



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ESTUDIOS TENDIENTES A LA SINTESIS
TOTAL DE PARVIFOLINA**

T E S I S

Que para obtener el grado de:
MAESTRO EN CIENCIAS

(Química Orgánica)

p r e s e n t a

SILVIA ELENA BERRONES BRIONES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A FIDENCIO Y SILVITA

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: DR. ALFONSO ROMO DE VIVAR.
VOCAL: DR. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.
SECRETARIO: DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.
SUPLENTE: DR. EDUARDO DIAZ TORRES.
SUPLENTE: DR. CARLOS RIUS ALONSO.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

**INSTITUTO DE QUIMICA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

SUSTENTANTE: SILVIA ELENA BERRONES BRIONES.
ASESOR DEL TEMA: DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES.

I N D I C E

	pag.
1.- INTRODUCCION	1
2.- DISCUSION	4
3.- PARTE EXPERIMENTAL	32
4.- CONCLUSIONES	55
5.- BIBLIOGRAFIA	56

ESTUDIOS TENDIENTES A LA SINTESIS TOTAL DE PARVIFOLINA

La Parvifolina es un sesquiterpeno bicíclico encontrado - tanto en la Coreopsis parvifolia¹, la Perezia carpholepis como en la Perezia alamani variedad oolepis².

La materia prima inicial utilizada fué el 5-amino-o-cresol la cual mediante las reacciones necesarias produjo el derivado bromado A el cual mediante una reacción de acoplamiento entre éste y el enolato de estaño de la acetona se obtuvo B con un rendimiento del 96%, que resultó ser superior al indicado³ para un sustrato semejante. En seguida se desprotegió el aldehído y se probó la técnica de Mc Murry⁴ para el acoplamiento reductivo de carbonilos y así llegar a la Parvifolina, pero solo se obtuvo el intermediario pinacólico C en muy bajo rendimiento. Debido a esto se utilizó nuevamente el intermediario A para ahora acoplarlo con acrilato de metilo que después de hidrogenar su doble ligadura, compuesto D, someterlo a las condiciones de condensación aldólica de Mukaiyama⁵ con lo cual se obtuvo E, de esta forma se observó una marcada preferencia de ciclización hacia el anillo aromático.

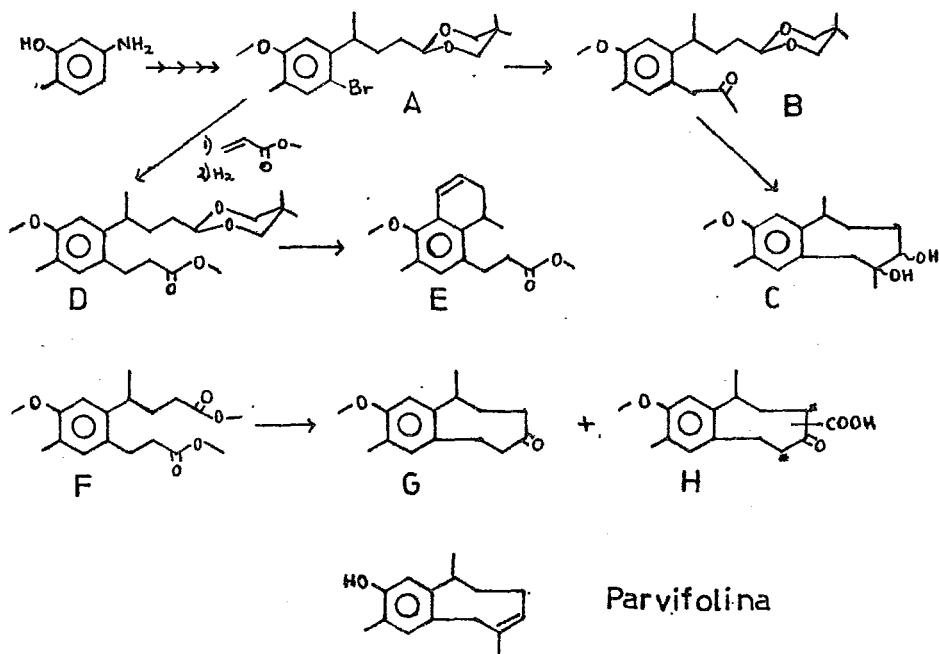
Por último se intentó llegar a nuestro objetivo transformando D al diéster F para después someterlo a las condiciones de ciclización de Dieckmann⁶ y así obtener el esqueleto básico de la Parvifolina, de esta forma se obtuvieron: la cetona des carboxilada G y el cetoácido H, cuyas estructuras podrían servir como sintones avanzados para la preparación de la Parvifolina.

INTENDED STUDIES TO THE TOTAL SYNTHESIS OF PARVIFOLINE

The Parvifoline is a bicyclic sesquiterpene, that was isolated from the roots of Coreopsis parvifolia¹, Perezia carpholepis and Perezia alamani var. colepis².

The starting material used was the 5-amino-o-cresol, this compound was transformed to the aryl bromide A, which after an acetylation by acetyltributyltin was found to give the arylacetone B in 96%, this yield was better than the reported³ - for a similar substrate. After that was hydrolyzed the aldehyde protective group, to prove the intramolecular reductive coupling⁴ of carbonyls, and by this way obtain the Parvifoline, - but we isolated the pinacolic intermediate C only, with a poor yield. For this reason was used one more time the compound A, now for the vinylic substitution of methyl acrylate, after that was hydrogenated the double bond, to produce D. This compound with the Mukaiyama⁵ conditions produced E. It was observed a marked preference to couple to the aromatic ring.

The last intent to obtain the Parvifoline, was, first transform D to the diester F, and then with the Dieckmann⁶ reaction obtain the Parvifoline basic skeleton, by this way, we isolated two compounds: the ketone G, and the ketoacid H, whose skeleton would serve like a synthon to obtain Parvifoline.



- 1.- Bohlmann et al., Chem. Ber., 110, 468 (1977).
- 2.- P. J. Nathan et al., Phytochemistry, 21, 1129 (1982).
- 3.- T. Migita et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 242 (1984).
- 4.- J. E. McMurry J. Org. Chem., 41, 896 (1976).
- 5.- T. Mukaiyama. J. Am. Chem. Soc., 96, 7503 (1974).
- 6.- W. L. Meyer, J. Org. Chem. 30, 181 (1965).

I N T R O D U C C I O N

El estudio de posibles rutas que lleven a la obtención de determinados compuestos naturales, es una de las áreas más importantes en la Síntesis Orgánica.

En el caso de la Parvifolina los estudios realizados a la fecha se refieren únicamente a su aislamiento de diferentes plantas.

Así, en 1977, investigadores alemanes¹ informaron la identificación de la Parvifolina como uno de los constituyentes de la Coreopsis parvifolia. Por otra parte, en 1982, en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de Morelia² se estudió la raíz de la Perezia Carpholepis y entre sus constituyentes se encontró el monoisovalerato de curcuquinol, la parvifolina y la perezona.

En el mismo Instituto se estudiaron las raíces de la Perezia alamani³ variedad colepis, encontrando entre sus componentes nuevamente a la parvifolina y a la isoparvifolinona.

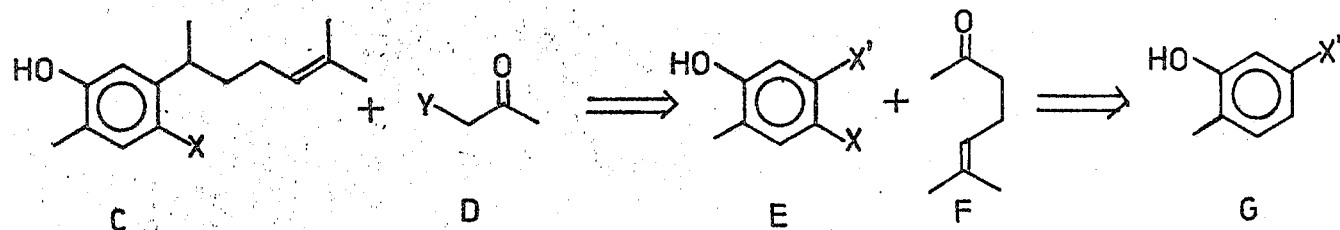
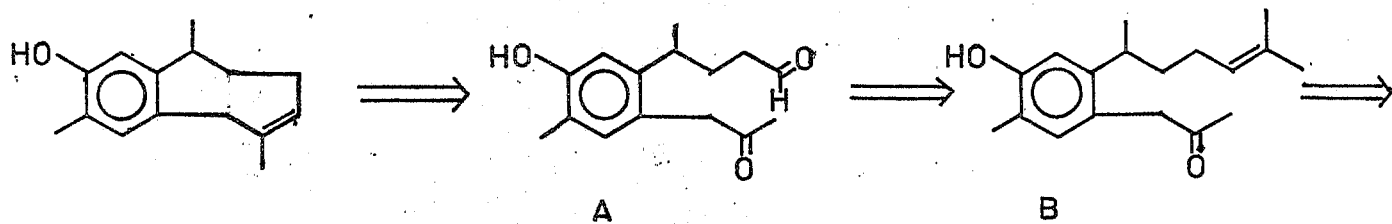
Estas son todas las publicaciones en que se menciona a la parvifolina como constituyente natural de algunas plantas, por lo que, cualquier estudio tendiente a su síntesis total adquiere mayor importancia ya que es un sesquiterpeno cuya estructura de tipo benfílico contiene un anillo de ocho miembros que se encuentra fusionado con otro de tipo aromático.

De ésta forma, se propuso el Análisis Antitético mostrá

do en el Esquema I. Al ver la estructura de la parvifolina se pensó que la doble ligadura podría provenir de un acoplamiento reductor⁴ del intermediario dicarbonílico (A), con la función aldehído, derivándose a su vez de un precursor olefínico como (B). En lo que se refiere a la cadena inferior, ésta se generaría mediante un acoplamiento⁵ entre una acetona - activada (D) y un anillo aromático halogenado apropiadamente (C).

La cadena superior se introduciría mediante un acoplamiento⁶ entre el anillo aromático (E) y la 6-metil-5-hepten-2-ona (F), compuesto comercial que cuenta con el número de carbonos necesarios.

La materia prima inicial eventualmente podría ser un orto-cresol funcionalizado en el posición 5 (G).

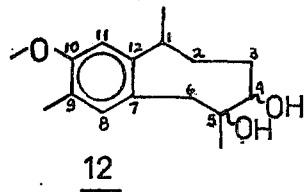
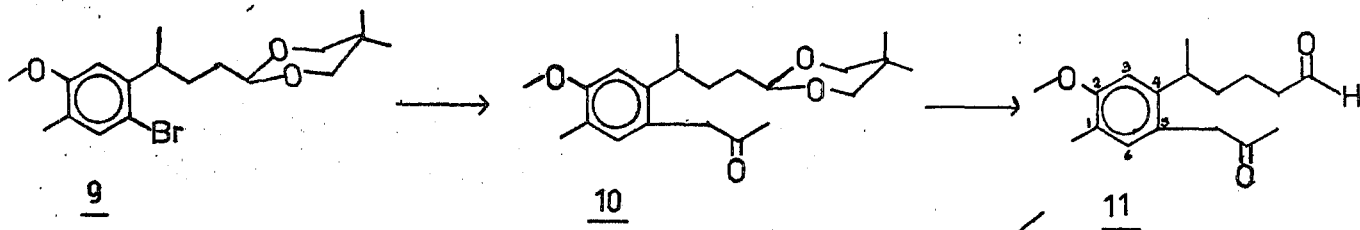
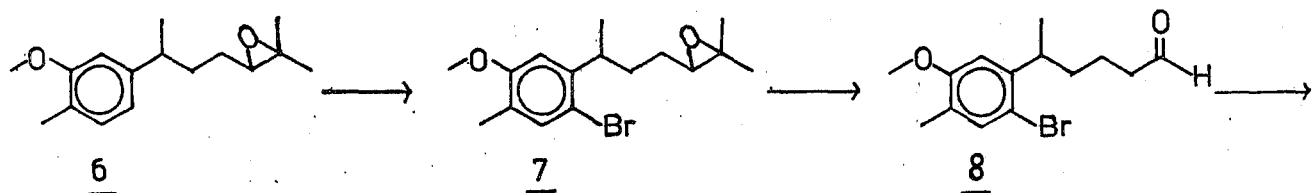
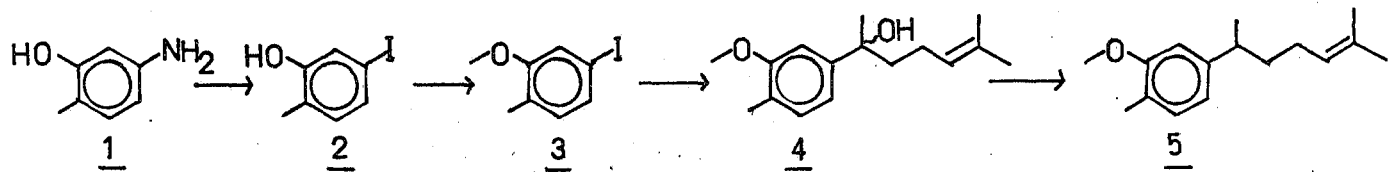


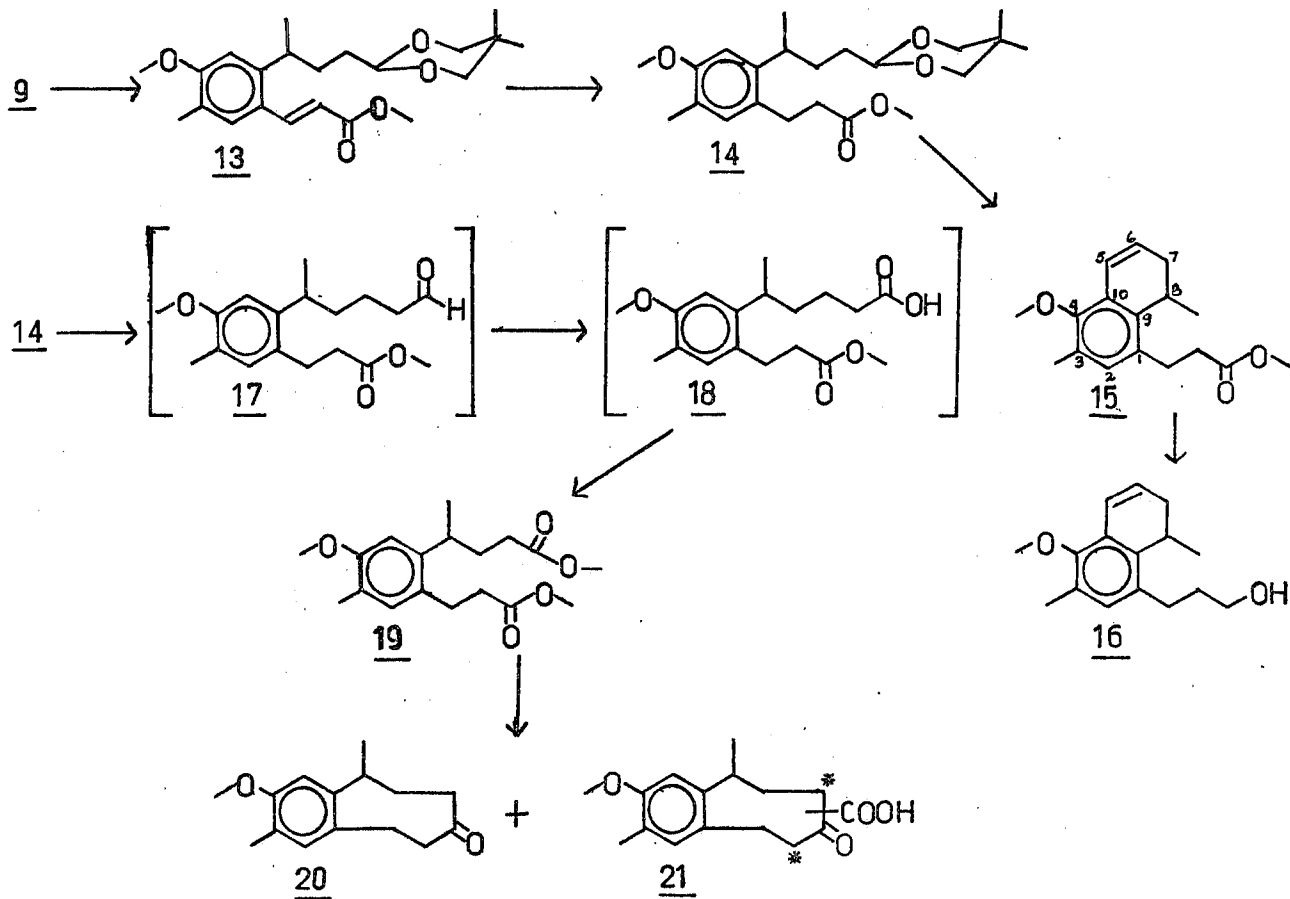
ESQUEMA I. Análisis Antitético propuesto para la Parvifolina.

D I S C U S I O N

Como se mencionó en la Introducción, la materia prima 1 inicial, debía ser un o-cresol funcionalizado en la posición 5, por lo que se escogió al 5-amino-o-cresol 1. Este, mediante una reacción tipo Sandmeyer⁷ se transformó en el derivado 5-yo dado en un 59% de rendimiento, vía la sal de diazonio correspondiente. Los datos espectroscópicos para éste 5-yodo-o-cresol 2 son ir: en 3380 la banda correspondiente al oxhidrilo y en 1575 y 1590 cm^{-1} las que indican la presencia de las dobles ligaduras del anillo aromático. En r.m.p. se observó en (δ) 2.17 un singulete debido al metilo, en 4.75 la señal del protón del oxhidrilo, en 6.8 un doblete $J_{\text{orto}} = 7\text{Hz}$ correspondiente al protón orto al metilo, y en 7.1 la señal que integra para los dos protones restantes. En el espectro de masas aparece en m/z 234 el pico base que es también el ion molecular, señal que junto con m/z 107 corroboran la estructura del compuesto ya que ésta última corresponde a la pérdida del átomo de yodo ($M^+ - I$). La ruta sintética seguida en estos estudios, se muestra en el Esquema II.

En seguida se protegió el grupo fenólico, como su éster metílico mediante tratamiento con sulfato de dimetilo⁸, obteniéndose un rendimiento del 68% para éste derivado 3. En ir. presentó la banda debida a las dobles ligaduras del anillo aromático en 1590, en 1240 la debida al grupo ($=C-O-C$), y en -





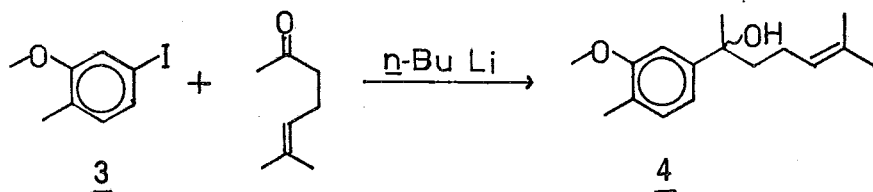
ESQUEMA II. Estudios sobre la Síntesis Total de Parvifolina.

2840 cm^{-1} la que indica la presencia del éter metílico. Para r.m.p. la señal interesante es el singulete en (δ) 3.8 debido a los protones del metilo ($\text{CH}_3\text{-O-}$). Por último en el espectro de masas aparece el M^+ en m/z 248 con un 100% de abundancia y el pico en m/z 121 con un 13% de abundancia que corresponde a la pérdida de M^+-I , estos indican que es correcta la estructura.

En este paso se protegió también la función fenólica - con bromuro de bencilo, formando el éter bencílico correspondiente. Sin embargo, en las reacciones subsiguientes este derivado presentó problemas.

Para continuar con la síntesis, se efectuó una reacción de adición⁹ del derivado litiado de 3, obtenido mediante una reacción de intercambio, halógeno-metal con n-butil litio sobre la 6-metil-5-hepten-2-ona. El rendimiento del alcohol terciario así obtenido fué del 64%. Si en este paso, se usa el éter bencílico antes mencionado en lugar del éter metílico ocurren reacciones laterales debido a la presencia del CH_2 bencílico. Por lo tanto se prefirió el derivado metoxilado, para continuar la síntesis. Aún así es interesante indicar las condiciones óptimas para llevar a cabo esta condensación y minimizar la dimerización: dilución de 0.08 mmol/ml. de 5-yodo anisol 3 en THF anhidro, temperatura de -78°C durante el intercambio halógeno-litio y a ésta misma temperatura agregar la 6-metil-5-hepten-2-ona, para posteriormente subir la tempera-

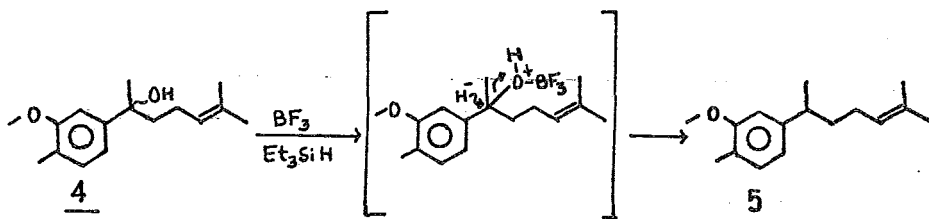
tura hasta la ambiente y permitir que se complete la formación del alcohol terciario 4.



La caracterización de 4 se basó en sus datos espectroscópicos. En ir. aparece la banda correspondiente a la función oxhidrilo en 3450, en 1615 indicando las dobles ligaduras del anillo aromático y en 1255 cm^{-1} la que indicó la presencia del éter metílico. En r.m.p. aparece en (δ) 1.48 un singulete que integra para seis protones; el metilo unido al carbinol y uno de los metilos terminales de la cadena; en 1.6 un singulete - que representa al otro metilo de la cadena; singulete en 2.15 debido al metilo aromático, en 3.82 el correspondiente al metoxilo; para el protón vinílico se observa una señal ancha - centrada en 5.02, por último las señales para los protones aromáticos están en: 6.8 doblete doble $J_o = 7\text{Hz}$; $J_m = 3\text{Hz}$; 6.92 doblete $J_m = 3\text{Hz}$; y en 7.02 doblete, $J_o = 7\text{Hz}$. En el espectro de masas aparece el ion molecular de m/z 248 con una abundancia del 24.5%, también se observa la pérdida de $M^+ - 18$ en 230 y con una abundancia del 9%.

La desoxigenación reductora del alcohol benéfico de 4 se efectuó mediante el uso del sistema reductor¹⁰ formado por

el trietilsilano y el eterato de trifluoruro de boro en diclorometano anhidro a -78°C . Esta transformación implica la interacción reductora del organosilano sobre una especie de tipo ion carbonio benéflico, generado por la activación del ácido de Lewis sobre el alcohol correspondiente.



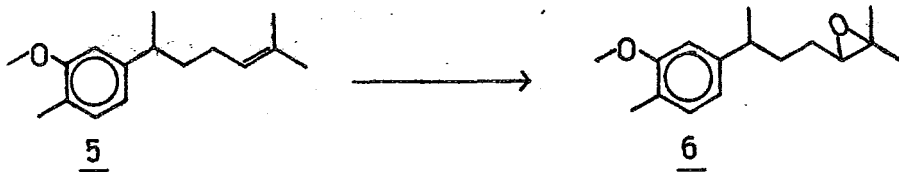
Para la identificación de este intermediario 5 se obtuvieron sus espectros de ir., en que se observó la desaparición de la señal en 3450 cm^{-1} correspondiente al oxhidrilo; en el espectro de r.m.p. aparece centrado en (δ) 2.62 un sexteto $J = 7\text{Hz}$, que integra para el protón metínico, base del metilo secundario, en tanto que éste metilo aparece ahora como una señal doble con $J = 7\text{Hz}$; por otra parte en 1.5 y 1.65 se observan dos singuletes correspondientes a los metilos terminales de la cadena. Por último el espectro de masas indica el ion molecular en m/z 232, lo que concuerda con el peso molecular esperado para este derivado. El derivado 5 se obtuvo en un 89% de rendimiento.

La generación de la función aldehído en la cadena a partir del doble enlace, se ensayó según los métodos usuales --

(formación del glicol ya fuera con KMnO_4 ¹¹ o OsO_4 ¹² y posterior oxidación con ácido peryódico), pero los rendimientos del glicol fueron bajos y se decidió buscar otra alternativa.

Se encuentra descrito en la literatura¹³ que los epóxidos pueden oxidarse a los aldehidos correspondientes al tratarse con ácido peryódico. La reacción procede por la apertura catalizada por ácido del epóxido al glicol y subsecuente ruptura de este con el ácido peryódico.

De esta manera se epoxidó la doble ligadura de 5 con ácido meta cloroperbenzoico¹⁴ en diclorometano a temperatura ambiente, utilizando una solución saturada de bicarbonato de sodio para neutralizar el ácido meta clorobenzoico formado. Se obtuvo el epóxido 6 en un 93% de rendimiento.

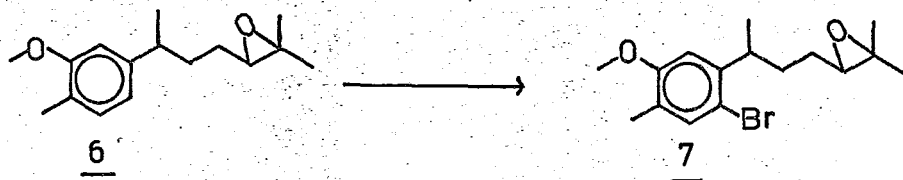


Para éste compuesto 6 se obtuvieron las siguientes constantes: en ir., como significativas las bandas a 1615 debida a las dobles ligaduras del anillo aromático y en 1260 cm^{-1} la correspondiente tanto al metoxilo como al epóxido. En r.m.p. se observó centrado en (δ) 2.64 un multiplete, que integra para dos protones correspondientes al protón metínico y a la ba

se del epóxido, en 1.2 se encuentra el doblete, $J = 7\text{Hz}$, del metilo unido al carbono α al anillo aromático; por otra parte en 1.2 y 1.3 aparecieron las señales para los metilos terminales de la cadena. El espectro de masas corrobora la estructura ya que el ion molecular observado en m/z 248, con una abundancia de 22.2%, coincide con el peso molecular esperado para dicho compuesto.

Puesto que para los propósitos de nuestro plan faltaba todavía introducir la segunda cadena lateral, en este punto pareció apropiado preparar nuestro intermediario para ese fin introduciendo un halógeno en la posición orto a la cadena existente. De esta forma se evitaría efectuar esta reacción sobre sustratos como el aldehído en la cadena lateral que dada su reactividad podrían complicar esa transformación.

La bromación¹⁵ del anillo se logró con NBS (N-bromosuccinimida) en dimetilformamida, en un 89.4% de rendimiento. Con esto se activó la posición 4 del anillo, para la posterior introducción de la cadena inferior.

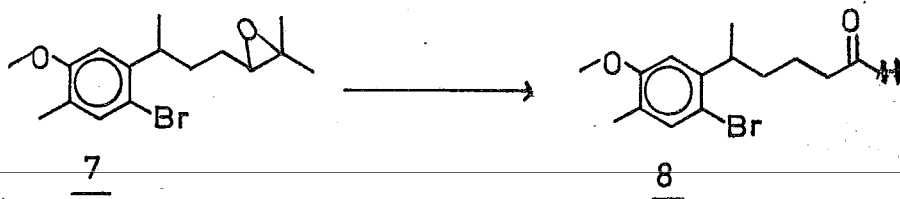


Para este compuesto 7, en su espectro de ir. no hay va-

riación de las señales, en 1600 indica las dobles ligaduras a romáticas y en 1245 cm^{-1} las debidas a los estiramientos vibratorios C-O del epóxido y del metoxilo. En el espectro de r.m.p. se observó cambio en las señales de sus protones aromáticos, así en (δ) 6.65 apareció el singulete para el protón orto al metoxilo y en 7.25 el correspondiente al protón orto al bromo introducido.

Por otra parte en el espectro de masas aparece el ion molecular en m/z 326 (17.1%) y el $M^+ + 2$ en m/z 328 (16.2%), característico de compuestos bromados, así como también fragmentos en m/z 253 (18%) y 255 (17%) que pierden el bromo para dar la señal en m/z 174 (48%), lo que corrobora la presencia del bromo.

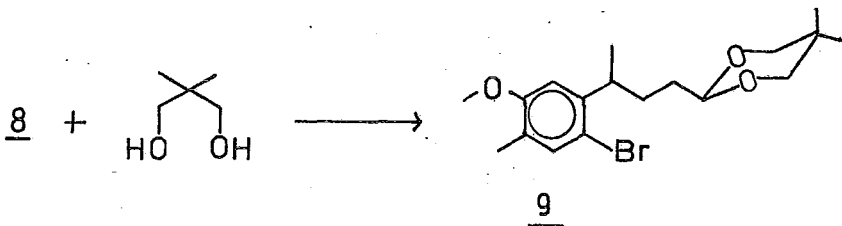
En seguida se procedió a la conversión¹³ del epóxido 7 al aldehído 8 lo cual se logró en un 87% de rendimiento, por tratamiento con ácido peryódico en tetrahidrofurano, a 0°C.



Este compuesto 8 se caracterizó por sus correspondientes espectros; el ir. mostró en 2830 la banda del metoxilo aromático, en 2720 la debida a la vibración (-C-H), la cual --

junto con la que se observó en 1730 debida a un grupo carbonilo indicaron la presencia del aldehído, por último en 1610 cm^{-1} la banda respectiva a las dobles ligaduras del anillo aromático. En el espectro de r.m.p. solo es interesante hacer notar que se observó un singlete en (δ) 9.65 debido al protón del aldehído. Para el espectro de masas es interesante indicar que el ion molecular aparece en m/z 284 (38%) con su respectivo $M^+ + 2$ en 286 (37.4%); enseguida aparece la pérdida de ($\text{O}-\text{CH}_3$) por lo que están las señales en 253 (10%) y 255 (9.7%), también se observó la señal en m/z 205 que resulta de la pérdida de bromo.

Se prosiguió a la protección del aldehído¹⁶ con glicol neopentílico, catalizado con ácido p-toluensulfónico, de esta manera se obtuvo el acetal 9 correspondiente, con un rendimiento cuantitativo.



Para este compuesto 9 se observó en ir. la desaparición de las bandas características del grupo aldehído. En r.m.p. las señales de importancia fueron: la aparición de dos singletes en (δ) 0.7 y 1.15 debidos a los metilos del acetal, i--

gualmente en 3.35 y 3.55 aparecieron dos dobletes, $J = 11$ Hz, debidos al sistema AB de los protones metilénicos del acetal. Por otra parte desapareció el singulete del protón aldehídico. En el espectro de masas se observó el ion molecular en m/z -- 370 (10%) y su $M^+ + 2$ en 372 (9.4%), así como un pico en que indica la pérdida de bromo. Con estas señales se corrobora la estructura del compuesto 9.

La introducción de la cadena inferior se consiguió mediante una reacción de acoplamiento^{5b} entre el derivado bromado 9 y el enolato de estaño (IV) de la acetona, bajo catálisis de sales de paladio. Dicho enolato provino de la interacción entre el acetato de isopropenilo y el etóxido de tri-n-butil-estaño¹⁷.

La preparación del catalizador utilizado: dicloro bis-(tri-o-tolilfosfina) paladio (II)¹⁸, y del etóxido de tri-n-butil estaño¹⁷, se describe en la parte experimental.

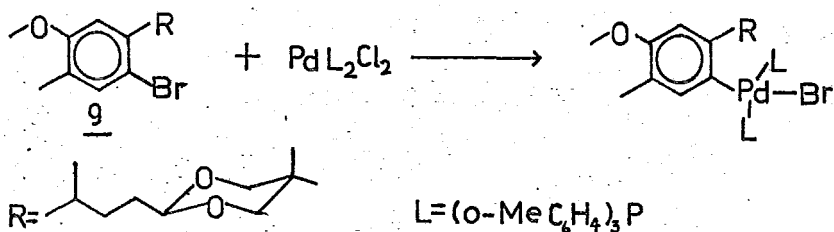
La reacción se efectuó por la sencilla mezcla de reactivos: el compuesto 9, el catalizador, el acetato de isopropenilo y el etóxido de tri-n-butil estaño, todo disuelto en tolueno anhidro y bajo atmósfera de argón, se calentó a 110-120°C y en poco tiempo concluyó la reacción.

El producto 10 se obtuvo en un 96% de rendimiento. Es importante hacer notar que en un trabajo publicado en 1984 por los japoneses Toshihiko Migita et al.¹⁹ informan que en la arilación y 1-alquenilación en la posición α de cetonas

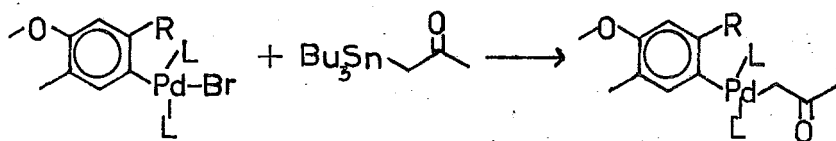
vía enolatos de tri-n-butil estaño catalizadas por complejos de paladio, se obtuvo para un sustrato semejante al nuestro, un rendimiento del 51%. Las únicas diferencias entre su técnica y la nuestra son que utilizaron para 10 mmol. del bromuro de arilo, 0.1 mmol. de catalizador, mientras que nosotros utilizamos 0.15 mmol. y que, utilizaron metóxido de tri-n-butil estaño en lugar del etóxido de tri-n-butil estaño empleado en nuestro caso.

El uso de catalizadores de paladio ha sido ampliamente descrito por Heck²⁰ en la arilación y vinilación de halogenuros de arilo. En sus estudios propone mecanismos de reacción para este tipo de reacciones. Para nuestro caso, en el que se trata de una acetonilación, se puede proponer el siguiente mecanismo¹⁹ con las etapas que se indican:

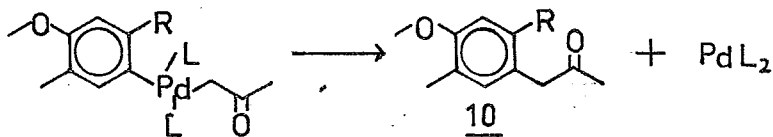
1.- Adición oxidante.



2.- Transmetalación.



3.- Eliminación reductora.



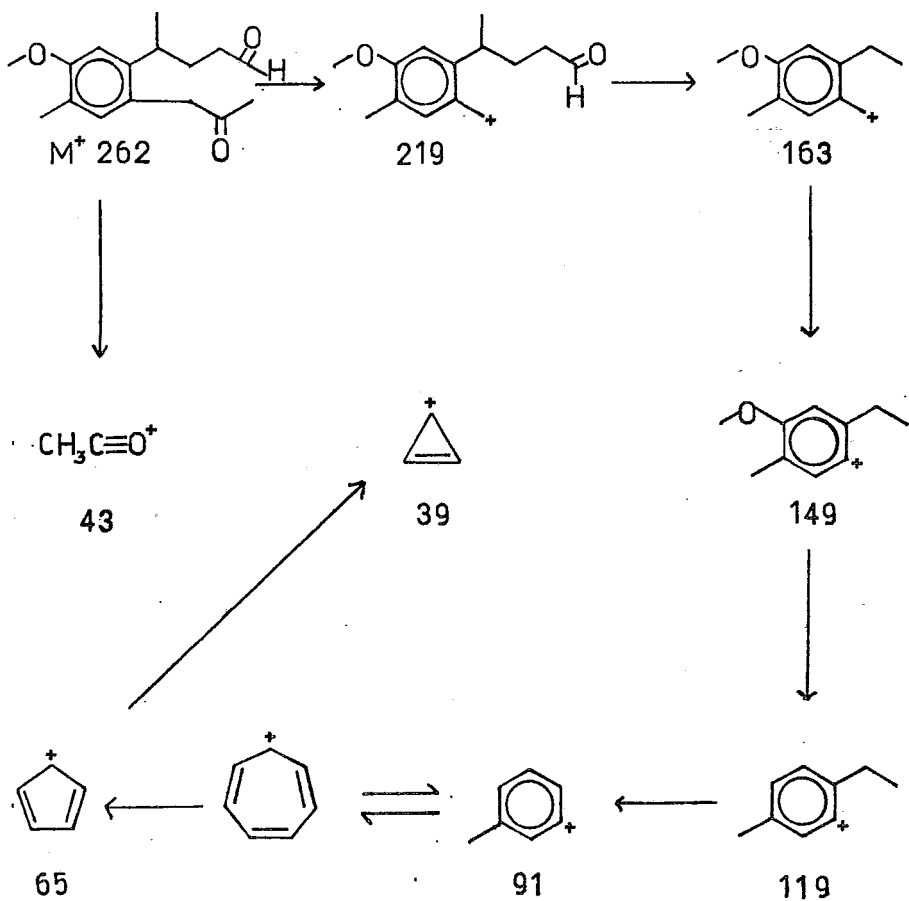
De esta manera se obtuvo el derivado 10, el cual presentó las siguientes constantes: en ir. la banda correspondiente al éter del acetal en 1270, en 1620 la de las dobles ligaduras del anillo aromático y por último en 1710 cm^{-1} la debida al carbonilo de la cetona. En r.m.p. la señal que caracterizó al compuesto fué la aparición de un singulete en (δ) 2.1 correspondiente al metilo de la cetona. En el espectro de masas se encontró el ion molecular en m/z 348 que corresponde al peso molecular del compuesto; así como señales en m/z 305 y 43 debidas a la pérdida del fragmento $\text{CH}_3\text{-C=O}^+$ característico de metil cetonas. Con estos datos se corroboró la estructura del compuesto 10.

El siguiente paso, la hidrólisis del grupo acetálico de 10 resultó un poco difícil, habiéndose probado una serie de reactivos, tales como: HCl^{21} , sílica gel/ $\text{H}_2\text{SO}_4^{22}$, y ácido acético en varias concentraciones. Finalmente, se encontró que éste ácido al 70% lo hidroliza satisfactoriamente obteniendo así el ceto-aldehído deseado 11 con un 73% de rendimiento.

Este compuesto en sus espectros presentó las siguientes señales: en ir. en 1720 la banda correspondiente a los carbonilos cetónico y aldehídico de la molécula y en 1620 cm^{-1} la señal para las dobles ligaduras del anillo aromático. En r.m. p. se observó en (δ) 2.15 el singulete debido al metilo de la metil cetona, en 3.65 otro singulete que corresponde al metileno unido al metilo aromático, por último en 9.65 se observó la señal ocasionada por el protón aldehídico. En el espectro de masas el compuesto 11 mostró un ion molecular en m/z 262 y los siguientes fragmentos:

m/z	% Abundancia
262	30
219	100
163	58
149	40
119	11
91	30
65	7
43	25
39	5

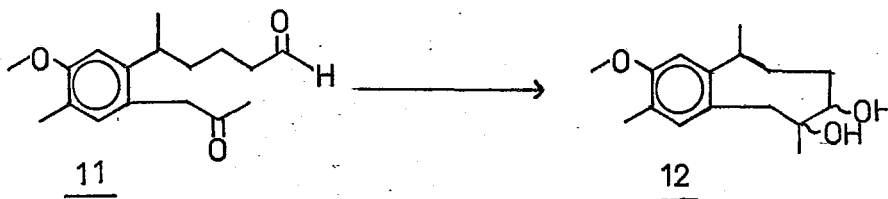
Se propone el siguiente patrón de fragmentación:



La reacción clave para la construcción del sistema biof de la parvifolina consistía en la reacción de acoplamiento de carbonilos, para lo cual se recurrió a la técnica de Mc Murry que utiliza $TiCl_3^{40}$ y el par $Zn-Cu^{23}$ como agente reductor. La

reacción procede a través de un intermediario pinacólico.

Sin embargo al aplicar estas condiciones al cetoaldehído 11 sólo se logró aislar en 12% de rendimiento una mezcla de dioles isoméricos representados por la estructura 12.



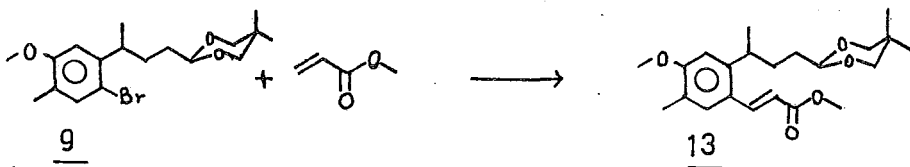
Su caracterización se basó fundamentalmente en los datos obtenidos por Espectrometría de Masas. Sin embargo, dada la complejidad presentada por los espectros de resonancia magnética protónica respectivos, no fué posible efectuar una asignación formal de la estereoquímica de los mismos. Cabe hacer notar, que uno de ellos presenta señales anormales de uno de los grupos -OH tanto en ir. (2530 cm^{-1}) como en r.m.p. (δ) 12.14, que hacen pensar, después de un análisis de los modelos moleculares correspondientes, en una interacción entre el oxhidrilo en C-5 y el anillo aromático vecino, mas que un puente de hidrógeno de tipo convencional.

El resultado obtenido, así como el bajo rendimiento alcanzado en comparación con los descritos por Mc Murry, se debe en gran parte al tipo de sustrato ensayado en nuestro caso. Se trata de una fenil-acetona fácilmente enolizable bajo las

condiciones de reacción, lo que retarda fuertemente la reacción esperada.

Aunque los glicoles isoméricos podrían potencialmente ser usados para generar la olefina en el anillo de ciclooctano, debido al bajo rendimiento obtenido de ellos se optó por intentar otra ruta que nos permitiera llegar a nuestro objetivo.

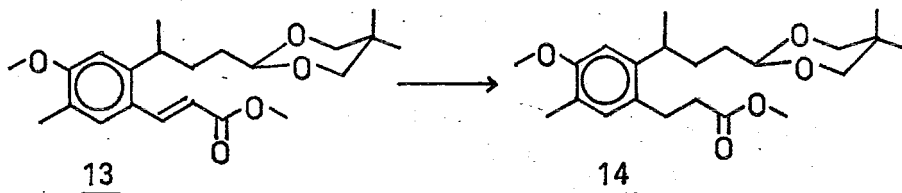
Ya que contábamos con el intermediario 9, se introdujo en la posición 4, una cadena de éster β -acrílico mediante una reacción de sustitución vinílica^{20a,c}, utilizando acrilato de metilo como olefina y nuevamente al dicloro bis(tri-*o*-tolil fosfina) paladio (II) como catalizador, lo que resultó en un 96% de rendimiento del compuesto deseado 13.



Las señales que permitieron identificarlo fueron: ir. - en 1720 la banda correspondiente al carbonilo $\alpha\beta$ insaturado del éster, en 1610 la que indica la presencia de la doble ligadura del acrilato introducido y en 1260 cm^{-1} la banda debida a las uniones C-O del cetal y del éter. En r.m.p. se identificaron las señales ocasionadas por la cadena introducida -

al anillo aromático, así en (δ) 3.77 un singulete asignado al metilo del acrilato, en 6.22 un doblete con $J = 16$ Hz, que debido a su desplazamiento se asignó al protón del carbono vecino al carbonilo del acrilato, la constante de acoplamiento indicó que los protones tienen configuración trans. Por último el protón β del acrilato se encuentra en 8.0 igualmente con $J = 16$ Hz. En el espectro de masas, apareció el ion molecular en m/z 376, correspondiente al peso molecular esperado para el compuesto 13.

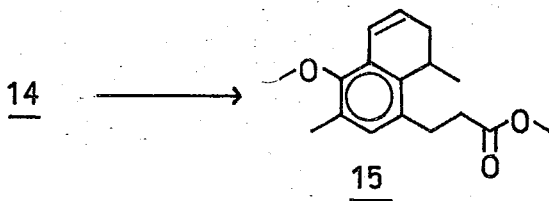
Para lograr la posterior ciclización fué necesario hidrogenar primero la doble ligadura²⁴ del acrilato que se introdujo, lo que se logró al someter el compuesto 13 bajo presión de H_2 (42 lb/in²) y a temperatura ambiente con PtO_2 como catalizador. Se obtuvo así el compuesto hidrogenado 14 en un 98% de rendimiento.



Para éste compuesto las constantes espectroscópicas fueron: ir. en 1269 la banda ocasionada por el éter del acetal y en 1739 cm^{-1} la que corresponde al carbonilo que por su posición indica que ya no existe la insaturación $\alpha\beta$. En r.

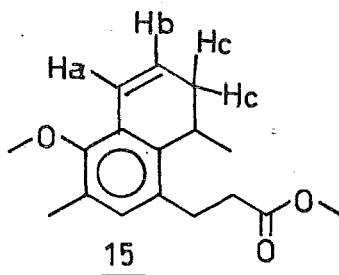
m.p. se comprobó la hidrogenación de la doble ligadura, ya que se observaron las señales correspondientes a los metileno resultantes, en (δ) 2.5 se encontró el multiplete para el metileno unido al carbonilo del éster, en 2.87 otro multiplete, que se asignó al metileno unido al anillo aromático. Por último en el espectro de masas se observó el ion molecular en m/z 378 lo cual corroboró la hidrogenación del compuesto 13.

Para la ciclización del compuesto hidrogenado 14 se utilizaron las condiciones de condensación tipo aldólico de Mukaiyama et al.²⁵. De acuerdo con este autor se formó el éter de enol de silicio del carbonilo del éster, y se activó el carbonilo acetalizado del aldehído con tetracloruro de titanio para favorecer así el ataque nucleofílico intramolecular sobre el mismo. Sin embargo debido a la mayor facilidad de formación de un anillo de seis miembros frente a uno de ocho miembros, la molécula prefirió ciclizarse hacia el anillo aromático, lo que resultó en un 23.3% de rendimiento del bicyclo 15.



La estructura se comprobó por sus datos espectroscópicos: ir. en 1470 se identificó la banda correspondiente a las

dobles ligaduras del anillo aromático, en 1739 se encontró la banda para el carbonilo del éster, por último en 2837 cm^{-1} la señal que se asignó al éter metílico presente en la molécula. Para el espectro de r.m.p. se encontraron las siguientes señales importantes: en (δ) 5.85 un doblete de dobletes dobleteado en el cual se aprecia primero una $J = 10\text{ Hz}$ que corresponde a un acoplamiento vinílico "cis", además, este doblete se divide en dos dobletes con $J = 7\text{ Hz}$, los que a su vez se desdoblan ya con una $J = 3\text{ Hz}$. Esto se debe a que los protones "c" de la molécula (ver fórmula) no son equivalentes, lo que se dedujo debido al tipo de señal observada en el espectro. Además en 6.65 está centrado otro doblete de dobletes con $J_{\text{cis}} = 10\text{ Hz}$ y $J_{\text{ac}} = 3\text{ Hz}$ este último para el acoplamiento con uno de los hidrógenos alílicos c.



Por último, los datos espectroscópicos de masas indican que el peso molecular fué de m/z 274 y uno de sus fragmentos importantes se debió a la pérdida de $(M^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOCH}_3)$ -- con lo cual se dió el fragmento en m/z 187 con una abundancia

del 70.7%.

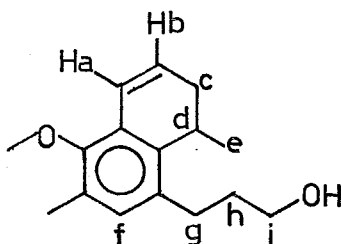
Para efectuar una clara asignación de cada uno de los protones de la molécula se efectuó la reducción²⁶ del éster al alcohol con LiAlH_4 , lográndose ésto en un 48.3% de rendimiento. Para el compuesto 16 se observaron las siguientes señales: en su espectro de ir. la banda importante fué la correspondiente al oxhidrilo, apareció en 3366 cm^{-1} . Para el espectro de r.m.p. se utilizaron las técnicas de irradiación y la adición de 5.8 mg. de $\text{Eu}(\text{fod})_3 \cdot \text{d}_{30}$ (tris-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetil-3,5-octanodionato de europio deuterado) con lo que se pudieron asignar exactamente los desplazamientos químicos de cada protón, ya que el oxhidrilo induce a un mayor desplazamiento²⁷ que el éster.

En las figuras a y b se encuentran los espectros "normal" y con " $\text{Eu}(\text{fod})_3 \cdot \text{d}_{30}$ " respectivamente.

De ésta forma en:

	Normal		$\text{Eu}(\text{fod})_3 \cdot \text{d}_{30}$
1.07 ppm	d	$J=7 \text{ Hz}; 3\text{H-e}$	1.02
1.5	"	s OH	--
1.87	"	c $J=7 \text{ Hz}; 2\text{H-h}$	2.15
2.23	"	s metilo aromático	2.23
2.37	"	dd $J_{cb}=7 \text{ Hz}, J_{ca}=3 \text{ Hz}; 2\text{H-c}$	2.42
2.6	"	td $J_{gh}=7 \text{ Hz}, J_{gf}=3 \text{ Hz}; 2\text{H-g}$	2.72
3.05	"	c $J=7 \text{ Hz}; \text{H-d}$	3.1
3.7	"	s metoxilo aromático	3.7

3.72	"	t	$J=7$ Hz; 2H-1	4.1
5.9	"	ddd	$J_{ba}=10$ Hz, $J_{bo}=7$ Hz, $J_{bc}=3$ Hz; H-b	5.9
6.75	"	dd	$J_{ab}=10$ Hz, $J_{ao}=3$ Hz; H-a	6.75
6.85	"	s	H-f	6.9



16

Las irradiaciones efectuadas fueron:

- 1.- En 5.9 o sea para el protón H-b con lo que se simplificó la señal de H-a.
- 2.- En 6.75 con resultado inverso para H-b.
- 3.- Se irradió la zona de los metilenos de 2-3.1 ppm de esta forma se simplificaron: el triplete de 2H-i a singulete y las señales de H-a y H-b se transformaron a dobletes, únicamente presentaron el acoplamiento "cis".

Por último se indican las señales de los fragmentos observados en el espectro de masas. En m/z 246 se encontró el ion molecular con una abundancia del 96.8%, éste correspondió al peso molecular del compuesto 16, por otra parte el pico ba se se encontró en m/z 187 que correspondió a $(M^+ - CH_2 - CH_2 - CH_2 - OH)$, con lo que se corroboró la estructura del compuesto 16.

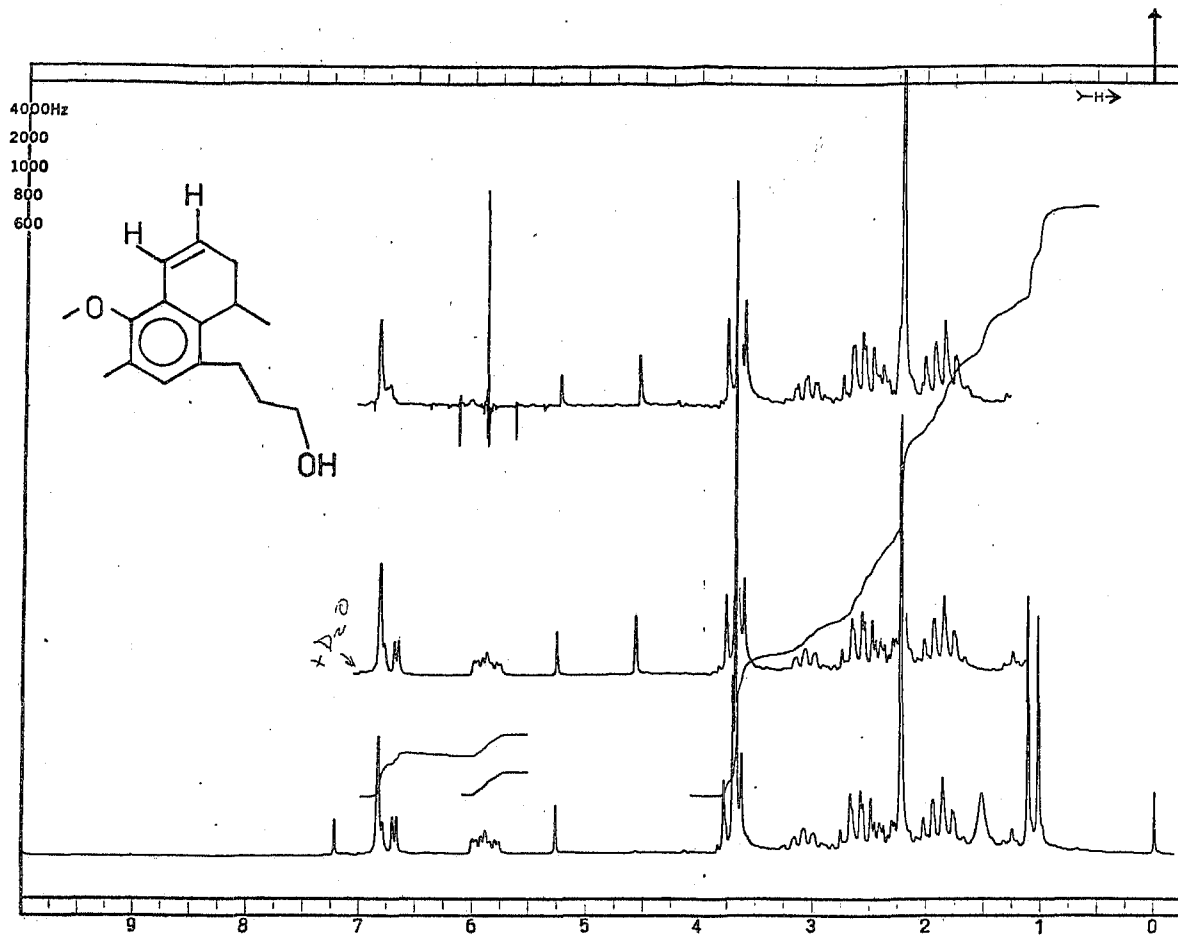


Fig. a.- Espectro normal.

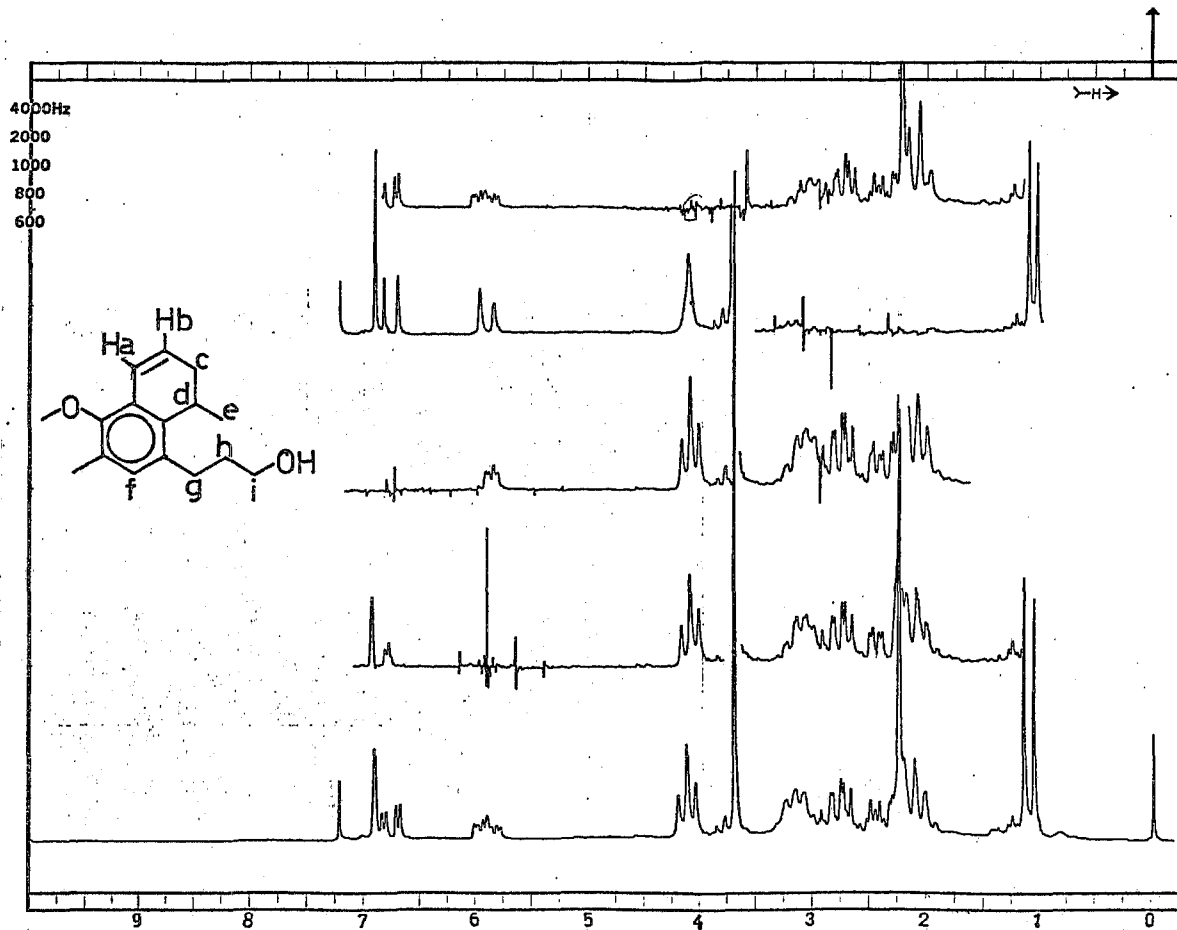


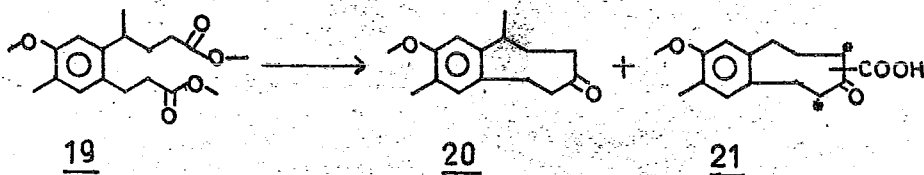
Fig. b.- Espectro con $\text{Eu}(\text{fod})_3 \cdot \text{d}_{30}$

Después de obtener éste resultado, se efectuó un último intento de lograr nuestro objetivo, para lo cual se utilizó el compuesto 14, el que después de varias reacciones y ya transformado en diéster 19, someterlo a las condiciones de Dieckman²⁸ para obtener el biciclo (anillo aromático fusionado a uno de ocho miembros) deseado.

De esta forma primero se hidrolizó el acetal con ácido acético al 70%, el aldehído crudo se oxidó con el reactivo de Jones²⁹ y con el ácido carboxílico así obtenido se esterificó³⁰ con yoduro de metilo en medio básico para dar el diéster deseado; el rendimiento global para éstas reacciones fué del 33%. La identificación del diéster 19 se logró con sus espectros: en ir. se observó en 1738 cm^{-1} la señal para los carbonilos de los ésteres presentes en la molécula. Para el espectro de r.m.p. se encontró lo siguiente en (δ) 1.25 el doblete del metilo unido al metino, centrado en 2.05 un multiplete ocasionado por los dos metilenos de la cadena superior del compuesto 19, en 2.15 el singulete debido al metilo aromático, centrado en 2.55 un multiplete que correspondió a los protones del metileno unido al carbonilo del éster de la cadena inferior, en 2.85 el respectivo multiplete para el metileno unido al anillo aromático en la cadena inferior del compuesto, en 3.62 un singulete para los protones del metoxilo de la cadena superior y en 3.68 otro singulete que por su desplazamiento indicó que correspondía al metoxilo de la cadena infe-

rior, en 3.8 otro singulete correspondiente al metoxilo aromá-
tico, por otra parte en 6.62 apareció el singulete para el --
protón orto al metoxilo aromático y por último en 6.87 el co-
rrespondiente al protón orto al metilo. Para el espectro de -
masas se observó lo siguiente; en m/z 322 y con una abundancia
del 77% apareció el ion molecular que coincidió con el peso -
molecular del diéster 19, enseguida, después de la pérdida de
(M⁺ - -CH(CH₃)-(CH₂)₂-COOCH₃) o sea la cadena superior, se en-
contró el fragmento en m/z 207 con una abundancia del 44%. De
ésta forma se identificó el diéster 19.

El diéster 19 se sometió a las condiciones de cicliza-
ción de Dieckman²⁸ por lo que se disolvió en DME (dimetoxi-e-
tano) y se agregó hidruro de potasio (KH); de esta reacción
se obtuvieron dos compuestos bicíclicos; la cetona descarboxi-
lada 20 y el cetoácido 21, en rendimientos de 10.3 y 7.9%, --
respectivamente.



Los datos espectroscópicos, para estos compuestos fue -
ron los siguientes:

a) Cetona descarboxilada 20: ir. banda en 1704 cm^{-1} debida al carbonilo en anillo de ocho miembros. En r.m.p. en (δ) 1.33 se encontró el doblete del metilo unido al metino, en 2.05 una señal ancha correspondiente a los protones de los metilenos, localizados entre el metino y el carbonilo, en 2.2 se localizó el singulete que correspondió al metilo aromático, de 2.1-2.9 multiplete que indicó la presencia de los metilenos restantes o sea los que se encuentran entre el anillo aromático y el carbonilo, en 3.81 el singulete ocasionado por el metilo del metoxilo aromático, por último las señales de los protones aromáticos, aparecen en 6.67 (protón orto al metoxilo) y en 6.93 (protón orto al metilo). En el espectro de masas se encontró el ion molecular en m/z 232 y al mismo tiempo fué pico base, enseguida se encontró el fragmento en m/z 204 con abundancia del 79.7% y correspondió a la pérdida de ($M^+ - CO$) con lo que se corroboró la estructura del compuesto 20.

b) Cetoácido 21: ir. en 2955 una banda ancha indicando la presencia del oxhidrilo del ácido carboxílico, y en 1707 cm^{-1} la debida al carbonilo del mismo. Por su parte en r.m.p. apareció en (δ) 1.3 un doblete $J = 6\text{ Hz}$ ocasionado por el metilo del anillo de ocho miembros, en 2.15 un singulete debido al metilo aromático, en 6.1 una señal ancha del protón del ácido, por último en 6.62 y 6.87 los singuletes correspondientes a los protones orto al metoxilo y orto al

metilo respectivamente. Por su parte el espectro de masas presentó el ion molecular en m/z 276 el cual correspondió al peso molecular del compuesto 21, ésta señal junto con la de m/z 231 que corresponde a $M^+ - COOH$ y también la de m/z 45 corroboraron la estructura.

Con la obtención de los compuestos 20 y 21 se dió por terminado el estudio. Tanto éstos compuestos como el pinacol 12 poseen el esqueleto básico de la parvifolina.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los espectros de infrarrojo se realizaron en estrofotómetros Perkin-Elmer 599-B y 337 de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para sólidos y en película para líquidos, con aire como referencia.

Los espectros de resonancia magnética protónica se determinaron en espectrofotómetros Varian EM-390 y FT-80A, en CDCl_3 teniendo como referencia interna al tetrametilsilano. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro (δ).

La espectrometría de masas (E.M.) se realizó en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B.

La separación y/o purificación de los compuestos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c. c.p.), desarrolladas en cromatoplasmas de gel de sílice Merck GF₂₅₄. Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice Merck 60 (30-70 mallas ASTM). En la observación de las sustancias en placas, se usó una lámpara USVL-25 y como reveladores vapores de yodo y/o una solución de sulfato cérico en ácido sulfúrico al 30% seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semimicro se llevó a cabo por destilación en un aparato Kugelrohr Büchi tipo KR.

5-Yodo-o-cresol (2)⁷

A una mezcla de 20 g (324.7 mm) de 5-amino-o-cresol 1, 50 ml de agua y 10.3 ml de ácido sulfúrico concentrado a -9°C, se adicionó lentamente una solución de 11.2 g (324.7 mm) de -nitrito de sodio en 23 ml de agua; para mantener la temperatura abajo de -2°C durante esta adición se agregó hielo picado. La mezcla permaneció con agitación vigorosa durante 20 minutos. En seguida se adicionaron 35.47 g (427.3 mm; 1.3 eq) de yoduro de potasio disueltos en 61 ml de ácido sulfúrico al 8%, ésta adición se efectuó a -10°C y permaneció en agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se extrajo el producto exhaustivamente con éter etílico, estos extractos se lavaron con solución de tiosulfato de sodio, agua y salmuera, posteriormente se secaron con sulfato de magnesio; el éter se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó por columna, usando como eluyente el sistema hexano-acetato de etilo (80:20).

Se obtuvieron (45.4 g; 194 mm; 59%) del compuesto 2, como cristales color crema, con un punto de fusión de 57°C (hexano).

ir. (KBr) ν máx. 3380 (O-H), 1575 y 1590 cm^{-1} (C=C en Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.1 (señal ancha, 2H; Ar-H), 6.8 (d, J=7 Hz, 1H; Ar-H₂), 4.75 (señal ancha, 1H; Ar-OH), y 2.17 ppm (s, 3H; Ar-CH₃).

E.M. m/z (%): 234 (M⁺, 100), 107 (29.1), 78(12.4) y 77 (43.9).

2-Metil-5-yodo anisol (3)⁸

Se mezclaron 45.4 g (193.1 mm) de 5-yodo-o-cresol 2, - 134.07 g (969.9 mm; 5 eq) de carbonato de potasio en 1 lt. de acetona seca, con agitación magnética, a temperatura ambiente durante 20 minutos, enseguida se adicionaron 60.91 g (484.9mm 2.5 eq) de sulfato de dimetilo, continuó la agitación a la misma temperatura durante 14 horas. Entonces se adicionó agua suficiente para disolver el carbonato de potasio remanente, - se evaporó la acetona a presión reducida y se extrajo el producto con diclorometano; estos extractos fueron lavados con a gua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. - Lá evaporación del diclorometano dió lugar a un aceite incolo ro el cual se purificó por columna cuyo eluyente fué el siste ma hexano-acetato de etilo (97:3); de esta forma se obtuvie ron 32.7 g que finalmente se destilaron como un aceite ligera mente amarillo (31.45 g; 126.8 mm; 68%) con p. eb = 92-95°C a 2 mm de Hg.

ir. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1590 (C=C en Ar), 1240 (C-O-C) y 2840 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-O-}$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.15 (dd, 1H, $J_o=9$ Hz, $J_m=2$ Hz; Ar- $\underline{\text{H}}_4$), 6.85 (s, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_6$), 6.75 (s, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_3$), 3.8 (s, 3H; Ar-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) y 2.15 (s, 3H; Ar- $\underline{\text{O}}\text{H}_3$).

E.M. m/z (%): 248 (M^+ , 100), 233 (11), 121 (13), 91 (40.3), - 78 (29.4), 77 (18.9), 50 (7) y 51 (13).

4-(1-Hidroxi-1,5-dimetil-4-hexenil)-2-metoxi-tolueno (4)⁹

Se disolvieron 5 g (20 mm) de 2-metil-5-yodo anisol 3, en 500 ml. de THF anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno y a -78°C; a ésta solución se adicionaron 13 ml. (22.17 mm; 1.1 eq) de n-butil litio como una solución 1.7M en hexano; permaneció reaccionando a -78°C durante 2 horas, después de las cuales se adicionaron 2.97 g (23.58 mm; 1.17 eq) de 6-metil-5-hepten 2-ona, continuó la mezcla de reacción a -78°C durante media hora mas y se quitó el enfriamiento para permitir que la temperatura subiera hasta la ambiente; esto se logró en 2 horas, tiempo en el cual concluyó la reacción. En seguida se adicionó a la mezcla, solución saturada de cloruro de amonio, se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida y se extrajo el producto con acetato de etilo; estos extractos se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; el solvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose el compuesto crudo que mediante una purificación por columna, utilizando como eluyente el sistema hexano-acetato de etilo (80:20), se obtuvo el compuesto 4 como un aceite amarillento. (3.2 g; 12.9 mm; 64%).

ir. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 3450 (O-H), 1615 (C=C en Ar) y 1255 cm^{-1} (C-O-C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.02 (d, J = 7 Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_6$), 6.92 (d, J = 3 Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_3$), 6.8 (dd, J = 7 Hz, J = 3 Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_5$), 5.02 (m, 1H; $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 3.82 (s, 3H; Ar-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.15 (s, 3H; Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$),

1.6 (s, 3H; =C-CH_3) y 1.48 ppm (s, 6H; =C-CH_3 y $\text{CH}_3\text{-C-OH}$).

E.M. m/z (%): 248 (M^+ , 24.5), 230 (9), 187 (16), 166 (64.8), 165 (89.7), 151 (25), 91 (19) y 43 (100).

4-(1,5-Dimetil-4-hexenil)-2-metoxi tolueno (5)¹⁰

A la solución de 7.4 g (30 mm) del alcohol 4, en 200 ml de diclorometano anhidro y a -78°C , se adicionaron; primero 4.2 g (36 mm; 1.2 eq) de hidruro de trietilsilano y en seguida 6.38 g (45 mm; 1.5 eq) de eterato de trifluoruro de boro, se dejó reaccionar a esta temperatura de -78°C durante 1 hora. A continuación se agregó bicarbonato de sodio en exceso y a agua, se permitió que la temperatura subiera de -78°C a la ambiente; se extrajo la mezcla con acetato de etilo; estos extractos se lavaron con agua y salmuera, posteriormente secados sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto crudo obtenido se purificó por columna utilizando como eluyente al sistema hexano-acetato de etilo (95:5). De esta forma se obtuvieron 6.24 g (26.9 mm; 89.6%) del compuesto 5, como un aceite ligeramente amarillo. ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 1615 (C=C en Ar) y 1260 cm^{-1} (C-O-C). r.m.p. (CDCl_3) δ 7 (dd, $J=8$ Hz, $J=1$ Hz, 1H; Ar- H_6), 6.65 (dd, $J=8$ Hz, $J=1$ Hz, 1H; Ar- H_5), 6.6 (s, 1H; Ar- H_3), 5.07 (t, $J=7$ Hz, 1H; -CH=C), 3.8 (s, 3H; Ar-O- CH_3), 2.62 (sex., $J=7$ Hz, 1H HC-CH_3), 2.15 (s, 3H; Ar- CH_3), 1.65 (s, 3H; =C-CH_3), 1.5 (s, 3H; =C-CH_3).

3H; =C-CH_3) y 1.2 ppm (d, J=7 Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-OH}$).

E.M. m/z (%): 232 (M^+ , 13.8), 162 (12), 150 (50), 135 (82.3), 91 (47.4) y 41 (100).

4-(1,5-Dimetil-4,5-oxa-hexil)-2-metoxi tolueno (6)¹⁴

A la solución de 0.33 g (1.43 mm) de olefina 5 en 10 ml de diclorometano, a 0-5°C, se le agregaron 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 0.345 g (2 mm; 1.4 eq) de ac. m-cloroperbenzoico, se dejó reaccionar a esta temperatura y con agitación magnética durante media hora. En seguida se lavó la mezcla de reacción con solución diluida de bicarbonato de sodio, agua y salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro; el disolvente se evaporó a presión reducida, así se obtuvo un aceite amarillo, el cual por purificación por c.o.p. utilizando el sistema hexano-acetato de etilo (95:5), produjo 0.329 g (1.32 mm; 93% del compuesto 6).

ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 1615 (C=C en Ar) y 1260 cm^{-1} (C-O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.02 (d, J=8 Hz, 1H; Ar-H₆), 6.65 (dd, J=8 Hz, J=1 Hz, 1H; Ar-H₅), 6.62 (s, 1H; Ar-H₃), 3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 2.64 (mult., 2H; HC-C y $\text{CH}_3\text{-CH}$), 2.17 (s, 3H; Ar-CH₃),

1.3 (s, 3H; C-O-CH_3), 1.2 (s, 3H; C-C-CH_3) y 1.22 ppm (d, J=7

Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{-CH}$).

E.M. m/z (%): 248 (M^+ , 22.2), 175 (84.1), 162 (100), 148 (60.1), 91 (54.5), 59 (32), 43 (25) y 41 (33).

4-(1,5-Dimetil-4,5-oxa-hexil)-2-metoxi-5-bromo tolueno (7)¹⁵

3 g (12.1 mm) del epóxido 6 se disolvieron en 60 ml de dimetilformamida destilada; la solución se enfrió a 4°C y se adicionaron 2.8 g (15.73 mm) de N-bromo succinimida; en seguida se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1.5 horas; se vertió sobre 100 ml. de agua, se extrajo con acetato de etilo; estos extractos combinados fueron lavados con agua, solución de sulfito de sodio, solución de bicarbonato de sodio, dos veces más con agua y salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente fué evaporado a presión reducida. El residuo resultante fué purificado por columna, el sistema eluyente utilizado fué hexano-acetato de etilo (90:10) Se obtuvieron 3.52 g (10.8 mm; 89.4%) del compuesto 7, como un aceite amarillo.

ir. (película) ν máx. 1600 (C=C en Ar) y 1245 cm^{-1} (C-O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H; Ar-H₆), 6.65 (s, 1H; Ar-H₇), - 3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.2 (m, 1H; HC-C), 2.68 (sex., J=6. Hz,

1H; Ar-CH), 2.15 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.26 (s, 3H; C-C-CH₃), 1.22

(s, 3H; C-C-CH₃) y 1.22 (d, J=7 Hz, 3H; CH₃-CH).

E.M. m/z (%): 328 (M⁺+ 2, 16.2), 326 (M⁺, 17.1), 255(17), 253 (18), 242 (23), 240 (24), 228 (27), 226 (28), 189 (100), 174 (48), 115 (42), 91 (50.5), 59 (53.9) y 41 (86.9).

4-(1-Metil-4-butanal)-2-metoxi-5-bromo tolueno (8)¹³

A la solución de 0.2 g (0.61 mm) del epóxido 7 en 5 ml. de tetrahidrofurano destilado, se agregaron 0.25 ml. de una solución buffer de fosfatos; ésta solución se enfrió a 0-4°C para en seguida adicionar, gota a gota, una solución de 0.1552 g (0.68 mm; 1.1 eq) de ácido peryódico en 10 ml. de tetrahidrofurano, permaneció con agitación magnética y a 0°C durante media hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, el compuesto se extrajo con acetato de etilo y estos extractos fueron lavados con agua y salmuera para posteriormente ser secados sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por c.c.p., utilizando el sistema hexano-acetato de etilo (95;5), como eluyente. El compuesto 8 se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo, 0.151 g (0.53 mm; 87%).

ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 2830 (Ar-O-CH₃), 2720 (C-H), 1730 (C=O) y 1610 cm⁻¹ (C=C en Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 9.65 (s, 1H; H-C=O), 7.25 (s, 1H; Ar-H₆), - 6.6 (s, 1H; Ar-H₃), 3.8 (s, 3H; Ar-CH₃) y 1.25 ppm (d, J=6 Hz 3H; CH₃-CH).

E.M. m/z (%): 286 (M⁺+2, 22.8), 284 (M⁺, 38), 242 (77.1), 240 (74.6), 229 (50), 227 (82), 205 (67), 189 (75), 148 (100), - 115 (72) y 91 (63).

Cetal neopentílico del 4-(1-metil-4-butanal)-2-metoxi-5-bromo tolueno (9)¹⁶

Se disolvieron 1.84 g (6.5 mm) del aldehído 8 en 75 ml. de benceno seco, se agregaron 3.37 g (32.4 mm; 5 eq) del glicol neopentílico y un poco de ácido p-toluensulfónico como catalizador. La mezcla de reacción se reflujoó durante 4 horas - (al matraz de reacción se le adaptó una trampa de Dean-Stark), tiempo en el cual concluyó la reacción. Se trabajó lavando la mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó por columna con el eluyente hexano-acetato de etilo (80:20). Se obtuvieron 2.4 g - (6.5 mm; rendimiento cuantitativo), del compuesto 9.

ir. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1610 (C=C en Ar) y 1250 cm^{-1} (C-O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.22 (s, 1H; Ar-H₆), 6.65 (s, 1H; Ar-H₂), -- 4.35 (m, 1H; HC-O-), 3.78 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.35 y 3.55 (d,

J=11 Hz, 4H; $\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ | \quad | \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$), 2.13 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.65 (m, 4H;

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{cetal}$), 1.2 (d, J=7 Hz, 3H; CH₃-CH) y 1.15 y 0.7 ppm

(s, 6H; $\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ | \quad | \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$).

E.M. m/z (%): 372 (M^+ +2, 9.4), 370 (M^+ , 10), 291 (61.4), 242 (33), 240 (34), 229 (15), 227 (17), 205 (26), 187 (23), 128 (100), 115 (46.4), 69.2 (35).

Dicloro bis (tri-*o*-tolilfosfina) paladio (II)¹⁸

Se agitaron, 1 g (5.2 mm) de cloruro de paladio, con 0.841 g (11.28 mm; 2 eq) de cloruro de potasio en 68 ml. de agua, a temperatura ambiente hasta la formación de una solución homogénea.

Por otra parte se preparó una solución de 3.41 g (11.22 mm; 2 eq) de tri-*o*-tolilfosfina en 238 ml. de etanol; a ésta solución se le adicionó la ya preparada de tetracloruro de paladio dipotásico, se formó una suspensión amarilla la cual se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado formado, se lavó con etanol acuoso, etanol absoluto y éter etílico. El polvo así obtenido se suspendió en tolueno y se calentó a ebullición durante 20 minutos; en seguida se enfrió y se filtró nuevamente, los cristales logrados se lavaron con éter etílico anhidro y se secaron a $80^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mm de Hg. Se obtuvieron 4 g (9 mm; 80%) del catalizador como cristales amarillos.

Etóxido de tri-*n*-butil estaño¹⁷

Se mezclaron 10 g (16.7 mm) de óxido de bis tri-*n*-butil estaño y 6.93 g (60 mm; 3.5 eq) de carbonato de dietilo; se reflujo la mezcla durante una hora, luego se destiló el producto como un líquido incoloro con p. eb. $100-108^{\circ}\text{C}/2$ mm de Hg. Se obtuvieron 9.383 g (28.54 mm; 84.5%).

Ceto-cetal (10)^{5b}

Una solución de 0.5 g (1.34 mm) de bromo-cetal 9, 0.66g (2 mm; 1.5 eq) de etóxido de tri-n-butil estaño, 0.202 g (2mm 1.5 eq) de acetato de isopropenilo y 0.02026 g (0.026 mm; 0.02 eq) de dicloro bis (tri-o-tolilfosfina) paladio (II) en 12 ml de tolueno anhidro, fué calentada, bajo atmósfera de argón a 120°C durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por c.c.p. utilizando el sistema hexano-acetato de etilo (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.4478 g (1.28 mm; 96%), del ceto-cetal 10 como un aceite ligeramente amarillo.

ir. (película) ν máx. 1710 (C=O), 1620 (C=C en Ar) y 1270 cm^{-1} (C-O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.82 (s, 1H; Ar-H₆), 6.65 (s, 1H; Ar-H₃), -4.35 (t, J=4.5 Hz, 1H; H_{C-O-}), 3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.35 y

3.55 (d, J=11 Hz, 4H; $\begin{array}{c} \text{-CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \\ \text{-CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$), 2.15 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.1

(s, 3H; CH₃-C=O), 1.19 (d, J=6 Hz, 3H; CH₃-CH) y 1.15 y 0.7

ppm (s, 6H; $\begin{array}{c} \text{-CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \\ \text{-CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$).

E.M. m/z (%): 348 (M^+ , 19.5), 305 (15), 291 (21), 219 (64.8), 175 (38.5), 128 (100), 115 (22), 69 (36) y 56 (46.8).

Cetoaldehído (II)

A 0.572 g (1.64 mm) del ceto-cetal 10 se le agregaron

50 ml. de ácido acético el 70%. La solución resultante, se reflujo durante 1 hora. Se enfrió, se vertió poco a poco sobre una solución helada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Se secó la solución orgánica con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto crudo después de su purificación por c.c.p. (sistema hexano-acetato de etilo - 85:15) produjo 0.3132 g (1.19 mm; 73%) del ceto-aldehído 11. ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 2830 (Ar-O-CH₂), 2720 (HC=O), 1720 (C=O) y 1620 cm⁻¹ (C=C en Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 9.65 (s, 1H; HC=O), 6.85 (s, 1H; Ar-H₆), 6.65 (s, 1H; Ar-H₃), 3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₂), 3.65 (s, 2H; Ar-CH₂-C=O); 2.8 (sex., J=6 Hz, 1H; HC-CH₂), 2.15 (s, 3H; Ar-CH₃) y 1.19 ppm (d, J=6 Hz, 3H; CH₃-CH).

E.M. m/z (%): 262 (M⁺, 29.7), 219 (100), 163 (58.2), 149 (40) 119 (11), 91 (30), 65 (7), 43 (25) y 39 (5).

Glicol (12)⁴⁰

Se suspendieron, en 60 ml. de dimetoxietano anhidro y - bajo atmósfera de argón, 1.756 g (11.39 mm; 11.2 eq) de tri-cloruro de titanio y 1.7 g (26.18 mm; 25.6 eq) del par Zn-Cu. La suspensión se reflujo durante 1 hora. En seguida, después de previo enfriamiento de la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se adicionó el ceto-aldehído 11 0.268 g (1.02

mm) disueltos en 60 ml. de dimetoxietano anhidro. La adición se efectuó en dos porciones de 30 ml. La primera se hizo, lentamente durante 10 horas, para refluarse durante 12 horas. - La segunda porción después del enfriamiento previo, se adicionó nuevamente en 10 horas, refluándose posteriormente durante 12 horas. El trabajo de reacción fué el siguiente: se filtró la mezcla sobre celita y ésta fué lavada con acetato de etilo, se evaporó el solvente a presión reducida y el producto crudo resultante se purificó en una columna cromatográfica, - cuyo sistema eluyente fué hexano-acetato de etilo (90:10). De esta purificación se obtuvieron dos fracciones, ninguna de las cuales resultó ser el producto. Por lo tanto se hidrolizó la celita utilizada para la filtración, con ácido clorhídrico 1:10, se agitó vigorosamente durante 0.5 horas. Esta mezcla fué filtrada nuevamente y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, evaporado el solvente a presión reducida, de ésta operación se obtuvieron 0.145 g de compuesto crudo el cual se purificó por c.c.p. El sistema utilizado fué hexano-acetato de etilo (60:40). Se obtuvieron 33 mg. (0.12 mm; 12.3%) del diol A, y 54.1 mg. de una mezcla mas polar la cual se repurificó obteniéndose de esta forma 11 mg. (0.04 mm; 4%) del diol B mas polar. Rendimiento total 16.3%.

El menos polar de ellos, diol A, se caracterizó por los siguientes datos:

ir. (película) ν máx. 3420 (O-H), 1617, 1507 (C=C en Ar) y 1274, 1090 cm^{-1} (C-O-C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H; Ar-H₈), 6.64 (s, 1H; Ar-H₁₁), -3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.32 (m, 1H; CH-OH), 2.41 (AB, J=17 Hz, 2H; Ar-CH₂-), 2.25 (dentro de un multiplete; OH), 2.16 (s, 3H Ar-CH₃) y 1.3 ppm (d, J=8 Hz, 3H; Ar-CH-CH₃).

E.M. m/z (%): 264 (M⁺, 77.1), 203 (16.5), 163 (97.9), 137 (42) 135 (80.5), 128 (52), 91 (39.5), 85 (100).

El más polar de ellos diol B, presentó las siguientes características espectroscópicas:

ir. (película) ν máx. 3420 (-OH), 2530 (OH), 1615, 1505 (C=C en Ar), y 1268, 1080 cm^{-1} (C-O-C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 12.14 (s, 1H; OH), 6.87 (s, 1H; Ar-H₈), 6.62 (s, 1H; Ar-H₁₁), 3.81 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.62 (m, 1H; CH-OH), 3.1 (m, 1H; Ar-CH-CH₃), 2.82 (AB, J=17 Hz, 2H; Ar-CH₂-), 2.17 (s, 3H; Ar-CH₃), y 1.25 ppm (d, J=8 Hz, 3H; Ar-CH-CH₃).

E.M. m/z (%): 264 (M⁺, 100), 256 (24), 203 (27), 163 (67.7), 137 (62.1), 135 (53.9), 128 (41), 91 (50) y 85 (32).

Cetal-éster insaturado (13)^{20a,c}

Una solución de 0.4 g (1.07 mm) de bromo-cetal 9, 0.185 g (2.15 mm; 2 eq) de acrilato de metilo, 0.399 g (2.15 mm; 2 eq) de tri-n-butilamina y 0.168 g (0.215 mm; 0.2 eq) de dicloro bis (tri-o-tolilfosfina) paladio (II) en 60 ml. de tolueno anhidro, fué calentada bajo atmósfera de nitrógeno a 130°C du

rante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y ésta fué lavada con acetato de etilo. La solución resultante fué lavada con ácido clorhídrico 1:10, agua y salmuera; -- posteriormente se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida; el residuo fué purificado por c.c.p. utilizando como eluyente el sistema hexano-acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 0.3914 g (1.04 mm; 96.6%), del cetal-éster insaturado 13 como un aceite ligeramente amarillo.

ir. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1720 (C=O), 1610 (C=C en Ar) y 1260 cm^{-1} (C-O, éter).

r.m.p. (CDCl_3) δ 8 (d, J=16 Hz, 1H; $\underline{\text{HC}}=\text{C}$), 7.23 (s, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_6$) 6.67 (s, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_3$), 6.2 (d, J=16 Hz, 1H; C=C- $\underline{\text{H}}$), 4.32 (t, J=4 Hz, 1H; $\underline{\text{HC}}-\text{O}-$), 3.82 (s, 3H; Ar-O- $\underline{\text{CH}}_3$), 3.77 (s, 3H; $\underline{\text{CH}}_3-\text{O}-$)

C=O) 3.35 y 3.55 (d, J=11 Hz, 4H; $\begin{array}{c} \underline{\text{CH}}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$), 3.2 (sex., J=6

Hz, 1H; $\underline{\text{HC}}-\text{CH}_3$), 2.17 (s, 3H; Ar- $\underline{\text{CH}}_3$), 1.22 (d, J=6 Hz, 3H; - $\underline{\text{CH}}_3-\text{CH}$) y 1.15 y 0.7 ppm (s, 6H; $\begin{array}{c} \underline{\text{CH}}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$).

E.M. m/z (%): 376 (M^+ , 6.5), 246 (5), 187 (23.2) 141 (18.7), 128 (100), 115 (17.5), 69 (18.7).

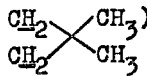
Cetal-éster saturado (14)²⁴

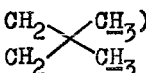
0.3914 g (1.04 mm) del compuesto 13, se disolvieron en 5 ml. de acetato de etilo; se le agregó a la solución un poco

de dióxido de platino como catalizador y se sometió bajo presión de hidrógeno a 42 lb/in², y temperatura ambiente durante 2.5 horas. El trabajo de reacción consistió en filtrar sobre celita y evaporar el disolvente a presión reducida. El producto de reacción resultante se purificó por c.c.p. para lo cual se utilizó el sistema hexano-acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 0.388 g (1.02 mm; 98.8%) del compuesto 14 como un aceite incoloro.

ir. (película) ν máx. 1739 (C=O) y 1269 cm⁻¹ (C-O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.85 (s, 1H; Ar-H₆), 6.65 (s, 1H; Ar-H₃), -4.32 (t, J=4 Hz, 1H; HC-O-), 3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.67 (s,

3H; CH₃-O-C=O), 3.35 y 3.55 (d, J=11 Hz, 4H; ) 2.87

(m, 2H; CH₂-Ar), 2.5 (m, 2H; CH₂-CO₂-CH₃), 1.65 (m, 4H; R-CH₂-CH₂-cetal), 1.22 (d, J=6 Hz, 3H; CH₃-CH) y 1.17 y 0.7 ppm (s, 6H; )

E.M. m/z (%): 378 (M⁺, 7.3), 347 (1), 291 (11), 274 (13), 248 (12), 16 (33), 128 (100), 115 (17), 69 (19).

3[(3,8-Dimetil-4-metoxi-7,8-dihidro)-1-naftil] propanoato de metilo (15).

Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 0.0489 g - (0.483 mm) de diisopropilamina en 6 ml. de tetrahidrófurano - anhídrido a -15°C; a ésta solución se adicionaron 0.403 ml.

(0.483 mm; 1eq) de n-butil litio como una solución 1.2 M en hexano, permaneció a -15°C la mezcla de reacción, bajo agitación magnética durante media hora, en seguida se enfrió la solución a -78°C para así adicionar 0.183 g (0.483 mm) del diés ter 14 disueltos en 6 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La adición se efectuó gota a gota durante 7 minutos. En seguida se agregaron 0.1313 g (1.2 mm; 2.5 eq) de trimetilclorosilano; - después de esta adición se permitió que la temperatura de la reacción subiera de -78°C a la ambiente, lo que se logró en a proximadamente 2 horas. Se evaporó el tetrahidrofurano; se agregaron 10 ml. de diclorometano anhidro a la mezcla de reacción y nuevamente se enfrió la solución a -78°C para a ésta - temperatura agregar 0.1834 g (0.96 mm; 2 eq) de tetracloruro de titanio diluidos en 5 ml. de diclorometano anhidro. La temperatura se dejó subir a 0-15°C permaneciendo a ésta, durante 5.5 horas, tiempo en el que concluyó la reacción. Para el tra bajo de reacción se adicionó acetato de etilo a la mezcla de reacción y esta se lavó con solución de carbonato de potasio al 5%, estos lavados se reextrajeron con acetato de etilo; los extractos orgánicos totales fueron lavados con agua y salmuera por último secados sobre sulfato de sodio anhidro; se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción resultante fué purificado por c.c.p. utilizando el sistema hexano-acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 0.0399 g (0.123 mm; - 31.6%) del compuesto 15, como un aceite amarillo.

ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 2827 (C-O-C), 1739 (C=O), 1470 (C=C en Ar) y 1237 cm^{-1} (C-O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.77(s, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_2$), 6.65 (dd, J=10 Hz, J=3 Hz, 1H; $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{C}$), 5.85 (ddd, J=10 Hz, J=7 Hz, J=3 Hz, 1H; Ar-C=C-H), 3.7 (s, 3H; Ar-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.77 (t, J=7 Hz, 2H; Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -R), 2.65 (t, J=7 Hz, 2H; R- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - CO_2CH_3), 2.25 (s, 3H; Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) y 1.11 ppm (d, J=7 Hz, 3H; $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -CH).

E.M. m/z (%): 274 (M^+ , 42), 187 (70.7), 185 (100) y 28 (22.4).

3[(3,8-Dimetil-4-metoxi-7,8-dihidro)-1-naftil]-1-propanol (16)

A una solución de 0.1 g (0.365 mm) del diéster 15 en 14 ml. de éter etílico anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C se adicionaron aproximadamente 0.035 g (0.92 mm; 2.5 eq) de hidruro de litio y aluminio. Permaneció reaccionando a 0°C durante una hora. Fué diluída la mezcla con acetato de etilo, en frío para posteriormente vertirla sobre ácido clorhídrico 1:10. Se extrajo con acetato de etilo y estos extractos fueron lavados con agua, salmuera y secados sobre sulfato de sodio anhidro; por último se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto de reacción resultante se purificó por c. c.p. utilizando el sistema hexano-acetato de etilo (70:30). Se obtuvieron 0.0434 g (0.17 mm; 48.3%) del compuesto 16, como un aceite ligeramente amarillo.

ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 3366 (O-H), 2826 (Ar-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1470 (C=C en Ar), 1238 (C-O-C) y 1069 cm^{-1} (C-O).



r.m.p. (CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_2$), 6.75 (dd, $J=10$ Hz, $J=3$ Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_5$), 5.9 (ddd, $J=10$ Hz, $J=7$ Hz, $J=3$ Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_6$), 3.7 (s, 3H; Ar-O- $\underline{\text{CH}}_3$), 3.72 (t, $J=7$ Hz, 2H; $\underline{\text{CH}}_2$ -OH), 3.05 (c, $J=7$ Hz, 1H; Ar- $\underline{\text{H}}_3$), 2.6 (td, $J=7$ Hz, $J=3$ Hz, 2H; Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ -), - 2.37 (dd, $J=7$ Hz, $J=3$ Hz, 2H; C=C- $\underline{\text{CH}}_2$), 2.23 (s, 3H; Ar- $\underline{\text{CH}}_3$), 1.87 (c, $J=7$ Hz, 2H; - $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}_2$ -OH), 1.5 (señal ancha, 1H; -OH) y 1.07 ppm (d, $J=7$ Hz, 3H; $\underline{\text{CH}}_3$ -CH).

E.M. m/z (%): 246 (M^+ , 96.8), 198 (50.5), 187 (100), 185 (75) 213 (38), 128 (47), 115 (23), y 91 (15).

Diéster (19)

A 0.71 g (1.85 mm) del éster cetal 14, se le agregaron 70 ml. de ácido acético al 70% y ésta solución fué calentada a reflujo durante 3.5 horas. Se vertió sobre solución saturada de bicarbonato de sodio (helada), se extrajo con acetato de etilo y estos extractos orgánicos fueron lavados con solución de bicarbonato de sodio, agua y salmuera; secados sobre sulfato de sodio anhidro. Por último el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo resultante fué sometido a condiciones de oxidación.

Reactivo de Jones²⁹. - Se disuelven 6.68 g de trióxido de cromo en 5.75 ml. de ácido sulfúrico concentrado y esta solución es diluída hasta 25 ml. con agua, (solución café rojiza).

El reactivo se agregó al compuesto, bajo agitación magnética y a temperatura ambiente hasta formación de una solu -

ción verdosa y desaparición de materia prima (c.c.p. hexanoacetato de etilo 60:40). Se vertió sobre agua y se extrajo con éter etílico, estos extractos fueron lavados con agua y salmuera; posteriormente secados sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida. Compuesto oxidado - 18 resultante, 0.433 g (1.43 mm).

Para la siguiente transformación, éstos 0.433 g (1.43 mm) fueron disueltos en 20 ml. de acetona anhidra; a ésta solución se adicionaron 0.8087 g (5.85 mm; 4 eq) de carbonato de potasio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, para en seguida agregar 0.519 g (3.65 mm; 2.5 eq) de yoduro de metilo, continuó agitándose magnéticamente y a temperatura ambiente la mezcla 45 minutos mas. Se evaporó la acetona a presión reducida, se extrajo con diclorometano, estos extractos fueron lavados con solución diluída de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y por último evaporado el disolvente a presión reducida, se recuperaron 0.2315 g de compuesto crudo. Las aguas madres fueron aciduladas, se reextrajeron con diclorometano; de esta forma se obtuvieron 0.145 g más de mezcla ácido-éster por lo que éstos fueron tratados nuevamente con 0.2863 g (2.07 mm; 4 eq) de carbonato de potasio, éstos agregados a la solución de los 0.145 g (0.51 mm) de compuesto crudo en 10 ml. de acetona anhidra, esta solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente; después de este tiempo se adicionaron 0.184 g

(1.29 mm; 2.5 eq) de yoduro de metilo, se continuó la agitación durante 3 horas; se evaporó la acetona a presión reducida, se agregó agua y se extrajo con diclorometano, estos extractos fueron lavados con solución diluída de bicarbonato de sodio, agua y salmuera; secados sobre sulfato de sodio y evaporado el disolvente a presión reducida, posteriormente se purificó el compuesto crudo total por c.c.p. utilizando como sistema eluyente hexano-acetato de etilo (80:20). De esta forma se obtuvieron 0.1998 g (0.62 mm; 36.42%) del diéster 19.

ir. (película) ν máx. 1738 (C=O), 1615 (C=C en Ar), 1257 (C-O-C, éster) y 1169 y 1050 cm^{-1} (C-O-C, éster).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H; Ar-H₈), 6.62 (s, 1H; Ar-H₁₁), -3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 3.68 (s, 3H; CH₃-O-C(=O)-Ar), 3.62 (s, -

3H; CH₃-O-C(=O)-Ar), 2.85 (m, 2H; R-CH₂-Ar), 2.55 (m, 2H; R-

CH₂-CO₂CH₃), 2.15 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.05 (m, 4H; Ar-CH₂-CH₂-CO₂CH₃) y 1.25 ppm (d, J=7 Hz, 3H; CH₃-CH).

E.M. m/z (%): 322 (M⁺, 77.1), 205 (42.5), 175 (44.4) y 161 (100).

Getona (20)

Se disolvieron 0.19 g (0.59 mm) del diéster 19 en 30 ml de dimetoxietano anhidro; a ésta solución se agregó hidruro de sodio en exceso y fué calentada lentamente hasta temperatu

ra de reflujo, después de permanecer a reflujo durante 24 horas, no se observó cambio (o.c.p. hexano-acetato de etilo 80:20), por lo que se decidió adicionar hidruro de potasio, ya con éste reactivo se reflujo durante una hora en la cual se observó la desaparición del diéster 19. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua con hielo, se aciduló a pH = 4 con ácido sulfúrico 2N, en seguida se extrajo con acetato de etilo, estos extractos fueron lavados con agua, salmuera y posteriormente secados sobre sulfato de sodio. Fue evaporado el disolvente a presión reducida, lo que produjo el crudo de reacción que fue purificado por o.c.p. utilizando el sistema hexano-acetato de etilo (75:25). Se obtuvieron 0.014 g de la cetona 20 (0.07 mm; 10.3%).

ir. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1704 (C=O cetona en anillo de ocho miembros) y 1614 cm^{-1} (C=C en Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.93 (s, 1H; Ar-H₂), 6.67 (s, 1H; Ar-H₁₁), 3.81 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 2.82 (m, 2H; R-CH₂-Ar), 2.6 (m, 2H; R-CH₂-C=O), 2.2 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.05 (señal ancha, 4H; Ar-CH₂-CH₂-C=O) y 1.25 ppm (d, J=7 Hz, 3H; CH₃-CH).

E.M. m/z (%): 232 (M⁺, 100), 204 (79.7), 189 (40), 175 (73), 162 (49), 148 (25), 117 (33), 105 (17), y 91 (32).

Cetoácido (21)

De la misma purificación de la reacción anterior se separó una mancha menos polar la cual fue identificada como el

cetoácido 21, del cual se obtuvieron 13 mg. (0.04 mm; 7.9%).
ir. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 2955 (C-O-H, ácido), 1707 (C=O, cetona
en anillo de ocho miembros) y 1616 cm^{-1} (C=C en Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H; Ar-H₈), 6.62 (s, 1H; Ar-H₁₁),
6.1 (señal ancha, 1H; COOH), 3.8 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 2.82 (m,
2H; R-CH₂-Ar), 2.62 (m, 2H; R-CH₂-C=O), 2.15 (s, 3H; Ar-CH₃),
y 1.3 ppm (d, J=6 Hz, 3H; CH₃-CH-Ar).

E.M. m/z (%): 276 (M^+ , 2), 161 (100), 231 (2) y 45 (12).

CONCLUSIONES

- 1.- Se describe la reacción de acoplamiento entre el derivado bromado 9 y el enolato de estaño IV de la acetona con un rendimiento del 96%, el cual es superior al indicado¹⁹ para un sustrato semejante.
- 2.- Se logró la obtención del pinacol 12 que tiene el esqueleto bicíclico básico de la parvifolina.
- 3.- Por otra parte se obtuvieron la cetona 20 y el cetoácido 21, cuyas estructuras son semejantes también a la de la parvifolina y podrían servir como sintones avanzados para su preparación posterior.
- 4.- Se incluye el resultado obtenido al someter el sustrato 14 a las condiciones descritas por Mukaiyama²⁵, observándose una marcada preferencia de ciclización hacia el anillo aromático.

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

- 1.- Bohlmann, F. y Zdero, C. Chem. Ber., 110, 468 (1977).
- 2.- P.J. Nathan, J.D. Hernández, L.U. Román, E. García G. y V. Mendoza. Phytochemistry, 21, 669 (1982).
- 3.- P.J. Nathan, J.D. Hernández, L.U. Román, E. García G. V. Mendoza y S. Mendoza. Phytochemistry, 21, 1129 (1982).
- 4.- a) J.E. McMurry, M.P. Fleming, J. Org. Chem., 41, 896 (1976).
b) J.E. McMurry, K.L. Kees. J. Org. Chem., 42, 2655 (1977)
c) J.E. McMurry, M.P. Fleming, K.L. Kees, L.R. Krepski. J. Org. Chem., 43, 3255 (1978).
d) J.E. McMurry y D.D. Miller. J. Am. Chem. Soc., 105, 1660 (1983).
- 5.- a) R.F. Heck. J. Am. Chem. Soc., 90, 5536 (1968).
b) M. Kosugi, M. Suzuki, I. Hagiwara, K. Goto, K. Saitoh y T. Migita, Chem. Lett., 939 (1982).
- 6.- I.H. Sánchez, C. Lemini y P.J. Nathan, J. Org. Chem., 46, 4666 (1981).
- 7.- F.B. Dains y F. Eberly, Organic Syntheses Coll. Vol. II 355 (1943).
- 8.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 1, 295 (1968).
- 9.- M.W. Rathke y D.F. Sullivan, J. Am. Chem. Soc., 95, 3050

- (1973). I. Kuwajima y H. Iwasawa, Tetrahedron Lett., 107, (1974).
- 10.- M.G. Adlington, M. Orfanopoulos y J.L. Fry. Tetrahedron Lett. 34, 2955 (1976).
- 11.- A.E. Guthrie, J.E. Semple y M.M. Joullié. J. Org. Chem., 47, 2373 (1982).
- 12.- K.B. Sharpless, K. Akashi, J. Am. Chem. Soc., 98, 1986 (1976).
- 13.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis 1, 817 (1968).
- 14.- L.A. Paquete y J.H. Barrett, Org. Synth., 49, 62 (1969).
- 15.- F. Dewhurst y P.K.J. Shah, J. Chem. Soc., C, 1737 (1970).
- 16.- M. Sulzbacher, E.D. Bergmann, y E.R. Pariser, J. Am. Chem. Soc., 70, 2827 (1948). Steffen W. Smith y Melvin S. Newman, J. Am. Chem. Soc., 90, 1249 (1968).
- 17.- A.G. Davies, P.R. Polan y S.C. Visishita, Chem. and Ind. 229 (1967).
- 18.- J. Chatt y F.G. Mann, J. Chem. Soc., 1631 (1939).
- 19.- M. Kosugi, I. Hagiwara, R. Sumiya, y T. Migita, Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 242 (1984).
- 20.- a) H.A. Dieck y R.F. Heck, J. Am. Chem. Soc., 96, 1133 (1974).
- b) J.B. Melpolder y R.F. Heck, J. Org. Chem., 41 265 (1976).
- c) C.B. Ziegler, Jr., y R.F. Heck, J. Org. Chem., 43,

2941 (1978).

- 21.- Melvin S. Newman y Robert J. Harper, Jr. J. Am. Chem. Soc., 80, 6350 (1958).
- 22.- F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J.M. Conia. Synthesis, 63 (1978).
- 23.- Joseph B. Lambert, Fred R. Koeng, y J. Warren Hamersma J. Org. Chem., 2946 (1971).
- 24.- a) R. Adams, J.W. Kern, y R.L. Shriner, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 101 (1944).
b) E.C. Horning, J. Koo, M.S. Fish, y G.N. Walker, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 408 (1963).
- 25.- T. Mukaiyama, K. Banno, y K. Narasaka, J. Am. Chem. Soc., 96, 7503 (1974).
- 26.- H.O. House, "Modern Synthetic Reactions". 2a. ed., W.A. Benjamin. California. p. 71-72 (1972).
- 27.- R.M. Silverstein, G.C. Bassler y T.C. Morrill, "Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos", Edit. Diana., México (1981) p. 208-211.
- 28.- a) W.L. Meyer, A.P. Lobo, y E.T. Marquis. J. Org. Chem. 30, 181 (1965).
b) J.J. Bloomfield y P.V. Fennessey, Tetrahedron Lett., 33, 2273 (1964).
- 29.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 1, 142 (1968).
- 30.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 1, 682 (1968).