

00578
2es.
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INFORME DE TRABAJO SOBRE ESTUDIOS TENDIENTES
A LA SINTESIS DE AFLATOXINAS**

T E S I S

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

PRESENTA EL QUIMICO

FRANCISCO KURI BREÑA ROMERO DE TERREROS



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 está 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.

El presente trabajo consta de dos partes:

- a) Los estudios realizados con orientación a la formación del sistema tricíclico ABC 7 presente en las aflatoxinas, vía la condensación de la hidroxilactona 1 con un núcleo de floroglucinol adecuadamente protegido 2.
- b) Los estudios tendientes a la síntesis tipo biogénica del mismo sistema.

En la primera parte se describen los intentos de condensación realizados, así como la formación de varios derivados de la hidroxilactona 1. En la segunda parte se informa de una metodología sintética corta y eficiente para la preparación de ésteres triacéticos desarrollada durante el curso de nuestro trabajo.

The present work consists of two parts:

- a) The studies oriented to the construction of the tricyclic system ABC 7 present in the aflatoxin series through condensation between hydroxy-lactone 1 and the protected phloroglucinol nucleus 2.
- b) The studies oriented to the biomimetic synthesis of the same system.

In the first part, the attempted condensation studies are described as well as the preparation of various derivatives of hydroxy--- lactone 1. In the second part a short and efficient synthetic --- methodology for preparation of triacetic esters is presented which was developed during the course of our work.

I N D I C E

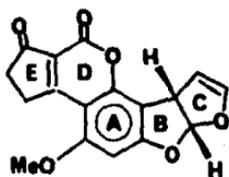
	Página
INTRODUCCION	1
DISCUSION	6
CONCLUSIONES	44
PARTE EXPERIMENTAL	45
APENDICE	61
BIBLIOGRAFIA	63

INTRODUCCION

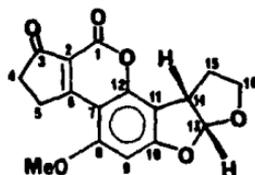
Las aflatoxinas pertenecen a una clase numerosa de compuestos llamados micotoxinas. Como implica el nombre de micotoxinas, éstas son -- toxinas producidas durante la degradación de alimentos por la acción de ciertos hongos. Los mohos *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* y *Aspergillus versicolor*¹ son los principales responsables de la presencia de esta clase de compuestos, y pueden presentarse en diversas muestras de alimentos perecederos, incluyendo cacahuates, arroz, trigo, -- mafz, semilla de algodón, soya, queso, cocoa, carnes, vinos, mantequilla y especias. Esta gran variedad de materiales propicios para el crecimiento de hongos, junto con la toxicidad y carcinogénesis extremadamente alta de muchas de estas toxinas ha generado un gran interés desde el punto de vista químico, biológico, farmacológico y económico.

La concentración de micotoxinas presentes en productos agrícolas -- está generalmente en el orden de los microgramos de toxina por kilogramo de alimento, así que uno trata usualmente con cantidades mínimas de material distribuido de una manera no homogénea. Los métodos para la -- separación y estimación de micotoxinas han sido recopilados por B.D. -- Jones² en una revisión y también ha sido posible aplicar la cromatografía líquida de alta presión a este problema³⁻⁵.

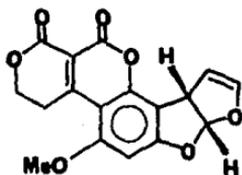
Las aflatoxinas B₁(I), B₂(II), G₁(III), y G₂(IV) son las principales toxinas aisladas de *Aspergillus flavus*. Sus estructuras fueron determinadas por G. Buchi a través de estudios químicos y espectroscópicos. Poco después, estas estructuras fueron plenamente confirmadas -- por síntesis química.



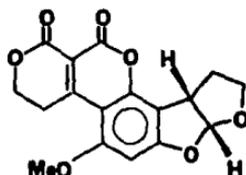
I



II



III



IV

Aflatoxinas principales de *Aspergillus flavus*.

Probablemente sea la aflatoxina B₁(I) la más abundante y mejor conocida de las aflatoxinas; se ha demostrado su alta toxicidad en una -- gran variedad de animales⁶ y en diversos grados⁷ causa cambios cromosomales⁸ y produce necrosis hepática después de una dosis única⁹. Además

de su alta toxicidad, ha demostrado ser uno de los agentes carcinogénicos más potentes.

Recientemente se publicó una revisión extensa que cubre la química y síntesis de estas sustancias¹⁰.

Aunque las aflatoxinas y los compuestos relacionados con ellas han despertado un interés considerable, principalmente en el área biológica y farmacológica, en el campo de la síntesis se ha presentado una cantidad reducida de trabajo. Lo anterior resulta sorprendente dadas su alta actividad biológica y amplia distribución, y es dentro de este campo que se sitúa el presente trabajo.

Si examinamos la estructura general de las aflatoxinas como la representada en I, podemos obtener algunas consideraciones útiles sobre el plan sintético. En primer lugar, se puede notar que el centro del sistema pentacíclico lo constituye el anillo A en forma de un núcleo de floglucinol, en el cual cada uno de los oxígenos fenólicos está sustituido de manera diferente. Además, dos de los tres carbonos no unidos a oxígeno de este núcleo, se encuentran sustituidos a cadenas hidrocarbonadas de diferente naturaleza. Esta situación requiere de control regioquímico durante alguna etapa de la síntesis. Otro punto importante lo constituye el fragmento de cuatro átomos de carbono del sistema de furo [2,3-b] benzofurano (anillos B y C), en el cual la estereoquímica *cis* de C-13 y C-14 no presenta problemas, ya que el isómero *trans* sería

difficil de obtener por razones de estabilidad.

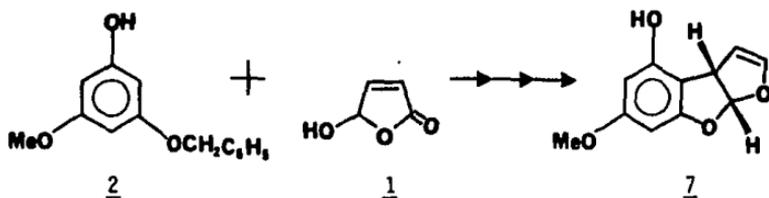
La estrategia básica para la construcción del sistema pentacíclico de las aflatoxinas presenta varias alternativas. Sin embargo, una secuencia de anillación $ABC + E \rightarrow EDABC$ empleada en síntesis anteriores¹⁰, parece ser la más indicada, puesto que la construcción del sistema ADE puede llevarse a cabo en un sólo paso, mediante una condensación tipo von Pechman, entre un precursor fenólico activado y un β -cetoéster (o su equivalente) adecuadamente sustituido. De esta forma, - el problema sintético se reduce a la construcción del fragmento ABC, - que en la etapa final de la síntesis se acoplaría con el fragmento E - dando origen al sistema pentacíclico EDABC.

La construcción del fragmento tricíclico ABC puede llevarse a cabo de una manera directa, añadiendo los cuatro carbonos de la parte BC directamente al núcleo de floroglucinol A, o bien secuencialmente - - $A + B \rightarrow AB \rightarrow ABC$. Ambas rutas han sido empleadas por Buchi en la síntesis de las aflatoxinas B_1 ¹¹ y M_1 ¹². Sin embargo, en cualquiera de los casos, el inconveniente principal de estas síntesis estriba en el gran número de pasos necesarios para la preparación del núcleo de floroglucinol diferenciado junto con las funcionalidades necesarias para la incorporación del éter vinílico presente en el anillo C.

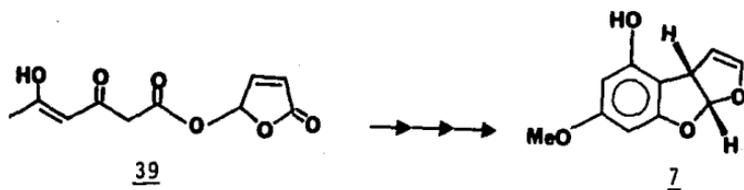
En este trabajo se presentan los intentos de preparación del sistema ABC mediante dos rutas sintéticas: a) a través de la condensación

de un núcleo de floroglucinol diferenciado 2 con la 4-hidroxi-2-butenó-
lida (1) y b) mediante una síntesis inspirada en la biogénesis de estas
sustancias vía el éster triacético de la misma lactona 39.

RUTA a):



RUTA b):

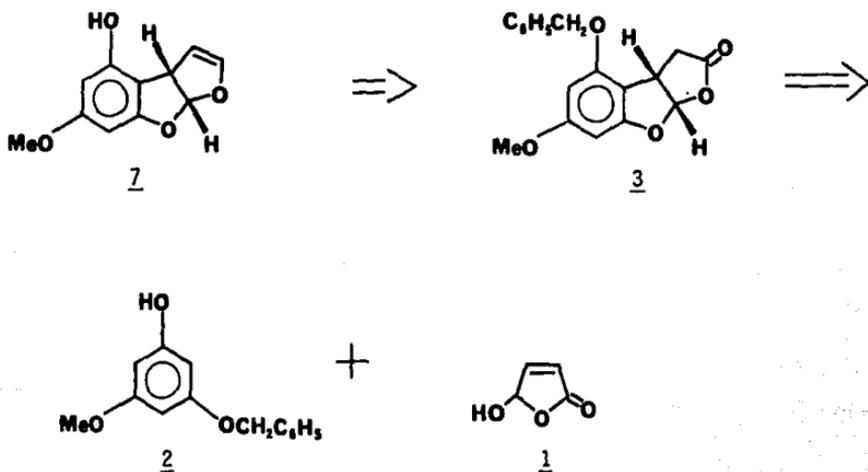


Este trabajo tiene como objetivo secundario, el uso de la 4-hidro-
xi-2-butenólida (1) para establecer sus alcances y/o limitaciones en --
síntesis orgánica.

DISCUSION

En el esquema sintético propuesto para la ruta a), se pretendía - llegar al fragmento ABC presente en las aflatoxinas mediante una se- cuencia sintética de tan sólo cinco pasos a partir del floroglucinol - diferenciado 2.

Teniendo en cuenta la labilidad que el éter vinílico imparte a la molécula, se decidió introducir esta funcionalidad al final de la sín- tesis y como precursor del grupo se escogió a la función lactona. (Es- quema I).



Análisis antitético propuesto para el Triciclo 7.

Esquema I

Esta estrategia se basa en la condensación de un núcleo de floro-glucinol diferenciado 2 (el futuro anillo A donde el oxhidrilo fenólico en C-12 puede ser selectivamente desprotegido) con la 4-hidroxi-2-butenóida (1) (el futuro anillo C).

Así, la primera fase de la síntesis concernía a la preparación de un derivado del floro-glucinol adecuadamente protegido y aunque se sabe que las alquilaciones parciales de los fenoles hidroxilados no son selectivas y generalmente conducen a mezclas de productos polialquilados, en nuestro laboratorio se ha desarrollado un método práctico y eficiente para la preparación del 5-metoxi-3-benciloxi-fenol¹³. Este método se basa en el hecho de que contrariamente a la hidrólisis básica de -- poliésteres del floro-glucinol, que proceden con poca especificidad, la hidrólisis parcial de los triar[sulfonatos del floro-glucinol es un proceso muy eficiente. Esto se explica por el conocimiento de que la presencia de grupos atradores de electrones en el anillo bencénico incrementan la acidez del fenol derivado y así la creación de fenóxidos asegura diferencias grandes en la velocidad de heterólisis de los tres ésteres sulfónicos.

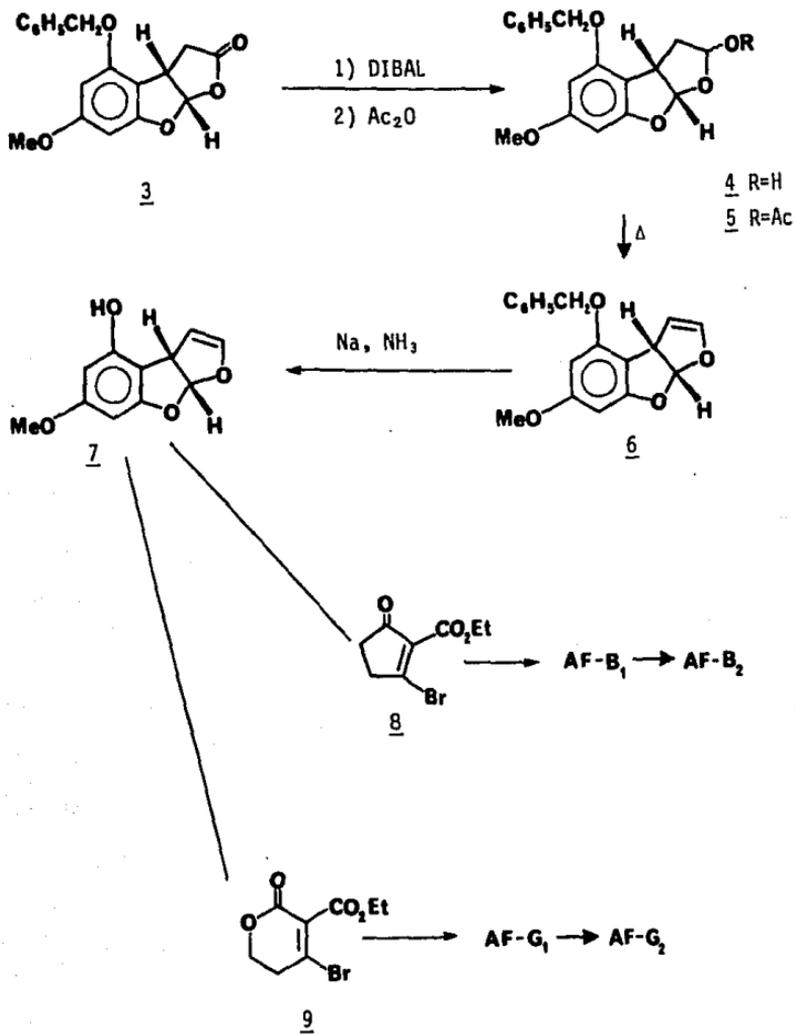
Por otra parte, el fragmento C lo constituye la 4-hidroxi-2-butenóida (1), cuya preparación se lleva a cabo muy fácilmente por oxidación fotosensibilizada del furfural en solución alcohólica¹⁴.

En base a los estudios realizados en el laboratorio concernientes

a las reacciones de esta lactona con algunas amidas vinílicas y compuestos 1,3-dicarbonílicos¹⁵, se consideró que el paso clave de la síntesis, es decir la condensación del fenol y la lactona 1, debería producirse - y originar la mezcla de isómeros correspondiente, los que una vez separados podrían identificarse por comparación con los datos espectroscópicos ya descritos del producto deseado¹¹.

Una vez obtenido éste, se transformaría al intermediario 2, clave para la síntesis de las aflatoxinas, empleando una secuencia análoga a la descrita por Buchi. (Esquema 2) Así, la reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) de la lactona 3 produce el hemiacetal 4¹² que se transforma en 5 por acetilación¹². La pirólisis del acetato 5 debe conducir al éter vinílico 6. La eliminación del grupo protector bencilo de 6 se puede llevar a cabo selectivamente en presencia de un éter vinílico por reducción con sodio en amoníaco líquido¹⁶.

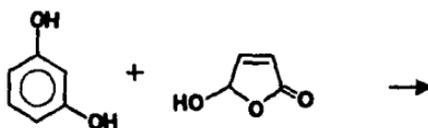
Finalmente, la condensación del fenol 7 (fragmento ABC) con los bromuros 8 y 9 (fragmentos E) produce las aflatoxinas B₁(I) y G₁(III) respectivamente según se ha descrito¹². Puesto que las aflatoxinas B₂(II) y G₂(IV) se pueden derivar de I y III respectivamente por hidrogenación catalítica controlada¹⁰, la preparación de 7 aquí propuesta, -- constituiría una síntesis formal de las cuatro aflatoxinas.



Secuencia sintética seguida por Buchi para la síntesis de Aflatoxinas.

Esquema 2

En nuestro laboratorio se intentó la condensación usando como modelo fenólico inicial al resorcinol y probándose aquellas condiciones que parecían más adecuadas para la formación del éter requerido, es decir, medios ácidos anhidros. No obstante, como se puede apreciar en la tabla 1, los resultados no fueron satisfactorios bajo estas condiciones.



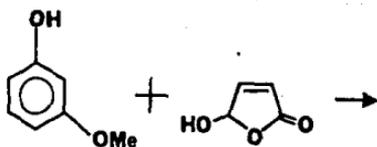
	CATALIZADOR	DISOLVENTE	RESULTADOS
1)	HCl (g)	Et ₂ O	Polímero
2)	BF ₃ ·Et ₂ O	Et ₂ O	Polímero
3)	pTSOH	C ₆ H ₆ /DMF	Mezcla Compleja
4)	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂ /DME	Mezcla Compleja
5)	Et ₃ N/m.s.	Et ₂ O	Mezcla Compleja

Intentos de reacción de la lactona 1 con el resorcinol.

TABLA 1

Se pensó entonces en usar otras condiciones pero utilizando como modelo al *m*-metoxifenol, ya que el segundo oxhidrilo presente en el *re*sorcinol podría intervenir en la reacción de alguna manera. Una vez reanudados los intentos de acetalización con este modelo, se obtuvieron resultados más concretos, pero poco alentadores, como se muestra en la tabla 2. Así, cuando se sometieron los reactantes a la acción del sistema básico Tritón B-etanol (caso 1) se aisló el aldehído ácido *trans* proveniente de la apertura de la lactona 1 e isomerización de la doble ligadura (17% de rendimiento). Los datos espectroscópicos de este producto son: en el aspecto de I.R. una banda ancha en 3440 debida a la vibración de alargamiento del enlace O-H, en 2820 una banda débil debida al estiramiento del enlace H-C=O, en 1710 la banda correspondiente al carboxilo α,β -no saturado, en 1675 la banda correspondiente al carbonilo aldehídico α,β -no saturado, y en 1620 cm^{-1} la banda de vibración de alargamiento del doble enlace C=C. El espectro de r.m.p. muestra en δ 9.75 un doblete con una $J=7\text{Hz}$ correspondiente al protón del aldehído, centrado en 7.05 una señal doble de doble con $J=7\text{Hz}$ y $J=17\text{Hz}$ asignado al protón vinílico vecino al aldehído, centrado en 6.65 el doblete con $J=17\text{Hz}$ correspondiente al otro protón vinílico, y finalmente en 3.50 ppm una señal ancha intercambiable con agua deuterada correspondiente al hidrógeno del grupo carboxilo. La espectroscopía de masas corroboró la estructura al mostrar el fragmento en m/e 100 como ión molecular.

Por otra parte, se intentó la preparación del acetal mediante ca-



	CATALIZADOR	DISOLVENTE	RESULTADOS
1	Tritón B	ETOH	
2	ZnCO ₃	ET ₂ O	Fenol recuperado
3	P ₂ O ₅	ϕ-H	Fenol recuperado
4	TFA	CH ₂ Cl ₂	Fenol recuperado
5	TEBAC NaOH	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	Polímero
6	pTSOH	ϕ-H (-H ₂ O)	Mezcla compleja
7	(nBu) ₄ NBr, NaOH	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	
8	DEAD Pϕ ₃	THF	Mezcla compleja
9	Amberlyst- 15, m.s.	----	

Intentos de condensación de la lactona 1 con m-metoxifenol.

Tabla 2

tálisis de transferencia de fase¹⁷. Este proceso aplicado a la alquilación de fenoles¹⁸ ha demostrado ser altamente efectivo aún en el caso de fenoles estéricamente impedidos, predominando siempre la O-alquilación.

En nuestro caso las condiciones de transferencia de fase (caso 7) condujeron al producto de alquilación del disolvente (38% de rendimiento), lo cual no es tan sorprendente, ya que aunque el diclorometano se usa frecuentemente como disolvente orgánico en reacciones heterogéneas, se ha encontrado que reacciona con fenoles en presencia de sales de --benciltrietilamonio e hidróxido de potasio sólido para formar di(ariloxi)metanos¹⁹.

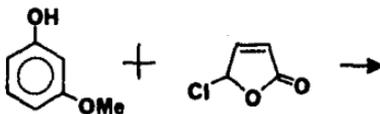
El producto mostró las siguientes características espectroscópicas: en I.R. muestra bandas para carbono saturado y no saturado y bandas de vibración de alargamiento del enlace C-O en la región de 1000 a 1200 cm^{-1} ; en su espectro de r.m.p. aparece a δ 7.05-7.30 un multiplete que integra para dos protones asignado al protón aromático *orto* a los dos oxígenos, en 6.50-6.80 un multiplete que integra para seis protones asignado al resto de los aromáticos, en 5.70 un singulete que corresponde a los protones del grupo metilendioxi y por último en 3.80 ppm el singulete correspondiente a los dos grupos metoxilo aromáticos. El espectro de masas mostró al ión molecular en m/e 200.

La reacción de Mitsunobu²⁰ parecía otra buena opción, sin embargo bajo estas condiciones (caso 8) no pudo aislarse producto alguno.

Por último, es notable que cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones ácidas y en ausencia de disolvente, el producto aislado en muy bajo rendimiento, fue el correspondiente a la C-alkilación (caso 9). El espectro de I.R. de este producto muestra en 3315 una señal ancha para la vibración de alargamiento del enlace O-H fenólico y en --- 1720 cm^{-1} una señal para la absorción del carbonilo de una lactona, -- α, β -no saturada de cinco miembros. El espectro de r.m.p. muestra en δ 8.45 un singlete intercambiable con agua deuterada y que integra para un sólo protón correspondiente al hidroxilo fenólico, centrado en 7.67 un doble de doble con $J=6\text{Hz}$ y $J=2\text{Hz}$ asignado al protón vinílico beta - al-carbonilo, en 6.88 un doble con $J=8\text{Hz}$ asignado al protón aromático *meta* a los dos oxígenos fenólicos, en 6.50 un doblete con $J=2\text{Hz}$ asignado al protón aromático *orto* a los dos oxígenos fenólicos, en 6.39 un -doble de doble con $J=8\text{Hz}$ y $J=2\text{Hz}$ asignado al protón aromático restante. Centrado en 6.25 un triplete con $J=2\text{Hz}$ correspondiente al protón cie--rre de la lactona, en 6.12 otro doble de doble con $J=6\text{Hz}$ y $J=2\text{Hz}$ asignado al protón vinílico alfa al carbonilo y en 3.82 ppm el singlete - para el metoxilo aromático.

Tomando en cuenta estos resultados se decidió la preparación de un derivado más reactivo de la 4-hidroxi-2-butenólida (1), por lo que se preparó la 4-cloro-2-butenólida (10) en un 62% de rendimiento por tratamiento de la lactona 1 con cloruro de tionilo en presencia de carbonato de potasio. Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto son: en I.R. la desaparición de la banda en 3370 correspondiente a la vibración de alargamiento del enlace O-H hemiacetalico y el colapso de las bandas originalmente en 1790 y 1760 a 1790 cm^{-1} . En r.p.m. aparece en δ 7.46 una señal doble de doble con $J=5\text{Hz}$ y $J=2\text{Hz}$ asignada al protón vinylico beta al carbonilo, en 6.60 otro doble de doble con $J=2\text{Hz}$ y $J=1\text{Hz}$ correspondiente a la base del cloro y por último centrado en 6.23 ppm otro doble de doble con $J=5\text{Hz}$ y $J=1\text{Hz}$ correspondiente al protón restante. La espectroscopia de masas mostró el ión molecular $m/e=118$, así como las contribuciones isotópicas esperadas.

Una vez que se tuvo totalmente caracterizado este producto se intentó condensarlo con el m-metoxifenol, sin embargo, como puede verse en la tabla 3, los resultados fueron semejantes a los obtenidos con la lactona original.



	CATALIZADOR	DISOLVENTE	RESULTADOS
1)	TEBAC/NaOH	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	Fenol recuperado
2)	K ₂ CO ₃ anh.	Glima	Fenol recuperado
3)	—————	Glima	Mezcla compleja
4)	—————	CH ₂ Cl ₂	Mezcla compleja

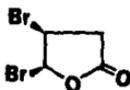
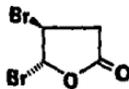
Intentos de condensación de la clorolactona 10 con m-metoxifenol

TABLA 3

En vista de que los resultados obtenidos no eran satisfactorios, se decidió preparar un derivado aún más reactivo y facilitar así la reacción. Se escogió para este propósito la 4-bromo-2-butenólida (11).

Estudios sobre la reactividad de lactonas α,β -no saturadas con haluros de hidrógeno, han mostrado que la reacción ocurre preferentemente en el sistema conjugado para dar los compuestos de adición²¹. Para el caso que nos ocupa, se redujo la formación de los compuestos de adición usando el complejo catecol-tribromuro de fósforo¹⁴ como el agente bromante. Este método consiste en hervir a reflujo una solución de la lac

tona y dicho complejo en diclorometano para obtener así una mezcla del producto monobromado requerido y los compuestos de adición (mezcla *cis* 11a y *trans* 11b). Después de purificar, el producto monobromado requerido se obtiene en rendimientos que varían del 10 al 20%. En vista del bajo rendimiento, nos vimos en la necesidad de buscar alternativas para la preparación de este compuesto, localizando el trabajo de Elming y Clauson-Kaas²² en el que lo preparan por bromación del 2-acetoxifurano. Sin embargo, la difícil accesibilidad de este reactivo nos impidió usar este método.

11a11b

La solución se encontró al someter a reacción la lactona con el complejo bromo-trifenilfosfina²³ en diclorometano a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones pudimos aislar en un 52% de rendimiento -- una mezcla del producto deseado 11 (90% en el peor de los casos)²⁴ y los productos de adición (11a y 11b, < 10%) antes mencionado, lo que hace de este método de bromación, la mejor opción.

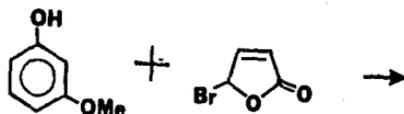
El espectro de I.R. del producto puro muestra en 1789 cm^{-1} la banda de vibración de alargamiento del carbonilo de lactona α,β -no saturada

da; en el espectro de r.m.p. se aprecia en δ 7.57 un doble de dobles con $J=4.8\text{Hz}$ y $J=2\text{Hz}$, correspondiente al hidrógeno beta al carbonilo de lactona. Centrado en 6.90 otro doble de dobles con $J=2\text{Hz}$ y $J=1\text{Hz}$ asignado al protón base del átomo de bromo y por último, centrado en 6.22 ppm otro doble de doble con $J=4.8\text{Hz}$ y $J=1\text{Hz}$ asignado al hidrógeno restante.

En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos en los intentos de condensación del derivado bromado 11 y el m-metoxifenol.

Es importante mencionar aquí los factores que contribuyeron a la elección de algunas de las condiciones de reacción probadas:

Por ejemplo, se ha informado del uso de carbonato de potasio para la formación de éteres bajo catálisis de transferencia de fase en acetona como disolvente²⁵, pero en estas condiciones (caso 1) la bromolactona se destruyó. Por otro lado, usando la misma base pero en N-metil-2-pirrolidinona²⁶ (NMP) como disolvente y en ausencia de catálisis por transferencia de fase (caso 3) se observó el mismo resultado. Dada la labilidad mostrada por la bromolactona frente a bases, se pensó en disminuir la fuerza básica del catalizador utilizado, de manera que se intentó el uso de bicarbonato de sodio en dimetilformamida (DMF), sistema que ha sido usado para alquilar enoles²⁷ (caso 4); e incluso el uso del ión fluoruro como base en tetrahidrofurano (THF) como disolvente (caso 7), ya que se ha informado del uso de fluoruros



	CATALIZADOR	DISOLVENTE	RESULTADOS
1)	K ₂ CO ₃ 18-C-6	Acetona	Fenol recuperado
2)	KH	THF	Fenol recuperado
3)	K ₂ CO ₃	NMP	Fenol recuperado
4)	NaHCO ₃	DMF	Fenol recuperado
5)	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	Fenol recuperado
6)	Piridina	Piridina	Fenol recuperado
7)	KF/Celita	THF	Fenol recuperado
8)	CuO	DMF	Fenol recuperado
9)	Cu ₂ O	DMF	
10)	Ni(AcAc) ₂	Xileno	Mezcla compleja
11)	-----	THF	No hay reacción

Intentos de condensación de la bromolactona 11 con m-metoxifenol.

Tabla 4

en soportes sólidos como reactivos para promover reacciones catalizadas por base^{28,29}. Con respecto a esto, se sabe que la nucleofilia de varios compuestos orgánicos próticos en disolventes apróticos se ve incrementada en condiciones esencialmente neutras por la formación de enlaces de hidrógeno con iones fluoruro^{30,31}. Así, se han efectuado O-, N-, y S-alquilaciones con halogenuros de alquilo en buenos rendimientos³². Sin embargo, la baja solubilidad de los fluoruros alcalinos en disolventes ordinarios limitan su aplicación en síntesis orgánica, por lo que en su lugar se hace uso frecuente de los fluoruros de tetra-alquil amonio, ya que no solamente son más solubles, sino que también catalizan la C-alquilación de compuestos β -dicarbonílicos en forma selectiva y efectiva^{29,33}. Sin embargo, son tan caros e higroscópicos que se prefirió usar el reactivo desarrollado por Ando y Yamawaki³⁴ para efectuar la alquilación. Aunque las condiciones de reacción son suaves, aún así la bromolactona no sobrevivió.

Se sabe también que el óxido de cobre promueve sustituciones de halogenuros de arilo en disolventes polares apróticos siendo nucleófilos fenoles y tioles³⁵. El mecanismo de reacción con el óxido cúprico no se ha elucidado y probablemente intervengan especies del tipo de los cupratos. Como se ve en el caso 8, el resultado de la reacción fue únicamente la destrucción de la bromolactona. Por otro lado si el catalizador utilizado es el óxido cuproso³⁶ se obtiene de nuevo en bajo rendimiento el producto de C-alquilación en la posi---

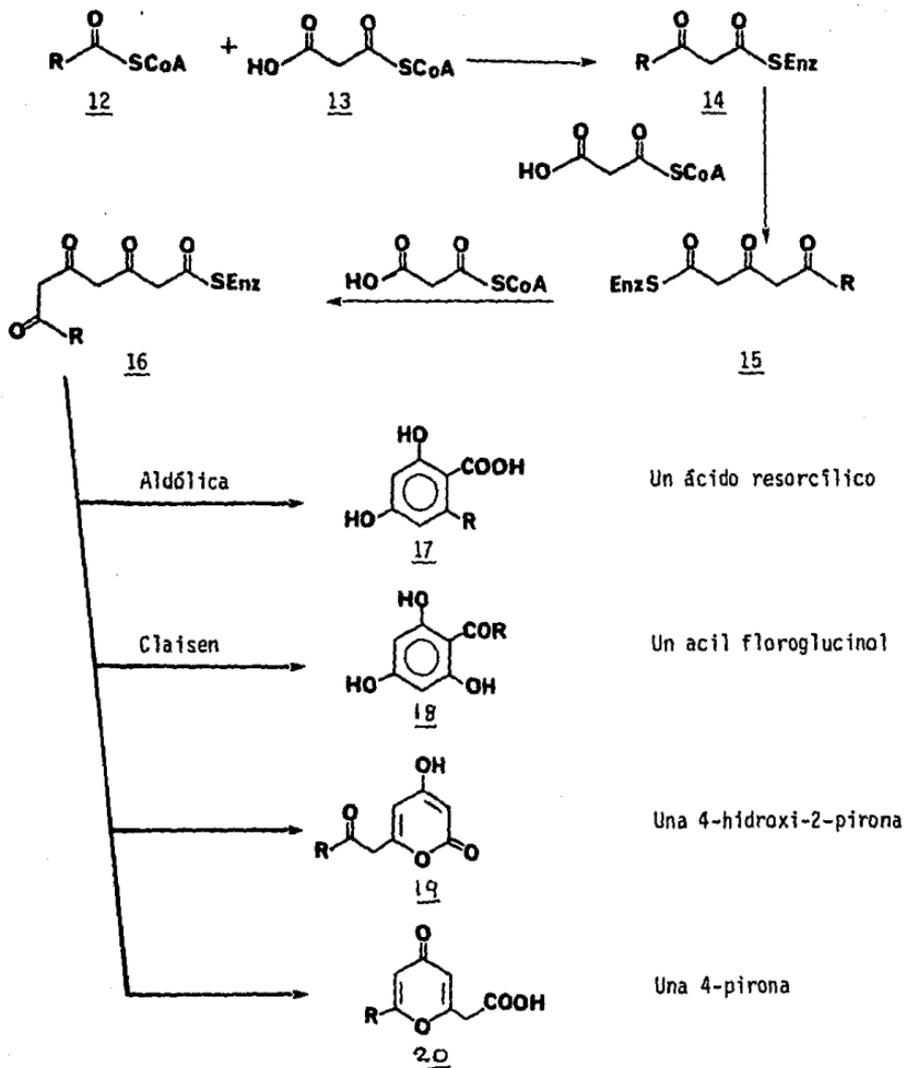
ción para al hidroxilo fenólico. Las características espectroscópicas de este producto son idénticas a las del compuesto ya descrito en este mismo trabajo. Mecanísticamente, los procesos con óxido cuproso pertenecen al territorio poco conocido de la catálisis heterogénea en la interfase sólido-disolvente.

Buscando alternativas se localizó el trabajo de Yamashita y - - Takegami³⁷ en el cual se informa de la preparación directa de éteres a partir de alcoholes y halogenuros de alquilo por catálisis de bis - (acetilacetato) de níquel (II). Aún cuando se informa que el fenol produce el compuesto orto alquilado exclusivamente, se pensó que un - fenol más sustituido (como el nuestro) podría presentar mezclas de -- los productos de O- y C-alkilación favoreciendo al primero la aglomeración estérica. Además, la facilidad del procedimiento y los altos rendimientos obtenidos hacen de ésta una opción atractiva. Como se ve en el caso 10, se obtuvo una mezcla compleja de productos de difícil separación. Por último (caso 11) la bromolactona no reaccionó en ausencia de catalizador.

Además se hicieron pruebas de transacetalización entre la 4-etoxi-2-butenólida y el m-metoxifenol con resultados negativos, en vista de lo cual se dio por terminada la primera parte de este trabajo.

La segunda parte de este trabajo (la ruta b) está inspirada en la biogénesis de las micotoxinas³⁸.

Se sabe que muchos de los compuestos aromáticos que se encuentran en la naturaleza, provienen del ácido acético, vía intermedios β -polycarbonílicos. La manera en que los policétidos naturales se forman fue investigada inicialmente por Collie³⁹ a finales del siglo pasado, pero sus revolucionarias ideas tuvieron poco impacto en otros químicos debido a la falta de métodos apropiados para el estudio de síntesis bioquímicas. En 1948 Robinson⁴⁰ revivió las ideas de Collie y pocos años después Birch⁴¹ formuló la hipótesis policétídica esencialmente en la forma en que se le conoce actualmente. La idea general⁴² de la biosíntesis de metabolitos policétídicos (esquema 3) es que los tioésteres acéticos o de otros ácidos carboxílicos de la coenzima A 12 se condensan con la malonil coenzima A 13 para dar los tioésteres de β -cetoácidos 14 que, a su vez, sufren condensaciones tipo Claisen con otras moléculas de malonil coenzima A para dar tioésteres de 3,5-dicetoácidos 15, 3,5,7-tricetoácidos 16, etc. Estos policetoácidos pueden sufrir una variedad de condensaciones intramoleculares para dar sistemas aromáticos y heteroaromáticos. Los sistemas carbocíclicos pueden formarse por ciclizaciones de Claisen (Dieckmann) y aldólicas. Otras anillaciones pueden conducir a 4-hidroxi-2-pironas 19 (lactonas de enol) y a 4-pironas 20.



Secuencia sintética seguida por Buchi para la síntesis de Aflatoxinas.

Esquema 3

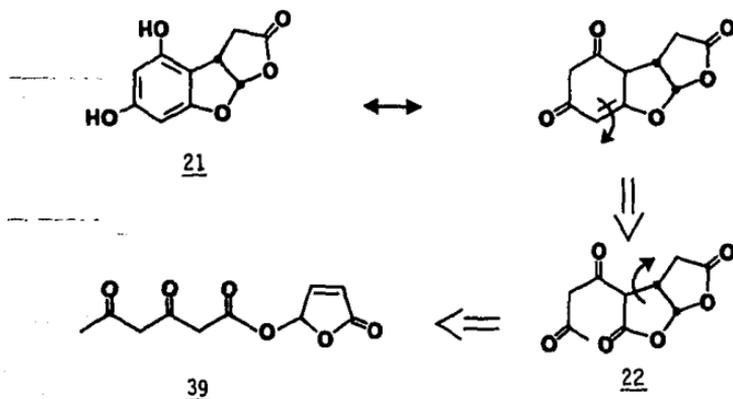
Los compuestos policarbonílicos pueden sufrir modificaciones -- previas a la ciclización, por ejemplo, la reducción de grupos cetóni-cos a alcoholes y reacciones de posiciones metilénicas con electrófi-los, particularmente con agentes alquilantes. En aquellos casos don-de la cadena policarbonílica es larga, pueden formarse sistemas de -varios anillos. Se conocen muchos compuestos policíclicos incluyen-do algunos en donde uno o varios anillos son heterocíclicos.

En casos favorables, la síntesis biomiméticas de metabolitos -- aromáticos compiten con rutas no biogénicas para la preparación de estos compuestos. La comparación se ve estimulada por el hecho de -que las rutas convencionales para la sustitución de anillos aromáti-cos son problemáticas para muchos metabolitos policetídicos. La ca--cterística dominante de estos compuestos es la presencia de múlti-ples grupos hidroxilo arreglados en posiciones alternantes alrededor de anillos aromáticos; sin embargo, son escasos los métodos sintéti-cos para la introducción directa de grupos hidroxilo en anillos aro-máticos, particularmente en posiciones *meta* a otros grupos hidroxilo.

Con estos antecedentes pareció razonable intentar una ruta bio-genéticamente modelada para la síntesis del intermediario clave 21.

Volviendo a revisar su estructura y simplificando el patrón de sustitución, podemos observar que es posible hacer las desconexiones indicadas en el esquema 4 para obtener como precursor inmediato el -

éster triacético de la 4-hidroxi-2-butenóida (39) quien por tratamiento básico suave, daría lugar al triciclo deseado. El problema de la diferenciación de los oxhidrilos fenólicos se propone resolver mediante la protección selectiva del hidroxilo aparentemente menos impedido estéricamente.



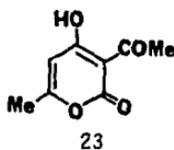
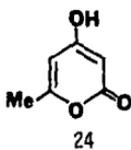
Análisis antitético propuesto para el triciclo 21

Esquema 4

Ahora bien, los 3,5-dicetoésteres requeridos, pueden prepararse mediante las siguientes operaciones:

- Hidrólisis o alcoholólisis de la lactona triacética (23) y otras 4-hidroxi-2-pironas³⁹⁺⁴³, preparadas, a su vez, por varias rutas, siendo la más importante la desacilación de derivados del ácido deshidroacético (24) provenientes de la autocondensación de - -

β -cetoésteres⁴⁴.



Existe un informe de la transformación directa del ácido deshidroacético (24) al 3,5-dioxohexanoato de metilo⁴⁵, que indica -- que la desacilación inicial de las 3-acil-4-hidroxi-pironas no es necesaria. Cabe mencionar, que las 4-hidroxi-2-pironas con sustituyentes complejos en la posición 6 pueden prepararse a través de condensaciones electrofílicas del dianión de la lactona triacética⁴⁶ o del monoanión de su éter metílico⁴⁷.

- b) Carboxilación de los dianiones de la acetil acetona y otras β -dicetonas⁴⁸.
- c) Acilaciones del dianión del éster acetoacético⁴⁹.

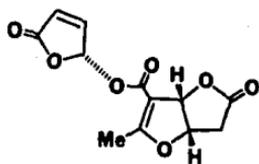
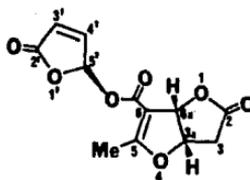
La alquilación del trianión del 3,5-dioxohexanoato de etilo es -- potencialmente otra ruta para los dicetoésteres 6-sustituídos, pero -- aunque el trianión se ha acilado⁵⁰, no se ha informado de reacciones de alquilación.

En vista de que los métodos existentes para la preparación de ésteres triacéticos presentan varios inconvenientes, principalmente el uso de condiciones fuertemente básicas, atmósferas inertes y baja eficiencia en preparaciones a gran escala, se decidió desarrollar -- una metodología para preparar en forma sencilla y eficiente este tipo de ésteres policarbonílicos.

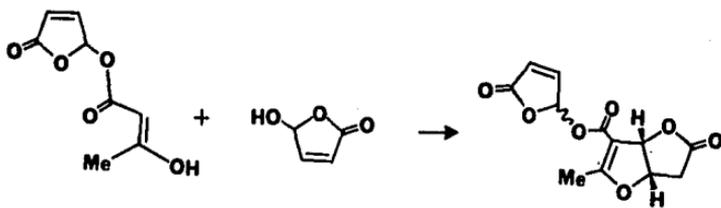
Al mismo tiempo que se desarrollaba esta metodología, se efectuaron algunos estudios de la ciclización para obtener sistemas bicyclicos del tipo 2,8-dioxabicyclo[3.3.0]octano, para lo cual era necesario preparar el derivado acetoacetilado de la 4-hidroxi-2butenólida (30).

Usualmente las acetoacetilaciones se efectúan con dicetena⁵¹ y algún catalizador básico como puede ser trietilamina⁵² o dimetilaminopiridina⁵³ (DMAP), ya que el cloruro de triacetilo se cicliza espontáneamente para dar la pirona correspondiente.

Cuando se trató la 4-hidroxi-2-butenólida con un equivalente de dicetena y una cantidad catalítica de trietilamina en THF como disolvente y a temperatura ambiente se obtuvo (en 47% de rendimiento) una mezcla de los diastereoisómeros 25 y 26 en una proporción de uno a -- uno.

Par d1 25Par d1 26

Estos productos provienen de la condensación del éster acetoacético 30 formado inicialmente con una molécula de la hidroxilactona 1 como se ve a continuación.

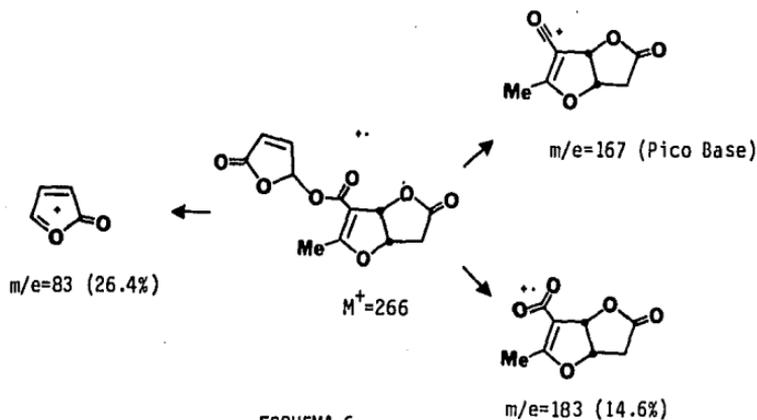
301Pares d1 25 y 26

Cabe señalar que, aunque estos compuestos son pares diastereoméricos que presentan diferente R_f , su comportamiento espectroscópico resultó idéntico. En ambos casos los espectros de I.R. muestran las -- bandas de absorción para carbono saturado e insaturado, bandas intensas en 1791 (doblete) y 1721 atribuidas a los carbonilos del carbonato vinílico, así como las de lactona saturada e insaturada en 1626 -- cm^{-1} aparece una señal intensa correspondiente a la frecuencia de -- alargamiento del doble enlace C=C. La región de 1400 a 600 cm^{-1} co-- rrespondiente a las huellas digitales resultó superponible.

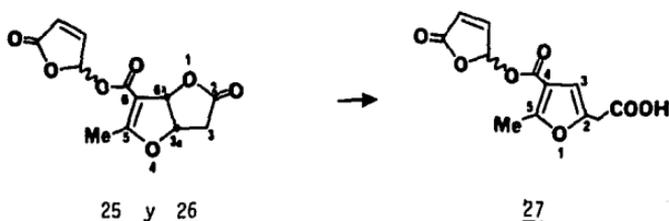
En los espectros de r.m.p. se observa para ambos casos, centrado en δ 7.35 un doble de dobles con $J=5\text{Hz}$ y $J=1.0\text{Hz}$, asignado al protón vinílico en el C-4', centrado en 7.07 un triplete con $J=1.0\text{Hz}$ asignado a la base del acetal, es decir C-5', centrado en 6.30 otro doble de dobles con $J=5\text{Hz}$ y $J=1\text{Hz}$ asignado al protón vinílico restante (C-3').

El protón de C-6a aparece como un doblete centrado en 5.78 y -- muestra una $J=5.7\text{Hz}$ consistente con la fusión de anillos *cis* propuesta. De 5.4 a 5.15 aparece el multiplete correspondiente al protón en C-3a, la señal múltiple del metileno en C-3 aparece de 3.05 a 2.85 y finalmente el singulete que integra para los tres protones del metilo que soporta C-5 aparece en 2.26 ppm.

La espectroscopía de masas corrobora la estructura propuesta ya que aparece el ión molecular en $m/e=266$ con una abundancia relativa del 11.8%. Muestra además al fragmento en m/e 167 como pico base y con contribuciones importantes los fragmentos en $m/e=183$ (14.63%) y en $m/e=83$ (26.4%). La estructura propuesta de estos fragmentos se re presenta en el esquema 6.



Los diastereómeros 25 y 26 resultaron ser inestables y se aromati-zan con el tiempo (o más rápido en medio ácido) para producir el ácido furanacético correspondiente 27 como se muestra en la siguiente ecuación.



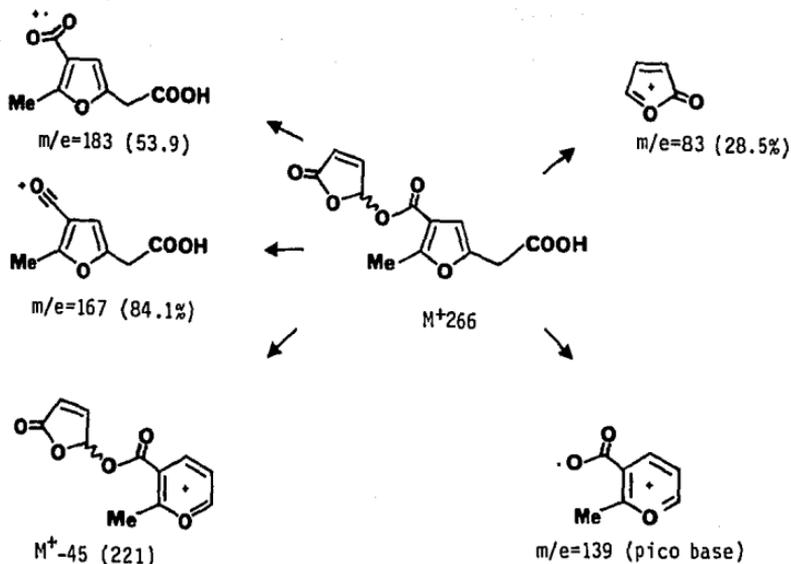
Este producto se presentó como un sólido crema con p.f.=114-115°C (CH₂Cl₂-Et₂O) y mostró las siguientes características espectroscópicas: En I.R. muestra una banda ancha en 3500 debida a la vibración de alargamiento del enlace O-H, en 1803 una banda de absorción intensa debida al carbonilo de lactona, en 1737 la banda de absorción del ester aromático y en 1706 la banda de absorción del carboxilo. Muestra además en 1584 la banda correspondiente a la vibración de alargamiento del doble enlace C=C y en 1088 cm⁻¹ una banda intensa correspondiente a la vibración del enlace C-O. El espectro de r.m.p. se simplificó considerablemente respecto del de sus precursores, mostrando de δ 8.15 a 7.5 una señal ancha que integra para un protón e intercambia con agua deuterada correspondiente al protón ácido. Centrado en 7.36 un doble de dobles con J=5.50Hz y J= 1.0Hz, asignado al protón en C-4', centrado en 7.15 un triplete de J=1.2Hz correspondiente al hidrógeno de C5', en 6.5 un singulete que integra para el protón de C-3, centrado en 6.33 el doble de doble con J=5.0Hz y J=1.0Hz del protón en C-3', en 3.69 un singulete que integra para los dos protones del metileno furílico y finalmente en 2.6 ppm el singulete que integra para los tres hidrógenos del metilo en C-5. El espectro de masas continúa mostrando como ión molecular al fragmento en m/e=266 (15%) y los fragmentos en m/e=183 (53.9%), m/e=167 (84.1) y m/e=83 (28.5) pero el pico base es ahora el fragmento en m/e=139 muestra además como primera pérdida M⁺-45. En el esquema 7 se muestran las estructuras propuestas para estos fragmentos.

Desafortunadamente, se encuentran descritas pocas alternativas a la dicetena para la acetoacetilación, entre ellas se encuentra el uso

de la 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona⁵⁴ (28) así como el derivado 5-acetilado del ácido de Meldrum⁵⁵(29). Por lo que se decidió utilizar alguno de estos métodos para resolver nuestro problema y al parecer el más adecuado era el primero de ellos.

De esta manera se preparó el aducto dicetena-acetona 28 de acuerdo al procedimiento descrito en la literatura⁵⁶ y se hizo reaccionar con la lactona 1 bajo las condiciones de Clemens y Hyatt⁵⁴ obteniéndose así el producto deseado 30 en un 73.5% de rendimiento junto con -- cantidades variables de los productos 25 y 26 ya descritos.

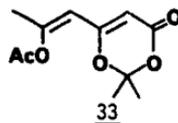
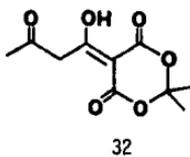
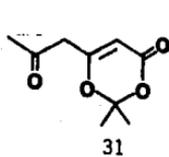
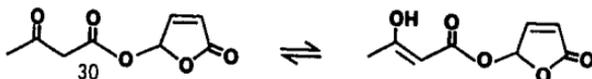
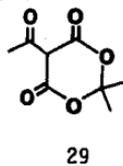
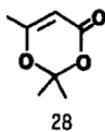
Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto 30 son: En I.R. la desaparición de la banda en 3370 y la aparición de una nueva banda en 1719 cm^{-1} asignada al sistema de β -cetoéster quelatado. En r.m.p. muestra además de las señales de la lactona ya conocida en δ 7.33 (dd, 1H, J=5.7Hz, J=2.5Hz), 7.0(m, 1H, J=2.5Hz) y 6.30 (dd, 1H, J=2.5Hz, J=5.7Hz) un singulete en 3.54 que integra para dos protones asignados al metileno del éster acetoacético y en - - 2.25 ppm otro singulete que integra para los tres protones del metilo presente en la molécula. Las señales enólicas (5.6%) aparecieron en 10.52 para el OH (intercambiable con D_2O) y en 5.0 para el protón vinílico. El espectro de masas corroboró la estructura al mostrar el - ión molecular en $m/e=184$ y el pico base en $m/e=83$. Desafortunadamente, los intentos de ciclización bajo condiciones de Michael condujeron únicamente a productos de fragmentación, aislándose entre otros - los isómeros 25 y 26 ya descritos.



Esquema 7

Paralelamente se llevaron a cabo los estudios concernientes al desarrollo de una metodología eficiente y simple para la preparación de ésteres triacéticos.

Inicialmente se consideraron dos alternativas viables: a) Una extensión del método de acetoacetilación de Clemens y Hyatt⁵⁴ para lo cual era necesario preparar el derivado γ -acilado de la 2,2,6,-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (31) y b) Extender el método de Oikawa, Sugano y Yonemitsu⁵⁵ de preparación de β -cetoésteres para lo cual era necesaria la preparación del 1-hidroxi-3-oxo-butílidén malonato de isopropilideno (32).



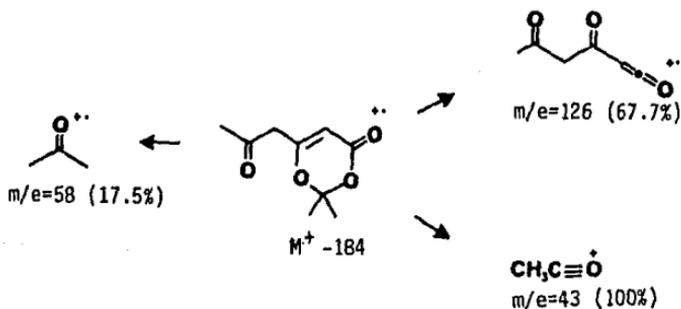
Dada la fácil accesibilidad del aducto dicetena-acetona 28 se decidió investigar primeramente la opción a).

Aunque la alquilación de los enolatos extendidos de carbonilos α,β -no saturados puede, en principio, conducir a mezclas de productos de α - o γ -alquilación, generalmente predomina uno de ellos. Para el caso especial de los dienolatos con alguna doble ligadura exocíclica, como el generado por 28 y diisopropilamiduro de Litio (LDA), se ha de mostrado que el producto que predomina es el correspondiente al de γ -alquilación⁵⁷. De acuerdo con esto, cuando se trató el anión del aducto 28 con 1.3 equivalentes de cloruro de acetilo, se obtuvo como único producto al compuesto deseado 31 en 70% de rendimiento en base a materia prima recuperada.

El producto mostró las siguientes características espectroscópicas: En I.R. una banda ancha poco intensa a 3447 debida a la vibración de alargamiento O-H de la forma enólica y las bandas en 1728 -- asignadas a la vibración de alargamiento de los carbonilos de cetona y éster, y en 1636 cm^{-1} la banda intensa correspondiente a la vibración de alargamiento del doble enlace C=C. El espectro de r.m.p. -- presenta en δ 5.31 un singulete correspondiente al protón vinílico - ligeramente ensanchado por acoplamiento alílico con el metileno que aparece también como singulete ancho en 3.32. El singulete del metilo de la metilcetona aparece en 2.25 y los metilos del acetónido presentan su singulete en 1.71 ppm. El espectro de masas muestra el -- ión molecular en m/e 184 y el fragmento en m/e 43 como pico base. - El esquema B muestra las estructuras y las abundancias relativas de algunos fragmentos importantes de este espectro.

Este rendimiento no pudo elevarse y se explica, ya que el producto 31 posee hidrógenos más ácidos que la materia prima 28 y por -- lo tanto, puede protonar el anión antes de que éste sea acilado. -- Cuando se intentó aumentar el rendimiento de la reacción usando un -- exceso de cloruro de acetilo, se aisló, además del producto deseado 31, el compuesto 33, es decir, el acetato de enol del compuesto 31. Las características espectroscópicas de este producto son las si--- guientes: En I.R. muestra en 1763 la banda de absorción del carboni-- lo del acetato de enol, en 1725 la del carbonilo del éster y en 1671 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración de alargamiento del do--

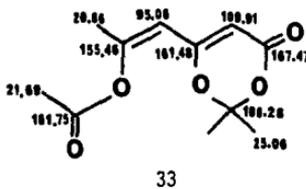
ble enlace C=C. El espectro de r.m.p. mostró dos protones vinílicos, uno en δ 5.45 como un singulete con acoplamiento alílico, y otro en - 5.35 como un singulete fino, asignándose el primero al del acetato de enol. En 2.2 un singulete asignado al metilo del acetato de enol, en 2.05 otro singulete con acoplamiento alílico asignado al metilo vinílico y en 1.68 ppm el singulete correspondiente a los metilos del acetato.



La espectroscopía de masas presenta al ión molecular en m/e 226 y como primera pérdida la de 42, es decir, un grupo acetilo para dar el fragmento m/e 184. El resto de la fragmentación es igual a la del compuesto 31. En el esquema 9 se presenta la asignación de los desplazamientos químicos a los diferentes carbonos de 33 determinados de su espectro de r.m.n. de ^{13}C .

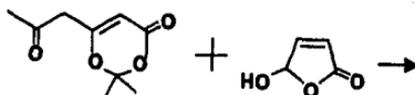
Una vez caracterizado el compuesto 31 se buscó establecer las -- condiciones de reacción necesarias para preparar el derivado deseado 39. Pareció razonable intentar la pirólisis del aducto en disolventes no nucleofílicos y no cetónicos en presencia de la lactona como -- nucleófilo, sin embargo y a pesar de la gran variedad de disolventes utilizados, no se obtuvieron resultados satisfactorios, tal como lo -- muestra la tabla 5.

(ppm)	
20.86	(q)
21.69	(q)
25.06	(q)
95.06	(d)
106.28	(s)
109.91	(d)
155.46	(s)
161.48	(s)
161.75	(s)
167.47	(s)



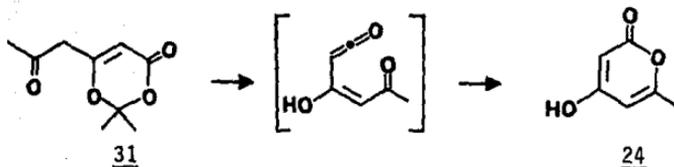
ESQUEMA 9

Probablemente la acetoacetilcetenea intermediaria reacciona intramolecularmente como se muestra en el esquema 10 para producir la 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (24) aunque no tuvimos oportunidad de verificarlo.



	DISOLVENTE	TEMPERATURA	RESULTADO
1)	Xileno	150°C	Resina
2)	Tolueno	150°C	Resina
3)	THF	Reflujo	No hay reacción
4)	THF(pTSOH)	Reflujo	No hay reacción
5)	Dioxano	Reflujo	Lactona recuperada
6)	Dioxano	150°C	Resina
7)	Xileno con tubo sellado	150°	Resina
8)	bis(2-etoxietil) éter	150°C	Resina

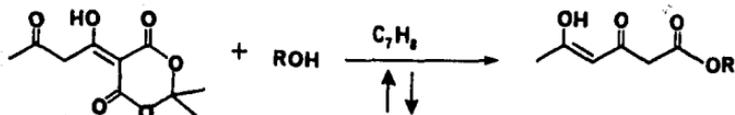
Tabla 5



ESQUEMA 10

En vista de estos resultados decidimos explorar la posibilidad b).

Se localizó en la literatura⁵⁸ un trabajo en donde se informa la preparación del aducto 32 mediante la acetoacetilación del ácido de Meldrum con dicitena en presencia de una cantidad equimolecular, de trietilamina. No obstante, en este trabajo no se mencionan estudios de alcoholisis ni de reacciones de este aducto frente a nucleófilos - por lo que se decidió efectuar el estudio. En la tabla 6 se muestran los resultados y en la tabla 7 aparecen los datos espectroscópicos en r.m.p. más sobresalientes de estos compuestos. Los datos espectroscópicos completos se encuentran descritos en la parte experimental.

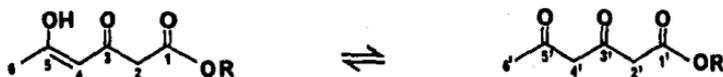


	ROH	RENDIMIENTO	P. EBULLICION	COMPUESTO NUMERO
1)	ETOH	72%	58-62/0.65 mmHg	34
2)	iPrOH	99%	70-73/0.9 mmHg	35
3)	t-BuOH	85%	60-65/0.15 mmHg	36
4)		83%	85-87/1 mmHg	37
5)		83%	*	38

Triacetatos Sintetizados

Tabla 6

* Purificado por cromatografía en columna.



COMPUESTO NUMERO	6	4	2	6'	4'	2'	% ENOLIZACION
34	2.0	5.7	3.3.	2.18	3.7	3.5	77.7
35	2.07	5.6	3.28	2.25	3.72	3.5	79
36	2.05	5.56	3.2	2.22	3.68	3.42	79
37	2.04	5.55	3.31	2.2	3.68	3.54	82
38	2.04	5.55	3.35	2.18	3.67	3.56	86

Datos de r.m.p. para los triacetatos sintetizados

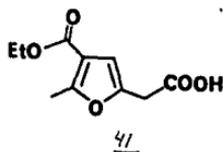
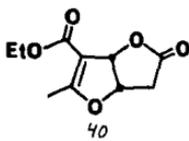
Tabla 7

La alcoholólisis se lleva a cabo fácil y simplemente hirviendo a -reflujo una solución en tolueno conteniendo el aducto 32 y tres equivalentes del alcohol por tres horas. Al término de este tiempo se -- filtra el sólido formado (identificado como el subproducto 24). Se -evapora el disolvente y el exceso de alcohol y el residuo se purifica por destilación a presión reducida.

Aunque el método desarrollado por nosotros probó ser eficaz para la preparación de ésteres triacéticos primarios, secundarios, terciarios, alílicos y bencílicos, desafortunadamente la naturaleza polifuncional extremadamente reactiva de la 4-hidroxi-2-butenólida provocó -resultados desfavorables cuando se sometió a estas condiciones de re-acción.

Antes de dar por terminado el presente trabajo de investigación, se tenía como última posibilidad la transesterificación entre algún -éster triacético y la lactona 1. Para establecer las condiciones de reacción más suaves, se pensó en realizar la transesterificación en--tre acetoacetato de etilo y la lactona 1. Las condiciones neutras⁵⁹ requeridas para efectuar la transesterificación nos hicieron suponer que podría llevarse a cabo, aunque podía presentarse el problema de -la C-alkilación del β -cetoéster. Para minimizar esta posibilidad se decidió efectuar la reacción en tolueno como disolvente, con únicamen- te un equivalente del β -cetoéster y removiendo el etanol liberado me- diante la formación del azeótropo. Después de 6 horas de reflujo se

evaporó el disolvente para obtener el producto 40 y algo del isómero 41 ya descritos anteriormente¹⁵.



Los espectros de I.R., r.m.p. y masas resultaron idénticos a --
- los descritos. En vista de este resultado infructuoso se decidió --
dar por concluido el presente trabajo.

CONCLUSIONES

- 1) Aunque la lactona 1 reacciona fácilmente con alcoholes alifáticos para producir los acetales correspondientes, no ocurre así en el caso de los fenoles.
- 2) Se preparó la 4-bromo-2-butenólida (11) por reacción de la hidroxilactona 1 con el complejo Bromo-Trifenilfosfina en mejor rendimiento al informado y con la exclusión casi total de subproductos de adición al doble enlace. Así mismo se preparó el éster - acetoacético de la lactona 1 no informado con anterioridad.
- 3) Se informa de una metodología sintética, corta y eficiente para la preparación de ésteres del ácido 3,5-dioxohexanóico (ésteres triacéticos) importantes intermediarios en la biogénesis de acetogeninas.
- 4) La hidroxilactona 1 mostró una enorme preferencia para sufrir - reacciones de adición al sistema conjugado y producir furanos -- trisustituídos vía intermediarios del tipo furo[3,2b]furano.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X de un sólo haz o en un Perkin Elmer 283-B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos con aire como referencia.

Los espectros de resonancia magnética protónica (r.m.p.) y de ^{13}C se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A en CDCl_3 , acetona- d_6 ó DMSO-d_6 empleando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s= singulete, d= triplete, q= cuarteto, m= multiplete, dd= doble de doble y sa= señal ancha.

La espectrometría de masas se realizó en un aparato Hewlett - Packard 5985-B a 70eV y 150°C.

La separación y/o purificación de los productos se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.) desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck 60 GF $_{254}$, de dimensiones 20 x 20 (0.2 cm de espesor). Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (70-230 mallas ASTM) y en caso de usar la técnica "flash" se

empleó gel Merck 60 (230-400 mallas ASTM) siguiendo la técnica de -- Still, Kahn y Mitra⁶⁰.

Para la observación de las sustancias en las placas, se usó una lámpara de ultravioleta de longitud de onda corta Mineralight UVS-11 de Ultraviolet Products Inc. y como reveladores, vapor de yodo o una solución de sulfato cérico amoniacal al 1% en ácido sulfúrico 2N, se se guida de calentamiento.

La remoción de disolventes se realizó en un evaporador rotato-- río a presión reducida.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti de - capilar y se encuentran corregidos.

Las destilaciones se realizaron en un microdestilador⁶¹ midien-- do la presión con un manómetro electrónico Sargent-Welch.

4-Hidroxi-2-butenólida (1).

Se preparó usando el método descrito por Doerr y Willette¹⁴ irradiando con una lámpara Norelco DYH (600W, 120V) y usando rosa de bengala como sensibilizador.

Intento de condensación de la lactona 1 con m-metoxifenol catalizado por Tritón B.

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 160 mg (1.6 mmol) de la hidroxilactona 1 y 198 mg (1.6 mmol) de m-metoxifenol recientemente -- destilado en ca. 10 ml de etanol absoluto. Se agregaron bajo agitación vigorosa 0.2 ml de tritón B al 40% en metanol y se agitó durante 40 horas. Como la reacción no avanzó más, se vaporó el disolvente en rotavapor, se agregaron 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, se lavó con agua (4 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó el disolvente para obtener 0.22 g de un sólido -- cristalino que cristalizó de benceno-hexano para obtener 27 mg (17% - R) del ácido *trans* β-formil-acrílico, p.f.=112-115°C como sólido cristalino ligeramente pardo.

I.R. (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3440 (O-H), 2820 (CH₂), 1710 (CO.OH), 1675 (CH), - - 1620 (C=C) cm⁻¹.

r.m.p. (CDCl₃) δ 9.75 (d, J=7Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7Hz, J=17Hz, 1H), - 6.65 (d, J=17Hz, 1H), 3.5 (s.a. intercambia con agua deuterada, 1H) - ppm.

E.M., m/e (intensidad relativa) 100 (69), 99 (38), 72 (43) y 55 (100).

Intento de condensación de la lactona 1 con m-metoxifenol con catálisis de transferencia de fase.

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 0.62 g (5 mmol) de m-metoxifenol recientemente destilado, 0.50 g (5 mmol) de la hidroxilactona 1, 15 ml de diclorometano en 2 ml de agua destilada. A esto se añaden 320 mg (8 mmol) de hidróxido de sodio disueltos en 5 ml de agua destilada y la mezcla heterogénea resultante se agita vigorosamente por 16 horas a temperatura ambiente. La placa de control mostró la desaparición de la hidroxilactona 1, por lo que se trabajó de la siguiente manera: la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (2 x 2 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaOH 2N, nuevamente con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y evaporó el disolvente. El producto crudo (=300 mg) se purificó por cromatografía en capa preparativa usando como sistema eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 75:25 aislándose 50 mg (5% R) de un aceite amarillo homogéneo por cromatografía en capa fina, que se identificó como el di-o-metoxi-fenoximetano.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2960, 2940 (Ar), 2820 (OMe), 1600 (C=C), 1000-1200 (C-O-C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.05-7.3 (m, 2H), 6.5-6.8 (m, 6H), 5.7 (s, 2H), 3.8 (s, 6H) ppm.

E.M. (intensidad relativa) 260 (M^+ , 76), 137 (100), 107 (32), 77 (23).

Intento de condensación de la hidroxilactona 1 con m-metoxi-fenol.

Catálisis ácida.

En un matraz de fondo redondo de 5 ml, equipado con agitador magnético se disuelven 0.5 g (0.005 mol) de la hidroxilactona 1 en 0.645 g (0.005 mol) de m-metoxifenol recientemente destilado. Se agita bien la solución y se agrega un poco de malla molecular de 4 Å en polvo y algunas perlas de la resina ácida amberlyst-15. La solución adquiere un tono azul. Después de agitar durante 15 horas bajo atmósfera de nitrógeno se filtra en un Schott recubierto con celita con ayuda de un poco de THF, el residuo se percoló en una columna de SiO₂ (eluyendo con acetato de etilo), el crudo así obtenido (862 mg) se purificó por cromatografía en capa preparativa eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 8:2 para obtener 120 mg (12%) del producto C-alquilado que cristalizó de CH₂Cl₂ como un sólido esponjoso blanco. P. desc. 46-47°C.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 1720 (C=O), 1620, 1600 (C=C) cm⁻¹.

r.m.p. (acetona-d₆) δ 8.45 (s, intercambio con agua deuterada, 1H), -7.67 (dd, J=6Hz, J=2Hz, 1H), 6.88 (d, J=8Hz, 1H), 6.5 (d, J=2Hz, 1H), 6.39 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H), 6.25 (t, J=2Hz, 1H), 6.12 (dd, J=6Hz, J=2Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.

5-cloro-2-butenólida (10).

Sobre una mezcla de 5 g de carbonato de potasio anhidro y 18 g (151 mmol) de cloruro de tionilo (destilado de fosfito de trifenilo) contenido en un matraz seco de 100 ml y fondo redondo, se agregó gota a gota

ta una solución de 10 g (100 mmol) de la hidroxilactona 1 en 30 ml de dimetoxi-etano (recién destilado de LiAlH_4). La adición se hizo a temperatura ambiente por espacio de 2 horas. Al término de la adición se calentó la mezcla a ebullición durante 4 horas. Después de este tiempo se enfrió la solución y se filtró lavando los sólidos con éter anhidro. El filtrado se concentró en rotavapor (40°C, 30 mmHg) y el residuo se destiló al vacío para dar 7.4 g (62% R) de producto líquido ligeramente rosado. p.e.b. 75°C (3.5 mmHg).

I.R. (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3100 (C=C), 1790 (C=O) cm^{-1}

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.46 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 6.60 (dd, J=2Hz, J=1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=5Hz, J=1Hz, 1H) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 118 (M^+ , 10), 91 (35, 89 (100), 83 - (72).

4-Bromo-2-butenólida (11).

En una matraz de fondo redondo, 50 ml y dos bocas, equipado con un agitador magnético, embudo de adición y septum; todo previamente seco en la estufa (120°C, 6 h) se colocan 2.722 g (0.011 mol) de trifosfina recientemente recristalizada (AcOEt-MeOH) y se disuelven en 10 ml de diclorometano seco y destilado (P_2O_5). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene bajo una corriente de este gas mientras se agrega gota a gota una solución que contiene 1.76 g (0.011 mol, 0.56 ml) de bromo en ca. 10 ml de diclorometano. Es importante que la adición sea con temperatura controlada (<5°C) por lo que el matraz debe colocarse en un baño de hielo-sal. Al término de la adición

ción, la suspensión del sólido amarillo claro así formada se agita a la temperatura del baño de hielo-sal por 45 minutos.

Se añade a continuación una solución conteniendo 1 g (0.01 mol) de la hidroxilactona 1 y 1.11 g (0.011 mol, 1.528 ml) de trietilamina seca y destilada (LiAlH_4) en 7 ml de diclorometano, gota a gota mediante el embudo de adición y controlando la temperatura. Al término de la adición, se agita la solución morada resultante una hora a la temperatura del baño y dos horas a temperatura ambiente (esto ya con atmósfera estática de nitrógeno).

Al término de este tiempo, se evapora el disolvente (t_c 25°C) y el -- crudo semisólido restante se suspende en éter, se filtran los sólidos y se lavan con un poco de éter. El filtrado se concentra y se percola rápidamente en una columna corta de SiO_2 usando diclorometano como eluyente y colectando únicamente las dos fracciones menos polares. -- Estas se juntan y se concentran para ser destiladas (p.eb. = 115° -- 170°C/12 mmHg) para obtener 858 mg de producto destilado (53% R). El producto muestra dos manchas en cromatografía en capa fina (SiO_2 , -- CH_2Cl_2 , 100) correspondientes a la bromo-lactona 11 (94%) y los productos de adición 11a y 11b (6%).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1789 (C=O), 1598 (C=C), 1089, 1038 (C-O) cm^{-1}
 r.m.p. (CDCl_3) δ 7.57 (dd, J=4.8Hz, J=2Hz, 1H), 6.9 (dd, J=2Hz, J=1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=4.8Hz, J=1Hz, 1H) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 162 (M^+ , 0.4), 164 ($\text{M}+2$, 0.4), 163 (1), 161 (1), 83 (100), 82 (6), 55 (10), 54 (7).

4-acetoacetoxi-2-butenólida (30).

En un matraz erlenmeyer seco de 50 ml se coloca un agitador magnético y 2 g (20 mmol) de la hidroxilactona 1 en 20 ml de xileno seco y destilado (P₂O₅). Se añaden 2.84 g (20 mmol) de 2,2,6,-trimetil-4H-1,3-dioxin-3-ona (28) y la solución se entibia en un baño de agua -- hasta que esté homogénea. El matraz se sumerge en un baño de aceite precalentado a 150°C y la solución se agita vigorosamente. En poco tiempo se nota el desprendimiento de acetona y el calentamiento se -- continúa por un total de 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se deja enfriar la solución fuera del baño y se elimina el xileno resi-- dual. El producto crudo se purifica por cromatografía "flash" elu-- yendo con un sistema hexano-acetato de etilo 60:40 para obtener 2.70 g (73% R) de producto puro como un aceite incoloro.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3111 (C-no saturado), 2980, 2927 (C-saturado), 1795 (C=O éster) 1764 (C=O, lactona), 1719 (C=O, cetona), 1624 (C=C) cm^{-1}

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.33 (dd, J=5.76 Hz, J=2.48Hz, 1H), 7 (m, 1H), 6.3 (dd, J=2.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). Forma enóllica (5.6%), 10.52 (s.a. intercambiable con agua deuterada, 1H) y 5.0 (s, 1H) ppm.

E.M., m/e (intensidad relativa) 184 (M⁺, 0.2), 155 (11), 85 (22), -- 836 (100), 43 (35).

Reacción de la hidroxilactona 1 con dicetena bajo catálisis básica.
(Preparación de los pares dl (25 y 26)).

En un matraz de 15 ml de fondo redondo y tres bocas equipado con agitador magnético, refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 200 mg (2 mmol) de la hidroxilactona 1 y 168 mg (2 mmol) - de dicetena recientemente destilada, disueltos en 5 ml de THF anhidro (bidestilado de sodio-benzofenona y LiAlH_4). A la solución se agregaron bajo agitación vigorosa 3 gotas de trietilamina anhidra (LiAlH_4) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución que originalmente era transparente se va tornando amarillo-naranja. Al término del tiempo arriba indicado se ha consumido toda la hidroxilactona 1, pero no así la dicetena.

La reacción se trabaja de la siguiente manera. Se evapora el THF a presión reducida ($t \leq 20^\circ\text{C}$, 30 mmHg) y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra y concentra ($t \leq 20^\circ\text{C}$, 30 mmHg). El producto - crudo así obtenido (270 mg) se purifica por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo 20:80, para obtener - 102.3 mg del par dl menos polar y 94.1 mg del par dl más polar (40% - R) como aceites ligeramente amarillos.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3109 (C=C), 2998 (-CH₃, -CH₂-), 1791 (doblete) y 1722 (C=O), 1626 (C=C) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.35 (dd, J=5Hz, J=1Hz, 1H), 7.07 (t, J=1Hz, 1H), - 6.30 (dd, J=5Hz, J=1Hz, 1H), 5.78 (d, J=6Hz, 1H), 5.40-5.15 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 266 (M^+ , 12), 167 (100), 139 (43), 83 (99), 43 (92).

Acido furanacético (27).

Se colocan 50 mg del compuesto bicíclico (25 y/o 26) en un matraz redondo de una sola boca y se tratan con ca. 4 ml de una solución 4:1 - de THF-HCl (10%) con agitación vigorosa a temperatura ambiente por -- una hora. Al cabo de este tiempo la placa de control no mostró materia prima, por lo que la reacción se trabajó neutralizando con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, cuidando que el pH no sea mayor de 8, se separa la fase acuosa y se acidifica con HCl (al 10%) hasta pH=2. La fase acuosa ácida se extrae exhaustiva y rápidamente con -- acetato de etilo, las fracciones orgánicas combinadas se lavan con -- salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran para obtener 35 mg (70% R) del producto sólido que cristaliza de diclorometano-éter para dar cristales color crema con p.f. 114- - 115°C.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3500 (-OH), 1803 (C=O, lactona), 1737 (C=O, éster), - 1706 (C=O, ácido), 1584 (C=C), 1088 (C-O) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) δ 8.15-7.5 (sa, 1H, intercambiable con agua deuterada), 7.36 (dd, J=5Hz, J=1Hz, 1H), 7.15 (t, J=1Hz, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.33 - (dd, J=5Hz, J=1Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.66 (s, 3H) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 266 (M^+ , 15), 183 (54), 167 (84), 139 (100), 83 (29).

2,2-dimetil-6-acetonil-4H-1,3-dioxin-4-ona (31).

A 1.28 ml (9.13 mmol, 1.3 eq) de diisopropilamina (reflujada en KOH y destilada y almacenada con CaH_2) en 12 ml de THF seco y destilado (sodio-benzofenona) contenidos en un matraz redondo equipado con agitador magnético previamente secado en estufa (120°C , 24 h) se gotegó a -78°C (baño de hielo seco-acetona) y con agitación constante (en atmósfera de nitrógeno) 12 ml (9.13 mmol, 1.3 eq) de una solución 0.76 M de n-BuLi en hexano. La solución resultante se agitó a -78°C por 30 minutos y se añadió 1 g (7.03 mmol) del aducto 2B disuelto en 3 ml de THF anhidro y se agita a -78°C por otros 30 minutos. La solución amarilla se agregó mediante una aguja de dos puntas y presión de nitrógeno a un matraz seco, que contenía 0.64 ml (9.13 mmol, 1.3 eq) de cloruro de acetilo destilado, en 5 ml de THF anhidro previamente enfriado a -78°C , la mezcla resultante se agitó dejando subir la temperatura hasta alcanzar la ambiente (2.5 horas aprox.). A continuación se mata cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio hasta disolver los sólidos y se extrae exhaustivamente con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anh., se filtran y se concentran para obtener 1.4 g de producto crudo que se purificó por cromatografía "flash" eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo 50:50 para obtener 532 mg de materia prima recuperada y 421 mg (70% R en base a m.p. rec.) de producto puro que solidifica en cuanto se enfría (delicuescente).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3447 (OH), 3001, 2969, 2936 (C sat y no sat.), 1728 (C=O, cetona y éster), 1636 (C=C), 1375, (C-O) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) δ 5.31 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71 - - (s, 6H) . ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 184 (M^+ , 0.2), 126 (68), 98 (39), 84 (49), 43 (100).

Acetato de enol de 31 (33).

A 3.58 ml (2.58 g, 0.0256 mol, 1.3 eq) de diisopropilamina (refluja-
jada de KOH destilada y almacenada en CaH_2) diluidos en 35 ml de --
THF recién destilado (LAH) enfriados en baño de hielo-sal, se agre-
gan bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación vigorosa 33.7 ml de
una solución de n-BuLi en hexano 0.76 M (0.0256 mol, 1.3 eq) y se -
agitó por una hora a esa temperatura, en seguida se enfrió a -79°C
(baño de hielo seco-acetona) y se agregaron 2.7973 g (0.019 mol) --
del aducto 28 disueltos en 6 ml de THF anhidro. Se agitó una hora
a esta temperatura y se añadieron entonces 2.37 ml (2.61 g, 0.033 -
mol, 1.7 eq) de cloruro de acetilo destilado disueltos en 3 ml de -
THF anhidro. La agitación se siguió dejando alcanzar los 0°C y se
agregó otro equivalente del cloruro de acetilo destilado disuelto -
en 1 ml de THF anhidro observándose la aparición de un sólido blan-
co.

La reacción se mata cuidadosamente con solución saturada de cloruro
de amonio hasta disolución de los sólidos, y se extrae exhaustiva-
mente con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavan con
salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anh., se filtran y se evaporan para
obtener 4.8 g de crudo, que se purificó por cromatografía en colum-

na usando la técnica "flash" y como eluyente una mezcla hexano-ace--
tato de etilo 70:30 para separar 1.575 g de materia prima recuperada,
540 mg (28% R en base a m.p. rec.) del producto 33 y 711 mg (45% R -
a m.p. rec.) del producto 31. El producto 33 es un sólido amarillo
delicuescente.

I.R. (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 1763 (C=O, acetato de enol), 1725 (C=O, éster), -
1671 (C=C) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) δ 5.45 (s.a., 1H), 5.35 (s, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.05 --
(s, 3H), 1.68 (s, 6H) ppm.

r.m.m. ^{13}C (CDCl_3) δ 167.43 (s), 161.75 (s), 161.48 (s), 155.46 (s),
109.91 (d), 106.28 (s), 95.06 (d), 25.06 (q), 21.69 (q), 20.86 (q) -
ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 226 (M^+ , 5), 126 (32), 98 (78), 69 --
(20), 43 (100).

3,5-dioxo-hexanoatos. Procedimiento general.

En un matraz de fondo redondo, de una sola boca, equipado con agita-
dor magnético y refrigerante previamente secados en estufa (120°C, 6
h) se disuelven 500 mg (2.19 mmol) del aducto 32 y 3 equivalentes --
del alcohol en ca. 5 ml de tolueno destilado de P_2O_5 . La solución -
resultante se refluja durante 3 horas muy suavemente. Al cabo de es-
te tiempo se concentra en el rotavapor (30 mmHg) para eliminar todo
el tolueno y el exceso de alcohol. El residuo se filtra con ayuda -
de un poco de CH_2Cl_2 para eliminar los sólidos y el filtrado se con-
centra y se destila a presión reducida para obtener el producto puro.

3,5-dioxohexanoato de etilo (34).

72 % R, p.e.b. 58-65°C (0.65 mmHg).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2984, 2929, 2853 (C saturado), 1739 (C=O, éster), 1609 (β -dicetona quelatada) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) 77.7% enolizado δ 5.7 (s), 4.35 (q), 3.7 (s), 3.5 (s), 3.3 (s), 2.18 (s), 2.0 (s), 1.60 (t) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 172 (M^+ , 17), 130 (29), 126 (44), 85 (100), 43 (92).

3,5-dioxohexanoato de isopropilo (35).

99% R, p.e.b. 70-73°C (0.9 mmHg).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2990, 2940 ($-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-$), 1735 (C=O, éster), 1615 (β -dicetona quelatada), 1105 (C-O) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) 79% enolizado δ 5.60 (s), 5.05 (m, J=6Hz), 3.72 (s), 3.50 (s), 3.28 (s), 2.25 (s), 2.07 (s), 1.25 (d, J=6Hz) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 186 (M^+ , 8), 144 (30), 126 (32), 85 (100), 43 (68).

3,5-dioxohexanoato de Terbutilo (36).

85% R, p.eb. 60-65°C (0.15 mmHg).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2980, 2935 ($-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-$), 1735 (C=O, éster), 1615 (β -dicetona quelatada), 1145 (C-O) cm^{-1} .

r.m.p. (CDCl_3) 79% enolizado δ 5.56 (s), 3.68 (s), 3.42 (s), 3.2 (s), 2.22 (s), 2.05 (s), 1.45 (s) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 200 (M^+ , 2), 127 (42), 85 (90), 57 (100), 43 (37).

3,5-dioxohexanoato de alilo (37).

83% R, p.eb. 85-87°C (1 mmHg).

I.R. (pelfcula) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ 3090, 3020 (C=C), 2990, 2950 (-CH₃,-CH₂-), 1745 (C=O, \u00e9ster), 1615 (β -dicetona quelatada y C=C) cm⁻¹.

r.m.p. (CDCl₃) 82% enolizado δ 5.90 (ddt, J_{ab}=16Hz, J_{ac}=12Hz, J_{ax₂}=6Hz, =CH-CH₂-), 5.55 (s), 5.25 (ddt, J_{ab}=16Hz, J_{bx₂}=2Hz, J_{bc}=2Hz, -CH=C^H_{CH₂-), 5.20 (ddt, J_{ac}=12Hz, J_{bc}=2Hz, J_{cx₂}=2Hz, -CH=C^H_{CH₂-), 4.57 (ddt, J_{ax₂}=6Hz, J_{bx₂}=2Hz, J_{cx₂}=2Hz, -CH₂-C=C-), 3.68 (s), 3.54 (s), 3.31 (s), 2.20 (s), 2.04 (s) ppm.}}

E.M. m/e (intensidad relativa) 184 (M⁺, 3), 126 (25), 85 (100), 43 (59), 41 (46).

3,5-dioxohexanoato de bencilo (38).

83% R, purificado por cromatografia en columna, eluyendo en un siste ma hexano-acetato de etilo 9:1.

I.R. (pelfcula) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ 3070, 3040 (Ar), 2960 (-CH₃,-CH₂-), 1740 (C=O, \u00e9ster) 1615 (C=C, y β -dicetona quelatada) cm⁻¹.

r.m.p. (CDCl₃) 86% enolizado δ 7.31 (s, Ar-H), 5.55 (s), 5.15 (s, --Ar-CH₂-), 3.67 (s), 3.56 (s), 3.35 (s), 2.18 (s), 2.04 (s) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 234 (M⁺, 0.4), 100 (7), 91 (100), 85 (15), 43 (13).

4-hidroxi-6-metil-2-pirona (24).

Este producto aparece en peque\u00f1as cantidades durante la preparaci\u00f3n de los triacetatos ya descritos como un s\u00f3lido blanco, insoluble en -

diclorometano, con p.f. = 182-184°C con descomposición.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3097, 2963, 2894 (C-CH₃, -CH=) 1752, 1715, 1658 --
(carbonilos), 1627 (C=C) cm⁻¹.

r.m.p. (DMSO-d₆) δ 5.95-5.75 (m, 1H, CH=C-CH₃), 5.40-5.25 (m, 1H, -
intercambia con agua deuterada, CH=C-OH), 4.00-3.10 (s.a., 1H, in--
tercambia con agua deuterada, -OH), 2.16 (s, 3H, -CH₃) ppm.

E.M. m/e (intensidad relativa) 126 (M⁺, 50), 98 (75), 69 (100), 43
(70).

APENDICE
ABREVIATURAS

Ac	acetil
AcAc	acetilacetato
Ac ₂ O	anhidrido acético
AcOEt	acetato de etilo
anh.	anhidro
tBu	ter-butil = 1,1-dimetiletíl
18-C-6	éter 18-corona-6
C ₆ H ₆	benceno (=φ-H)
C ₆ H ₅ CH ₂	bencil
Δ	calor, reflujo
ca.	circa, aproximadamente
CoA	coenzima A
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio = hidrobis(2-metilpropil)aluminio
dl	mezcla racémica de las formas dextro- y levorotatorias
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano = "glima"
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Enz	enzima
Et	etil (ejemplo EtOH, Et ₂ O, EtOAc)
g	gas

glima	1,2-dimetoxietano = DME
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamido de Litio
m.s.	malla molecular
Me	Metil (ejemplo MeOH)
NMP	N-metil-2-pirrolidona
iPr	isopropil = 1-metiletil
R	alquil etc.
t.a.	temperatura ambiente = 20 a 25°C
pTSON	ácido 4-toluensulfónico
sat.	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
triton-B	hidróxido de benciltrimetilamonio
TEBAC	cloruro de trietil bencil amonio

BIBLIOGRAFIA

- 1.- L.A. Goldblatt, Ed., "Aflatoxin", Academic Press. New York, N.Y., 1969.
- 2.- Jones, B.D.: *Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Micotoxicoses* 1, 1977, 201.
- 3.- Seitz, L.M.: *J. Chromatogr.* 1975, 104, 81.
- 4.- Pons, W.A.: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1976, 59, 101.
- 5.- Stoloff, L.: *Mycotoxins, Hum. Anin. Health Proc. Conf.* 1977, 7.
- 6.- Schoental, R.: *A. Rev. Pharmacol.* 1967, 7, 343.
- 7.- Kraybill, H.F.: *Trop. Geogr. Med.* 1969, 21, 1.
- 8.- Lilly, L.J.: *Nature* 1965, 207, 433.
- 9.- Butler, W.H., Clifford, J.I.: *Nature* 1965, 206, 1045.
- 10.- P.F. Schuda en "Topics in Current Chemistry" 91 Springer Verlag, Berlin 1980 pp 75-111.
- 11.- G. Buchi, D.M. Foulkes, M. Kurono, G.F. Mitchell y R.S. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6745.
- 12.- G. Buchi y S.M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 746.
- 13.- Sánchez-Obregón, R., Hurtado, G., Barrios, H., Ortiz, B. y Yuste, F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1986, 18, 145.
- 14.- Doerr, I.L., Willette, R.E.: *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3878.
- 15.- Yuste, F., Sánchez-Obregón, R.: *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3665.
- 16.- Buchi, G., Francisco, M.A., Liesch, J.M., and Schudda, P.J., *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3497.

- 17.- Dockx, J. *Synthesis* 1973, 441.
- 18.- Mc. Killop, A. Fiaud, J.C. and Hug, R.P. *Tetrahedron* 1974, 30, 1379.
- 19.- Dehmlov, E.V. and Schmidt, J. *Tetrahedron Lett.* 1976, 95.
- 20.- Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1.
- 21.- a) Ducher, S. and Michet, A. *C.R. Acad. Sci. Ser. C*, 1967, 264, 597.
b) *ibid*, 1969, 267, 1617.
- 22.- Elming, N. and Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* 1952, 6, 565.
- 23.- Piers, E., Grierson, J.R., Lau, C.K. and Nagakura, I. *Can. J. Chem.* 1982, 60, 210.
- 24.- Determinado por datos de integración en el espectro de r.m.p.
- 25.- Banerjee, S.K. Gupta, B.D. and Singh, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 815.
- 26.- Brooks, D.W., Bevinakatti, H.S., Kennedy, E. and Hathaway, S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 628.
- 27.- Shono, T., Matsumura, Y. and Yamane, S. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3269.
- 28.- Clark, J.H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 789.
- 29.- Clark, J.H., Miller, J.M. and So, K.H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 466.
- 30.- Hart, F.A., Horthouse, M.B., Malik, K.M.M. and Moushouse, S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 549.
- 31.- Hoard, J.L., Lee, B. and Lind, M.D., *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1612.

- 32.- a) Clark, J.H., and Miller, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 498.
b) Idem. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 229.
c) Idem. *Tetrahedron Lett.* 1977, 599.
- 33.- a) Clark, J.H. and Miller, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*,
1977, 1743, 2063.
b) Idem. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 64.
- 34.- Ando, T. and Yamawaki, *Chem. Lett.* 1979, 45.
- 35.- Bacon and Stewart. *J. Chem. Soc.* 1964, 1108.
- 36.- Bacon and Stewart. *J. Chem. Soc.* 1965, 4953.
- 37.- Yamashita, M. and Takegami, Y. *Synthesis* 1977, 803.
- 38.- Gorst-Allman, C.P., Steyn, P.S., Wessels, P.I.: *J. Chem. Soc. Perkin I* 1978, 961 y referencias.
- 39.- Collie, J.N., *J. Chem. Soc.* 1891, 59, 179; 1891, 59, 607; 1893, 63, 329; 1907, 91, 1806; *Proc. Chem. Soc. (London)* 1907, 23, 230, Collie, J.N. and Myers, W.S., *J. Chem. Soc.* 1843, 63, 122; Collie J.N. and Steele, B.D., *Ibid* 1900, 77, 961.
- 40.- Robinson, R., *J. Roy. Soc. Arts* 1948, 96, 795 ver también Robinson R "The Structural relations of natural products" Claredon Press, Oxford (1955).
- 41.- Birch, A.N. and Donoran, F.W. *Austral. J. Chem.* 1953, 6, 360, Birch, A.J. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 1957, 14, 186; Birch, A.J., *Proc. Chem. Soc. (London)* 1962, 3.
- 42.- Richards, J.H. and Hendrickson, J.B., "The Biosynthesis of steroids terpenes and acetogenins" Benjamin, W.A., N.Y. (1964); Bu'Lock, J.D. "The biosynthesis of natural products" McGraw Hill, London (1965).

- 43.- Sproxtton, F. J. *Chem. Soc.* 1906, 89, 1186, Balenovic, K. and Sunka, D., *Monatsh. Chem.* 1948, 79, 1; Witter, R.F. and Stotz, E. *J. Biol. Chem.* 1948, 176, 485; Mors. W.B., Gottlieb, O.R. and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4507.
- 44.- Arndt, F., Eistert, B., Scholz, H. and Aron, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1936, 99, 2373; Kög1, F. and Salemink, C.A., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1952, 71, 779 y 1955, 74, 221.
- 45.- Batelaan, J.G. *Synth. Commun.* 1976, 6, 81.
- 46.- Wachter, M.P. and Harris, T.M., *Tetrahedron* 1970, 26, 1685.
- 47.- Bu'Lock, J.D. and Smith, H.G., *J. Chem. Soc.* 1960, 502; Douglas, J.L. and Money, T. *Can. J. Chem.* 1968, 46, 695.
- 48.- Hauser, C.R. and Harris, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6360; Harris, T.M. and Harris, C.M. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1032; Harris, T.M. and Combs, C.S., Jr. *Ibid.* 1968, 33, 2399.
- 49.- Wolfe, J.F., Harris, T.M. and Hauser, C.R., *J. Org. Chem.* 1964, 29, 3249; Huckin, S.N. and Weiler, L. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2405; Huckin, S.N. and Weiler, L., *Can. J. Chem.* 1974, 52, 1343.
- 50.- Harris, T.M., Murray, T.P., Harris, C.M. and Gumulka, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 362.
- 51.- Clemens, R.J. *Chemical Reviews* 1986, 86, 241.
- 52.- Mauz, O. *Ann. Chem.* 1974, 345.
- 53.- Wilson, S.R. and Price, M.F. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 722.
- 54.- Clemens, R.S. and Hyatt, J.A.J. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2431.
- 55.- Oikawa, Y., Sugano, K. and Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* 1978, 43. 2087.

- 56.- Carroll, M.F. and Bader, A.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5400.
- 57.- Smith, A.B. III and Scarborough, R.M. Jr. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4193.
- 58.- Kang, J. Kim. Y.H., M. Lee, C.H. and Kim. W.J. *Synth. Commun.* 1984, 14, 265.
- 59.- Bader, A.R., Cummings, L.O. and Vogel, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 4195.
- 60.- Still, W.C., Kahn, M. and Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923.
- 61.- Walls, F. *Microchem. J.* 1971, 16, 684.