

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE UN INTERMEDIARIO PARA EL
ESTUDIO DE LA TRANSPOSICION DE SWAMINATHAN"

T E S I S

CÁRLOS BERNARDO ZETINA ROCHA

QUIMICO

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

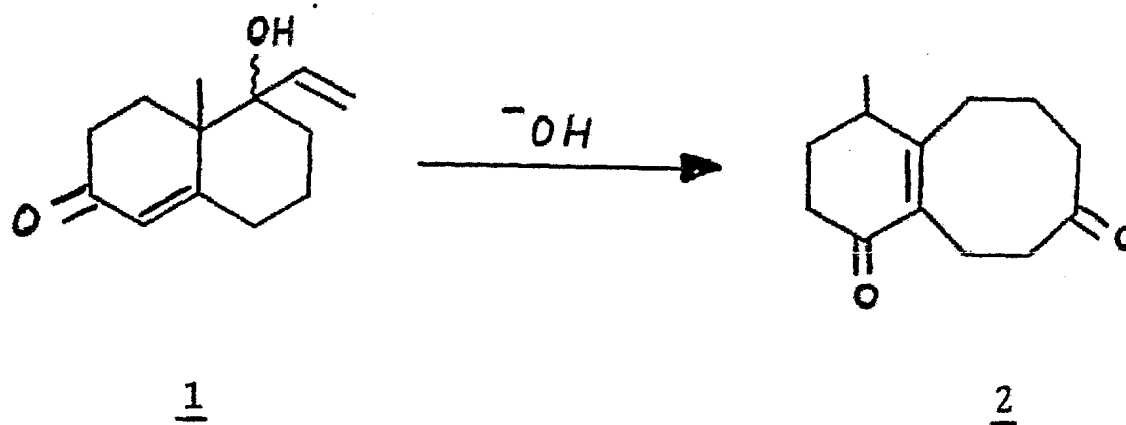
| | Página |
|------------------------------|--------|
| I. Introducción | 1 |
| II. Parte Teórica | 4 |
| a) Antecedentes mecanísticos | |
| b) Metodología | |
| c) Discusión y resultados | |
| III. Parte experimental | 41 |
| IV. Conclusiones | 58 |
| V. Bibliografía | 59 |

INTRODUCCION

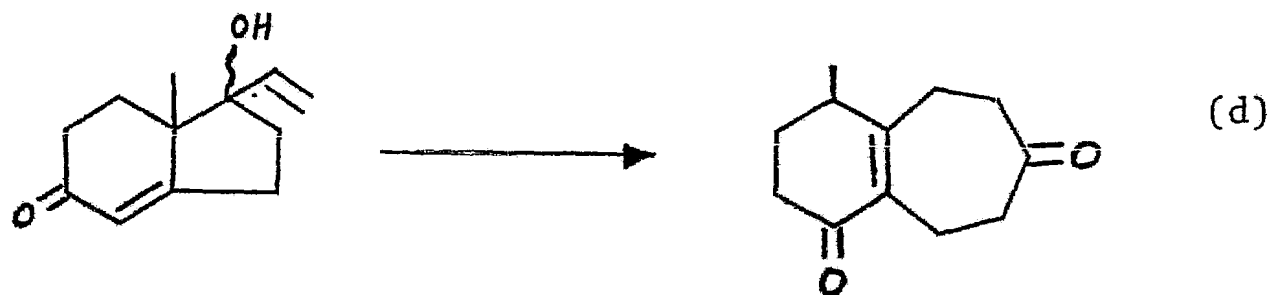
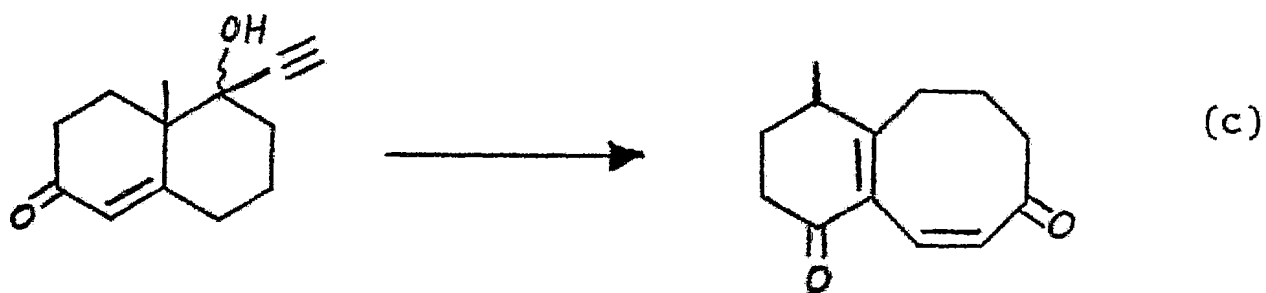
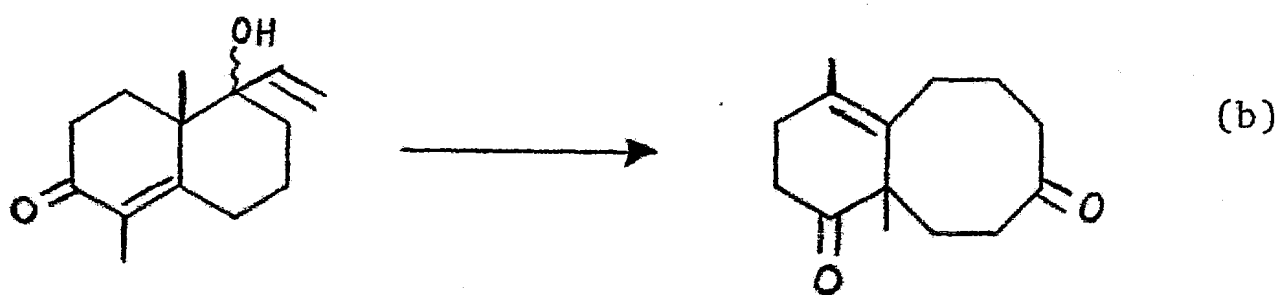
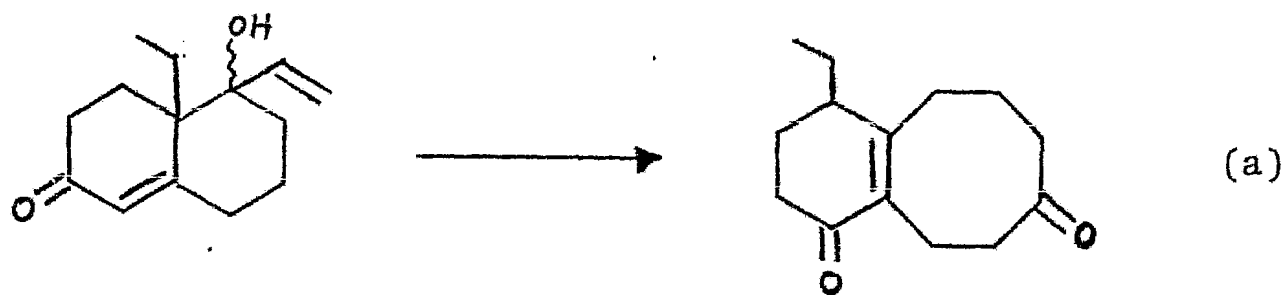
INTRODUCCION

En 1962, Swaminathan y colaboradores¹ observaron que al tratar la δ -hidroxi- α,β -enona 1 con cantidades catalíticas de KOH en metanol acuoso ésta sufría una transposición para dar un producto isomérico identificado como la biciclo dicetona 2, en la cual el tamaño de uno de los anillos aumentaba en 2 átomos de carbono, Esquema I.

Esquema I



Posteriormente² se observó que otras δ -hidroxi- α,β -enonas análogas sufrían transposiciones similares, como se indica a continuación:



Existen muchos productos naturales que contienen en su molécula anillos de 7 y 8 miembros.³ Debido a las interesantes propiedades farmacológicas que poseen algunas de estas sustancias, así como a las cantidades relativamente pequeñas en que se encuentran en la naturaleza, su síntesis química representa una posibilidad interesante como medio

de hacerlas mas disponibles. Además, la gran variedad y com
plejidad de algunas de éstas estructuras es un reto intere-
sante para el químico orgánico sintético por lo que el explo
rar rutas potencialmente útiles con ese fin también es impor
tante.

Con miras a iniciar un estudio sobre la síntesis de al-
gunos productos naturales como los antes citados y puesto que
los métodos de preparación de anillos de 7 y 8 miembros son
relativamente escasos, nos pareció que la transposición de
Swaminathan podría ser empleada para algunos de nuestros pro
yectos de síntesis. En realidad ésta idea no es nueva y ya
algunos autores⁴ han pretendido emplear esta transposición
con los mismos fines, mas los resultados obtenidos han sido
diferentes a los esperados por lo que se han tenido que aban
donar.

Desde nuestro punto de vista algunas de éstas fallas se
han debido a que no se conoce con certeza el mecanismo de és
ta transposición y también a las dificultades para preparar
las materias primas necesarias que siendo poco accesibles y
sin versatilidad hacen poco atractivo y tardado este método.

En el presente trabajo de tesis hemos sintetizado por
una ruta independiente uno de los intermediarios propuestos
en el mecanismo de reacción más aceptado para ésta transposi
ción y lo hemos sometido a las condiciones de reacción des-
critas. Aunque los resultados obtenidos en éste estudio son
solo parcialmente satisfactorios, consideramos que represen-
tan un buen inicio de exploración para seguir intentando
hacer mas útil y versátil en síntesis la transposición de
Swaminathan.

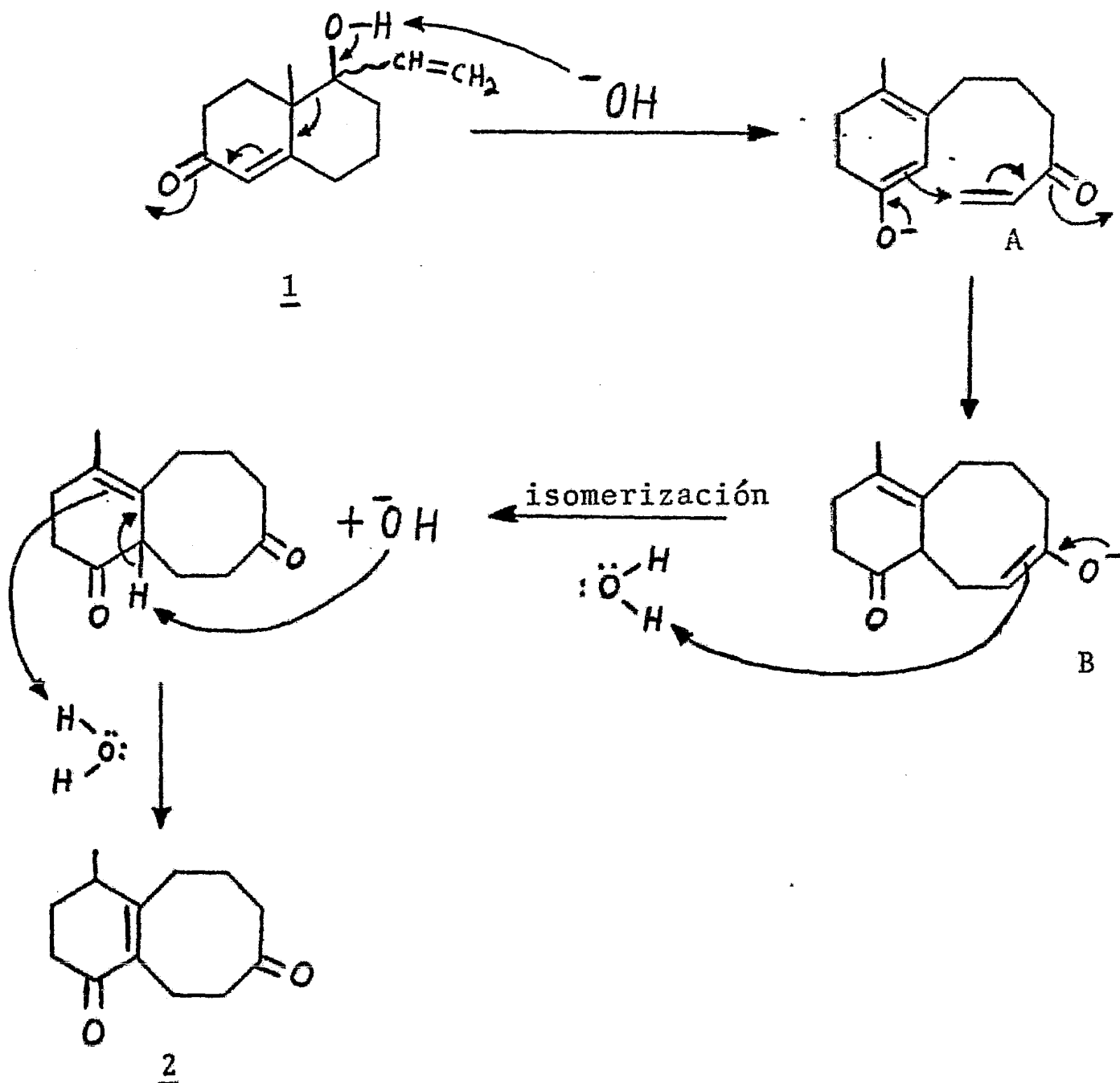
PARTE TEORICA

PARTE TEORICA

a) Antecedentes Mecanisticos:

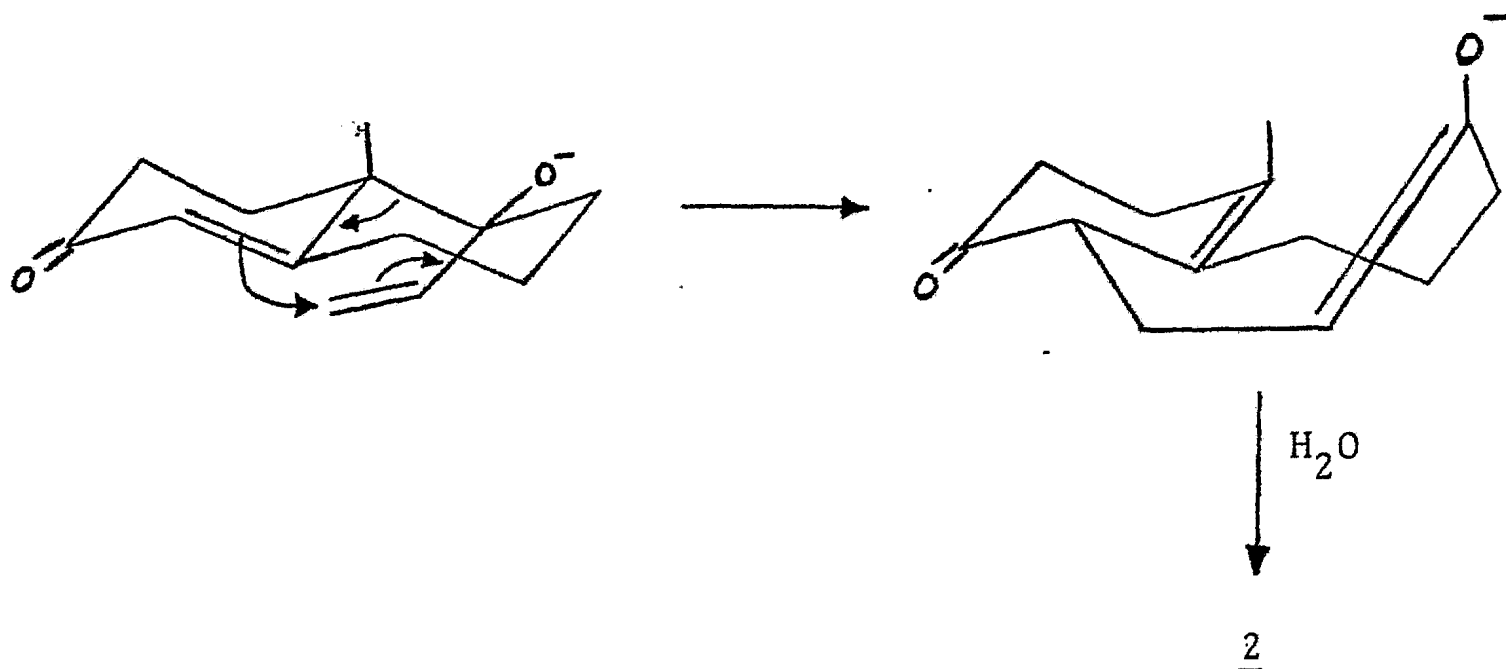
Inicialmente se sugirieron, para la transposición de Swaminathan; un mecanismo por pasos:^{1, 2a}

Mecanismo 1:

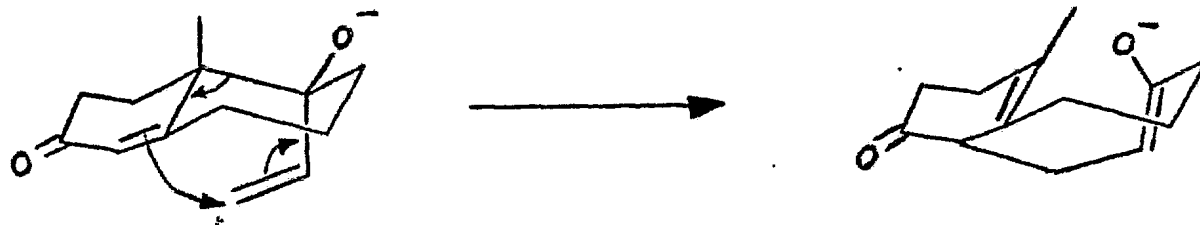


Y un mecanismo concertado:^{2a}

Mecanismo 2:



Sin embargo, la evidencia experimental que se ha ido acumulando sobre ésta reacción permite descartar el mecanismo concertado. Así por ejemplo, se conoce que la transposición de Swaminathan sobre 1 ocurre igualmente bien cualquiera que sea la estereoquímica del grupo alcohólico. Es evidente que si bien es cierto que en el isómero con el grupo vinilo axial si es posible alcanzar el estado de transición de 6 miembros para que ocurra la transposición:



esto es imposible para el isómero con el grupo vinilo ecuatorial:

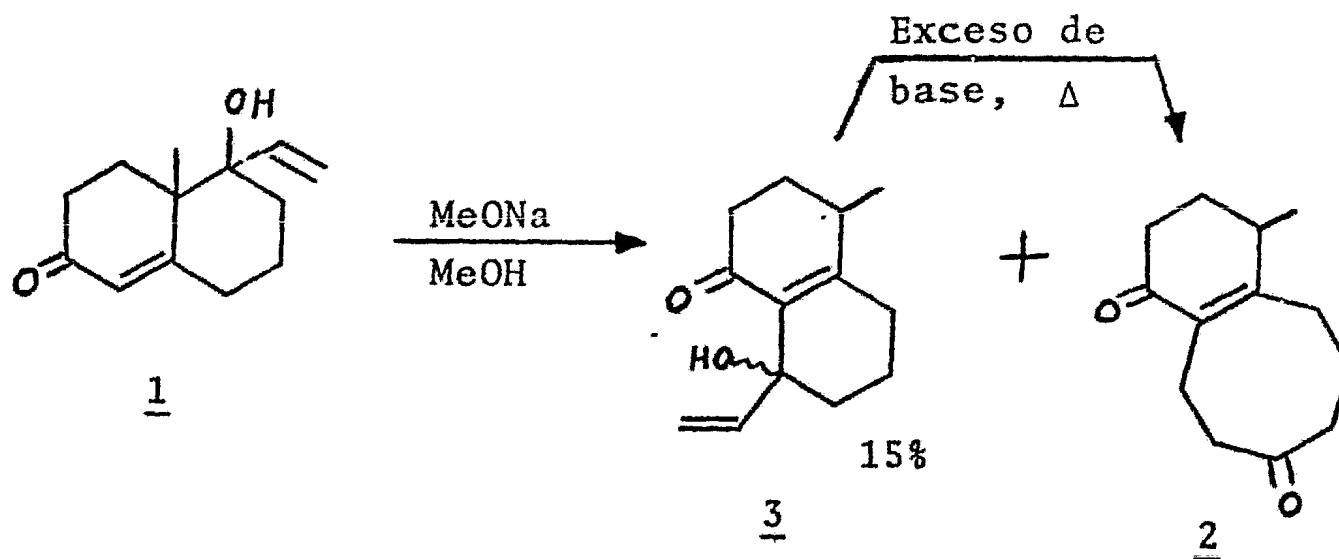


Por otro lado si en lugar de un grupo vinilo se tiene un grupo etinilo la transposición también ocurre, independientemente, una vez mas, de la estereoquímica de los grupos OH (reacción C, pág. 2). En este caso aún con el gru-

po etinilo axial no es posible llegar al estado de transición de 6 miembros debido a la considerable distancia que separa los extremos insaturados.

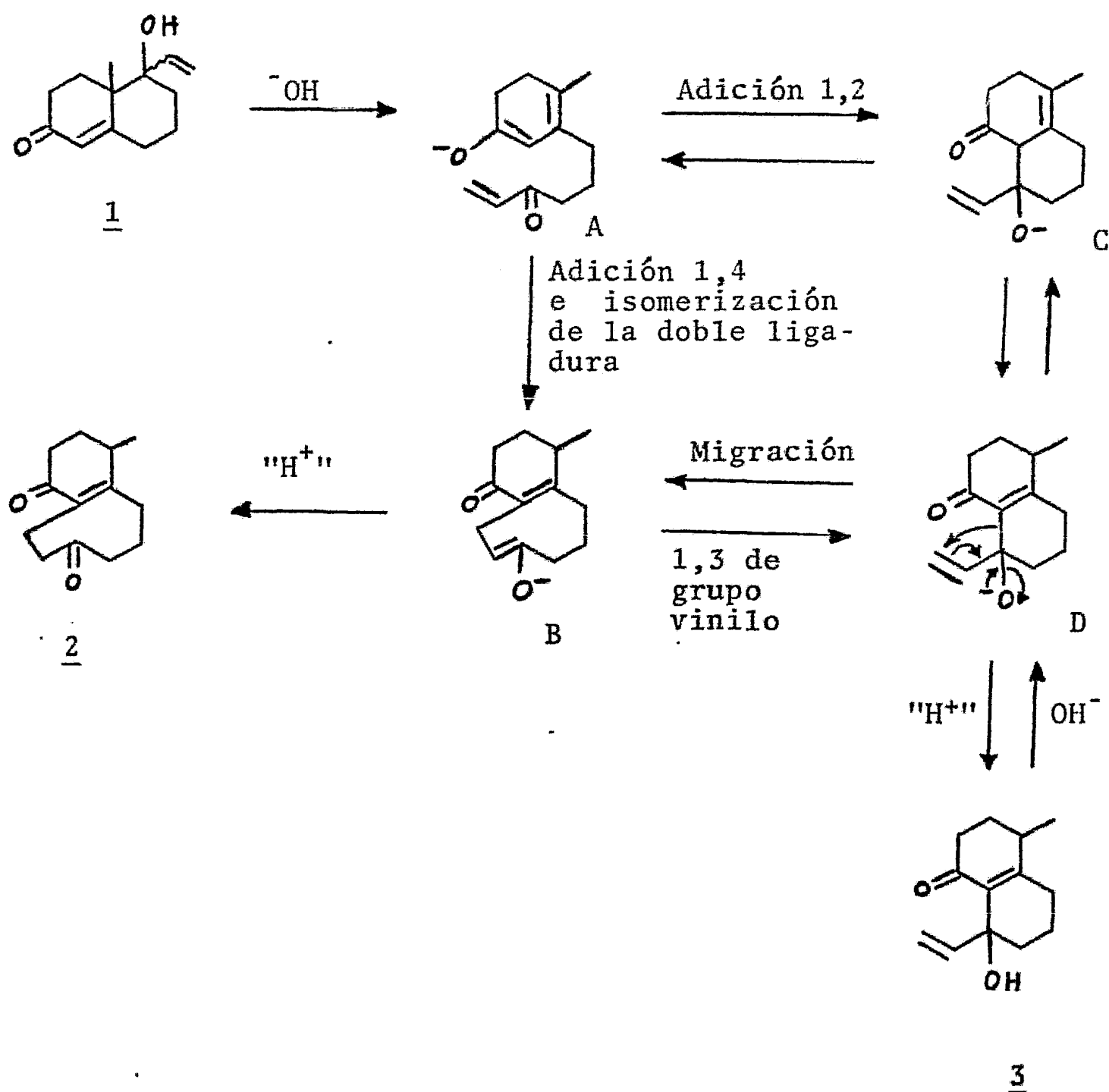


Con respecto al mecanismo 1 el paso de la adición de Michael intramolecular para dar el anillo de 8 miembros no parece tener precedente en la literatura química y constituye el paso mas débil del mecanismo. Posteriormente⁵ Swaminathan y colaboradores modificaron ese mecanismo debido al aislamiento (en condiciones de reacción diferentes a las originales) de 3 que se supone es un intermediario en la transposición, además de producto transpuesto:



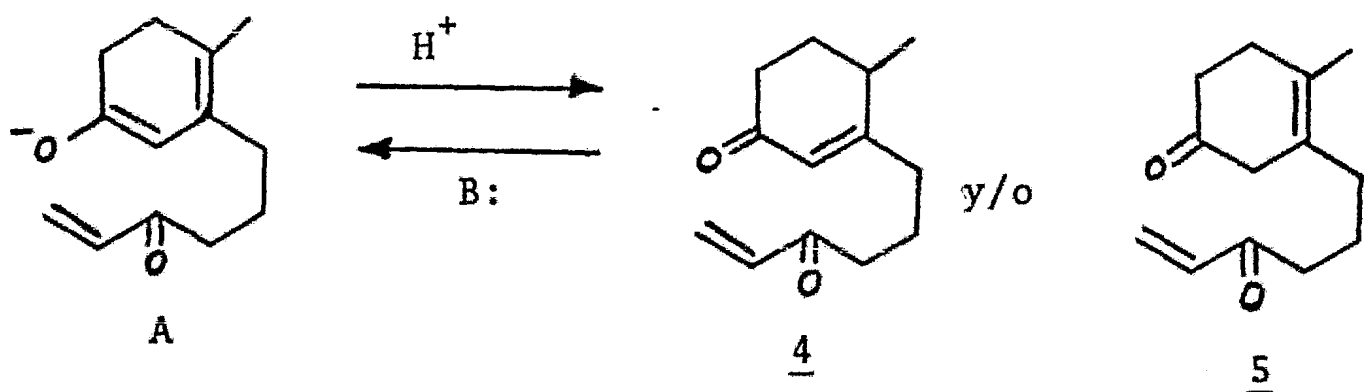
El tratamiento de este intermediario en condiciones básicas más enérgicas dió el producto de expansión 2. Debido a que la formación de 2 ocurre más rápido y limpiamente que si fuera la materia prima 1, se pensó que 3 representa un intermediario verdadero y no un subproducto de la reacción y además permite seguir invalidando el mecanismo concertado.

De acuerdo a éste resultado, Swaminathan y colaboradores modificaron su proposición original quedando el mecanismo propuesto de la siguiente forma:⁵



Como se podrá notar Swaminathan y colaboradores no descartan todavía su proposición original de la adición de Michael intramolecular que a nuestro juicio es poco probable, sino que incluyen equilibrios adicionales para poder incorporar el compuesto aislado en bajo rendimiento. Además presentan ahora la alternativa de una migración 1, 3 de un grupo ciclohexenilo en el intermediario D que si bien explica la formación del producto de expansión, no parece existir en esta migración ninguna fuerza motriz que dirija la reacción en el sentido observado.

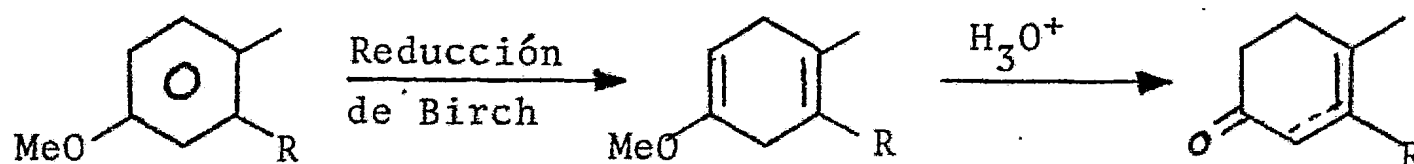
Con los antecedentes mecanísticos anteriores y pensando en hacer mas útil la transposición de Swaminathan se pensó que si alguno de los intermediarios propuestos se pudiera preparar por una ruta alternativa que permitiera versatilidad en la introducción de sustituyentes diversos, se podría usar como materia prima para realizar la transposición de Swaminathan. Puesto que el único intermediario monocíclico es A, que además se encuentra libre de complicaciones estereoquímicas consideramos que éste debe ser el intermediario más fácil de preparar y por lo tanto nuestra meta fueron los compuestos 4 y/o 5:



ya que ambos podrían en principio formar el mismo dienolato A.

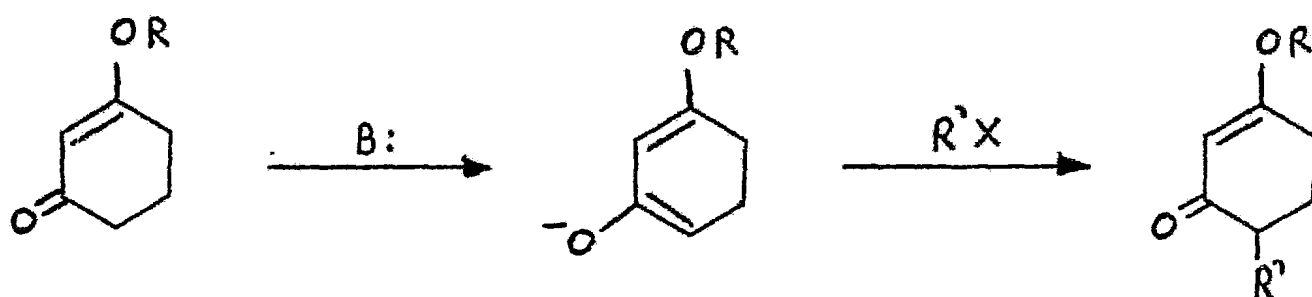
b) Metodología:

Para la síntesis de las ciclohexenonas 4 ó 5 se consideraron inicialmente 2 rutas probables. En la primera la reacción clave la constituye la reducción de Birch de un sustrato aromático apropiado, seguido de la hidrólisis ácida del éter de enol intermedio:⁶

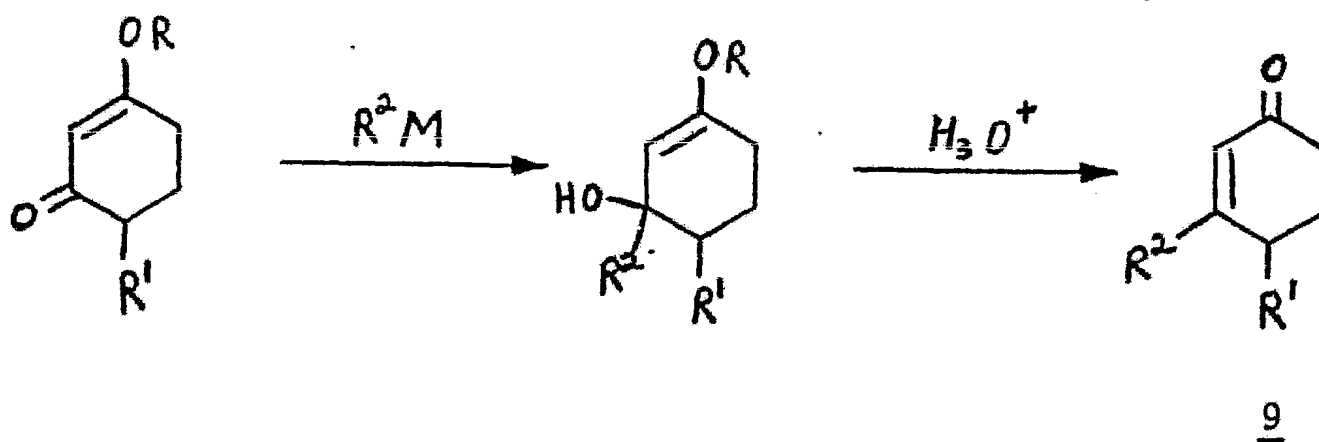


Siendo R algún sustituyente que permita construir la cadena insaturada presente en 4 y 5. Debido a la razonable estabilidad de un anillo aromático a una variedad de reacciones, la ruta anterior nos parece atractiva para intentarse aunque en nuestro caso no fue posible debido a la no disponibilidad de alguna materia prima adecuada con ese tipo de sustitución 1, 2, 4.

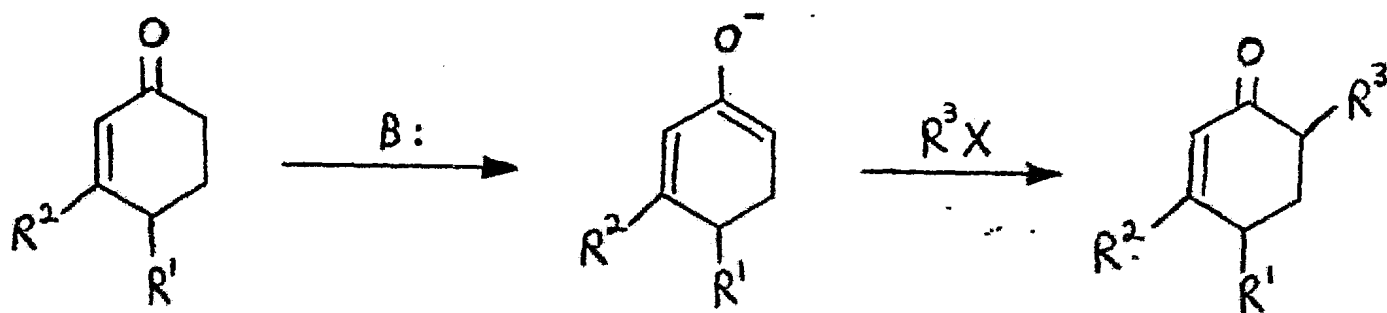
La segunda ruta, que fué la que se siguió en la práctica, se basó en las observaciones de Stork y Danheiser⁷ sobre la generación regioespecífica de enolatos de éteres de enol de 1, 3 dicetonas. Estos autores encontraron que en condiciones apropiadas se puede generar regioespecíficamente el enolato de un éter de enol y alquilarlo con electrófilos apropiados:



La adición 1, 2 de un compuesto organometálico al grupo C=O del nuevo éter de enol e hidrólisis ácida-deshidratación in situ del intermediario así producido, debe generar la ciclohexenona requerida:



Aunque para el caso que nos ocupa R^1X sería un agente alquilante que introdujera el grupo CH_3 , hay que hacer notar que el empleo de otros agentes alquilantes permitiría preparar toda una gama de ciclohexenonas diferentes, lo que representa una ventaja importante en este método. Como las ciclohexenonas del tipo 9 producen también regioespecíficamente enolatos dirigidos hacia la posición α' :⁸

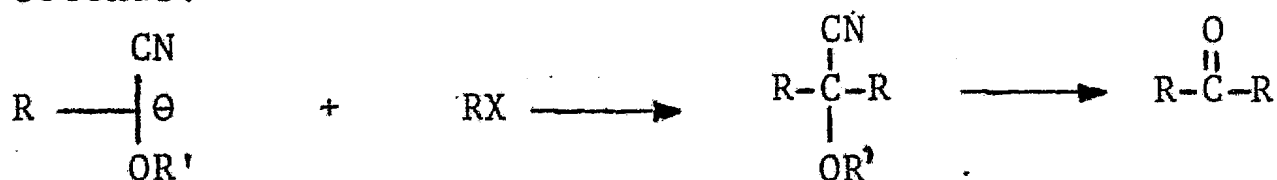


también se podrían introducir subsituyentes (R^3) vecinos al grupo carbonilo en caso de necesitarse, ampliando aún más las posibilidades de ésta ruta.

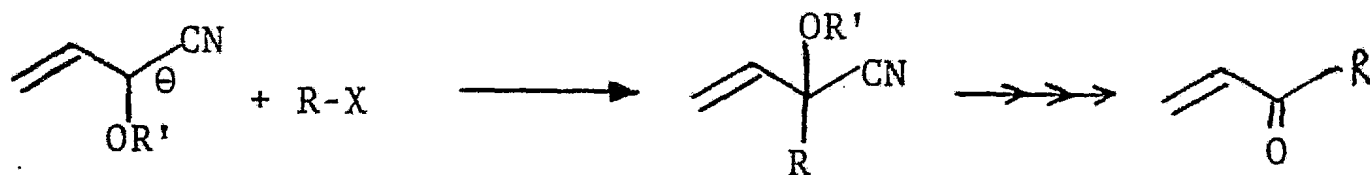
La elección del grupo R^2 en las reacciones anteriores representa una de las etapas críticas de esta secuencia ya que a partir de ella se tendrá que construir la cadena que se necesita en esa posición. Aunque idealmente R^2 debería contener de una vez los 6 átomos de carbono faltantes, la presencia de un grupo funcional muy reactivo en esa cadena como lo es la cetona α,β no saturada nos hizo decidirnos por una ruta por pasos que aunque mas larga representaba mayor seguridad. Aunque existen varias combinaciones posi-

bles para construir esa cadena de 6 átomos de carbono, por las razones que a continuación se mencionan se eligió una ruta de 3C + 3C.

La alquilación de aniones de cianhidrinas protegidas con derivados halogenados es un método adecuado para preparar cetonas:⁹



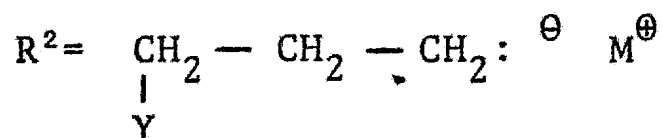
pudiendo emplearse también para preparar cetonas α,β no saturadas en caso de elegir como R un grupo vinilo:



La cianhidrina protegida introduce por lo tanto 3 átomos de C en una operación sintética, siendo ésta la razón por la que se eligió la ruta de 3C + 3C. Hay que hacer notar que como las cianhidrinas protegidas se preparan a partir de los aldehidos α,β no saturados correspondientes, algunos de los cuales son comercialmente disponibles o bien pueden ser preparados por métodos adecuados, a través del

uso de las cianhidrinas protegidas se pueden incorporar sustituyentes en ésta parte de la molécula. También es importante mencionar que la construcción de la cetona α, β no saturada por el método de la cianhidrina protegida produce aquel grupo funcional en una forma protegida lo cual es importante si tomamos en cuenta la alta reactividad de este grupo a una variedad de reactivos.

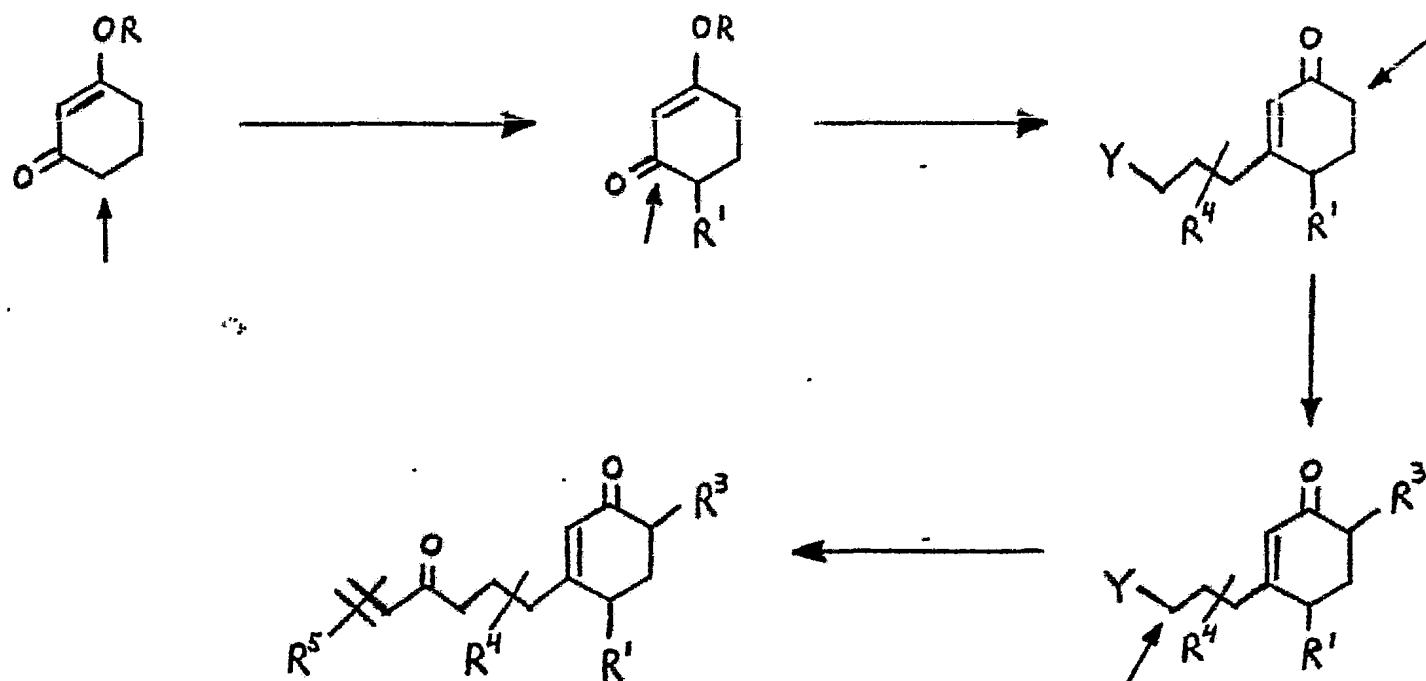
De acuerdo con los comentarios anteriores el grupo R^2 en las formulas antes anotadas es una cadena lineal de 3 átomos de carbono, funcionalizada en el carbono 3 para permitir su acoplamiento con la cianhidrina protegida:



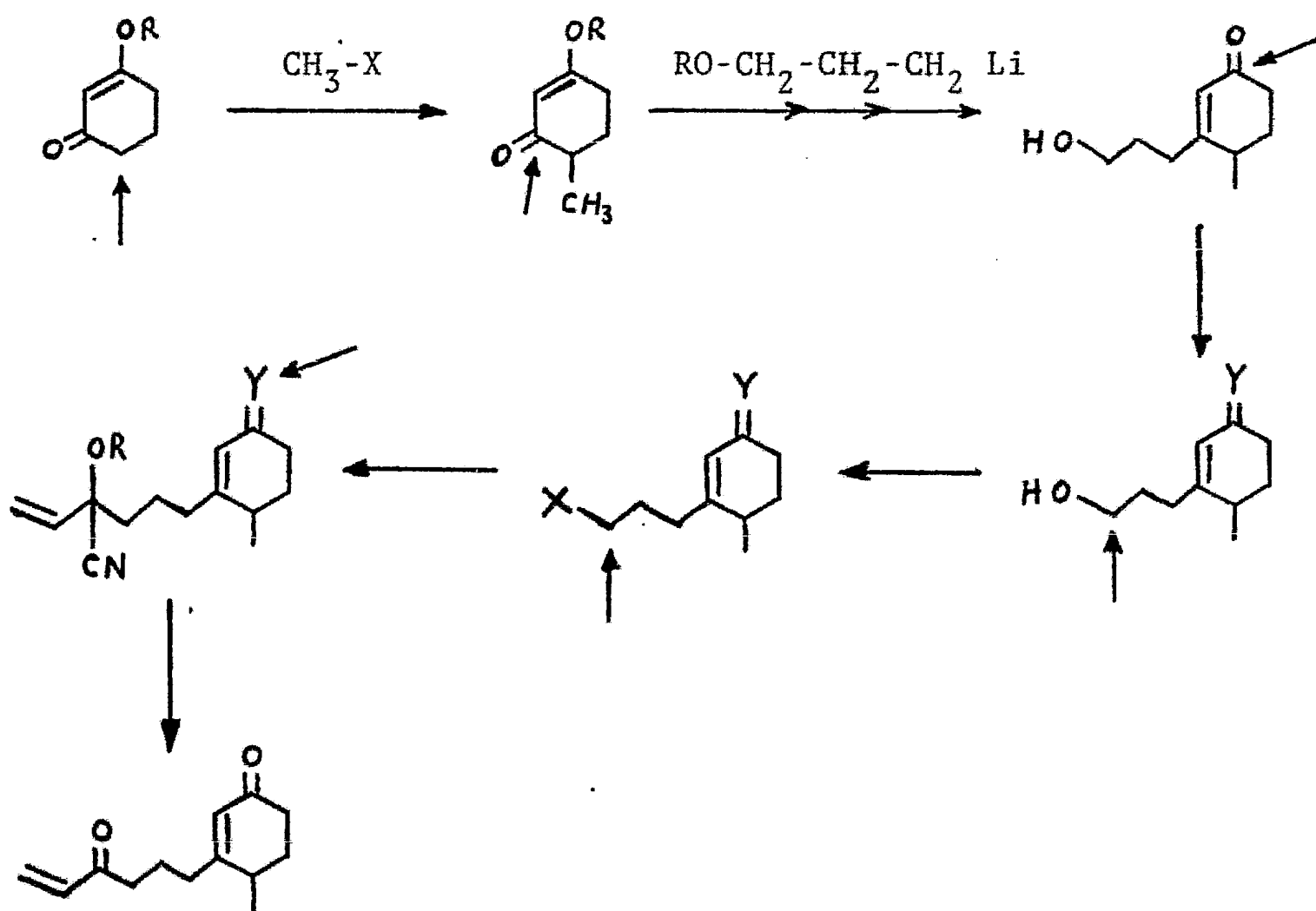
con la que terminaría nuestro análisis del método que se eligió para sintetizar la enona 4. Aunque ya se ha citado en varias ocasiones, quisieramos reafirmar una vez más la conveniencia de ésta ruta para sintetizar enonas con una gran variedad de sustitución pues prácticamente cada uno de los fragmentos que se van agregando durante la construcción de la molécula son susceptibles de incorporar sustituyentes.

En los siguientes esquemas simplificados se muestran nuestra ruta generalizada para sintetizar las enonas necesarias para estudiar la transposición de Swaminathan, así como la aplicación de esa ruta al caso particular de la ciclohexanona 4:

RUTA GENERAL SIMPLIFICADA

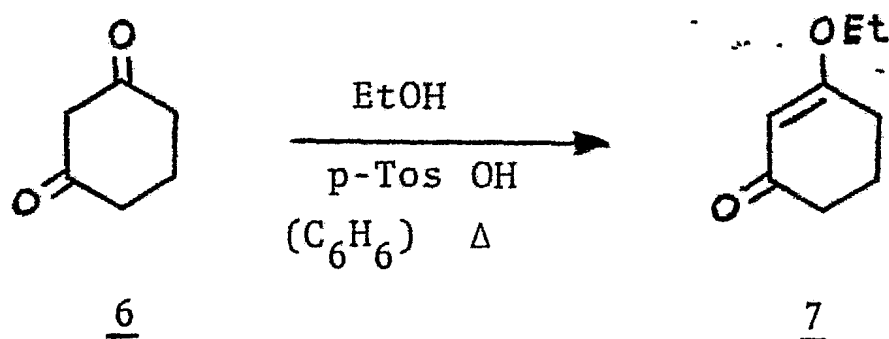


RUTA SIMPLIFICADA PARA LA CICLOHEXENONA 4



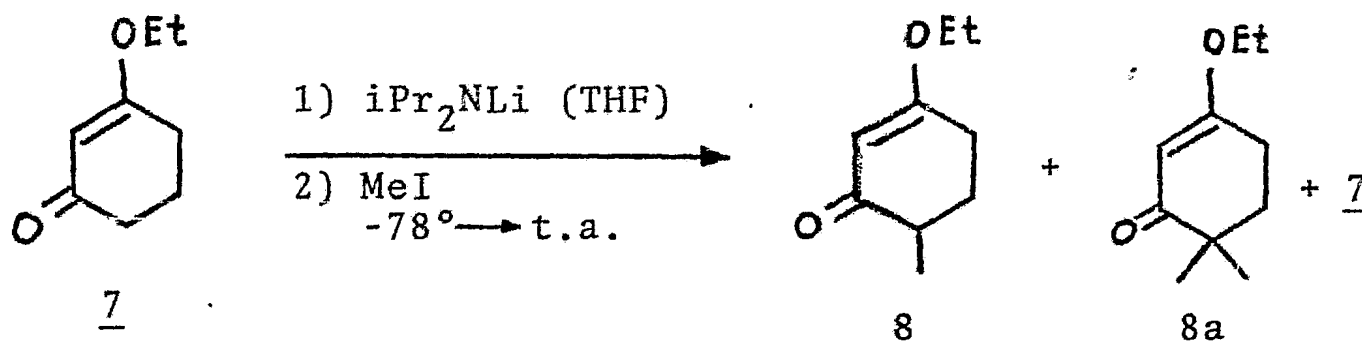
c) Discusión y Resultados:

De acuerdo a la discusión de la sección anterior y al esquema generalizado que se derivó, nuestra materia prima es el éter de enol 7. Aunque se encuentran descritos varios éteres de enol de la 1,3-ciclohexanodiona 6 con variaciones en la parte alcoholica, no siendo ésta una parte importante dentro del esquema, se escogió el éter etílico 7 por estar descrita su preparación con detalle en Organic Syntheses:¹⁰



Esta sustancia se caracterizó por su ir que muestra bandas en 1660 1610 debidas a los grupos C=O y C=C respectivamente, así como por la serie de bandas en 1030-1225 debido a la ligadura C-O. En rmp muestra una señal sencilla en 5.12 debida al H vinílico y un cuarteto en 3.82 y un triplete en 1.32 (J=7 Hz) asignadas al grupo -O-CH₂-CH₃.

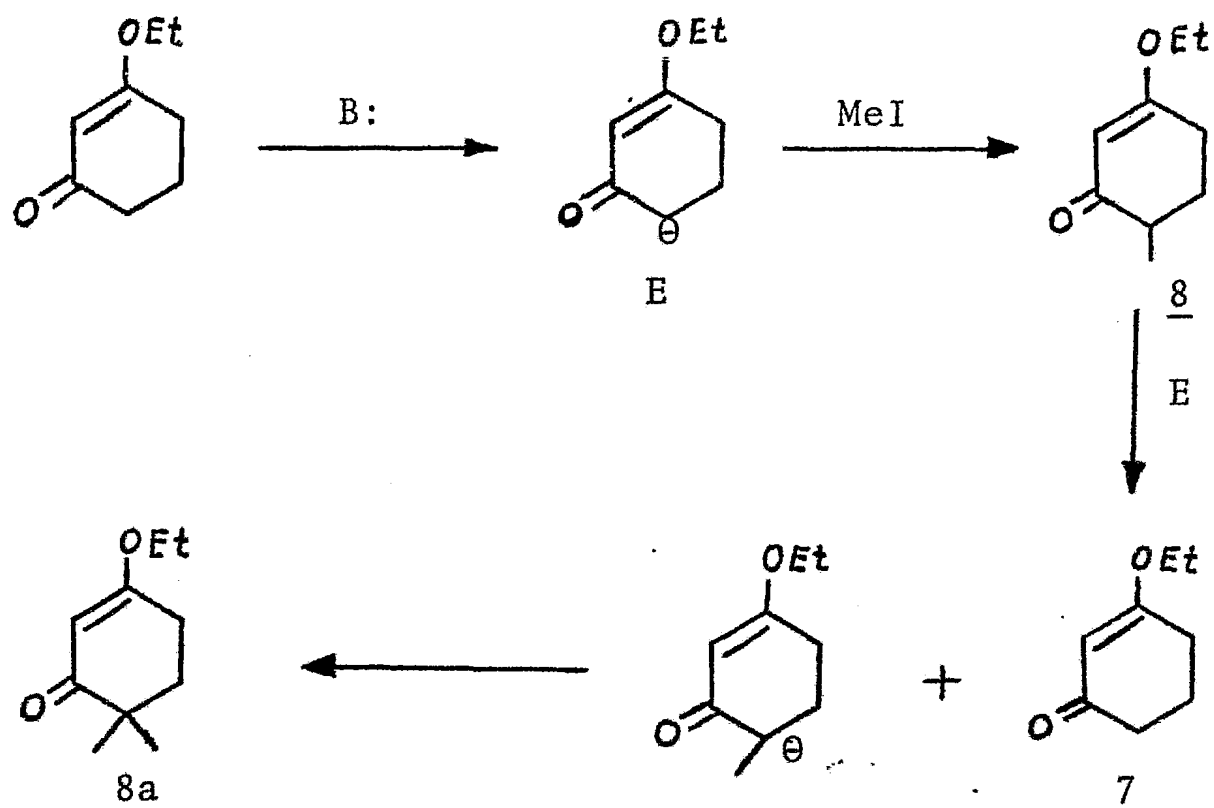
La metilación de 7 para dar 8 se hizo de acuerdo a la técnica de Stork y Danheiser:⁷



Se obtuvo sin embargo, una mezcla del producto monometilado deseado 8, el dimetilado 8a y materia prima, los cuales se pueden separar por una cuidadosa cromatografía en columna de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla poco polar (Hexano 95%-Acetato de etilo 5%) y sometiendo a nuevas cromatografías, en las mismas condiciones, las fracciones de mezclas. A pesar de algunas variaciones experimentales nunca fue posible evitar las mezclas anteriores, aunque usando 1.3 equivalentes de base y 2 equivalentes de MeI se obtuvieron los mejores resultados. En estas condiciones los rendimientos de 8, 8a y materia prima 7 fueron de 75%, 5% y 6% respectivamente.

La presencia de producto dimetilado 8a y materia prima 7 en rendimientos comparables sugieren que el enolato de la

materia prima actúa como base enolizando el producto de monoalquilación que sufre una nueva metilación a 8a:



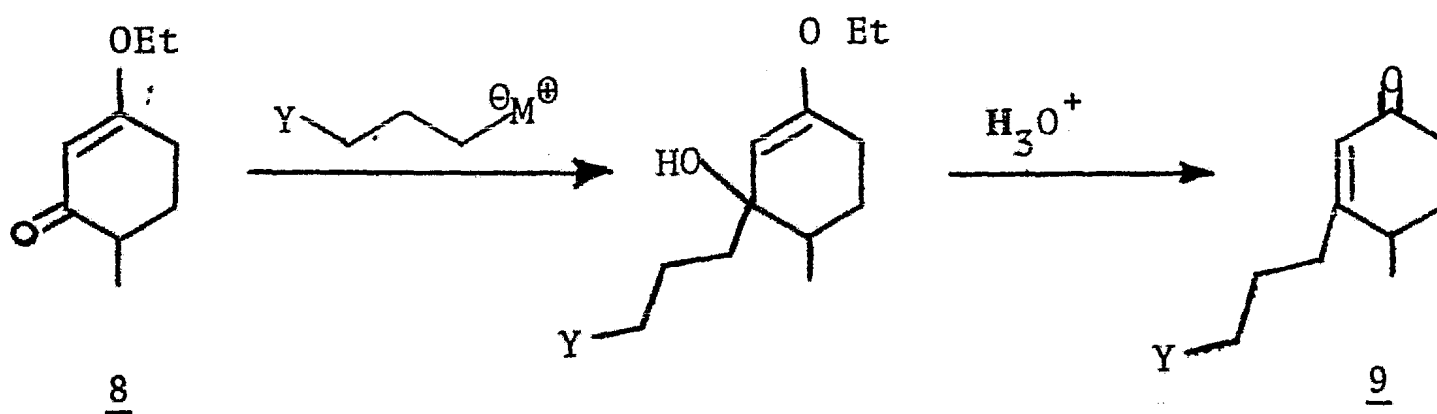
La explicación alternativa, que la enolización de 8 se debiera al exceso de base presente es menos probable, ya que no se entendería porque la base prefiera enolizar al producto monometilado dejando materia prima sin reaccionar.

El compuesto 8 fue caracterizado por su espectro de rmp que muestra un doblete ($J=7$ Hz) en 1.02 que integra para 3 hidrógenos asignado al CH_3 introduciendo α al carbonilo; el hidrógeno vinílico aparece como un singulete en 5.15 y el grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ como un cuarteto y un triplete ($J=7$ Hz) en 3.85 y 1.35 respectivamente. Las señales para los otros hidrógenos se encuentran en la región de 1.40-2.40 dando patrones muy complejos difíciles de interpretar.

Por su parte el compuesto dimetilado 8a muestra un

espectro de rmp bastante simple pudiendose interpretar completamente cada una de las señales presentes. El hidrógeno vinílico aparece como un singulete en 5.05, el grupo OCH_2CH_3 muestra el cuarteto y triplete típicos ($J=7$ Hz) en 3.85 y 1.32 respectivamente; los 2 grupos CH_2 del anillo aparecen como tripletes $J=6$ Hz en 2.35 y 1.72 asignados al CH_2 alílico y al no alílico respectivamente y finalmente un singulete en 1.05 que integra para 6H se deben a los 2 grupos CH_3 introducidos en α al carbonilo.

El siguiente paso de la secuencia consiste en la transformación del éter de enol monometilado 8 en la ciclohexanona 9 utilizando un compuesto organometálico de 3 átomos de carbono funcionalizado en la posición 3:

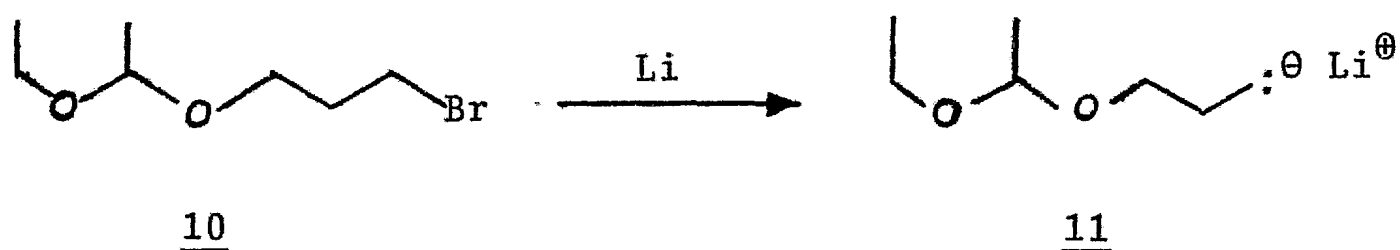


De las diferentes posibilidades consideradas para ésta cadena de 3 átomos de carbono, la que en teoría sería la mas adecuada es aquella en la que Y es un halógeno, puesto que de esta forma la ciclohexenona resultante ya tendría

el grupo saliente necesario para añadir el anión de la cianhidrina protegida que completaría la construcción de esa cadena. Desafortunadamente compuestos organometálicos de ese tipo no se conocen pues son inestables descomponiéndose inmediatamente que se forman:

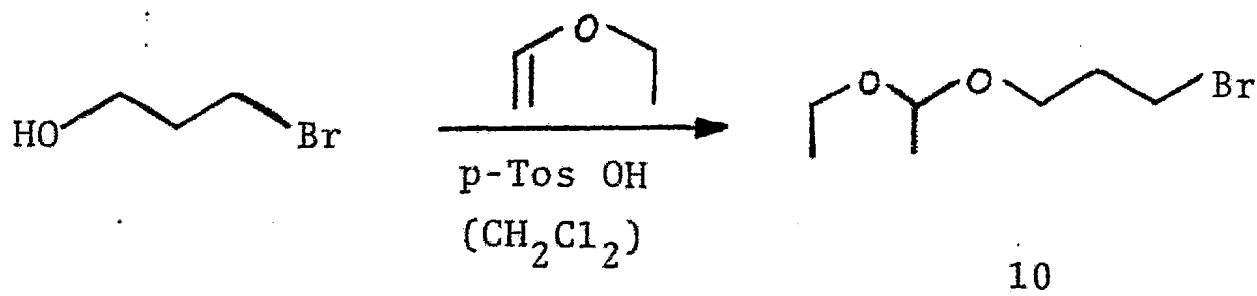


Se tuvo que considerar por lo tanto otros grupos Y que no confirmaran inestabilidad al compuesto organometálico, siendo el compuesto 10 el que pareció mas adecuado por estar descrita en la literatura tanto su preparación como sus reacciones con una variedad de sustratos.¹¹



Para la preparación de éste reactivo se siguieron las indicaciones de la literatura aunque fue necesario hacer algunas modificaciones por no disponer de todos los reactivos necesarios. Así, para la protección del 1-Bromo-3-propanol con éter etil vinílico, en lugar de emplear ácido dicloro-

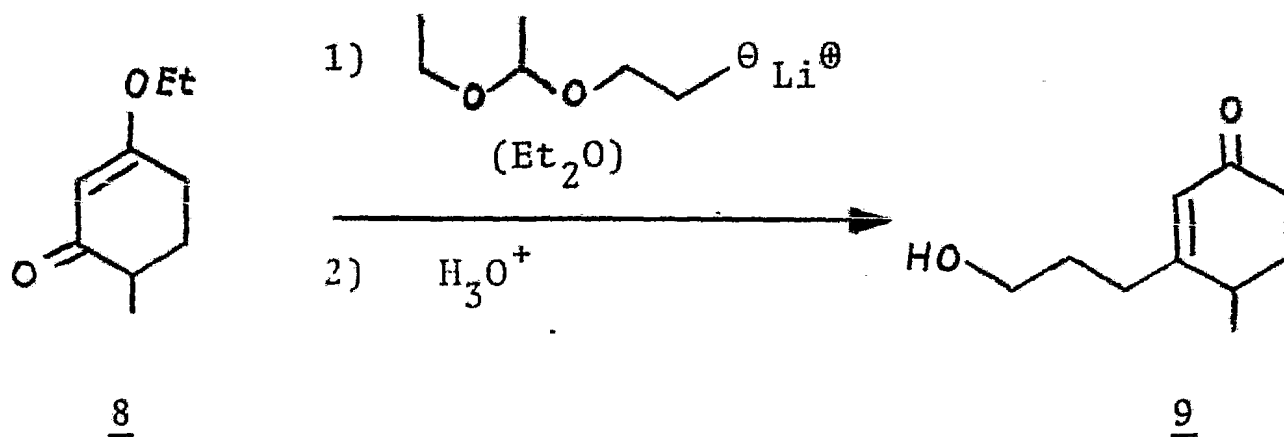
acético como catalizador del cual no disponíamos, tuvimos primero que hacer una serie de pruebas con ácido tricloroacético, HCl concentrado y ácido p-toluén sulfónico (p-Tos OH), encontrándose finalmente que en solución de CH_2Cl_2 y con p-TosOH como catalizador se lograba la protección en solo 1:15 hrs. en 76% de rendimiento. En contraste, en la literatura¹¹ se ha descrito tiempos de reacción de 12 hrs. aunque el rendimiento es mucho mas alto (92%):



Este compuesto se caracterizó principalmente por las señales típicas de vibración C-O entre 1000-1200 en el ir y por las señales en rmp que muestran un cuadruplete ($J=6$ Hz) en 4.60 debido al H acetálico, un grupo de señales en 3.30-3.70 debidas a los 2 CH_2 vecinos al oxígeno así como al CH_2 que sostiene al Br, un quintuplete ($J=6$ Hz) en 2.0 debido al CH_2 central de la cadena hidrocarbonada y finalmente un doblete y un triplete ($J=6$ Hz en ambos casos) casi sobrepuestos en 1.25 y 1.20 respectivamente debidos a los grupos CH_3 .

Se encuentra descrito que la preparación del derivado litiado 11 a partir del bromo alcohol protegido 10 ocurre en éter seco primero a temperatura ambiente y una vez iniciada la litiación se enfría a $\approx -10^\circ\text{C}$ continuándose hasta el final a esta temperatura.¹¹ El litio empleado fue el metal en forma de alambre que contenga 1% de sodio. Aunque no se determinó directamente la eficiencia de la litiación (por titulación por ejemplo) aparentemente ésta fue muy alta por los excelentes rendimientos obtenidos en las reacciones con electrófilos variados.

Nosotros tratamos de apegarnos a las condiciones anteriores hasta donde nos fue posible con la única diferencia que por no disponer de Li (1% de Na) en forma de alambre, usamos una dispersión del metal (1% de Na) en aceite mineral. En teoría, al haber mayor superficie de contacto en el metal disperso la reacción de litiación debería ser mas rápida y eficiente. La adición del éter de enol monometilado 8 al derivado litiado, e hidrólisis ácida de la mezcla de reacción produjo, en bajo rendimiento, ($\approx 25\%$) la ciclohexenona buscada 9 (Y=OH).



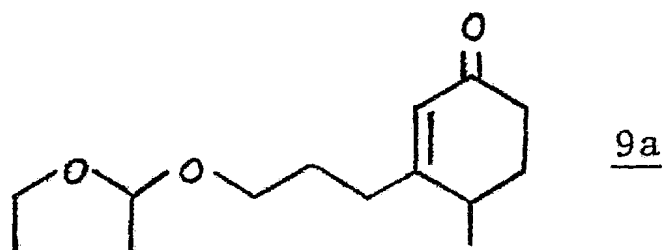
Hasta la fecha todos nuestros intentos por mejorar ese rendimiento han sido infructuosos. Las variaciones han sido de disolvente (THF en lugar de éter), tiempo de litiación y temperatura pero en ningún caso resultó mejor que el experimento antes descrito. De hecho,, si la reacción de litiación se hace arriba de 0° no se obtiene nada de la ciclohexenona 9, aunque el bromo alcohol protegido 10 se consume en su totalidad. Esto sugiere que según se forma el derivado litiado se destruye (probablemente por el disolvente) no existiendo la posibilidad de reaccionar con el éter de enol. Se recomienda por lo tanto practicar esta litiación abajo de 0° debido a la aparente inestabilidad (alta reactividad) de este derivado litiado.

Aunque también se hicieron experimentos sin éxito empleando alambre de litio puro, no se pudo emplear metal que contuviera algún porcentaje de sodio cuyo efecto catalítico en la reacción de litiación es bien conocido, por lo tanto este punto queda todavía pendiente de determinarse.

La ciclohexenona 9 presenta en el ir una banda ancha en 3100-3600 debido al grupo OH, una banda de fuerte intensidad en 1670 para el grupo C=O y otra en 1630 debido a la doble ligadura. En rmp el hidrógeno vinílico aparece como un singulete en 5.85, un triplete ($J=7.5$ Hz) en 3.64 se ha asignado al CH_2 base del grupo OH, un singulete ancho en 3.18 que desaparece con D_2O para el grupo OH y un doblete ($J=7$ Hz) en 1.20 para el CH_3 .

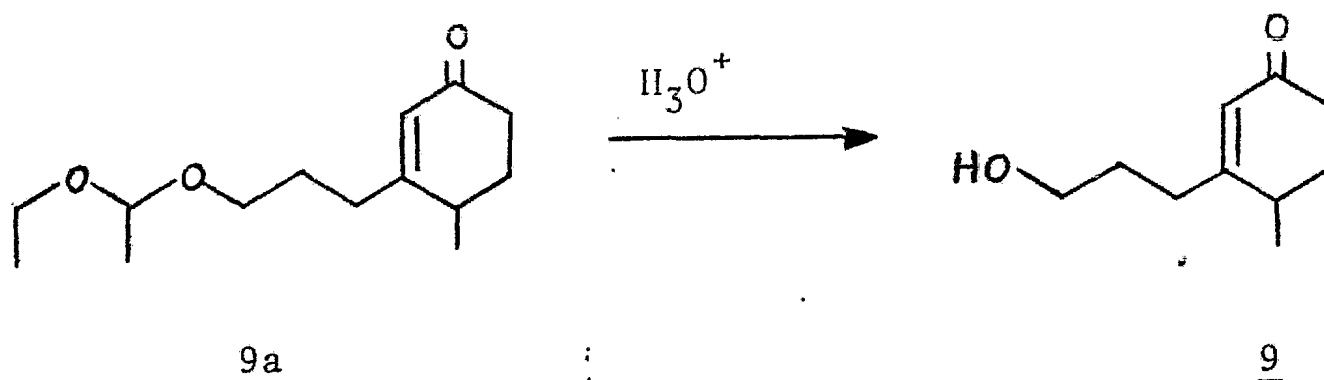
En algunos experimentos en los que aparentemente el

tiempo de tratamiento ácido no fue suficiente, se pudo aislar también el compuesto 9a en el que no se logró la hidrólisis del grupo protector del alcohol:



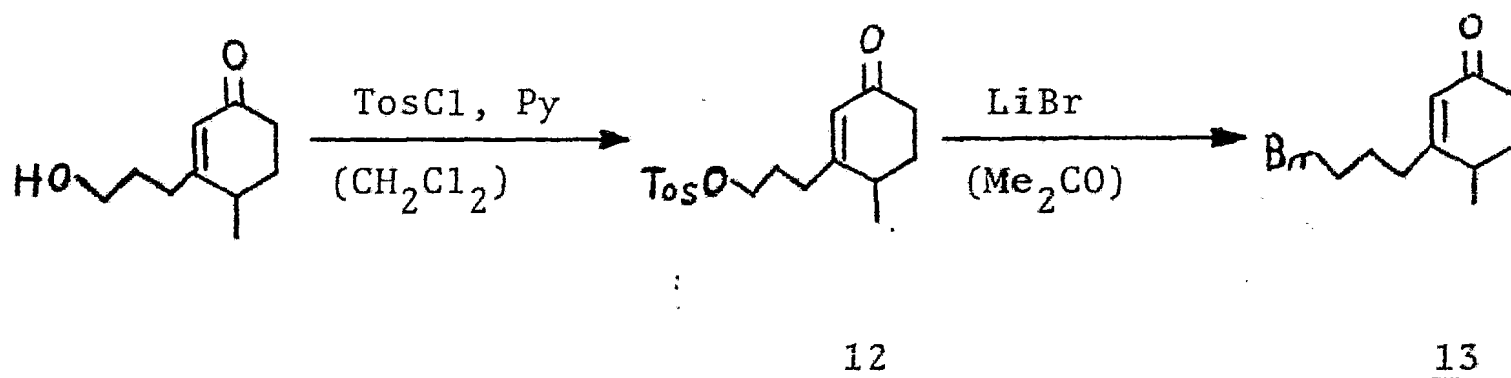
Esta sustancia se caracterizó por sus datos espectroscópicos de ir y rmp que fueron muy parecidos a los de 9. En el ir presenta banda intensa en 1680 para el C=O α,β no saturado, en 1630 para C=C y en 1135, 1100 y 1060 bandas intensas típicas de ligadura C-O del grupo protector. En rmp un singulete en 5.80 para el H vinílico, un cuarteto ($J=6$ Hz) en 4.60 para el H acetálico, un grupo de señales en 3.30-3.70 para los 2 metilenos vecinos a oxígeno; los 3 grupos CH_3 de la molécula coinciden parcialmente en la misma región del espectro mostrando 3 señales en 1.15, 1.25 y 1.30.

Como era de esperar, el tratamiento ácido acuoso de éste compuesto 9a lo convierte en alto rendimiento en 9 lo que establece la relación entre ellos:



El siguiente paso en la síntesis era la conversión del grupo OH en algún halógeno el cual se eligió que fuera bromo, por conjugarse en los derivados bromados una razonable estabilidad en su manejo (comparado con los derivados yodados) y suficiente reactividad con los aniones de cianhidri- nas protegidas, que serían los nucleófilos con los que tendrían que reaccionar en algún paso posterior de la secuencia.

Con ese fin inicialmente se trató de preparar el deriva- do bromado 13 empleando los métodos directos de conversión de alcoholes a derivados bromados. Sin embargo, tanto el método del PBr_3 y piridina en benceno, como el método del CBr_4 y P_3O en THF aunque dieron el derivado bromado 13 lo hi- cieron en bajo rendimiento y las mezclas fueron tan compli- cadas que se prefirió probar un método indirecto a través del tosilato 12 y su desplazamiento con LiBr anhidro en ace- tona seca. A pesar de ser una secuencia de dos pasos los rendimientos obtenidos de 13 fueron excelentes (98% para los 2 pasos):

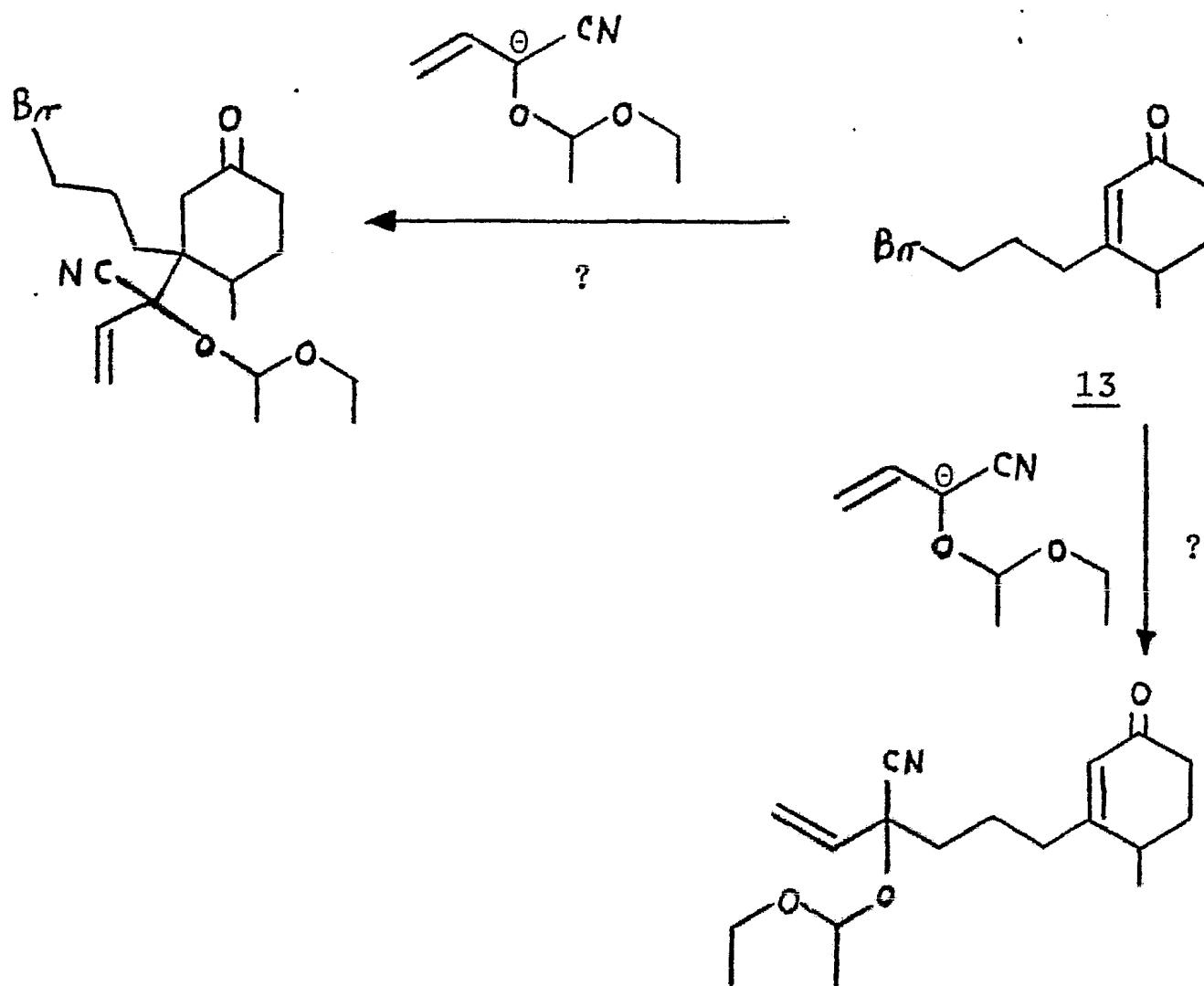


El tosilato 12 se identificó en ir por las bandas finas e intensas en 1365 y 1180 debidos a la unión S-O y por la banda en 820 característica de una sustitución para. El grupo C=O α, β no saturado sigue apareciendo en 1680 y no existen absorciones en la región de 3500 indicativo de que el grupo OH de 9 fue consumido en su totalidad. En rmp las señales para el grupo tosilato aparecen como un par de dobletes ($J=8$ Hz) en 7.75 y 7.35 debido al sistema $A_2 B_2$ de los hidrógenos aromáticos y un singulete en 2.46 para el CH_3 aromático. Además se observa un singulete en 5.70 para el H vinílico, un triplete ($J=6$ Hz) en 4.05 para el CH_2 que soporta el grupo tosilato y un doblete ($J=7$ Hz) en 1.15 para el grupo CH_3 .

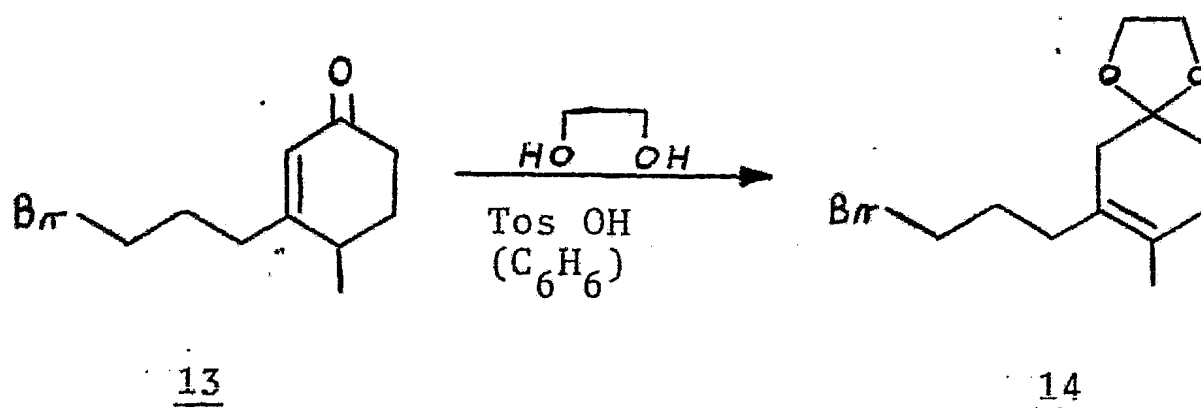
Por su parte el derivado bromado 13 muestra en el ir como únicas bandas de absorción importantes las correspondientes al grupo C=O en 1680 y a la doble ligadura C=C en 1635. La banda correspondiente a la ligadura C-Br aparen-

temente no es muy fuerte ya que en la región de 500-700 que es donde debía aparecer solo se observan bandas de baja intensidad. El espectro de rmp de esta sustancia además de mostrar el singulete en 5.80 para el H vinílico y el doblete (J=7.5 Hz) en 1.20 para el grupo CH₃, que desde el compuesto 8 han servido de indicación del sistema presente, muestra un triplete (J=6 Hz) en 3.42 asignado al CH₂ que sostiene el Br.

Para terminar de construir la cadena lateral, en principio lo único que faltaría sería la reacción de 13 con el anión de la cianhidrina protegida de la acroleína:



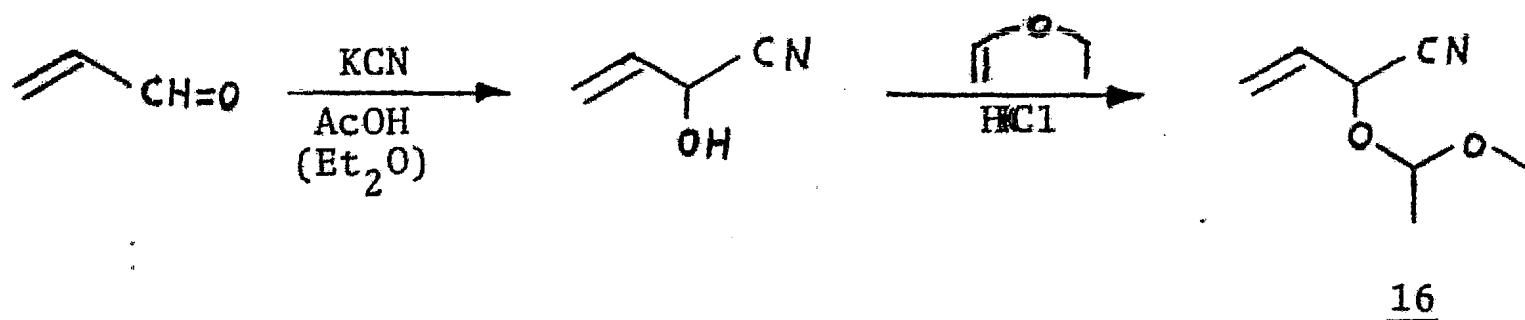
Sin embargo, puesto que se ha reportado que los aniones de cianhidrinas protegidas de aldehidos α,β no saturados (como la de la acroleína) también reaccionan con enonas,^{1,2} el derivado bromado 13 representa un sustrato interesante que valdría la pena de probar contra el anión de una cianhidrina protegida insaturada. En nuestro caso para no desviarnos de nuestros objetivos preferimos eliminar el grupo C=O que era quien podría desviar el curso de la reacción que nos interesaba. Para ello se protegió el grupo C=O de 13 como su etilen cetal usando las condiciones convencionales de etilenglicol y ácido p-toluen sulfónico en benceno con una trampa de Dean-Stark para remover el agua que se forma en la reacción:



El producto así obtenido en 79% de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna de SiO_2 , ya no muestra en el ir las bandas de C=O en 1680 y sí aparecen una serie de bandas en 1160, 1100 y 1070 debidas a las ligaduras C-O del cetal. En rmp se observa un singulete en 3.95 para los CH_2 vecinos a oxígeno del etilen cetal, manteniendose

el triplete ($J=6$ Hz) en 3.34 para el CH_2 vecino a Br. El que ya no se observe el singulete para el H vinílico y el doblete para el CH_3 y sí una nueva señal como singulete en 1.95 que integra para 3H, son indicativos que durante la cetalización la doble ligadura migró a la posición β,γ como se indica en la fórmula 14. Este comportamiento en que la doble ligadura migra de la posición α,β a la β,γ durante la cetalización de cetonas α,β no saturadas es bastante común, habiendo ocurrido también en este caso.¹³

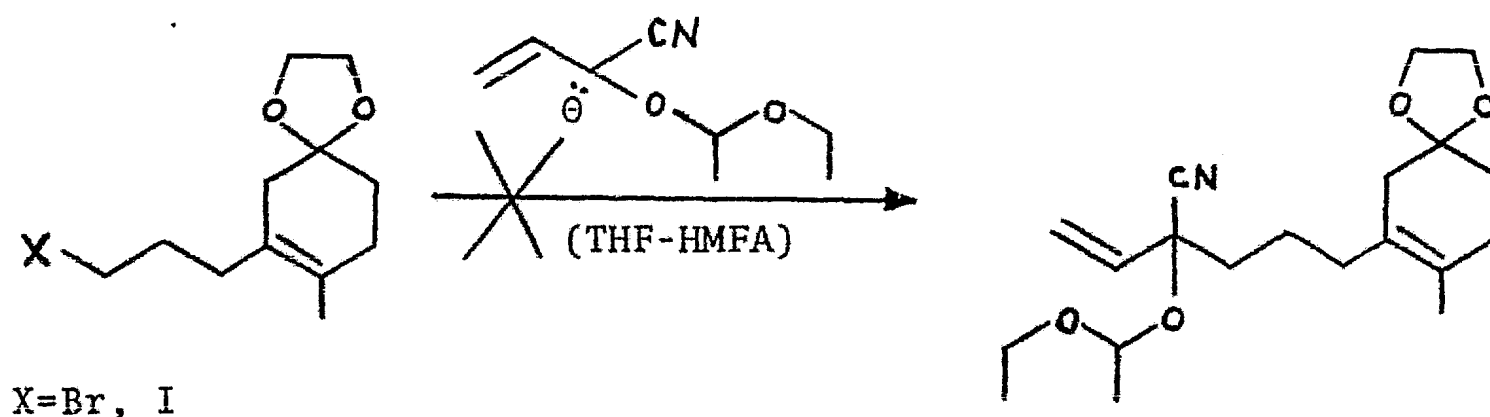
Con el derivado bromado 14 ya disponible, nos encontramos listos para probar en ella la alquilación con el anión de la cianhidrina protegida 16. Esta sustancia se preparó de acroleína formando primero su cianhidrina (KCN y AcOH en éter) y protección con éter etil vinílico en presencia de HCl como catalizador:¹⁴



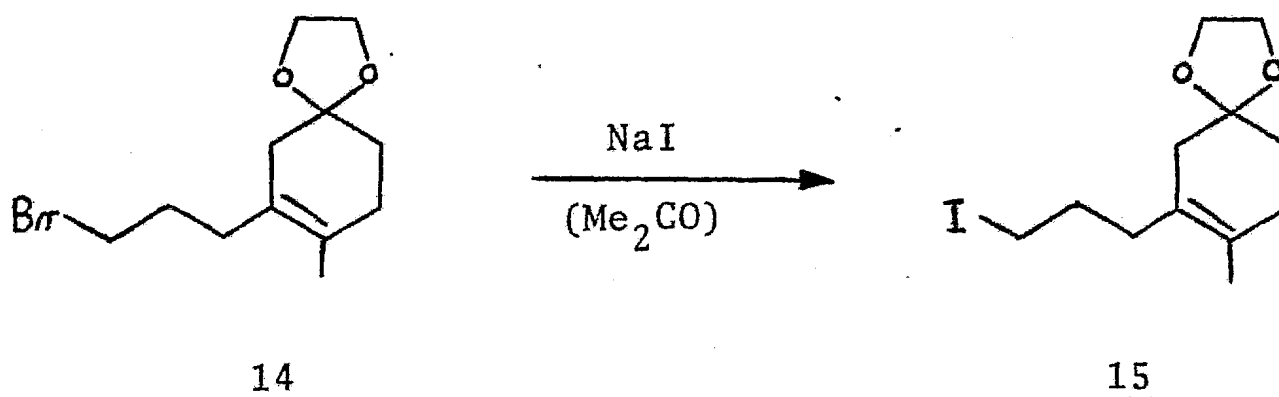
La caracterización inequívoca de esta sustancia fue difícil de hacer ya que su espectro de IR solo muestra las bandas en 1000-1200 para la ligadura C-O de la protección y su

espectro de rmp fue muy complicado de interpretar. Sin embargo, se pueden distinguir los 3H vinílicos entre 5.30 y 6.00 y entre 4.80 y 5.00 aparecen grupos de señales que integran para 2H y que se han asignado a los H α al ciano y acetálico de la protección. Las demás señales de la protección aparecen en 3.60 (CH₂O) y en 1.1-1.40 (grupos CH₃).

La formación del anión de 16 se hizo siguiendo las indicaciones de la literatura⁹ empleando como base la sal de litio de la diisopropilamina a -78° en tetrahidrofurano-hexametilfosforamida como disolventes. Aunque en estas condiciones se observó la aparición de color rojo en la solución (que se podría tomar como evidencia de la generación del anión), la adición del derivado bromado no produjo el compuesto deseado 18 aún cuando se aumentara el tiempo de reacción hasta 48 hrs. En todos los casos se recuperaron las materias primas inalteradas:



Aunque no parecía probable que la falla de la reacción se debiera a falta de reactividad del derivado bromado 14 a fin de eliminar esta posibilidad se preparó el correspondiente derivado yodado 15 a partir de 14 por desplazamiento con NaI en acetona (100% de rendimiento):



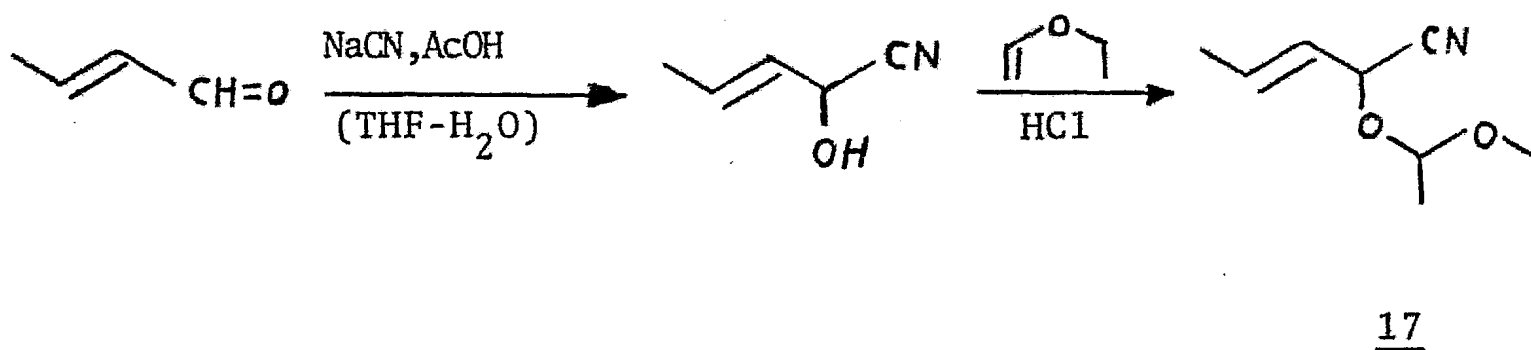
Aunque este derivado yodado mostró características espectroscópicas y cromatográficas casi idénticas a su precursor bromado 14, el que en rmp el triplete debido al CH_2 que sostiene al halógeno se haya desplazado de 3.42 en el derivado bromado a 3.12 en el derivado yodado se puede tomar como buena evidencia de su formación.

Se intentó entonces de nuevo la reacción de alquilación del anión de la cianhidrina protegida 16 ahora con el derivado yodado 15 pero una vez mas sin éxito.

Debido a las fallas anteriores con la cianhidrina protegida 16, se decidió cambiarla por la cianhidrina protegida

del crotonaldehído 17. La elección de esta sustancia se hizo en base a que su anión se ha generado en diversas ocasiones sin ningún problema en nuestro laboratorio¹⁵ lo que permitiría determinar a cuál de los dos componentes se debió la falla de la reacción entre el anión de la cianhidrina protegida de la acroleína y los derivados halogenados 14 y 15.

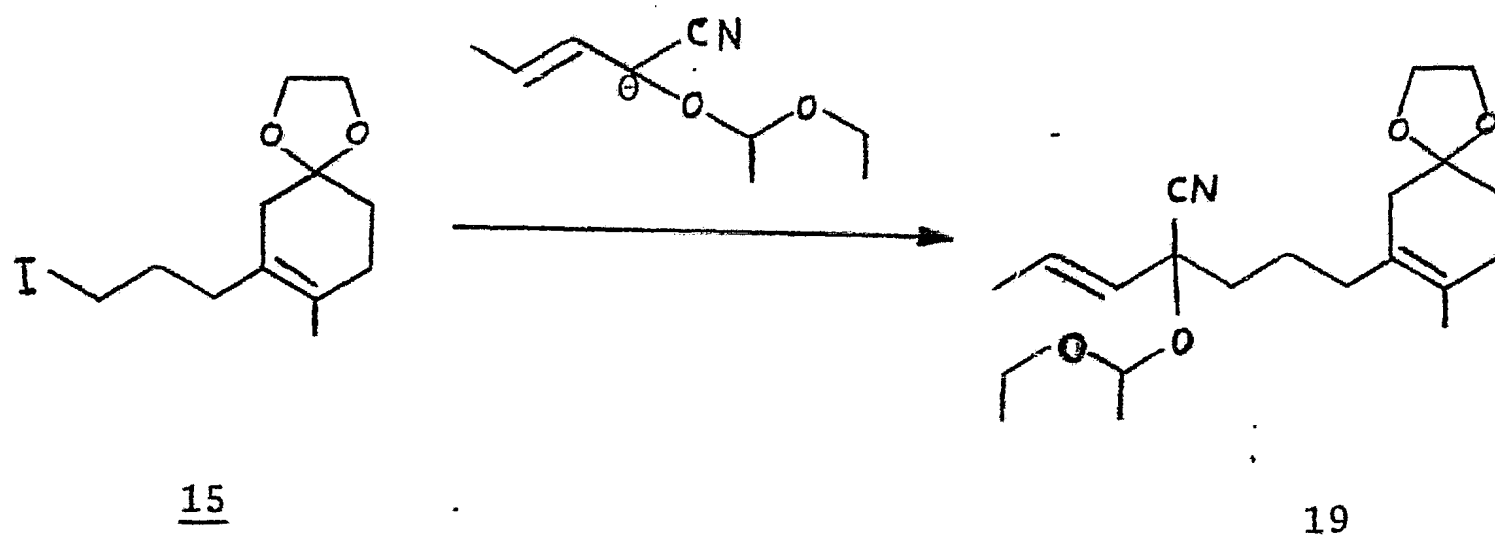
La preparación de la cianhidrina protegida del crotonaldehído 17 se hizo de forma semejante a la de la acroleína 16 aunque la formación de la cianhidrina intermedia se hizo en este caso en medio acuoso:



La caracterización de este reactivo ya ha sido descrita en otras tesis por lo que no se discutirán aquí sus datos espectroscópicos y sólo se presentan en la parte experimental.

El tratamiento de 17 con la sal de litio de la diisopropilamina usando las mismas condiciones empleadas para

16 produjo una solución amarilla naranja del anión que por tratamiento con el derivado yodado 15 por una noche a temperatura ambiente dió lugar al producto de alquilación deseado 19:

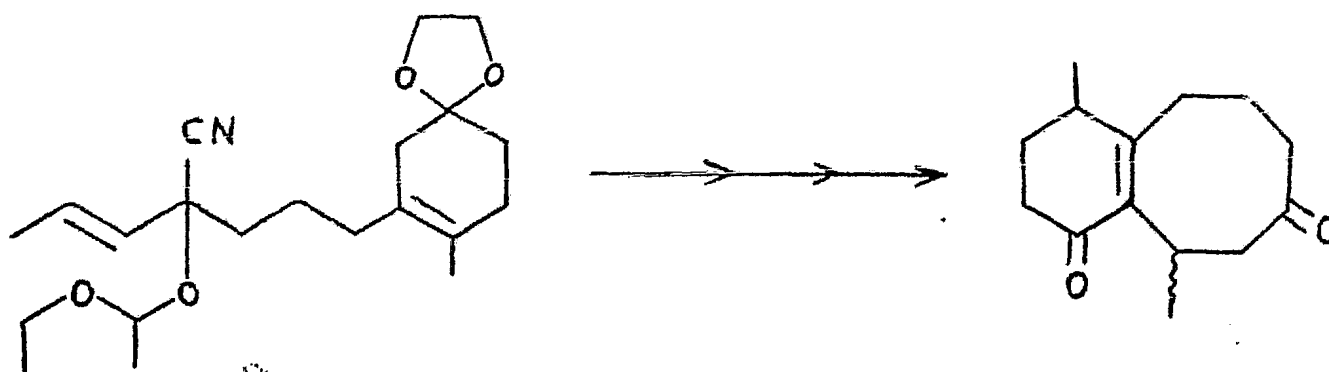


Los mejores rendimientos de 19 (76%) se obtuvieron usando 3 equivalentes de cianhidrina protegida por cada equivalente de 15. El espectro de ir de 19 muestra señales en 1170 y 1025 debido a las uniones C-O de las protecciones y en 965 debido a la doble ligadura trans. Su espectro de rmp permite establecer sin lugar a dudas su estructura pues muestra por un lado las señales esperadas para el fragmento proveniente de la cianhidrina protegida: dobletes cuartetados en 6.10 ($J_1=15$ Hz y $J_2=6$ Hz) y 5.23 ($J_1=15$ Hz, $J_3=2$ Hz)

asignados a los hidrógenos vinílicos trans; un cuarteto ($J=6$ Hz) en 4.85 para el H acetálico; señal compleja en 3.40-3.70 para $\text{CH}_2\text{-O}$; un doblete de dobletes ($J_2=6$ Hz, $J_3=2$ Hz) en 1.75 para el CH_3 vinílico y finalmente el grupo de señales en 1.10-1.35 para los CH_3 de la protección. Por otro lado también se pueden distinguir las señales mas características para el anillo de ciclohexeno por el singulete en 3.95 para el etilen cetal y el singulete ancho en 1.65 para el CH_3 sobre doble ligadura.

Con el resultado anterior queda demostrado por lo tanto que no es falta de reactividad de los derivados halogenados (cuando menos del yodado 15) sino que por alguna razón que desconocemos la cianhidrina protegida de la acroleína no reaccionó en las condiciones empleadas.

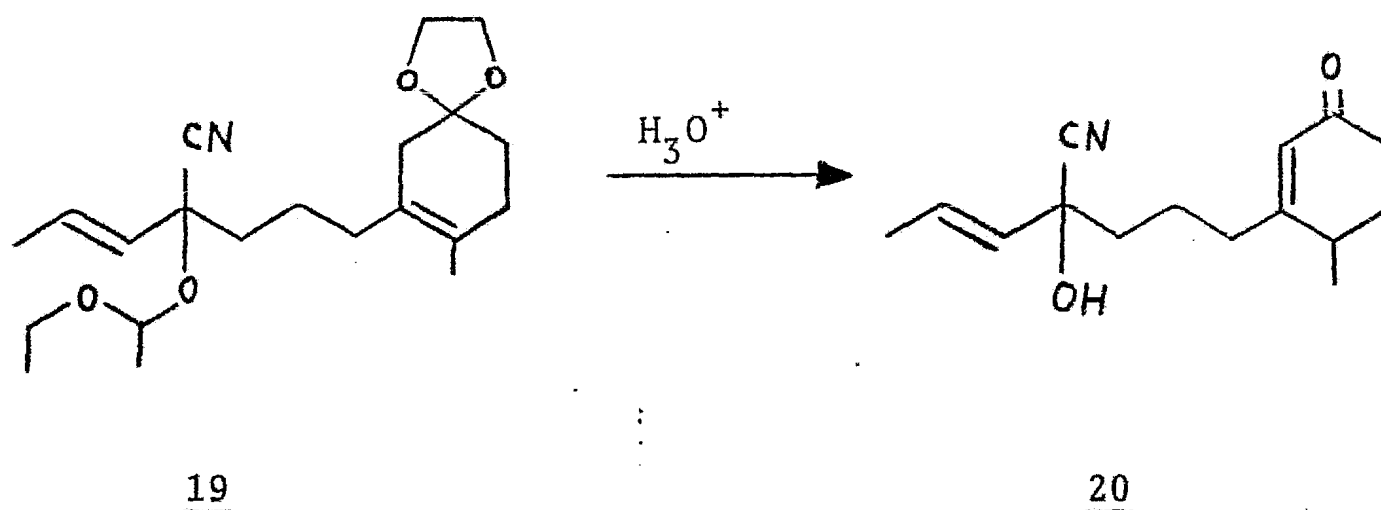
Al no poderse lograr la alquilación de 14 ó 15 con la cianhidrina protegida de la acroleína pero sí con la del crotonaldehido, nuestros planes originales tuvieron que modificarse un tanto. Como se mencionó en la sección de metodología la razón de preparar 4 ó 5 era que su eventual tratamiento en las condiciones de la transposición de Swaminathan produciría, en caso de ocurrir, un compuesto ya conocido 2 cuya caracterización sería mucho más sencilla. Por el contrario, con el compuesto 19 se llegaría a un producto nuevo con el cual no habría material de comparación y por lo tanto su caracterización sería mas difícil e insegura:



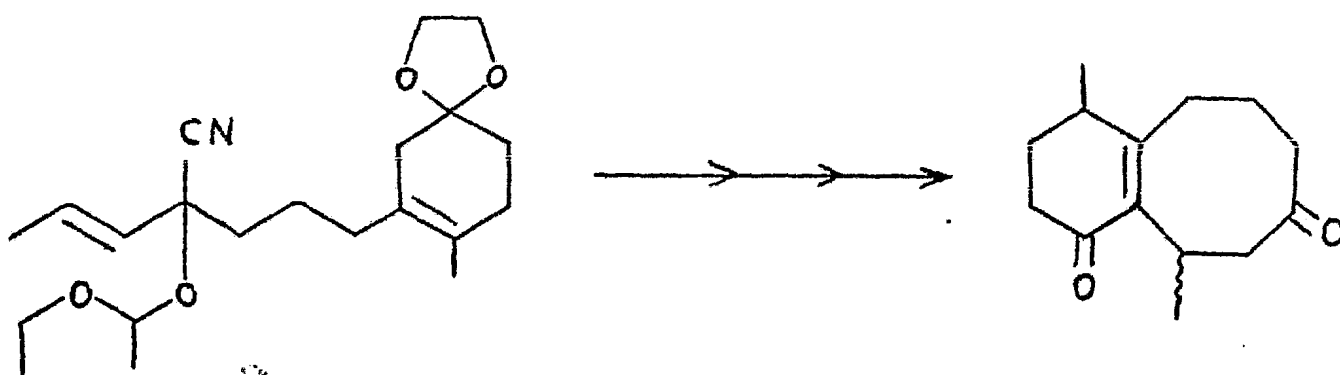
19

A favor de esta última situación se encontraba el hecho de poder probar la transposición de Swaminathan en un intermedio para el cual no existían analogías, lo que daría la oportunidad de explorar las posibilidades de esta transposición que es una de las metas a largo plazo para este estudio. Por lo tanto en lugar de buscar rutas alternativas para preparar 18, se convirtió todo nuestro material en 19 y se continuó la investigación hasta el final con ese compuesto.

La hidrólisis ácida (H_2SO_4 5%, THF- H_2O) a temperatura ambiente por tiempo prolongado (32 hrs.) de 19 produjo en excelente rendimiento (93%) un solo compuesto identificado como la ciclohexenona conjugada 20:



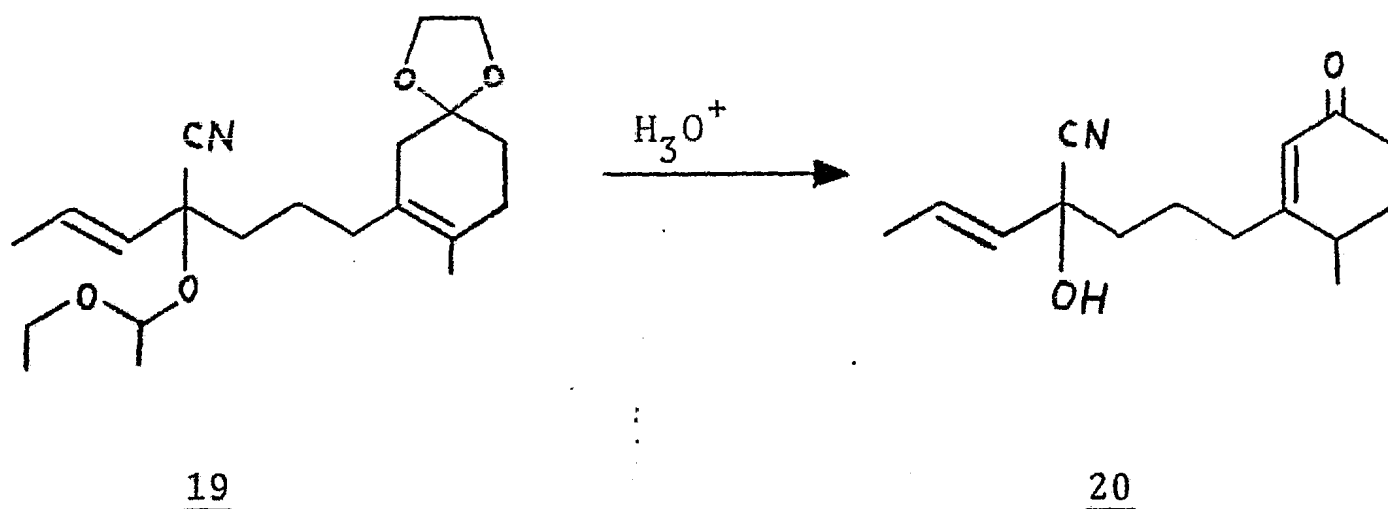
Su espectro de ir muestra una banda ancha entre 3120-3590 asignada al grupo OH de la cianhidrina, una banda en 1660 para el C=O α,β no saturado y una banda en 965 para la doble ligadura trans. Aunque la posición de la banda de C=O en ir, junto con el hecho que esta sustancia muestra una fuerte absorción de luz u.v. son indicativos de que se trata de la ciclohexenona conjugada 20, la prueba concluyente de que efectivamente se trata de esta sustancia se hizo a través de su espectro de rmp. Aquí se observa la aparición del singulete en 5.83 para el H vinílico del anillo y el doblete ($J=6$ Hz) en 1.20 para el CH_3 del anillo indicativos de la conjugación de la doble ligadura con el C=O. Además se observan las señales debidas al sistema AMX_3 del fragmento propenilo por los 2 dobletes cuarteteados en 6.12 ($J_1=15$ Hz, $J_2=6$ Hz) y 5.50 ($J_1=15$ Hz, $J_3=2$ Hz) de los H vinílicos trans y el doblete de dobletes ($J_2=6$ Hz, $J_3=2$ Hz) en 1.75 para el CH_3 . El grupo OH aparece como un singulete



19

A favor de esta última situación se encontraba el hecho de poder probar la transposición de Swaminathan en un intermedio para el cual no existían analogías, lo que daría la oportunidad de explorar las posibilidades de esta transposición que es una de las metas a largo plazo para este estudio. Por lo tanto en lugar de buscar rutas alternativas para preparar 18, se convirtió todo nuestro material en 19 y se continuó la investigación hasta el final con ese compuesto.

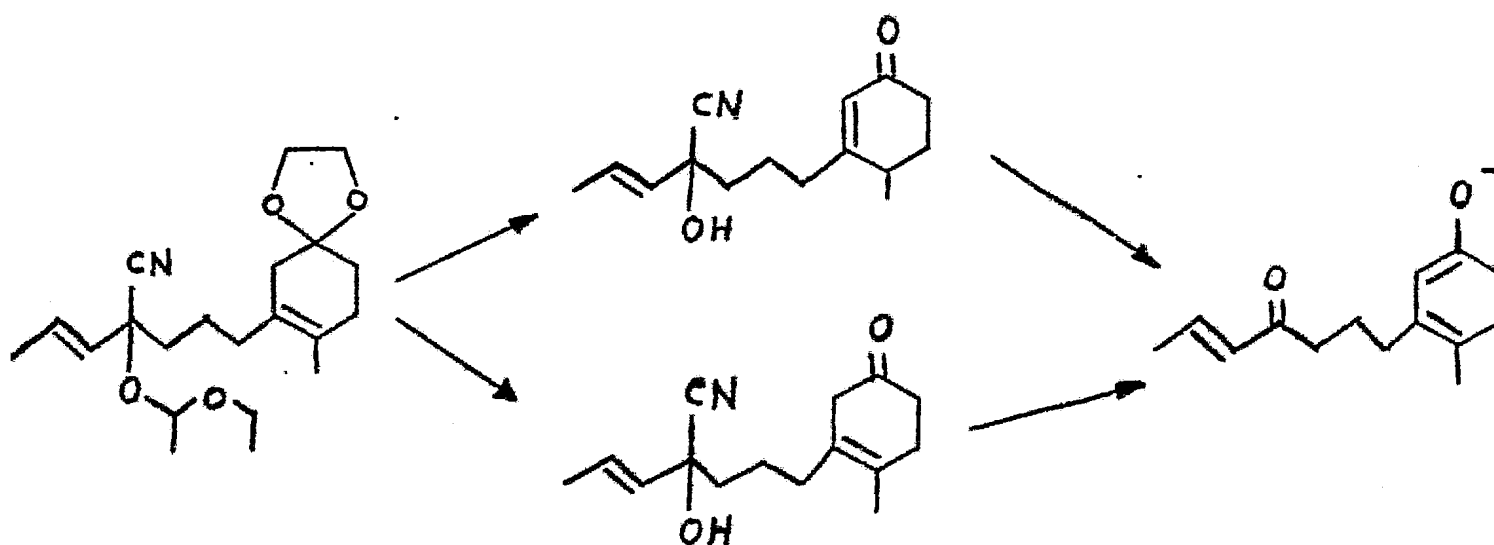
La hidrólisis ácida (H_2SO_4 5%, THF- H_2O) a temperatura ambiente por tiempo prolongado (32 hrs.) de 19 produjo en excelente rendimiento (93%) un solo compuesto identificado como la ciclohexenona conjugada 20:



Su espectro de ir muestra una banda ancha entre 3120-3590 asignada al grupo OH de la cianhidrina, una banda en 1660 para el C=O α,β no saturado y una banda en 965 para la doble ligadura trans. Aunque la posición de la banda de C=O en ir, junto con el hecho que esta sustancia muestra una fuerte absorción de luz u.v. son indicativos de que se trata de la ciclohexenona conjugada 20, la prueba concluyente de que efectivamente se trata de esta sustancia se hizo a través de su espectro de rmp. Aquí se observa la aparición del singulete en 5.83 para el H vinílico del anillo y el doblete ($J=6$ Hz) en 1.20 para el CH_3 del anillo indicativos de la conjugación de la doble ligadura con el C=O. Además se observan las señales debidas al sistema AMX_3 del fragmento propenilo por los 2 dobletes cuarteteados en 6.12 ($J_1=15$ Hz, $J_2=6$ Hz) y 5.50 ($J_1=15$ Hz, $J_3=2$ Hz) de los H vinílicos trans y el doblete de dobletes ($J_2=6$ Hz, $J_3=2$ Hz) en 1.75 para el CH_3 . El grupo OH aparece como un singulete

ancho en 3.75 que desaparece por intercambio con D_2O .

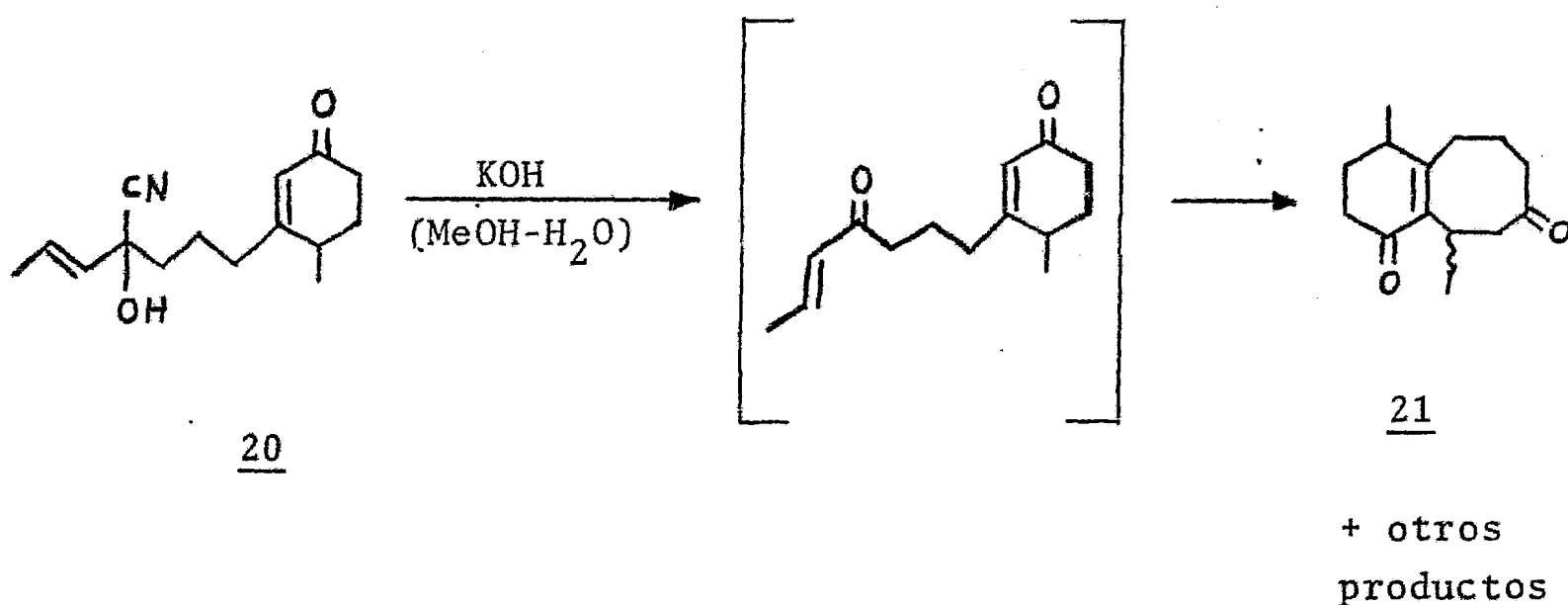
Aunque para los propósitos de esta investigación no era importante el que la doble ligadura del ciclohexeno se conjugara o no al carbonilo pues ambos compuestos deben generar el mismo dienolato en la siguiente reacción:



es conveniente señalar que la conjugación de una doble ligadura β,γ en ciclohexenonas 3,4 disustituídas (como 20) no siempre es un proceso fácil de llevar a cabo completamente. Debido a esto es que resulta interesante el que la hidrólisis ácida de 19 en condiciones tan suaves produjera en buen rendimiento, fácil y completamente la enona conjugada 20.¹⁶

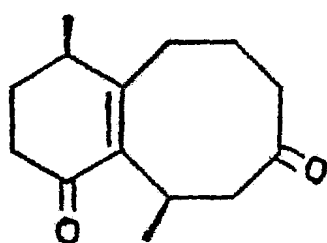
La conversión de cianhidrinas en cetonas ocurre en medio básico. Como uno de tantos procedimientos para efec-

tuar esta transformación es con NaOH acuoso³ al 5-10% y puesto que la transposición de Swaminathan ocurre en un medio básico muy semejante a las condiciones anteriores, nos pareció atractiva la idea de intentar ambas reacciones en una sola operación. Para ello el compuesto 20 se sometió a las condiciones reportadas por Swaminathan (KOH en MeOH-H₂O) obteniéndose una mezcla de sustancias que se separaron por cpf. Del análisis espectroscópico de los compuestos separados se pudo establecer que uno de ellos presenta los datos acordes con la estructura esperada 21:

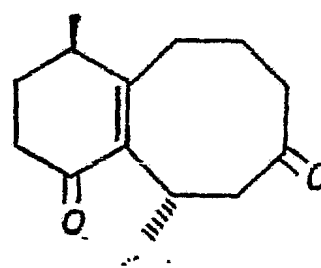


En el ir muestra bandas en 1715 para C=O saturado, en 1680 para C=O α, β no saturado y en 1620 para doble ligadura C=C. Debido a la gran cantidad de grupos CH₂ de diferente naturaleza en este compuesto, así como a la ausencia de grupos que den señales características, su espectro de rmp

resultó bastante difícil de interpretar. Sin embargo, son claramente distinguibles 4 dobletes cada uno con una J de 6 Hz en 1.40, 1.30, 1.20 y 1.15 que se podrían asignar a los CH₃ secundarios. La presencia de estas 4 señales sugiere que en realidad este compuesto es una mezcla de diastereoisómeros cis y trans con respecto a los grupos CH₃:



21c



21t

A manera de comparación se debe señalar que el compuesto 2 reportado por Swaminathan presenta en ir bandas en 1710, 1670 y 1625 que están de acuerdo con los encontrados para el compuesto aislado por nosotros (vease antes). Por otro lado en rmp el único CH₃ de la molécula da un doblete en 1.21, desplazamiento químico que coincide con los desplazamientos químicos de los CH₃ de los compuestos 21.

Las estructuras de los otros productos aislados en esta reacción no fue posible establecerlas ya que la informa-

ción obtenida de sus espectros de ir y rmp no resultó suficiente.

Con el aislamiento de 21 durante el tratamiento de 20 en las condiciones de Swaminathan, se puede concluir que sí es factible emplear ciclohexenonas del tipo 4 ó 5 como sustratos en esta reacción en lugar de los compuestos bicíclicos originalmente empleados. De igual forma los resultados obtenidos en este experimento sugieren (aunque no prueban inequívocamente) que esta transposición ocurre a través de los dienolatos A, un aspecto que si bien no representa el punto crítico del mecanismo de reacción, es en este trabajo cuando se hace por primera vez un intento por demostrar su participación en la transposición.

Aunque los rendimientos en la transposición de Swaminathan practicada por nosotros resultó mas baja que la normal (solo 15% de 21), creemos que de disponer de una mayor cantidad de sustrato, es factible incrementar esos rendimientos y está en nuestros planes hacer los experimentos apropiados con ese fin. Finalmente esperamos que la ruta empleada y discutida por nosotros en este trabajo para preparar ciclohexenonas del tipo 4 ó 5, permita utilizar mas eficientemente esta transposición ya sea con el fin de conocer mas a fondo la forma en que ocurre o bien con fines exclusivamente prácticos.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de Infrarrojo (ir)* se determinaron en un instrumento Perkin-Elmer 599 B, en película. Las frecuencias están especificadas en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética de Protón (rmp)* fueron efectuados en un Espectrometro Analítico Varian EM-390, empleando como disolventes CCl_4 ó CDCl_3 según se indique. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) empleando unidades δ y utilizando como referencia interna $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (TMS). Se utilizan las siguientes abreviaturas para las señales:

s= singulete
d= doblete
t= triplete
c= cuarteto
m= multiplete

Para las purificaciones por cromatografía en columna "relámpago" se utilizó Sílica gel 230-400 mallas de Merck y empleando como eluyente mezclas hexano-acetato de etilo. Para las cromatografías en placa fina (cpf) ya sea preparativas o cualitativas se usó sílica gel GF-254 de Merck. El revelado de las placas se hizo usando una lámpara de luz ultravioleta (u.v.) Mineralight UVSL-25, vapores de yodo, ó rociado con vainillina al 2% en $\text{EtOH}-\text{H}_3\text{PO}_4$ 1:1 ó con CoCl_2

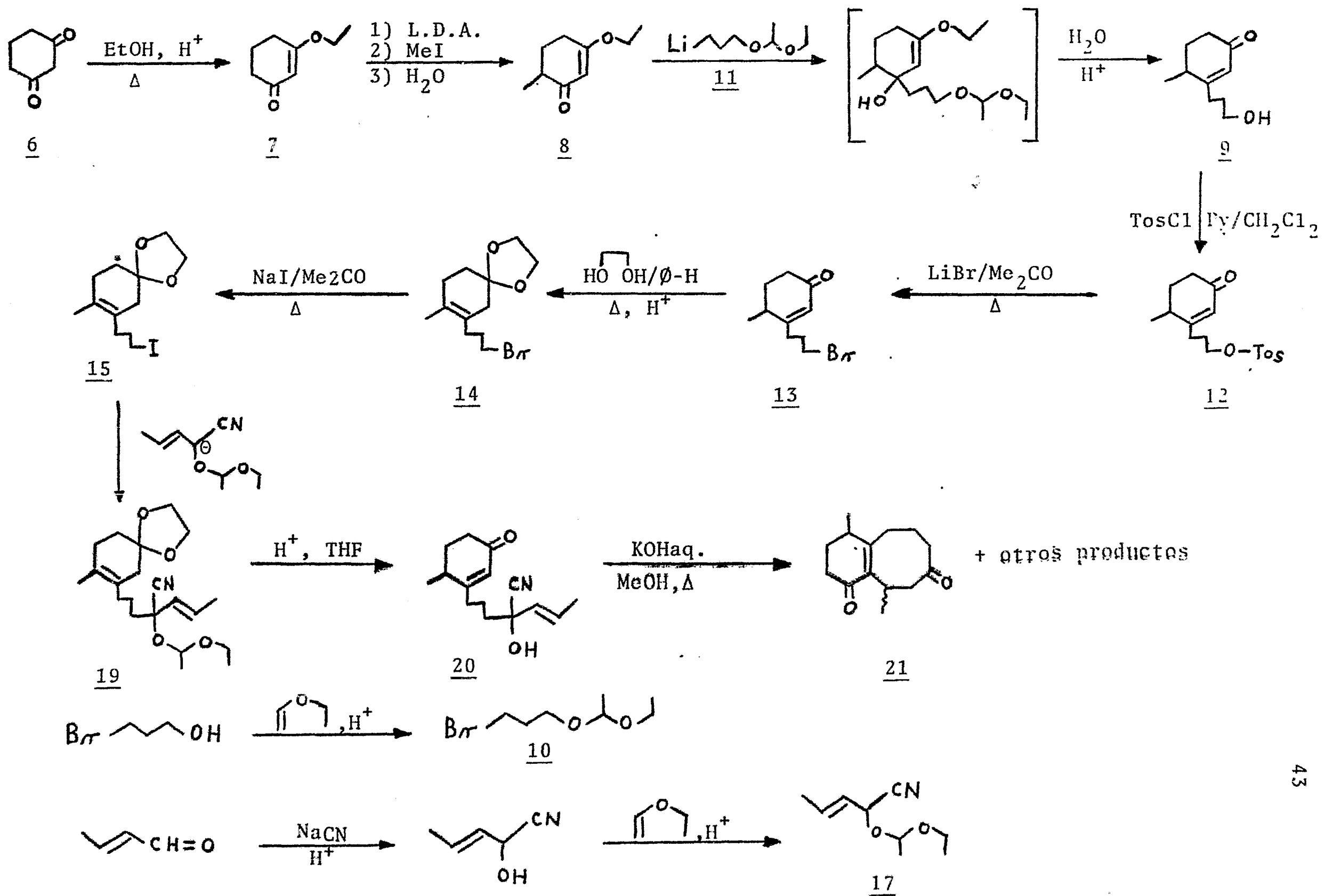
al 5% en H_2SO_4 al 10% y calentamiento.

Para encontrar las condiciones de reacción mas apropiadas para cada uno de los pasos de síntesis se efectuaron pruebas piloto con cantidades pequeñas de reactivos (100-250 mg). Una vez establecidas las condiciones adecuadas, se efectuaron las mismas reacciones en cantidades mayores. Las técnicas que a continuación se indican representan aquellas para las que se obtuvieron los rendimientos mas altos, ya sea en la prueba piloto o en el lote principal.

El término "se trabaja de la manera usual" significa extraer con el disolvente apropiado, lavar con agua, secar con sulfato de sodio anhidro la fase orgánica, filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida empleando un Rotavapor Buchi.

*Agradezco a la Q. Alejandrina Acosta, de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química el haber realizado los espectros de rmp y a la Q.F.B. Graciela Chávez, Q.F.B. Silvia Mendoza y Q. Maricela Patricia Gutiérrez, de la misma institución por haber determinado los espectros de ir.

ESQUEMA DE SINTESIS



3-Etoxi-2-Ciclohexenona (7).

Fue preparada como se describe en la literatura.¹⁰
Rendimiento: 61%, p.eb. 65-68°C/0.3 mm, ir: bandas de C-H saturado a 2990, 2960, 2900 y 1460; banda ancha en 1660 de C=O y a 1610 de C=C; bandas finas e intensas en 1225 y 1030 de =C-O-C; C-O-C en 1140 cm^{-1} . rmp (CCl_4): 5.12 (s, 1H, $\begin{array}{l} \text{O}=\text{C} \\ \text{H} \end{array} \text{C}=\text{C}$), 3.82 (c, $J=7$ Hz, 2H, Me- $\underline{\text{CH}_2}$ -O), 1.75-2.4 (m, 6H, metilenos), 1.32 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3 -).

3-Etoxi-6-Metil-2-Ciclohexenona (8) y

3-Etoxi-6,6-Dimetil-2-Ciclohexenona (8a).

Se obtuvo adaptando para este caso particular la técnica de Stork y Danheiser.⁷ En un matraz seco de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitador magnético, se colocan en atmósfera de nitrógeno 50 ml de THF anhidro, se enfría a -78°C mediante un baño hielo seco-acetona y se añaden 52.4 ml de n-butil litio 1.5 M (1.343 eq.) y a continuación 7.945 g (11 ml, 1.343 eq.) de diisopropil amina seca. Después de cinco minutos se agregan lentamente (aprox. 35 min.) 8.2 g de 7 disueltos en 12 ml de THF anhidro. Después de 50 minutos se añaden, gota a gota, 16.634 g (7.3 ml, 2 eq.) de yoduro de metilo disueltos en 12 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se deja agitando en el baño de hielo seco-acetona hasta que lentamente alcanza la temperatura ambiente (~4 hrs),

se añaden 10 ml de agua y se evapora el disolvente. Se diluye con un poco mas de agua y se trabaja de la forma usual (éter).

Se obtienen 8.84 g de producto crudo, el cual se purifica por cromatografía en columna relámpago (2.5 cm diámetro x 25 cms altura de sílica gel), eluyendo con acetato de etilo (5): hexano (95). Se obtienen principalmente 3 fracciones:

- 1) Mezcla de 3-Etoxi-6,6-Dimetil-2-Ciclohexenona (8a) y el compuesto 8.
- 2) Compuesto 8 puro.
- 3) Compuesto 7 recuperado puro.

Después de recromatografiar en las mismas condiciones la fracción 1 y reunir las fracciones apropiadas se obtienen 6.7 g de 8 (74% rendimiento), ~0.5 g de 8a y ~0.5 g de materia prima 7. El compuesto 8 muestra como señales principales en el ir: C=O en 1665; C=C en 1615; =C-O-C en 1995 y 1040 cm^{-1} ; además de las señales características de C-H saturado. rmp (CCl_4): 5.15 (s, 1H, H vinílico), 3.85 (c, J=7 Hz, 2H, Me- CH_2 -O), 2.32 (m, 2H, Me- CH <), 2.40-1.40 (conjunto de señales, 4H, metilenos), 1.35 (t, J=7 Hz, 3H, CH_3 - CH_2 -O), 1.02 (d, J=7 Hz, 3H, CH_3 -CH<). Para el compuesto 8a se tiene en ir: Iguales señales que para 8, solamente aumentan en intensidad relativa las señales en 1750, 1480, 1460 y 1045 cm^{-1} . En rmp (CCl_4): 5.05 (s, 1H, H vinílico),

3.85 (c, J=7 Hz, 2H, Me- $\underline{\text{CH}}_2$ -O), 2.35 (t, J=6 Hz, 2H, - $\underline{\text{CH}}_2$ -C=),
1.72 (t, J=6 Hz, 2H, - $\underline{\text{CH}}_2$ -C), 1.32 (t, J=7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$ - $\underline{\text{CH}}_2$ -
O), 1.01 (s, 6H, ($\underline{\text{CH}}_3$)₂-C<).

Eter α -Etoxi-Etilico del 3-Bromopropanol (10).

Se preparó por una modificación al método reportado en la literatura.¹¹ Se elimina la acidez del 3-bromopropanol comercial (Aldrich, 95%) agitandolo durante varias horas sobre Na₂CO₃ sólido, hasta alcanzar un pH aproximadamente de 5.

A una solución de 0.9930 g de 3-bromopropanol tratado como se indicó arriba en 0.5 ml de diclorometano seco, se añaden unos cristales (cantidad catalítica) de p-TosOH, se enfría en un baño de hielo y se agrega 1.1 ml de éter etil vinílico enfriado a 0°C. Se agita la mezcla de reacción por 10 minutos en frío y después 1 h a temperatura ambiente. Se agrega Na₂CO₃ sólido y se continúa la agitación hasta que se tiene un pH ~5 (~3 hrs.). Filtración, evaporación del exceso de éter etil vinílico y destilación al vacío sobre Na₂CO₃ sólido dá el bromo acetal 10 requerido, en forma de un líquido incoloro, p. eb. 49-51°C/1 mm, 1.1371 g, 76% de rendimiento. En el ir las únicas bandas importantes son las correspondientes a la vibración C-O entre 1000-1200; las bandas de C-Br son de baja intensidad y se encuentran en 650 y 570, además presenta las bandas características de C-H saturado. rmp (CCl₄): 4.6 (c, J=6 Hz, 1H, H acetalico),

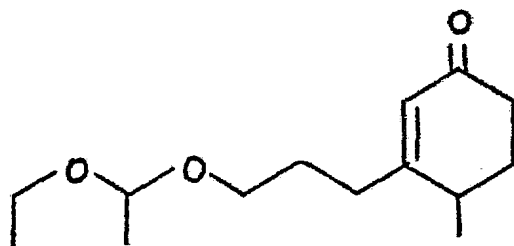
3.70-3.30 (grupo de señales, 6H, Br- $\underline{\text{CH}_2}$ -, $\underline{\text{CH}_2}$ -O-CH-O-, Me- $\underline{\text{CH}_2}$ -O), 2.0 (q, J=6 Hz, 2H, Br- CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ -), 1.25 y 1.20 (d y t respectivamente, J=6 Hz en ambos casos, 6H, $\underline{\text{CH}_3}$ - $\overset{1}{\text{C}}\text{H}$ - y $\underline{\text{CH}_3}$ - CH_2 -O).

3-(3'-Hidroxipropil)-4-Metil-2-Ciclohexenona (9) y su Eter α -Etoxi-Etilico (9a).

La reacción se lleva a cabo en condiciones totalmente anhidras en un matraz de 250 ml de 3 bocas, con entrada para nitrógeno, trampa de humedad y capucha de hule, provisto de agitador magnético, bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocan 3 g de dispersión de Li (1% de Na) al 30% en aceite mineral (0.89 g Li, 4.46 eq.) y se lava 2 veces con hexano seco para quitar el aceite mineral. Se agregan 90 ml de éter anhidro y después 15 gotas del bromo acetal 10; se deja en agitación 10 minutos a temperatura ambiente, se enfría a -6 ó -7°C mediante un baño de hielo-sal y se agrega lentamente el resto del bromo cetal (6 g en total, 1.46 eq.). Se deja agitando a ésta temperatura durante 3 hrs, punto en el cual se consideró que se había formado el organolitiado 11. Se añaden 3 g de la cetona 8 disuelta en 45 ml de éter anhidro, gota a gota. Una vez terminada la adición se aumenta la temperatura de la mezcla de reacción a 0°C y se mantiene en agitación en éstas condiciones durante 2.5 hrs más. Transcurrido este tiempo se destruye cuidadosamente el litio residual con 8 ml de agua, se agregan 150 ml de ácido sulfúrico al 12% y se agita durante 20 minutos. Se extrae con éter, se lava con

agua primero y con solución saturada de NaHCO_3 después, se seca, filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 3.3423 g de producto crudo el cual se purifica por columna relámpago, eluyendo primero con acetato de etilo (15): hexano (85) para remover la materia prima que no reaccionó y después se eluye con acetato de etilo 100% para obtener 0.7721 g, 23.59% del producto 9. ir: banda ancha de 3100 a 3600 para OH; C=O en 1670; C=C en 1630, además de las bandas típicas de C-H saturado. rmp (CDCl_3): 5.85 (s, 1H, H vinílico), 3.64 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.18 (s, 1H, desaparece con D_2O , OH) 1.20 (d, $J=7$ Hz, 3H, CH_3 -), 2.6-1.62 (grupo de señales, 9H, el resto de los protones de la molécula).

Nota: El producto 9a:



se obtuvo en algunos casos como subproducto de esta reacción y se pudo aislar durante el proceso de cromatografía en columna. ir: C=O en 1680; C=C en 1630; bandas anchas e intensas en 1135, 1100 y 1060 de C-O; y las señales características de C-H saturado. rmp (CDCl_3): 5.80 (s, 1H, H vinílico), 4.60 (c, $J=6$ Hz, 1H, H acetálico), 3.70-3.30 (grupo de seña-

les, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ y $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$), 2.63-1.53 (grupo de señales, 9H, $\text{-OC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$, $=\overset{1}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3 señales en 1.15, 1.25 y 1.30 (9H, señales sobrepuestas para los 3 metilos).

3-(3'-Tosil propil)-4-Metil-2-Ciclohexenona (12).

En un matraz bola de 25 ml se disuelven 250 mg del alcohol 9 en 3 ml de CH_2Cl_2 seco, se enfría en un baño de hielo y se añaden 0.47 ml (0.459 g, 3 eq.) de piridina. A continuación se añade en pequeñas porciones 369 mg (1.3 eq.) de p-TosCl. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se deja en reposo a -15°C durante 1 noche. Se agregan 50 mg más de p-TosCl y se deja en agitación a 0°C por 4.5 hrs. Se agrega un poco de hielo molido y se deja reposar durante 20 minutos. Se extrae con éter, se lava con HCl al 10%, después con solución saturada de NaHCO_3 , se seca y evapora. Se obtienen 468.6 mg (98%) de tosilato. ir: C=O en 1680; 1610 para C=C ; S-O en 1365 y 1180; y 820 para el anillo aromático 1,4-disustituido. rmp (CDCl_3): 7.75 y 7.35 (2d, $J=8$ Hz, 2H cada uno, sistema A_2B_2 del anillo aromático), 5.7 (s, 1H, H vinílico), 4.05 (t, $J=6$ Hz, 2H, $\text{-CH}_2\text{-O-}$), 2.46 (s, $\text{CH}_3\text{-}\emptyset\text{-}$), 1.15 (d, $J=7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-}\overset{1}{\text{C}}\text{-}$), 2.4-1.4 (grupo

de señales, 9H, para el resto de los protones).

3-(3'-Bromo Propil)-4-Metil-2-Ciclohexenona (13).

Se monta un sistema con reflujo en condiciones anhidras, se disuelve en el matraz 336 mg de tosilato 12 en 10 ml de acetona anhidra y se agregan 139 mg. (1.53 eq.) de bromuro de litio anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 6.5 hrs, se evapora el disolvente, se agregan 10 ml de agua y se trabaja de la manera usual (éter) para obtener 240 mg de 13 (100% rendimiento). En el ir solo muestra las siguientes bandas importantes: C=O en 1680; C=C en 1635; y las bandas típicas de C-H saturado (las bandas de vibración C-Br en la región de 500-700 son de baja intensidad). rmp (CDCl₃): 5.80 (s, 1H, H vinílico), 3.42 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-Br), 1.20 (d, J=7.5 Hz, 3H, CH₃-), 2.6-1.6 (grupo de señales, 9H, para el resto de los protones).

Etilen Dicetal de la 3-(3'-Bromo propil)-4-Metil-2-Ciclohexenona (14).

En un matraz bola de 60 ml adaptado a una trampa de Dean-Stark y con sistema de reflujo se coloca una solución de 240 mg de 13, 60 ml de benceno, 110 mg (1.7 eq.) de etilen glicol y una porción catalítica de p-TosOH. La mezcla se calienta a ebullición, eliminando los primeros 30 ml de azeotropo benceno-agua que se producen en la reacción y se continúa el calentamiento durante una noche. Se neutraliza el p-TosOH con 5 ml de solución saturada de NaHCO₃, se separa la fase orgá-

nica, y la fase acuosa se extrae con éter. Se reúne el extracto etéreo con la fracción bencénica, se lava con 3 mls de agua, se seca, filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 278.9 mg de producto crudo el cual se purifica por cromatografía en placa fina preparativa, eluyendo con acetato de etilo (30): hexano (70). Se obtienen 225.4 mg (79% rendimiento) del producto puro, el cual presenta las siguientes señales importantes en el ir: una serie de bandas en 1160, 1100 y 1070 para la ligadura C-O del cetal; 2 bandas de baja intensidad en 650 y 570 para C-Br; y las señales típicas de C-H saturado. rmp (CDCl₃): 3.95 (s, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3.34 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-Br), 1.95 (s, CH₃-), 2.15, 1.90 y 1.66 (señales anchas, 10H, para los demás protones de la molécula).

Etilen Dicetal de la 3-(3'-Yodo Propil)-4-Metil-2-Ciclohexenona (15).

En un matraz de 50 ml se disuelven 85 mg de 14 en 30 ml de acetona anhidra, se agregan 83.3 mg (1.8 eq.) de yoduro de sodio y se deja en reflujo una noche. Se filtra la mezcla de reacción para eliminar el bromuro de sodio formado, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en éter, se lava con solución saturada de Na₂S₂O₃ y con agua. Después del trabajo usual se obtienen 99 mg (100% rendimiento) de 15. Este compuesto muestra características espectroscópicas casi iguales a 14, sin embargo en su espectro de ir se observa la desaparición de las señales en 650 y 570 para C-Br, mientras que las demás señales en 1160, 1100 y 1070

para C-O del cetal siguen apareciendo igual que para 14.
mp (CDCl₃): 3.95 (s, 4H, -O CH₂-CH₂-O-), 3.12 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-I), 1.95 (s, CH₃-), 2.15, 1.90 y 1.66 (señales anchas, 10H, para el resto de los protones).

2-Hidroxi-3-Butenonitrilo.

En un matraz de 250 ml se pone una mezcla de 100 ml de éter, 9 g de AcOH y 6 g de acroleína recién destilada. Se enfría en un baño de hielo y con agitación se agrega en pequeñas porciones 10 g de KCN finamente pulverizado (¡precaución!: se libera HCN). Durante la adición se separa AcOK que hace difícil la agitación por lo que al final fue necesario agitar manualmente. La adición de KCN tardó aproximadamente 45 min.

Se dejó reposar por 30 min, se agregó ~10 ml de agua y se agitó vigorosamente con la mano para disolver parte del AcOK precipitado. Se decantó la capa etérea, se agregó éter nuevo y otros 10 ml de agua repitiéndose la operación. Una vez que se disolvió el AcOK (no agregar mucha agua) se extrajo 2 veces con éter, los extractos etéreos reunidos se lavaron con solución saturada de NaCl conteniendo unas gotas de HCl concentrado. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor sin calentar. El producto crudo que muestra banda en 3500 en ir se usó sin purificar en el siguiente paso.

Eter α -Etoxi Etílico del 2-Hidróxi-3-Butenonitrilo (16).

Al producto crudo anterior se le agregó 1 gota de HCl concentrado, se enfrió en hielo y se le agregó en pequeñas porciones éter etil vinílico frío. La reacción es exotérmica después de cada adición del éter de manera que la velocidad de adición se controla según se vá moderando por enfriamiento. Una vez que no se observa reacción exotérmica al agregar el éter etil vinílico, se deja reposar 1h a temperatura ambiente, se le agrega solución saturada de NaHCO_3 y se trabaja de la forma usual (éter). El producto crudo se destila a presión reducida, p. eb. 45-50°/0.2 mm para dar 8 g de líquido incoloro (~50% de rendimiento a partir de la acroleína). ir: 1660 para C=C; varias bandas anchas de 1000-1200 para C-O del cetal; 990 para vinilo terminal; y las bandas acostumbradas para C-H saturado. rmp (CCl_4): 6-5.30 (señales complejas, 3H, H vinílicos), 5-4.75 (señales complejas, 2H, H α al CN y H acetálico), 3.55 (señal compleja, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 1.40-1.00 (conjunto de señales, 6H, metilos).

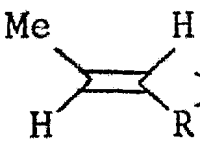
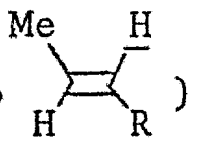
2-Hidroxi-3-Pentenonitrilo.

A 1.5 equivalentes de cianuro de sodio disueltos en la mínima cantidad de agua, se le agrega el mismo volumen de THF y se enfría a 0°C. Se agita magnéticamente lo más rápido posible y se agrega gota a gota una mezcla de 1 equivalente del crotonaldehido en 1.4 equivalentes de AcOH. Se deja agitando rápidamente la mezcla hasta llegar

a temperatura ambiente y así se mantiene hasta completar 3 hrs. Se evapora el THF, se diluye el residuo con solución saturada de NaCl en agua y se trabaja de la manera usual (éter).

Eter α -Etoxi-Etilico del 2-Hidróxi-3-Pentenitrilo (17).

A la cianhidrina cruda anterior se le agregan unas dos gotas de HCl concentrado, y en pequeñas porciones se agrega suficiente éter etil vinílico hasta su completa protección, según se puede ver por cromatografía en capa fina (acetato de etilo 10-hexano 90; revelador I_2). Una vez terminada la reacción se diluye con solución saturada de $NaHCO_3$, y se trabaja de la manera usual (éter); el producto crudo se purifica por destilación a $63-65^\circ C/1.2$ mm, obteniéndose 70% de rendimiento. ir: 1680 para C=C; varias bandas anchas en 1000-1200 para C-O del cetal; 975 para doble ligadura trans; y las señales características de C-H saturado. rmp ($CDCl_3$): 6.25-5.80 (señal compleja,

1H, , 5.65-5.35 (señal compleja, 1H, , 4.98-4.72 (señales complejas, 2H, H α al CN y H acetálico), 3.52 (señal compleja, 2H, $-CH_2-O$), 1.75 (señal múltiple, 3H, CH_3 vinílico), 1.45-1.08 (conjunto de señales, 6H, $\underline{CH_3}-\overset{|}{\underset{|}{CH}}-O-CH_2-\underline{CH_3}$).

Formación del Aducto 19.

En un matraz bola de 3 bocas de 25 ml, con tubo de entrada para nitrógeno, trampa de humedad y capucha de hule, se hace pasar una corriente constante de nitrógeno seco. Se inyectan 2 ml de THF anhidro y 171.7 mg de n-butil litio (solución al 15% en hexano), se agita magnéticamente, se enfría a -78°C en un baño de hielo seco-acetona y a continuación se agregan 270.7 mg (0.4 ml) de diisopropil amina seca. Se espera 15 minutos y se añaden gota a gota 302 mg (2.96 eq.) de 17 previamente disueltos en 0.35 ml de hexametilfosforamida seca, en éste momento se forma una coloración amarillo claro que al cabo de 15 minutos se oscurece un poco, la cual indica la formación del anión. Se agregan entonces 194 mg. del halogenuro 15 disueltos en 0.2 ml de THF anhidro y se deja en agitación a -78°C durante 2.5 hrs, después se permite que alcance la temperatura ambiente y se deja en agitación toda la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción es color naranja; se agrega entonces 4 mls de agua, se agita 15 minutos, se evapora el disolvente y se trabaja de la manera usual (éter). Se obtienen 328.2 mg de crudo que se purifica por columna flash, eluyendo con acetato de etilo (5): hexano (95). Se obtienen 165.7 mg (75.7% rendimiento) del producto puro 19. ir: C=C en 1675; varias señales muy anchas entre 1170 y 1025 para C-O de las protecciones; C=C disustituida trans en 965; y las bandas típicas de C-H saturado. rmp (CDCl_3): 6.10 (doblete cuarteado, $J_1=15$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H, R-CH=CH- CH_3), 5.23 (doblete cuarteteado, $J_1=15$ Hz, $J_3=2$ Hz, 1H, R-CH=CH- CH_3), 4.85

(c, $J=6$ Hz, 1H, H acetálico), 3.95 (s, 4H, $-O-CH_2-CH_2-O-$), 3.40-3.70 (señal compleja, 2H, $CH_3-\underline{CH_2}-O$), 1.75 (doblete de dobletes, $J_2=6$ Hz, $J_3=2$ Hz, $\underline{CH_3}-CH=$), 1.10-1.35 (grupo de señales, 6H, $\underline{CH_3}-CH-O-CH_2-\underline{CH_3}$), 1.65 (s, $CH_3-\overset{|}{C}=$), 2.25-1.9 (grupo de señales, 12H, para el resto de los metilenos).

Hidrólisis Ácida de 19 a 20.

Se agregan 5 ml de ácido sulfúrico al 5% y 2 gotas de ácido acético a una solución de 54 mg de 19 en 3 ml de THF. Se deja en agitación en un matraz cerrado durante aproximadamente 32 hr. Después de este tiempo se extrae con éter, se lava con agua y luego con solución saturada de $NaHCO_3$, se se ca, filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 39.3 mg (93%) de 20. ir: banda ancha de 3590 a 3120 para OH; banda muy pequeña en 3030 de C=C; C=O en 1660; y C=C disustituida trans en 965. rmp ($CDCl_3$): Las señales del sistema AMX_3 del fragmento propenilo aparecen como 2 dobletes cuarteteados en 6.12 (1H, $J_1=15$ Hz, $J_2=6$ Hz) y 5.50 (1H, $J_1=15$ Hz, $J_3=2$ Hz) para los H vinílicos trans, y un doblete de dobletes en 1.75 ($J_2=6$ Hz, $J_3=2$ Hz) para el CH_3 vinílico; 5.83 (s, 1H, H vinílico del anillo), 3.75 (s, 1H, desaparece con D_2O , OH), 1.20 (d, $J=6$ Hz, 3H, CH_3 del anillo), 2.6-2.0 (conjunto de señales, para el resto de los protones).

Transposición de Swaminathan sobre 20.

A una solución de 277.4 mg de 20 en 2.2 ml de metanol, se adicionan 3.3 ml de KOH acuoso al 5.6% y se calienta a

reflujo por 8 hr. Después se evapora el metanol y el residuo se trabaja de la manera usual (éter) para obtener 236.4 mg de mezcla de reacción la cual se separa por cromatografía en placa fina, eluyendo con acetato de etilo (20): hexano (80). Se aislaron 6 fracciones en las siguientes cantidades (enumeradas en orden creciente de polaridad):

| FRACCION | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------|------|------|-----|------|------|------|
| CANTIDAD (mgs) | 45.4 | 12.1 | 9.5 | 34.5 | 38.9 | 34.1 |

correspondiendo el producto buscado 21 a la fracción 5. ir: 1715 para C=O saturado; 1680 para C=O α, β no saturado; 1620 para C=C, además de las bandas características para C-H saturado. rmp (CDCl_3): 4 dobletes, $J=6$ Hz cada uno, en 1.40, 1.30, 1.20 y 1.15 para los 3 metilos de los isómeros cis y trans de 21; y un conjunto muy complejo de señales en 2.80-1.50, con picos principales en 2.57 y 2.29 para todos los demás protones de la molécula.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) Se discute una ruta apropiada y versátil para sintetizar un intermediario propuesto en la transposición de Swaminathan.
- 2) Para probar la conveniencia de esta ruta se sintetiza ese intermediario el cual se transpone en las condiciones de Swaminathan.
- 3) El aislamiento de productos de transposición de Swaminathan usando como sustratos compuestos del tipo 20 representa la primera evidencia de la participación de los dienolatos de estos intermediarios en el mecanismo de reacción.
- 4) Los resultados aquí obtenidos abren una alternativa a la transposición clásica de Swaminathan que podría tener ventajas sobre ella.
- 5) Se discuten algunos aspectos experimentales de la síntesis empleada y la espectroscopía de los nuevos compuestos sintetizados.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Swaminathan S., John J.P. and Ramachandran S., Tet. Letts. 729 (1962).
- 2.- a) Swaminathan S., Sirinivasan K.G. and Venkataramani P.S., Tetrahedron, 26, 1453 (1970); b) Ramani P.V., John J.P., Narayanan K.V. and Swaminathan S., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1516 (1972).
- 3.- Ejemplos clásicos lo constituyen los guayanólidos y pseudoguayanólidos como representantes con anillos de 7 miembros y los ceroplastanos y ofiobolanos con anillos de 8 miembros. Para una recopilación de estructuras de productos naturales veáse: Devon T.K. y Scott A. I., "Handbook of naturally occurring compounds" Academic Press, N.Y. (1972).
- 4.- Veáse por ejemplo: Dauken W.G. y Hart D.J., J. Org. Chem. 42, 3787 (1977).
- 5.- Chandrasekaran S., Venkataramani P.S., Srinivasan K. G. and Swaminathan S., Tet. Letts. 991 (1973).
- 6.- Para una revisión sobre ésta reducción vease: Birch A. J. and Subba Rao G., Advances in Organic Chemistry: Methods and results, 8,1 (1972).
- 7.- Stork G. and Danheiser R.L., J. Org. Chem., 38, 1775 (1973).

- 8.- Telschow J.E. and Reusch W., J. Org. Chem. 40, 862 (1975) y referencia ahí citadas.
- 9.- Stork, G. and Maldonado L.A., J. Amer. Chem. Soc., 93, 5286 (1971).
- 10.- Gannon W. F. and House H.O., Org. Syntheses Coll. Vol. V, 539 (1973).
- 11.- Eaton P.E., Cooper G.F., Johnson R.C. and Mueller R. H., J. Org. Chem. 37, 1947 (1972).
- 12.- Stork G. and Maldonado L.A., J. Amer. Chem. Soc. 96, 5272 (1974).
- 13.- Muchos de estos ejemplos se han descrito en el campo de los esteroides. Véase por ejemplo: Fieser L.F. "Steroids", Reinhold, N. Y. (1959).
- 14.- Rambaud R., Bull. Soc. Chim. Fr. 1317 (1934) describe la preparación de la cianhidrina de la acroleína. La protección se hizo siguiendo técnicas previamente encontradas en este laboratorio.
- 15.- Véase por ejemplo: a) Ferriño S.A. "Nuevas reacciones de cianhidrinas protegidas con olefinas electrofílicas", tesis de Licenciatura, Facultad de Química, U.N.A.M. (1974); b) Park O.S. "Síntesis totales de algunos sesquiterpenoides", Tesis Doctoral, Facultad de Química, U.N.A.M. (1975).

16.- Para una discusión de este punto véase: House H.O.
"Modern synthetic reactions", pag. 644, W. A. Benja
min, Merlo Park, California (1972).