

Aproximación a la síntesis enantioselectiva de achillifolina

Antonio Rosales¹, Juan Muñoz Bascón², José Antonio Castilla Alcalá³, Esther Roldán Molina², Santiago Olmedo¹, Janeth Proaño¹ y J Enrique Oltra²

¹Centro de Investigación, Estudios y Desarrollo de Ingeniería, Ingeniería Agroindustrial y Alimentos, Universidad de las Américas, E12-42 Quito, Ecuador

²Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Campus Fuentenueva s/n, 18071, Granada, España

³Servicio de Análisis Clínicos, Unidad de Reproducción, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avenida de las Fuerzas Armadas 2, Granada, España

a.rosales.martinez@gmail.com

Recibido: 2014-06-11; aceptado: 2014-10-16

RESUMEN.-

En este artículo se presenta una aproximación biomimética a la síntesis enantioselectiva de achillifolina, una lactona sesquiterpénica natural aislada de *Achillea millefolium* subsp. *Millenium*. La ciclación carbocatiónica de epoxi-costunolida es la etapa clave de la secuencia sintética. Esta ciclación transanular permite la formación del esqueleto de 1,4-epoxi-ciclododecano presente en (+)-achillifolina.

PALABRAS CLAVES: Achillifolina, carbocación, ciclación, síntesis, terpenos

ABSTRACT.-

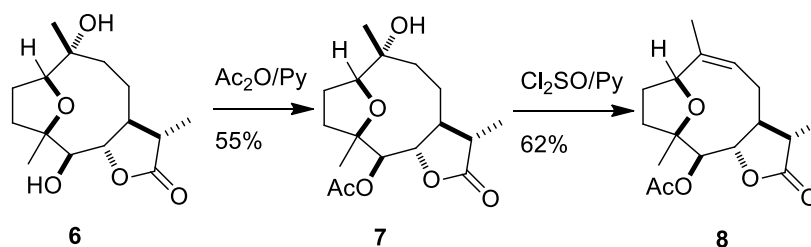
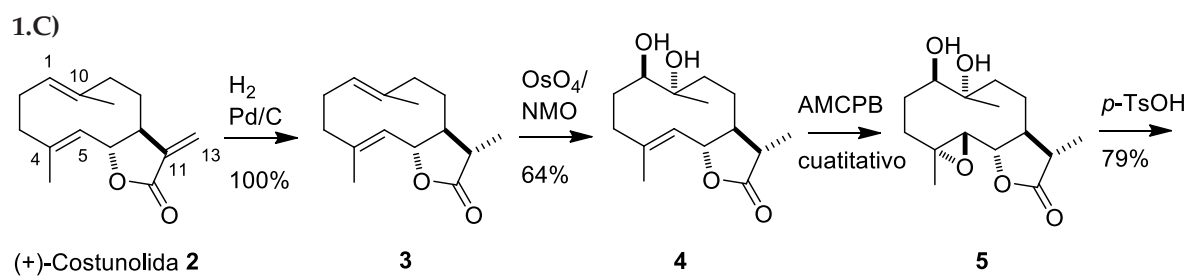
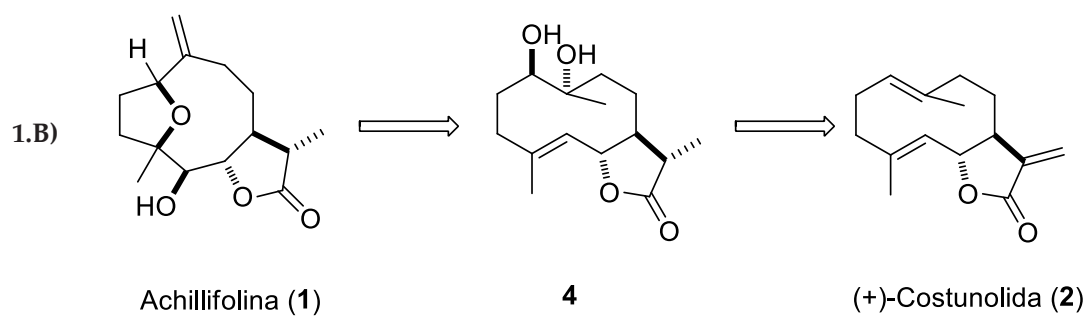
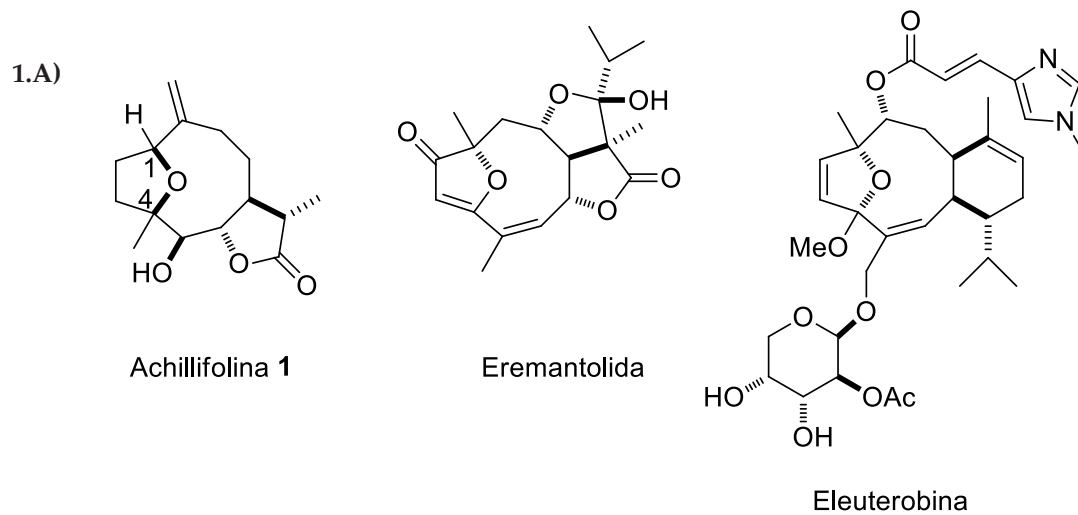
In this paper, an approximation biomimetic synthesis of achillifoline, a natural sesquiterpene lactone isolated from *Achillea millefolium* subsp. *Millenium*, is presented. Carbocationic cyclization of epoxy-costunolide is the key step of the synthetic sequence. This transannular cyclization, allows the formation of the skeleton of 1,4-epoxy-cyclodecane presents in achillifoline.

KEY WORDS: Achillifoline, carbocation, cyclization, synthesis, terpens

INTRODUCCIÓN

Las ciclaciones transanulares constituyen una formidable herramienta para la síntesis de terpenos naturales (Adewale, 2009; Wanda *et al.*, 1997). En concreto, la ciclación transanular vía radical o carbocatiónica de germacrolidas se ha postulado como una excelente metodología para la síntesis de eudesmanolidas (Justicia *et al.*, 2008). Los terpenos naturales con esqueleto de 1,4-epoxi-ciclododecano han sido ampliamente estudiados por su estructura química y propiedades biológicas. Este sistema está presente en

numerosos compuestos naturales, tales como eleuterobina (Lindel *et al.*, 1997), achillifolina (Ulubelen *et al.*, 1990) y eremantolida A (Raffauf *et al.*, 1975), compuestos que se caracterizan por presentar potentes actividades biológicas (Figura 1A). Sin embargo, las síntesis descritas de terpenos con esqueleto de 1,4-epoxi-ciclododecano, como eremantolida A y eleuterobina, transcurren en numerosas etapas y proporcionan bajos rendimientos de reacción (Li *et al.*, 2007; Castoldi *et al.*, 2006; Takao *et al.*, 1995). Por ello, es deseable encontrar un procedimiento eficiente de síntesis del esqueleto de 1,4-epoxi-ciclododecano.



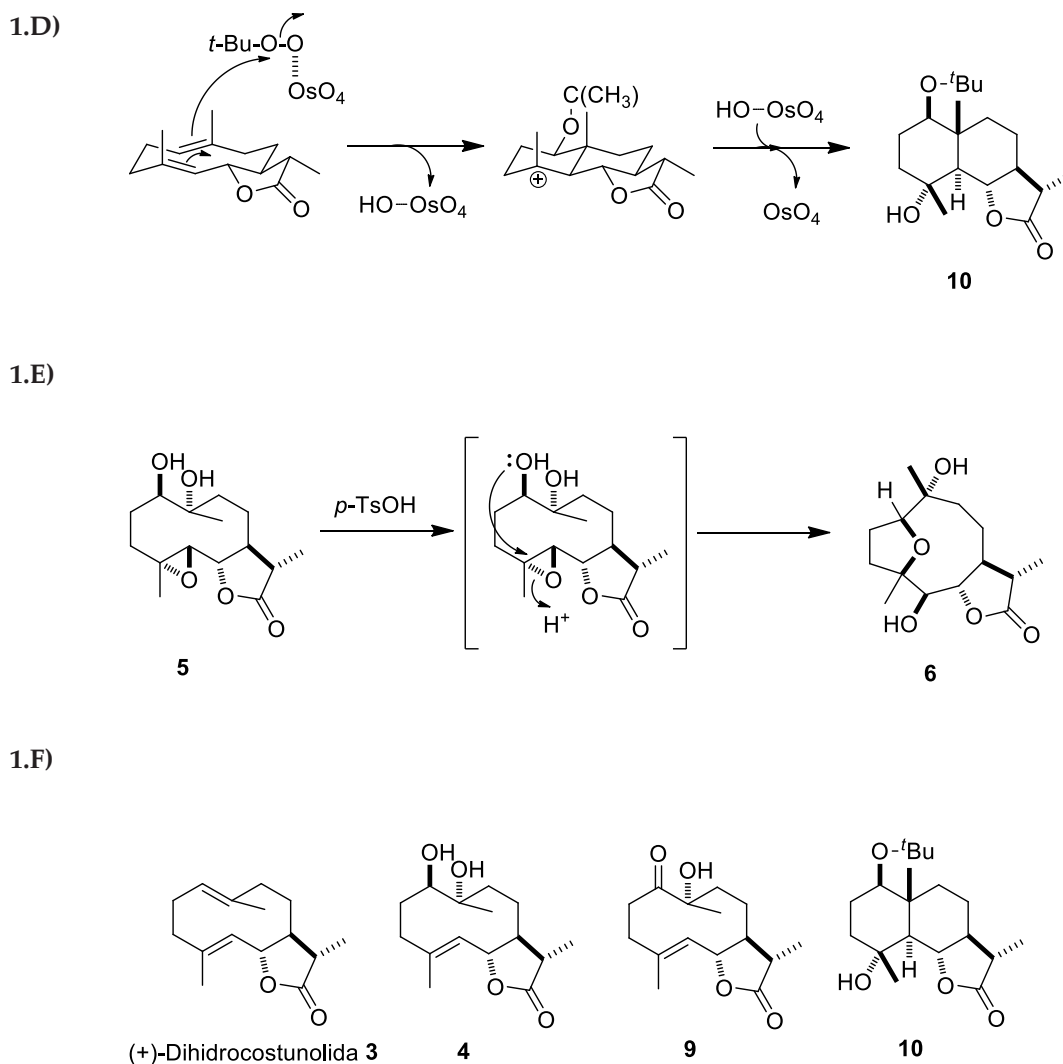


Figura 1.A) Ejemplos de terpenos naturales con estructura de 1,4-epoxiciclohexano. **B)** Análisis retrosintético para la síntesis enantioselectiva de 1. **C)** Síntesis del derivado de achillifolina 8 a partir de (+)-costunolida (2). **D)** Hipótesis mecanística propuesta para la formación de 10. **E)** Hipótesis mecanística propuesta para la ciclación transanular de 5 en medio ácido. **F)** Estructura química de los compuestos 3, 4, 9 y 10

Achiffifolina (1) es una lactona sesquiterpénica natural aislada por vez primera de la planta *Achillea millefolium* *susp. Millenium* (Ulubelen *et al.*, 1990). *Achillea millefolium* es una planta utilizada en la medicina tradicional y sus extractos han presentado fundamentalmente una potente actividad antiinflamatoria (Ulubelen *et al.*, 1990). A pesar, de su interesante estructura química, la síntesis de achillifolina no se ha realizado. En el presente artículo presentamos un método general de síntesis de terpenos con esqueleto de 1,4-epoxi-ciclohexano y su posterior aplicación a la síntesis enantioselectiva de achillifolina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Métodos generales.-

Los detalles generales se han descrito previamente en (Rosales *et al.*; 2012). Sílica gel se ha utilizado como soporte cromatográfico.

Oxidación regioselectiva de 3 con tetróxido de osmio (OsO_4) (cat.)/hidroperóxido de *tert*-butilo (*t*-BuOOH).-

(+)-Dihydrocostunolida (3) (750 mg, 3.20 mmol) se disuelve en una mezcla de agua/acetonitrilo (15/85) (23 mL) y se añade OsO_4 (10.5 mL de

una disolución 0.2% en agua) y *t*-BuOOH (0.49 ml, 2.96 mmol de una disolución 6 M en decano). La mezcla se agita a 25° C durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de reacción se añade a la disolución Na₂SO₃ (1 g) y se mantiene la agitación durante media hora. A continuación, la mezcla se diluye con *tert*-butileter (*t*-BuOMe) y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina a vacío, originando un crudo cuya cromatografía flash (*t*-BuOMe/hexano) (8/2) proporciona los productos y los rendimientos de reacción indicados en la entrada 2 de la tabla 1.

**Oxidación regioselectiva de 3 con OsO₄ (cat.)/
N-óxido-N-metilmorfolina (NMO).-**

A una mezcla de 455 mg de N-óxido-N-metilmorfolina. 2H₂O en 1.25 mL de agua y 0.5 mL de acetona se le añaden 2 mg de OsO₄ y 200 μL de *t*-BuOOH. A la disolución resultante se le añade 3 (600 mg, 2.55 mmol). La mezcla se agita a 25° C durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de reacción se añade a la disolución Na₂SO₃ (1 g) y se mantiene la agitación durante media hora. A continuación, la mezcla se diluye con *t*-BuOMe y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina a vacío, originando un crudo cuya cromatografía flash (*t*-BuOMe/hexano) (8/2) proporciona los productos y los rendimientos de reacción indicados en la entrada 3 de la tabla 1.

Oxidación regioselectiva de 3 con permanganato potásico (KMnO₄).-

(+)-Dihidrocostunolida (3) (40 mg, 0.17 mmol) se disuelve en acetona destilada (3 ml) y se enfría la disolución a -78° C usando un baño de nieve carbónica (CO₂) y acetona. A continuación, se añaden KMnO₄ (37 mg, 0.23 mmol) y eter corona 18 (75 mg) y se agita la mezcla a -78° C durante 5 horas, y a 25° C durante 10 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se añade a la mezcla de reacción una disolución fría de Na₂SO₃ (90 mg) y NaOH (30 mg) en agua (3 mL), manteniendo la agitación durante media hora. A continuación la mezcla se diluye con *t*-BuOMe y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina a vacío, originando un crudo cuya cromatografía flash (*t*-BuOMe/hexano) (8/2)

proporciona los productos y los rendimientos de reacción indicados en la entrada 1 de la tabla 1.

Síntesis del compuesto del epóxido 5.-

El diol 4 (70 mg, 0.26 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (8 mL), se le añade piridina (42 μL, 0.52 mmol) y ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB) al 70% (128 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25°C durante una hora y media. Transcurrido el tiempo de reacción se diluye con diclorometano (CH₂Cl₂) (10 mL) y se lava con disoluciones saturadas de Na₂SO₃ y NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a vacío, originando un crudo de reacción que se analiza por ¹H RMN indicando la presencia del epóxido 5 y trazas de AMCPB.

Ciclación transanular de 5 en medio ácido.-

El epóxido 5 (345 mg, 1.21 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) y se le añade ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) (223 mg, 1.30 mmol). La disolución resultante se agita a -78°C durante 25 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción la disolución se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío, originando un crudo de reacción cuya cromatografía flash (*t*-BuOMe) genera el compuesto 6 (272 mg, 79%).

Síntesis del derivado acetilado 7.-

El compuesto 6 (75 mg, 0.26 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (2 mL) y se le añade dimetilaminopiridina (DMAP) (100 mg, 0.8 mmol) y Ac₂O (75 μL, 0.78 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con HCl al 10% y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a vacío, originando un crudo de reacción cuya cromatografía flash (*t*-BuOMe) genera el derivado acetilado 7 (45 mg, 53%).

Síntesis del isómero endocíclico 8 de achillifolina.-

El alcohol 7 (40 mg, 0.12 mmol) se disuelve en piridina (1.5 mL) y se le añade Cl₂SO (20 μL, 0.24 mmol) a 0° C. La disolución se agita durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción se

diluye con CH_2Cl_2 y se lava con HCl al 10% y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a vacío, originando un crudo de reacción cuya cromatografía flash (*t*-BuOMe) origina el compuesto endocíclico 8 (24 mg, 62%).

Detalles experimentales.-

Cetol 9:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.93 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.94 (s ancho, 1H), 2.88 (dt, $J=13.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.77 (dt, $J=13.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.35-1.70 (m, 8H), 1.85 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H-6 (H₃-15); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 215.4 (C), 178.5 (C), 137.5 (C), 127.9 (CH), 79.9 (CH), 78.2 (C), 49.1 (CH), 42.3 (CH), 36.0 (CH₂), 34.0 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.5 (CH₃), 26.9 (CH₂), 17.1 (CH₃), 13.1 (CH₃); HRFABMS m/z 289.1413 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ 289.1415).

Diol 4:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.29 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.89 (s ancho, 1H), 2.25-1.25 (m, 12H), 1.75 (s, 3H), 1.23 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H); experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H-5 (H-1), H₃-14 (H-6); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 177.0 (C), 138.2 (C), 128.3 (CH), 81.1 (CH), 80.3 (C), 74.8 (CH), 53.3 (CH), 42.2 (CH), 38.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.2 (CH₂), 27.8 (CH₂), 24.7 (CH), 17.9 (CH₃), 13.5 (CH₃); HRFABMS m/z 291.1577 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 291.1572).

Eudesmanolida 10:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.05 (t, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=6.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.20 (dc, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.86 (dt, $J=13.2, 3.0$ Hz, 1H), 1.79 (dc, $J=13.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.65-1.30 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.90 (s, 3H); experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H-13 (H-11), H₃-15 (H-6), H-11 (H-6), H-1 (H-5), H-6 (H-11, H₃-15, H₃-14); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 178.5 (C), 80.9 (CH), 71.8 (CH), 73.2 (C), 71.1 (C), 56.7 (CH), 53.1 (CH), 41.8 (C), 40.5 (CH), 39.9 (CH₂), 38.3 (CH₂), 29.0 (CH₃), 27.9 (CH₂), 24.3 (CH₃), 23.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 12.4

(CH₃); HRFABMS m/z 347.2202 (calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ 347.2198).

Compuesto epoxidado 5:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.98 (s ancho, 1H), 3.91 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.0 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.30-1.50 (m, 12H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.18; (s, 3H); HRFABMS m/z 307.1515 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ 307.1521).

Compuesto 6:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.16 (dd, $J=9.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=9.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 10H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H₃-15 (H-1), H₃-14 (H-6); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 177.1 (C), 86.5 (C), 84.8 (C), 82.5 (CH), 77.0 (CH), 74.1 (C), 55.7 (CH), 42.9 (CH), 37.0 (CH₂), 36.5 (CH₂), 28.0 (CH₃), 26.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 21.0 (CH₃), 12.9 (CH₃); HRFABMS m/z 307.1516 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ 307.1521).

Derivado acetilado 7:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.76 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.0 (dd, $J=9.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H(OAc)), 2.10-1.50 (m, 11H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 177.5 (C), 171.0 (C), 88.8 (CH), 83.2 (C), 80.5 (CH), 75.4 (CH), 74.2 (C), 54.7 (CH), 42.3 (CH), 36.4 (CH₂), 36.0 (CH₂), 27.9 (CH₃), 26.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.7 (CH₃), 12.9 (CH₃); HRFABMS m/z 349.1624 (calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ 349.1627).

Compuesto 8:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.27 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.3-1.6 (m, 7H), 2.0 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); HRFABMS m/z 331.1517 (calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ 331.1521).

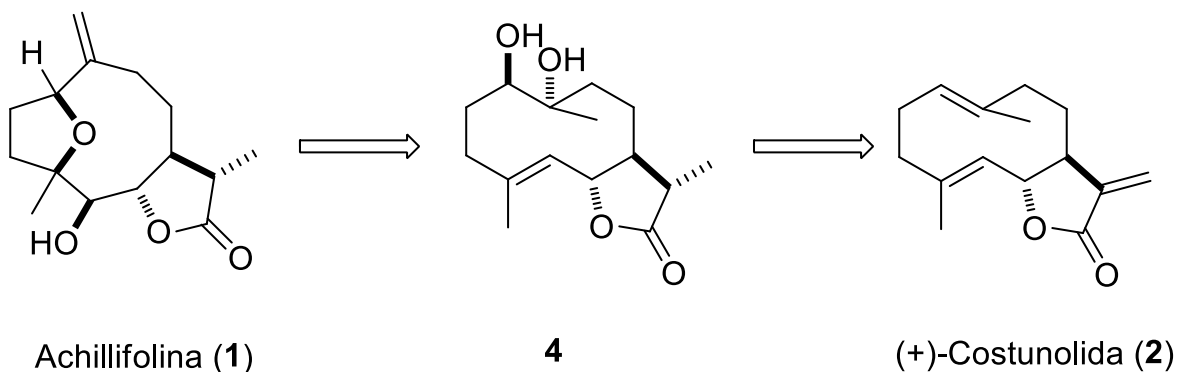
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Continuando nuestra investigación en el campo de las lactonas sesquiterpénicas (Justicia *et al.*, 2008; Barrero *et al.*, 2003) en este artículo recogemos los

avances realizados en la síntesis enantioselectiva de (+)-achillifolina (**1**), lo que posteriormente permitirá evaluar sus propiedades farmacológicas.

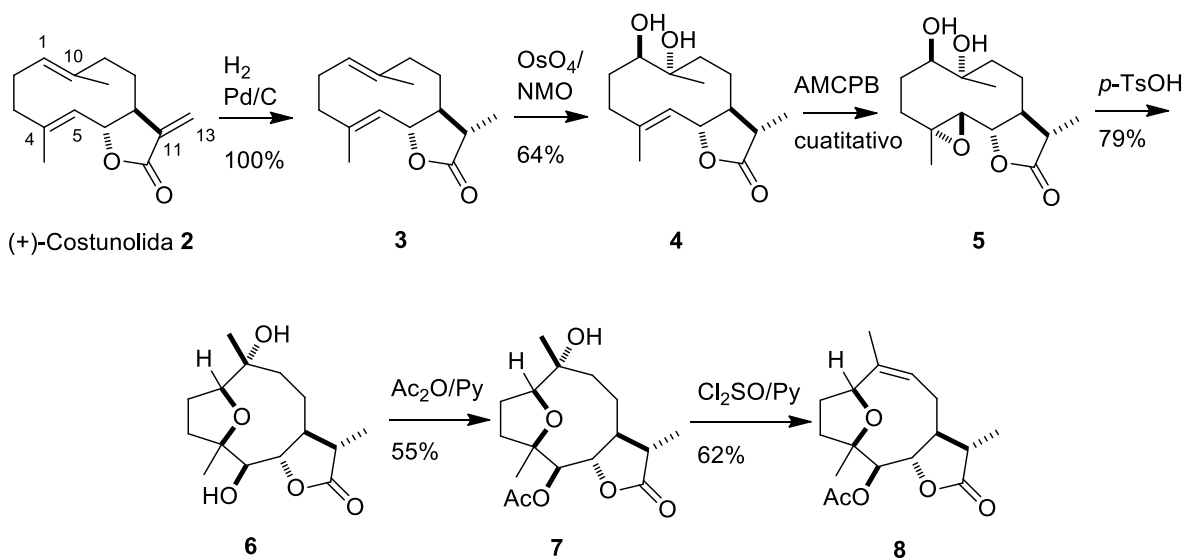
Es conocido que las germacrolidas, tales como (+)-costunolida (**2**) constituye un precursor biogénico de otras subfamilias de lactonas sesquiterpénicas con estructura más compleja (Fischer *et al.*, 1979). Basándonos en esta evidencia hemos considerado que el puente oxigenado entre C(1)-C(4) presente en achillifolina (**1**) puede derivar de

la correspondiente ciclación transanular sobre el anillo de ciclodecano propio de (+)-costunolida (**2**). Por tanto, la síntesis de achillifolina (**1**) puede ser abordada mediante una estrategia biomimética de ciclación carbocationica del anillo de ciclodecano de (+)-costunolida (**2**). El esquema retrosintético para la síntesis de achillifolina se muestra en la figura 1B. Las etapas claves de este análisis retrosintético son: la hidroxilación regioselectiva de (+)-dihidrocostenolida (**3**) y la ciclación transanular en medio ácido de **5**.



El material de partida utilizado en la síntesis enantioselectiva de **1** fue (+)-costunolida (**2**), una germacrolida enantioméricamente pura aislada en cantidades de gramos del extracto comercial *Costus Resinoid* (Barrero *et al.*, 2002).

El análisis sintético (Figura 1C) comenzó con la hidrogenación quimioselectiva del doble enlace conjugado con la lactona sesquiterpénica, según el procedimiento descrito por (Barrero *et al.*, 1995).



A continuación, se procedió a oxidar regioselectivamente el doble enlace C(1)-C(10) de **3**. Esta oxidación regioselectiva fue posible gracias a la diferencia de reactividad que presenta el doble enlace localizado entre C(1)-C(10) y C(4)-C(5). Este último menos reactivo por fac-

tores electrónicos y mayor impedimento estérico. El posterior tratamiento de (+)-dihidrocotunolida (**3**) con KMnO_4 o cantidades subestequiométricas de OsO_4 originó los productos de oxidación recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos de los compuestos **4**, **9**, y **10** (ver figura 1F) obtenidos por oxidación de **3** (ver figura 1F) con KMnO_4 o cantidades catalíticas de OsO_4

Entrada	Reactivo	4 (%)	9 (%)	10 (%)	3 (%)
1	KMnO_4 /eter corona 18	8	28		30
2	OsO_4 (cat.)/ t-BuOOH	20	18	10	24
3	OsO_4 (cat.)/NMO	64	5		10

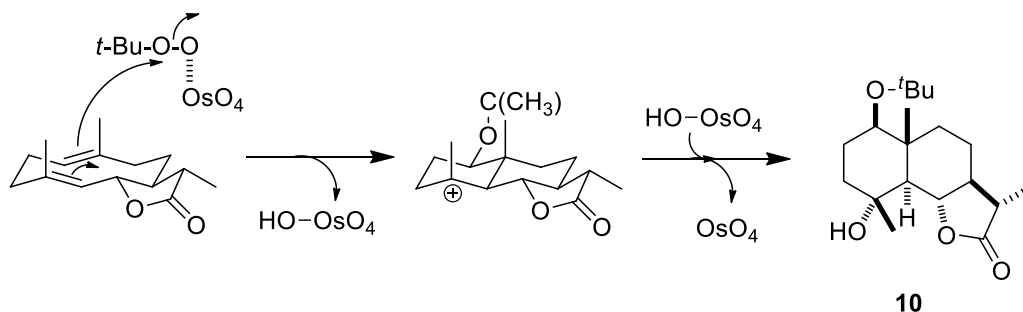
Bajo las condiciones experimentales descritas en el procedimiento Upjohn (Bergstad *et al.*, 1999; VanRheenen *et al.*, 1976) se consiguió obtener el mejor rendimiento en la preparación del diol **4**, imprescindible para continuar con la síntesis enantioselectiva de (**1**).

La formación del diol **4** y del cetol **9** se justifica mediante el mecanismo generalmente aceptado para las reacciones de oxidación de alquenos con KMnO_4 (Wolfe, *et al.*, 1981) y OsO_4 (Bergstad *et al.*, 1999; VanRheenen *et al.*, 1976). La determinación estructural del diol **4** y del cetol **9** se realizó mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de masas de alta resolución de **9** indicó una fórmula molecular de $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$. En el espectro de protones aparece un metilo a 1.23 ppm asignable al metilo sobre el C-(10) oxigenado. En el espectro de ^{13}C RMN aparece una señal a 215.4 ppm correspondiente al carbono carbonílico C(1). La

caracterización del diol **4**, también se realizó mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de masas de alta resolución de **4** indicó una fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Además, se observa en ^{13}C RMN dos señales a 74.8 ppm y 80.3 ppm correspondientes a los carbonos hidroxilados C(1) y C(10). Los NOEs observados entre H_3 -14 y H-6 y entre H-5 y H-1 apoyan la estructura y la estereoquímica propuesta para el diol **4**.

La oxidación de **3** con OsO_4 /t-BuOOH generó, además de **4** y **9**, la eudesmanolida **10** con un rendimiento del 10%.

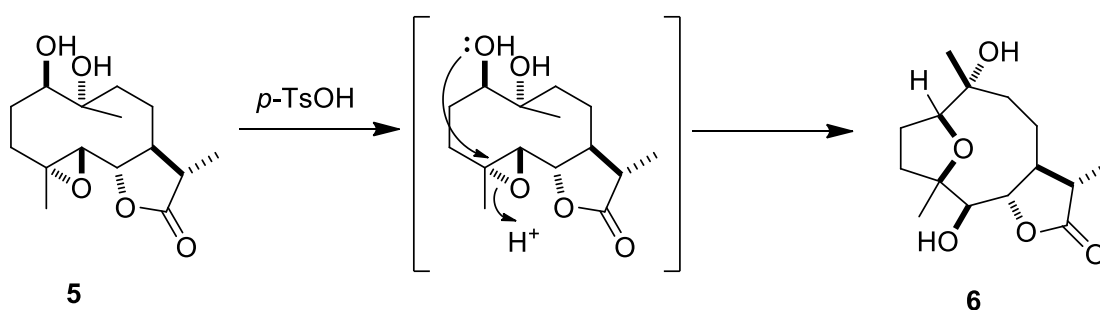
La formación de la eudesmanolida **10** se puede explicar mediante una adición electrófila del t-BuOOH, previamente coordinado al metal del OsO_4 al doble enlace C(1)-C(10) de **3**, a través del mecanismo de reacción que se indica en la Figura 1D.



El espectro de masas de alta resolución de **10** indicó una fórmula molecular de $C_{19}H_{32}O_4$. En el espectro de 1H RMN de **10** se observaron dos singletes a 0.90 y 1.27 ppm, asignables al metilo angular C(14) y a un metilo sobre carbono oxigenado de una 4-hidroxi-eudesmanolida. Los NOEs observados entre H_3 -15 y H-6 y entre H-11 y H-6 apoyaron la estructura y la estereoquímica propuesta para la eudesmanolida **10**.

La epoxidación del diol **4** se realizó con AMCPB en medio básico. Bajo estas condiciones de reacción, el epóxido **5** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo. La caracterización del epóxido **5** se realizó mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de masas de alta resolución indicó una fórmula molecular $C_{15}H_{24}O_5$. Además, se observaron en el espectro de protones dos señales a 3.91 ppm (t, $J=8.5$ Hz) correspondiente a H-1 y otra señal a 3.0 ppm (d, $J=8.5$ Hz) correspondiente a H-6. El posterior tratamiento del epóxido

5 con *p*-TsOH generó el diol **6** con un 79% de rendimiento. El espectro de masas de alta resolución de **6** indicó una fórmula molecular $C_{15}H_{24}O_5$. La presencia del nuevo grupo hidroxilo sobre C-5 se confirmó en el espectro de 1H RMN por la desaparición de la señal del protón oxiránico a 3.0 ppm y la aparición a 3.65 ppm de un doblete característico de un carbono hidroxilado. Los NOEs observados entre H_3 -15 y H-1 y entre H_3 -14 y H-6 apoyan la estructura y la estereoquímica propuesta para el compuesto **6**. La estereoquímica 1*R*, 4*S*, 5*R* y 6*S* de **6** coincide con la descrita para (+)-achillifolina natural aislada de *Achillea millefolium* subsp. *Millenium* (Ulubelen *et al.*, 1990). La síntesis de **7** a partir de **6** se explica mediante una ciclación transanular en medio ácido, iniciada por la apertura carbocacionica del epóxido y posterior ataque nucleofílico del grupo hidroxilo de C(1) sobre el carbocatión generado (Figura 1E).



Para finalizar la síntesis de achillifolina (**1**) se necesita realizar una eliminación regioselectiva del grupo hidroxilo sobre C(10) de **6** para originar el doble enlace exocíclico presente en **1**. Para ello, inicialmente se llevó a cabo la protección selectiva del hidroxilo secundario sobre C(5), para posteriormente eliminar regioselectivamente el alcohol terciario de C(10). La protección del alcohol secundario se realizó empleando las

condiciones estándar de acetilación de grupos hidroxilos. El tratamiento de **6** con Ac_2O/Py , generó el derivado acetilado **7** con un rendimiento del 55%. El espectro de masas de alta resolución de **7** indicó una fórmula molecular $C_{17}H_{26}O_6$. Además, en el espectro de protones aparece la señal del protón sobre el C(5) a 75.4 ppm revelando la presencia del grupo acetato en el C(5). Por último, la eliminación del grupo hidroxilo sobre el

C(10) de **7** con $\text{Cl}_2\text{SO}/\text{Py}$ originó exclusivamente el alqueno trisustituido **8**, termodinámicamente más estable, con un rendimiento del 62%. El espectro de masas de alta resolución de **8** indicó una fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$. En el espectro de ^1H RMN el protón olefínico situado en el C(9) resuena a 5.27 ppm y el singlete del metilo alílico H_3 -14 a 2.0 ppm, confirma la posición del doble enlace trisustituido.

En la actualidad estamos ensayando procedimientos sintéticos de isomerización de alquenos con la finalidad de completar la síntesis enantioselectiva de **1** y estudiar su actividad biológica.

En resumen, en este artículo se recoge una aproximación biomimética a la síntesis enantioselectiva de **1**, una lactona sesquiterpénica natural aislada de *Achillea millefolium* subsp *Millenium*. La ciclación carbocaciónica de **5** es la etapa clave de la secuencia sintética.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Ministerio de Economía y Competitividad de España (Proyecto CTQ2011-24443) y a la "Junta de Andalucía" (Proyecto P10. FQM.6050) por su generosa financiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adewale MA. 2009. Germacrenes A–E and related compounds: thermal, photochemical and acid induced cyclizations. *Tetrahedron*, **65**(8): 1533–1552.

Barrero AF, Rosales A, Cuerva JM y Oltra JE. 2003. Unified synthesis of eudesmanolides, combining biomimetic strategies with homogeneous catalysis and free-radical chemistry. *Org. Lett.*, **5**(11): 1935–1938.

Barrero AF, Oltra JE, Cuerva JM y Rosales A. 2002. Effects of solvents and water in Ti(III)-mediated radical cyclizations of epoxygermacrolides. Straightforward synthesis and absolute stereochemistry of (+)-3- α -hydroxyreynosin and related eudesmanolides. *J. Org. Chem.*, **67**(8): 2566–2571.

Barrero AF, Oltra JE, Barragán A. 1995. Synthesis of (+)-vernolepin related compounds from germacrolides. *Tetrahedron Lett.*, **36**(2): 311–314.

Bergstad K, Jonsson SY, Bäckvall JE. 1999. A new coupled catalytic system for dihydroxylation of olefins by H_2O_2 . *J. Am. Chem. Soc.*, **121**(44): 10424–10425.

Castoldi D, Caggiano L, Panigada L, Sharon O, Costa AM y Gennari C. 2006. A formal total synthesis of eleutherobin using the ring-closing metathesis (RCM) reaction of a densely functionalized diene as the key step: investigation of the unusual kinetically controlled RCM stereochemistry. *Chem. Eur. J.*, **12**(1) : 51–62.

Fischer NH, Olivier EJ, Fischer HD. 1979. The biogenesis and chemistry of sesquiterpene lactones. *Fortsch. Chem. Org. Nat.*, **38**: 47–390.

Justicia J, Álvarez de Cienfuegos L, Estévez RE, Paradas M, Lasanta AM, Oller JL, Rosales A, Cuerva JM, Oltra JE. 2008. Ti-catalyzed transannular cyclization of epoxygermacrolides. Synthesis of antifungal (+)-tuberiferine and (+)-dehydrobrachylaenolide. *Tetrahedron*, **52**(22): 11938–11943.

Lindel T, Jensen PR, Fenical W, Long BH, Casazza AM, Carboni J y Fairchild CR. 1997. Eleutherobin, a new cytotoxin that mimics paclitaxel (Taxol) by stabilizing microtubules. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**(37): 8744–8745.

Li Y, Hale KJ. 2007. Asymmetric Total Synthesis and Formal Total Synthesis of the Antitumor Sesquiterpenoid (+)-Eremantholide A. *Org. Lett.*, **9**(7): 1267–1270.

Raffauf RF, Huang PC, Le Quesne PW, Lavery SB, Brennan TF. 1975. Eremantholide A, a novel tumor-inhibiting compound from *Eremanthus elaeagnus* (*Compositae*). *J. Am. Chem. Soc.*, **97**(23): 6884–6886.

- Rosales A, Muñoz-Bascón J, López-Sánchez C, Álvarez-Corral M, Muñoz-Dorado M, Rodríguez-García I y Oltra JE. 2012. Ti-catalyzed homolytic opening of ozonides: A sustainable C–C bond-forming reaction. *J. Org. Chem.*, **77**(8): 4171–4176.
- Takao K, Ochiai H, Yoshida K, Hashizuka T, Koshimura H, Tadano K y Ogawa S. 1995. Novel Total Synthesis of (+)-Eremantholide A. *J. Org. Chem.*, **60**(25): 8179–8193.
- Ulubelen A, Öksüz S y Schuster A. 1990. A sesquiterpene lactone from *Achillea millefolium* subsp. *millefolium*. *Phytochemistry*, **29**(12): 3948–1949.
- VanRheenen V, Kelly R C, Cha D Y. 1976. An improved catalytic OsO₄ oxidation of olefins to cis-1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. *Tetrahedron Lett.*, **17**(23): 1973–1976.
- Wanda S y Pattenden G. 1997. Free radical-mediated macrocyclisations and transannular cyclisations in synthesis. *Contemp. Org. Synth.*, **4**: 196–215.
- Wolfe S, Ingold CF, Lemieux RU. 1981. Oxidation of olefins by potassium permanganate. Mechanism of α -ketol formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**(4): 938–939.