UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

UN METODO NUEVO PARA LA SINTESIS DE FURANOS SUSTITUIDOS. SINTESIS DE (±) BILOBANONA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA EL QUIMICO

HECTOR JAVIER ESCALONA Y GARCIA

- 1980 -

M-53494

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Jurado asignado originalmente:

PRESIDENTE	DRA. LYDIA RODRIGUEZ HAHN
1er. VOCAL	DR. ANGEL GUZMAN SANCHEZ
SECRETARIO	DRA. ROCIO POZAS HORCASITAS
SUPLENTE	DR. JOSE ANTONIO NOGUEZ A.
SUPLENTE	DR. IGNACIO SANCHEZ FLORES

Sitio donde se desarrolló el tema:

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

Sustentante: HECTOR JAVIER ESCALONA Y GARCIA

Asesor del tema: DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

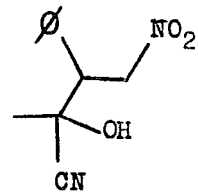
El anillo aromático del Furano se encuentra frecuentemente formando parte de la estructura de compuestos de origen natural y sintético, siendo muchos de ellos, de gran utilidad como medicamentos, perfumes, etc.

Por otra parte, el anillo furánico ha resultado una herramienta muy útil en síntesis orgánica, ya que es capaz de originar, con relativa facilidad, un compuesto 1,4-dicarbonílico y, por tanto, puede funcionar como forma latente de este agrupamiento funcional.

Es por ésto que resulta de gran interés para la síntesis orgánica, cualquier método de aplicabilidad general que permita la formación del anillo furánico, sustituído con diversos agrupamientos funcionales. Por otra parte, el método resultará de mayor interés si las condiciones requeridas para la formación del anillo aromático son compatibles con la presencia de otros grupos funcionales en el compuesto precursor.

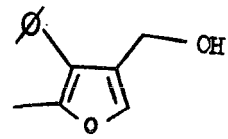
En el presente trabajo, se describen las etapas iniciales en la exploración de las posibilidades sintéticas de un nuevo método para la síntesis de furanos sustituídos, el cual reúne las características arriba mencionadas. Los antecedentes de este método nuevo se discuten en los párrafos siguientes.

En el transcurso de un estudio realizado en este Laboratorio (5), referente a la adición de aniones de cianhidrinas protegidas a nitroolefinas, se preparó el compuesto I:



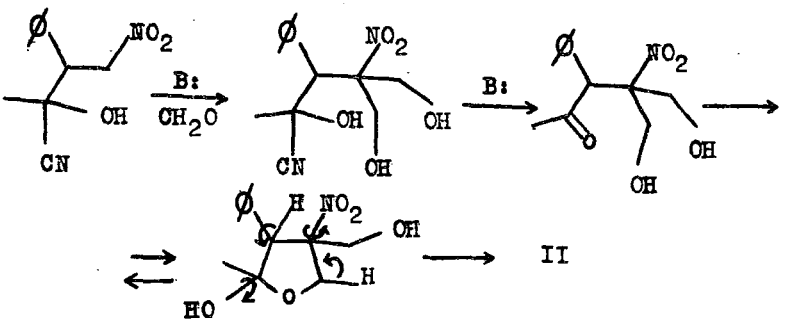
I

Cuando se intentó liberar el grupo carbonilo latente en forma de cianhidrina, por tratamiento con trietilamina como base, y en presencia de formaldehido acuoso, como aceptor potencial del cianuro de hidrógeno, solamente se pudo aislar de la mezcla de reacción el compuesto II en un rendimiento de 33%:

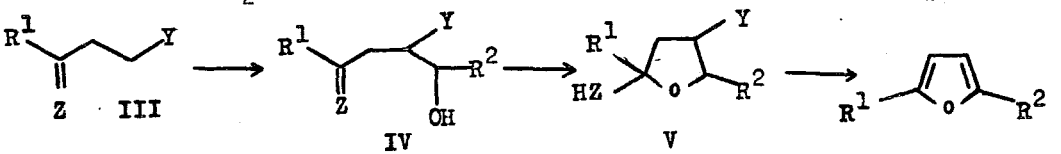


II

Este fenómeno se racionalizó considerando el hecho conocido de que el grupo nitro de un nitro-alcano es capaz de activar los hidrógenos que se encuentran vecinos a él, de manera que en medio básico puede ocurrir un ataque nucleofílico al carbonilo de un aldehído (o cetona) para formar un nitro--alcohol (reacción de Henry,6). En el caso que nos ocupa, se asumió el ataque a dos moléculas de formaldehido para formar un nitro diol, sugiriéndose que éste, por pérdida de HCN, formación intramolecular de un hemicetal y posterior eliminación de agua y ácido nitroso, produce el furano II, como se muestra a continuación:

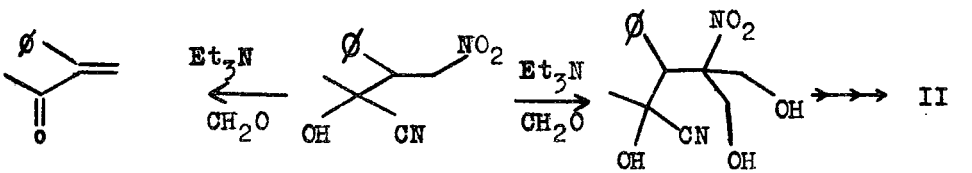


A pesar de modesto rendimiento obtenido de II, las condiciones suaves de reacción empleadas para su formación nos decidieron a explorar lo que nos parece un método aparentemente general para la obtención de furanos sustituídos. Haciendo a un lado los detalles mecanísticos implicados, este método consiste en preparar un sustrato como IV, que después de ciclizarse a V, produce el sistema furánico por eliminación de ZH_2 y YH:



Las características de Y y Z están dadas en parte por las conversiones que se necesitan realizar para llegar al sistema furánico y en parte por las rutas de acceso a las materias primas III. En el caso ideal, los grupos Y y Z deben ayudar a la obtención de las materias primas y así, por ejemplo, la elección apropiada del grupo Y podría permitir construir el precursor IV por una condensación tipo aldólico con el aldehido que se requiriera.

Aunque existen varias alternativas para los grupos Y y Z, algunas de las cuales se han descrito recientemente en la literatura (1,2) nosotros decidimos continuar con nuestro hallazgo circunstancial de $Y=NO_2$, ya que nos daba acceso a la gran versatilidad mostrada por el grupo nitro en la formación de ligaduras carbono-carbono (6,8). Sin embargo, como grupo Z, decidimos cambiar a un grupo cetálico, ya que nos pareció que una de las probales razones del bajo rendimiento obtenido de II era la eliminación de HCN y HNO_2 antes de la bis-hidroximetilación:



El uso del grupo cetálico evitaría por lo tanto la eliminación de HNO_2, debiendo incrementar el rendimiento de material furánico.

Con los cambios anteriores nuestro precursor genérico IV se particulariza a uno con $Y = NO_2$ y $Z = (O\text{-}R)_2$, es decir el cetal de una β-nitrocetona. La utilidad sintética de este tipo de reactivos en otros campos, ya se ha demostrado en éste (5,7) y otros laboratorios (3).

Con base en lo anterior, se decidió probar las hipótesis expuestas, eligiendo como objetivo la estructura de un compuesto de origen natural que incluyera un anillo furánico con un patrón de sustitución adecuado. El camino a seguir en su síntesis estaría orientado por la condición de formar el

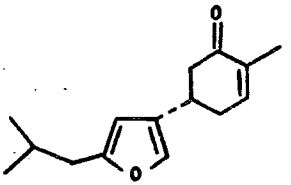
anillo furánico a partir de un γ-cetal- nitroalcohol como IV ($Y = NO_2$, $Z = (O-R)_2$).

La estructura elegida, el camino seguido y los resultados obtenidos, se discuten en el capítulo siguiente.

SINTESIS DE (±) BILOBANONA

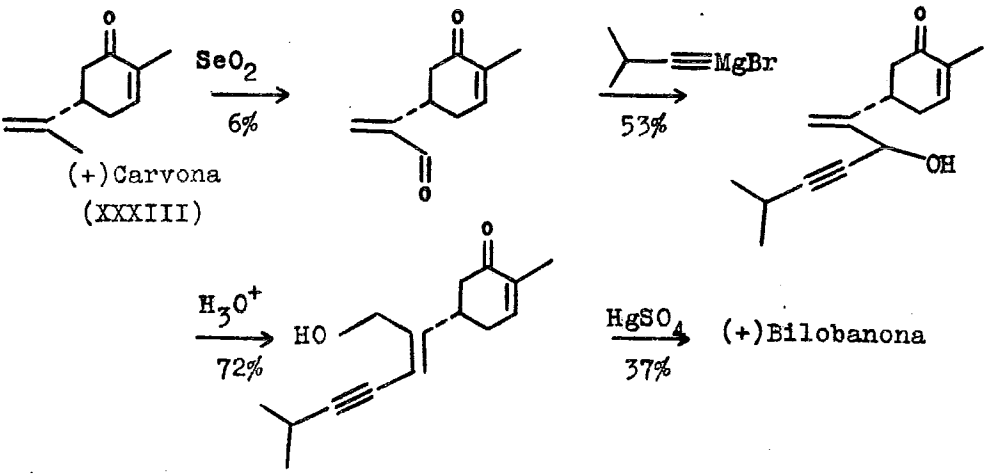
I.- DISCUSION Y RESULTADOS

La (+)Bilobanona es un compuesto que se aisló por primera vez (9a) de la madera de Ginko biloba L. Se trata de un sesquiterpeno cuya estructura fué establecida definitivamente como VI por Hiroshi (9b) en 1968:



VI

En la literatura se encuentra descrita solamente una síntesis total, a partir de otro compuesto de origen natural: la (+)Carvona. La secuencia seguida por Büchi (10), que permitió establecer la configuración absoluta de este producto natural, se describe a continuación en el esquema I

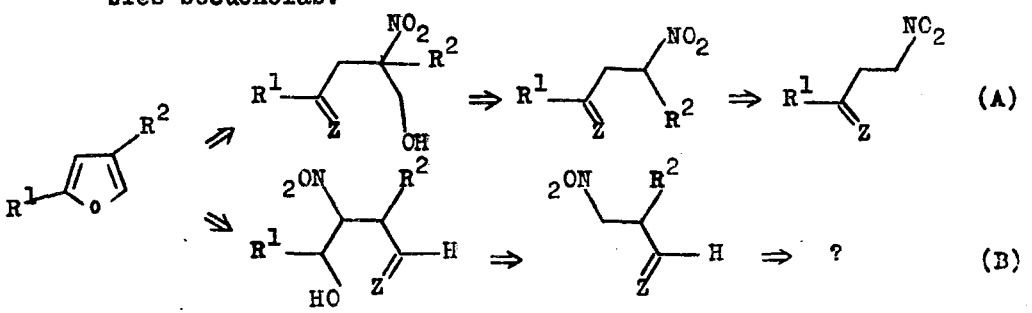


Esquema I

La Bilobanona se seleccionó como objetivo de síntesis para el presente trabajo debido a sus características estructurales, pues se trata de un furano con dos grupos alquíli-

cos en posiciones 2 y 4. Debido a que este tipo de molécula es muy difícil de formar por introducción de sustituyentes apropiados en un anillo furánico ya formado y puesto que el método sintético propuesto en el presente trabajo permite en principio, cualquier tipo de sustitución, se pensó que la Bilobanona presentaba una estructura apropiada para medir el potencial sintético de dicho método.

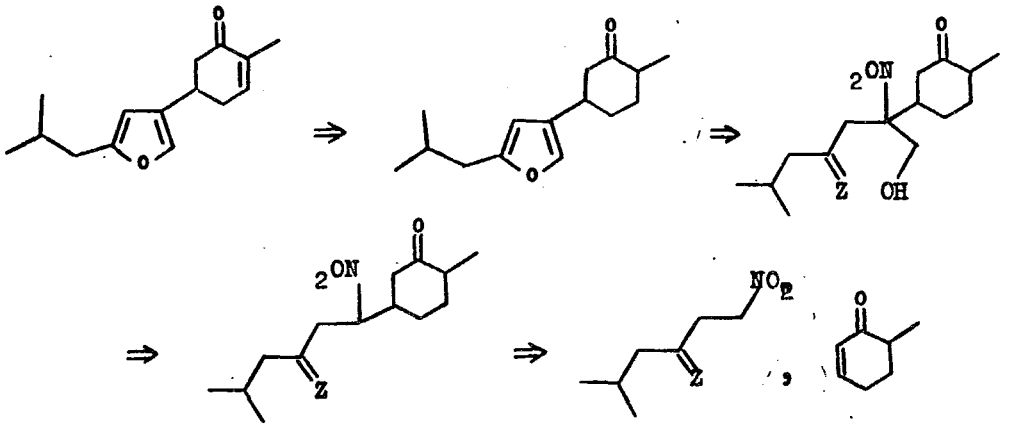
En base a la discusión general relacionada con este método de síntesis de furanos (páginas 3-5), para un furano 2,4-disustituído (como es la Bilobanona) existen dos posibles secuencias:



Por razones de mayor simplicidad de los intermediarios involucrados, así como por la facilidad que representa el que por la ruta A el grupo nitro pudiera ser usado para permitir la entrada tanto del grupo CH_2OH como de R^2, se decidió utilizar esta ruta para preparar la Bilobanona, dejando a un lado la ruta B.

Con respecto a la ruta A, nuestro propósito inicial fué introducir el grupo R^2 en forma de anillo ciclohexánico completo (esquema II), lo que en teoría nos conduciría a una sín

tesis breve y convergente de la Bilobanona:



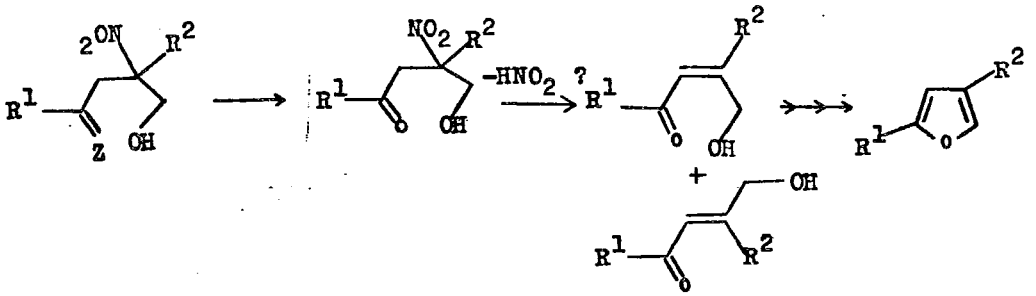
Esquema II

Sin embargo, al inicio de esta investigación se tenía el antecedente de que en este laboratorio se había estudiado la adición de ciertos nitrocetales a ciclohexanonas, la cual procedió con bajos rendimientos con los catalizadores de que se dispuso en esa ocasión (Tritón B, i-Pr_2NH, MeONa, NaH).* Además, nuestro desconocimiento del mecanismo de reacción que opera durante la formación del anillo furánico nos hizo dudar en emplear esta ruta, pues si en el intermediario IVa la pérdida de HNO_2 ocurre <u>antes</u> de la hemicetalización, la presencia de isomería geométrica en V podría evitar parcial-

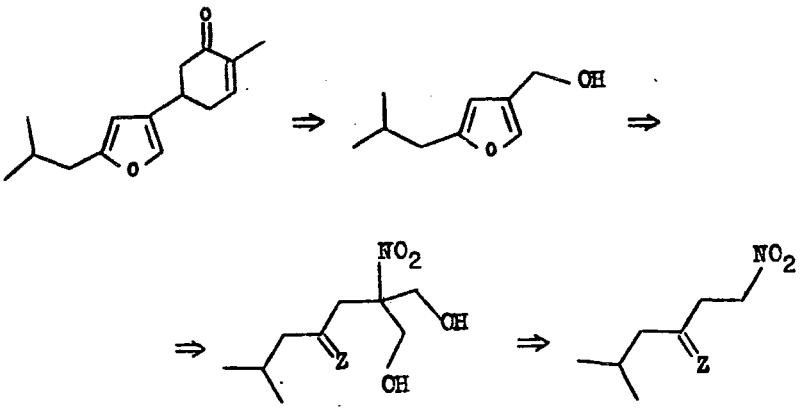
---

*Recientemente hemos logrado obtener altos rendimientos en la adición de III (Z = OCH_2CH_2O, Y = NO_2) a ciclohexenona usando tetrametilguanidina como catalizador (4), por lo que la ruta del esquema II está siendo considerada nuevamente.

mente su ciclización al anillo furánico:

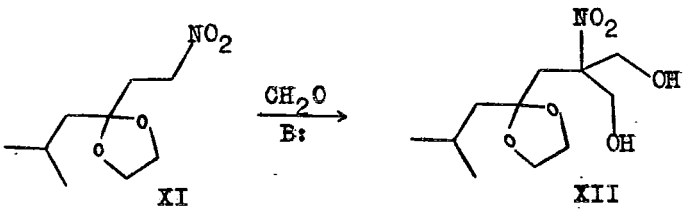


Para evitar esa incertidumbre se decidió usar dos grupos idénticos en IVa (es decir R^2 = CH_2OH) ya que de esa forma, independientemente del mecanismo que operara, siempre habría un grupo CH_2OH del lado apropiado para ciclizarse, y en el furano formado existiría un grupo similar en la posición 4, a partir del cual se construiría el anillo ciclohexánico faltante. El esquema que se decidió probar en el laboratorio fué por tanto el siguiente:

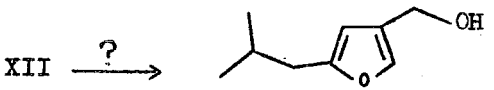


Para su discusión hemos dividido la síntesis de la Bilobanona en tres etapas, que serían las siguientes:

1.- <u>Síntesis del Diol-nitrocetal precursor del furano</u>: esta etapa requiere la síntesis del nitrocetal XI y su condensación con formaldehido para dar el diol XII:

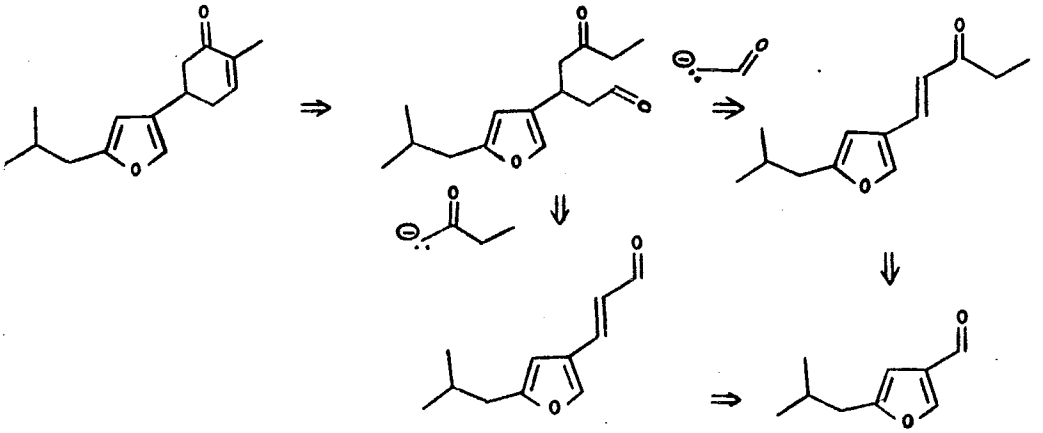


2.- <u>Formación del anillo furánico</u>:



Esta parte implica la búsqueda de condiciones de reacción apropiadas.

3.- <u>Conclusión de la Síntesis</u>: Los pasos finales en la síntesis de la Bilobanona consisten fundamentalmente en construír el anillo de ciclohexanona a partir del grupo CH_2OH en la posición 4 del furano XIV obtenido en la etapa anterior. Aunque se pueden considerar varias alternativas para efectuar esta transformación, nosotros elegimos inicialmente su preparación a través de condensaciones aldólicas intra e intermoleculares debido a nuestro interés en este tipo de reacciones (17):



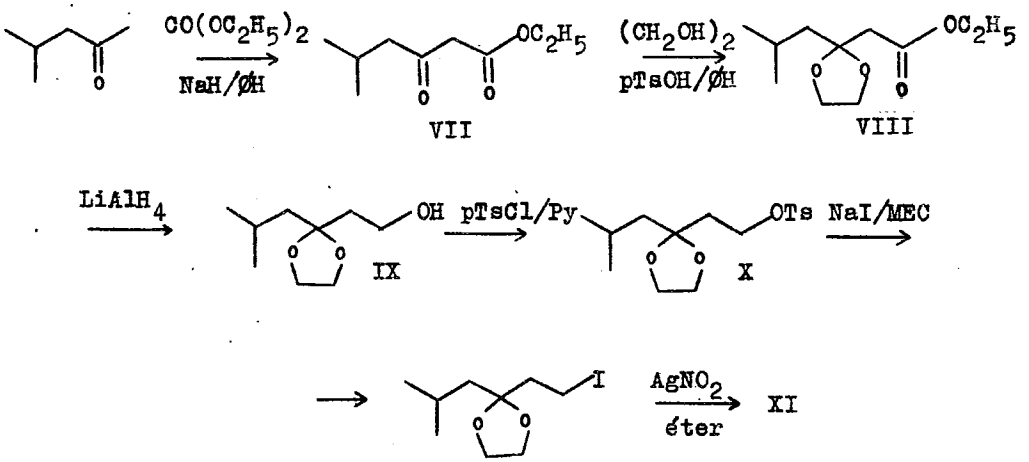
Esquema III

En las páginas siguientes se discute en forma detallada el modo como se llevó a cabo la secuencia descrita, así como los resultados obtenidos.

1.- SINTESIS DEL DIOL-NITROCETAL XII.

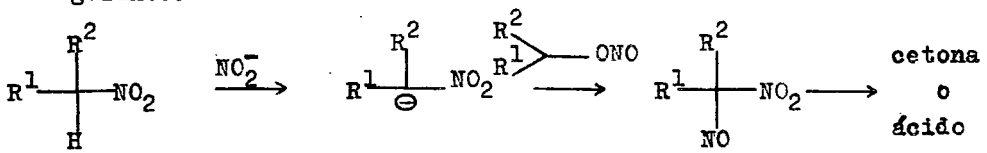
A) Obtención del Nitrocetal XI.

El nitrocetal XI que se requiere para esta etapa ya ha sido preparado con anterioridad en este Laboratorio, a través de la siguiente secuencia de reacciones, a partir de Metil-isobutil-cetona:



Esta secuencia se ha adoptado en nuestro Laboratorio como método general para obtener éste y otros γ-nitrocetales similares, con fines diversos. En particular la obtención del nitrocetal XI ya ha sido descrita detalladamente (7). Para el presente trabajo, se utilizó una modificación de esta secuencia, que implica la eliminación de un paso y que consiste en la obtención de XI directamente por desplazamiento del tosilato X con nitrito de sodio en Dimetilformamida,

en presencia de Floroglucinol. La presencia de este último compuesto en la mezcla de reacción es muy importante, pues evita la descomposición del nitrocompuesto ya formado (11). Dicha descomposición ocurre cuando la reacción de desplazamiento es lenta, y sucede a través de la nitrosación del carbono alfa al grupo nitro, como se muestra en el esquema siguiente:



En este proceso el ión nitrito actúa como una base y el nitrito de alquilo (el cual es un subproducto normal de la reacción, debido al carácter de nucleófilo ambidentado del ión nitrito) como agente nitrosante; el α-nitroso-nitrocompuesto formado es inestable y se descompone espontáneamente para dar cetonas o ácidos carboxílicos (dependiendo de la naturaleza de R^1 y R^2).

Se ha demostrado (11) que para inhibir este proceso indeseable, es necesario adicionar a la mezcla de reacción un compuesto capaz de reaccionar con el nitrito de alquilo conforme se vaya formando, nitrosándose preferentemente y convirtiendo a este último en el alcohol correspondiente. Con este fin se utilizan polifenoles, siendo el más adecuado por su reactividad el 1,3,5-trihidroxibenceno (floroglucinol).

Aunque la obtención del nitrocetal XI por tratamiento del yodocetal adecuado con nitrito de plata es muy eficiente (rendimiento: 100%), el método utilizado en el presente

trabajo puede compararse favorablemente, pues por una parte se reduce en uno el número de pasos necesarios y, por otra, se emplea un reactivo más fácilmente accesible, barato y estable, como es el nitrito de sodio. Estas ventajas pueden compensar la menor eficiencia de la reacción, pues el rendimiento de XI, contaminado con un poco del alcohol IX, es de solamente 82 %.

B) Revisión de la cetalización del ceto-éster VII:

Dentro de los pasos ya establecidos para la obtención del nitrocetal que nos ocupa, se observó que en el paso de la cetalización del ceto-éster VII, después de destilar el producto VIII quedaba un residuo viscoso, el cual se desechaba debido a los buenos rendimientos (83%) de cetal obtenidos. Sin embargo, en una ocasión en la que se guardó el residuo de varias cetalizaciones, se decidió investigar sus componentes.

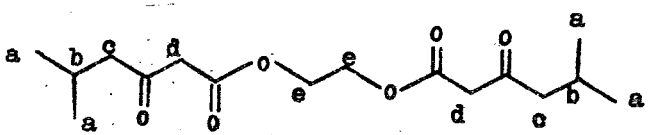
Por medio de cromatografía en columna y en capa preparativa (CCP), se lograron identificar varios compuestos, los cuales se describen a continuación, en orden de polaridad creciente del eluyente empleado. Se incluye además los datos espectroscópicos que permitieron su caracterización (los rendimientos indicados se refieren a la proporción en el residuo no volátil):

a) 21% del cetal-éster VIII.

b) 13% de BIS-(3-OXO-5-METIL-HEXANOATO) DE ETILENGLICOL

(XXV). Este compuesto presenta, en su espectro en el Infrarrojo*, dos bandas fuertes de intensidad comparable, en 1750 y 1720, asignadas a vibraciones del carbonilo del éster y de la cetona respectivamente.

En RMP* se observa una señal doble en 0.95 (J = 6 Hz), 12 H, asignada a los metilos a; en 2.13 una señal múltiple, 2 H, asignada al metino b; en 2.40 una señal doble (J = 6 Hz), 4 H, asignada al metileno c; en 3,35 una señal sencilla, 4 H, correspondiente a los metilenos d; finalmente otra señal sencilla en 4.35, 4 H, asignada a los metilenos e. Parte de este compuesto se encuentra enolizado, como lo indican las señales en 4.93 y 11.98:



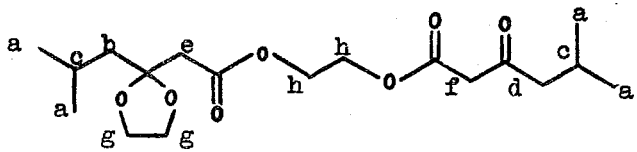
XXV

c) 18% del MONO-ETILENCETAL DEL BIS-(3-OXO-5-METILHEXANOATO DE ETILENGLICOL (XXVI). Este compuesto muestra, en el Infrarrojo, dos bandas fuertes en 1750 y 1725, con una relación de intensidades de aproximadamente 2 a 1, que corresponden a las vibraciones de los carbonilos de los ésteres y de la cetona respectivamente.

En el espectro de RMP se observa, en 0.95, una s. doble (J = 6 Hz), 12 H, asignada a los metilos a; en 1.70 una señal compleja, 2 H, asignada al metileno b; entre 1.80 y 2.30 una señal compleja, 2 H, asignada a los metinos c; en 2.40

*La frecuencia de las bandas en el IR se dan en cm^{-1} y los desplazamientos químicos en RMP en ppm, con el parámetro δ.

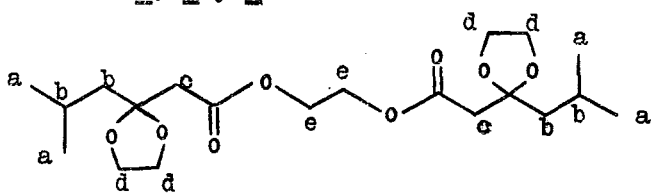
una s. doble (J=6 Hz), 2 H, asignado al metileno d; en 2.55 una señal sencilla, 2 H, asignada al metileno e; en 3.30 otra señal sencilla, 2 H, correspondiente al metileno f; en 3.95 una señal, también sencilla, 4 H, asignada a los metilenos g; finalmente, en 4.30, otra señal similar, correspondiente a los metilenos h; este compuesto se encuentra también parcialmente enolizado, como lo indica la presencia de señales en 4.24 y 4.98:



XXVI

d) 9% del DI-ETILENCETAL DEL BIS-(3-OXO-5-METIL-HEXANOATO) DE ETILENGLICOL (XXVII). En el Infrarrojo este compuesto presenta solamente una banda intensa en la región correspondiente a vibración de grupos carbonilo, en 1750 (éster).

Su espectro de RMP muestra una señal doble en 0.95 (J = 6 Hz), 12 H, asignada a los metilos a; entre 1.60 y 1.90 se observa una señal compleja, 6 H, correspondiente a los hidrógenos b; en 2.60, 3.95 y 4.30 se observan tres señales sencillas, que integran para 4, 8 y 4 H respectivamente, asignadas a los metilenos c, d y e:



XXVII

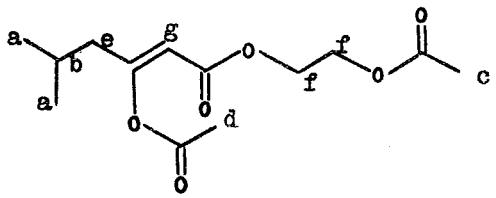
e) 27% de una mezcla de al menos dos compuestos que no se lograron separar debido a su naturaleza altamente polar.

El espectro en el Infrarrojo de dicha mezcla permite, sin embargo, discernir la presencia de oxhidrilos (banda ancha en 3500 debida a la vibración longitudinal de ligadura O-H) y de la función éster (banda algo ancha en 1750, debida a la vibración del carbonilo).

Con el fin de poder analizar esta mezcla, se sometió a una acetilación con anhidrido acético en piridina. La cromatografía en capa preparativa, del producto de la acetilación permitió identificar los cuatro compuestos que se describen a continuación (los porcentajes indicados se refieren a la composición de la mezcla acetilada):

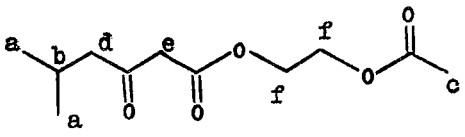
1) 16% del 3-ACETOXI-5-METIL-2-HEXENOATO DE 2'-ACETOXI-ETILO (XXVIII). Este compuesto muestra en el Infrarrojo una banda intensa en 1770, correspondiente a la vibración del carbonilo del éster de enol; una banda similar en 1750, asignada a la vibración del carbonilo del éster saturado, así como otra banda en 1730, asignada esta vez a la vibración del carbonilo de un éster α,β-insaturado.

Su espectro de RMP muestra, en 0.95, una señal doble, (J = 6 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; en 1.85 una señal compleja, 1 H, asignada al metino b; en 2.00 una señal sencilla, 3 H, asignada al metilo c; en 2.15 otra señal sencilla, 3 H, correspondiente al metilo d; en 2.70 una señal doble, (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno e; en 4.25 una señal sencilla, 4 H, asignada a los metilenos f; en 5.75 una señal también sencilla, 1 H, que corresponde al protón vinílico g:



XXVIII

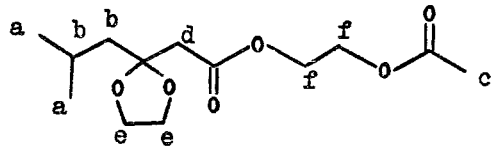
2) 6% de 3-OXO-5-METIL-HEXANOATO DE 2'-ACETOXIETILO (XXIX). Este compuesto solo se pudo obtener mezclado con XXVIII, por lo que su espectro en el Infrarrojo no permite asignar con certeza las bandas debidas a la vibración de los diferentes carbonilos presentes en la molécula. Sin embargo, en el espectro de RMP de la mezcla sí fué posible identificar las señales correspondientes a los diferentes hidrógenos del compuesto XXIX. Así, en 0.93, se observa una señal doble (J = 6 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; entre 1.80 y 2.00 una señal compleja, 1 H, asignada al metino b; en 2.00 una señal sencilla, 3 H, asignada al metilo c; en 2.35 otra señal doble (J = 6 Hz), 2 H, asignada al metileno d; finalmente, en 3.30 y 4.20 se observan dos señales sencillas que integran para 2 y 4 H respectivamente, asignadas a los metilenos e y f:



XXIX

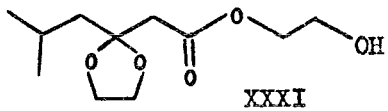
3) 62% del ETILENCETAL DEL 3-OXO-5-METIL-HEXANOATO DE 2'-ACETOXIETILO (XXX). El espectro en el Infrarrojo de este compuesto muestra una absorción intensa en 1740, característica de la vibración del carbonilo de un éster.

Su espectro de RMP muestra una señal doble (J = 6 Hz), en 0.95, 6 H, asignada a los metilos a; entre 1.60 y 1.90 una señal compleja, 3 H, correspondiente a los hidrógenos b; a continuación y sucesivamente, cuatro señales sencillas en 2.00 (3 H), 2.55 (2 H), 3.95 (4 H) y 4.25 (4 H), asignadas respectivamente a los hidrógenos c, d, e y f:

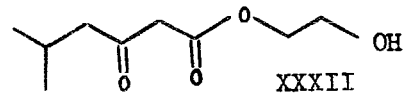


XXX

El aislamiento de estos tres últimos compuestos indica que la fracción polar, antes de ser acetilada, estaba formada principalmente por el alcohol XXXI y, en una proporción mucho menor, por XXXII:



XXXI



XXXII

En conclusión, el residuo no volátil de la destilación del producto de cetalización del ceto-éster VII, está formado por los diferentes productos de transesterificación de VII con el etilenglicol, cetalizados y no cetalizados. Como es de suponer, la reducción con $LiAlH_4$ de XXVII y XXX (por separado) produjo el alcohol IX, mientras que los otros compuestos de la mezcla, en principio, podrían ser llevados también a IX por cetalización, seguida de reducción.

C) Obtención del Diol XII.

Para la condensación del nitrocetal XI con dos moléculas de formaldehido, se emplearon condiciones de reacción similares a las descritas por Vanderbilt (12), es decir tratamiento de XI con solución acuosa de formaldehido, en presencia de una cantidad catalítica de una base relativamente fuerte (hidróxido de bario). La reacción procede sin dificultad a temperatura ambiente, siendo importante utilizar una cantidad adecuada de la base, pues si esta es insuficiente, la reacción se detiene en el producto de monocondensación; por otra parte (12), si la cantidad de base es excesiva, el alcohol formado inicialmente podría deshidratarse para dar una nitroolefina inestable en el medio de reacción. Es importante hacer notar que esta reacción se debe efectuar sin disolvente orgánico alguno, pues en metanol por ejemplo, la reacción se detiene en el paso de monocondensación, no avanzando al diol ni con tiempos más prolongados ni con cantidades adicionales de reactivos. Este comportamiento, que se ha observado también en otros nitrocetales, no lo hemos podido racionalizar todavía.

En nuestro caso, se obtuvo un rendimiento de 77% del diol XII crudo, utilizando nitrocetal XI sin purificar, pero cuando la reacción se llevó a cabo empleando XI purificado por cromatografía en columna, se obtuvo XII con un rendimiento de 93 %.

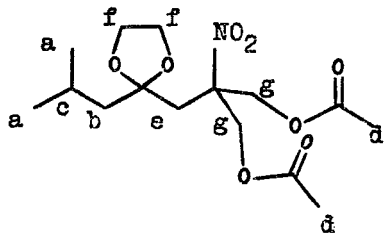
El espectro en el Infrarrojo del producto crudo de reacción muestra, alrededor de 3420, una banda ancha, característica de la vibración longitudinal del enlace O-H de un alcohol; en 1545 y 1365 dos bandas intensas, correspondientes a las vibraciones asimétrica y simétrica del grupo nitro; entre 1025 y 1080 una banda ancha correspondiente a vibración de enlaces C-O (alcohol primario y cetal).

Debido a la alta polaridad del producto (es soluble en agua), la purificación ulterior del mismo resultó difícil, por lo que, con el fin de caracterizarlo mejor, se sometió a una acetilación con anhidrido acético en piridina. Posterior purificación del producto acetilado, por CCP, permitió aislar el diacetato XIII, cuyas características espectroscópicas son las siguientes:

Su espectro en el Infrarrojo presenta, en 1740, una banda intensa característica de la vibración del carbonilo de un éster; en 1550 y 1360 se observan las bandas intensas debidas a las vibraciones asimétrica y simétrica del grupo nitro; en 1220 se observa otra banda, también intensa, típica de la vibración asimétrica de la ligadura carbonilo-oxígeno de un acetato.

El espectro de RMP de esta sustancia muestra las siguientes señales: en 0.91 una señal doble (J = 6 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; en 1.40 otra señal doble (J = 6 Hz), 2 H, asignada al metileno b; entre 1.50 y 1.90 una señal compleja, 1 H, que corresponde al metino c; en 2.04 una señal

sencilla, 6 H, asignada a los metilos d; en 2.48 otra señal sencilla, 2 H, asignada al metileno e; finalmente, en 3.84 y 4.47, dos señales, también sencillas, que integran para 4 H cada una y que corresponden respectivamente a los metilenos f del cetal y a los g base de los acetatos:

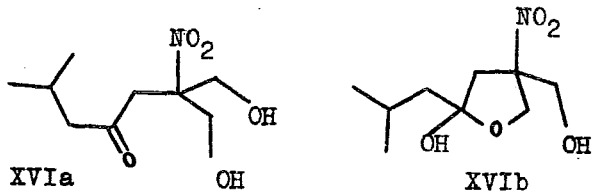


XIII

En la etapa siguiente de este estudio, siempre se utilizó el diol XII crudo, sin mayor purificación.

2.- FORMACION DEL ANILLO FURANICO.

Resulta evidente que la eventual transformación del diol XII en el furano XIV deberá iniciarse por la regeneración del grupo carbonilo, por medio de la hidrólisis del cetal en medio ácido. Con esta consideración se sometió XII a las condiciones normalmente empleadas para hidrolizar un cetal (tratamiento en tetrahidrofurano con ácido sulfúrico diluído, en presencia de ácido acético, (Procedimiento A) esperando obtener el ceto-diol XVIa o bien el hemicetal XVIb:



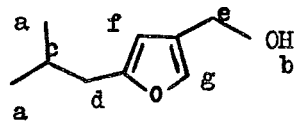
Cuando el tratamiento se hizo a temperatura ambiente, se observó, por CCF*, que la materia prima se transformaba lentamente en dos productos: uno de ellos, el más abundante, de polaridad muy similar a la de la materia prima, y el otro mucho menos polar y en menor proporción. Cuando se incrementó la temperatura de reacción a 50-55°C, se observó que la materia prima desaparecía más rápidamente, pero aumentaba notablemente la proporción del producto menos polar. Al neutralizar la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio, se observó, también por CCF, que de la mezcla de reacción había desaparecido el producto más polar y solo estaba presente el de mayor Rf, contaminado con algunas impurezas más polares.

* CCF = cromatografía en capa fina

La extracción de la mezcla de reacción con hexano (después de evaporar el THF) permitió obtener en forma pura, el producto principal de la reacción, el cual es un líquido incoloro, cuyos datos espectroscópicos permitieron identificarlo como 3-HIDROXIMETIL-5-ISOBUTIL-FURANO (XIV), es decir el producto final esperado, obtenido en un rendimiento de 57%.

El espectro en el Infrarrojo de este compuesto muestra, en 3340, una banda ancha, característica de la vibración longitudinal del enlace O-H de un alcohol; en 1550 una banda fina e intensa, debida a la vibración del anillo aromático; en 1380 y 1365 se observa la s. doblecaracterística de dos metilos gem; en 1130 aparece una banda intensa que se puede asignar a la vibración de los enlaces C-O del furano; finalmente en 1015 aparece la banda intensa debida a la vibración del enlace C-O de un alcohol primario.

El espectro de RMP muestra, en 0.93, una señal doble (J = 6 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; en 1.89 una señal sencilla, 1 H, que desaparece al agregar D_2O, correspondiente al protón b del oxhidrilo; en 1.98 se centra una señal compleja, 1 H, que se puede asignar al metino c; en 2.48 una señal doble (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno d; en 4.53 una señal sencilla, 2 H, asignada al metileno e; finalmente, en 6.11 y 7.38 dos señales sencillas que integran cada para 1 H, correspondientes a los hidrógenos f y g respectivamente del anillo aromático:



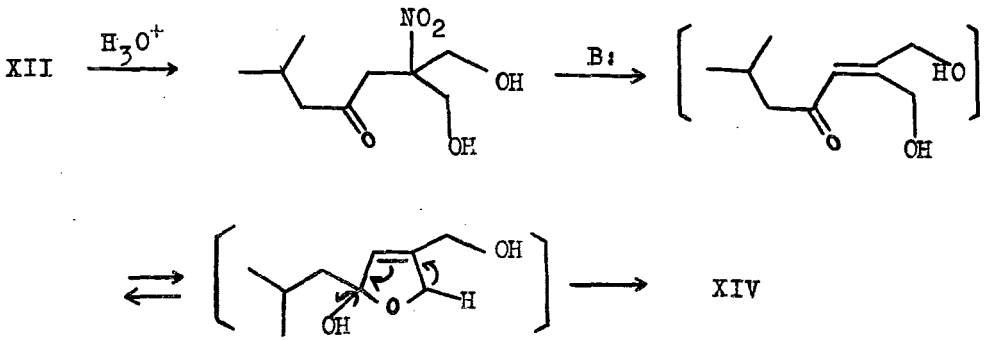
XIV

Los resultados arriba descritos permiten visualizar el proceso de formación del anillo furánico como algo que sucede a través de dos etapas bien definidas: en primer lugar, la hidrólisis del cetal produce un compuesto intermediario XVI (observado por CCF como el de Rf cercano al de la materia prima) cuya estructura pudiera corresponder a una de las señaladas como XVIa o XVIb. En segundo lugar, ocurre la transformación de este intermediario en el compuesto aromático, la cual sucede lentamente en el ácido sulfúrico diluído a temperatura ambiente, más rápidamente a 50°C y con mucha mayor rapidez en el medio débilmente alcalino obtenido al adicionar bicarbonato de sodio.

Todo lo anterior permite pensar, fundamentalmente, en dos posibles mecanismos para la reacción que nos ocupa, basados cada uno en una de las dos estructuras sugeridas para el intermediario XVI:

Si se asume que el intermediario tiene la estructura XVIa, la aromatización podría iniciarse a través de la eliminación del grupo nitro para formar una cetona α,β-insaturada, continuando con el ataque del oxhidrilo primario al carbonilo, para formar el anillo pentagonal; la eliminación espontánea de agua concluiría el proceso de aromatización:

Mecanismo A:

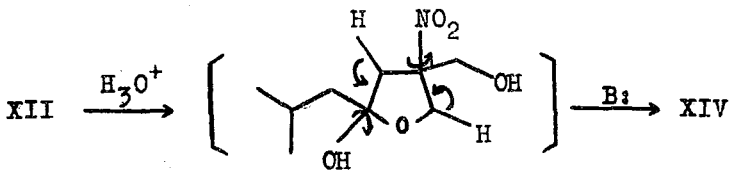


Por otra parte, si la hidrólisis del cetal produjera el intermediario XVIb, en este caso el anillo pentagonal estaría ya formado, por lo que la aromatización podría iniciarse en el mismo medio ácido por eliminación de agua (en la literatura no se encuentra descrito ningún caso de eliminación de ácido nitroso en medio ácido), o bien por eliminación, ya sea de agua o de ácido nitroso, por acción de una base.

Dado el hecho de que la aromatización procede con mayor rapidez en un medio neutro o alcalino, y pensando que aún en el medio ácido original existen entidades que pueden actuar como bases (p. ej. el agua, el ión bisulfato, etc.), parece razonable pensar que el proceso de aromatización podría desencadenarse más bien por acción de una base, que por la acción del medio ácido, aunque desde luego podrían existir, dependiendo del medio, diferentes mecanismos para el mismo proceso.

De acuerdo con lo anterior, el segundo mecanismo podría proponerse de la siguiente manera:

Mecanismo B:



Resulta lógico considerar la eliminación de las dos moleculas inorgánicas como un proceso prácticamente simultáneo cuya fuerza motriz es la tendencia a formar un anillo aromático, pues no sería razonable esperar la eliminación de dichas moléculas en las condiciones empleadas para la reacción, en ausencia de este último factor, que resulta decisivo para que la reacción ocurra.

Con el fin de obtener información que pudiera orientarnos acerca del mecanismo de la reacción que nos ocupa, se trató de aislar y caracterizar el supuesto intermediario XVI. para ésto, se efectuó la hidrólisis del cetal XII en las mismas condiciones del primer experimento, pero sin neutralizar la mezcla de reacción. Después de evaporar el THF, se extrajo con hexano la solución acuosa obtenida; de este extracto hexánico se obtuvo, después de evaporar el disolvente, el furano XIV en un rendimiento de 35%.

De la fase acuosa, la extracción con acetato de etilo permitió obtener una cantidad similar de un líquido viscoso (por CCF se comprobó que se trataba del supuesto intermediario, algo impuro). Debido a que este compuesto resultó ser

muy inestable, no se purificó, sino que solo se obtuvieron directamente los espectros en el IR y de RMP.

De su espectro en el Infrarrojo es evidente la presencia de uno o más grupos oxhidrilo primarios (banda ancha en 3350, banda intensa en 1010) pero aparentemente no existen grupos carbonilo (solo se observa una banda ancha de baja intensidad en 1600) ni, sorprendentemente, grupos nitro (se observan bandas en 1550 y 1360, pero son de baja intensidad).

Su espectro de RMP revela que se trata de una sustancia bastante impura y la única información definida que se puede obtener, es la ausencia de señales entre 4.5 y 10.0, lo que hace descartar la presencia de un anillo furánico y la de protones vinílicos, como el que se esperaría para un cetona insaturada del tipo de la sugerida como intermediario en el mecanismo A.

Si bien los datos anteriores no permiten llegar a una conclusión respecto a la posible naturaleza del intermediario XVI, se debe mencionar que el tratamiento de esta sustancia o mezcla de sustancias, con solución acuosa de bicarbonato de sodio a temperatura ambiente, permitió observar por CGF, la formación de trazas del furano XIV. Sin embargo, siendo el supuesto intermediario muy inestable, solo se pudo efectuar esta prueba con material parcialmente descompuesto, por lo que sólo puede concluírse que en la mezcla se encontraba presente una sustancia capaz de convertirse en XIV por tratamiento con bicarbonato de sodio.

En un intento por mejorar el rendimiento de la obtención del furano XIV, se decidió investigar condiciones de reacción diferentes.

Así, puesto que el furano XIV debe serinestable en el medio ácido de reacción, por la presencia del grupo CH_2OH en 3, se pensó que existía la posibilidad de mejorar el rendimiento si de alguna manera se retirase este compuesto de la mezcla de reacción, conforme se fuera formando.

Para ello (Procedimiento B), se modificó el procedimiento A, adicionando hexano para extraer el producto, y suprimiendo el THF con el fin de poder tener dos fases en el medio de reacción. Sin embargo, del extracto hexánico se obtuvo el alcohol XIV, en un estado de pureza algo menor que el obtenido anteriormente, y en un rendimiento de solamente 35%.

Este resultado fué inesperado, pues no había una razón aparente para pensar que el rendimiento debiera ser menor. Sin embargo, la observación de que la mezcla de reacción tomó un color amarillento cuando se adicionó el bicarbonato de sodio (esto no ocurre en el procedimiento A), nos hizo pensar que el anillo furánico pudiera haber sido atacado por el ácido nitroso formado en el mismo medio, para dar compuestos nitrosados.

Para probar esta hipótesis, se repitió la reacción en las mismas condiciones, pero en presencia de un exceso de á-

cido sulfámico (Procedimiento C) para destruír el ácido nitroso que pudiera llegar a formarse en el medio ácido. En éste caso, el rendimiento del compuesto XII aumentó a 73%, aunque algo menos puro que el obtenido previamente. Este resultado, así como la observación de la aparición de burbujas en la fase acuosa en los primeros minutos de la hidrólisis (uno de los productos de reacción entre el ácido nitroso y el ácido sulfámico es nitrógeno gaseoso) y la no aparición de color alguno durante la neutralización posterior, hacen pensar que la explicación sugerida para el bajo rendimiento del procedimiento B, puede ser razonable. Sin embargo, la menor pureza del producto obtenido, impide afirmar que halla logrado un rendimiento realmente mayor al del procedimiento A.

Finalmente, y pensando que un ácido orgánico como el ácido acético, siendo más débil que el ácido sulfúrico, pudiera atacar al anillo furánico con menor facilidad, se decidió tratar el cetal XII con una solución acuosa de ácido acético al 20% (Procedimiento D). Después de 3 días a temperatura ambiente, se observó por CCF que la materia prima había desaparecido, transformándose en el supuesto intermediario XVI, pero, sorprendentemente, no se pudo detectar la presencia del furano XIV.

Cuando a la mezcla de reacción se le adicionó un exceso de bicarbonato de sodio, la CCF reveló que el supuesto intermediario se transformaba gradualmente en el compuesto XIV, siendo completo el cambio al cabo de 8 horas. Después

de trabajar en la forma usual la mezcla de reacción, se obtuvo el furano XIV en un rendimiento de 72%, en un estado de pureza similar al del producto obtenido por el procedimiento C.

Como conclusión de lo anteriormente expuesto, puede decirse que la transformación del diol XII en el furano XIV se realiza con facilidad, por medio de un tratamiento sencillo en condiciones suaves de acidez y basicidad, en rendimientos aceptables. Estos deben ser susceptibles de mejorar utilizando condiciones apropiadas de reacción, para lo cual debe estudiarse más a fondo la influencia de las diferentes variables, que en este caso son numerosas.

De los diferentes procedimientos empleados, el que se adoptó para preparaciones en escala mayor fué el marcado como A, debido a que el producto se obtiene en un estado de pureza mayor. Sin embargo, no es del todo el método ideal, especialmente en escala grande, debido a la dificultad para evaporar cantidades apreciables de THF sin que durante este proceso se pierda parte del producto, que es relativamente volátil (p. eb. 60°C/4 mm Hg); los métodos alternativos no presentan esta dificultad y pueden ser más adecuados para preparaciones en escala mayor, aunque deberán hacerse las modificaciones apropiadas para reducir la cantidad de contaminantes presentes.

Por otra parte, la determinación del o los mecanismos a través de los cuales ocurre la reacción, requiere también de

un estudio más profundo.

3.- CONCLUSION DE LA SINTESIS.

A) Oxidación del alcohol XIV.

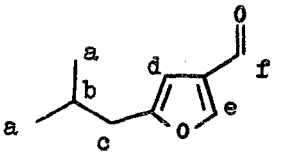
Como quedó establecido previamente, el siguiente paso en la síntesis de la Bilobanona es la obtención del aldehido XV.

Para lograr ésto, se utilizó en primer lugar el Dióxido de Manganeso, reactivo ampliamente utilizado en la oxidación de alcoholes de tipo bencílico y alílico (13a) en condiciones neutras. La oxideción en benceno del alcohol XIV, utilizando el reactivo recién secado por destilación azeotrópica con benceno, conforme al procedimiento descrito por Goldman (13b), produjo en forma pura y con un rendimiento de 42%, el aldehido buscado, el cual se caracterizó a través de sus espectros en el IR y de RMP.

Así, su espectro en el Infrarrojo muestra, en 3105, una banda de baja intensidad, asociada a la vibración longitudinal de enlaces C-H de hidrógenos aromáticos; en 2725 otra banda de baja intensidad, característica de la vibración longitudinal del enlace hidrógeno-carbonilo de un aldehido; en 1685 una banda intensa debida a la vibración del carbonilo de un aldehido aromático; en 1540 y 1465 dos bandas relativamente intensas, asociadas a vibraciones del anillo furánico; en 1409 una banda pequeña que corresponde a la vibración angular del enlace hidrógeno-carbonilo del aldehido; en 1385

y 1367 2 señales características de dos metilos gem; finalmente, una banda intensa en 1130 asociada a la vibración de los enlaces C-O del anillo furánico.

Su espectro de RMP muestra, en 0.96, una señal doble (J = 7 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; en 2.00 una señal compleja, 1 H, asignada al metino b; en 2.52, una señal doble (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno c; en 6.42 y 7.98 dos señales sencillas, cada una integrando para 1 H, asignadas respectivamente a los hidrógenos d y e del anillo furánico y, finalmente, otra señal sencilla (1 H) en 9.97, característica del hidrógeno aldehídico f:



.XV

Dado que el rendimiento obtenido es bajo, comparado con los que suelen obtenerse utilizando dióxido de manganeso como oxidante, y no sindo evidente una explicación de este hecho, se decidió probar otros oxidantes para tratar de obtener un mejor resultado.

En primer lugar, debido a la simplicidad del método y a la estabilidad del reactivo, se llevó a cabo la oxidación con Clorocromato de piridinio en Cloruro de metileno, de acuerdo con el método descrito por Corey (14). La CCF del producto de reacción indicó que no se había formado el aldehido XV en cantidad apraciable, pero sí una serie de productos no identificados.

El fracaso de la reacción puede atribuírse a la naturaleza relativamente ácida del oxidante, dada la susceptibilidad, ya discutida, que presenta el alcohol XIV ante reactivos de naturaleza ácida. En base a esta consideración, se efectuó la oxidación en las mismas condiciones, pero en presencia de acetato de sodio anhidro, conforme a la recomendación del mismo autor (14) para la oxidación de compuestos sensibles al ácido. En estas condiciones, se pudo obtener el aldehido XV en un rendimiento de 33%, un poco menos puro que el obtenido con MnO_2*.

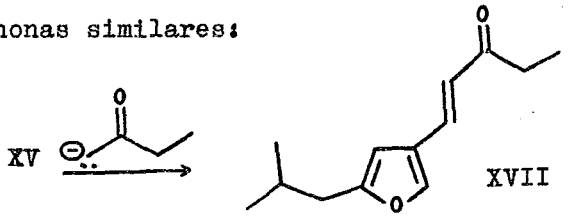
No habiéndose podido mejorar así el primer resultado, se llevó a cabo la reacción utilizando el reactivo de Collins (complejo de trióxido de cromo y piridina en cloruro de metileno), tomando en consideración la naturaleza no ácida del mismo. Siguiendo el procedimiento descrito por Ratcliffe (15) se pudo obtener el aldehido XV puro, en un rendimiento de 60%.

Este resultado se consideró suficientemente satisfactorio, por lo que no se examinaron más alternativas para esta etapa.

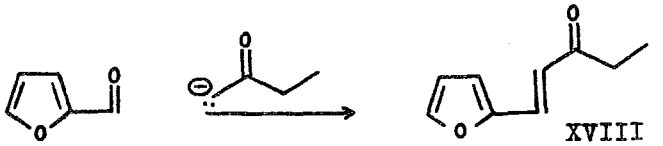
B) Obtención de 3-OXO-TRANS-PENT-1-ENIL)-5-ISOBUTIL-FURANO (XVII).

Como se mencionó en la página 13, la construcción del anillo de ciclohexanona debería llevarse a cabo a través de

condensaciones aldólicas apropiadas. De las dos posibilidades mencionadas en el esquema III elegimos la ruta a través de la enona XVII por considerarla más breve y porque en ella aparentemente podíamos usar nuestra experiencia ganada en la preparación de enonas similares:

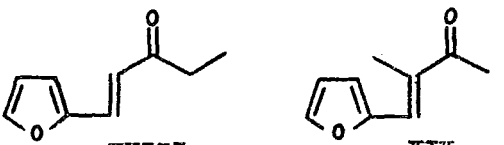


Sin embargo, debido a nuestras limitadas cantidades del aldehido XV y a la alta disponibilidad del Furfural, nos pareció que el comportamiento de ambos aldehidos podría ser muy similar, y por lo tanto dispondríamos de un buen modelo para definir el método más adecuado para llevar a cabo las transformaciones sintéticas de ésta y de posteriores etapas. Para este fin se probaron entonces inicialmente diversos métodos para convertir el Furfural en la enona XVIII:



Como primera posibilidad se examinó la condensación aldólica, seguida de deshidratación, de la Butanona con el Furfural, empleando hidróxido de sodio acuoso como catalizador (reacción de Claisen-Schmidt). Se ha descrito (16a) que estas condiciones favorecen la condensación preferente del grupo metilo de las metil-alquil-cetonas, con el carbonilo de los

aldehidos aromáticos. La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de la Furfurilidén-acetona (16b), solamente sustituyendo la Acetona por Butanona. Contrariamente a lo esperado, el producto de la reacción (obtenido en un rendimiento de 70%) fué una mezcla aproximandamente 1:1 de los dos posibles regioisómeros XVIII y XIX:



XVIII XIX

La proporción de ambos isómeros en la mezcla se pudo determinar a través de su espectro de RMP, pues en el mismo pueden distinguirse, además de las señales correspondientes a XVIII, que se describen más adelante, dos señales sencillas en 2.11 y 2.37, asignadas al metilo vinílico y al metilo alfa al carbonilo de XIX. La relación de la integración de estas señales, con las originadas por XVIII, permitió establecer que ambos isómeros se encuentran en cantidades aproximadamente iguales.

Como este método no tuvo la regioselectividad esperada, se decidió probar otro método que, aunque emplea condiciones de reacción un poco especiales (disolventes anhidros, bases muy fuertes), se sabe que es regioespecífico y su utilidad ha sido ampliamente demostrada, habiendo sido utilizado en diversas ocasiones en este mismo Laboratorio, en la síntesis de productos naturales (17).

El método al que nos referimos se basa en la obtención del enolato cinético de una cetona (que es generalmente el menos sustituído) por tratamiento de ésta con un exceso de una base fuerte (generalmente Di-isopropil-amiduro de litio = DAL) a baja temperatura en un disolvente aprótico. La reacción del enolato así formado, con un compuesto carbonílico apropiado (aldehido o cetona), permite obtener un cetol, cuya posterior deshidratación genera una cetona α,β--insaturada.

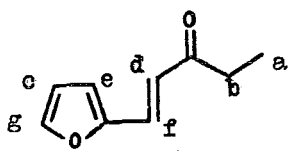
En nuestro caso, se obtuvo el enolato cinético de la Butanona por tratamiento con un exceso de DAL en tetrahidrofurano a -78°C. Posterior reacción de este enolato con Furfural, permitió obtener un compuesto que no se caracterizó, pero que se asumió era el cetol esperado, el cual, por posterior tratamiento con Alúmina*en THF, se deshidrató para dar, después de una purificación por CCP, la enona XVIII en un rendimiento de 63%, sin huella del isómero XIX.

Las características espectroscópicas del producto son las siguientes:

Su espectro en el Infrarrojo muestra, en 3110, una banda de baja intensidad, asignada a la vibración longitudinal de enlaces C-H olefínicos y/o aromáticos; en 1665 una banda intensa, asignada a la vibración del carbonilo insaturado; en 1615 otra banda intensa, correspondiente a la vibración de un doble enlace entre dos átomos de carbono; finalmente, en 1550 y 1485, dos bandas de intensidad media, correspondientes a vibraciones del anillo furánico.

* Alúmina neutra.

El espectro de RMP muestra, en 1.16, una señal triple (J = 7 Hz), 3 H, asignada al metilo a; en 2.62 una señal cuádruple (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno b; en 6.52 una señal doble de doble (J = 4 y 2 Hz), 1 H, asignada al hidrógeno c del furano; en 6.69 una señal doble (J= 17 Hz), 1 H, asignada al hidrógeno vinílico d; en 6.72 otra señal doble (J = 4 Hz), 1 H, asignada al hidrógeno e; en 7.41 otra señal, también doble (J = 17 Hz), 1 H, correspondiente al otro hidrógeno vinílico f; por último, en 7.57 se observa la señal doble (J = 2 Hz), 1 H, que corresponde al hidrógeno g restante:

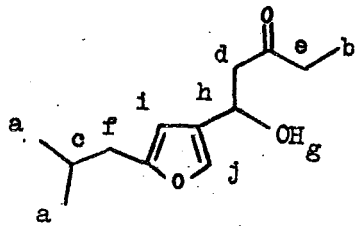


La configuración trans para este compuesto se asignó en base a la magnitud de la constante de acoplamiento (17 Hz) entre los dos hidrógenos vinílicos, la cual es característica para este tipo de agrupamiento.

Habiendo sido satisfactorio el resultado de este método aplicado al Furfural como compuesto modelo, se procedió a efectuar la reacción con el aldehido XV.

Así, después de tratar XV con el enolato cinético de la Butanona, en las mismas condiciones que las empleadas para el compuesto modelo, se obtuvo, en forma impura, un producto; una pequeña candidad de él, después de purificarlo por CCP, se caracterizó por medio de sus datos espectroscópicos, como

el cetol XX:



XX

El espectro en el Infrarrojo de este compuesto muestra una banda ancha en 3400, correspondiente a la vibración longitudinal del enlace O-H de un alcohol; se observa además una banda en 1710, asignada a la vibración del carbonilo de una cetona.

Su espectro de RMP muestra, en 0.94, una señal doble (J = 7 Hz), 6 H, correspondiente a los metilos a; en 1.07 una señal triple (J = 7 Hz), 3 H, asignada al metilo b; en 1.96 una señal compleja, 1 H, asignada al metino c; en 2.46 una señal doble (J = 6 Hz), 2 H, asignada al metileno d; en 2.48 una señal cuádruple (J = 7 Hz), 2 H, correspondiente al metileno e; en 2.85 una señal doble (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno f; en 3.25 una señal ancha, 1 H, que desaparece al agregar D_2O, asignada al hidrógeno g del oxhidrilo; en 5.14 una señal ancha, 1 H, que se convierte en triple (J = 6 Hz) al adicionar D_2O, asignada al metino h; finalmente, en 6.07 y 7.34 dos señales sencillas, integrando cada una para 1 H, y asignadas reapectivamente a los hidrógenos i y j del anillo aromático. No se observan en el espectro señales que pudieran corresponder al regioisómero no deseado.

En base a la cantidad obtenida del cetol XX purificado, se calculó un rendimiento de 51.6% para esta etapa. A continuación se sometió el cetol crudo a las condiciones de deshidratación ya establecidas (tratamiento con Alúmina neutra en THF) obteniéndose, después de una filtración rápida a través de Florisil, la enona XVII, impurificada con aproximadamente 50% del aldehido XV original, pudiéndose determinar ésto a través del espectro de RMP del producto.

El rendimiento global de XVII a partir de XV se estimó en 32%, considerablemente más bajo que el esperado, conforme a los resultados obtenidos con el modelo. Aparentemente, este resultado global se debe a bajas eficiencias tanto en la reacción del enolato cinético de la Butanona con XV (51.6%) como en la deshidratación subsecuente del cetol XX (el rendimiento en este caso puede estimarse en aproximadamente 60%).

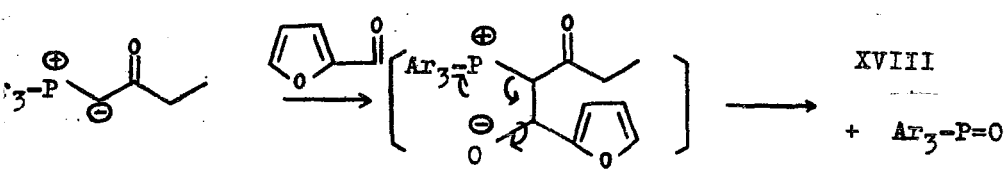
La ineficiencia en la primera etapa puede explicarse si se toma en cuenta que en un anillo furánico, la posición beta tiene una mayor densidad electrónica que la posición alfa, lo que hace razonable pensar que el carbonilo del aldehido XV debe ser menos electrofílico que el del Furfural y consecuentemente, reacciona más lentamente ante el enolato.

El resultado poco satisfactorio de la segunda etapa puede explicarse también considerando la mayor densidad electrónica de la posición beta del anillo furánico, la cual podría hacer a XX, comparado con el cetol derivado del Furfural, más susceptible a una solvólisis, al facilitar la formación de un ión carbonio en el carbono vecino al anillo aromático.

El resultado obtenido podría considerarse aceptable si se piensa que, en principio, puede recuperarse el aldehido XV que no reacciona. Sin embargo, ésto implica una etapa adicional de purificación del cetol XX, ya que no se logró separar XV de XVII por CCP, ni se pudo formar el compuesto de adición de XV con bisulfito de sodio.

Por todo lo anterior se decidió examinar otro método para obtener el compuesto XVII.

Entre las reacciones más conocidas para formar dobles enlaces entre átomos de carbono, se encuentra la reacción de Wittig, en la cual se emplea un ílido de fósforo como nucleófilo que ataca a un compuesto carbónílico apropiado, para formar una betaína, la cual, en las condiciones de la reacción, se transforma en una olefina, como se muestra en el esquema siguiente:



Betaína

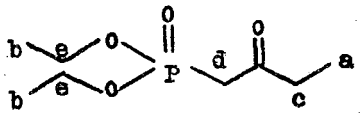
Sin embargo, aunque ésta es en general una reacción eficiente, es bien sabido que, en el caso de los ílidos estabilizados por la presencia de un sustituyente α-carbonílico, como en el caso que nos ocupa, dicho ílido es un nucleófilo débil que prácticamente no reacciona con cetonas y solo len-

tamente con aldehidos. Dada la poca reactividad observada ya para el aldehido XV, se pensó que sería más conveniente intentar la modificación de Hörner-Emmons a la reacción de Wittig (18), la cual emplea como nucleófilos sales de fosfonatos, obtenidas a partir de éstos últimos por tratamiento con una base adecuada. Esta modificación tiene la ventaja de que estas sales son en general más reactivas, además de que los productos secundarios de la formación de la olefina son fosfatos solubles en agua y por lo tanto, fácilmente separables de la olefina.

En base a las consideraciones anteriores, se procedió a preparar el fosfonato requerido (XXI) por el procedimiento descrito por Arbuzov (19). Para ello, se preparó 1-Bromo-2--butanona por una modificación al método descrito por Gaudry (20), consistente en el tratamiento de una solución de Butanona en metanol, con un equivalente de Bromo, a temperatura ambiente, seguido de ácido acuoso para hidrolizar los cetales formados. En estas condiciones se obtiene una mezcla de 1-Bromo-2-butanona y de 3-Bromo-2-butanona en una proporción de 3:1, de la cual se obtiene, después de una destilación fraccionada a presión reducida, la 1-Bromo-2-butanona pura, en un rendimiento de 38%.

El tratamiento de la 1-Bromo-2-butanona con fosfito de trietilo a 120°C, destilando simultáneamente el bromuro de etilo formado, y seguido de una destilación fraccionada de la mezcla de reacción, a presión reducida, produjo, en un rendi

miento de 85.8%, el fosfonato XXI puro:



XXI

Este compuesto se caracterizó por medio de su espectro de RMP, el cual presenta, en 1.02, una señal triple (J = 7 Hz), 3 H, asignada al metilo a; en 1.33 otra señal triple (J = 7 Hz), 6 H, asignada a los metilos b; en 2.60 una señal cuádruple (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno c; en 2.98 una señal doble (interacción con el núcleo de ^{31}P), 2 H, con una constante de acoplamiento muy grande (23 Hz), asignada al metileno d; finalmente, en 4.08, una señal cuádruple (J = 7 Hz), 4 H, asignada a los metilenos e.

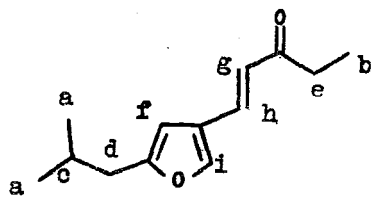
Antes de hacer reaccionar la sal derivada de este fosfonato, con el aldehido XV, se ensayó el procedimiento descrito por Wadsworth (18) utilizando el Furfural como electrófilo. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por adición de Furfural a una solución en 1,2-Dimetoxietano de la sal obtenida por tratamiento del fosfonato XXI con un equivalente de Hidruro de sodio. La reacción procedió rápidamente (a juzgar por la casi inmediata separación de un sólido gomoso) y dió, después de purificar el producto por CCP, la enona XVIII pura y libre del isómero XIX, en un rendimiento de 60% (en este caso también se obtuvo el isómero trans exclusivamente).

Al someter al aldehido XV a condiciones de reacción idénticas, se observó que la reacción es aparentemente más lenta (a juzgar por la velocidad de aparición de material insoluble), en concordancia con la menor reactividad esperada para este aldehido. Sin embargo, después de purificar el producto por CCP, pudo obtenerse la enona XVII pura, en un rendimiento, muy satisfactorio, de 88 % (también exclusivamente el isómero trans). Este compuesto fué identificado por sus características espectroscópicas, que son las siguientes:

Su espectro en el Infrarrojo muestra, en 3110, una banda poco intensa, asignada a la vibración longitudinal de enlaces C-H olefínicos o aromáticos; en 1690 y 1660 dos bandas relativamente intensas, asignadas a la vibración del carbonilo de las dos posibles conformaciones de la enona XVII, respectivamente la s-cis y la s-trans; en 1625 y 1605 dos bandas también relativamente intensas, debidas a la vibración del doble enlace carbono-carbono en las dos conformaciones s-trans y s-cis respectivamente; en 1540 y 1465 dos bandas semejantes a las anteriores, asignadas a vibraciones del anillo aromático; finalmente, en 975, una banda intensa asignada a la vibración fuera del plano de los hidrógenos vinílicos de una olefina trans.

El espectro de RMP muestra, en 0.96 una señal doble (J = 7 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; en 1,10 una señal triple (J = 7 Hz), 3 H, asignada al metilo b; en 1.99 una señal compleja, 1 H, asignada al metino c; en 2.48 una señal

doble (J = 7 Hz), 2 H, asignada al metileno d; en 2.55 una señal cuádruple (J = 7 Hz), 2 H, correspondiente al metileno e; en 6.28 una señal sencilla, 1 H, asignada al hidrógeno f del anillo aromático; en 6.41 una señal doble (J = 17 Hz), 1 H, asignada al hidrógeno g; en 7.43 otra señal doble (J = 17 Hz), 1 H, asignada al hidrógeno h; finalmente, en 7.63 una señal sencilla, 1 H, correspondiente al restante hidrógeno aromático i:



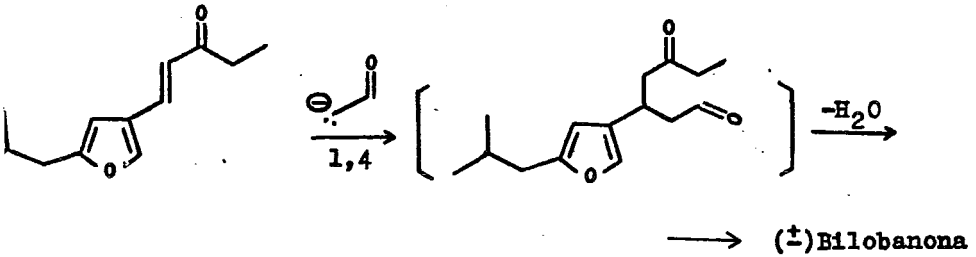
XVII

La configuración trans para este compuesto se asignó en base a la magnitud de la constante de acoplamiento (17 Hz) entre los hidrógenos vinílicos, y se confirma con la banda en 975 observada en el espectro en el IR.

C) Etapas finales de la síntesis.

Una vez obtenida la enona XVII, y conforme a la ruta sintética elegida, solo resta lograr la adición conjugada de un equivalente sintético del enolato del acetaldehido a dicha enona, para obtener en principio un ceto-aldehido, el cual deberá sufrir, en condiciones apropiadas, una condensación aldólica intramolecular y posterior deshidratación, pa-

ra dar como producto final (±)Bilobanona, como se muestra a continuación:

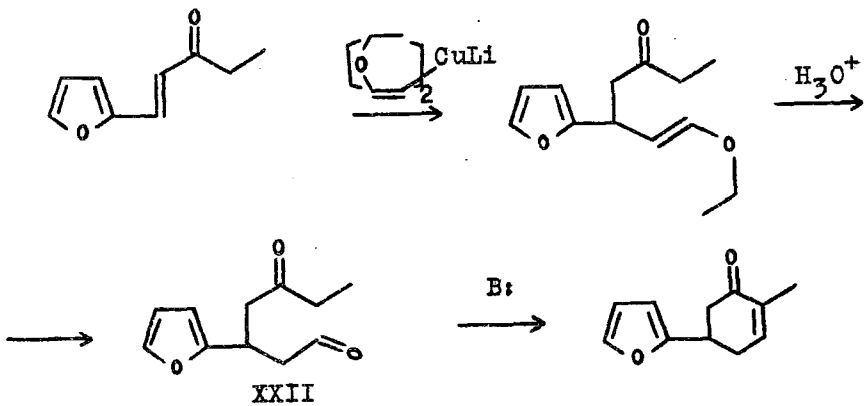


La preparación del enolato del acetaldehido por deprotonación directa de éste con una base fuerte solo conduce a su polimerización, por lo que se han descrito métodos indirectos para generarlo; sin embargo, dada la naturaleza fuertemente básica de dicho enolato, la adición conjugada del mismo a la enona, no debe ser un proceso eficiente, por lo que se tuvieron que buscar rutas alternativas para lograr la transformación deseada. Para determinar cual podría ser el mejor camino se probaron las diferentes rutas empleando como compuesto modelo la enona XVIII pura o en mezcla 1:1 con XIX.

El éter etil-vinílico, que es un éter de enol, y puede considerarse como derivado del acetaldehido, es capaz de generar este último compuesto cuando se somete a una hidrólisis ácida en condiciones muy suaves. Para nuestros fines, la adición conjugada de esta molécula a la enona XVIII, seguida de una hidrólisis ácida, lograría el objetivo buscado. Debido a la alta eficiencia de los cupratos en adiciones conjugadas,

de las posibilidades examinadas, resultó particularmente atractiva, por novedosa, la utilización del DI-[(Z)-2-ETOXI--VINIL]-CUPRATO DE LITIO, cuya preparación y utilización como nucleófilo en adiciones tipo Michael, ha sido descrita recientemente (21a, b).

En nuestro caso el empleo de este reactivo implicaría seguir la secuencia descrita a continuación:

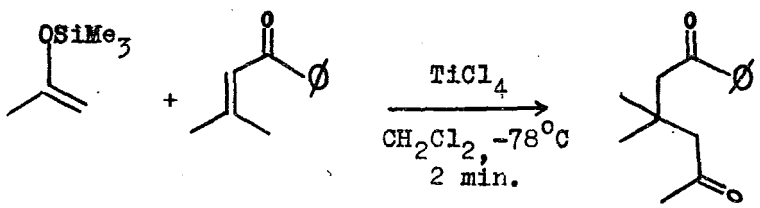


Así, siguiendo el procedimiento descrito por Lau (21a), una solución de (Z)-1-BROMO-2-ETOXIETILENO en éter a - 78°C, se trató con n-Butil-litio (solución hexánica) para, después de 24 horas a esa temperatura, formar el (Z)-2-ETOXI--VINIL-LITIO. Posteriormente, se trató con una solución de Yoduro cuproso y Sulfuro de metilo en THF, con el fin de formar el cuprato requerido, siguiendo el método descrito por Wollemberg (21b). Sin embargo, después de adicionar la enona XVIII y de extraer y purificar el producto de la reacción, solamente se pudo recuperar una fracción (57%) de la enona o

riginal, no pudiéndose aislar ningún otro compuesto.

Considerando que la investigación de las posibles causas de este resultado tan poco alentador, requeriría de un estudio detallado de las condiciones de reacción, además de que al mismo tiempo se estaban analizando otras alternativas para esta etapa, se decidió no continuar examinando esta posibilidad.

Recientemente se ha reportado (22a) un procedimiento que es equivalente a la adición conjugada de un enolato a un compuesto carbonílico α,β-nosaturado y que ha sido llamado la "nueva reacción de Michael". Dicho procedimiento emplea éteres de enol de trimetil-silicio como equivalentes de enolatos de aldehidos o cetonas, y un ácido de Lewis como catalizador, siendo particularmente efectivo el Tetracloruro de Titanio. Experimentalmente la reacción se lleva a cabo en forma muy sencilla, siendo el producto de la reacción el compuesto 1,5-dicarbonílico correspondiente:

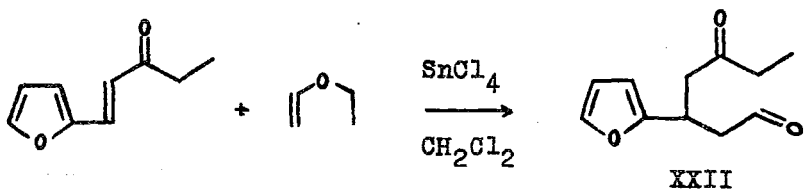


(21a)

En el trabajo en cuestión (21a) no se describe el comportamiento del éter de enol derivado del acetaldehido. Sin embargo, sí se encuentra descrito su uso en una reacción si-

milar con compuestos carbonílicos saturados, que es equivalente a una condensación aldólica "cruzada" (21b). Se ha reportado también (21c) que en esta misma reacción son efectivos como catalizadores otros ácidos de Lewis ($SnCl_4$, Et_2OBF_3, $ZnCl_2$) siendo el Tetracloruro de estaño, comparado con el de titanio, igualmente efectivo.

Considerando todo lo anterior, se pensó que existían posibilidades de obtener el 1,5-ceto-aldehido XXII empleando reactivos que se hallaban disponibles (Eter etil-vinílico, Tetracloruro de estaño), en una extensión del método descrito por Narasaka (21a):

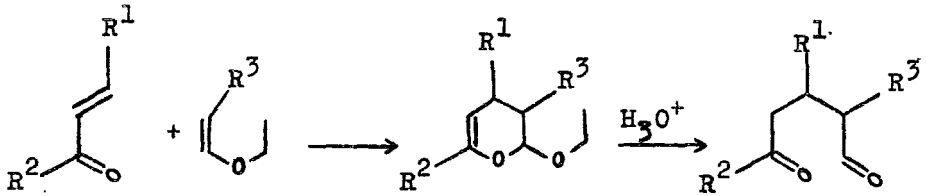


Desafortunadamente, cuando se trató la solución en CH_2Cl_2 de una mezcla equimolecular de Tetracloruro de estaño y las enonas XVIII y XIX, con Eter etil-vinílico, tanto a -78°C como a temperatura ambiente, pudo observarse, por CCF, que no ocurría reacción alguna, aún después de varias horas.

Aunque es posible que la reacción pudiera llevarse a cabo empleando el éter de silicio equivalente y/u otros ácidos de Lewis, el estudio de esta posibilidad se abandonó en favor de otros procedimientos alternativos.

Un procedimiento equivalente al anterior, que se reali-

za en condiciones neutras, pero a temperatura elevada, es la reacción tipo Diels-Alder entre un compuesto carbonílico insaturado que actúa como dieno, y un éter de enol como dienófilo, para dar un 3,4-dihidropirano sustituído, el cual, por hidrólisis ácida en condiciones suaves, se transforma en un compuesto 1,5-dicarbonílico (23):



Esta reacción es muy usada para la síntesis de compuestos 1,5-dicarbonílicos y parece ser de aplicabilidad muy general. Dado que se ha reportado que este procedimiento da resultados satisfactorios psra la reacción entre el Eter etil-vinílico y la Furil-acroleína, o la Bencilidén acetona, y teniendo estas dos moléculas características estructurales en común con la enona XVIII, resulta razonable esperar que éste sea un método adecuado para obtener el ceto-aldehido XXII.

Cuando se hizo reaccionar la mezcla de enonas XVIII y XIX con Eter etil-vinílico, en presencia de Hidroquinona como inhibidor de polimerización, a 200°C en tubo cerrado por 36 horas, el análisis por CCF del producto obtenido reveló que se trataba de una mezcla de al menos cinco substancias, tres de ellas de Rf grande y dos más de Rf pequeño y muy similar. De estas dos últimas, la de Rf ligeramente mayor y presente en menor proporción, corresponde a la materia prima (mezcla de XVIII y XIX, inseparables por CCF).

Los otros 4 componentes de la mezcla se pudieron separar por CCP. Los espectros en el IR para cada uno de los tres compuestos con Rf mayor muestran, para dos de ellos, una banda intensa y fina en 1690, característica de la vibración del doble enlace carbono-carbono de un 3,4-dihidropirano; para el tercer compuesto esta banda aparece en 1670.

Siendo 4 los productos que se pueden esperar de la reacción de Diels-Alder (cada una de las enonas originales puede dar lugar a 2 diastereoisómeros, pues los productos tienen 2 centros asimétricos), es razonable suponer que los compuestos aislados son al menos tres de ellos.

Para comprobar lo anterior, la mezcla de estos tres productos (que en conjunto representan un rendimiento de 18.2%) se sometieron a una hidrólisis con ácido sulfúrico diluído, en THF. El producto de la reacción, la cual ocurrió rápidamente, se examinó a través de sus espectros en el IR y de RMP, los cuales permitieron deducir que se trataba de una mezcla de dos productos. El espectro en el Infrarrojo muestra, en 1710 una banda intensa y ancha, que puede corresponder a la vibración de más de un grupo carbonilo; en 2700 aparece una banda débil, característica de la vibración longitudinal del enlace carbonilo-hidrógeno de un aldehido.

El espectro de RMP es muy complejo y solo se pueden distinguir con claridad las señales siguientes: en 6.07, 6.34 y 7.40 se observan tres señales semejantes, algo complejas, que integran con igual magnitud y que son las que se espera-

rían para los tres hidrógenos del anillo furánico; en 9.76 y 9.86 se observan dos señales triples (J = 2 Hz) con una relación de intensidades de 1:2 aproximadamente, y cuya suma de integraciones es igual a la de cada una de las tres señales antes descritas.

Con base en los datos anteriores, puede afirmarse con razonable certeza que se trata de una mezcla 1:2 de los dos posibles ceto-aldehidos isómeros que cabría esperar como productos de la reacción, lo cual confirma la hipótesis relativa a la estructura de los tres primeros productos aislados y permite afirmar que la reacción siguió el camino esperado, aunque con un rendimiento muy bajo.

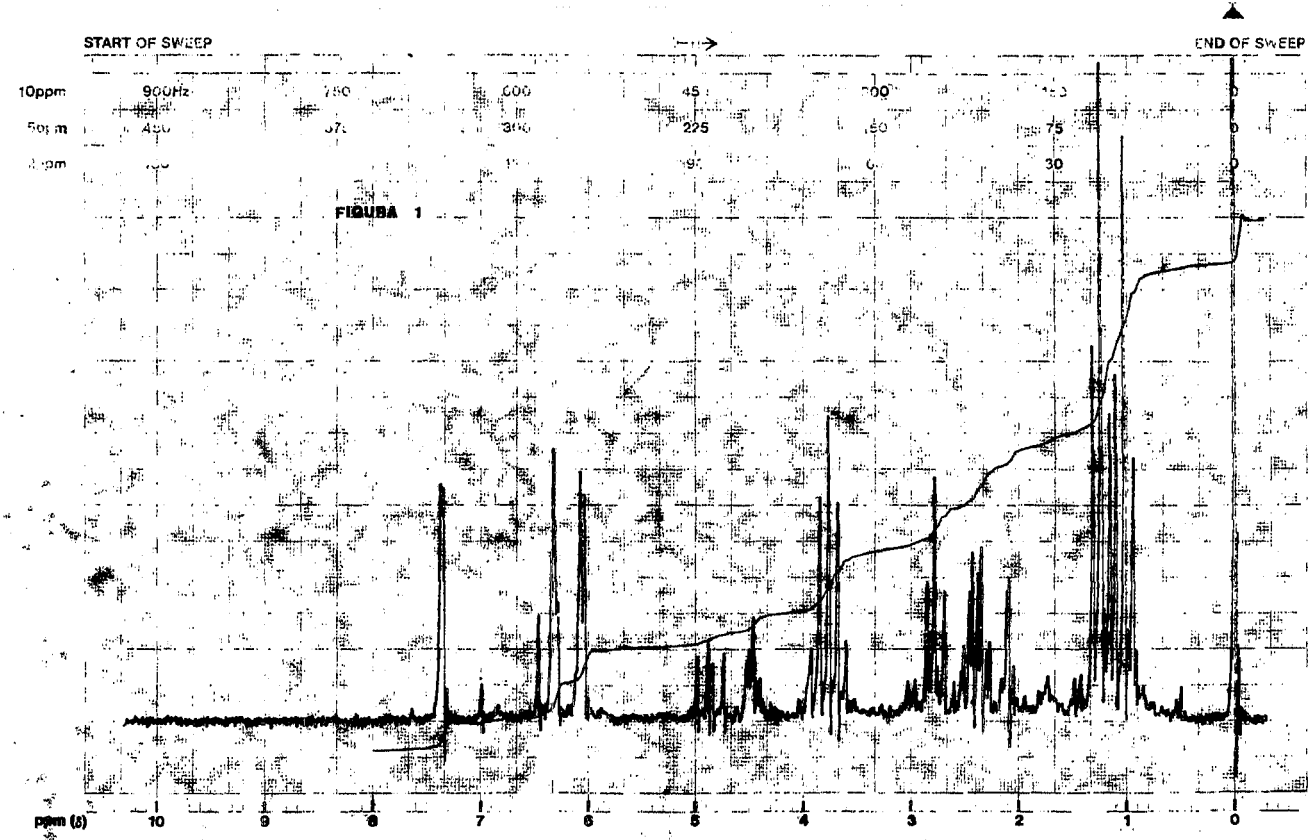
El cuarto producto de la reacción, obtenido en un rendimiento de 13.5% y cuyo comportamiento cromatográfico es muy diferente al de los tres primeros, no es aparentemente el diastereoisómero que faltaría de los cuatro teóricamente posibles, pues además de que no se hidroliza en las condiciones en que lo hacen los tres primeros compuestos, sus características espectroscópicas hacen desechar una estructura de 3,4-dihidropirano para esta substancia. Así, su espectro en el Infrarrojo muestra, en 3110, una banda débil, característica de la vibración longitudinal de enlaces C-H olefínicos o aromáticos; en 1705 muestra una banda intensa que podría corresponder a la vibración de un grupo carbonilo; en 1660 y 1645 dos bandas de intensidad media que podrían corresponder a la vibración de dobles enlaces carbono-carbono y, en 1490, una banda, también de intensidad media, que se puede asignar

a la vibración del anillo furánico.

Su espectro de RMP es muy complejo y se muestra en la Figura 1. La dificultad para interpretar la integración de las señales, hace pensar que se trata de una mezcla de dos substancias (posiblemente diastereoisómeras). Lo que se puede deducir de este espectro es, por un lado, que se halla - presente el anillo furánico original (señales en 6.05, 6.32 y 7.40), un grupo etoxilo (triplete en 1.23 y aparentemente dos cuartetos sobrepuestos en 3.75) y posiblemente una etil-cetona (triplete en 1.04 y dos cuartetos sobrepuestos en 2.40).

El espectro de masas de este compuesto, o mezcla de compuestos, indica una relación m/e de 222 para el ión molecular $M^{+\cdot}$, el cual correspondería al de un producto de adición normal de la enona XVIII o XIX y el Eter etil-vinílico.

Los datos anteriores no han permitido establecer la estructura de este producto o productos de la reacción, por lo que se requiere obtener datos adicionales que permitan llegar a una conclusión definitiva. Sin embargo, la aparente presencia de una etil-cetona hace pensar que, de cualquier manera, este producto "anormal" de la reacción se deriva de la enona XVIII (que es la más parecida estructuralmente a XVII) y no de XIX, lo que, unido al bajo rendimiento obtenido para los productos "correctos", nos hizo anticipar que el resultado de someter a la enona XVII a estas condiciones de reacción, no sería favorable para nuestros fines, por lo que



LOCK POS. ... ppm SPECTRUM AMPL. 2000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: A. Eugenia OPERATOR Alejandro

LOCK POWER ... mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 4-011-73

DECOUPLING POS. ... ppm

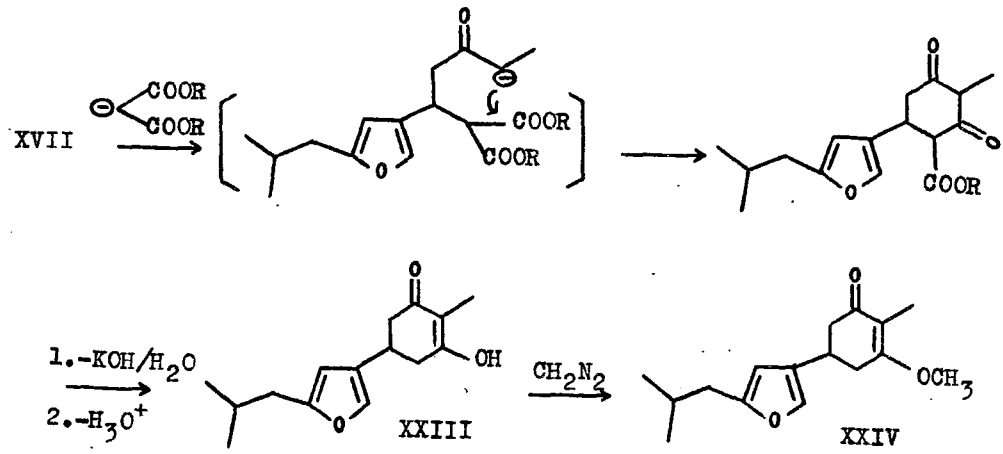
DECOUPLING POWER ... mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. RA °C SOLVENT: CDCl3 SPECTRUM NO. 373

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

varian instruments division palo alto, california

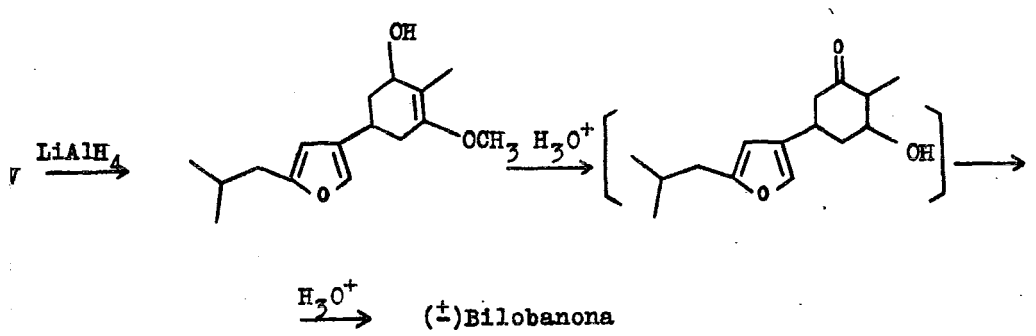
se decidió explorar otras alternativas.

Una secuencia de reacciones diferente y aparentemente compleja, es capaz en principio, de efectuar la transformación sintética buscada para esta etapa. Está basada en reacciones muy conocidas y ampliamente estudiadas y, aunque el número de reacciones químicas que involucra es relativamente grande, experimentalmente se reduce a prácticamente dos pasos. La primera parte se iniciaría con la adición conjugada del anión del Malonato de dietilo a la enona XVII, seguida de una acilación intramolecular del metileno de la etil-cetona resultante, con uno de los grupos éster integrados en la molécula; posterior saponificación del éster restante y descarboxilación en medio ácido, produciría una 1,3-dicetona; la reacción de la forma enólica de este último compuesto con diazometano nos daría el éter XXIV:



Esta secuencia se ha usado exitosamente en muchas ocasiones, siendo el método más eficiente para la síntesis de Dimedona (5,5-Dimetil-dihidroresorcinol) a partir de Oxido de Mesitilo (24).

La segunda etapa consistiría en la reducción del grupo carbonilo de XXIV para obtener un alcohol alílico. Posterior hidrólisis del éter de enol produciría una β-hidroxicetona, que en el medio ácido de reacción se deshidrataría para dar (±)Bilobanona:



Esta secuencia es también muy conocida (25); el empleo de Hidruro doble de litio y aluminio es específico para evitar al máximo la reducción del éter de enol, la cual ocurre en mayor grado con otros agentes reductores.

Dado que la ruta descrita está basada, como queda dicho, en reacciones bien estudiadas, se decidió aplicarla a la enona XVII directamente, después de sólo algunas pruebas preliminares efectuadas con la mezcla de XVIII y XIX.

Siguiendo el procedimiento descrito por Shriner (24) se trató XVII con la sal sódica del Malonato de dietilo, obtenida por tratamiento del éster Malónico con etóxido de sodio en etanol anhidro. Después de tratar la mezcla de reacción con hidróxido de potasio acuoso para saponificar el grupo éster y de acidular la solución obtenida, con lo que se promueve la descarboxilación del producto, se separa un residuo resinoso, el cual se extrae con éter. El tratamiento de esta solución etérea con un exceso de Diazometano, durante 20 horas a temperatura ambiente, seguido de purificación del producto por CCP, permitió obtener el éter XXIV prácticamente puro, el cual, después de ser recristalizado de metanol/agua, presenta un punto de fusión de 90-91°C.

El espectro en el Infrarrojo de este compuesto muestra, en 1600, una banda muy intensa, que debe estar constituída por la superposición de la absorción debida a la vibración de la doble ligadura carbono-carbono del éter de enol, con la debida a la vibración del carbonilo insaturado, que aparece a una frecuencia anormalmente baja (se esperaría en aproximadamente 1650); la explicación de este fenómeno puede hallarse en un efecto inductivo a larga distancia, debido al furano, que debilita el doble enlace del carbonilo. Con este efecto ha sido explicada (10) la anormal longitud de onda del máximo de absorción que presenta la Bilobanona en el Ultravioleta y que es de 224nm, más bajo que el de la Carvona (XXXIII) en 235 nm, con un sistema insaturado comparable

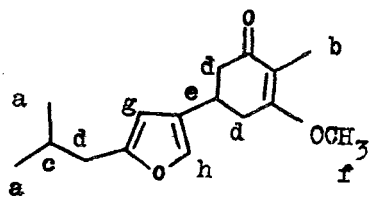
al de la Bilobanona, para la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del carbonilo insaturado.

Si este efecto se encuentra realmente presente, puede servir para explicar dos hechos experimentales observados: por una parte, es bien sabido que en general una ciclohexan-1,3-diona es un compuesto suficientemente ácido como para ser transformado cuantitativamente en su sal sódica por acción del Bicarbonato de sodio. Sin embargo, cuando se intentó convertir la dicetona XXIII a su sal sódica en estas condiciones, esto se pudo hacer solo parcialmente, nunca en forma total. Por otra parte, y en consonancia con lo anterior, la reacción de XXIII con Diazometano para dar XXIV, fué un proceso anormalmente lento, lo cual puede relacionarse con una acidez relativamente baja para el compuesto XXIII (en contraste, la Dimedona reacciona en forma prácticamente instantánea en las mismas condiciones).

Estos dos hechos pueden explicarse si se considera que el efecto inductivo a larga distancia, debido al furano, puede hacer menos estable el anión derivado de XXIII, haciendo a este último menos ácido que otras 1,3-dicetonas análogas.

Otras bandas de absorción importantes que se observan en el espectro en el IR de XXIV son: una banda en 1233, intensa, asignada a la vibración longitudinal asimétrica de los enlaces C-O-C de un éter de enol; finalmente, en 1115 otra banda intensa, asociada con la vibración de enlaces C-O-C del anillo furánico.

El espectro de RMP del mismo compuesto XXIV muestra, en 0.93, una señal doble (J = 7 Hz), 6 H, asignada a los metilos a; en 1.72 una señal sencilla, 3 H, asignada al metilo b vinílico; en 1.97 una señal múltiple, 1 H, asignada al metino c; entre 2.30 y 2.90, un conjunto complejo de señales, 6 H en total, correspondientes a los metilenos d; en 3.20 una señal compleja, 1 H, asignada al metino e; en 3.89 una señal sencilla, 3 H, asignada al metoxilo f; en 6.01 y 7.24 dos señales sencillas que integran cada una para 1 H, asignadas a los hidrógenos aromáticos g y h respectivamente:



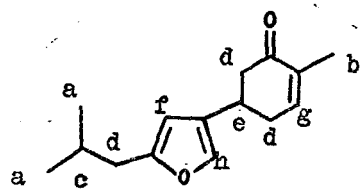
XXIV

Una vez obtenido XXIV con un rendimiento razonablemente satisfactorio (51%), se procedió a realizar la segunda etapa de la secuencia, siguiendo el procedimiento descrito por Gannon (25) para el Dihidroresorcinol. Así, después de reducir a temperatura ambiente el éter XXIV con Hidruro doble de litio y aluminio, y de descomponer el exceso de reductor, se acidificó la mezcla de reacción con ácido sulfúrico acuoso. Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, se pudo extraer el producto crudo, el cual se sometió a una purificación por CCP, pudiéndose obtener, en un rendimiento de 65%, un compuesto puro cuyo comportamiento en CCF, así como el color que desarrolla con varios reveladores, es idéntico al de

una muestra de Bilobanona auténtica que nos fué proporcionada amablemente por el Profesor Büchi. Las características espectroscópicas de nuestro compuesto concuerdan satisfactoriamente con las descritas (10) para la (+)Bilobanona. A fin de poder comparar adecuadamente, se incluyen los datos obtenidos con nuestro material sintético y los correspondientes a la (+)Bilobanona (entre paréntesis).

El espectro en el Infrarrojo muestra, en 1670 (1670) la banda correspondiente a la vibración del carbonilo insaturado; en 1610 (1610) la banda débil debida a la vibración del doble enlace carbono-carbono; en 1550 (1550) una banda de intensidad media debida a la vibración del anillo furánico.

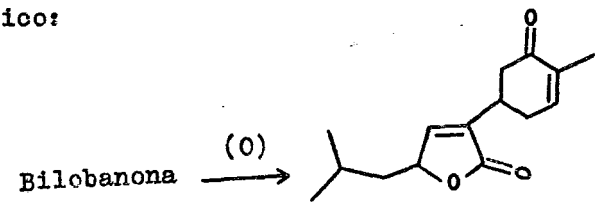
Su espectro de RMP muestra, en 0.94 (0.94) una señal doble (J = 7 Hz) que integra para 6 H, asignada a los metilos a; en 1.77 una señal sencilla algo ancha (1.75), 3 H, asigna al metilo b; en 1.95 una señal compleja, 1 H, asignada al metino c; entre 2.28 y 2.80 un grupo de señales que integran en total para 6 H, asignadas a los metilenos d; en 3.18 una señal compleja, 1 H, asignada al metino e; en 5.91 una señal sencilla, 1 H, asignada al hidrógeno f del anillo aromático (5.88); en 6.73 (6.67) una señal algo ancha, 1 H, asignada al hidrógeno vinílico g; finalmente, en 7.13 (7.08) otra señal sencilla, 1 H, asignada al hidrógeno restante h:



Su espectro en el Ultravioleta, presenta un máximo de absorción en 227 nm (224) con un coeficiente de extinción ε = 9200 (13600).

Como una confirmación adicional de la identidad del compuesto obtenido por nosotros, cabe describir la siguiente observación experimental:

Cuando una pequeña cantidad (50 mg) de la Bilobanona sintetizada por nosotros se dejó expuesta al ambiente durante dos días, se observó por CCF que el compuesto original se había transformado parcialmente en otros tres compuestros, siendo uno de ellos muy abundante y considerablemente más polar. El espectro en el IR de esta mezcla muestra, además de la banda en 1670 correspondiente al carbonilo de la Bilobanona, otra banda similar, aunque más ancha, en 1760, frecuencia que coincide con la región en que normalmente ocurre la absorción debida a la vibración del carbonilo de una γ-lactona α,β-insaturada (1740-1760), lo que sugiere que el anillo furánico de la Bilobanona se oxidó para dar este tipo de éster cíclico:



Esta hipótesis se vió confirmada por la observación ya descrita (9b) de que la Bilobanona efectivamente se oxida, aunque muy lentamente, para dar la lactona descrita. En nues

tro caso, la mayor velocidad con que ocurre esta oxidación se debe seguramente a la mayor superficie de contacto con la atmósfera oxidante, en razón de la cantidad tan pequeña de Bilobanona que se expuso a estas condiciones.

Como dato adicional, cabe mencionar que la Bilobanona auténtica que nos proporcionó el Profesor Büchi sufre, en condiciones idénticas, una descomposición completamente similar a la que se observó para nuestro producto.

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS

Los espectros en el Infrarrojo se obtuvieron de una película de la sustancia, a menos que se indique lo contrario, en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 337. Las frecuencias de las bandas de absorción se dan en cm^{-1}, empleándose las siguientes abreviaturas para describir la forma e intensidad de las bandas: a = ancha; f = fuerte; m = media; d = débil.

Los espectros de Resonancia Magnética Protónica (RMP) se obtuvieron en un espectrómetro Varian EM-390 (90 MHz), empleando una solución de la muestra en el disolvente indicado, con Tetrametil-silicio (TMS) como estándar interno. La posición de las señales se da en partes por millón, empleando el parámetro δ ; la magnitud de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz; las siguientes abreviaturas indican la multiplicidad de las señales: s = sencilla; d = doble; t = triple; c = cuádruple; dd = doble de doble.

Los espectros en el Ultravioleta se obtuvieron en solución etanólica, empleando un equipo Perkin-Elmer modelo 202.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Dupont modelo 21-490B.

Para la cromatografía en capa fina (CCF) se emplearon

placas de 2x6 cm, preparadas don Silicagel GF_{254} de Merck, empleando como reveladores luz ultravioleta (254 nm), vapores de Yodo y/o solución de Vainillina al 2 % en etanol:ácido fosfórico 1:1, seguida de calentamiento. Para la cromatografía en capa preparativa (CCP) se usaron placas de 20x20 cm preparadas con el mismo adsorbente. El eluyente empleado, así como el número de eluciones, se dan entre paréntesis.

Para evaporar los disolventes a presión reducida se empleó un evaporador rotatorio a vacío Büchi (Rotavapor).

1.- Preparación del ETILEN CETAL DEL 4-OXO-6-METIL-2-NITRO--2-HIDROXIMETIL-HEPTAN-1-OL (XII).

3-OXO-5-METIL-HEXANOATO DE ETILO (VII).

En un matraz de tres bocas equipado con entrada para nitrógeno, refrigerante y embudo de adición, se ponen 150 ml de benceno seco. Se añaden 7.2 g de Hidruro de sodio (0.3 mol, 14.4 g de dispersión al 50% en aceite) lavados previamente dos veces con hexano, para eliminar el aceite de la dispersión. Por medio del embudo de adición se agregan rápidamente 35.4 g de Carbonato de dietilo (0.3 mol). Se calienta la mezcla y cuando empieza a refluír, se adicionan gota a gota durante 2 horas, por medio del embudo de adición, 20 g de Isobutil-metil-cetona (0.2 mol).

Después de terminar la adición, la mezcla se mantiene a reflujo durante una hora. Concluído este tiempo, se deja reposar 12 h a temperatura ambiente.

Se añaden gota a gota 10 ml de ácido acético glacial (Precaución) y después 200 g de hielo. La capa acuosa se separa de la orgánica, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en el Rotavapor. El producto crudo se destila a presión reducida, obteniéndose 29.6 g (86%) del compuesto V, p. eb. 87-89°C/ 10 mm Hg.

IR: 1750 (f), 1720 (f), 1035 y 1150 (f).

RMP : 0.90 (d, J = 6, 6 H); 1.25 (t, J = 7, 3 H);
(CCl_4) 2.00 (m, 1 H); 2.37 (d, J = 5, 2 H);
3.26 (s, 2 H); 4.14 (c, J = 7, 2 H).

ETILEN CETAL DEL 3-OXO-5-METIL-HEXANOATO DE ETILO (VIII).

En un matraz redondo de 250 ml provisto de una trampa de Dean-Stark y un refrigerante de agua, se colocan 10 g (58 mmol) de VII, disueltos en benceno. Se agregan 5.403 g (87 mmol) de Etilenglicol y 100 mg de Acido p-toluensulfónico como catalizador. Se agita la mezcla a temperatura de reflujo durante 24 horas. Se añaden 30 ml de una solución saturada de Bicarbonato de sodio para neutralizar el ácido. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua tres veces para eliminar el exceso de Etilenglicol, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en el Rotavapor. El producto crudo se destila a presión reducida, obteniéndose 10.35 g (83%) de VIII, p. eb. 94-95°C/3.7 mm Hg.

IR: 1750 (f), 1065 (f), 1130 (m), 1035 (f), 1180 (m).

RMN : 0.98 (d, J = 6, 6 H); 1.28 (t, J = 7, 3 H);
(CCl_4) 1.66 (complejo, 3 H); 2.53 (s, 2 H);
4.00 (s, 4 H); 4.10 (c, J = 7, 2 H).

Análisis del residuo de destilación del producto de cetalización de VII.

Después de cetalizar, conforme al procedimiento descrito arriba, 15 g de VII, y de destilar el producto crudo, quedan como residuo de la destilación, 5.6 g de un líquido viscoso. La cromatografía en columna de este residuo en 50 g de Silicagel de 30-70 mallas, proporciona las siguientes fracciones en el orden indicado, conforme se va aumentando la polaridad del eluyente:

A) (Hexano 100%): 0.6 g de una mezcla no caracterizada.

B) (Hexano 70%, Benceno 30%): 1.16 g de VIII.

C) (Hexano 50%, Benceno 50% a Hexano 30%, Benceno 70%): 1.45 g de una mezcla de dos compuestos; 200 mg de esta mezcla se separaron en sus componentes por CCP (Hexano:Acetato de Etilo 8:2, 4 veces).

Al compuesto menos polar (XXV) se le identificó como BIS-(3-OXO-5METIL-HEXANOATO) DE ETILENGLICOL:

IR: 1750 (f), 1720 (f).

RMP : 0.95 (d, J = 6, 12 H); 2.13 (complejo, 2 H);
(CCl_4) 2.40 (d, J = 6, 4 H), 3.35 (s, 4 H); 4.35 (s, 4 H).

El compuesto más polar es el MONOETILEN CETAL DEL BIS-(3-OXO-5-METIL-HEXANOATO) DE ETILENGLICOL (XXVI):

IR: 1750 (f), 1720 (m).

RMP : 0.95 (d, J = 6, 12 H); 1.70 (complejo, 2 H);
(CCl_4) 1.80-2.30 (complejo, 2 H), 2.40 (d, J = 6, 2 H);
2.55 (s, 2 H); 3.30 (s, 2 H); 3.95 (s, 4 H);
4.30 (s, 4 H).

Ambos compuestos se aíslan en cantidades aproximadamente iguales.

D) (Benceno 100%): 0.3 g del compuesto XXVI puro.

E) (Cloroformo 100%): 0.5 g de un compuesto puro identificado como el DI-ETILENCETAL DEL BIS-(3-OXO-5-METIL-HEXANOATO) DE ETILENGLICOL (XXVII):

IR: 1750 (f).

RMP : 0.95 (d, J = 6, 12 H); 1.60-1.90 (complejo, 6 H);
(CCl_4) 2.60 (s, 4 H); 3.95 (s, 8 H); 4.30 (s, 4 H).

F) (Acetato de etilo 100%): 1.54 g de una mezcla de compuestos, cuyo espectro en el IR presenta una banda ancha e intensa en 3500 y otra banda intensa y algo ancha en 1750.

Se disuelven 0.297 g de esta mezcla en 2 ml de piridina y se adicionan 2 ml de anhidrido acético. Se deja 2 h a temperatura ambiente, se evaporan la piridina y el anhidrido acético residual con ayuda de la bomba de vacío y el residuo se disuelve en 30 ml de éter. La solución etérea se lava con 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El residuo (340 mg) se cromatografía (CCP, Hexano:Acetato de Etilo 85:15, 8 veces) obteniéndose cuatro compuestos, cuya estructura y datos espectroscópicos se dan a continuación en orden decreciente de Rf:

1) 32 mg de 3-ACETOXI-5-METIL-2-HEXENOATO DE 2'-ACETOXIETILO (XXVIII):

IR: 1770 (f), 1750 (f), 1730 (f).

RMP : 0.95 (d, J = 6, 6 H); 1.85 (complejo, 1 H);
(CCl_4) 2.00 (s, 3 H); 2.15 (s, 3 H); 2.70 (d, J = 7, 2 H); 4.25 (s, 4 H); 5.75 (s, 1 H).

2) 42 mg de una mezcla 1:1 de XVIII y el 3-OXO-5-METIL-HEXANOATO DE 2'-ACETOXIETILO (XXIX):

IR (mezcla): 1770 (f), 1750 (f), 1730 (f).

RMP : 0.93 (d, J = 6, 6 H); 1.80-2.00 (complejo, 1 H);
(CCl_4) 2.00 (s, 3 H); 2.35 (d, J = 6, 2 H); 3.30 (s, 2 H); 4.20 (s, 4 H).

3) 211 mg del ETILENCETAL DEL 3-OXO-5-METIL-HEXANOATO DE 2'-ACETOXIETILO (XXX):

IR: 1740 (f).

RMP : 0.95 (d, J = 6, 6 H); 1.60-1.90 (complejo, 3 H);
(CCl_4) 2.00 (s, 3 H); 2.55 (s, 2 H); 3.95 (s, 4 H); 4.25 (s, 4 H).

4) 30 mg del compuesto XXVII.

<u>ETILENCETAL DEL 3-OXO-5-METIL-1-HEXANOL</u>. (IX)

En un matraz redondo de 250 ml, provisto de agitador magnético, embudo de adición y tubo protector de humedad, se ponen 50 ml de tetrahidrofurano recién destilado de $LiAlH_4$. Lentamente, se añaden 1.75 g de $LiAlH_4$ (46 mmol). Por medio del embudo de adición, se agregan lentamente, durante aproximadamente 2 h, 10.1 g (46 mmol) del éster VIII. La mezcla

se agita durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación se añaden sucesivamente y con precaución, 1.75 ml de agua, 1,74 ml de solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio y aproximadamente 5 ml de agua. El precipitado blanco se filtra y se lava con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente en el Rotavapor y el residuo se destila a presión reducida, obteniéndose 6.694 g (84%) de IX, p. eb. 72-74°C/ 8 mm Hg:

IR: 3425 (f,a), 1150 (f), 1080 (f).

RMP : 0.95 (d, J = 6, 6 H); 1.43 (d, J = 5, 2 H);
(CCl_4) 1.82 (t, J = 6, 2 H); 3.08 (s, 1 H, desaparece con D_2O); 3.62 (t, J = 6, 2 H); 3.90 (s, 4 H).

TOSILATO DEL ETILENCETAL DEL 3-OXO-5-METIL-1-HEXANOL (X).

Se disuelven 3.91 g (22.4 mmol) de IX en 20 ml de piridina. Se enfría la solución a 0°C con un baño de hielo y se agregan lentamente y con agitación vigorosa 4.256 g (22.4 mmol) de Cloruro de p-toluensulfonilo. Se deja reposar 12 h en el refrigerador, protegida de la humedad. Se evapora la piridina con ayuda del vacío, se agregan 50 g de hielo y se deja reposar 1 h. La fase orgánica se diluye con 30 ml de acetato de etilo, se separa y se lava con solución de sulfato de cobre al 10% para eliminar residuos de piridina. Luego se la

va con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 6.383 g (87%) de X. El producto se purifica por medio de una filtración rápida a través de una columna de 65 g de Florisil (Hexano:Benceno 1:1):

IR: 1180 (f).

ETILENCETAL DEL 3-OXO-5-METIL-1-NITROHEXANO (XI).

En un matraz redondo de 100 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 8.23 g (25.1 mmol) del tosilato X en 50.4 ml de Dimetilformamida seca (destilada de CaH). Se adicionan 3.16 g (25.1 mmol) de Floroglucinol anhidro, seguidos de 3.01 g (43.6 mmol) de Nitrito de sodio seco. Protegiendo de la humedad el contenido del matraz, se calienta a 50-55°C y se agita a esa temperatura durante 24 h. A continuación se enfría la mezcla de reacción y se vierte sobre 500 ml de agua cubiertos con 50 ml de benceno. Se agita para extraer el producto y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se lava con 3 porciones más de benceno de 50 ml c/u. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 4.18 g (82%) del nitrocetal XI crudo, que se usó en esta forma en la siguiente etapa. El producto destila a 80-85°C/0.3 mm Hg.

IR: 1570 (f), 1395 (f), 1150 (f), 1090 (f).

RMP : 0.90 (d, J = 6, 6 H); 1.42 (d, J = 5, 2 H);
(CCl_4) 2.30 (t, J = 7, 2 H); 3.9 (s, 4 H);
4.32 (t, J = 7, 2 H).

ETILENCETAL DEL 4-OXO-6-METIL-2-NITRO-2-HIDROXIMETIL-HEPTAN-1-OL (XII).

En un matraz redondo de 250 ml provisto de agitador magnético, se colocan 4.133 g (20.34 mmol) del nitrocetal XI crudo. Se adicionan 15.93 g de solución acuosa de Formaldehido al 23 % (preparada calentando a 60-70°C una suspensión de 3.661 g, 122 mmol, de Paraformaldehido en 12.27 g de agua). A temperatura ambiente se adicionan 145 mg (0.9 mmol) de Hidróxido de bario y se continúa agitando durante 72 h.

Al cabo de ese tiempo se adiciona una pequeña cantidad de hielo seco, se diluye la mezcla de reacción con 150 ml de agua y se agita 30 min para disolver el producto. Se adicionan 20 ml de Hexano y se agita unos minutos para disolver el residuo. Se separa la fase acuosa y se lava con 20 ml más de hexano, desechándose la fase hexánica. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo 3 veces; los extractos orgánicos se juntan, se lavan con 10 ml de solución saturada de Bicarbonato de sodio y luego con 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 4.123 g (77%) de XII

crudo, como un líquido viscoso. Cuando se emplea como materia prima XI purificado por cromatografía en columna, el rendimiento de XII es de 93 %.

IR: 3420 (f, a), 1545 (f), 1365 (f), 1025-1080 (a).

ACETATO DEL ETILENCETAL DEL 4-OXO-6-METIL-2-NITRO-2-CETOXIMETIL-HEPTAN-1-OL (XIII).

A 97 mg (0.369 mmol) de XII se le adicionan 2 ml de piridina, seguidos de 2 ml de anhidridrido acético. Se deja reposar la solución obtenida durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se evapora la piridina y el anhidrido acético residual con ayuda de la bomba de vacío. El residuo se disuelve en 20 ml de cloroformo, se lava con 10 ml de solución saturada de Bicarbonato de sodio y con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disovente. Se obtienen 92 mg de producto crudo, el cual se purifica por CCP (Benceno:Cloroformo:Acetato de etilo 4:4:1) dando 70 mg (55%) del diacetato XIII puro, como un líquido viscoso.

IR: 1740 (f), 1550 (f), 1360 (f), 1220 (f).

RMP : 0.91 (d, J = 6, 6 H); 1.40 (d, J = 6, 2 H);
($CDCl_3$) 1.50-1.90 (complejo, 1 H); 2.04 (s, 6 H);
2.48 (s, 2 H); 3.84 (s, 4 H); 4.47 (s, 4 H).

2.- Obtención de 3-HIDROXIMETIL-5-ISOBUTIL-FURANO (XIV).

PROCEDIMIENTO A.

En un matraz redondo de 200 ml, provisto de refrigerante y agitador magnético, se disuelven 206 mg (0.783 mmol) del diol XII crudo, en 24 ml de THF. Se adicionan 14 ml de ácido sulfúrico 0.3 N y 14 gotas de ácido acético glacial. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se calienta a 50°C. Se agita 6 horas a esa temperatura, se enfría a 20°C y se adicionan con cuidado 80 ml de solución saturada de Bicarbonato de sodio; se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y en seguida se evapora el THF en el Rotavapor, cuidando que la temperatura de la solución no pase de 40°C. La fase acuosa se extrae con 3 porciones de 20 ml c/u de hexano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 69 mg (57 %) del alcohol XIV puro como un líquido incoloro, que destila a 60°C a 4 mm Hg.

IR: 3340 (f, a), 1550 (f), 1380 y 1365 (m), 1130 (f), 1015 (f).

RMP : 0.93 (d, J = 6, 6 H); 1.89 (s, 1 H, desap. c/D_2O);
($CDCl_3$) 1.98 (complejo, 1 H); 2.48 (d, J = 7, 2 H);
4.35 (s, 2 H); 6.11 (s, 1 H); 7.38 (s, 1 H).

PROCEDIMIENTO B.

Se disuelven 111 mg (0.422 mmol) del diol XII en 20 ml de agua; se adicionan 5 ml de ácido sulfúrico 0.3 N y 15 ml de hexano. Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 6 h a esa temperatura. Se enfría a continuación a 20°C y se adicionan 10 ml de solución saturada de Bicarbonato de sodio. Se agita 1 h a temperatura ambiente, se separa la fase hexánica y la fase acuosa se extrae con 2 porciones de 20 ml c/u de hexano. Las fases hexánicas combinadas se lavan con 15 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 23 mg (35%) del furano XIV, algo más impuro que el obtenido por el Procedimiento A.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE MEXICO

PROCEDIMIENTO C.

QUIMICA
D. E. P.

Se disuelven 107 mg (0.417 mmol) del diol XII en 20 ml de agua; se adicionan 5 ml de ácido sulfúrico 0.3 N, 48 mg (0.5 mmol) de Acido sulfámico y 15 ml de hexano. La mezcla se agita durante 6 h a 50-55°C, se enfría a 20°C y se adicionan con cuidado 2 g de Bicarbonato de sodio; se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. Se separa la fase hexánica y la fase acuosa se extrae con 2 porciones de 15 ml c/u de hexano. Las fases hexánicas combinadas se trabajan de la misma forma que en el Procedimiento B. Se obtienen 46 mg (73%) del furano XIV, algo más impuro que el obtenido por el método B.

PROCEDIMIENTO D.

Se disuelven 107 mg (0.417 mmol) del diol XII en 16 ml de agua y se añaden 4 ml de ácido acético glacial. Se deja reposar durante 60 h a temperatura ambiente, se añaden 80 ml más de agua y luego, con precaución, 12 g de $NaHCO_3$. Se adicionan 40 ml de hexano, se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, se separa la fase hexánica y la acuosa se extrae con 2 porciones de 20 ml c/u de hexano. Las fases hexánicas combinadas se trabajan como en los casos anteriores. Se obtienen 45 mg (72 %) del furano XIV en un grado de pureza similar al del producto del Procedimiento C.

Intento de aislamiento de un intermediario de reacción.

A una solución de 145 mg (0.551 mmol) del diol XII en 17 ml de THF, se adicionan 10 ml de ácido sulfúrico0.3 N y 10 gotas de ácido acético glacial. Se agita 24 h a temperatura ambiente y luego 6 h más a 50-55°C. Se enfría la mezcla y se evapora el THF en el Rotavapor, cuidando que la temperatura de la solución no pase de 30°C. Se adicionan 15 ml de agua y se extrae la solución con 3 porciones de 15 ml c/u de hexano. Las fases orgánicas se lavan con 15 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 30 mg (35 %) del furano XIV.

La fase acuosa se extrae con 3 porciones de 15 ml c/u

de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 34 mg de un líquido viscoso amarillento que se oscurece rápidamente. Esta sustancia, examinada por CCF (Benceno:Cloroformo: Acetato de Etilo 4:4:1, 4 veces) tiene Rf algo menor que el cetal XII y desde luego, mucho menor que XIV.

IR: 3350 (f, a), 1600 (residual), 1010 (f).

RMP : no hay señales entre 4.5 y 10.
($CDCl_3$)

El supuesto intermediario se disuelve en 15 ml de agua, se adicionan 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 15 ml de hexano. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina de la fase hexánica muestra la aparición de trazas del furano XIV, además de otros productos no identificados.

3.- Obtención de (±) BILOBANONA.

3-FORMIL-ISOBUTIL-FURANO (XV). a) Empleando MnO_2*.

Una suspensión de 30 g de pasta de Dióxido de Manganeso (45 % de sólidos) en 125 ml de benceno, se somete a reflujo con trampa de Dean-Stark durante 10 h, para eliminar el agua.

Después de enfriar la suspensión a temperatura ambiente, se añaden 1.078 g (7 mmol) del alcohol XIV disueltos en 10 ml de benceno. Se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se filtra a través de un embudo de vidrio poroso, se lava el residuo con 20 ml de cloroformo y evapora el disolvente de las soluciones orgánicas combinadas. Se obtienen 446 mg (42 %) del aldehido XV puro.

IR: 3105 (d), 2725 (d), 1685 (f), 1540 (m), 1465 (m), 1409 (d), 1385 y 1367 (d), 1130 (f).

RMP : 0.96 (d, J = 7, 6 H); 2.00 (complejo, 1 H);
(CCl_4) 2.52 (d, J = 7, 2 H); 6.42 (s, 1 H);
7.98 (s, 1 H); 9.97 (s, 1 H).

b) Oxidación con Clorocromato de Piridinio.

A una suspensión agitada de 124 mg (0.575 mmol) de Clorocromato de Piridinio en 2.5 ml de Cloruro de metileno seco (destilado de P_2O_5), se adiciona rápidamente una solución de 55 mg (0.357 mmol) de XIV en 6 ml de Cloruro de metileno. Después de 90 min de agitación en condiciones anhidras, se adicionan 10 ml de éter, se decanta la solución y el residuo se lava con 10 ml más de éter. Las soluciones etéreas combinadas se filtran a través de una columna de 2 g de Florisil y se evapora el disolvente, obteniéndose 30 mg de una mezcla compleja de compuestos.

c) Oxidación con Clorocromato de Piridinio y Acetato de Sodio.

A una suspensión agitada de 84 mg (0.39 mmol) de Clorocromato de piridinio y 21 mg (0.26 mmol) de Acetato de sodio anhidro en polvo, en 1 ml de Cloruro de metileno seco, se adiciona rápidamente una solución de 40 mg (0.26 mmol) del alcohol XIV en 1 ml de CH_2Cl_2. Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, se adicionan 2 ml de éter y se decanta el líquido. El residuo se lava con 3 porciones de 1 ml c/u de éter. Las soluciones etéreas combinadas se filtran a través de una columna de 2 g de Florisil y se evapora el disolvente. Se obtienen 13 mg (33 %) del aldehido XV impuro.

d) Oxidación con el Reactivo de Collins.

En un matraz de 100 ml, provisto de agitador magnético y tubo protector de humedad, se prepara una solución de 3.211 g (40.56 mmol) de piridina seca, en 52 ml de cloruro de metileno seco. A esta solución se añaden, con agitación, 2.028 g (20.28 mmol) de Trióxido de cromo (secado a vacío sobre P_2O_5). Se agita 15 min a temperatura ambiente, en condiciones anhidras. En seguida se adicionan a la solución del reactivo oxidante, 520 mg (3.38 mmol) del alcohol XIV, disueltos en 5 ml de Cloruro de metileno seco. Después de 15 min más de agitación a temperatura ambiente, se deja reposar 5 min, se decan

ta el líquido y el residuo sólido se lava con 78 ml de éter. Se mezclan las dos soluciones y se filtran a través de un poco de algodón. La solución obtenida se lava sucesivamente con 3 porciones de 30 ml c/u de hidróxido de sodio al 5 %, 3 porciones de 30 ml c/u de ácido clorhídrico al 5 %, 30 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5 % y 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 310 mg (60%) del aldehido XV puro.

3-(3-OXO-TRANS-PENT-1-ENIL)-5-ISOBUTIL-FURANO (XVII).

A) El Furfural como compuesto modelo: obtención de 1-(2-FURIL)PENT-EN-3-ONA (XVIII).

a) Vía Hidróxido de Sodio acuoso.

A una mezcla agitada de 19.25 g (0.2 mol) de Furfural, 31 g (0.43 mol) de Butanona y 150 ml de agua, enfriada a 10°C, se adicionan 5.06 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 33 %. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se agrega solución de ácido sulfúrico al 10 % hasta que la mezcla tenga un pH entre 3 y 4 (aproximadamente 20 ml). De las dos capas que se forman, se separa la fase orgánica inferior, la cual se destila a presión reducida. La fracción que destila a 91-93°C/4 mm Hg proporciona 21 g (70 %) de una mezcla aproximadamente 1:1 de

XVIII y de 4-(2-FURIL)-3-METIL-BUT-3-ENONA (XIX).

RMP : además de las señales correspondientes a XVIII, (CCl_4) que se describen más adelante, se observa una señal en 2.11 (s) y otra en 2.37 (s).

b) Vía Enolato Cinético.

En un matraz de 50 ml y 3 bocas, equipado con agitador magnético, entrada de Nitrógeno, tubo protector de humedad y una goma para inyectar, se colocan 2 ml de THF seco (recién destilado de $LiAlH_4$). Se enfría a -78°C y se inyectan 2.15 ml (4.69 mmol) de n-Butil-litio al 20 % en hexano. En seguida se inyectan 458 mg (4.53 mmol) de Di-isopropilamina en 1 ml de THF. Se agita 10 min a -78°C y a continuación se inyecta lentamente una solución de 262 mg (3.63 mmol) de Butanona en 1 ml de THF. Después de agitar 10 min más, se inyecta una solución de 347 mg (3.62 mmol) de Furfural en 1 ml de THF. Después de 15 min adicionales de agitación a -78°C, se retira el baño de enfriamiento y se agrega de una vez (con cuidado) una mezcla de 565 mg de ácido acético, 3 ml de éter y 3 ml de agua. Se evapora el material orgánico volátil en el Rotavapor, evitando temperaturas mayores de 30°C. La fase acuosa se diluye con agua y se extrae con éter. La fase etérea se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente,

obteniéndose 511 mg de un líquido viscoso.

Este residuo se disuelve en 20 ml de THF, se adicionan 2 g de Alúmina Fluka 507 C, se calienta a 50°C y se agita durante 24 h a 50-55°C. Después de este tiempo se filtra la solución, se lava la Alúmina con 10 ml de THF y se evapora el disolvente. Se obtienen 404 mg de producto crudo, el cual se purifica por CCP (Hexano:Acetato de etilo 19:1, 2 veces). Se obtienen 343 mg (63 %) de la enona XVIII.

IR: 3110 (d), 1665 (f), 1615 (f), 1550 (f), 1485 (f).

RMP : 1.16 (t, J = 7, 3 H); 2.62 (c, J = 7, 2 H);
($CDCl_3$) 6.52 (dd, J = 4 y 2, 1 H); 6.72 (d, J = 4, 1 H);
7.41 (d, J = 17, 1 H); 6.69 (d, J = 17, 1 H);
7.57 (d, J = 2, 1 H).

c) Vía Hörner-Emmons.

En un matraz de 50 ml con agitador magnético y tubo protector de humedad, se prepara una suspensión de 144 mg (3 mmol) de Hidruro de sodio en suspensión al 50 % en aceite, en 6 ml de 1,2-Dimetoxietano secc. Se enfría a 20°C y se adicionan gota a gota 624 mg (3 mmol) de 2-OXO-BUTIL-FOSFONATO DE DIETILO (XXI). Se agita 1 h a temperatura ambiente, hasta que cesa el desprendimiento de gas. A la solución amarilla obtenida, mantenida a menos de 25°C, se adicionan, gota a gota, 288 mg (3 mmol) de Furfural. Durante la adición aparece un precipitado gomoso. Se agita 1 h a temperatura ambiente y se

calienta a reflujo durante 30 min. Luego se enfría la mezcla, se diluye con 60 ml de agua y se extrae con éter. La fase etérea se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por CCP (Hexano:Acetato de etilo 19:1). Se obtienen 375 mg (60 %) de la enona XVIII.

1-BROMO-2-BUTANONA.

A una mezcla de 48 g (0.66 mol) de Butanona con 1000 ml de Metanol, se añaden de una vez, 106.6 g (0.66 mol) de Bromo. Después de 1 h a temperatura ambiente, se adicionan 350 ml de agua y se agita 2 h más a temperatura ambiente. Se adicionan poco a poco, con precaución, 80 g de Bicarbonato de sodio y se destila el metanol a presión atmosférica. El residuo se extrae con 4 porciones de 100 ml c/u de cloruro de metileno. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se destila el disolvente a presión atmosférica y el residuo se destila a presión reducida, empleando una columna Vigreaux de 2 x 50 cm. A una presión de 28 mm Hg se recogen las fracciones siguientes:

I.- Entre 54 y 63°C se obtienen 24.6 g (24.4 %) de una mezcla que contiene principalmente 3-Bromo-2-butanona.

II.- Entre 63 y 67°C, 17.2 g (17 %) de 1-Bromo-2-butanona ligeramente impura.

III.- A 67°C, 21.6 g (21.4 %) de 1-Bromo-2-butanona pura.

RMP : 1.06 (t, J = 7, 3 H); 2.68 (c, J = 7, 2 H);
(CCl_4) 3.87 (s, 2 H).

2-OXO-BUTIL-FOSFONATO DE DIETILO (XXI).

A 28 g (0.184 mol) de 1-Bromo-2-butanona, en condiciones anhidras y precalentada a 120°C, se adicionan gota a gota y con agitación, durante 1 h aproximadamente, 30.6 g (0.184 mol) de Fosfito de trietilo (destilado de sodio), destilando simultáneamente el bromuro de etilo que se va formando. Se agita la mezcla 3 h más a 120°C, recogiéndose en total 18 g de bromuro de etilo. El residuo se somete a destilación fraccionada a presión reducida, recogiéndose la fracción que destila a 110-112°C a 3.2 mm Hg. Se obtienen 27.2 g (85.8%).

RMP : 1.02 (t, J = 7, 3 H); 1.33 (t, J = 7, 6 H);
(CCl_4) 2.60 (c, J = 7, 2 H); 2.98 (d, J = 23, 2 H);
4.08 (5 señales = 2 c sobrepuestos, J = 7, 4 H).

B) Obtención de XVII.

a) Vía Enolato Cinético.

En un matraz de 3 bocas y 50 ml. con agitador magnético, entrada para nitrógeno, tubo protector de humedad y goma para inyectar, se ponen 1.5 ml de THF seco. Se enfría a -78°C

y se inyectan 2.46 ml (3.84 mmol) de una solución de n-Butil litio en hexano (99.2 mg/ml). En seguida se inyectan 388 mg (3.84 mmol) de Di-isopropilamina. Después de agitar 10 min a -78°C, se inyecta lentamente una solución de 208 mg (2.89 mmol) de Butanona en 1 ml de THF. Se agita 10 min más a -78° C y se inyecta una solución de 440 mg (2.89 mmol) del aldehido XV en 1 ml de THF. Se agita 15 min más a -78°C, se retira el baño de hielo seco/acetona y se agrega con precaución una mezcla de 463 mg de ácido acetico glacial, 2.5 ml de éter y 2.5 ml de agua. Se evapora el disolvente orgánico en el Rotavapor (sin calentar arriba de 30°C) y la fase acuosa se extrae con éter (3 porciones de 15 ml c/u). Las fases etéreas combinadas se lavan con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan son sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 613 mg del cetol XX crudo.

La purificación de 55 mg de este cetol por CCP (Hexano/Acetato de etilo 17:3) proporciona 30 mg del compuesto XX puro. El rendimiento para esta etapa corresponde al 51.6 %.

IR : 3400 (f, a), 1710 (f).

RMP : 0.94 (d, J = 7, 6 H); 1.07 (t, J = 7, 3 H);
($CDCl_3$) 1.96 (complejo, 1 H); 2.46 (d, J = 6, 2 H);
2.48 (c, J = 7, 2 H); 2.85 (d, J = 7, 2 H);
3.25 (ancha, 1 H, desaparece con D_2O); 5.14 (t ancho, J = 6, 1 H); 6.07 (s, 1 H); 7.34 (s, 1 H).

A 558 mg del cetol crudo, disueltos en 24 ml de THF, se añaden 2 g de Alúmina Fluka 507C. Se agita 24 h a temperatura ambiente y luego 18 h a 50°C. La Alúmina se filtra y se lava con 20 ml de éter. Se evapora el disolvente, obteniéndose 453 mg del producto crudo, el cual se purifica parcialmente por filtración rápida a través de una columna de 5 g de Florisil (Hexano:Acetato de etilo 19:1). Se obtienen 352 mg de producto, el cual, de acuerdo a su espectro de RMP, es una mezcla aproximadamente 1:1 del producto deseado (XVII) y el aldehido XV sin reaccionar. El rendimiento de XVII, calculado con estos datos, es de 176 mg (32 %).

b) Vía Hörner-Emmons.

En un matraz de 25 ml y 2 bocas, provisto de agitador magnético y tubo protector de humedad, se prepara una suspensión de 30.7 mg (0.64 mmol) de Hidruro de sodio (suspensión al 50 % en aceite) en 1.5 ml de 1,2-Dimetoxietano seco. Manteniendo la temperatura a 20-25°C se añaden, gota a gota, 133 mg (0.64 mmol) del fosfonato XXI (reacción exotérmica). Se agita 1 h a temperatura ambiente, hasta que cesa el desprendimiento de Hidrógeno. A la solución amarilla obtenida, mantenida a menos de 25°C, se añaden gota a gota 97 mg (0.64 mmol) del aldehido XV, disueltos en 1 ml de 1,2-Dimetoxietano. Se agita 1 h más a temperatura ambiente y luego se refluye durante 30 min. La mezcla de reacción se enfría a 20°C y

se diluye con 30 ml de agua. Se extrae con 3 porciones de 15 ml cada una de éter y las fases etéreas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente y el residuo se purifica por CCP (Hexano:Acetato de etilo 19:1, 2 veces). Se obtienen 116 mg (88%) de la enona XVII pura.

IR : 3110 (d), 1690 (m), 1660 (m), 1625 (m), 1605 (m), 1540 (m), 1465 (m), 975 (f).

RMP : 0.96 (d, J = 7, 6 H); 1.10 (t, J = 7, 3 H);
(CCl_4) 1.99 (complejo, 1 H); 2.48 (d, J = 7, 2 H); 2.55 (c, J = 7, 2 H); 6.28 (s, 1 H); 6.41 (d, J = 17, 1 H); 7.43 (d, J = 17, 1 H); 7.63 (s, 1 H).

(±) 2-METIL-5-(5'-ISOBUTIL-3'-FURIL)-CICLOHEX-2-EN-1-ONA (BILOBANONA, VI).

A) Intentos de obtención del compuesto modelo 3-(2'-FURIL)-5-OXO-HEPTANAL (XXII).

a) Con DI-[(Z)-2-ETOXIVINIL] CUPRATO DE LITIO.

Se disuelven 758 mg (5.02 mmol) de (Z)-1-BROMO-2-ETOXIETILENO en 2 ml de éter anhidro. Esta solución, mantenida en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno se enfría a -78°C, se trata con 2.57 ml (5.53 mmol) de solución de n-Butillitio en hexano (99.2 mg/ml) y se agita 24 h a -78°C. A continuación, se adiciona durante 5 min, una solución prepa-

rada con 480 mg (2.52 mmol) de Yoduro cuproso, 626 mg (10.06 mmol) de Sulfuro de metilo y 5 ml de THF seco. Se agita una hora a -78°C y se adiciona una solución de 343 mg (2.287 mmol) de la enona XVIII en 5 ml de THF seco, durante 10 min. Se agita 1 h más a -78°C, se calienta la mezcla de reacción a -40° C durante 30 min y se adicionan 10 ml de solución de cloruro de amonio al 20 %. Se evapora el disolvente orgánico en el Rotavapor y la fase acuosa se extrae con éter. La fase etérea se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente y el residuo se somete a CCP (Hexano:Acetato de etilo 9:1). Se recuperan 200 mg (58 %) de la enona XVIII.

b) Con ETER ETIL-VINILICO Y TETRACLORURO DE ESTAÑO.

A una solución, protegida de la humedad, de 521 mg (2 mmol) de Tetracloruro de estaño en 8 ml de Cloruro de metileno seco (destilado de P_2O_5), con agitación y bajo atmósfera de N_2, se adiciona a temperatura ambiente una solución de 300 mg (2 mmol) de la mezcla 1:1 de XVIII y XIX en 3 ml de Cloruro de metileno seco. Después de 3 min, se adiciona una solución de 144 mg (2 mmol) de Eter etil-vinílico en 3 ml de Cloruro de metileno. Se agita 15 h a temperatura ambiente, se adiciona una solución de 700 mg de Carbonato de potasio en 15 ml de agua y se agita 1 h. Se toma una pequeña cantidad de la fase orgánica y se examina por CCF (Hexano:Acetato de etilo 19:1). Se observa que la materia prima no ha reaccionado en forma apreciable.

c) Con ETER ETIL-VINILICO a temperatura elevada.

En un tubo de vidrio de 20 cm de largo, 8 mm de diámetro interno y pared de 3 mm de grueso, cerrado por un extremo, se colocan 450 mg (3 mmol) de la mezcla 1:1 de XVIII y XIX, 10 mg de Hidroquinona y 720 mg (10 mmol) de Eter etil-vinílico recién destilado. Se sella el tubo y se calienta a 200-210°C durante 36 h, se enfría y se abre. Después de evaporar el exceso de éter, el residuo (580 mg) se somete a CCP (Hexano:Cloroformo 8:2, 5 veces). Se aíslan 4 fracciones, que son las siguientes en orden de polaridad creciente:

1) 29 mg de un líquido viscoso. IR : 1670 (f).

2) 34 mg de un líquido viscoso. IR : 1690 (f).

3) 58 mg también de un líquido viscoso. IR : 1690 (f).

4) 90 mg, líquido viscoso, con las siguientes características espectroscópicas:

IR: 3110 (d), 2970-2850 (f, varias bandas), 1705 (f), 1660 (m), 1645 (m), 1490 (m), 1105 (m), 1005 (m), 930 (m), 800 (m), 730 (f).

RMP : ver Figura 1
($CDCl_3$)

MASAS:	m/e	% del pico base
$M^{+\bullet}$:	222	43
	193	7
	176	7
	165	5
	151	100
	125	50
	109	6
	95	13
	81	7
	77	6
	67	7
	57	40

Las fracciones 1, 2 y 3 juntas (121 mg, 18.2 %) se disuelven en 15 ml de THF, y se añaden 9 ml de ácido sulfúrico acuoso al 5 %. Se calienta a 50°C durante 2 h, se enfría y se adicionan 20 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. Se evapora el THF en el Rotavapor, se extrae la fase acuosa con 3 porciones de 20 ml c/u de éter. Las fases etéreas combinadas se lavan con 15 ml de solución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 81 mg (80 %) de un líquido viscoso, que es una mezcla de 2 aldehidos.

IR: 1710 (f, algo ancho), 2700 (d).

RMP : 0-6 (conjunto complejo de señales); 6.07 (com-
($CDCl_3$) plejo, 1 H); 6.34 (complejo, 1 H); 7.40 (complejo, 1 H); 9.76 (t, J = 2, 1/3 H); 9.86 (t, J = 2, 2/3 H).

B) Obtención de (±) Bilobanona.

a) 2-METIL-3-METOXI-5-(5'-ISOBUTIL-3'-FURIL)-CICLOHEX--2-EN-1-ONA (XXIV).

En un matraz redondo, de 2 bocas y 25 ml provisto de refrigerante para reflujo, agitador magnético y tubo protector de humedad, se colocan 18 mg (0.78 mmol) de Sodio limpio. Se añaden 0.3 ml de Etanol seco (destilado de Magnesio) y, cuando haya reaccionado todo el sodio, se adicionan 133 mg (0.827 mmol) de Malonato de dietilo, seguidos de 164 mg (0.796 mmol) de la enona XVII, disueltos en 0.3 ml de etanol seco.

Se calienta a ebullición y se mantiene el reflujo durante 2 y media h. A continuación, y sin enfriar, se añade una solución de 98 mg de Hidróxido de potasio en 0.5 ml de agua; se mantiene el reflujo durante 6 h más. Aún caliente la solución, se neutraliza a pH 6-7 con solución de ácido clorhídrico al 10 % (aprox. 0.45 ml), se destapa el matraz para que se evapore todo el etanol y se vuelve a neutralizar a pH 6-7 con más ácido clorhídrico al 10 %. Se hierve la solución durante 10 min y en seguida se acidula a pH 2-3 con unas gotas

de ácido clorhídrico al 10 %. Se mantiene la ebullición durante 10 min más. Se enfría la solución y se extrae con 3 porciones de 15 ml c/u de éter. La solución etérea obtenida se lava con 15 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación se le adiciona una solución de 202 mg (4.8 mmol) de Diazometano en 20 ml de éter y se deja 20 h en el refrigerador.

Se adicionan con precaución unas gotas de ácido acético glacial para destruír el exceso de Diazometano, se lava la solución etérea con 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se somete a CCP (Hexano:Acetato de etilo 19:1), obteniéndose 107 mg (51.5 %) del éter XXIV puro, el cual es un sólido que después de ser recristalizado de metanol/agua, presenta un punto de fusión de 90-91°C.

IR : 1600 (f), 1233 (f), 1115 (f).

RMP : 0.93 (d, J = 7, 6 H); 1.72 (s, 3 H); 1.97 (complejo, 1 H); 2.3-2.9 (complejo, 6 H); 3.2 (complejo, 1 H); 3.89 (s, 3 H); 6.01 (s, 1 H); 7.24 (s, 1 H).
($CDCl_3$)

b) (±) BILOBANONA.

En un matraz de 25 ml y 2 bocas, provisto de agitador magnético y tubo protector de humedad, se colocan 6.2 mg (0.163 mmol) de $LiAlH_4$ y 0.5 ml de éter seco. En seguida se añade, gota a gota, de manera que se mantenga un reflujo suave, una solución de 82 mg (0.313 mmol) del éter XXIV en 3 ml de éter seco. Se agita 1 h a temperatura ambiente y a continuación se agrega con cuidado una gota de agua. Se adicionan 2 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10 % y se agita vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con 20 ml de éter, se separa la fase acuosa y se extrae con 20 ml más de éter. Las fases etéreas combinadas se lavan con 15 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por CCP (Hexano:Acetato de etilo 19:1, 2 veces), obteniéndose 47 mg (65 %) de (±) Bilobanona, idéntica en su comportamiento en CCF a una muestra de Bilobanona auténtica, suministrada por el Profesor Büchi.

IR : 1670 (f), 1610 (d), 1550 (m). (Cloroformo)

UV (EtOH) : λ_{max}: 227 nm, ε = 9200.

RMP (CCl_4) : 0.94 (d, J = 7, 6 H); 1.77 (s ancho, 3 H); 1.95 (complejo, 1 H); 2.28-2.80 (g. de señales, 6 H); 3.18 (complejo, 1 H); 5.91 (s, 1 H); 6.73 (ancha, 1 H); 7.13 (s, 1 H).

C O N C L U S I O N E S

1.- Se confirma la posibilidad de sintetizar furanos sustituídos empleando un β-nitro-γ-hidroxicetal como precursor del anillo aromático. Este es un caso particular de un esquema general propuesto para la formación de furanos, en el cual se aprovecha por un lado la versatilidad que ofrece el grupo nitro para la formación de enlaces carbono-carbono, en la síntesis del precursor, y por otro su capacidad para ser eliminado durante el proceso de aromatización.

2.- Se estudian diferentes condiciones de reacción para la conversión al anillo furánico, que ofrecen alternativas experimentales adaptables a la escala del experimento y a la estabilidad del producto esperado. Todas ellas implican condiciones suaves de acidez y basicidad.

3.- Los datos experimentales disponibles sugieren que la transformación del precursor en el anillo aromático ocurre en dos etapas bien definidas. Sin embargo, la elucidación del o los mecanismos de reacción involucrados requiere de un estudio más profundo.

4.- Para evaluar las posibilidades sintéticas de este método nuevo para la síntesis del anillo furánico, se llevó a cabo, con resultados satisfactorios, la síntesis total de la Bilobanona, un compuesto de origen natural que contiene en su estructura un anillo furánico con dos sustituyentes alquílicos de cierta complejidad.

B I B L I O G R A F I A

1.- K. Inomata et al
Heterocycles 12, 1467 (1979).

2.- K. Inomata, M. Sumita & H. Kotake
Chem. Letters 709 (1979).

3.- P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis & T.F. Weingartner
Tetrahedron Letters 2371 (1978).

4.- G.P. Pollini, A. Barco & G. de Giuli
Synthesis 44 (1972).

5.- S. Ferriño; "Nuevas reacciones de cianhidrinas protegidas, con olefinas electrofílicas". Tesis profesional. U. N. A. M., 1974.

6.- H. H. Baer y L. Urbas, en "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups" R. Feuer Ed., Interscience Publishers, New York, 1970. Parte II, Capítulo 3.

7.- S. Pérez Casas; "Aplicaciones sintéticas de los Gamma-cetal nitrocompuestos". Tesis profesional. U. N. A. M., 1977.

8.- N. Kornblum
Angew. Chem. Intl. Ed. 14, 734 (1975).

9.- a) T. Kariyone et al
Yakugaku Zasshi 78, 1152 (1958); C. A. 53, 5221c (1959).
b) H. Kimura et al
Yakugaku Zasshi 88, 562 (1968); C. A. 69, 59425v (1968).

10.- G. Büchi & H. Wüest
J. Org. Chem. 34, 857 (1969).

11.- Ver por ejemplo a N. Kornblum en Organic Reactions 12 Capítulo 3.

12.- V. M. Vanderbilt & H. B. Hass
Ind. Eng. Chem. 32, 34 (1940).

13.- a) E.F. Pratt & J. F. Van de Castle
J. Org. Chem. 26, 2973 (1961).
b) I. M. Goldman
J. Org. Chem. 34, 1979 (1969).

14.- E. J. Corey & J. W. Suggs
Tetrahedron Letters 2647 (1975).

15.- R. Ratcliffe & R. Rodehorst
J. Org. Chem. 35, 4000 (1970).

16.- a) J. D. Gettler & L. P. Hammett
J. Am. Chem. Soc. 65, 1824 (1943)
b) G. J. Leuck & L. Cejka
Org. Syn. Coll. Vol. 1, 283 (1944).

17.- a) O. S. Park, Y. Grillasca, G. A. García & L. Maldonado
Synthetic Communicatins 7, 345 (1977).
b) O. S. Park; "Síntesis totales de algunos sesquiterpenos". Tesis doctoral. U. N. A. M., 1975.
c) S. A. Ferriño; "Nuevas aplicaciones del método del enolato cinético para la síntesis de terpenoides". Tesis de Maestría. U. N. A. M., 1977.

18.- W. S. Wadsworth & W. D. Emmons
J. Am. Che. Soc. 83, 1733 (1961).

19.- B. A. Arbuzov & V. S. Vinogradova
Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk 54 (1957); C. A. 51, 10365h (1957).

20.- M. Gaudry

Tetrahedron 26, 5611 (1970).

21.- a) K. S. Y. Lau & M. Schlosser

J. Org. Chem. 43, 1595 (1978).

b) R. H. Wollenberg, K. F. Albizati & R. Peries

J. Am. Chem. Soc. 99, 7365 (1977).

22.- a) K. Narasaka et al

Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 779 (1976).

b) E. Kitazawa et al

Chemistry Letters 569 (1975)

c) T. Mukaiyama et al

J. Am. Chem. Soc. 96, 7503 (1974).

23.- R.I. Longley Jr. & W. S. Emerson

J. Am. Chem. Soc. 72, 3079 (1950).

24.- R. L. Shriner & H. R. Todd

Org. Syn. Coll. Vol. 2, 200 (1943).

25.- W. F. Gannon & H. O. House

Org. Syn. 40, 14 (1960).

Esta Tesis se imprimió en Julio de 1980 empleando el sistema de reproducción Foto-Offset; en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av. Colonia del Valle No. 535, (Esq. Adolfo Prieto), Tels. 523-21-05 y 523-03-33 México 12, D. F.