

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



Nuevas aplicaciones de la reducción de  
Birch-dialquilación in situ de anillos aromáticos

Tesis

Para obtener el grado de Maestría en  
Ciencias Químicas (Química Orgánica)

Carlos Bernardo Zetina Rocha

México, D.F. 1987

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

00573

Zetina

5



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.

## Resumen.

Se estudió la reducción de Birch-dialquilación de algunos benzoatos de sodio, determinando las condiciones de reacción para obtener sólo mono o dialquilación y se plantea la posible generalidad de la reacción para otros benzoatos análogos.

Se realizó una síntesis formal del sesquiterpeno furoentaleno, empleando como paso fundamental la reducción de Birch-dialquilación de ácidos carboxílicos aromáticos, como por ejemplo de una aplicación de éste tipo de metodología en síntesis.

Finalmente se describen los resultados de algunos experimentos en la preparación de un compuesto modelo para la síntesis de los productos naturales llamados damasconas:

## Abstract.

The Birch reduction-dialkylation of some sodium benzoates was studied here. The reaction conditions to obtain exclusively mono or dialkylation were established and the generalization of this reaction with other analogous benzoates was proposed.

A new formal synthesis of the sesquiterpene furoentalene, using the Birch reduction-dialkylation of aromatic carboxylic acids, as keys step is also reported. This represents an example of application of this methodology in synthesis.

Finally, results of some experiments directed to wards the preparation of a model compound for synthesis of the natural products damascones, was described.

## INDICE

	Página
Introducción	1
I. Estudio de la reducción de Birch-alquilación in situ de sales sódicas de ácidos carboxílicos aromáticos.	
A) Antecedentes.	3
B) Resultados con 3,5-dimetoxibenzoato de sodio.	8
C) Resultados con benzoato de sodio.	18
II. Síntesis formal del furoentaleno.	
A) Antecedentes.	22
B) Discusión de resultados.	24
III. Experimentos tendientes a la síntesis de damasconas y damascenonas.	
A) Introducción.	41
B) Resultados.	45
Parte experimental	60
Parte I	62
Parte II	73
Parte III	91
Conclusiones	105
Bibliografía	107

## INTRODUCCION

Cuando surge dentro de la Química una nueva reacción, la cual potencialmente presenta perspectivas de utilidad diversificada, ya sea por el tipo de transformación que es capaz de llevar a cabo, o bien por la clase de productos que se obtienen de dicha reacción, la primera acción a ejecutar es precisamente explorar su utilidad a fin de conocer mejor la reacción y delimitar sus posibilidades y campos de aplicación.

Desde hace algunos años, en nuestro laboratorio se ha venido estudiando una nueva reacción o metodología la cual tiene un amplio panorama de utilidad en el campo de la síntesis orgánica. A esta reacción la hemos denominado reducción de Birch-dialquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos, y su utilidad reside en que en una sola operación experimental es posible obtener moléculas con substituciones muy apropiadas, que pueden ayudar a resolver algunos problemas sintéticos, por ejemplo para obtener compuestos que pueden servir como precursores o materias primas en la preparación de algunos productos naturales, sobre todo de naturaleza terpénica. En los trabajos que anteceden a ésta tesis se ha podido determinar el mecanismo de ésta reacción y se han estudiado algunos factores y condiciones experimentales que influ-

yen en la misma.

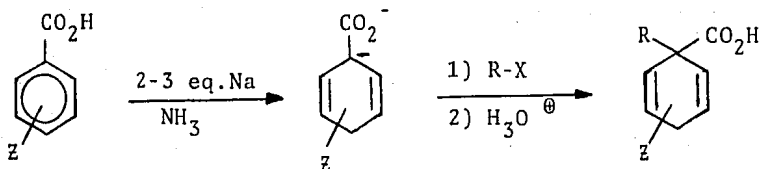
La primera parte del presente trabajo constituye una continuación del estudio del mecanismo, generalidad y utilidad en síntesis de la reacción antes mencionada; investigando ahora el comportamiento de las sales sódicas de algunos ácidos carboxílicos aromáticos bajo las condiciones de reacción utilizadas en los estudios anteriores. Posteriormente se muestra una aplicación de éste tipo de reacciones al llevar a cabo una síntesis formal, corta y eficiente del producto natural furoentaleno, siendo éste otro ejemplo que se suma a los ya informados<sup>3,4</sup> en tesis anteriores de la utilidad de ésta reacción en síntesis orgánica. En la tercera parte de la tesis se muestran los resultados de algunos experimentos preliminares como parte inicial de un estudio encaminado a futuras síntesis de algunos productos terpénicos de interés comercial como son las damasconas.

I. Estudio de la reducción de Birch-alquilación in situ de sales sódicas de ácidos carboxílicos aromáticos.

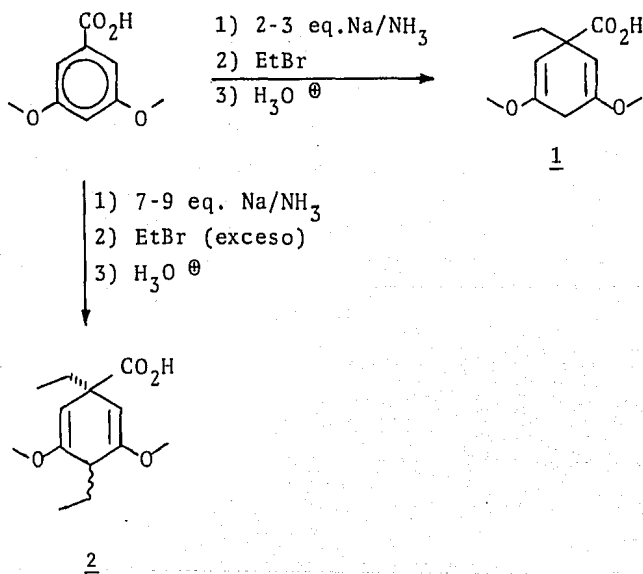
A) Antecedentes.

Cuando un ácido carboxílico aromático es sometido a reducción en las condiciones usuales de la reacción de Birch<sup>1</sup>, ésto es, utilizando sodio, litio o potasio disuelto en amoníaco líquido, en presencia de un alcohol, por ejemplo etanol o isopropanol, el resultado es la conocida adición 1,4 de hidrógeno sobre el anillo aromático para producir, en éste caso particular, un ácido 1,4-dihidrobenczoico.

Pero, si el ácido aromático es sometido a reducción utilizando 2 a 3 equivalentes de metal y sin usar fuente protónica, se forma bajo éstas condiciones el dianión del ácido dihidrobenczoico correspondiente, el cual puede ser atrapado in situ con un agente alquilante adecuado, para obtener así el producto reducido-monoalquilado, como se muestra a continuación:



En nuestro laboratorio, hace algunos años se examinó esta última reacción sobre el ácido 3,5-dimetoxibenzoico usando EtBr como agente alquilante, confirmándose la obtención del producto de monoetilación esperado 1<sup>2</sup>. Sin embargo, cuando se usaban excesos de sodio y de agente alquilante (7 - 9 equivalente de cada uno) se obtenían los productos de dietilación en posiciones 1 y 4 (mezcla de diastereoisómeros).



Debido a la novedad de este resultado se decidió efectuar un estudio mas detallado de ésta reacción a fin de



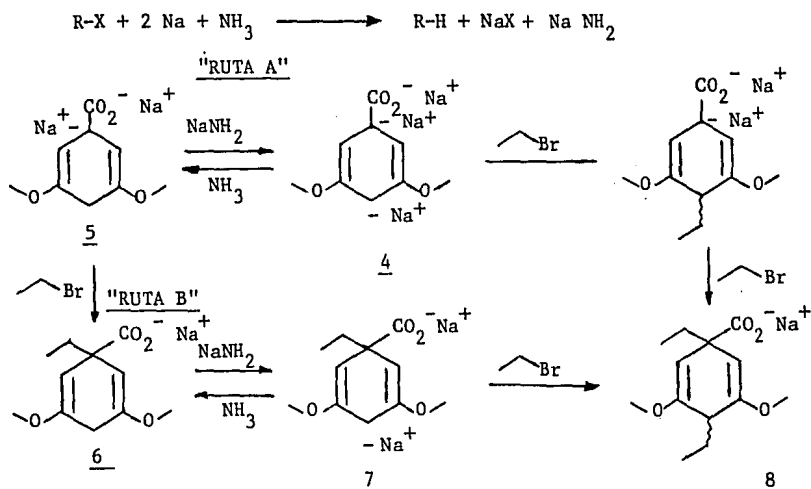
determinar las condiciones más apropiadas para obtener la mono o dialquilación y establecer el mecanismo de la misma empleando como sustrato el ácido 3,5-dimetoxi benzoico. Se investigó primeramente el efecto de la variación en la cantidad de sodio sobre la proporción de productos mono o dialquilados y en base a los resultados obtenidos se propuso un mecanismo de reacción, mismo que se reproduce a continuación. (esquema I, pág. 6).

La obtención exclusiva de producto monoalquilado 6 cuando se usan 2 equivalentes de sodio se debe, como lo indica el esquema, a que con ésta cantidad de sodio se forma completamente el dianión del ácido 1,4 dihidro aromático 5. Por el contrario con 1 eq. de Na, todavía no hay formación del dianión aunque ya empieza el proceso de reducción pues se obtiene la mitad de materia prima y la otra mitad de producto reducido pero sin alquilar 3.

De estos estudios se encontró también que con 8 eq. de sodio se obtenía únicamente producto dialquilado, lo cual fue explicado de la siguiente manera (esquema II):



Esquema II. Formación de producto dialquilado, con 8 eq. de sodio.



Se sabía que un halogenuro de alquilo alifático (bromuro de etilo en éste caso), en presencia de Na y  $NH_3$  líquido se reduce el alcano correspondiente, generando también sodamida. Esta base fuerte así generada puede actuar sobre el dianión 5 (ruta A) para generar el trianión 4 el cual se alquila en C-4 y luego en C-1 para dar el producto dialquilado observado. La otra posibilidad (ruta B) es que el dianión 5 sea alquilado en C-1 y posteriormente la sodamida substraiga un protón de 6 para generar el nuevo dianión 7, el cual se alquila de nuevo para dar el producto 8.

Posteriormente, también en nuestro laboratorio, se

probó la generalidad de ésta reacción<sup>4</sup> haciendo variaciones en el ácido carboxílico aromático y el derivado halogenado empleados, observándose que la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos es bastante general, con pocas excepciones en cualquiera de las dos variables involucradas.

B) Resultados con 3,5-dimetoxi benzoato de sodio:

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriores, pareció de interés investigar ahora si las mismas condiciones de reducción-dialquilación que habían sido efectivas para ácidos aromáticos, lo serían también para sus sales metálicas. La importancia de este estudio residía en la posibilidad aparente de reducir en alguna medida los grandes excesos de metal que eran necesarios con ácidos aromáticos y además que hasta donde sabemos la reducción de Birch de sales metálicas de ácidos aromáticos no se ha estudiado con detalle\*.

Se decidió entonces experimentar con la sal de sodio del ácido 3,5-dimetoxi benzoico por el buen comportamiento que este ácido había mostrado durante la reducción-alquilación

---

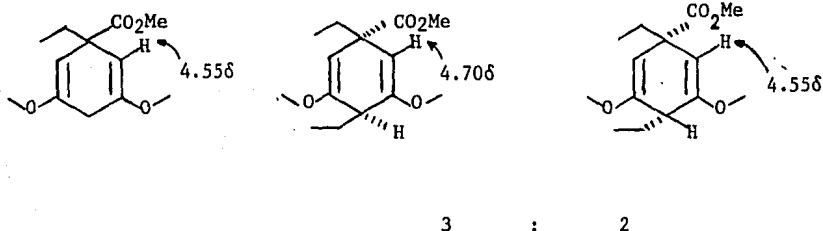
\*Existe sin embargo, el antecedente del uso del benzoato de sodio para eliminar excesos de metal en reducciones de Birch de éteres aromáticos.

y el análisis de los productos y además porque esto permitiría establecer una comparación directa de los resultados obtenidos en ésta tesis con los obtenidos en los estudios previos.

Procedimos entonces primeramente a estudiar la variación en la proporción de productos de mono y dialquilación al variar la cantidad de sodio utilizado y para ello se preparó el 3,5-dimetoxibenzoato de sodio, agitando una solución etérea del ácido correspondiente con NaOH acuoso al 2 %. Después de evaporar el agua a presión reducida y secar el residuo en la estufa, se procedió a efectuar la reducción de Birch-alquilación de ésta sal, tratando de usar condiciones de reacción lo más parecido posibles a los estudios anteriores. Para ello, en cada reacción se trató 1 g de la sal de sodio con la cantidad requerida de sodio, según el caso en ~125 ml de  $\text{NH}_3$  líquido seco y alquilando a continuación con 8 equivalentes de bromuro de etilo en todos los experimentos.

Los rendimientos de producto crudo obtenidos fueron superiores al 80 % en todos los casos, y el análisis de las mezclas se realizó sobre los ésteres metílicos provenientes de la esterificación con diazometano de los ácidos crudos obtenidos. El cálculo del porcentaje de productos de alquilación se determinó por rmp, de la misma manera como se indicó

en un trabajo previo<sup>3</sup>. Este procedimiento, que es aplicable para analizar únicamente mezclas de productos mono y dialquilados provenientes del ácido 3,5-dimetoxibenzoico y bromuro de etilo, se basa en que los dos diastereoisómeros dialquilados (syn y anti respecto a los grupos etilo) se obtienen en proporciones desiguales, de 3:2 respectivamente y que la señal correspondiente a los hidrógenos vinílicos del diastereoisómero anti (4.55 ppm) se sobrepone exactamente con la señal del mismo tipo de protones del producto monoalquilado. Por su parte la señal vinílica para el compuesto dialquilado syn aparece en 4.70 ppm:



Tomando en cuenta lo anterior se llegó a las siguientes ecuaciones:

$$\text{prod. dialquilado} = X = \frac{5}{3} A$$

$$\text{prod. monoalquilado} = Y = B - \frac{2}{3} A$$

A= área bajo la señal en 4.70 ppm

B= área bajo la señal en 4.55 ppm

Estos primeros experimentos resultaron sin embargo, frustrantes ya que a pesar de realizarse en algunos casos por duplicado los resultados nunca fueron reproducibles ni tampoco mostraron alguna regularidad al incrementar las cantidades de sodio. Tratando de encontrar una explicación al porqué de estos resultados irregulares se analizó por ir la sal de sodio empleada, observandose una señal ancha en la zona de -OH ( $\approx 3400$ ) la cual no desaparece ni aún después de secarla a  $110^{\circ}\text{C}$  ó al vacío durante varias horas. Como por comparación, el benzoato de sodio comercial no muestra esta banda de absorción suponemos que el 3,5-dimetoxibenzoato de sodio preparado en medio acuoso contiene agua de cristalización, la cual no puede ser eliminada en el proceso de secado utilizado e interfiere con la reacción de reducción.

Por lo tanto se decidió cambiar el método de preparación de la sal, de manera que no hubiera la posibilidad de incorporar agua y para ello se utilizaron condiciones anhidras. Esto se llevó a cabo agregando una solución del ácido 3,5-dimetoxibenzoico en THF anhidro a una suspensión de NaH también en THF seco y después del tiempo apropiado para que la formación de la sal fuera completa ( $\approx 15$  min) se recolectó en el matraz de reacción el amoniaco requerido para la reducción, continuando después el proceso de igual manera como se describió para los experimentos anteriores:





la siguiente tabla:

Tabla I. Relación de productos de alquilación del 3,5-dimetoxi benzoato de sodio al variar la cantidad de sodio.

<u>No. Experimento</u>	<u>No. Equivalentes</u> <u>Na</u>	<u>% monoalquilado</u>	<u>% dialquilado</u>	<u>Otros</u>
1	0.6	27	---	73 M.P.
2	1.2	50	---	50 M.P.
3	1.6	60	---	40 M.P.
4	2.2	100	0	--
5	3.2	71	29	--
6	4.2	29	71	--
7	5.2	0	100	--
8	6.2	--	86	14 trial- quilado

De los resultados mostrados en la tabla se puede observar en primer lugar la regularidad con la que se van incrementando las cantidades de productos de reducción-alquilación según se aumenta la cantidad de sodio. Así desde las cantidades mas bajas de sodio empieza a aparecer producto de reducción-monoalquilación hasta alcanzar su máximo en 2.2 equivalentes. Por encima de este valor empieza a formarse producto de reducción-dialquilación a expensas del de reducción-monoalquilación alcanzándose un nuevo máximo (ahora para el producto de reducción-dialquilación) en 5.2 equivalentes. Finalmente con 6.2

equivalentes de sodio empieza a formarse algo de producto de reducción-trialquilación aunque su máximo ya no se determinó.

Por otro lado también es importante notar las diferencias y coincidencias entre estos resultados y los obtenidos para el ácido 3,5-dimetoxi benzoico. Con este objeto y para facilitar la comparación, se reproduce la tabla en la que se encuentran los resultados de la relación de productos mono y dialquilado del ácido 3,5-dimetoxi benzoico al variar la cantidad de equivalentes de sodio<sup>3</sup>.

Tabla II. Relación de productos de alquilación al variar la cantidad de sodio, usando ác. 3,5-dimetoxibenzoico como sustrato.

<u>Equivalente de Sodio</u>	<u>Monoalquilado</u>	<u>Dialquilado</u>
1.1	---	---
2.2	100	0
3.2	85-90	10-15
4.2	55	45
5.2	33	66
6.2	13	87
8.2	0	100

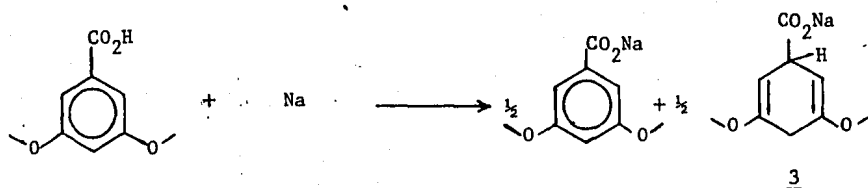
En primer lugar, en ambos casos se necesitaron 2.2 equivalentes de sodio para formar completamente el dianión 5 que es el precursor del producto monoalquilado. En segundo lugar

resultó cierta nuestra expectativa de que con las sales de sodio debería necesitarse una menor cantidad de sodio para conseguir el máximo de reducción-dialquilación (5.2 equivalentes para la sal vs 8.2 equivalentes para el ácido) y finalmente en los experimentos sobre la sal con menos de 2 equivalentes de sodio (experimentos 1-3) se obtienen mezclas de materia prima y producto de reducción-monoalquilación. Este resultado contrasta con los respectivos experimentos para el ácido en donde lo que se obtuvo fueron mezclas de materia prima y producto de reducción pero sin alquilar.

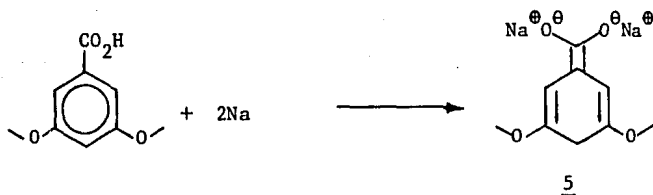
Mecanísticamente resulta difícil en este momento conciliar en su totalidad los resultados obtenidos con la sal de sodio y los obtenidos de los ácidos aromáticos. En ambos casos lo único que parece ser común es que con 2.2 equivalentes de Na ya existe dianión 5 que es el precursor del producto monoalquilado 6. Sin embargo, en nuestra opinión este punto se alcanza de diferentes formas según sea la sal ó el ácido aromático el sustrato inicial. Esta conclusión resulta hasta cierto punto lógica si se comparan los resultados de 1.2 equivalentes de sodio para los 2 sustratos en que la naturaleza de los productos varía obteniéndose para el ácido producto reducido sin alquilar y para la sal producto reducido-monoalquilado (además de materia prima recuperada en ambos casos).

En el esquema I de la pág. 6 se reprodujo el mecanismo que sugerimos en un trabajo anterior, de como a partir de un ácido aromático se alcanza la etapa de dianión y que se ajusta a los resultados obtenidos con 1 eq. de Na. Estequiométricamente, lo indicado en el esquema I se puede resumir en las siguientes 2 ecuaciones:

a) Con 1 equivalente de sodio:



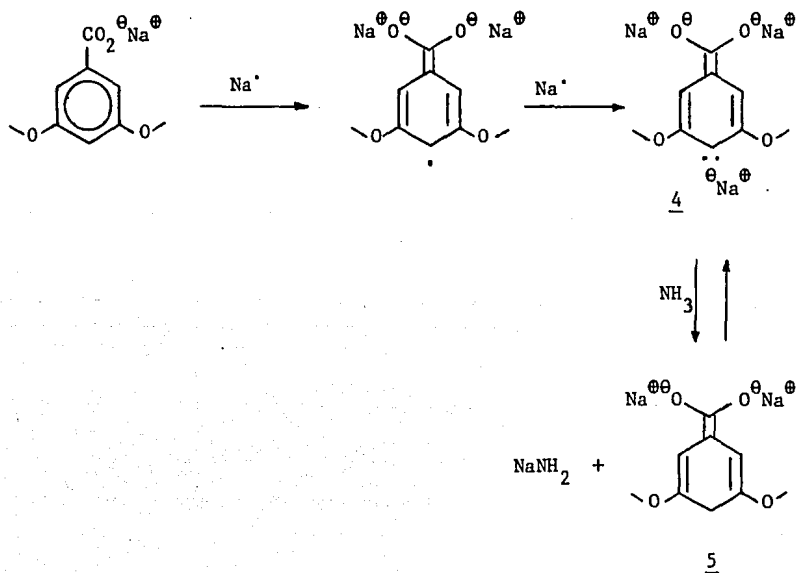
b) Con 2 equivalentes de sodio:



es decir, el dianión 5 se genera como entidad única, sin la formación concurrente de subproductos.

En el caso de la sal de sodio, el dianión 5 debe formarse antes de llegar a los 2 equivalentes de sodio (experimentos 1, 2 y 3 de la tabla I), lo cual probablemente esté ocurriendo de la sig. forma (esquema III):

Esquema III. Reducción de Birch de benzoatos de sodio con 2 eq. de sodio.



Esto es, simultáneamente con el dianión se está generando  $\text{NaNH}_2$  alcanzándose un máximo de ella (1 equivalente) con 2

equivalentes de Na. El mecanismo anterior explica el porqué con la sal se requiere después de los 2 equivalentes de sodio menores cantidades de sodio que los correspondientes experimentos con el ácido y es que con la primera existirá siempre un equivalente adicional de  $\text{NaNH}_2$ .

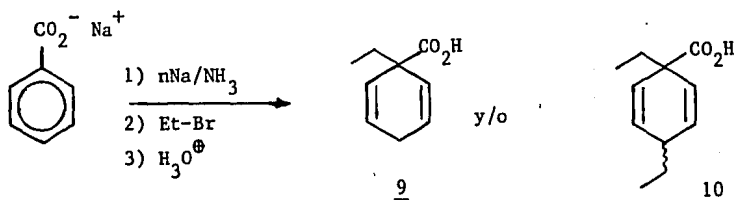
La explicación anterior es sin embargo, sólo parcialmente satisfactoria ya que la pregunta obligada ahora es, ¿porqué si en 2.2 equivalentes de sodio coexistían el dianión 5 y la  $\text{NaNH}_2$  no se observó dialquilación?; En realidad se supone que es la  $\text{NaNH}_2$  la causante de formación de producto dialquilado y en este caso por alguna razón no lo está haciendo.

Esperamos que futuros experimentos puedan aclarar la incógnita de si existe ó no  $\text{NaNH}_2$  durante la formación del dianión proveniente de la sal para así dejar totalmente aclarado este mecanismo que creemos debe ser de un solo tipo tanto para el ácido como para la sal. De cualquier forma e independientemente del mecanismo que esté operando, desde el punto de vista práctico parece más conveniente usar la sal de sodio de un ácido aromático que el ácido mismo.

### C) Resultados con benzoato de sodio.

Posteriormente, con el objeto de investigar si las sales sódicas de otros ácidos carboxílicos aromáticos también

según el mismo patrón de comportamiento, y probar así la generalidad de ésta reacción, decidimos efectuar reacciones similares empleando como materia prima el benzoato de sodio, que es el miembro más simple de la familia y además el más accesible comercialmente. Se hicieron reacciones empleando desde 1.2 hasta 5.2 eq. de sodio:



Los productos fueron analizados como en los experimentos anteriores y en la tabla III se presentan los resultados obtenidos con 1.2, 2.2 y 5.2 equivalentes de sodio.

Tabla III. Relación de productos mono y dialquilados al variar la cantidad de sodio, usando benzoato de sodio como sustrato.

No. Experimento	No. Eq. sodio	% monoalquilado	% dialquilado	Otros
9	1.2	61	---	39 M.P.
10	2.2	100	0	--
11	5.2	0	100	--

Como puede apreciarse por comparación de las tablas I y III, los resultados con 1.2, 2.2 y 5.2 eq. de sodio concuerdan perfectamente para las 2 sales de sodio empleadas en este trabajo, lo cual representa una garantía de la validez de los datos obtenidos. Aunque será necesario hacer más experimentos usando otros benzoatos de sodio para probar realmente la generalidad de ésta reacción, el hecho de que con el miembro más sencillo de la serie se obtengan resultados acordes a lo esperado nos hace suponer que éste tipo de comportamiento es general para las sales sódicas de otros ácidos carboxílicos aromáticos.

También se hicieron experimentos de reducciones de Birch-alquilación sobre el benzoato de sodio usando 3.2 y 4.2 eq. de sodio pero en este caso no fue posible determinar por rmp las proporciones de mono y dialquilación ya que se sobrepone parcial o totalmente las señales de ambos compuestos. Se intentó hacer este análisis por cromatografía en fase de vapor pero los esteres metílicos de los productos mono y dialquilado resultaron inesperadamente inestables en estas condiciones (135-200°) observándose una gran cantidad de picos en el espectrograma, a pesar de que la pureza de las muestras, en rmp y cromatografía en capa fina, mostraba lo contrario.

De acuerdo a los resultados obtenidos con el 3,5-dimetobenzoato de sodio y con el benzoato de sodio podemos decir

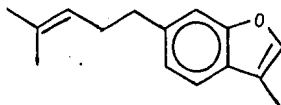


que la reducción de Birch-alquilación in situ de sales sódicas de ácidos carboxílicos aromáticos parece ser una reacción de carácter general, la cual presenta un comportamiento mecanístico diferente en sus primeras etapas a la reducción-alquilación de los ácidos correspondientes.

## II. Síntesis formal del furoventaleno.

### A) Antecedentes.

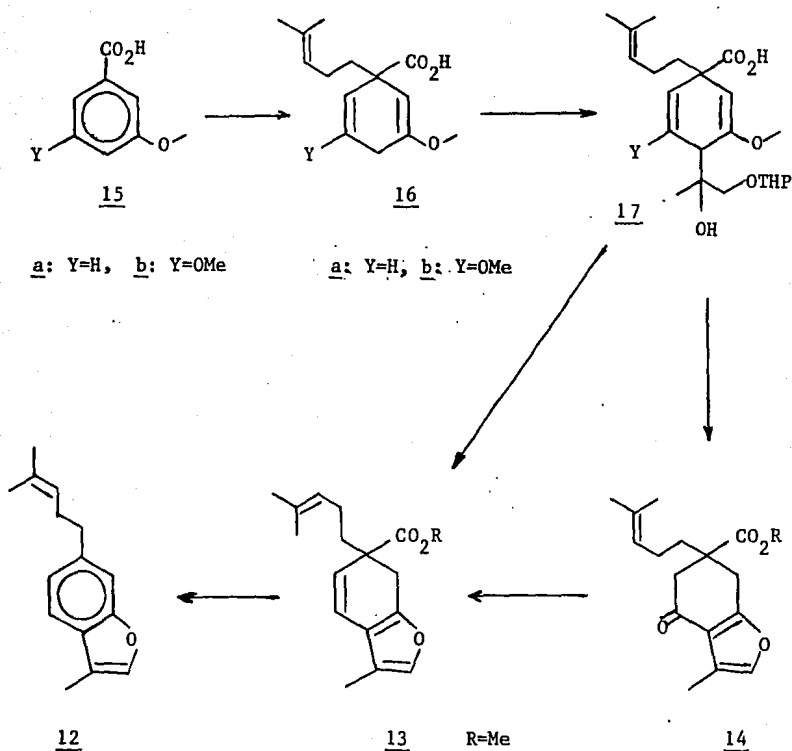
Como se mencionó en la introducción, uno de nuestros mayores intereses al estudiar esta reacción reside en poder aplicar ésta metodología en la síntesis de productos naturales y en esta ocasión queremos presentar una síntesis formal del furoventaleno. Este compuesto, aislado por primera vez por Wenheimer y Washecheck en 1969<sup>5a</sup> del coral blanco Gorgonia ventalina, es un benzofurano isoprenoide irregular cuya estructura es la siguiente:



Se han reportado en la literatura varias síntesis de éste compuesto<sup>5</sup>, algunas de las cuales se han efectuado en nuestro laboratorio<sup>5e, 4</sup>. En la última de éstas síntesis<sup>4</sup> ya se hizo uso de la reacción de reducción de Birch-dialquilación de ácidos carboxílicos aromáticos para preparar

en 6 pasos el compuesto intermediario 13, a partir del cual se obtuvo en dos pasos más el furoentaleno (esquema IV, Y= OMe):

Esquema IV

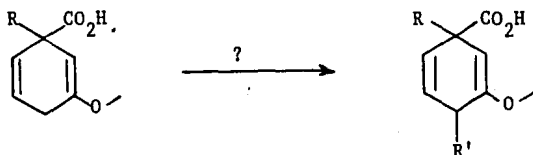


Posteriormente surgió una idea relacionada en la que se visualizó una manera aún más corta para obtener el mismo intermediario (13). En esta nueva ruta que sería una modificación a la anterior, se pensó evitar el pasar por el intermediario 14 en el cual habían sido necesarios 2 pasos para convertir el grupo carbonilo en la olefina deseada (14+13). Por lo tanto se pensó que si se suprimía uno de los grupos  $\text{OCH}_3$  del ácido aromático inicial (15a, Y=H) el intermediario 13 se podría obtener de una forma mas directa. Aunque la diferencia entre las 2 rutas sería en apariencia muy sutil, la posibilidad de acortar mas aún la síntesis de este producto natural parecía valer la pena de intentarse, aparte del interés por conocer si con 1 sólo grupo  $\text{OCH}_3$  sería posible metalar (y alquilar) la posición doblemente alílica del intermediario 16a. Con estas ideas en mente se pasó a intentar esta nueva síntesis del furoventaleno.

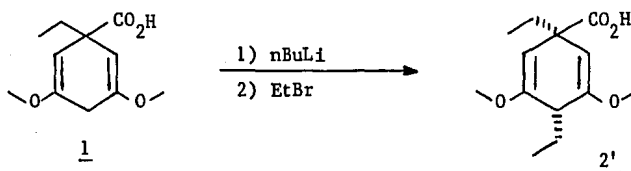
#### B) Discusión de Resultados:

Siendo que la reacción clave de la cual dependía esta nueva síntesis del furoventaleno, era la metalación y alquilación satisfactoria del  $\text{CH}_2$  doblemente alílica de 16a (Y=H), se pensó que antes de introducirnos en el problema de esta síntesis se debería estudiar la factibilidad de

esta transformación:



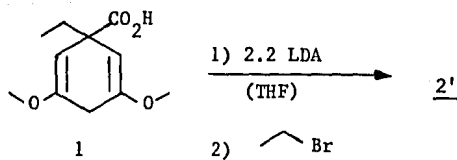
En trabajos anteriores ya se había mostrado que para el caso de un ácido 1-alkil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico esto se puede hacer con n-butil litio como base, siendo la alquilación estereoselectiva:



Sin embargo, es bien conocido el efecto acelerador de grupos etéreos sobre las metalaciones en carbonos adyacentes por lo que al iniciar esta investigación no se sabía si era un requisito indispensable la presencia de los 2 grupos meto-

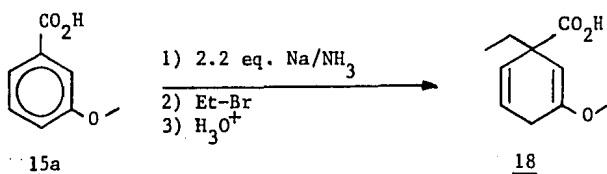
xilos (como el caso anterior) ó bastaría con uno solo de ellos (como necesitábamos en esta nueva ruta).

En un primer intento por aclarar esta situación, se trató de metalar y alquilar el compuesto conocido 1 (del cual disponíamos bastante por los experimentos de alquilación descritos en la primera parte de esta tesis) pero con una base más débil que el n-butil litio que se había usado previamente. Lo que se pretendía averiguar con este experimento era que tan ácidos son los hidrógenos del CH<sub>2</sub> doblemente alílico de 1 ya que en caso de no poderse metalar eficientemente en estas nuevas condiciones, la probabilidad de metalar el mismo CH<sub>2</sub> en un sustrato con un solo grupo OCH<sub>3</sub> sería más difícil de conseguir. Afortunadamente, la metalación de 1 con 2.2 eq. de la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) en THF y alquilación con bromuro de etilo procedió sin incidente, para dar un excelente rendimiento (91%) del mismo producto antes mencionado:



La identificación de esta substancia se hizo sobre su ester metílico, el cual se comparó espectroscopicamente con el obtenido de la reacción usando n-butilitio como base. Este presentó un singulete en 4.76 para los hidrógenos vinílicos, dos singuletes en 3.63 y 3.60 para el grupo carbometoxi y metoxilo respectivamente, un triplete ( $J = 5$  Hz) en 2.84 para el metino doblemente alílico, señal múltiple entre 1.90-1.50 para los metilenos de los dos grupo etilo y dos triplete, parcialmente sobrepuestos ( $J = 6$  Hz) correspondientes a los metilos de los grupos etilo.

Este resultado mostró que era factible esperar un comportamiento similar de metalación alquilación para un ácido 1-alquil-3-metoxi-1,4-dihidro benzoico por lo que se intentó esta reacción con este fin se preparó entonces el ácido 1-etil-3-metoxi-1,4-dihidrobenzoico 18 en 81 % de rendimiento por reducción de Birch del ácido m-metoxi benzoico con 2.2 eq. de Na en  $\text{NH}_3$  líquido seguido de alquilación in situ del dianión así formado con bromuro de etilo:





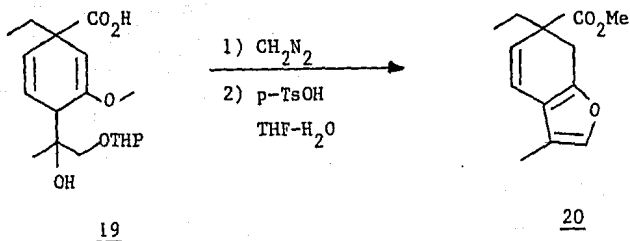


metano y el éster metílico resultante se caracterizó sólo parcialmente por rmp ya que el compuesto se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros lo cual hizo complicado su espectro de rmp. Sin embargo, pueden observarse las señales provenientes del fragmento de acetol protegido el cual muestra en 4.58 ppm una señal ancha correspondiente al hidrógeno acetálico del grupo tetrahidropiránílico, así como un singulete en 1.0 para el metilo base del alcohol terciario. Se observan también las señales del anillo insaturado como un conjunto de señales en 5,80 para los hidrógenos vinílicos vecinos y la señal múltiple en 4.73 para el H vinílico aislado así como los singuletes entre 3.65 y 3.50 para los ésteres metílicos y metoxilos de los distintos diastereoisómeros presentes. En su espectro de ir muestra una banda ancha de 3650-3350 para el grupo OH, una señal intensa en 1750 correspondiente al C=O del grupo éster, una señal en 1665 para la doble ligadura C-C y una serie de bandas entre 1260-1040 para las vibraciones C-O de éter.

Es importante hacer notar el buen rendimiento de producto alquilado que se obtuvo aún y cuando no se usó la base más fuerte que se pudiera haber usada, lo que significa que aún con un solo  $\text{OCH}_3$  los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  doblemente alílico son bastante ácidos. Incidentalmente se debe notar también la conveniencia de usar LDA como base en estas reacciones,

particularmente en aquellos casos en que el agente alquilante pueda ser material valioso cuyo exceso se quisiera recuperar y que potencialmente pudiera ser destruido por el n-butil litio.

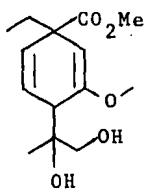
Para completar la secuencia con este modelo, finalmente, el éster metílico de 19 se sometió a reflujo en THF-H<sub>2</sub>O con ácido p-toluensulfónico durante 6 hrs para obtener, después de purificar por c.c.f., un 29% de rendimiento del producto furánico esperado:



El compuesto 20 fué identificado por un espectro de rmp en el cual se aprecia un singulete ancho en 6.92 correspondiente al protón del anillo furánico, un sistema AB (J= 9 Hz) con señales centradas en 6.16 y 5.60 para los hidrógenos víniclicos del anillo, singulete en 3.70 para el

grupo carbometoxi, otro sistema AB ( $J=18$  Hz) para el metileno en el anillo con señales en 3.22 y 2.80, un doblete con  $J= 3$  Hz en 1.95 para el metilo furánico, un conjunto de señales entre 1.90 y 1.45 para el metileno del grupo etilo y un par de tripletes ( $J= 6.5$  Hz) parcialmente sobrepuestos, centrados en 0.9 y 0.83 para el  $\text{CH}_3$  del etilo.

En algunos experimentos de tratamiento ácido practicados sobre el aducto 19 en los que aparentemente no fué suficiente el tiempo de reflujo, fué posible aislar el diol 19a en 36 % de rendimiento. Lo curioso de esta transformación es que se hidrolizó el grupo protector del alcohol pero sorprendentemente permanece inalterado el éter de enol que en circunstancias normales sería el grupo que se hidrolizaría primero. Probablemente el impedimento estérico que ejerce la cadena en C-4 dificulta el acceso del agua al éter de enol, retardando su hidrólisis en comparación con la del grupo tetrahidropiranfílico que comienza a hidrolizarse desde los primeros minutos de iniciada la reacción, según puede observarse por cromatografía en capa fina:



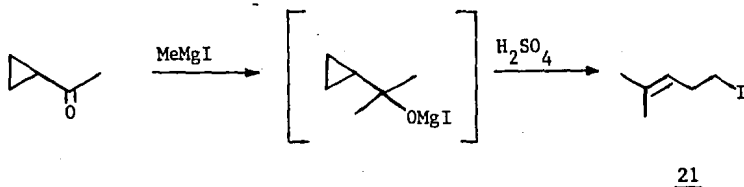
19a

Esta sustancia se caracterizó por sus datos espectroscópicos; en ir presenta una banda ancha e intensa en 3200-3700 para los dos grupos OH, una banda de fuerte intensidad en 1760 para el C=O de éster, en 1670 para C=C y una serie de bandas entre 1060-1270 debidas a la vibración =C-O del éter de enol. En rmp se observa un múltiplete en 5.80 para los hidrógenos vinílicos vecinos, dos singuletes en 4.85 y 4.72 para el H vinílico aislado y varios singuletes entre 3.70-3.64 para los ésteres metílicos y metoxilos de los diferentes diastereoisómeros, cuarteto y triplete ( $J=7$  Hz) en 1.75 y 0.8 respectivamente para el grupo etilo, dos singuletes en 1.1 y 0.92 correspondientes al metilo base del alcohol de los diastereoisómeros presentes, y dos señales anchas que desaparecen con  $D_2O$  en 3.50 y 2.60 para los grupos OH.

Con la obtención del producto furánico 20 concluyó exitosamente la prueba de la ruta de síntesis con el compuesto modelo 18, con lo cual se pudo emprender la preparación del intermediario 13, precursor del furoventaleno.

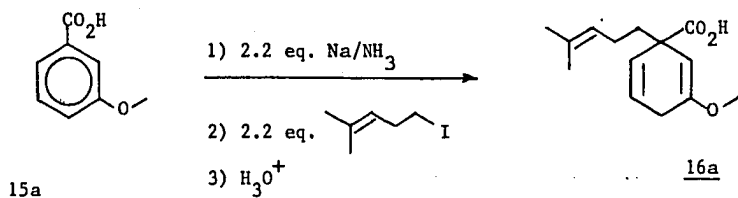
Para ello, primeramente se preparó el 1-yodo-4-metil-3-penteno 21, necesario para la alquilación de la materia prima 15a, utilizando el método de Biernacki y Dula<sup>7</sup>. En este método se parte de la metil ciclopropil cetona que es tratada

con un haluro de metil magnesio (yoduro de metil magnesio en nuestro caso) para generar así la sal de yodo magnesio del dimetil ciclopropil carbinol, cuya descomposición en el medio de reacción con  $H_2SO_4$  concentrado condujo directamente al derivado halogenado 21, obtenido en 70% de rendimiento:



Este compuesto muestra en rmp un múltiplete en 5.12 para el H vinílico, un triplete ( $J= 7.5$  Hz) en 3.10 para el metileno vecino al halógeno, un cuarteto ancho ( $J= 7$  Hz) en 2.56 para el metileno alílico y dos singuletes en 1.70 y 1.62 para los metilos vinílicos.

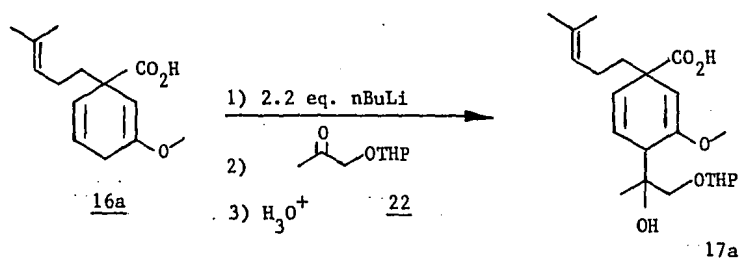
Con el derivado yodado 21 ya disponible, se tuvo la posibilidad de efectuar la reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido 3-metoxi benzoico, para lo cual se emplearon 2.2 eq. de sodio para la formación del dianión y 2.2 eq. de 21 como agente alquilante, obteniendo en 90 % de rendimiento del producto reducido y monoalquilado esperado:



El espectro de rmp del éster metílico de 16a (preparado por esterificación cuantitativa con diazometano en éter) mostró un singulete en 5.76 para los hidrógenos vinílicos vecinos al anillo, un triplete ancho en 5.06 asignado al hidrógeno vinílico de la cadena, un singulete en 4.67 para el H vinílico aislado en el anillo, dos singuletes en 3.67 y 3.60 para los grupos carbometoxi y metoxilo respectivamente, un singulete en 2.65 para el metileno del anillo y un par de singuletes en 1.66 y 1.56 correspondientes a los dos metilos vinílicos.

A continuación se introdujo en C-4 el sustituyente que formaría posteriormente el sistema furánico, para lo cual se hizo la metalación de 16a con 2.2 eq. de n-butilitio (para asegurarnos un máximo de conversión) en THF a  $-78^\circ\text{C}$  y atmósfera de nitrógeno y alquilando a continuación con

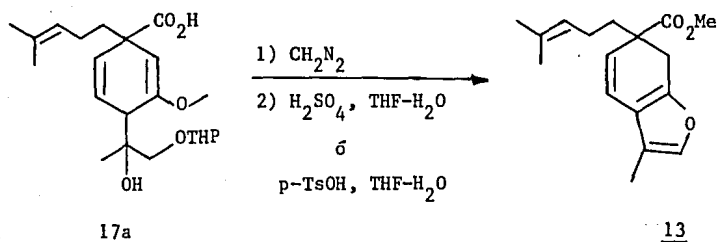
el éter tetrahidropiránflico del acetol. Después de acidular cuidadosamente se obtuvo el aducto 17a en 80 % de rendimiento como de diastereoisómeros.



Este producto fué esterificado con diazometano en éter y la mezcla de ésteres metílicos así obtenido se identificó parcialmente por su espectro de rmp el cual muestra como señales principales: un múltiplete en 5.80 debido a los hidrógenos vinílicos vecinos en el anillo, un triplete ancho en 5.10 para el H vinílico de la cadena insaturada, un conjunto de señales entre 4.90 y 4.60 asignado al protón vinílico aislado en el anillo y el H acetálico, varios singuletes entre 3.65 y 3.55 para los ésteres metílicos y metoxilos de los distintos diastereoisómeros, dos singuletes en 1.65 y 1.58 correspondientes a los metilos vinílicos y tres singuletes en 1.1, 0.97 y 0.90 (siendo el de 1.1 el más grande)

para el metilo base del alcohol terciario en los diastereo-  
isómeros presentes.

El último paso de la síntesis de 13 consistió en la formación del anillo furánico, para lo cual se sometió el éster metílico del aducto 17a a tratamiento ácido con una cantidad catalítica de  $H_2SO_4$  en THF- $H_2O$  durante 24 hrs a temperatura ambiente y después 6 hrs a reflujo (52 % de rendimiento). Este mismo producto se obtuvo aunque en rendimiento ligeramente menor (48 %) cuando la reacción se efectuó con ácido p-toluen sulfónico a reflujo 7 hrs, también en THF- $H_2O$ :

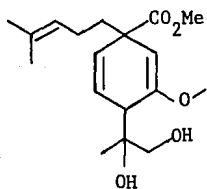


Este producto mostró en su espectro de rmp un singulete



ancho en 6.95 para el H del anillo de furano, un sistema AB ( $J=9$  Hz) con señales centradas en 6.10 y 5.60 para los H vinílicos del anillo, un triplete ancho en 5.0 debido al H vinílico de la cadena, el singulete en 3.66 correspondiente al éster metílico, un sistema AB con  $J=18$  Hz y señales en 3.25 y 2.70 para el metileno anular, el doblete ( $J=1.5$  Hz) en 1.95 para el metilo del anillo de furano y dos singuletes en 1.60 y 1.50 asignados a los metilos sobre doble ligadura. En el ir se observa la desaparición de la banda de OH, y muestra las bandas en 3020 y 1580 indicativas de doble ligadura, así como la señal de C=O de éster en  $1730\text{ cm}^{-1}$ .

Al igual y como sucedió con el modelo 19, el diol 17a' se pudo aislar en experimentos en los que el tiempo de hidrólisis fué corto (30 min. de reflujo):



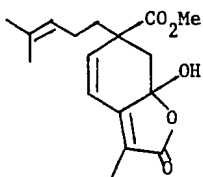
17a'

El compuesto 17a' mostró en el ir una banda ancha entre 3650-3150 para los grupos OH, una banda intensa en 1740 para

C=O de éster, en 1695 y los 1655 para las dobles ligaduras de la cadena y del anillo respectivamente, además varias bandas entre 1220 y 1060 debidas a la unión =C-O del éter de enol. En su espectro de rmp se observan las siguientes señales principales: un multiplete en 5.85 para los hidrógenos vinílicos vecinos en el anillo, un triplete ancho en 5.10 para el H vinílico de la cadena, 2 singuletes 4.93 y 4.80 para el H vinílico aislado en el anillo (para los diferentes diastereoisómeros), cuatro singuletes entre 3.58 y 3.70 para los ésteres metílicos y metoxilos de los diastereoisómeros presentes, las señales anchas de los dos grupos OH, intercambiables con D<sub>2</sub>O que aparecen alrededor de 3.90 y 2.60, un par de singuletes en 1.68 y 1.58 para los metilos sobre doble ligadura y dos singuletes mas en 1.1 y 0.92 para los metilos base del alcohol de los distintos diastereoisómeros.

Dado que la formación del anillo de furano por tratamiento ácido de cetoles formados entre ciclohexanonas y el éter tetrahidropiránílico del acetol es un proceso relativamente rápido, es probable que los tiempos largos necesarios para convertir los aductos 17a y 19 en furanos se deba a la lentitud con la que ocurre la hidrólisis del éter de enol. Esto explica también los bajos rendimientos obtenidos, ya que con el mayor tiempo de tratamiento ácido, existe una mayor probabilidad de formación de subproductos, dada la naturaleza sensible a ese medio de los furanos que se están

formando. A este respecto se debe señalar que en una ocasión y por razones que no son del todo claras, el tratamiento ácido de 17a produjo una substancia a la que se asignó tentativamente la estructura 23:

23

En el espectro de rmp de éste compuesto se observa un sistema AB ( $J = 9$  Hz) con señales centradas en 6.21 y 5.60 correspondientes a los hidrógenos vinílicos del anillo, un triplete ancho en 5.03 para el H vinílico de la cadena, un singulete con base ancha en 3.72 para el éster metílico y el protón del alcohol, otro sistema AB de  $J = 17$  Hz y señales en 3.30 y 2.80 para el metileno del anillo insaturado, un conjunto de señales entre 2.16 y 1.70 para los 2 metilenos de la cadena, tres singuletes en 1.67, 1.63 y 1.57 para los metilos vinílicos de la cadena y el metilo sobre el anillo de lactona. En el espectro de ir se observa una banda ancha de

3600-3200 para el grupo OH, otra banda ancha e intensa en 1745 para las vibraciones de los grupos carbonilo del éster y de la lactona y las bandas en 3020 y 1580 correspondientes a la doble ligadura C=C.

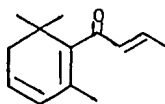
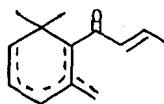
Aunque los productos de autooxidación de furanos se sabe que conduce (entre otros productos) a hidroxilactonas como 23, no deja de ser intrigante la facilidad de formación de esta sustancia en las condiciones anteriores.

Con los resultados obtenidos se alcanzó el objetivo de la síntesis ya que se logró la obtención del intermediario deseado 13, aplicando la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos como un paso clave en la ruta, siendo éste un ejemplo más de la utilización de esta reacción en la síntesis de productos naturales.

### III) Experimentos tendientes a la síntesis de damasconas y damascenonas.

#### A) Introducción.

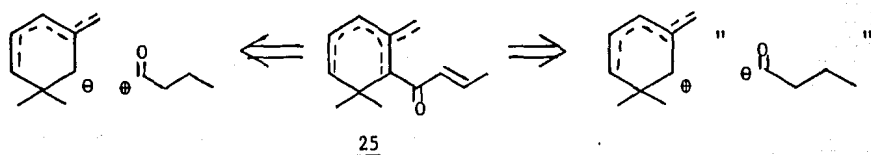
Desde que fué aislada la  $\beta$ -damascenona 24 y algunas de las damasconas 25 del aceite de rosas de Bulgaria (*Rosa damascena* Mill.) en 1970 por E. Demole y colaboradores<sup>8</sup>, estos compuestos han despertado gran interés entre los químicos orgánicos sintéticos. Las pequeñas cantidades que de ellas se pueden obtener de su fuente natural (alrededor del 0.1 %) y debido a sus valiosas propiedades odoríferas, se han originado diversas investigaciones que han conducido a varias síntesis totales<sup>9</sup> de estos compuestos, los cuales constituyen la fragancia de rosas.

24 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  ó  $\epsilon$ -damascenona25

En esta tercera sección de la presente tesis, se describen algunos resultados preliminares tendientes a la preparación de un compuesto modelo para la futura síntesis de damas-

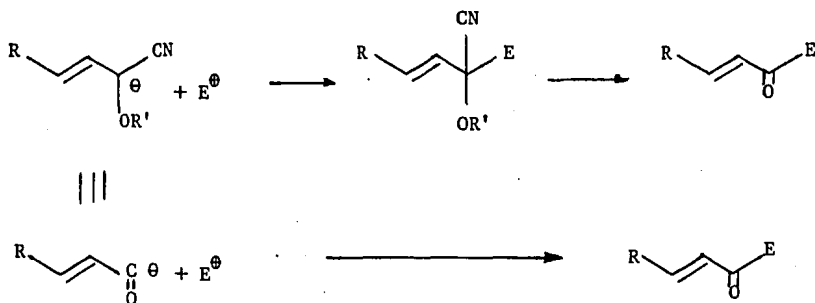
conas y  $\beta$ -damascenona.

La estructura de las damasconas se puede visualizar como formada por dos subestructuras básicas: un anillo de ciclohexeno unido a una cadena de enona de 4 átomos de carbono. Por lo tanto el esqueleto carbonado de éstos compuestos se podría construir uniendo dos fragmentos en los que uno de ellos que proporcionará la estructura cíclica y el otro la cadena de enona de 4 carbonos.

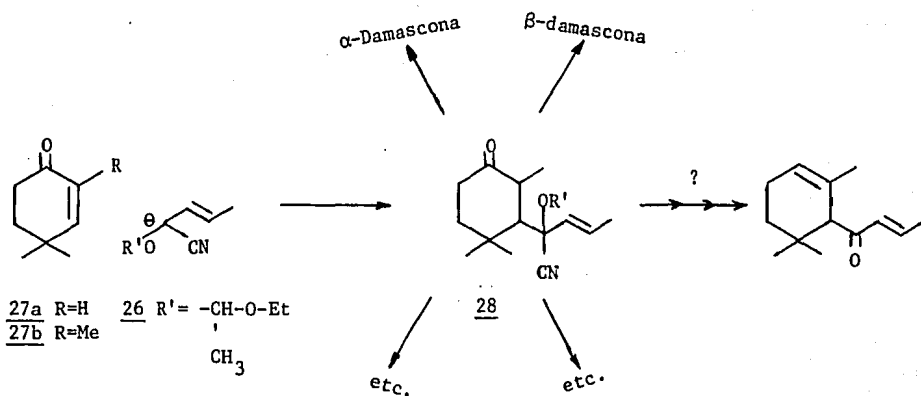


Aunque idealmente la reunión de estos 2 fragmentos debiera dar directamente las damasconas, en la práctica una necesidad particular no siempre tiene soluciones directas sino que es necesario hacer algunos ajustes en los reactivos para permitir la unión de los mismos. En nuestro caso nos basamos en la observación de que los aniones de cianhidridos protegidos pueden usarse como equivalentes sintéticos de acil carbaniones, los cuales pueden alquilarse con diversos electrófilos para obtener así las cetonas correspondientes<sup>10</sup>.

Así por ejemplo si la cianhidrina protegida contiene un grupo vinilo el producto final es una cetona  $\alpha,\beta$  no saturada:



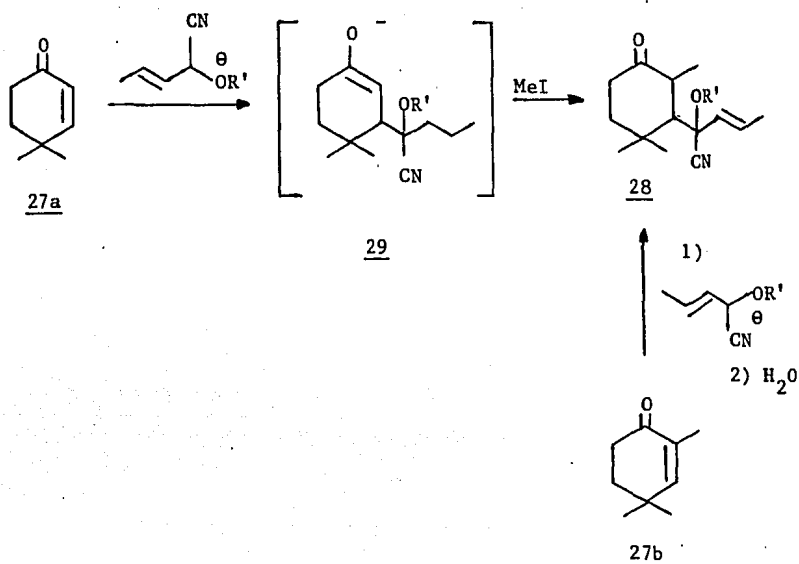
Para el caso particular en que el electrófilo ( $E^+$ ) sea una ciclohexenona apropiadamente substituida 27b,  $R = \text{Me}$  y la cianhidrina protegida contuviera los 4 carbonos necesarios el esqueleto carbonado de las damasconas y damascenona se podría construir en un solo paso:



Quedando por resolver la modificación del carbonilo de ciclohexanona para introducir la insaturación faltante y así obtener la damascona particular que se deseara según la posición de la doble ligadura introducida. Notese que en el aducto 28 el grupo C=O ocupa una posición clave lo que en principio al menos, podría conducir a cualquiera de las damasconas isoméricas y también a la damascenona.

Aunque la ciclohexenona requerida 27b es un compuesto conocido<sup>11</sup>, su homólogo inferior 27a es por mucho, más disponible. Por lo tanto se pensó en explorar la ruta propuesta primero con la ciclohexenona 27a a fin de poder establecer cuáles eran las transformaciones más problemáticas, antes de intentar aplicarlo a la ciclohexenona 27b. De hecho esta última podría no requerirse, ya que dado que la adición conjugada de los aniones de cianhidrinas protegidas a enonas produce enolatos como intermediarios<sup>12</sup>, para el caso particular de 29 este podría atraparse con MeI y dar lugar al aducto deseado 28 a partir de 27a, esto es, sin tener que preparar la ciclohexenona 27b :



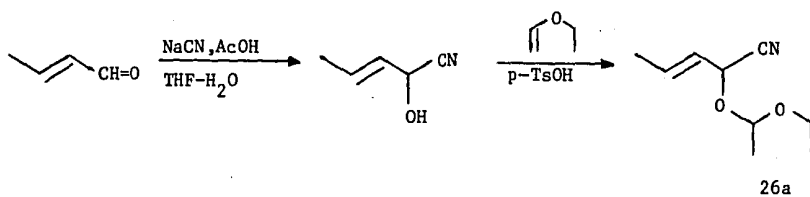


por todas estas ventajas, la enona 27a pareció la materia prima mas adecuada pasando entonces a intentar sobre ella las reacciones propuestas.

#### B) Resultados.

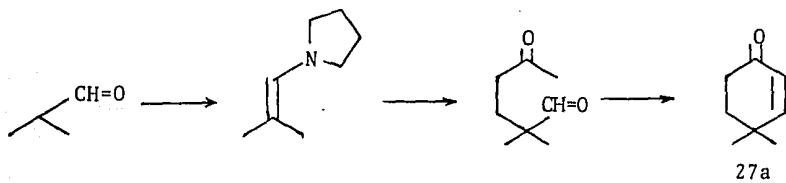
En base a la discusión anterior, nuestras materias primas fueron la 4,4-dimetil-2-ciclohexenona y la cianhidrina protegida del crotonaldehido. Esta última se preparó de crotonaldehido el cual se trató con KCN y ácido acético en THF-H<sub>2</sub>O para obtener la cianhidrina correspondiente la cual se

protegió con éter etil vinílico en presencia de ácido p-toluén sulfónico como catalizador:



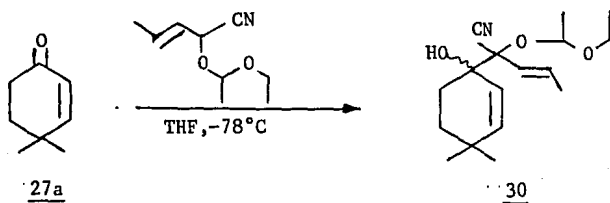
La caracterización de éste reactivo ya ha sido descrita con detalle en otras tesis<sup>13</sup> por lo que no se discutirán aquí sus datos espectroscópicos y sólo se presentan en la parte experimental.

Por su parte la ciclohexenona 27a se preparó por una anillación de Robinson entre la enamina pirrolidínica del isobutiraldehído y metilvinilcetona:<sup>14</sup>



La ciclohexenona 27a es un aceite incoloro p.eb. 87-89/28 mmHg. ir: 1665 para C=O, 3040 y 1630 para C=C. En rmp aparecen 2 dobles en 6.55 y 5.72 (J=10 Hz) para el sistema AB de los 2H vinílicos, en 2.42 y 1.84 2 tripletes (J=6 Hz) para los 2 metilénos y un singulete en 1.16 para los 2 metilos.

La formación del anión 26 se hizo empleando como base la sal de litio de la diisopropil amina a  $-78^{\circ}\text{C}$  en THF como disolvente, observándose una coloración amarillo intenso en la mezcla de reacción indicativa de la formación del anión. Sin embargo, la adición en éste punto de la enona 27a no condujo al producto esperado de adición 1,4 (28), sino que se obtuvo el correspondiente aducto 1,2 30 en 61 % de rendimiento. Puesto que los aniones de cianhidrinas protegidas provenientes de aldehidos  $\alpha,\beta$  no saturados conduce siempre a la obtención de aductos 1,4, la formación inesperada del aducto 1,2 30 en este caso debe obedecer a las características especiales de la ciclohexenona 27a. Como se puede notar fácilmente, la posición  $\beta$  al carbonilo se encuentra bastante impedida por la presencia de los 2 grupos  $\text{CH}_3$  vecinos por lo que se prefiere el ataque 1,2 al grupo  $\text{C}=\text{O}$  que se encuentra libre de estos efectos:

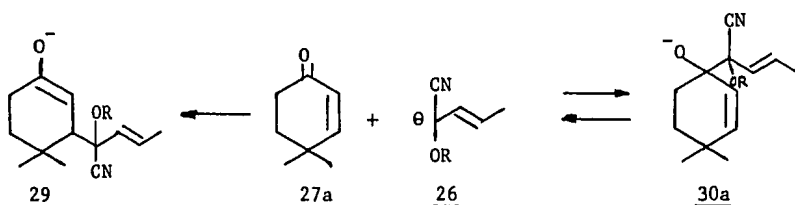


Esta substancia se caracterizó por sus datos espectros-

cópicos. En el ir muestra una banda ancha e intensa en 3480 indicativa de la presencia de OH, una banda de muy baja intensidad en 2240 para C≡N, señales en 1665 y 1650 para las ligaduras C=C y varias bandas anchas entre 1000-1200 para C-O del cetol. Su espectro de rmp presentó señales difíciles de interpretar debido a la presencia de 3 centros asimétricos en la molécula pero pueden apreciarse claramente las señales del fragmento de cianhidrina el cual muestra un multiplete entre 6.40-6.0 para el hidrógeno vinílico de la cadena vecino al carbono cuaternario, un cuarteto ( $J = 5$  Hz) en 4.90 correspondiente al hidrógeno del acetal, una señal múltiple en 3.55 para el metileno unido a oxígeno, un doblete  $J = 6$  Hz en 1.80 para el metilo sobre doble ligadura y un conjunto de señales entre 1.50-1.10 para los metilos del grupo protector. El anillo puede identificarse por las señales entre 6.0-5.40 asignados a los dos hidrógenos vinílicos del anillo y un hidrógeno vinílico de la cadena, un singulete ancho en 2.85 intercambiable con  $D_2O$  para el protón del alcohol, un grupo de señales entre 1.72-1.50 para los metilenos y otro conjunto de señales en 1.10-0.96 correspondiente a los grupos metilo.

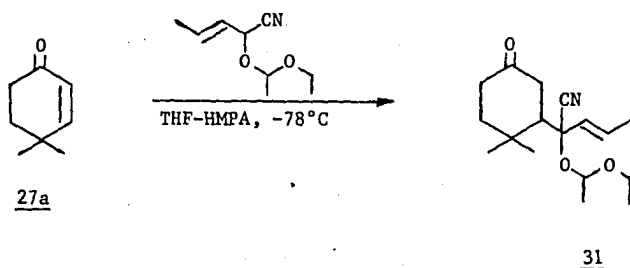
La adición de aniones estabilizados (como el proveniente de una cianhidrina protegida insaturada) a enonas se piensa que procede por una adición inicial 1,2 rápida pero reversible al grupo C=O. Este producto cinético en condiciones

normales es lentamente convertido de una forma irreversible al producto de adición 1,4 que siendo termodinamicamente mas estable que el aducto 1,2 es el producto que se observa al final de la reacción cuando ya se ha alcanzado un estado de equilibrio entre reactantes y productos:



Obviamente esta situación se vé alterada para la reacción con la ciclohexenona 27a en donde por razones estéricas se dificulta el ataque a la posición  $\beta$  haciendo todavía mas lento este proceso. A fin de favorecer la obtención de aducto 1,4 y en base a ciertas analogías ya descritas en la literatura se nos ocurrió que si la reacción anterior se llevaba a cabo en presencia de un agente polar secuestrante del catión  $\text{Li}^+$ , se incrementaría la reversibilidad de la etapa de adición 1,2 con lo que estaría más disponibles los reactantes iniciales para dar el producto de adición 1,4. Con esta idea en mente se efectuaron experimentos similares al anterior pero en presencia de cantidades variables de hexametil fosfórico triamida (HMFA) encontrándose que efectivamente se favorece

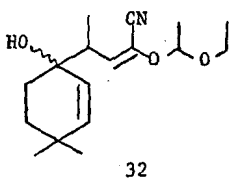
la formación de aducto 1,4 obteniéndose los mejores resultados ( $\approx 52\%$ ) al usar 2.7 eq. de HMFA por cada equivalente de cianhidrina protegida:



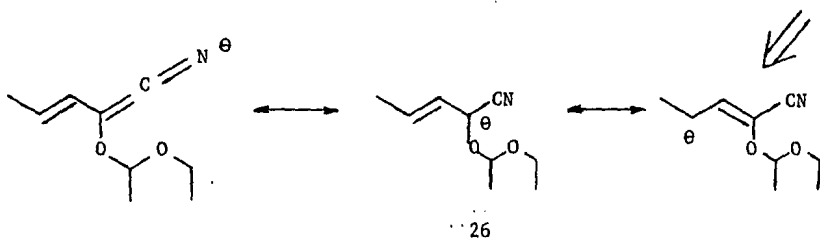
La caracterización espectroscópica de éste aducto, al igual que la del compuesto 30, fué relativamente difícil de llevar a cabo debido a que igualmente el producto se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros. Sin embargo pueden apreciarse en su espectro de rmp las señales originadas por el fragmento de la cianhidrina protegida, el cual muestra en 6.40-5.83 y de 5.83-5.0 un par de señales complejas debidas a los dos protones vinílicos, un cuarteto con  $J = 5.5$  Hz en 4.90 para el hidrógeno acetálico, una señal múltiple centrada en 3.50 para el  $\text{CH}_2$  unido a oxígeno, un doblete de doblete ( $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz) correspondiente al metilo vinílico y un grupo de señales entre 1.40-1.10 para los metilos del grupo protector. El anillo de ciclohexanona se hace evidente principalmente por la señal múltiple en 2.28 asignada a los meti-

lenos en posiciones  $\alpha$  al grupo carbonilo y el conjunto de señales entre 1.02-0.88 para los dos metilos en la posición 4. En el ir se observa una señal débil en 2220 para  $C\equiv N$ , una banda de gran intensidad en 1725 para el grupo  $C=O$ , una en 1675 para  $C=C$  y varias señales entre 1000-1200 para las ligaduras C-O del cetal.

En éstos experimentos se aislaron también pequeñas cantidades del producto 30 y del aducto anormal 32 éste último en  $\approx 1\%$  de rendimiento:



Este subproducto 32 proviene evidentemente de la adición 1,2 sobre la enona de una de las formas resonantes del anión 26:

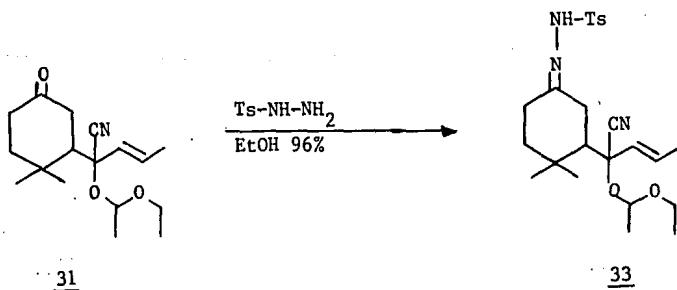


El aducto 32 mostró en el ir una banda ancha de 3680 a 3200 para el OH, una señal fina de moderada intensidad indicativa del grupo  $C\equiv N$ , la doble ligadura  $C=C$  aparece en 1650 y las señales de la unión  $C-O$  de la protección entre 1020 y 1200. Su espectro de rmp confirma la estructura propuesta para éste compuesto ya que se observa una señal múltiple entre 5.90 -5.58 que integra para 3 protones la cual se debe a los 3 hidrógenos vinílicos de la molécula y aparece una señal múltiple en 2.93 que debe corresponder a un metino alílico, el CH que une el fragmento proveniente de la cianhidrina con el anillo insaturado, lo cual se corrobora con el conjunto de señales que aparecen entre 1.12-0.86 y que corresponden según la integración, a tres metilos sobre carbonos saturados, dos pertenecientes al anillo y uno que se encuentra sobre el metino alílico. Se observa también el cuarteto ( $J= 5.5$  Hz) para el H acetálico en 5.28, una señal compleja en 3.70 para el metileno unido a oxígeno y un conjunto de señales en 1.50-1.12 correspondientes a los dos metilos del grupo protector.

El siguiente paso de la síntesis consistía en eliminar el grupo carbonilo y formar un doble enlace  $C=C$ , para lo cual se pensó en emplear la reacción de Bamford-Stevens-Shapiro<sup>15</sup> ya que ésta nos permitiría efectuar ambas operaciones simultáneamente.



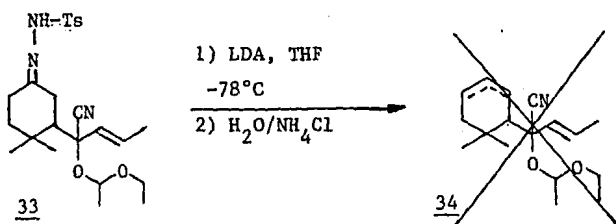
Se procedió entonces a preparar la tosil hidrazona necesaria para la reacción, para lo cual se trató la cetona 31 con tosil hidrazina en etanol al 96 % a 60°C por unos minutos y luego a temperatura ambiente durante una noche. Los rendimientos así obtenidos de la tosil hidrazona 33 fueron sin embargo solo modestos (32 % fué el mejor rendimiento) y no pudieron ser mejorados a pesar de haberse efectuado numerosas modificaciones experimentales. Entre otras modificaciones se variaron: tiempos de reacción (hasta 72 hrs), temperatura (0°C, temperatura ambiente o reflujo), exceso (0.5 eq.) de tosil hidrazina, empleo de catalizadores ácidos de Lewis ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{BF}_3$ ) ó protónicos (p-TsOH, HCl) y en todos los casos se recuperó materia prima excepto en los experimentos en que se empleó catálisis ácida, en los cuales el material de partida perdió la protección de la cianhidrina. Los mejores resultados se lograron con la técnica descrita al principio de éste párrafo.



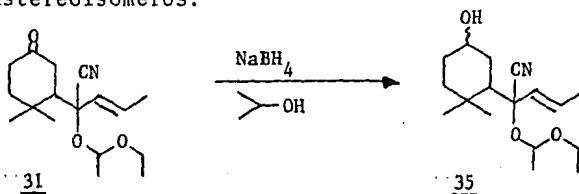
Este compuesto fué caracterizado por rmp, en la cual mostró un par de dobletes en 8.02 y 7.50 con  $J = 8$  Hz correspondientes a los dos tipos de hidrógenos aromáticos presentes en el compuesto, una señal compleja entre 6.40-5.93 y otra en 5.62-5.28 para los dos protones vinílicos, un cuarteto ( $J = 5.5$  Hz) en 4.90 asignado al hidrógeno acetálico, una señal múltiple entre 3.90-3.26 para el  $\text{CH}_2$  unido a oxígeno, el singulete en 2.48 que señala la presencia del  $\text{CH}_3$  aromático, un conjunto de señales en 2.48-2.18 para los dos metilenos del anillo saturado vecinos al doble enlace  $\text{C}=\text{N}$ , un doblete de  $J = 6$  Hz debido al metilo vinílico y uno en 1.40 ( $J = 6$  Hz) para el metilo unido al CH acetálico, y finalmente un grupo de señales entre 1.46-1.0 para los dos metilos del anillo de ciclohexano y el metilo restante del grupo protector.

Antes de continuar modificando las condiciones de reacción para mejorar el rendimiento de la tosil hidrazona 33 decidimos probar el siguiente paso de la reacción de Shapiro y solo en el caso de que esta procediera eficientemente regresar a los intentos de mejorar el rendimiento de la tosil hidrazona. Se hicieron entonces algunos experimentos de descomposición de 33 para formar el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , empleando la sal de litio de la diisopropil amina como base, en THF a  $-78^\circ\text{C}$ , pero se obtuvieron siempre mezclas de productos que dada su complejidad no se intentó separar. Se debe hacer

notar que para el caso del compuesto 33 no se puede utilizar la base mas frecuentemente empleada en la modificación de Shapiro a la reacción de Bamford-Stevens (nBuLi) debido al grupo CN presente que sería potencialmente atacado por esa base altamente nucleofílica. En realidad es probable que la falla de esta reacción aún con la base no nucleofílica, la LDA, se deba a que las especies carbaniónicas que se han propuesto como intermediarios en esta reacción ataquen intermolecularmente al grupo CN para la variedad de productos observados.

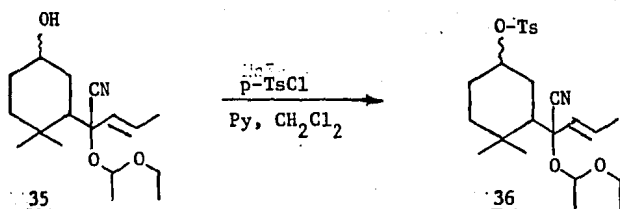


Debido a los resultados negativos obtenidos con la reacción de Bamford-Stevens-Shapiro optamos por realizar la transformación por otro método que aunque menos directo fuera compatible con el grupo CN presente. Con éste fin, la cetona 31 se redujo primero con NaBH<sub>4</sub> en isopropanol para obtener así el alcohol 35 en 91 % de rendimiento una vez mas como una mezcla de diastereoisómeros.



A pesar de la complejidad observada en el espectro de rmp de 35, si fué posible observar todas las señales esperadas para éste compuesto: entre 6.48-6.0 y entre 5.62-5.20 aparecen señales complejas debidas a los dos protones vinílicos de la molécula, en 5.0 un cuarteto ( $J = 1.6$  Hz) para el H acetálico, de 3.90-3.30 se observa un conjunto de señales que agrupa al metino base del alcohol y al metileno directamente unido a oxígeno en el grupo protector, en 1.81 un doblete de doblete ( $J_1 = 7$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz) asignado al metilo sobre doble ligadura; el protón del alcohol aparece como un singulete intercambiable con  $D_2O$  en 1.70 y en 1.40-1.0 se presentan un conjunto de señales para los dos metilos del grupo protector y los metilos del anillo. Su espectro de ir también está de acuerdo a la estructura pues se observa una banda ancha entre 3650-3100 para el grupo OH, una en 1675 para C=C y varias bandas intensas entre 1200-940 para las ligaduras C-O.

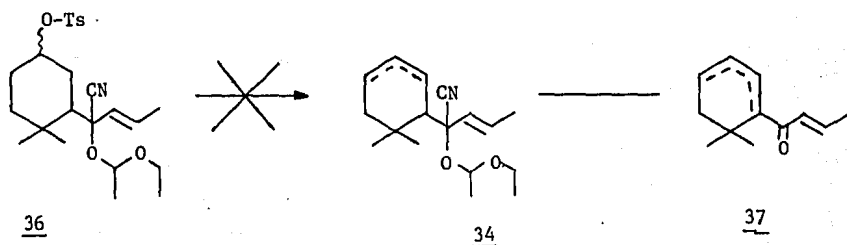
Con el fin de facilitar la eliminación del grupo OH para formar la doble ligadura, se formó el tosilato del alcohol 35 con cloruro de p-toluénsulfonilo y piridina en diclorometano, para obtener después de 48 hrs a temperatura ambiente el producto esperado 36 en 73 % de rendimiento:



El tosilato 36 mostró en rmp dos dobletes dobleteados con señales centradas en 8.0 y 7.5 ( $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz) para los dos tipos de protones aromáticos del anillo bencénico, señales complejas entre 6.5-6.02 y 5.70-5.02 cada una para un protón vinílico del fragmento de ciahidrina, una señal múltiple en 4.95 para el protón del cetál, multiplete centrado en 4.50 asignado al metino base del tosilato, una señal múltiple en 3.85-3.27 para el  $\text{CH}_2$  unido a oxígeno del grupo protector y las señales para los distintos metilos de la molécula: en 2.46 un singulete para el  $\text{CH}_3$  aromático, en 1.46-1.0 un grupo de señales para los metilos de la protección y en 1.80 un doblete de doblete con  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz para el  $\text{CH}_3$  vinílico.

Para llevar a cabo la eliminación del grupo tosilato y formar la doble ligadura se hicieron varios intentos; primero se utilizó como base D.B.U. (1,8-diazabicyclo [5.4.0]

undec-7-eno) en benceno a reflujo por 20 hrs, recuperándose la materia prima inalterada. El siguiente intento se hizo empleando colidina en xileno a reflujo durante varias horas y aunque también se obtuvo una pequeña cantidad de materia prima recuperada el producto principal fué un compuesto que si bien no pudo ser identificado por sus espectros de ir y rmp, sus datos no corresponden a la estructura esperada para el producto de eliminación. Se probó después el oxalato de tetrabutyl amonio en acetona a reflujo por 24 hrs, pero esto condujo a la obtención de una mezcla de productos muy compleja la cual no se intentó aislar ni identificar.



Dados los resultados desfavorables obtenidos hasta ahora en los experimentos de introducción de la doble ligadura podemos concluir que , aunque no fué posible completar la preparación del compuesto modelo de las damasconas hasta su

parte final (la obtención del producto 37 ), el haber conseguido la preparación directa del esqueleto base de estos compuestos representa un avance importante en esta dirección sintética. Por lo tanto son nuestras pretensiones futuras el continuar explorando otros métodos de introducción de la doble ligadura faltante y si es necesario modificar el esquema original a fin de conseguir nuestro objetivo de disponer de una ruta sintética corta y eficiente de estos interesantes productos naturales.

## PARTE EXPERIMENTAL

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

Los espectros de resonancia magnética de protón (rmp)\* se efectuaron en un Espectrómetro Varian EM-390. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) empleando unidades  $\delta$  y utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Se emplean las siguientes abreviaturas para las señales:

s= singulete

d= doblete

t= triplete

c= cuarteto

m= multiplete

Las separaciones y purificaciones de los productos sintetizados se efectuaron por cromatografía en columna empleando gel de sílice 60 de Merck de 70-230 mallas para las cromatografías ordinarias y de 230-400 mallas para las "relampago". Como eluyente se usaron mezclas de hexano-acetato de



etilo.

Para las cromatografías en placa fina (cpf) ya sea preparativa o cualitativas se usó gel de sílice GF-254 de Merck. El revelado de la placa se hizo utilizando una lámpara de luz ultravioleta (u.v.) Mineralight UVSL-25, vapores de yodo, o rociado con vainillina al 2 % en EtOH-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1:1 o con CoCl<sub>2</sub> al 5 % en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10 % y calentamiento.

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

---

\*Agradezco a las siguientes personas por su ayuda al haber efectuado las determinaciones espectroscópicas:

- Q. Alejandrina Acosta Huerta (rmp)
- Q. Maricela P. Gutiérrez Franco (ir)
- Q. Graciela Chávez Beltrán (ir)
- QFB. Silvia Mendoza A. (ir)

## Parte I.

Reducción de Birch-alquilación in situ de 3,5-dimetoxibenzoato de sodio.

### Método A:

En un matraz redondo de dos bocas de 250 ml previamente secado en una estufa, provisto de agitador magnético, se colocan 4 ml de THF anhidro y 395.6 mg de NaH (dispersión al 50 % en aceite mineral, 1.5 eq.). Se tapa con un septum la boca lateral, y en la otra se coloca una trampa de humedad; se agrega entonces, gota a gota, una solución de 1 g de ácido 3,5-dimetoxibenzoico en 25 ml de THF seco (¡precaución! se desprende hidrógeno) y se deja en agitación 15-20 minutos para completar la formación de la sal. Se reúnen 125 ml de amoníaco líquido (secado previamente sobre sodio durante 2-3 hrs y luego destilado y recolectado en el matraz de reacción) y con agitación se añade en pequeñas porciones la cantidad necesaria de sodio. Después de 15 minutos se agregan gota a gota 4.9047 g (3.35 ml, 8.2 eq.) de bromuro de etilo y se deja que se evapore el amoníaco durante la noche. Se elimina el THF en el rotavapor, y el residuo sólido se disuelve en 15 ml de agua, se lava con éter (2 x 6 ml) y se desecha la fase etérea. La fase acuosa se cubre con 40 ml de éter en un embudo de separación y se acidula cuidadosamente, añadiendo en pequeñas por-

ciones HCl al 5 % y agitando vigorosamente después de cada adición, hasta obtener  $\text{pH} \approx 3$ . El extracto etéreo se lava rápidamente con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniéndose el producto crudo en forma de un sólido blanco, en rendimientos consistentes superiores al 80%.

Una pequeña alícuota del crudo ( $\approx 100$  mg) se esterificó cuantitativamente con diazometano en éter, y los ésteres metílicos resultantes se analizaron por rmp; los resultados se muestran en la tabla I.

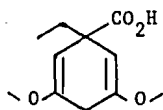
Reducción de Birch-alquilación in situ de benzoato de sodio.

Método B:

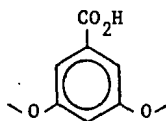
En un matraz redondo de 3 bocas de 250 ml previamente secado en la estufa, provisto de refrigerante de hielo seco, agitador mecánico y capucha de hule se coloca 1 g de benzoato de sodio (previamente secado en la estufa a 120°C, 1 noche y después enfriado en desecador). Se reúnen 125 ml de amoníaco líquido (secado como se indicó antes) y se adiciona en porciones pequeñas la cantidad necesaria de sodio, manteniendo siempre la mezcla en agitación. Una vez que se ha disuelto totalmente el sodio (la disolución es lenta debido a la formación de suspensiones pastosas) se añaden gota a gota 6.2 g (4.25 ml, 8.2 eq.) de bromuro de etilo y se deja que se evapore el amoníaco durante la noche. El residuo amarillento se trabaja y analiza como se indicó en el método A. En todos los casos los rendimientos fueron superiores al 80% y los resultados son los enlistados en la tabla III.

Resultado de la Tabla I.

Experimentos 1, 2 y 3. Mezcla de ácido 1-etil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro benzoico (1) y de ácido 3,5-dimetoxibenzoico.



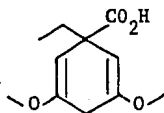
1



Estas mezclas se obtuvieron al usar 0.0757 g (0.6 eq.), 0.1514 g (1.2 eq.) y 0.2019 g (1.6 eq.) de sodio, obteniéndose 0.7242 g, 1.0046 g y 0.9834 g de producto crudo respectivamente.

rmp (CCl<sub>4</sub>): 7.03 (m, 2H, H-2 y H-6 del anillo aromático), 6.56 (m, 1H, H-4 aromático), 4.56 (s, 2H, 2H vinílicos), 3.80 y 3.77 (2s, 9H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y 2-OCH<sub>3</sub> del comp. aromático), 3.60 y 3.56 (2s, 9H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y 2 -OCH<sub>3</sub> del prod. monoalquilado), 2.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub> del anillo), 1.64 (c, J= 7 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.75 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-).

Experimento 4. Acido 1-etil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro benzoi-  
co (1).

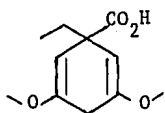
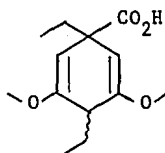


1

Se preparo empleando 0.2776 g (2.2 eq.) de sodio y se  
obtuvo 1.0993 g, 93.57% de rendimiento de producto.

rmp (CCl<sub>4</sub>): 4.56 (s, 2H, 2H vinílicos), 3.60 y 3.56 (2s,  
9H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y 2 OCH<sub>3</sub> respectivamente), 2.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub> del ani-  
llo), 1.64 (c, J= 7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.75 (t, J= 7 Hz, 3H,  
CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-).

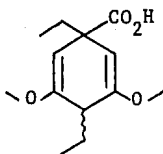
Experimento 5 y 6. Mezcla de ácido 1-etil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenczoico (1) y de ácido 1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenczoico (2).

12

Se obtuvieron éstas mezclas al utilizar 0.4038 g (3.2 eq.) y 0.5300 g (4.2 eq.) de sodio, obteniendose 1.0652 g y 1.1569 g de producto, respectivamente.

rmp (CCl<sub>4</sub>): 4.70 g 4.57 (2s, 2H vinílicos prod. monoalquilado mas 2H vinílicos prod. dialquilado mezcla de diastereoisómeros), 3.60 y 3.56 (2s, 2 CO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> y 4 OCH<sub>3</sub> de los productos mono y dialq.), 2.78 g y 2.64 (m y s para CH y CH<sub>2</sub> doblemente alílicos de los prods. di y monoalquilados, respectivamente), 1.65 (c, J= 7 Hz, metilenos de los grupos etilos), 0.74 (señal múltiple, metilos de los gpos. etilos).

Experimento 7. Acido 1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (2).

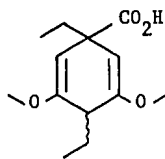
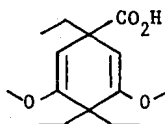


La obtención de éste compuesto se efectuó empleando 0.6562 g de sodio (5.2 eq.). El rendimiento de la reacción fué de 83.5 %, 1.1010 g.

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 4.70 y 4.57 (2s, 2H, vinílicos), 3.60 y 3.56 (2s, 9H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $2-\text{OCH}_3$  respectivamente), 2.78 (2t parcialmente sobrepuestos, 1H, H doblemente alílico), 1.66 (m, 4H,  $2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.70 (m, 6H,  $2-\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ).



Experimento 8. Mezcla de ácido 1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro benzoico (2) y de ácido 1,4,4-trietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenczoico (11).

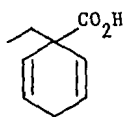
211

En éste experimento se usaron 6.2 eq., (0.7824 g) de sodio, para obtener 1.1019 g de producto crudo.

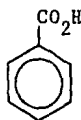
rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 4.78 (s, 2H vinílicos prod. trialquilado), 4.74 y 4.60 (2s, 2H vinílicos prod. dialquilado, mezcla de diastereoisómeros), 3.68-3.50 (varios s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $\text{OCH}_3$  de ambos productos), 2.78 (m, CH doblemente alílico, prod. dialquilado), 1.63 (señal múltiple,  $\text{CH}_2$  de los grupos etilos), 0.75 (gpo. de señales,  $\text{CH}_3$  de los grupos etilos).

## Resultados de la tabla III.

Experimento 9. Mezcla de ácidos 1-etil-1,4-dihidrobenzoico (9) y de ácido benzoico.



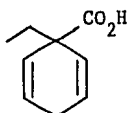
9



Para éste caso se utilizaron 0.1916 g (1.2 eq.) de sodio. La cantidad de producto obtenido fué de 0.9076 g (88.3 % rendimiento) de crudo, en forma de un sólido pastoso ligeramente rosado.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.0 (m, 2H, hidrógenos aromáticos orto), 7.43 (m, 3H, 2H meta y 1H para aromáticos), 5.82 (m, 4H, hidrógenos vinílicos), 3.90 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{-CH}_3$  aromático), 3.70 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  prod. reducido), 2.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  doblemente alílico), 1.70 (c,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.80 (t, 7.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ).

Experimento 10. Acido 1-etil-1,4-dihidrobenzoico (9).

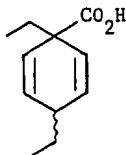


9

Este compuesto se obtuvo empleando 2.2 eq., (0.3514 g) de sodio, para obtener 0.9765 g, 92.51 % de rendimiento del ácido como un sólido blanco.

rmp ( $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$ ): 5.78 (m, 4H, hidrógenos vinílicos), 3.65 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  del anillo), 1.65 (c,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.77 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ).

Experimento 11. Acido 1,4-dietil-1,4-dihidrobenzoico (10).



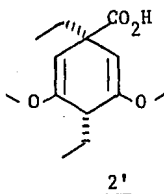
10

Fué obtenido usando 5.2 eq., 0.8304 g de sodio, obteniéndose 1.0402 g (83.21 % rendimiento) de producto.

rmp (CCl<sub>4</sub>): 5.72 (señal múltiple, 4H, hidrógenos vinílicos), 3.63 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.60 (t ancho, 1H, metino del anillo), 2.0-1.20 (conjunto de señales, 4H, 2 CH<sub>2</sub> de gpos. etilo), 1.0-0.62 (grupo de señales, 6H, 2CH<sub>3</sub> de gpos. etilo).

Parte II.

Acido cis-1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (2').



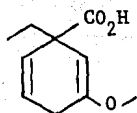
En un matraz redondo de 50 ml de 2 bocas previamente secado en la estufa, con atmósfera de nitrógeno y provisto de agitador magnético, se colocan 15 ml de THF anhidro, se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  mediante un baño de hielo seco-acetona y se agregan 398.9 mg de solución de n-butyl litio en hexano (4.7 ml de concentración de 85 mg/ml, 2.2 eq.) y a continuación 628.9 mg (0.87 ml, 2.2 eq.) de diisopropil amina seca. Después de 15 minutos se añaden lentamente 600 mg de ácido 1-etil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico 1 disueltos en 4 ml de THF anhidro y se espera otros 15 minutos, al cabo de los cuales la mezcla de reacción adquiere color amarillo, indicativo de la formación del dianión.

Se adicionan entonces gota a gota 400 mg (0.27 ml.,

1.3 eq.) de bromuro de etilo y se deja en agitación en el baño de hielo seco-acetona hasta que lentamente se alcanza la temperatura ambiente ( $\approx 2.5$  hrs) y luego se agita 1 hr. más a temperatura ambiente. Se añaden 8 ml de agua, se evapora el THF en el rotavapor, se lava con éter (2 x 4 ml), se agregan 25 ml de éter y se acidula cuidadosamente con HCl al 5 % hasta  $\text{pH} \approx 2$ , se agita y se desecha la fase acuosa; la fase etérea se lava 2 veces con agua y 2 veces con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 616.7 mg, 90.8 % de rendimiento, de producto en forma de un sólido blanco ligeramente amarillento. Una pequeña alicuota del producto se esterificó en éter con diazometano y se caracterizó por rmp.

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 4.74 (s, 2H, 2H vinílicos), 3.63 y 3.60 (2s, 9H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y 2- $\text{OCH}_3$ ), 2.84 (t,  $J = 5$  Hz, metino doblemente alílico), 1.90-1.50 (señal múltiple, 4H, 2- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.92-0.6 (2t parcialmente sobrepuestos,  $J = 6$  Hz, 6H, 2- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

Acido 1-etil-3-metoxi-1,4-dihidrobenzoico (18).



18

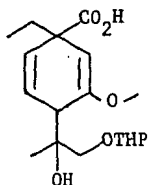
En un matraz redondo de dos bocas de 250 ml secado previamente en la estufa provisto de un refrigerante de hielo seco, capucha de hule y agitador magnético, se coloca 1 g de ácido m-metoxibenzoico y se reúnen 125 ml de amoníaco líquido (secado previamente como ya se indicó). A continuación se agregan poco a poco 0.3329 g (2.2 equivalentes) de sodio, hasta que el color azul persiste. Después de 15 minutos se agregan gota a gota 1.5772 g (1.08 ml = 2.2 equivalentes) de bromuro de etilo y se deja que se evapore lentamente el amoníaco durante la noche. El residuo blanco que se obtiene se disuelve en 15 ml de agua, se lava con éter (2 x 5 ml) y se desecha la fase etérea. La fase acuosa se cubre con 40 ml de éter en un embudo de separación y se acidula cuidadosamente añadiendo en pequeñas porciones HCl al 5 % y agitando vigorosamente después de cada adición, hasta obtener pH ≈ 3. El extracto etéreo se lava rápidamente con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 10 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra

y se evapora el disolvente obteniéndose 973.5 mg (81.3 % rendimiento) de producto crudo. Una alícuota de  $\approx 100$  mg del crudo anterior se disuelve en un poco de éter y se esterifica cuantitativamente con diazometano y el éster así obtenido se analiza por rmp.

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 5.68 (señal múltiple, 2H, hidrógenos vinílicos vecinos), 4.67 (s, 1H, H vinílico aislado), 3.60 y 3.52 (2s, 6H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{OCH}_3$  respectivamente), 2.60 (s, 2H, metileno doblemente alílico), 1.62 (c,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.78 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).



Acido 1-etil-4-(2'-hidroxi-1'-tetrahidropiranoxi-2'-propil)-  
3-metoxi-1,4-dihidrobenzoico (19).



19

Para la preparación de éste compuesto se siguió el mismo procedimiento descrito en la obtención de 2', pero empleando el éter tetrahidropiranílico del acetol como agente alquilante y el ácido monometoxilado 18 como sustrato. Se utilizaron 542 mg de solución hexánica de n-butil litio (6.38 ml, de concentración 85 mg/ml, 2.2 eq.), 854.5 mg (1.19 ml, 2.2 eq.) de diisopropil amina seca, 700 mg de ácido 1-etil-3-metoxi-1,4-dihidrobenzoico 18 y 911.5 mg (1.5 eq.) del éter tetrahidropiranílico del acetol.

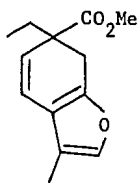
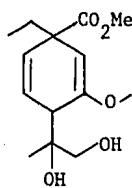
Se obtuvieron 924 mg (70.66 % rendimiento) de producto en forma de un líquido viscoso color naranja ténue. Para el análisis, una alícuota se esterificó cuantitativamente con diazometano.

ir: 3650-3350 (O-H), 1750 (C=O de éster), 1665 (C=C), 1260-1040 varias bandas (C-O de éter).

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 6.0-5.55 (m, 2H, 2H vinílicos vecinos), 4.73 y 4.58 (señales múltiples, 2H, H vinílico aislado y H acetálico), 3.65-3.50 (4s, 6H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{OCH}_3$ ), 3.95-2.55 (conjunto de señales, 6H, metino doblemente alílico,  $-\text{CH}_2-$  adyacente al O en el anillo de THP,  $-\text{CH}_2-$  adyacente al O de la cadena, -OH), 1.90-1.35 (grupo de señales, 8H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$  y 3  $\text{CH}_2$  del anillo de THP), 1.0 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  base del alcohol), 0.85 (señal múltiple, 3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

3-metil-6-carbometoxi-6-etil-6,7-dihidrobenzofurano (20) y 1-etil-4-(1',2'-dihidroxi-2'-propil)-3-metoxi-1,4-dihidrobenczoato de metilo (19a).

2019a

En un matraz redondo de 25 ml se colocan 150 mg del aducto 19, se disuelven en 2 ml de éter y se esterifican cuantitativamente con diazometano. Después de evaporar el disolvente, los ésteres metílicos así obtenidos se disuelven en 6 ml de THF-H<sub>2</sub>O 3:1 y se agrega una cantidad catalítica de ácido p-toluen sulfónico. Se le adapta un refrigerante y se calienta a reflujo durante 6 hrs, después se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se evapora el THF y el residuo acuoso se trabaja de la manera usual (éter). El crudo se purifica por cromatografía en placa fina, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-hexano 8:92. Se obtienen 28 mg (28.7 % rendimiento) del producto 22 en forma de un aceite amarillento.

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 6.92 (s ancho, 1H, H furánico), 6.16 y 5.60 (2 d,  $J=9$  Hz, 1H cada uno, sistema AB de H vinílicos del anillo), 3.70 (s, 3H, éster metílico), 3.22 y 2.80 (2d,  $J=18$  Hz, 1H cada uno, sistema AB del metileno anular), 1.95 (d,  $J=3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  furánico), 1.90-1.45 (señal múltiple, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.84 (2 t sobrepuestos parcialmente,  $J=6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ).

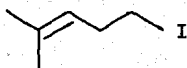
Producto 19a:

Fué aislado en algunos experimentos como un intermedio de ésta reacción cuando el tiempo de reflujo fué menor que en el caso anterior (3 hrs), obteniéndose en 36.2 % de rendimiento.

ir: 3200-3700 para OH, 1760 para C=O, 1670 para C=C, 1060-1270 para =C-O.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.80 (m, 2H, 2H vinílicos vecinos), 4.85 y 4.72(2s, 1H, H vinílico aislado de varios diastereoisómeros), 3.70-3.64 (varios S, 6H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{OCH}_3$  de varios diastereoisómeros), 3.90-3.0 (conjunto de señales, 4H, metino doblemente alílico,  $\text{CH}_2$  unido a OH, un OH), 2.70 (s ancho, 1H  $\text{D}_2\text{O}^+$ , OH), 1.75 (c,  $J=7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.1 y 0.92 (2s, 3H,  $\text{CH}_3$  base del alcohol de los diastereoisómeros), 0.8 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ).

Yoduro de 4-metil-3-pentenilo (21).



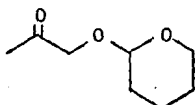
21

Se preparó una solución de yoduro de metil magnesio a partir de 4.73 g (0.033 moles) de yoduro de metilo y 0.81 g (0.033 átomo-gr) de Mg en 14 ml de éter anhidro. A ésta solución se le agregó una solución de 2.73 g (0.032 moles de metil ciclopropil cetona en 3 ml de éter seco, gota a gota y con agitación. El aducto de Grignard así formado se añadió lentamente a una solución enfriada a 0°C y en agitación de 5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado en 10 ml de agua, a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura abajo de 10°C. Después de terminar la adición, se agitó durante 30 minutos más, se separó la fase etérea, y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 7 ml). Las fases etéreas combinadas se lavaron sucesivamente con bisulfito de sodio acuoso al 5%, con bicarbonato de sodio acuoso al 5% y con solución saturada de NaCl. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se destiló al vacío a 65°C/10 mm de Hg. Se obtuvieron 4.77 g (70 % de rendimiento) de producto

en forma de un líquido transparente ligeramente amarillo.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.12 (m, 1H, H vinílico), 3.10 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 2.56 (c,  $J=7$  Hz, 2H,  $=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ ), 1.70 y 1.62 (2s, 6H, 2  $\text{CH}_3$  vinílicos).

Eter tetrahidropiranílico del acetol (22).



22

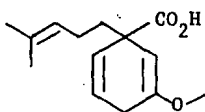
En un matraz redondo de 100 ml de una boca, provisto de trampa de humedad y agitador magnético, se colocan 1.5 g (20.27 mmoles) de acetol grado técnico, 2.21 g (2.4 ml, 1.3 equivalentes) de dihidropirano disueltos en 35 ml de diclorometano seco y se añaden unos cristales de ácidos p-toluen-sulfónico. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se neutraliza con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agitando 5-10 minutos (pH alcalino), se extrae el residuo acuoso 1 vez con éter, el extracto se lava 2 veces con agua y 1 vez con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 2.92 g de crudo, el cual se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con mezcla acetato de etilo (10):hexano (90).

ir: 1745 (C=O), 1280-1060 varias bandas (C-O del acetol).

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 4.56 (t ancho, 1H, H acetálico), 3.96 (2s, 2H,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.5 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 2.1 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{CO}-$ ), 1.3-1.9 (grupo de señales, 6H, 3 metilenos del anillo).



Ácido 1-(4-metil-3-pentenil)-3-metoxi-1,4-dihidro-benzoico  
(16a).

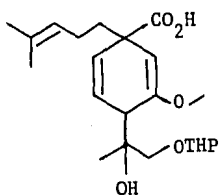


16a

Este compuesto se preparó utilizando la metodología descrita para la obtención del ácido 18, empleando 1 g de ácido m-metoxibenzoico, 0.3329 g (2.2 eq.) de sodio y 3.0380 g (2.2 eq.) de yoduro de 4-metil-3-pentenilo como agente alquilante. Se obtienen 1.3982 g de ácido crudo (90 % rendimiento). Una alícuota del producto se esterificó cuantitativamente con diazometano en éter y el éster metílico así obtenido se caracterizó por rmp.

rmp (CCl<sub>4</sub>): 5.76 (s, 2H, -C-C=C-CH<sub>2</sub>-), 5.06 (t ancho, 1H, H vinílico de la cadena), 4.67 (s, 1H, H vinílico aislado en el anillo), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O<sub>2</sub>C-), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O-), 2.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub> del anillo), 1.66 y 1.56 (2s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> vinílicos).

Acido 1-(4'-metil-3'-pentenil)-4-(2"-hidroxi-1"-tetrahidropiranoxi-2"-propil)-3-metoxi-1,4-dihidrobenzoico (17a).



17a

Se obtuvo por una modificación del método usado para preparar 2' y 19.

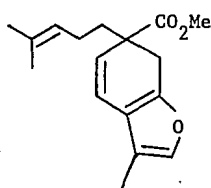
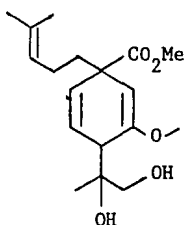
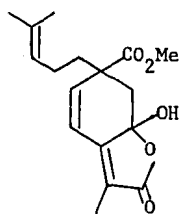
La reacción se lleva a cabo en condiciones totalmente anhidras en un matraz redondo de 50 ml de 3 bocas, con entrada para nitrógeno, trampa de humedad y septum, provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocan 10 ml de THF anhidro, se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  usando baño de hielo seco-acetona y se adicionan 298.6 mg de solución hexánica de n-butillitio (4.98 ml, de concentración 60 mg/ml, 2.2 eq.) y luego se añaden lentamente 500 mg del ácido 16a disueltos en 2 ml de THF seco. Se deja en agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 2:20 hrs y se agrega a continuación, gota a gota, una solución de 683 mg (2 eq.) del acetol protegido 22 en 0.5 ml de THF seco;

después se permite que ascienda la temperatura hasta alcanzar temperatura ambiente. Se añaden 8 ml de agua, se evapora el THF en el rotavapor, se lava 2 veces con éter, desechandose éstos, se agregan luego 25 ml de éter y se acidula cuidadosamente con pequeñas porciones de HCl al 5 % hasta  $\text{pH} \approx 2$ , agitando después de cada adición. Se desecha la fase acuosa; la fase etérea se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente. Se obtienen 742 mg de producto crudo los cuales se purifican por cromatografía en columna, eluyendo primero con mezcla de acetato de etilo-hexano 18:82 y luego mezcla 30:70, dando 667 mg (80 % rendimiento) de producto puro, el cual se caracterizó en forma de su éster metílico, esterificando cuantitativamente con diazometano en éter.

rmp ( $\text{CCl}_4$ ): 5.80 (señal múltiple, 2 H,  $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{CH}}-$ ),  
 $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \end{array}$

5.10 (t ancho, 1H, H vinílico de la cadena), 4.92-4.50 (conj. de señales, 2H, H vinílico aislado en el anillo y H acetálico), 3.65-3.55 (varios s, 6H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{OCH}_3$ ), 4.0-3.0 (grupo de señales, 6H, metino doblemente alílico,  $-\text{CH}_2-\text{OTHP}$ ,  $\text{CH}_2$  adyacente al O en el anillo de THP, -OH), 1.65 y 1.58 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$  vinílicos), 2.0-1.40 (grupo de señales, 10 H, 2 $\text{CH}_2$  de la cadena insaturada y 3 $\text{CH}_2$  del anillo de THP), 1.1, 0.97 y 0.90 (3s, 3H,  $\text{CH}_3$  base del alcohol de los diastereoisómeros presentes).

3-metil-6-carbometoxi-6-(4'-metil-3'-pentenil)-6,7-dihidrobenzofurano (13); 1-(4'-metil-3'-pentenil)-4-(1'',2''-dihidroxixi-2''-propil)-3-metoxi-1,4-dihidrobenczoato de metilo (17a') y 3-metil-6-carbometoxi-6-[4'-metil-3'-pentenil]-2,6,7,7a-tetrahidro-7-hidroxi-benzo[b]furan-2-ona (23).

1317a'23

En un matraz redondo de 25 ml se esterificaron cuantitativamente con diazometano en éter 158 mg del aducto 17a, después se evapora el disolvente y los ésteres metílicos así obtenidos se disuelven en 6 ml de THF-H<sub>2</sub>O 2.5:1. Se le agregan 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado, se le adapta un refrigerante y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 hrs y luego se calienta a reflujo por 6 hrs más. Se enfría, se neutraliza con un poco de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se evapora el THF y el residuo acuoso se trabaja de la manera usual (éter). El producto crudo así obtenido se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con acetato

de etilo-hexano 8:92, obteniéndose 55 mg (52% rendimiento) del compuesto 14 como un líquido amarillo.

ir: 3020 (C-H insaturado), 1730 (C=O de éster), 1580 (C=C).

rmp (CCl<sub>4</sub>): 6.95 (s ancho, 1H, H furánico), 6.15 y 5.60 (2d, J= 9 Hz, 1H cada uno, sistema AB de H vinílicos del anillo), 5.0 (t ancho, 1H, H vinílico de la cadena), 3.66 (s, 3H, éster méflico), 3.25 y 2.70 (2d, J= 18 Hz, 1H cada uno, sistema AB del metileno anular), 1.95 (d, J=1.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> furánico), 1.92-1.60 (grupo de señales, 4H, metilenos de la cadena), 1.60 y 1.55 (2s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> vinílicos).

Producto 17a':

Este compuesto intermediario se obtuvo de experimentos en los que el tiempo de tratamiento ácido a reflujo (empleando ácido p-toluensulfónico) fué muy corto (aprox. 30 minutos).

ir: 3650-3150 para OH, 1740 para C=O de éster, 1695 y 1655 para C=C de la cadena y del anillo respectivamente, 1220-1060 para =C-O-.

rmp (CDCl<sub>3</sub>): 5.85 (m, 2H, 2H vinílicos vecinos), 5.10 (t ancho, 1H, H vinílico de la cadena) 4.93 y 4.80 (2s, 1H, H vinílico aislado en el anillo para varios diastereoisómeros),

3.70-3.58 (4s, 6H,  $-\text{CO}_2\text{Me}$  y  $-\text{OCH}_3$  de los distintos diastereo-isómeros), 4.02-3.0 (grupos de señales, 4H, metino doblemente alílico,  $\text{CH}_2$  unido a OH,  $-\text{OH}$ ), 2.82-2.50 (señal ancha, 1H,  $\text{D}_2\text{O}^+$ , OH), 1.68 y 1.58 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3$  vinílicos), 2.05-1.68 (señal ancha, 4H,  $2\text{CH}_2$  de la cadena), 1.1 y 0.92 (2s, 3H,  $\text{CH}_3$  base del alcohol de los diastereo-isómeros presentes).

Producto 23 :

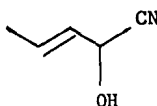
Este producto fué obtenido cuando la hidrólisis se efectuó empleando acetona-agua como disolventes y ác. p-toluensulfónico, calentando a reflujo por 8 hrs.

ir: 3600-3200 para OH, 3020 y 1580 para C=C, 1745 para C=O del éster y de la lactona.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.21 y 5.60 (2d,  $J=9$  Hz, 1H c/u, sistema AB de hidrógenos vinílicos del anillo), 5.03 (t ancho, 1H, H vinílico de la cadena), 3.72 (s con base ancha, 4H,  $-\text{CO}_2\text{Me}$  y  $-\text{OH}$ ), 3.30 y 2.80 (2d,  $J=17$  Hz, 1H c/u, sistema AB para  $\text{CH}_2$  del anillo), 2.16-1.70 (conjunto de señales, 4H,  $2\text{CH}_2$  de la cadena), 1.67, 1.63 y 1.57 (3s, 9H,  $2\text{CH}_3$  vinílicos y  $\text{CH}_3$  sobre anillo de lactona).

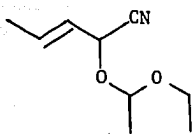
## Parte III.

## 2-hidroxi-3-pentenitrilo.



A 1.05 g (1.5 eq.) de cianuro de sodio disueltos en 2 ml de agua se le agrega 2 ml de THF, se enfría a 0°C y se agita magnéticamente lo más rápido posible. Se agrega entonces gota a gota una mezcla de 1 g de crotonaldehído disuelto en 1.2 ml (1.4 eq.) de ácido acético (!precaución, se desprende HCN!). Se deja agitando hasta alcanzar temperatura ambiente y así se mantiene hasta completar 3 hrs en total. Se evapora el THF en rotavapor, se diluye el residuo con solución saturada de NaCl y se trabaja de la manera usual (éter). Se obtienen 1.2056 g (87.9 % rendimiento) de producto crudo, el cual se vé prácticamente puro por c.c.f.

Eter  $\alpha$ -etoxi etílico del 2-hidroxi-3-pentenitrilo (26a).



26a

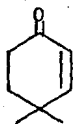
A la cianhidrina cruda anterior se le agrega una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y después, gota a gota éter etil vinílico (reacción exotérmica) hasta su completa protección, según se puede ver por cromatografía en capa fina (acetato de etilo 10-hexano 90; revelador I<sub>2</sub>). Una vez terminada la reacción se diluye con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se trabaja de la manera usual (éter); el producto crudo se purifica por destilación a 63-65°C/1.2 mm, obteniendo 1.7812 g, 84.3% de rendimiento del producto.

ir: 1680 para C=C, 1000-1200 varias bandas anchas para C-O del cetal, 975 para doble ligadura trans.

rmp (CDCl<sub>3</sub>): 6.25-5.80 (señal compleja, 1H, CH<sub>3</sub>-CH=), 5.65-5.35 (señal compleja, 1H, CH<sub>3</sub>-CH=CH-R), 4.98-4.72 (señales complejas, 2H, H $\alpha$  al CN y H acetálico), 3.52 (señal compleja, 2H, -CH<sub>2</sub>-O), 1.75 (señal múltiple, 3H, CH<sub>3</sub> vinílico), 1.45-1.08 (conj. de señales, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).



4,4-dimetil-2-ciclohexenona (27a).



27a

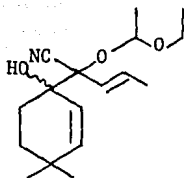
Este compuesto fué preparado como se describe en la literatura<sup>14</sup>.

Rendimiento: 39 % de aceite incoloro, p.eb. 87-89/28 mmHg.

ir: bandas principales en 1665 para C=O, 3040 y 1630 para C=C.

rmp (CDCl<sub>3</sub>): 6.55 y 5.72 (2d, J= 10 Hz, 1H c/u, sistema AB de los dos hidrógenos vinílicos), 2.42 (t, J= 6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-), 1.84 (t, J= 6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-), 1.16 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

1-[1'-ciano-1'( $\alpha$ -etoxi-etoxi)-2'-butenil]-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ol (30).



30

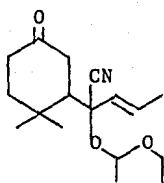
En un matraz redondo de 50 ml de tres bocas, previamente secado en la estufa y con atmósfera de nitrógeno, se colocan 7 ml de THF anhidro y 432 mg de n-butil litio (5.76 ml de concentración 75 mg/1 ml). Se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregan gota a gota 681.3 mg (0.95 ml) de diisopropil amina seca, se espera 15 minutos y se añaden lentamente 760 mg de la cianhidrina protegida 26a previamente disueltos en 0.8 ml de THF seco. Al cabo de 15 minutos la solución ha tomado un color amarillo intenso, indicativo de la formación del anión, es entonces cuando se adiciona una solución de 429 mg de la cetona 27a en 0.5 ml de THF anhidro y se deja en agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. Se cambia el baño de hielo seco-acetona por uno de hielo a  $0^{\circ}\text{C}$ , se deja a ésta temperatura por tres minutos y después se agregan 6 ml de agua fría, se

agita 5-10 minutos más, se evapora el disolvente y se trabaja de la manera usual (éter). Se obtienen 1.1200 g de aducto crudo que se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo (10)-hexano (90), obteniéndose 616 mg (61 % de rendimiento) de producto puro.

ir: 3480 para OH, 2240 banda muy pequeña para CN, 1665 y 1650 para los dos grupos C=C, 1000-1200 varias bandas anchas e intensas para C-O del cetel.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.40-6.0 (multiplete, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-}$ ), 6.0-5.40 (conjunto de señales, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH=}$ , 2H vinílicos del anillo), 4.90 (c, J= 5Hz, 1H, H acetálico), 3.55 (señal múltiple, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2.85 (S ancho,  $\text{D}_2\text{O}^+$ , 1H, OH), 1.80 (d, J= 6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  vinílico), 1.72-1.50 (grupo de señales, 4H, 2  $\text{CH}_2$  del anillo), 1.50-1.10 (conj. de señales, 6 H, 2  $\text{CH}_3$  del grupo protector), 1.10-0.96 (grupo de señales, 6H, 2  $\text{CH}_3$  del anillo).

3-[1'-ciano-1'-( $\alpha$ -etoxi-etoxi)-2'-butenil]-4,4-dimetil ciclohexanona (31).



31

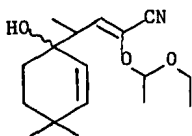
Para la preparación de éste aducto se siguió la misma técnica que en la obtención de 30, con la diferencia de que la cianhidrina se disolvió en hexametil fosforamida (HMFA) en vez de hacerlo en THF. Se partió de 415 mg de la enona 27a y se emplearon 680 mg (1.2 eq.) de la cianhidrina protegida del crotonaldehído disueltos en 2 ml de HMFA, 386 mg de n-butil litio (5.15 ml de concentración 75 mg/ml) y 608.6 mg (0.85 ml) de diisopropil amina, obteniéndose después de purificar 510.9 mg de 31 (52.28 % rendimiento).

ir: 2220 banda débil para  $C\equiv N$ , 1725 para  $C=O$ , 1675 para  $C=C$ , varias bandas 1000-1200 para C-O de éter.

rmp ( $CDCl_3$ ): 6.40-5.83 (multiplete, 1H,  $CH_3-CH=\underline{CH-}$ ), 5.83-5.0 (señal compleja, 1H,  $CH_3-\underline{CH=}$ ), 4.90 (c,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H acetálico), 3.50 (señal múltiple, 2H,  $CH_3-\underline{CH_2}-O$ ), 2.28

(señal múltiple, 4H,  $\underline{\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}}$ ), 1.78 (doblete dobleteado,  $J_1 = 6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$  vínfilico), 1.70-1.48 (conj. de señales, 3H,  $\text{-}\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-}$  y  $\text{-CH}_2\text{-}$  en posiciones 3 y 5 del anillo), 1.40-1.10 (grupo de señales, 6H,  $\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.02-0.88 (conj. de señales, 6H, 2  $\text{CH}_3$  del anillo).

NOTA: Durante el proceso de purificación también se aisló un poco del aducto 1,2 30 y alrededor del 1% del producto 32:



32

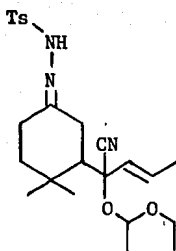
cuyos datos espectroscópicos son:

ir: 3680-3200 para OH, 2220 para  $\text{C}\equiv\text{N}$ , 1650 para  $\text{C}=\text{C}$ , 1200-1020 varias bandas para C-O del cetal.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.90-5.58 (conjunto de señales, 3H, 3H vínfilicos), 5.38 (c,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H, H acetático), 3.70 (señal compleja, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2.93 (señal múltiple, 1H,  $\text{-CH-}$   $\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \text{ (R)}$ ), 1.90-1.50 (grupo de señales, 4H, 2  $\text{CH}_2$  del anillo), 1.50-1.12 (conj. de señales, 6H,  $\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-O-CH}_3$ ), 1.12-0.86

(conj. de señales, 9H, 2 CH<sub>3</sub> del anillo y CH<sub>3</sub> alílico de la cadena).

Tosil hidrazona de 31 (33).



33

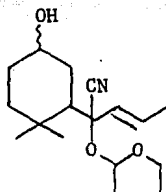
En un matraz redondo de 5 ml se disuelven 100 mg de la cetona 31 en 0.8 ml de etanol al 96 %, se agregan 69 mg (1.05 eq.) de tosil hidracina (Aldrich 97 %) y se calienta a 60°C durante 1 a 2 minutos en el matraz cerrado hasta completa disolución. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 hrs, se evapora el etanol y el crudo se purifica por cromatografía en capa fina eluyendo con una mezcla de acetato de etilo (38)-hexano (62). Se obtienen 49.8 mg, 31.6 % de rendimiento, de la hidrazona 33.

rmp (CDCl<sub>3</sub>): 8.02 y 7.50 (2 d, J= 8 Hz, 2H cada uno, 2H meta aromáticos y 2H orto al grupo hidracina, respectivamente), 6.40-5.93 (señal compleja, 1H, CH<sub>3</sub>-CH=CH-), 5.62-5.28 (señal compleja, 1H, CH<sub>3</sub>-CH=), 4.90 (c, J= 5.5 Hz, 1H, H acetálico), 3.90-3.26 (señal múltiple, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub> aromático), 2.48-2.18 (conjunto de señales, 4H,

-CH<sub>2</sub>- $\overset{\text{H}}{\text{N}}$ -CH<sub>2</sub>-), 1.83 (d, J= 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> vinílico), 2.10-1.60 (conj. de señales, 3H, - $\overset{\text{H}}{\text{C}}$ - y -CH<sub>2</sub>- en posiciones 3 y 5 del anillo), 1.40 (d, J= 6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\overset{\text{H}}{\text{C}}$ -O-), 1.46-1.0 (grupo de señales, 9H, 2 CH<sub>3</sub> del anillo y  $\text{CH}_3$ -CH<sub>2</sub>-O).



3-[1'-ciano-1'-( $\alpha$ -etoxi etoxi)-2'-butenil]-4,4-dimetil ciclohexan-1-ol (35).



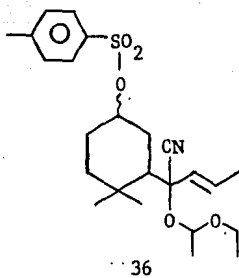
35

En un matraz redondo de 25 ml se disuelven 302 mg de la cetona 31, en 10 ml de isopropanol, se adicionan 391.2 mg (10 eq.) de  $\text{NaBH}_4$  y se agita a temperatura ambiente durante 6 hrs. Después de éste tiempo se destruye el exceso de boro-hidruro con 5 ml de acetona, se agita por 15 minutos, se evapora el disolvente, se agregan 6 ml de agua para disolver las sales y se trabaja de la manera usual (éter). Se obtienen 342 mg de producto crudo el cual se purifica por cromatografía en columna "relampago", eluyendo con acetato de etilo (17)-hexano (83). El rendimiento de producto puro fué de 91.3 %, 277.6 mg.

ir: 3650-3100 para OH, 1675 para C=C, 1200-940 varias bandas para C-O del cetal.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.48-6.0 (señal compleja, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-}$ ),

5.62-5.20 (señal compleja, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH=}$ ), 5.0 (c,  $J=1.6$  Hz, 1H, H acetálico), 3.90-3.30 (conj. de señales, 3H, CH base del alcohol y  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 1.81 (doblete de doblete,  $J_1=7$  Hz,  $J_2=1.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  vinílico), 1.70 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}^+$ , OH), 1.75-1.30 (grupo de señales, 7H, protones del anillo), 1.40-1.0 (conjunto de señales, 12H, 2  $\text{CH}_3$  del anillo y  $\text{CH}_3\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_3$ ).

Tosilato de 35 (36).

Se disuelven 261 mg de alcohol 35 en 3 ml de diclorometano seco en un matraz redondo de 10 ml. Se adapta una trampa de humedad, se enfría a 0°C y se agregan lentamente 0.25 ml de piridina. Después de 5 minutos de agitación se añaden 270.8 mg (1.6 eq.) de cloruro de p-toluen sulfonilo, se deja en agitación a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente por 24 hrs. Al término de éste período aún queda materia prima, por lo que se agrega una cantidad igual de TsCl, 2 gotas más de piridina y se agita la mezcla de reacción otras 24 hrs, al cabo de las cuales la conversión es completa. Se agregan 10 ml de agua fría y se trabaja de la forma usual (éter). El producto crudo se purifica por cromatografía en placa fina, eluyendo con acetato de etilo-hexano 20:80 para obtener así 289 mg (72.63 % rendimiento) del tosilato 36.

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.0 y 7.5 (2 dobletes dobleteados,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 2H cada uno, 2H meta y 2H orto al  $\text{CH}_3$  del anillo aromático, respectivamente), 6.5-6.02 (señal compleja, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-}$ ), 5.70-5.02 (señal compleja, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH=}$ ), 4.95 (señal múltiple, 1H, H acetálico), 4.50 (m, 1H, H base del tosilato), 3.86-3.27 (señal múltiple, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  aromático), 1.46-1.0 (conjunto de señales, 12H, 2  $\text{CH}_3$  del anillo y  $\text{CH}_3\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.80 (doblete de doblete,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  vinílico), 1.90-1.46 (grupo de señales, 7H, demás protones de la molécula).

### CONCLUSIONES

- 1) Se determinaron las condiciones de reacción para obtener exclusivamente mono o dialquilación a partir de las sales sódicas de ácidos carboxílicos aromáticos, encontrándose que se requieren cantidades menores de metal para la dialquilación que las utilizadas con los ácidos correspondientes.
- 2) En base a los resultados obtenidos se plantea la posible generalidad del comportamiento observado en la reducción-alkilación, para otros benzoatos de sodio análogos.
- 3) Se realiza una síntesis formal del producto natural fu-roventaleno, en la que se emplea como paso clave la reducción de Birch-dialquilación de ácidos carboxílicos aromáticos, lo que constituye un ejemplo de éste tipo de reacciones en síntesis orgánica.
- 4) La ruta empleada para ésta síntesis resulta corta y versatil pues permite la introducción de sustituyentes variados, lo cual hace posible su utilización en la preparación de compuestos de estructura similar.

- 5) Se describen los resultados de algunos experimentos en la preparación de un compuesto modelo para la síntesis de damasconas, en los cuales se efectúa la formación directa del esqueleto carbonado que es característico de éstos productos naturales.
  
- 6) Se dan explicaciones de las probables causas por las que no se obtuvieron los resultados esperados en algunos de los experimentos efectuados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Birch A. J. Q. Rev. Chem. Soc., 4, 69 (1950).  
Harvey R.G. Synthesis, 161 (1970).  
Birch A.J. y Smith H., Q. Rev. Chem. Soc., 12, 17 (1968).
- 2) Casares A. Algunos usos de ácidos dihidrobenzoicos en síntesis. Tesis de doctorado, Facultad de Química, UNAM (1980).
- 3) Guzmán J.A. El mecanismo de la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos. Estudios sintéticos dirigidos a la preparación de vernolepina. Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM (1984).
- 4) Castanedo R. Efecto de los reactantes en la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos. Síntesis total de furoentaleno. Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM (1985).
- 5) a) Weinheimer A.J. y Washecheck P.H. Tetrahedron Letters, 3315 (1969).  
b) Kido F., Noda Y., Murayama T., Kabuto C. y Yoshikoshi J., J.O.C. 46, 4264 (1981).  
c) Bergstrom D. E. y Reddy P.A., J. Heterocyclic Chem. 20, 469 (1983).  
d) Hagiwara H. y Uda, J.C. S. Perkin Trans. I, 91 (1984).  
e) Maldonado L.A. y Guevara G. Rev. Soc. Quím. Méx., 28, [6] (1984).

- 6) Hagiwara H., Uda H. y Kodama T., J.C.S. Perkin Trans. I, 963 (1980).
- 7) Biernacki W. y Dula A.G. Synthesis [1], 37 (1979).
- 8) Demole E., Enggist P., Säuberli V., Stoll M. and Kováts E. sz., Helv. Chim. Acta 53, 541 (1970).
- 9) Vease algunos ejemplos de las principales síntesis en:  
(a) Lin H.J., Hung H.K. and Mhehe G.L., Tetrahedron Lett. 4129 (1976) y referencias ahí citadas. (b) Isoe S., Katsumura S. and Sakan T., Helv. Chim. Acta, 56, 1514 (1973) y referencias ahí citadas. (c) Büchi G. and Wüest H., Helv. Chim. Acta 54, 1767 (1971). (d) Ayyar K.S., Cookson R.C. and Kagi D.A., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1727 (1975).
- 10) Stork G. and Maldonado L., J. Am. Chem. Soc. 93, 5286 (1971); J. Am. Chem. Soc. 96, 5272 (1974).
- 11) Yamagita M. and Inayama S., J.O.C. 19, 1724 (1954).
- 12) Noguez J.A. and Maldonado L.A., Synth. Comm. 6, [1], 39 (1976).
- 13) Ver por ejemplo: Ferriño S.A., "Nuevas reacciones de cianhidrinas protegidas con olefinas electrofílicas", Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM (1974).
- 14) Vitullo V.P., J.O.C. 35, 3976 (1970).
- 15) Shapiro R.H., Org. React. 23, 405-507 (1976).