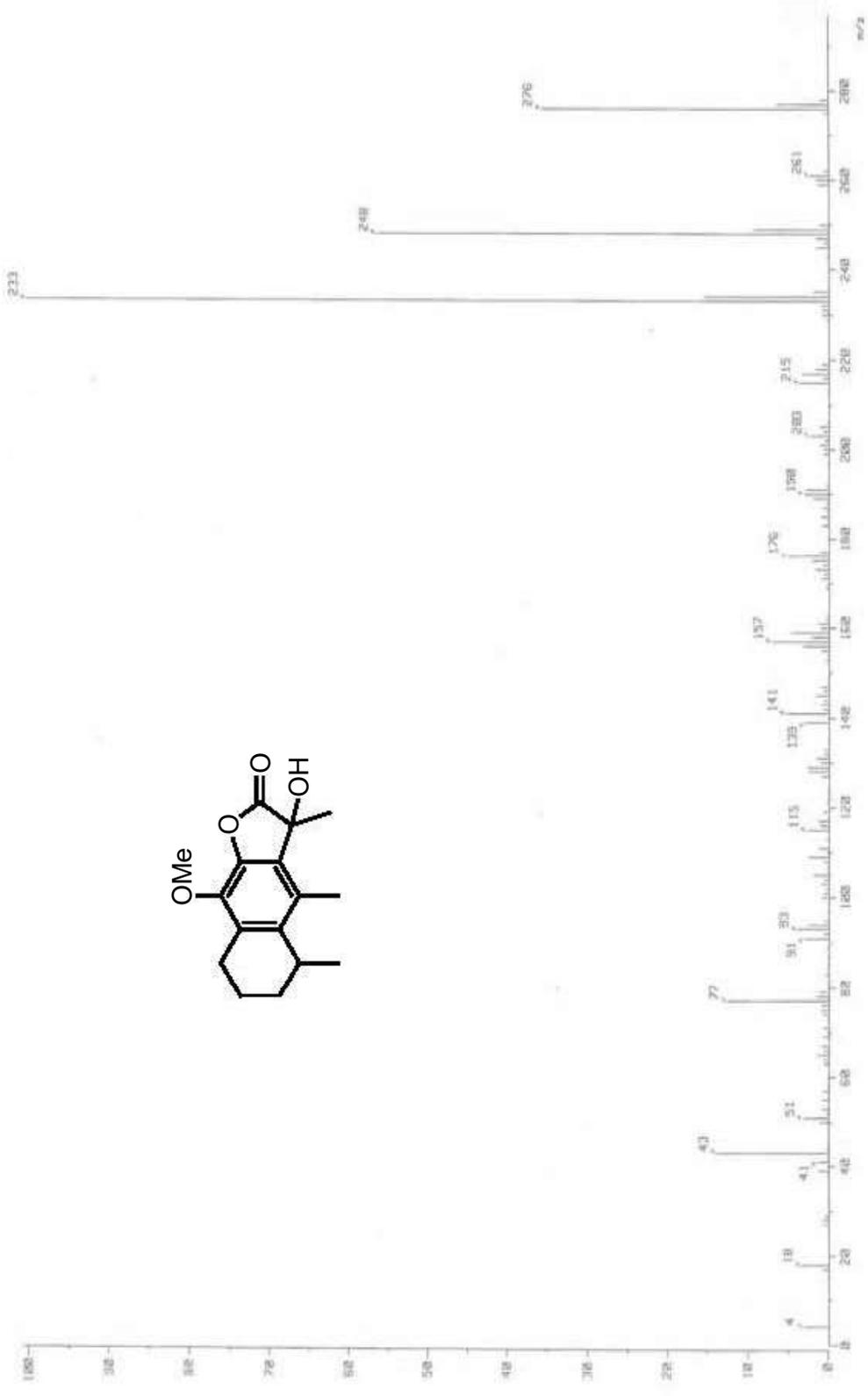


Espectro 7. RMN<sup>1</sup>H de 3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4).

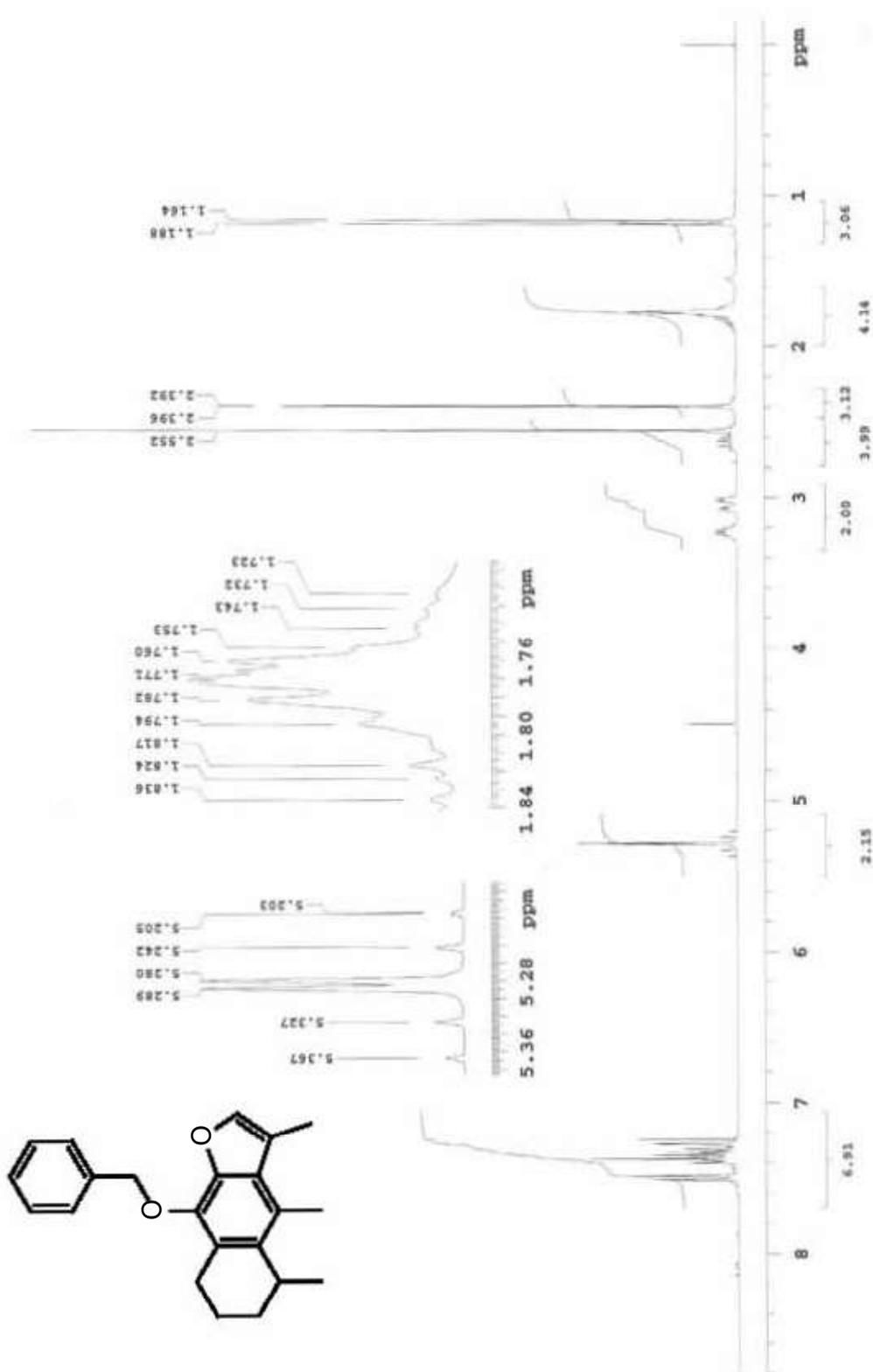
Ampliación de la señal dobleteada del metilo de C-3.



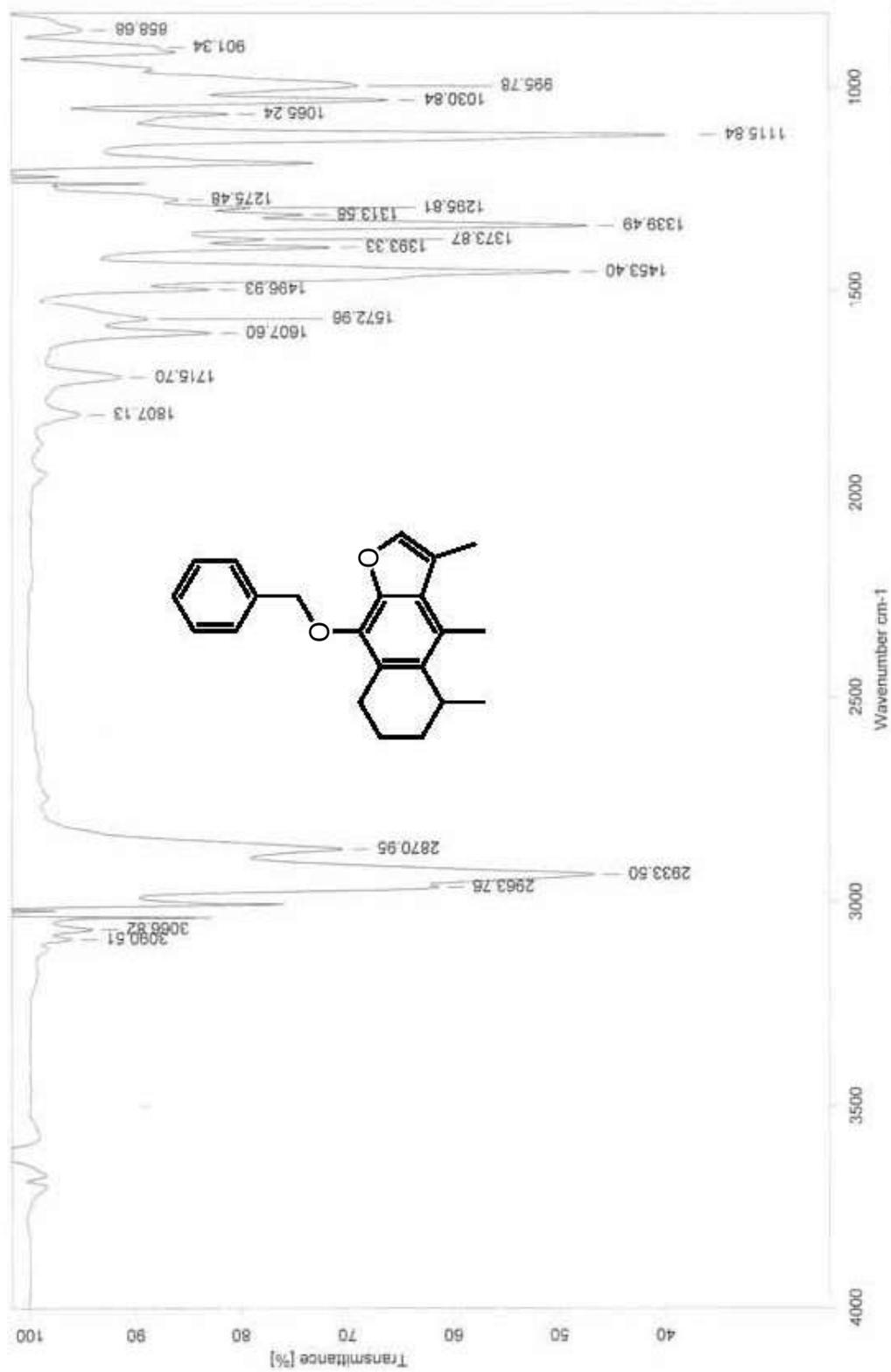
Espectro 8. IR de 3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4).



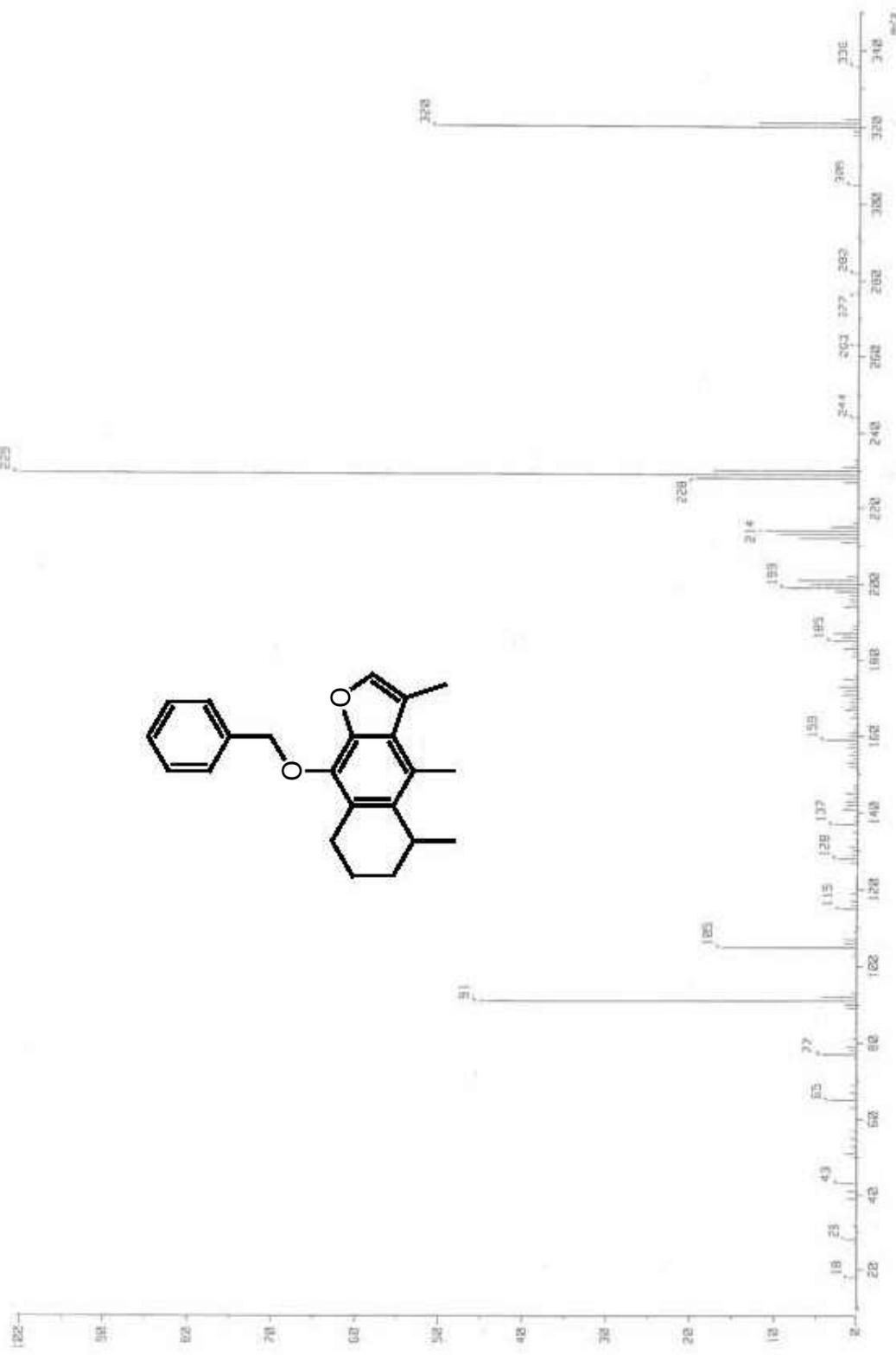
Espectro 9. EM (IE<sup>+</sup>) de 3-Hidroxi-9-metoxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (4).



Espectro 10. RMN $^1\text{H}$  de 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-6,7,8-tetrahidro-nafto[2,3-b]furano (6).

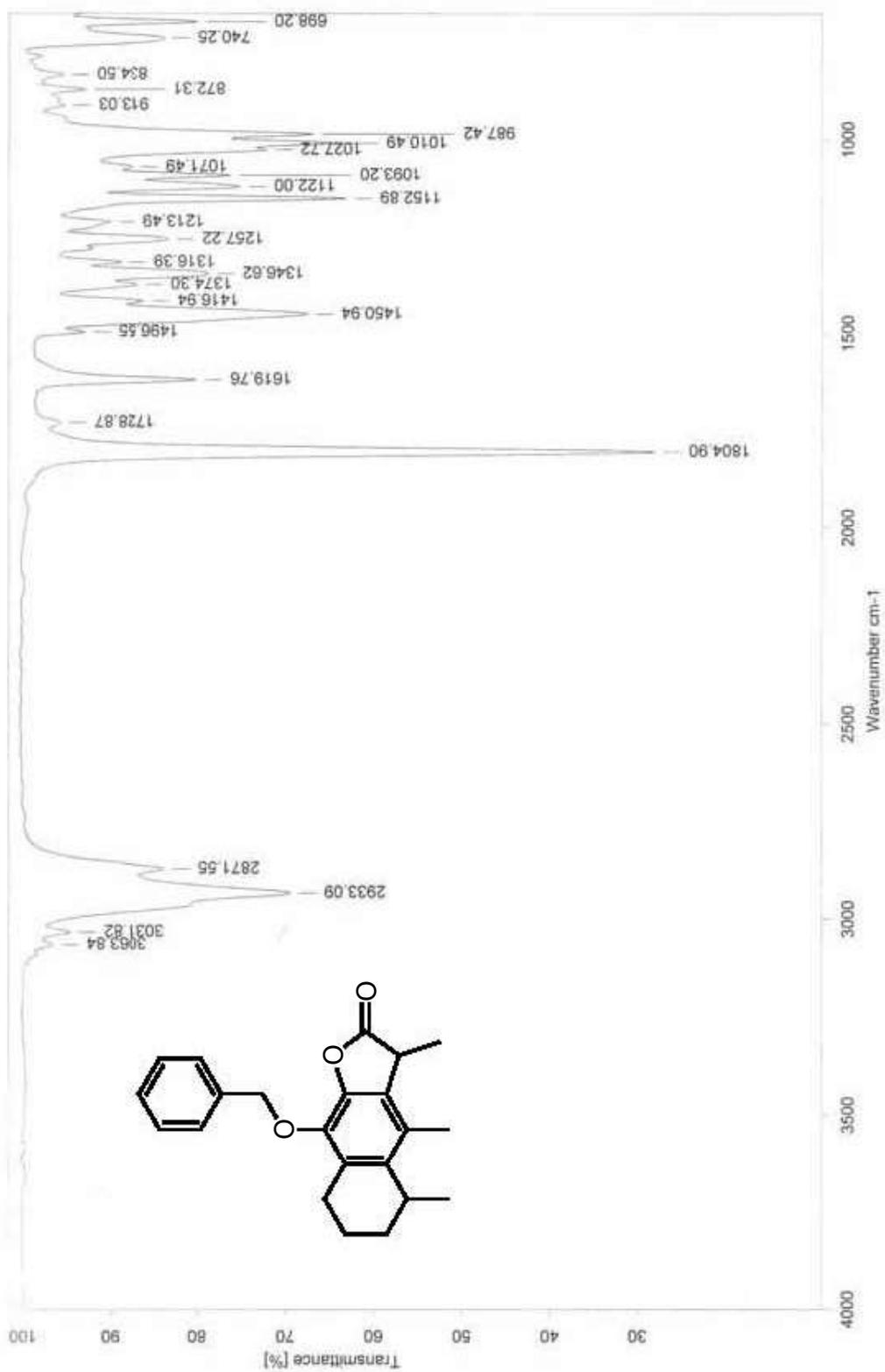


Espectro 11. IR de 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-6,7,8-tetrahidro-nafto[2,3-b]furano (6).

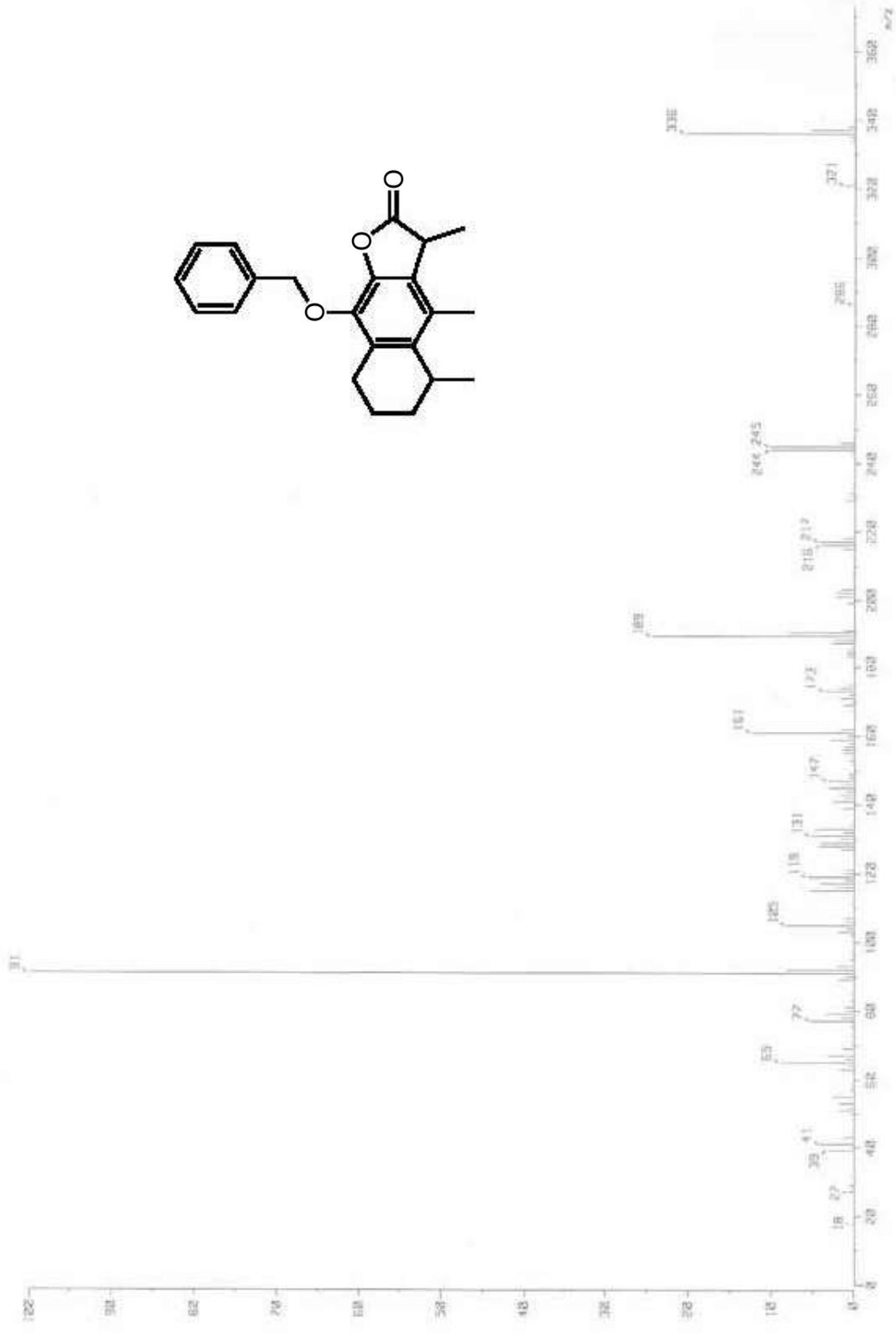


Espectro 12. EM (E<sup>+</sup>) de 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-5,6,7,8-tetrahydro-nafto[2,3-b]furano (6).

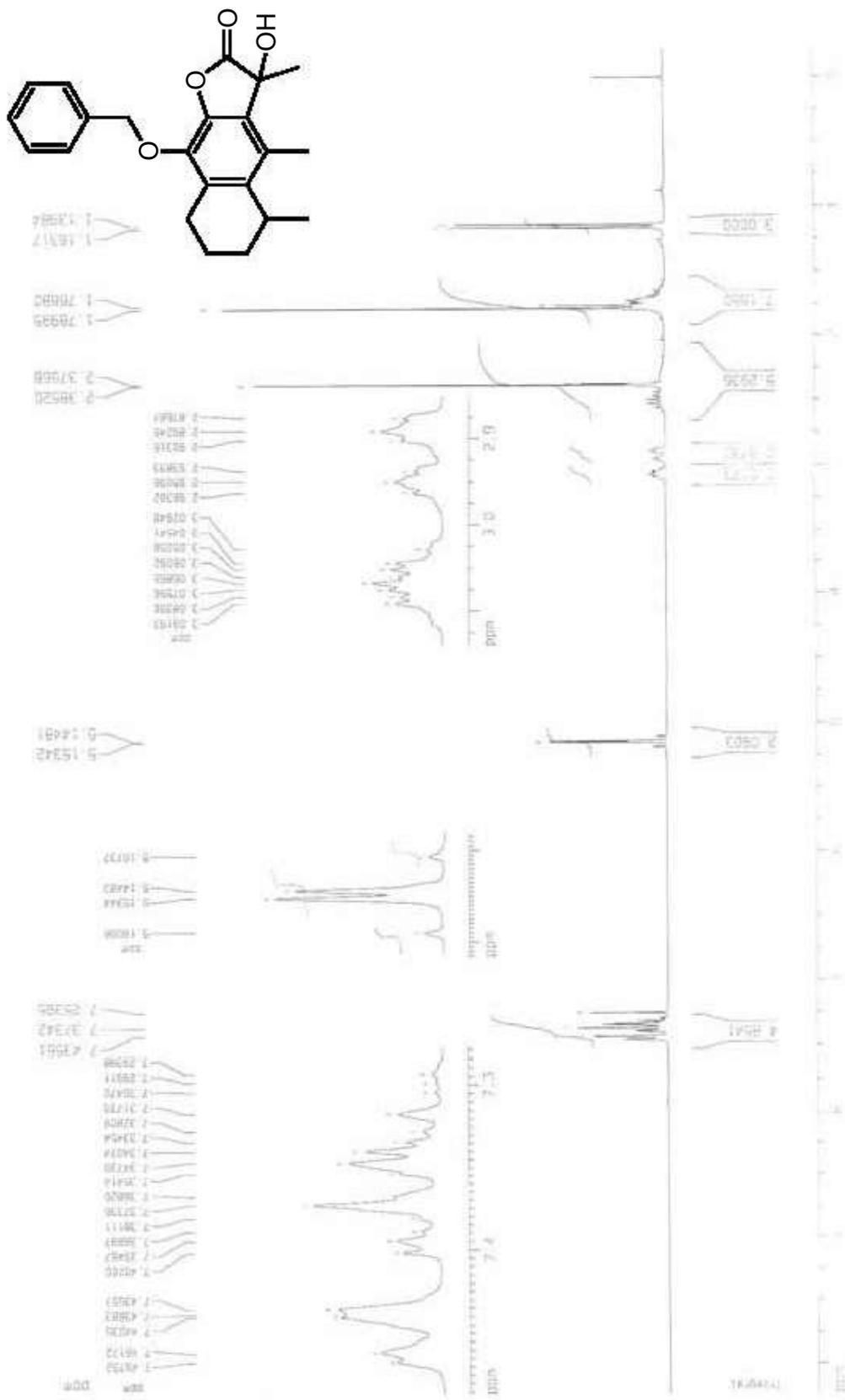




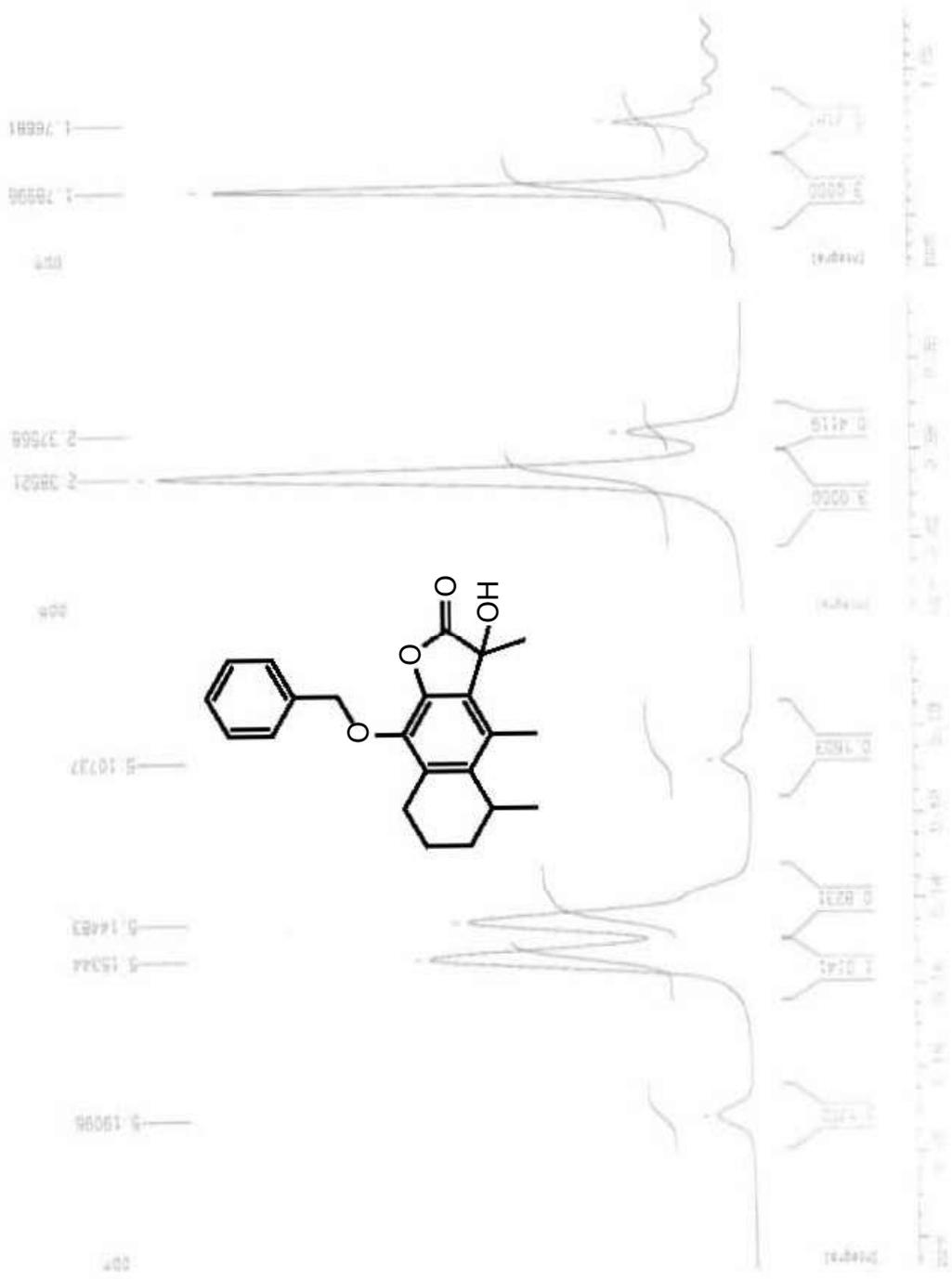
Espectro 14. IR de 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (7).



Espectro 15. EM (IE<sup>+</sup>) de 9-Benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (7).

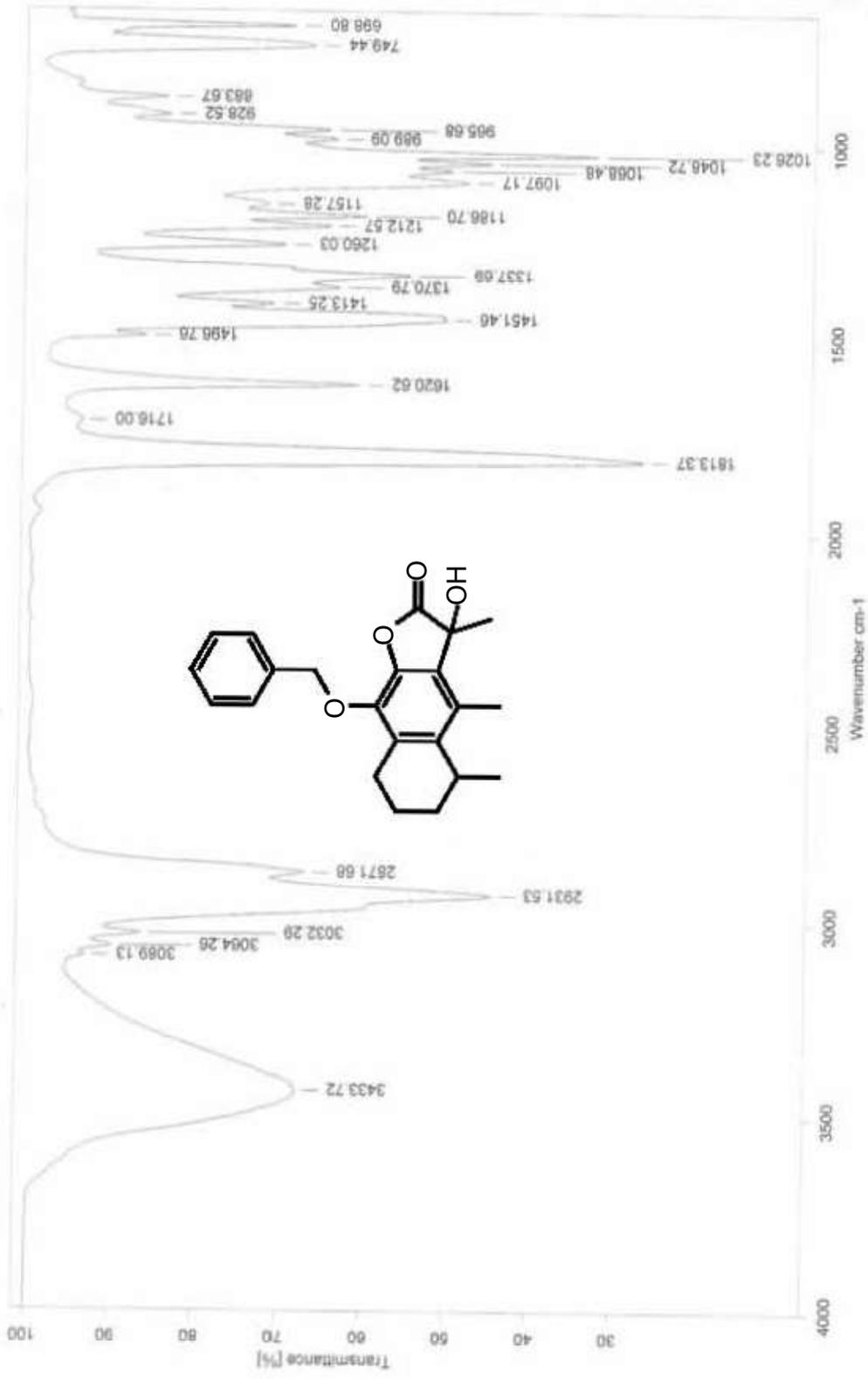


Espectro 16. RMN<sup>1</sup>H de 3-Hidroxi-9-benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (8).

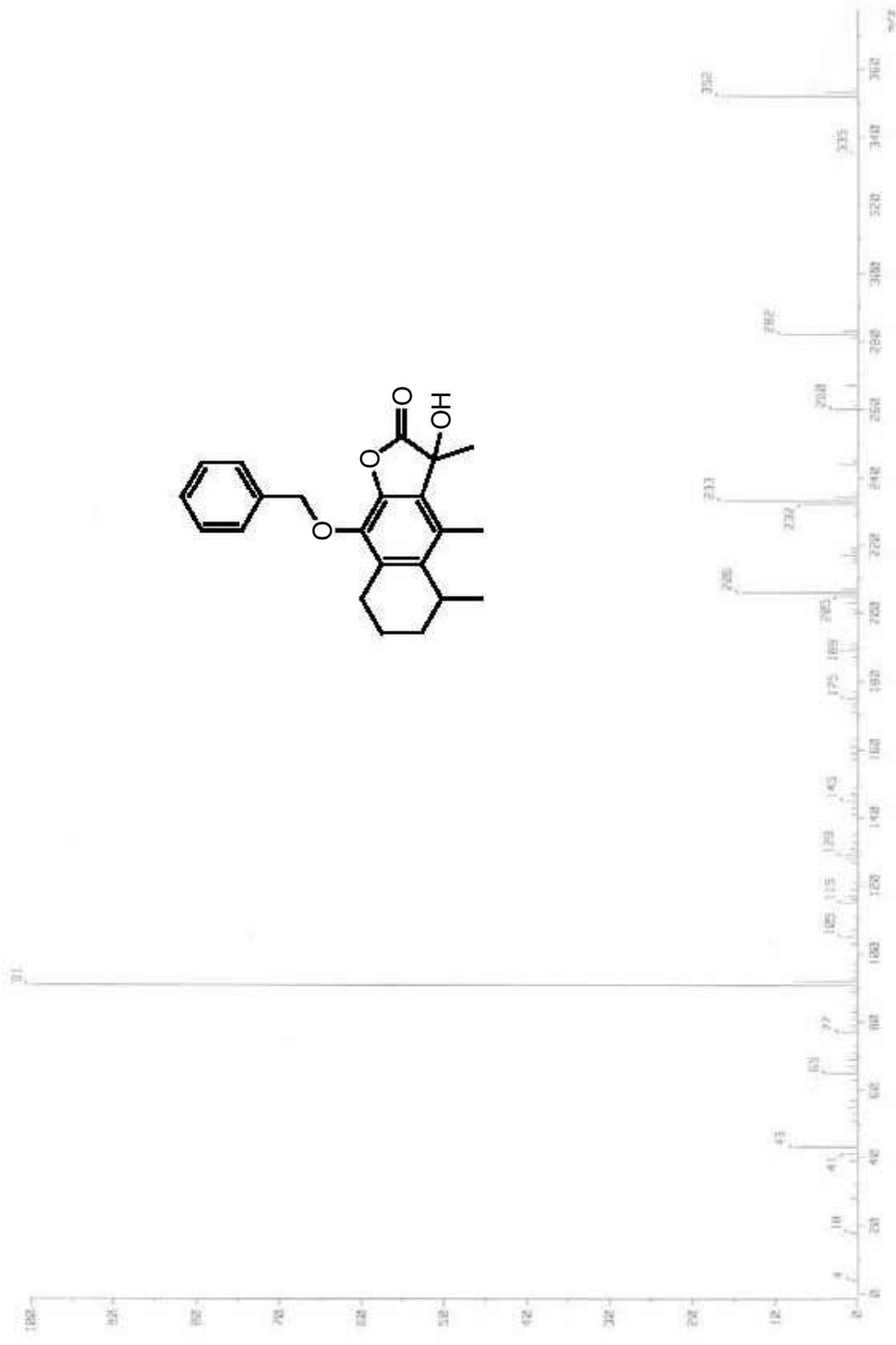


**Espectro 16. RMN<sup>1</sup>H de 3-Hidroxi-9-benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (8).**

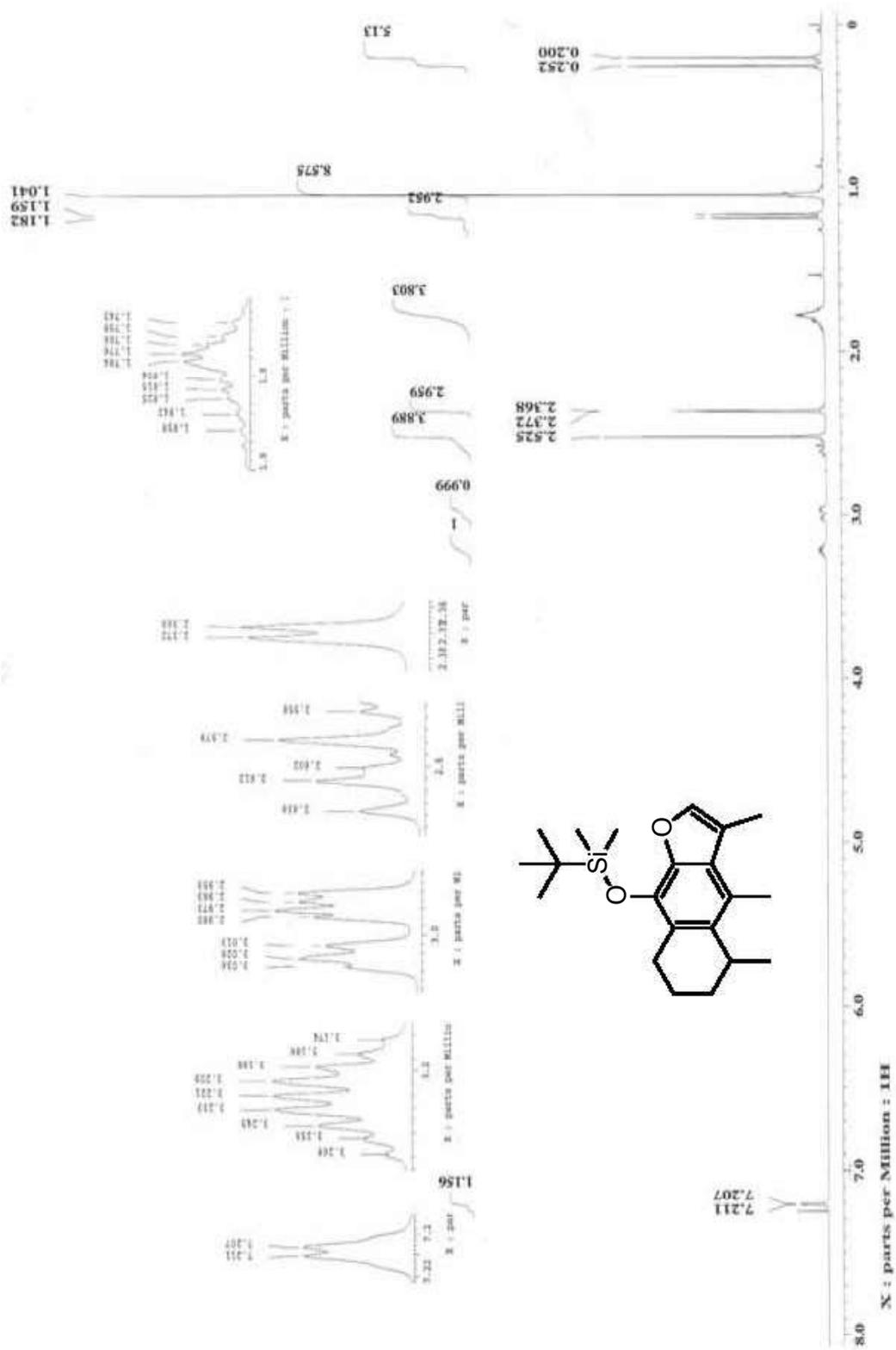
**Ampliaciones de las señales dobleteadas.**



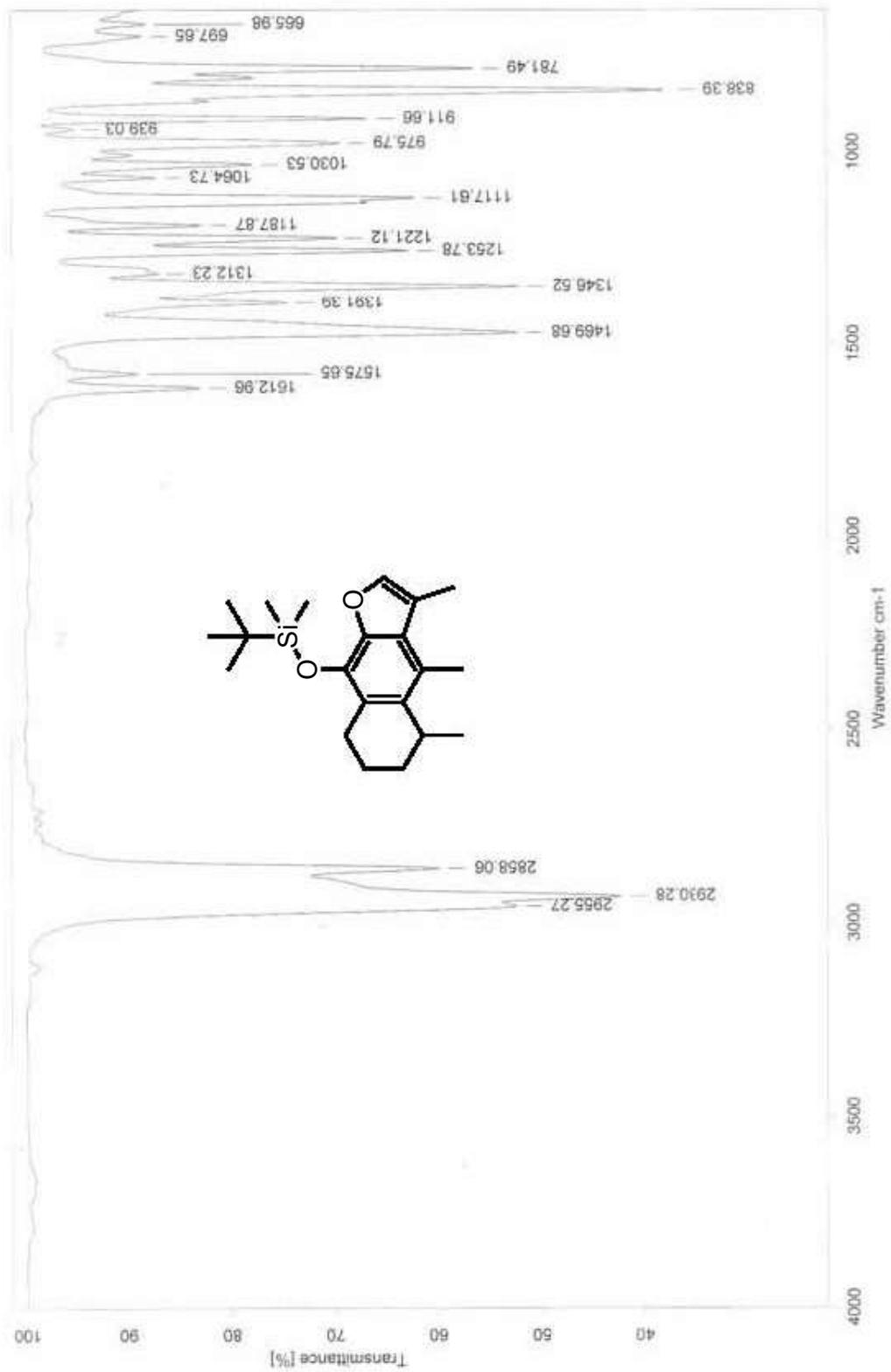
Espectro 17. IR de 3-Hidroxi-9-benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (8).



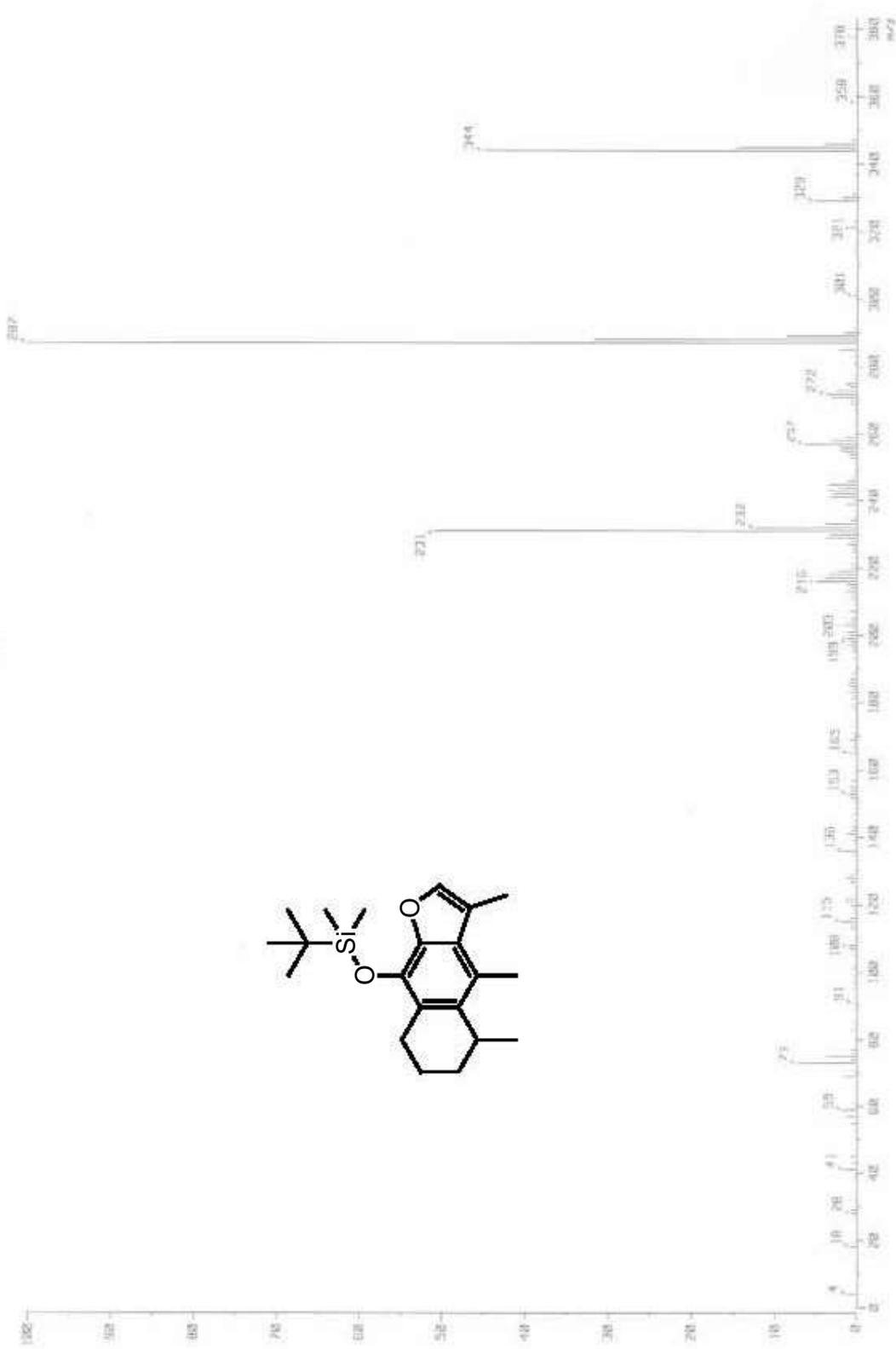
Espectro 18. EM ( $IE^+$ ) de 3-Hidroxi-9-benciloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (8).



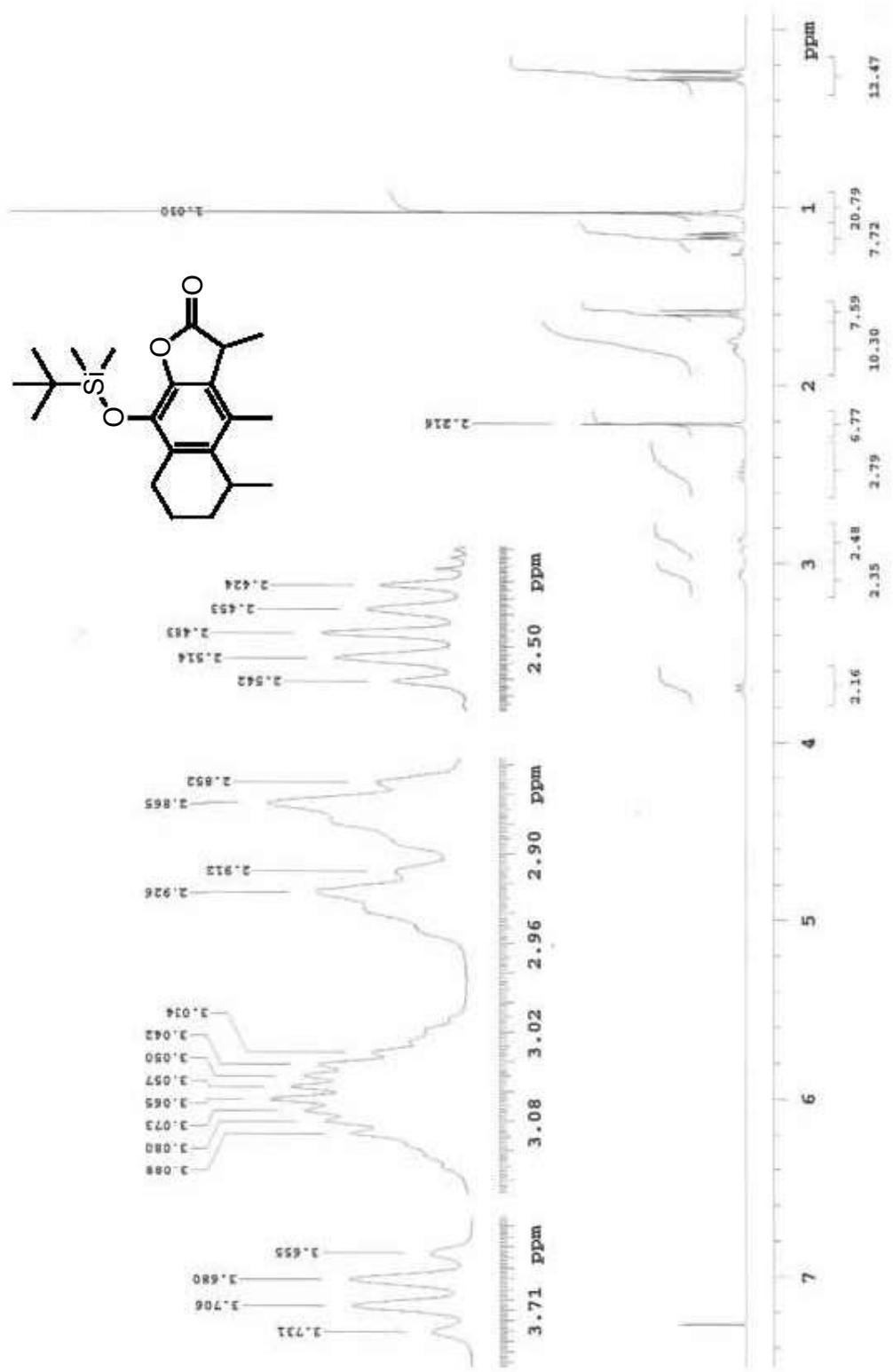
Espectro 19. RMN $^1\text{H}$  de 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3-*b*]furano (9).



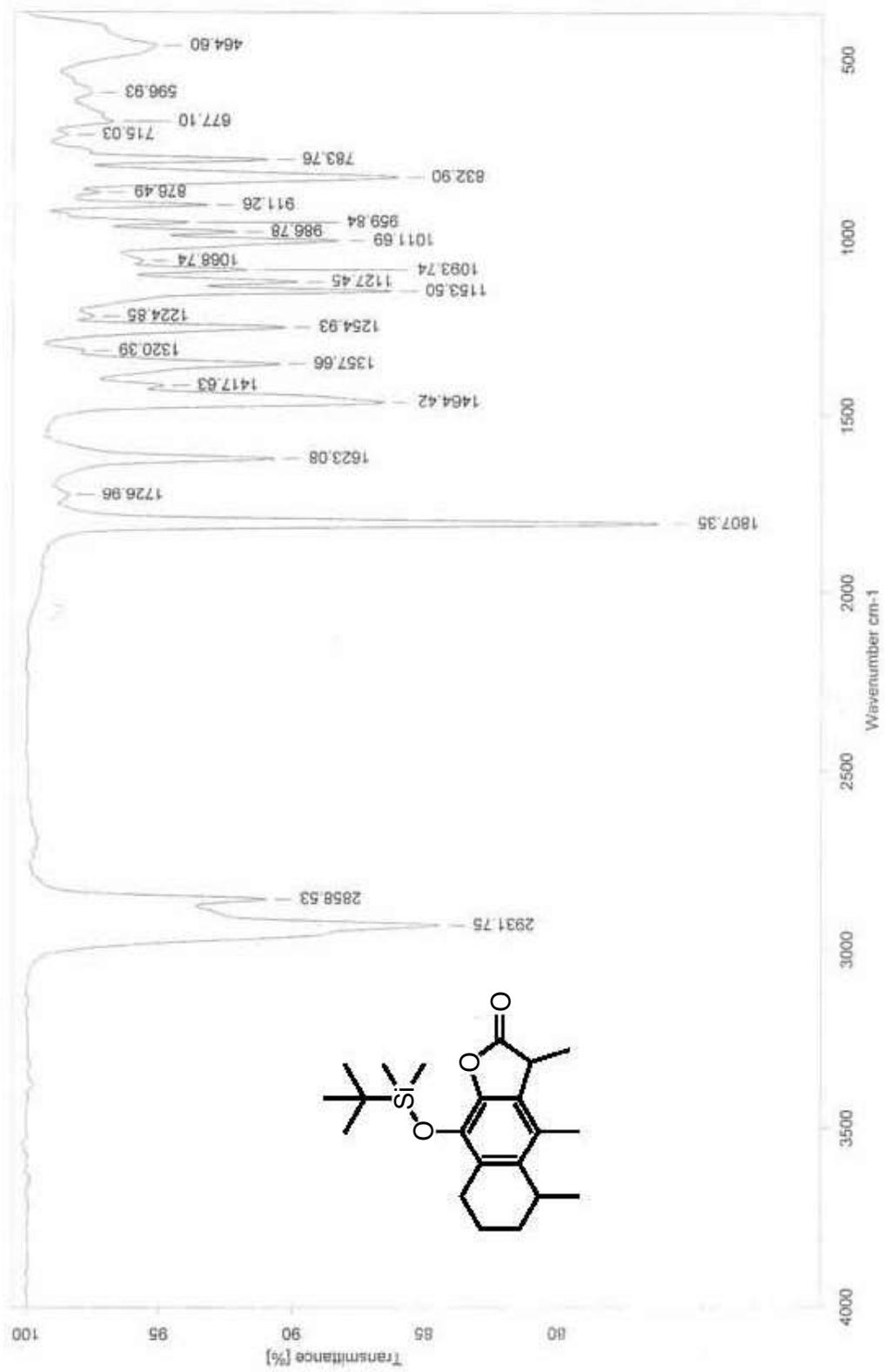
Espectro 20. IR de 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3-*b*]furano (9).



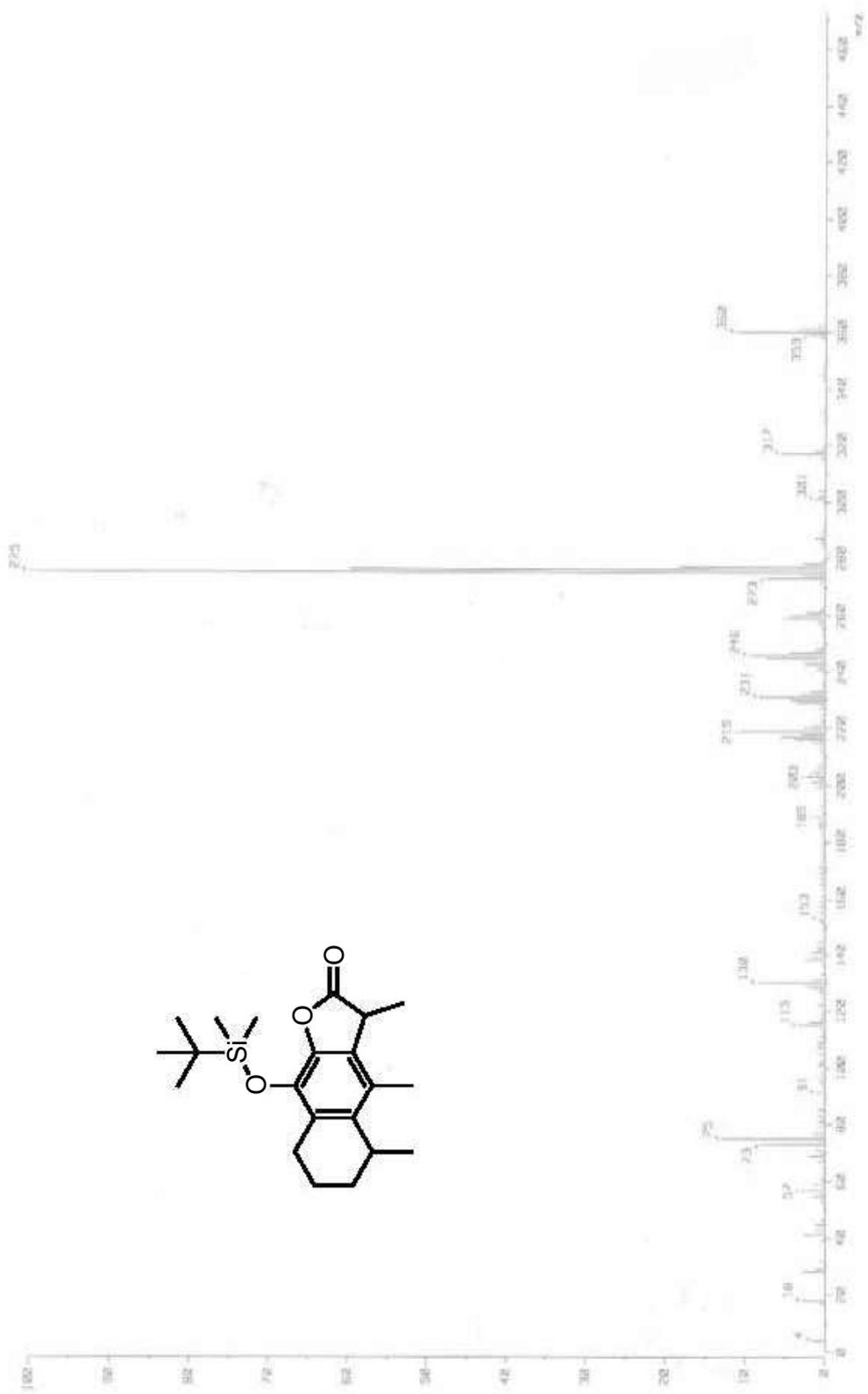
Espectro 21. EM ( $IE^+$ ) de 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-6,7,8-tetrahidronafto[2,3-*b*]furano (9).



Espectro 22. RMN<sup>1</sup>H de 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,6,7,8-hexahidronafto[2,3-*b*]furan-2-ona (10).

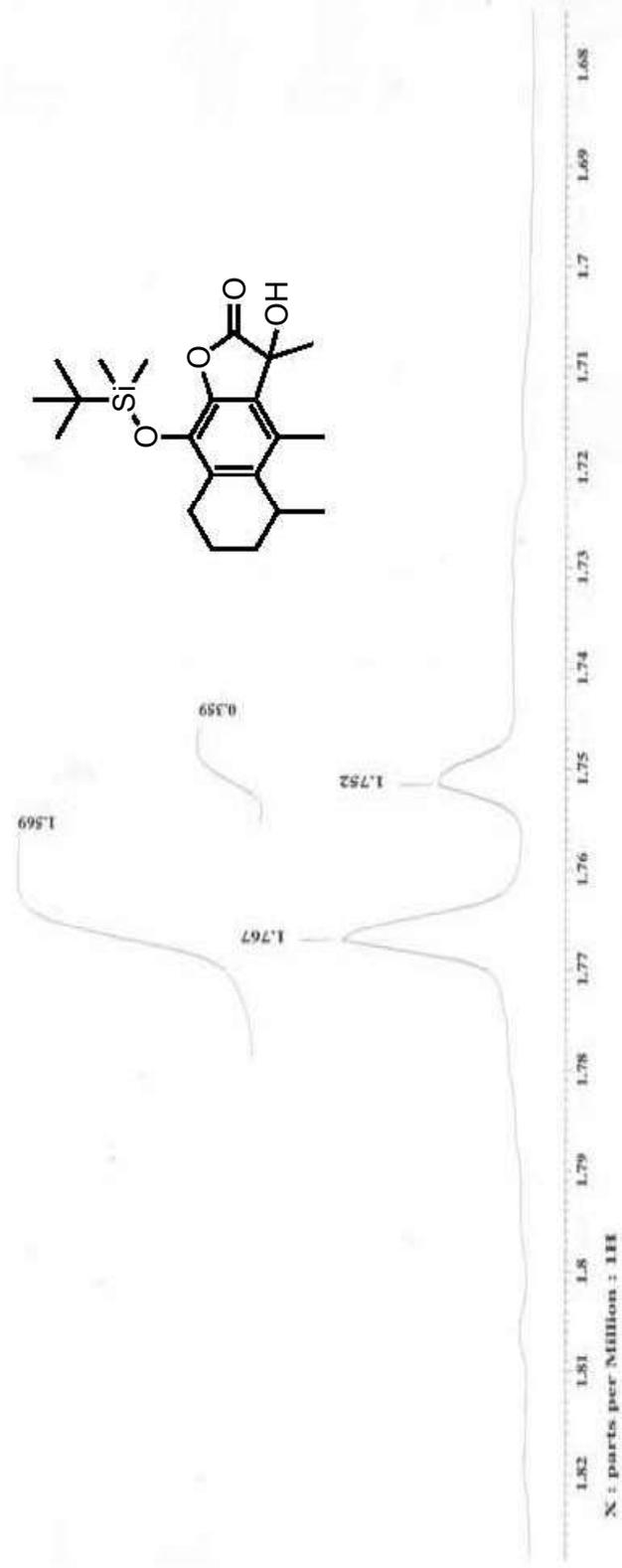


Espectro 23. IR de 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (10).



Espectro 24. EM (IEN<sup>1+</sup>) de 9-(*ter*-Butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,6,7,8-hexahidronafto[2,3-b]furan-2-ona (10).





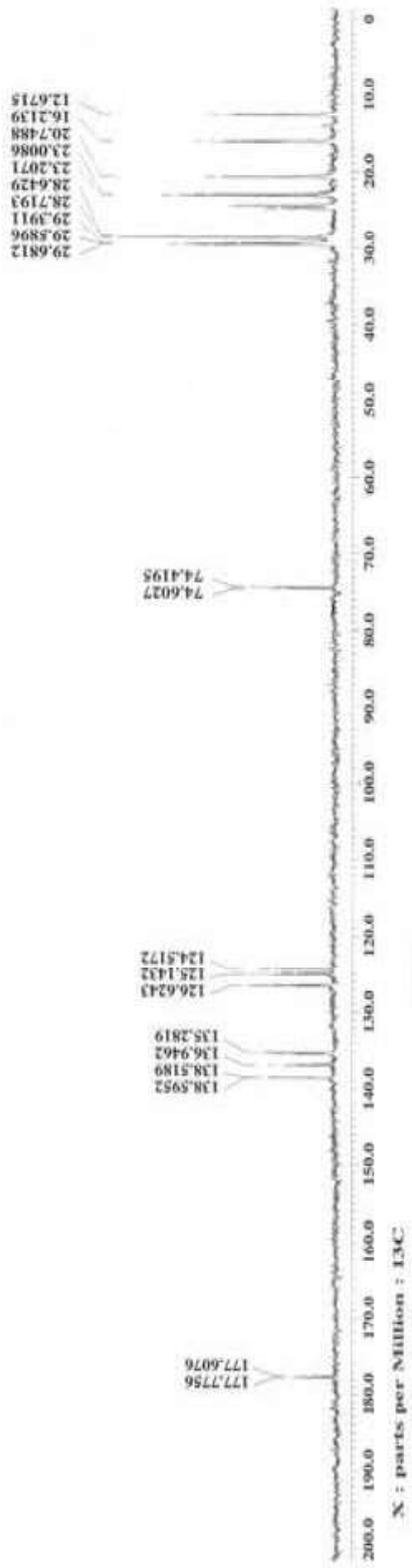
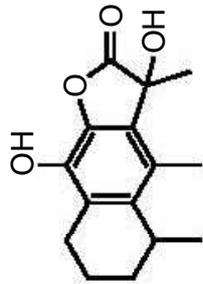
**Espectro 25. RMN<sup>1</sup>H de 3-Hidroxi-9-(*ter*-butil)dimetilsiloxi-3,4,5-trimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidronafto[2,3-*bj*]furan-2-ona (11).**

**Ampliación de la señal dobleteada del metilo de C-3.**

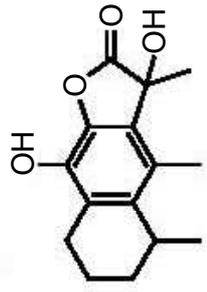
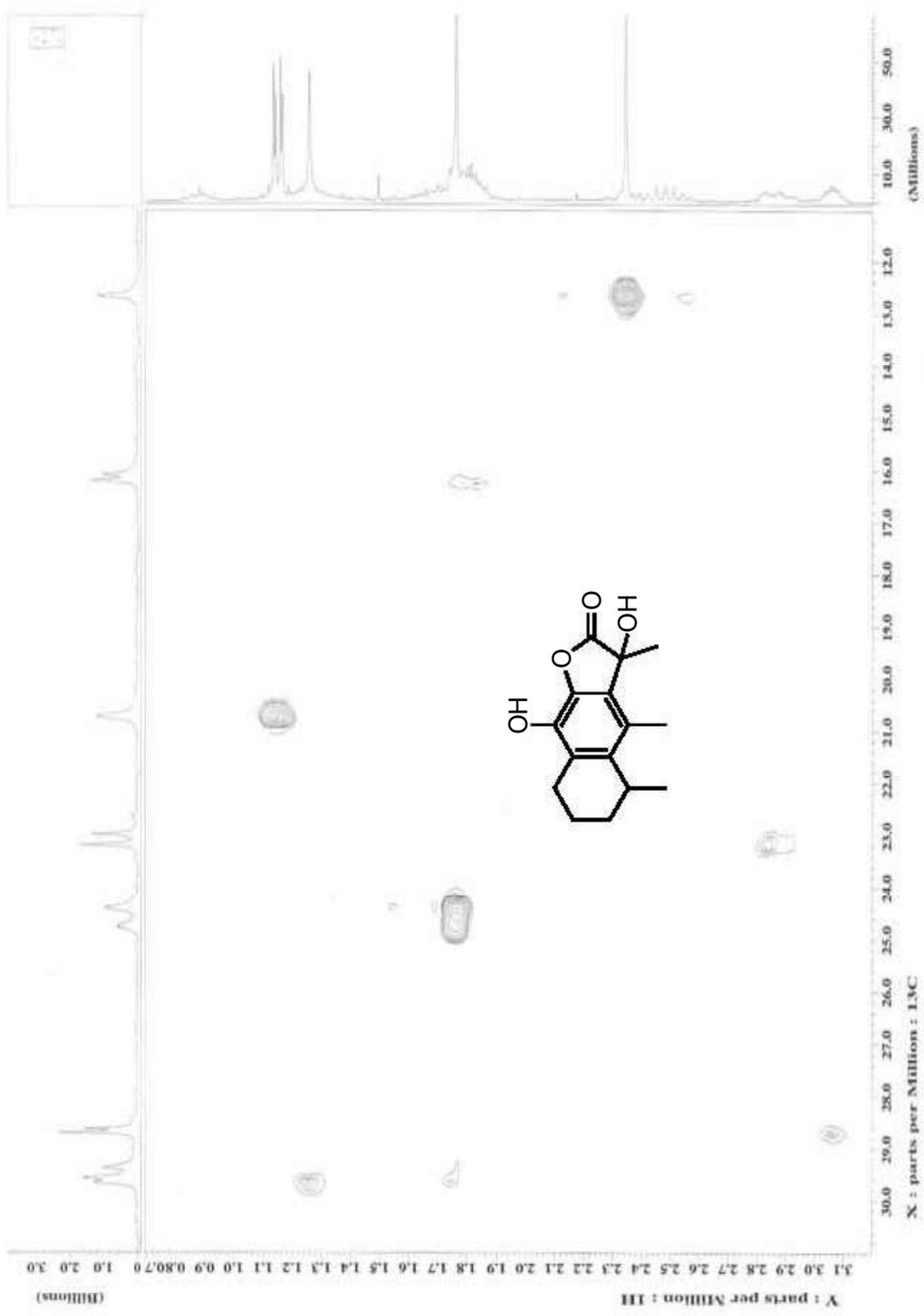




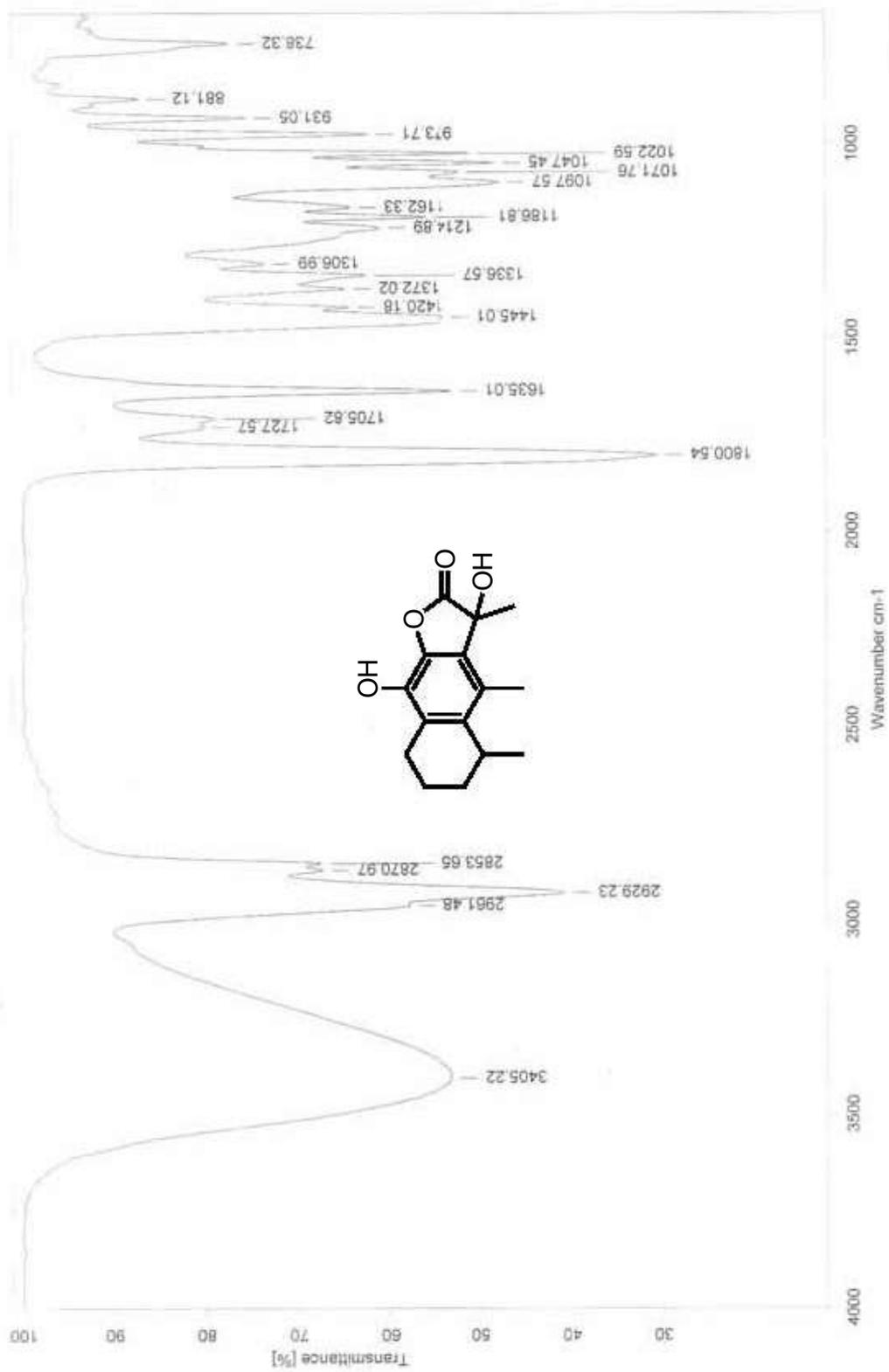




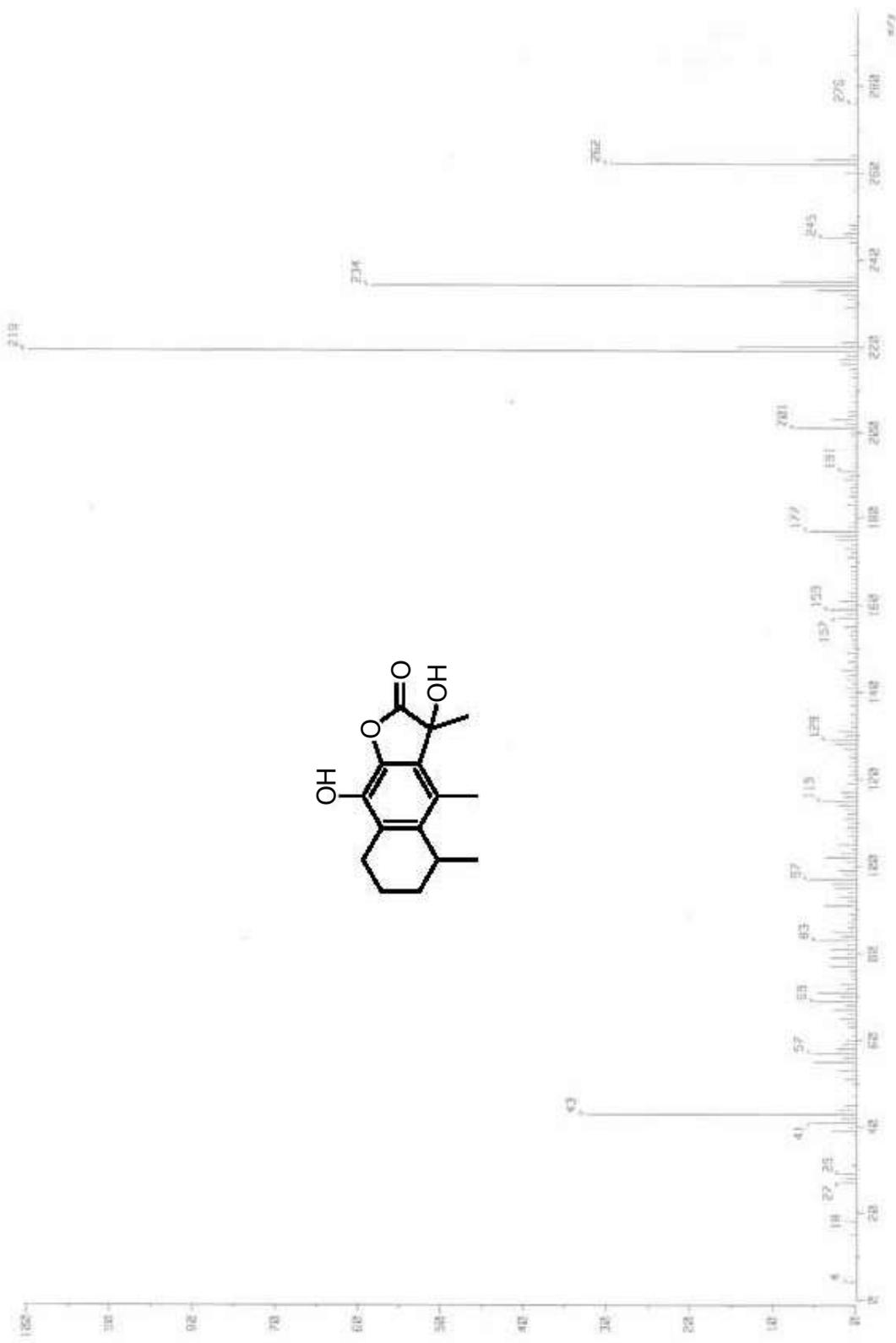
Espectro 29. RMN<sup>13</sup>C de 3-hidroxicacalolida (5a) y epi-3-hidroxicacalolida (5b).



Espectro 30. RMN HETCOR de 3-hidroxicacalolida (5a) y epi-3-hidroxicacalolida (5b).



**Espectro 31. IR de 3-hidroxicacalolida (5a) y epi-3-hidroxicacalolida (5b).**



Espectro 32. EM (IE<sup>+</sup>) de 3-hidroxycacalolida (5a) y epi-3-hidroxycacalolida (5b).