

CC-572
783

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS FORMAL DE PIRENOFORINA"

T E S I S

Que para obtener el grado
de Maestro en Ciencias (Química Organica)

PRESENTA EL QUIMICO

MARIA DEL CONSUELO PEREZ DE ALBA

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

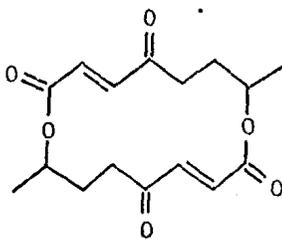
CONTENIDO

I-	INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	...1
II-	DISCUSION Y RESULTADOS9
III-	ESPECTROS40
IV-	PARTE EXPERIMENTAL43
V-	CONCLUSIONES61
VI-	REFERENCIAS63

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Dentro del área de productos naturales, las macrólidas, compuestos que poseen en su estructura un anillo de lactona de más de 12 miembros, son de gran interés, ya que muchos de ellos presentan actividad farmacológica¹. Entre ellos podemos mencionar algunos antibióticos como las eritromicinas A y B, antituberculostáticos como la rifamicina y antitumorales como la maytansina. A esta clase de compuestos pertenece la pirenoforina (I), macrodiólido de 16 miembros⁴, aislado por vez primera de la planta Pirenophora Avenae, por Ishibashi, en 1961². Esta sustancia presenta actividad fungicida y propiedades citostáticas³.

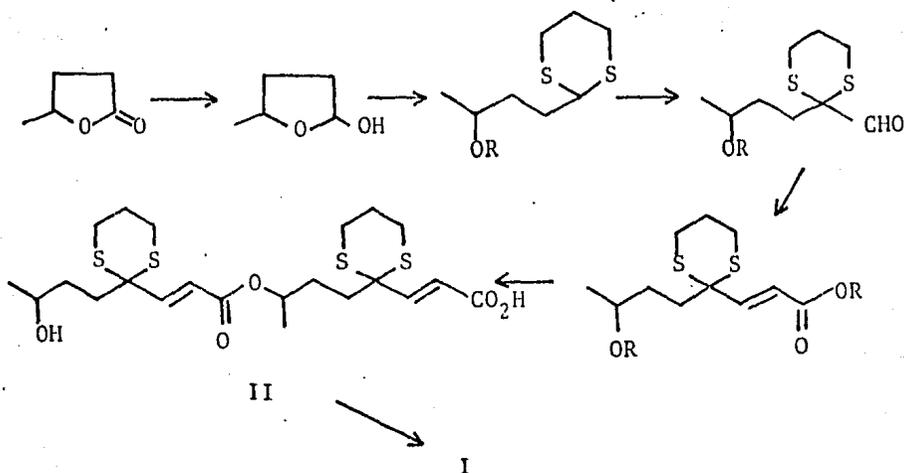


I

En cuanto a la estereoquímica de la molécula, como ésta presenta un centro de inversión, el número de estereoisómeros posibles se reduce a 3, un par d,l y un compuesto meso, de los cuales la l-pirenoforina corresponde al producto natural. Se debe hacer notar que la configuración absoluta de los centros asimétricos de esta sustancia no fué determinada espectroscópicamente sino por síntesis⁶. Desde el punto de vista -

sintético, el problema principal que presenta esta sustancia y en general las macrólidas, es desde luego, la formación del gran anillo de lactona, lo cual es desfavorable entrópicamente, debido a la mayor rigidez que generalmente presenta la estructura cíclica. El desarrollo reciente de técnicas de formación de grandes anillos, ha contribuido favorablemente en la síntesis de este tipo de compuestos¹.

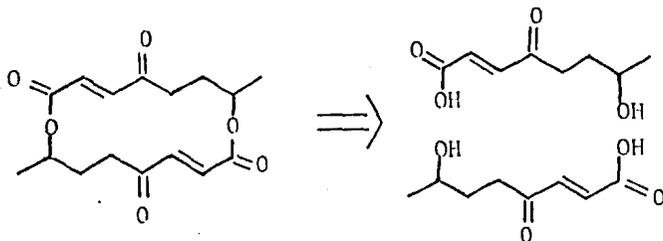
La primera síntesis reportada de la pirenoforina, es la descrita por Raphael, en 1976⁴ (Esquema 1).



La estrategia sintética por él empleada, es la construcción mediante reacciones convencionales del precursor de cadena abierta, el hidroxilácido II, el cual posteriormente se

lactoniza intramolecularmente empleando como agente lactonizante carbonildiimidazol. El gran número de pasos de que consta esta síntesis se debe evidentemente a la linearidad que presenta la misma.

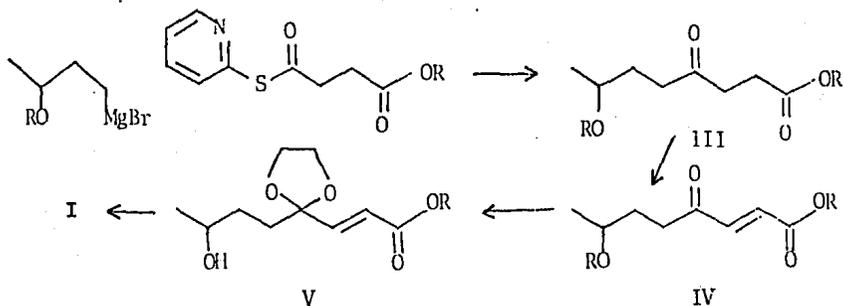
Las siguientes síntesis reportadas de la pirenoforina, basan fundamentalmente su estrategia sintética en la simetría de la molécula, ya que como se ha mencionado, presenta un centro de inversión. En base a esto, la molécula puede ser considerada como proveniente de 2 unidades monoméricas lo que simplifica enormemente la tarea sintética que se reduce a la preparación de esta unidad.



La síntesis descrita por Gerlach, en 1977⁵, fué la primera que se basó en esta estrategia sintética (Esquema 2). De manera convencional prepara el cetoéster III, al cual le introduce el doble enlace utilizando la química del selenio. Posteriormente, al hacer reaccionar el hidroxiaácido V, con azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina a -40°C en tolueno, logra la ciclodimerización de este hidroxiaácido en un 24% de rendimiento. Finalmente después de desproteger el car

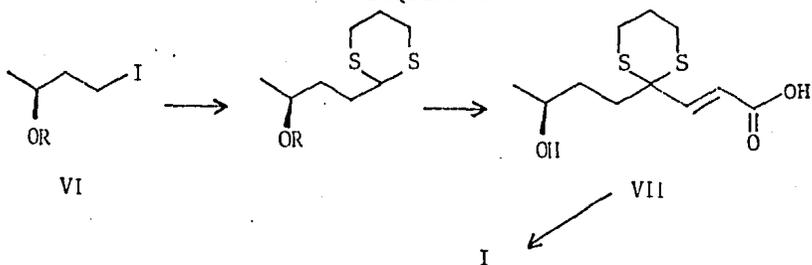
bonilo, obtiene una mezcla de d,l y meso-pirenoforina en una relación 1:1.

ESQUEMA 2



En 1977, Seebach reportó la que hasta la fecha es la única síntesis de esta sustancia en su forma natural, es decir, de 1-pirenoforina⁶ (Esquema 3).

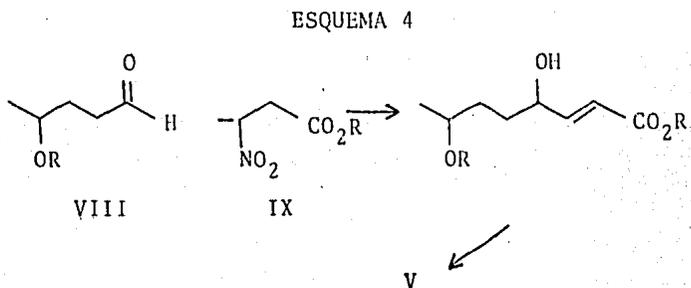
ESQUEMA 3



Para realizar esta síntesis parte de un material ópticamente activo, el alcohol protegido VI cuya configuración absoluta es S. La alquilación del anión del 1,3-ditiano con VI, introducción del grupo formilo en el producto resultante y -

reacción de Wittig sobre este aldehído, produce el hidroxiaácido VII. La ciclodimerización de este hidroxiaácido utilizando el método del azadicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina y desprotección del grupo carbonilo conduce a la obtención de 1-pirenoforina. Como es conocido que la técnica de ciclodimerización ocurre con inversión en el carbinol, Seebach deduce que la configuración absoluta de los centros asimétricos de 1-pirenoforina deben ser R,R.

Posteriormente, en 1978, Bakuzis reporta una nueva síntesis de pirenoforina⁷ (Esquema 4).

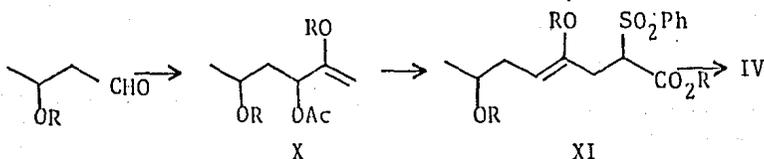


Lo más relevante de esta síntesis es la utilización del β-nitroester IX, como un equivalente sintético del anión β-carbetoivinilo (CH=CH-CO₂Et). La reacción del anión de este nitroester con el aldehído VIII y eliminación de HNO₂ en el aducto inicial da como resultado el ester acrílico correspondiente, el cual es transformado en el hidroxiaácido V, ya des-

crito por Gerlach⁵. La conversión de V hasta pirenoforina se hizo empleando las reacciones descritas también por Gerlach en su síntesis.

Posteriormente Trost, reporta en 1979, una síntesis formal de la pirenoforina⁸ (Esquema 5). La característica principal que presenta esta síntesis, es la utilización de acetatos alcoxialílicos, los cuales en presencia de complejos de paladio (0), se comportan como equivalentes de un ión enolonio.

ESQUEMA 5



De acuerdo con esta secuencia, la reacción del compuesto X con el anión de una sulfona, catalizando con complejos de paladio (0), produce con un 62% de rendimiento, la sulfonaester XI, la cual se convierte posteriormente al cetoester IV. Como este compuesto ya había sido transformado anteriormente en pirenoforina por Gerlach, su síntesis representa una síntesis formal de esta sustancia.

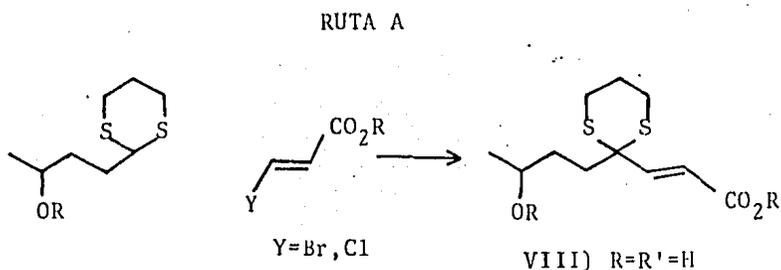
Estos son los antecedentes sintéticos que se tenían cuando

do se inició el presente trabajo, en el que se describe una nueva síntesis formal de la unidad monomérica de la pirenoforina y por lo tanto de ella misma. Por el número de pasos de que consta, así como por los rendimientos obtenidos y la disponibilidad de la materia prima creemos que representa una ruta conveniente para su preparación.

Durante el transcurso del presente trabajo, se publicaron otras síntesis de esta sustancia⁹. Es conveniente mencionar que una de ellas (la descrita por Asaoka), presenta cierto paralelismo con la nuestra, en cuanto a la metodología sintética empleada.

DISCUSION Y RESULTADOS

De las diferentes rutas sintéticas consideradas para la obtención de la unidad monomérica de la pirenoforina, dos de ellas nos parecieron de particular interés, tanto por el corto número de pasos de que constan, como porque en ambas rutas se involucra un nuevo aspecto sintético de las reacciones empleadas. A continuación se describen las rutas en cuestión, en su forma original y las modificaciones que durante la investigación experimental fué necesario hacer con objeto de alcanzar las metas fijadas.



Lo atractivo de la ruta A, se debe a que los componentes necesarios para generar el intermediario conocido VIII, son - compuestos descritos en la literatura^{4,15}, lo que reduciría - el esquema sintético formal prácticamente a un solo paso. Por otro lado, la adición del anión de un 1,3-ditiano sobre un β -haloacrilato y la subsecuente eliminación del átomo de halógeno del producto de adición formado representaba una rea--cción de cierto interés por probar.

La adición de aniones de compuestos 1,3-ditiano sobre cetonas α, β no saturadas conduce generalmente a productos de adición 1,2¹⁰. Sin embargo, recientemente se ha reportado que dependiendo de las condiciones de reacción (polaridad del disolvente y temperatura), es posible alterar esta regioquímica obteniéndose en preferencia productos de adición 1,4.

En nuestro caso se trataría de extender las observaciones anteriores a ésteres α, β no saturados con lo que se ampliarían las posibilidades sintéticas de esta reacción.

Resultados Ruta A

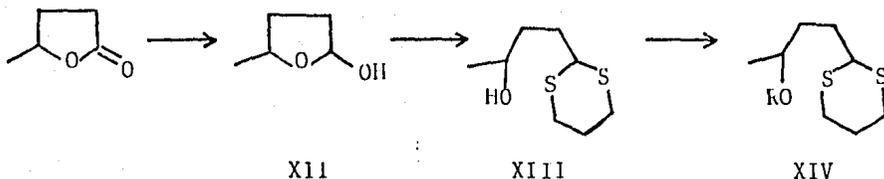
Obtención del éter α -etoxietílico de 4(1,3-ditiano-2-il)butan-2-ol (XIV)

Esta sustancia, aunque con un grupo protector diferente para el alcohol, es un intermediario en la síntesis de pirenoforrina reportada por Raphael⁴. Su preparación se ha descrito a partir de λ -valerolactona, la cual se reduce con NaAlH_4 , obteniéndose el lactol XII, el cual se tioacetaliza con 1,3-propano ditiol y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, posteriormente se protege el grupo alcoholico de XIII con dihidropirano (Esquema 7).

En nuestro caso seguimos la misma ruta, aunque fué necesario realizar algunos cambios en los reactivos y en el grupo pro

tector empleado.

ESQUEMA 7



Ya que no se disponía de NaAlH_4 , se empleó como reductor el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), que es un reactivo altamente eficiente para convertir lactonas en lactoles. La reducción se hizo a -78°C en tolueno y el producto crudo se tiaoacetalizó como se encuentra reportado para dar XIII en 67% de rendimiento, después de purificar por cpp (Hex-AcOEt 70-30).

El ditiano XIII es un aceite incoloro, ir 3200*, correspondiente al grupo oxhidrilo. En rmp se observa una señal sextuple ($J=5\text{Hz}$) en 3.72, asignada al hidrógeno base del alcohol, una señal triple ($J=7\text{Hz}$) en 4.1, asignada al hidrógeno base del grupo ditiano, además de las señales de los metilenos α al azufre que aparecen en 2.81. Tanto los datos espectroscópicos de ir como de rmp concuerdan con los reportados para esta sustancia.

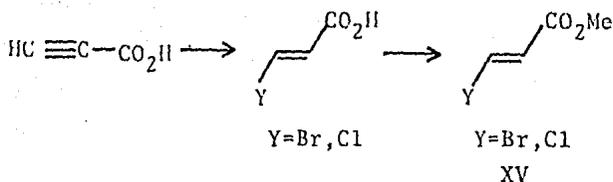
Inicialmente se intentó la protección del grupo alcohol -- de XIII como su éter tetrahidropiránflico ya que dicho compues-
* (ver unidades en parte experimental)

to XIV (R=THP) fué el descrito por Raphael, pero por razones que no son claras para nosotros no fué posible lograr limpiamente la introducción de ese grupo protector en las condiciones reportadas o usando otras técnicas descritas con ese fin. Se decidió por lo tanto cambiar el grupo protector por el α -etoxietílico, que en términos generales se comporta químicamente de igual forma que el eter tetrahidropiránflico.

De acuerdo a ello se hizo reaccionar el alcohol XIII con eter etilvinílico y ácido PtsoH a t. a. Aunque también en este caso la reacción no fué del todo limpia, la mezcla de reacción si se pudo purificar por cpp (Hex-AcoEt 85-15), obteniéndose en 85% de rendimiento al alcohol protegido, como un aceite. En ir se observa la desaparición de la banda correspondiente al grupo oxhidrilo y en rmp aparece ahora el metino α a los dos grupos oxígeno como una señal múltiple en 4.73.

Obtención de los β -haloacrilatos de metilo (XV)

Los β -haloacrilatos preparados en este trabajo fueron los cloro y bromo compuestos XV. Ambos compuestos se prepararon por adición del haloácido correspondiente al ácido propiólico, seguido de esterificación por el método de Fisher²⁸:



Aunque el ácido propiónico es un producto comercial, en nuestro caso se tuvo que preparar como se encuentra reportado¹⁴, a partir de ácido fumárico por bromación, debromación a ácido acetilendicarboxílico y monodescarboxilación de éste.

Los ésteres β-haloacrílicos muestran en el ir bandas en 1725-1720 y en 1610-1600, debido a los grupos éster y doble ligadura C=C, respectivamente. La geometría de las dobles ligaduras es trans como se puede deducir por la constante de acoplamiento (J=12Hz) entre los vinílicos en el espectro de rmp.

Intentos de reacción entre el anión de XIV y los trans-3-haloacrilatos de metilo.

Como se mencionó anteriormente, han sido reportadas las condiciones de reacción (termodinámicas) con las cuales se obtiene casi absolutamente el producto de adición 1,4 de com

puestos 1,3-ditianos sobre cetonas α - β no saturadas. Por lo tanto usando estas condiciones se hizo la metalación del compuesto 1,3-ditiano XIV con n-BuLi a -78°C en THF anhidro durante dos horas bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionó el trans-3-cloroacrilato de metilo, elevando la temperatura de reacción a 25°C y manteniéndola así durante 30 mins obteniéndose producto recuperado.

Como una de las posibles causas del resultado obtenido era que el tiempo de metalación hubiera sido insuficiente, se realizó otro experimento similar aumentando el tiempo de metalación durante 4 hs, siguiendo las mismas condiciones anteriormente mencionadas y se adicionó D_2O , con el objeto de deuterar el anión en caso que se hubiera formado. El análisis por rmp del crudo de reacción midiendo el área de integración de H-2 del ditiano con respecto al H acetálico del grupo protector mostraron que se había logrado la deuteración en un 60%.

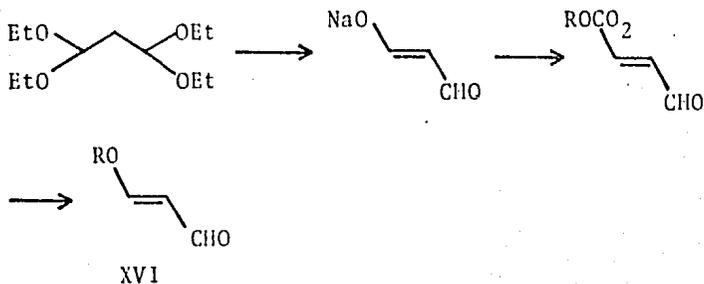
Puesto que la proporción del anión obtenida se consideró aceptable, se insistió en esta reacción variando las condiciones de tiempo de metalación, tiempo de contacto con el electrófilo y se extremaron las precauciones para mantener el THF anhidro, pero el resultado fué siempre el mismo, recupe-

rándose el ditiano inalterado.

Se obtuvieron resultados similares cuando se cambió el - cloroester XV por el correspondiente bromoester, por lo que - se concluyó que siendo el problema aparente la no reactividad del electrófilo, éste se debería cambiar.

El nuevo electrófilo que se consideró para el anión del ditiano XIV fué el 3-metoxipropenal XVIa, que pareció reunir ciertas características convenientes tanto prácticas como químicas para intentar la reacción Aunque se ha descrito que -- XVIa es un compuesto inestable¹⁸, su método de preparación es relativamente simple, (ver Esquema 8), pudiendo prepararse en cantidades suficientes a partir de materias primas de que disponíamos.

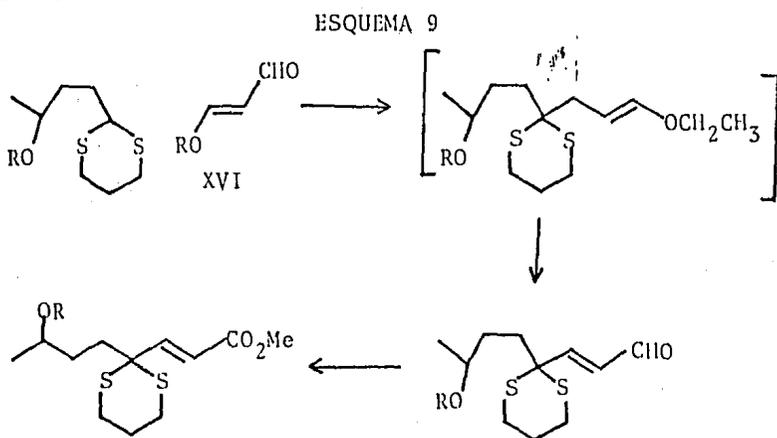
ESQUEMA 8



a) R=Me

b) R=Et

Además, desde el punto de vista químico, se necesitaría una adición convencional 1,2 del anión del ditiano XIV para la que existen amplios antecedentes en la literatura, incluyendo casos de grupos carbonilos similares en reactividad al del 3-metoxipropenal, Las reacciones siguientes para llegar a la unidad monomérica de pirenoforina se muestran en el esquema 9.



La preparación del electrófilo se hizo siguiendo las técnicas descritas, la única modificación fué que en el paso de formación del carbonato mixto en lugar de emplear clorocarbonato de metilo se empleó el de etilo. Así la hidrólisis del 1,1,3,3-tetraetoxipropano con HBr acuoso por 15 mins produce el malondialdehído aislado como su sal de sodio por reacción con MeONa en MeOH a -40°C. La reacción de esta sal con ClCO₂Et en Et₂O produce un carbonato mixto que por transposi

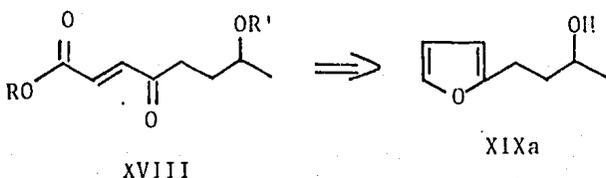
ción con pTsOH en CH_2Cl_2 a t. a. genera el 3-etoxipropenal - XVIIb, (p.eb. 45-48°/5 torr), en 45% de rendimiento total que es similar al reportado para el éter metílico XVIa.

El aldehído XVIIb es un aceite amarillo inestable que debe conservarse en el congelador. Aunque el correspondiente éter metílico está descrito que es estable a 0-10°, el compuesto XVIIb resultó menos estable observándose una descomposición apreciable aún en el congelador. En rmp aparecen los protones vinílicos en 5.56 y 7.46 como doble doblete y en 9.36 la señal del aldehído.

Los intentos de adición del anión del 1,3-ditiano XIV al aldehído XVIIb se hicieron inicialmente usando las condiciones normalmente empleadas para este tipo de reacción (THF anhidro N_2 , -78°C) recuperándose totalmente el ditiano. Posteriormente al igual que para el caso de los ésteres 3-haloacrílicos, se variaron las condiciones experimentales sin éxito, por lo que se decidió abandonar esta ruta y dedicarnos a la ruta B que por estarse trabajando simultáneamente a la ruta A, pareció en aquel entonces más prometedora, como finalmente resultó.

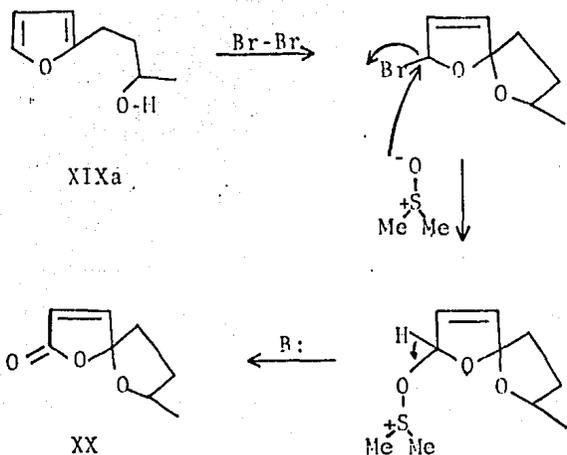
RUTA B

El motivo por el cual se consideró de particular interés sintético esta ruta, fué por la similitud estructural y funcional que presentan la unidad monomérica de la pirenoforina XVIIIa y el alcohol furánico XIXa, el cual es fácilmente disponible ya que ha sido preparado con anterioridad¹⁹. Ambos compuestos poseen el mismo número de átomos de carbono, por lo que el problema sintético se reduce en encontrar las reacciones apropiadas para modificar el anillo de furano en el sentido adecuado.



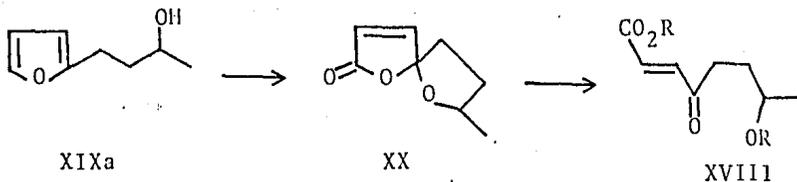
- a) R=R'=H
- b) R=Et;R'=H

La idea original para modificar el anillo de furano se basó en la posibilidad de atrapar con el dimetilsulfóxido (DMSO), algún intermediario de la reacción de Clauson-Kaas²⁷, practicada sobre XIXa y descomponer la especie así generada por una base apropiada presente en el medio, obteniendo así la espirolactona XX:



La oxidación con DMSO y base, de derivados halogenados ó tosilatos, a compuestos carbonílicos, es un método ya conocido¹². Sin embargo la aplicación de esta oxidación para casos como el considerado por nosotros, representaba un nuevo método de oxidación del anillo de furano lo que hacía interesante el intentar esta reacción; además para el caso de la unidad monomérica de pirenoforina, en un paso se alcanzaba el estado de oxidación en los carbonos necesarios, necesitándose solamente la apertura de la espirolactona XX y la isomerización de la doble ligadura (simultáneamente o por pasos) para lograr nuestro objetivo:

RUTA B



Resultados Ruta B

Obtención de 4-(2'-furyl)-2-butanol XIXa

El punto de partida para intentar esta ruta fué el alcohol furánico XIXa cuya preparación se encuentra reportada en la literatura por hidrogenación catalítica de la furfurilidenacetona, usando CuCrO_4 como catalizador¹⁹. En nuestro caso usamos un método de reducción químico (Na , NH_3 líquido, EtOH como fuente protónica) obteniéndose el compuesto XIXa en rendimientos comparables al método de hidrogenación catalítica (80%). Este alcohol se purificó por destilación (p.eb. $95^\circ/12$ torr), y se caracterizó por sus datos espectroscópicos, en la banda en 3350 cm^{-1} del grupo oxhidrilo y en rmp aparece la señal sextuple del protón base del alcohol en 3.85 (J=6Hz), además de las señales en 6.1, 6.3 y 7.4 para los hi-

drógenos sobre el anillo de furano.

Obtención de 2-oxo-7-metil-1,8-dioxaspiro 4,4 non-3-eno (XX)

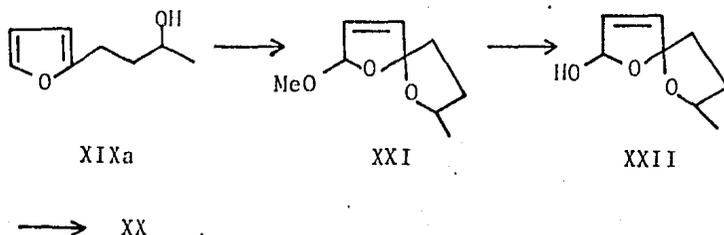
Como se discutió anteriormente, el primer paso de esta ruta, consistía en la transformación del alcohol furánico -- XIXa en la espirolactona XX, empleando para ello una modificación de la reacción de Clauson-Kaas. En base a ello se hizo reaccionar el alcohol furánico con Br_2 , K_2CO_3 (que actuaría como base) y DMSO en CH_2Cl_2 , a -5°C , siguiendo la técnica experimental característica de la reacción de Clauson-Kaas²⁰. Se obtuvo una mezcla de 3 productos que al ser analizados por ir, no muestran la banda característica de lactona, por lo que no se intentó su separación. Probablemente se trate de -- productos de bromación, ya que se observó un aumento considerable en el peso de material crudo.

Se hicieron entonces algunas modificaciones en las condiciones de reacción variando la polaridad del disolvente (tolueno, mezclas de CH_2Cl_2 - C_6H_6), la temperatura (de -10°C a t.a.) y la base presente en el medio (K_2CO_3 y Et_3N), pero el análisis por ir de los productos crudos de reacción no mostraron ninguna evidencia de la presencia de lactonas.

Finalmente se cambió el DMSO por el N-Óxido de la piridina como nucleófilo en la reacción anterior, ya que mecanísti-

camente ambos reactivos deberían reaccionar igual, pero también se obtuvieron resultados similares a los anteriores.

Debido a los resultados negativos para obtener la espirolactona XX a partir del alcohol XIXa en un paso, se decidió usar la ruta convencional de Clauson-Kaas como se ilustra a continuación:



De acuerdo a ella el alcohol furánico XIXa, se hizo -- reaccionar con Br_2 , MeOH y K_2CO_3 , en C_6H_6 a -5°C^{21} . El producto obtenido se purificó por cpp (Hex-AcOEt 75-25), obteniéndose en 86% de rendimiento el compuesto XXI, como una -- mezcla de diastereoisómeros. Esta sustancia se caracterizó -- en el ir por la banda ancha en 1100-1200 (cetal) y en rmp por las señales de los protones vinílicos en 5.68 y 5.84 así como la señal del metoxilo en 3.4 y el hidrógeno base del acetal -- cuya señal aparece en 6.1 cm^{-1} .

La hidrólisis del acetal en $\text{THF-H}_2\text{O}$ y H_2SO_4 al 5% a t.a.

por 12 hs, produjo en rendimientos de 70-95% el hemiacetal - XXII, purificado por cpp (Hex-AcOEt 70-30). Este compuesto - (mezcla de diastereoisómeros) se caracterizó en el ir por la banda en 3500 debida al OH y en rmp aparecen en 5.7 y 5.9 las señales de los protones vinílicos y en 6.1 la señal múltiple del protón base del hemiacetal.

La oxidación del hemiacetal a la espirolactona se hizo utilizando diferentes agentes oxidantes, como se muestra en la tabla I.

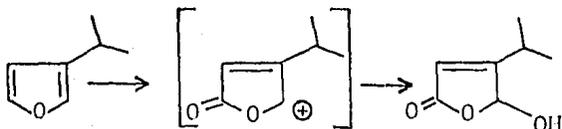
TABLA I

SUSTRATO	OXIDANTE	RENDIMIENTO
4-(2'-furyl)-2-butanol	MnO ₂	55%
"	PDC	60%
"	Collins	48%
"	Jones	70%

En base a estos resultados se seleccionó como agente oxidante al reactivo de Jones, tanto por la sencillez en la manipulación experimental como por los rendimientos de espirolac-

tona obtenida. La espirolactona XX una vez purificada por cpp (Hex-AcOEt 70-30), se caracterizó por la banda de C=O en 1780 y en rmp que muestra en 4.5 la señal del metino base del éter y en 6.10 y 7.10, los protones vinílicos α y β a la lactona - respectivamente; ambos como señales dobles con una $J=6\text{Hz}$, como corresponde a un doble enlace cis conjugado con un grupo carbonilo. El que esta sustancia es una mezcla 1:1 de los dos posibles diastereoisómeros se pudo determinar por las dos señales dobles ($J=6\text{Hz}$) en 1.20 y 1.23 debido al CH_3 secundario.

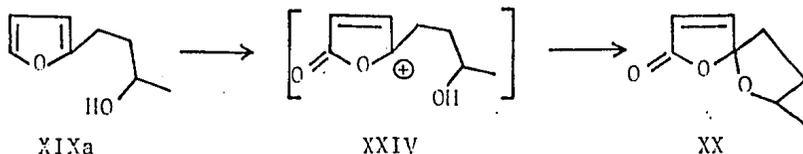
Recientemente Wiesner y colaboradores reportaron la oxidación eficiente de furanos a 5-hidroxibutenólicas con ácido m-cloroperbenzoico²²:



XXIII

Aunque el mecanismo de esta reacción no ha sido aclarado, nosotros consideramos que muy probablemente se pasaba -- por el catión XXIII que al ser atacado por algún nucleófilo del medio podría dar lugar al producto final observado. Como para el caso del alcohol furánico XIXa se podría esperar que en caso de generarse el catión correspondiente en una reacción similar, pudiera ser interceptado intramolecularmente

por el grupo OH esto conduciría a la espirolactona deseada XX, en un solo paso:



Para nuestra fortuna la hipótesis anterior resultó correcta pues al tratar XIXa con 2.5 eqs. de ácido m-cloroperbenzoico en CHCl_3 en presencia de una solución reguladora de AcONa-AcOH por 3 hs a reflujo, se obtuvo en 75% de rendimiento la espirolactona XX. Hay que hacer notar que además de la conveniencia que representó el haber obtenido XX en un solo paso, el experimento anterior proporciona apoyo a la hipótesis de que el mecanismo de esta reacción procede a través de alguna especie deficiente en electrones como los cationes XXIII y XXIV.

Casi simultáneamente al hallazgo anterior, nos enteramos de una preparación alternativa de XX usando compuestos furánicos como materia prima, así como de la imposibilidad de los mismos autores para convertir XX en la pirenoforina (ver ref. 9a). Por lo tanto en este punto de nuestra investigación, nos encontrábamos con una forma rápida y eficiente de preparar XX pero aparentemente sin muchas esperanzas de lograr nuestro ob-

jetivo final a través de este intermediario.

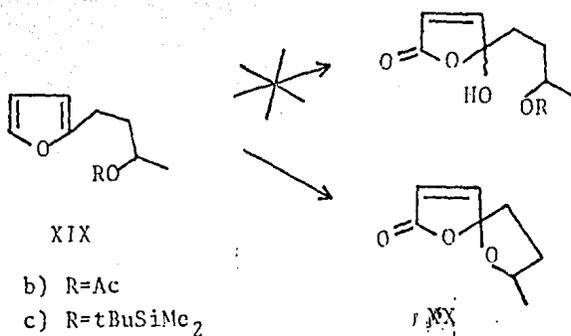
Debido a la eficiencia del método de Wiesner, se trató de usar esta reacción sobre sustratos análogos a XIXa, pero en los que el grupo OH se encontrara bloqueado a fin de evitar la formación de la espirolactona XX, cuya estabilidad según se había encontrado, no permitía continuar hacia la pirenoforina. Con este fin se prepararon los derivados XIXb y XIXc, usando métodos convencionales.

El acetato XIXb se obtuvo con un 95% de rendimiento y se caracterizó por sus datos espectroscópicos. En su espectro no se observaba banda de OH y en τ aparece en 2.05 la señal característica del metilo del acetato y en 4.87 aparece como señal sextuple ($J=6\text{Hz}$), la señal del hidrógeno base del acetato.

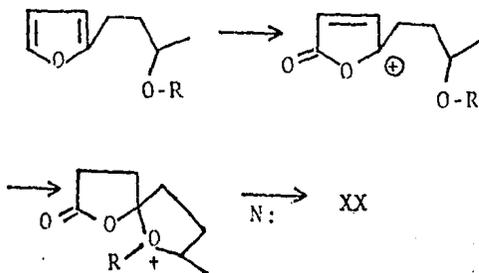
El éter de silicio XIXc se obtuvo en rendimiento similar al acetato (98%). En su espectro de τ se observa la señal característica de los metilos vecinos al silicio en 0.0 ppm y la señal del terbutilo en 0.85, así como en 3.78 la señal sextuple del hidrógeno base del éter de silicio, ($J=6\text{Hz}$).

Sorprendentemente, cuando los compuestos XIXb y XIXc se sometieron a las condiciones de la reacción de Wiesner, en lugar de obtener las correspondientes 5-hidroxiбутенólicas se

volvió a obtener la espirolactona XX:

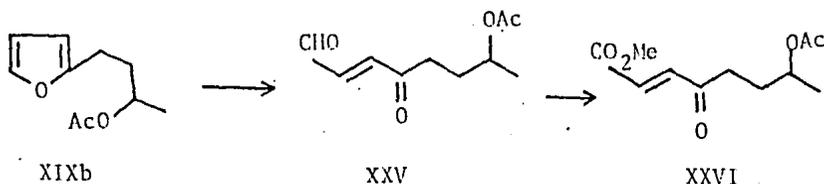


Aparentemente aún con esos grupos protectores el oxígeno participa para interceptar el catión hipotético XXIV dando un ión oxonio que después de ser atacado por algún nucleófilo externo genera la espirolactona XX:



Debido a la insistente formación de la espirolactona a partir ya sea del alcohol XIXa o de sus derivados XIXb y XIXc por la reacción de Wiesner, se decidió investigar otros procedimientos de apertura del anillo furánico. Para este fin se -

sometió el acetato XIXb a oxidación con PCC, reactivo que se ha reportado que abre anillos de furano para dar un sistema potencialmente convertible a la unidad monomérica de la pirenoforina:



El producto obtenido en 60% de rendimiento después de purificar por cpp es un aldehído como lo demuestra la presencia de la señal en 9.81 en rmp. También se observa una señal triple ($J=6\text{Hz}$) en 2.63, que se puede asignar al CH_2 α a la cetona y una señal en 4.86 debida al acetato. Sin embargo, los hidrógenos vinílicos no se ven como señales dobles como debería esperarse, sino como señales complejas en 6.79 y 7.21.

A pesar de la falta de caracterización completa de este producto y dada su inestabilidad (se observó parcial descomposición aún cuando se conservó en refrigeración bajo atmósfera de nitrógeno), se intentó convertirlo en el éster metílico -- XXVI usando la reacción de Corey²⁵. Para este fin se trató esta sustancia con NaCN , MnO_2 y AcOH en MeOH acuoso por 12 hs a

t.a. El producto crudo de reacción obtenido en un 60% de rendimiento , muestra en su espectro de rmp, señales de éster metílico, sin embargo el resto de las señales no corresponden al -- producto esperado por lo cual se deshechó.

De igual forma se intentó oxidar esta sustancia con reactivo de Jones al ácido carboxílico y posteriormente esterificar -- éste, pero a pesar de las condiciones de reacción tan suaves -- del método de Jones se observó extensa descomposición del producto durante la oxidación.

Decidimos por lo tanto regresar a la espirolactona XX ya - que aunque el reporte de Asaoka indicaba que no era posible llegar a la unidad monomérica de la pirenoforina, se disponía de - este material en cantidad suficiente para hacer algunos intentos.

Obtención de 7-hidroxi-4-oxo-2-octenoato de etilo (XVIIIb)

Según nuestro plan original de usar el menor número posible de reacciones, idealmente la transformación de la espirolactona XX en el hidroxiester XVIIIb, debería ser realizada en un paso, lo que significa encontrar las condiciones experimentales adecuadas para que simultáneamente se logre la apertura de la - lactona y la isomerización de la doble ligadura.

Los primeros intentos para llevar a cabo esta transformación se realizaron en medio básico. Para ello se hizo reaccionar la lactona con MeOH y K_2CO_3 anhidros, a t.a., durante 6 - hs, obteniéndose la lactona recuperada.

Considerando que el resultado negativo obtenido era debido probablemente a la suavidad de las condiciones de reacción empleadas, se utilizó entonces una base más fuerte como es el metóxido de sodio. Después de 2 hs a t.a., se volvió a recuperar la espirolactona inalterada.

Dada la reactividad característica que presentan las lactonas al medio básico, resultaba bastante improbable que no ocurriera la apertura. Por otro lado, si se sigue el curso de la reacción anterior por ccfa, se observa la desaparición de la espirolactona. Debido a ello, era factible suponer que sí ocurría la apertura de la lactona, sin embargo, si no se lograba simultáneamente la isomerización de la doble ligadura, el hidroxíester volvía a ciclizarse, obteniéndose nuevamente la lactona que es más estable.

A fin de inducir la isomerización simultáneamente a la apertura se hizo reaccionar la lactona con MeONa en MeOH y - un cristal de I_2 , a reflujo durante 2 hs en presencia de una lámpara luminosa (150 watts). Aunque en este caso si hubo --

consumo de espirolactona, la mezcla obtenida no presenta en rmp protones vinílicos por lo que se consideró que independientemente de la posible apertura de la lactona e isomerización de la doble ligadura, ocurría la adición 1,4 del metóxido sobre la enona.

Esta suposición encontró apoyo cuando se repitió el experimento anterior, pero sin utilizar cristales de I_2 ni lámpara de luz. El producto de reacción obtenido fué idéntico al del experimento anterior.

Ya que los intentos de apertura de la espirolactona en medio básico no afectaban a la lactona o procedían más allá de lo requerido, se cambiaron las condiciones a medio ácido.

Los primeros intentos por lograr esta apertura empleando cloruro de hidrógeno en MeOH fueron infructuosos, pero posteriormente se encontró que el tratamiento de XX con $Et_2O \cdot BF_3$ en EtOH anhidro a reflujo por 4 hs²³, producía sustancias que mostraban en su espectro de rmp señales de hidrógenos vinílicos en disposición trans por la J de 15Hz observada. La purificación de este material por cpp (Hex-AcOEt 60-40) produjo en 40% de rendimiento un aceite incoloro.

Aunque el espectro de rmp de esta sustancia resultó bas--

tante complejo, la presencia de un ester etílico fué evidente por la señal cuadruple ($J=7\text{Hz}$) en 4.20 y la señal triple ($J=7\text{Hz}$) en 1.2. También se encuentra presente un sistema de hidrógenos vinílicos trans debido a las señales dobles ($J=15\text{Hz}$) en 6.10 y 6.85. Finalmente la presencia de una señal triple ($J=8\text{Hz}$) en 2.80 sugiere la existencia de un grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, -- por lo que con los datos anteriores se consideró que efectivamente se había logrado la apertura de la lactona acompañado por esterificación e isomerización de la doble ligadura.

Lo complejo del espectro de rmp de este producto sugiere que cuando menos se encuentra en equilibrio las formas cetónica y hemicetálica:

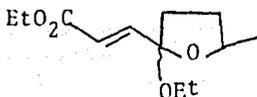


XVIIIib

Puesto que en la reacción que nos ocupa también se producen sustancias poco polares en cantidades apreciables (30-40% del total), se separaron y determinaron sus espectros para ver si era posible determinar sus estructuras.

En el ir no muestran grupos OH, pero sí grupos carbonilo en 1720. El que estos grupos carbonilo son de esteres etílicos

no saturados se pudo asignar debido a la señal cuadruple ($J=7$ Hz) en 4.12 y a las señales dobles ($J=15\text{Hz}$) en 6.03 y 6.75. Además se puede observar grupos etilo de naturaleza diferente al del grupo ester, por las señales en 3.31 y si tomamos en cuenta la presencia de una señal ancha en 4.30 cuyo desplazamiento químico y forma son típicos del CH etereo en anillo de 5 miembros (compárese con la señal correspondiente en los compuestos XXI y XXII), se asignó a estos compuestos la estructura XXVII, es decir etilcetales de la forma cíclica hemiacetalica de XVIIIb:



XXVII

En realidad dadas las condiciones de formación de XVIIIb la formación concurrente de XXVII es perfectamente razonable.

Puesto que la hidrólisis ácida de XXVII proporcionaría una mayor cantidad de XVIIIb, en experimentos subsecuentes para formar XVIIIb el producto de reacción crudo se trató con H_2SO_4 0.1 N en THF- H_2O por 12 hs a t.a. y posteriormente se purificó por cpp como ya se ha mencionado anteriormente, --- (Hex-AcOEt 60-40). Con esta modificación y algunos ajustes en la reacción de apertura de la lactona (100 mg de lactona en -

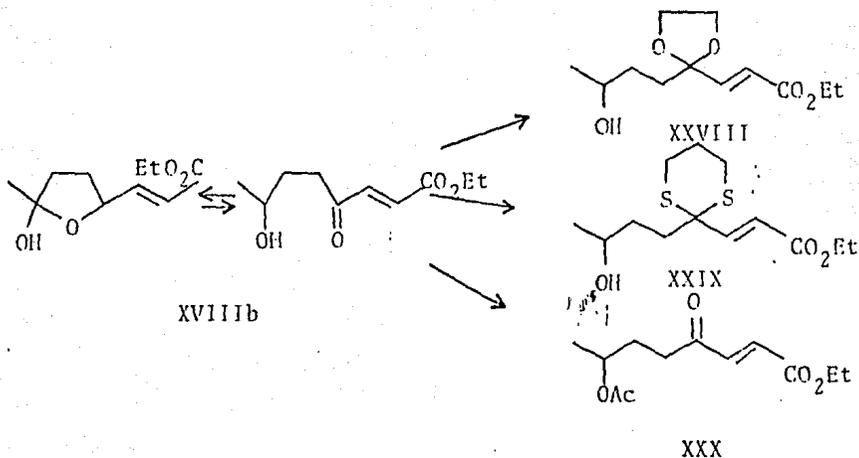
10 ml de etanol, 0.6 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 2 1/2 hs a reflujo) ha sido posible obtener rendimientos de 70-80% de XVIIIb.

Obtención de 7-acetoxi-4-oxo-2-octenoato de etilo (XXX)

Como se mencionó en la sección anterior la caracterización completa de XVIIIb no fué posible dado lo complejo de su espectro de rmp debido a la presencia de las formas en equilibrio cetónica y hemiacetálica. Con objeto de lograr una mejor caracterización de este producto, se pensó entonces en convertirlo a algún derivado en el que ya no fuera posible el equilibrio mencionado o de cualquier otro tipo. Obviamente el bloqueo de alguno de los dos grupos ($\text{C}=\text{O}$ ó OH) involucrados en el equilibrio, convertirían a XVIIIb en compuestos libres de posibilidad de mezclas, lo que permitiría una mejor interpretación de sus espectros de rmp.

Los compuestos que se eligieron como derivados de XVIIIb se muestran en el esquema 9. La elección de estos compuestos no fué hecha al azar sino se trató de escoger aquellos compuestos que además de cumplir con lo antes expuesto, fueran intermediarios de algunas de las síntesis previas de pirenoforina. Con esto habría manera de comparar nuestros datos con los obtenidos por otros autores y además en caso de que fueran idénticos se habría logrado la síntesis formal de la uni-

dad monomérica de la pirenoforina.



Los intentos para preparar el cetal XXVIII usando condiciones de reacción convencionales (etilenglicol, pTsOH, C₆H₆, trampa de Dean-Stark, 15 hs) dieron mezclas de productos que no presentaban señales de Hs vinílicos en rmp. También se hicieron experimentos disminuyendo el tiempo de reacción pero en todos los casos se obtuvieron resultados similares.

Se decidió entonces intentar la preparación del ditiano - XXIX. Por lo que se hizo reaccionar el cetoéster XVIIIB con - 1,3-propanoditioil y BF₃·Et₂O durante 2 hs a t.a. El producto - crudo se purificó por cpp (Hex-AcOEt 40-35) obteniéndose en -- 80% de rendimiento un compuesto que no pudo ser totalmente identificado dada la complejidad que presenta su espectro de rmp.

Sin embargo es notorio en ir la desaparición de las señales -- del grupo carbonilo cetónico como de la doble ligadura , lo - cual se confirma en rmp al no estar presentes las señales de los Hs vinílicos y la del CH₂ α al carbonilo y se adiciona 1,4 sobre el éster α,β no saturado.

Se realizó otro experimento empleando menos de un equivalente de 1,3-propanoditiol, considerando, que se podía evitar - la adición 1,4, pero se obtuvieron resultados idénticos al primer experimento. Probablemente las dos reacciones en competencia están procediendo a velocidades comparables lo que no permite aislar el producto deseado.

Dados los resultados negativos al intentar la protección del grupo carbonilo, se pasó a intentar la protección del grupo oxhidrilo. En base a ello el cetoéster XVIIIb se hizo reaccionar con Ac₂O y C₅H₅N, a t.a. durante 24 hs. El producto - crudo, se purificó en cpp (Hex-AcOEt 60-40) obteniéndose el acetato XXX como un aceite incoloro, el cual pudo ser identificado por las señales en rmp características de este compuesto. Se observa en 2.8 la señal del metileno α al carbonilo, en 4.9 aparece la señal del metino base del acetato, así como en 6.6 y 7.1, las señales de los protones vinílicos que aparecen como un clásico sistema AB (J=15Hz) y el metilo del acetato que aparece en 2.05, además se observan otras señales que no correspon

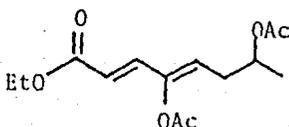
den al acetato XXX. Sin embargo todos los intentos por encontrar una mezcla de eliyentes que hiciera evidente la presencia de esta impureza, fueron infructuosos. En la gran variedad de mezclas empleadasm este producto se comportó siempre como una sola sustancia. Se decidió por lo tanto variar las condiciones de reacción para evitar la formación de este subproducto.

Los resultados de estos experimentos demostraron que al disminuir el tiempo de acetilación, la proporción del subproducto disminuía, encontrándose que el tiempo óptimo de reacción es de 50 mins. En estas condiciones se obtiene el cetoester acetilado XXX en un 95% de rendimiento.

Este acetato XXX es idéntico con la sustancia descrita -- por Bakuzis⁷, quién amablemente nos envió los espectros de ir y rmp de ella, así como una muestra auténtica. Como la conversión de XXX en la pirenoforina fué descrita por el mismo Bakuzis, nuestra preparación de XXX representa una síntesis total formal de aquel producto natural.

Por otro lado, al aumentar el tiempo de acetilación a 64 hs, se obtiene en un 90% de rendimiento el subproducto de la reacción, el cual pudo ser identificado como el acetato de enol XXXI. Este compuesto presenta en el ir bandas en 1720 y -- 1760 correspondientes a los grupos carbonilo. En rmp aparecen

las señales de los hidrógenos vinílicos conjugados con el éster como señales dobles ($J=15\text{Hz}$) en 6.63 y 7.12 asignadas a los Hs α y β respectivamente. El hidrógeno vinílico aparece en 5.79 como una señal múltiple. Además de las señales de los dos acetatos en 2.05 y 2.81, esta última corresponde al acetato de enol. Asimismo se observan las señales para el grupo etilo del éster en 4.20 y 1.85 como señales cuadrúples y triples respectivamente ($J=7\text{Hz}$) y en 4.9 el metino base del acetato como una señal múltiple.



XXXI

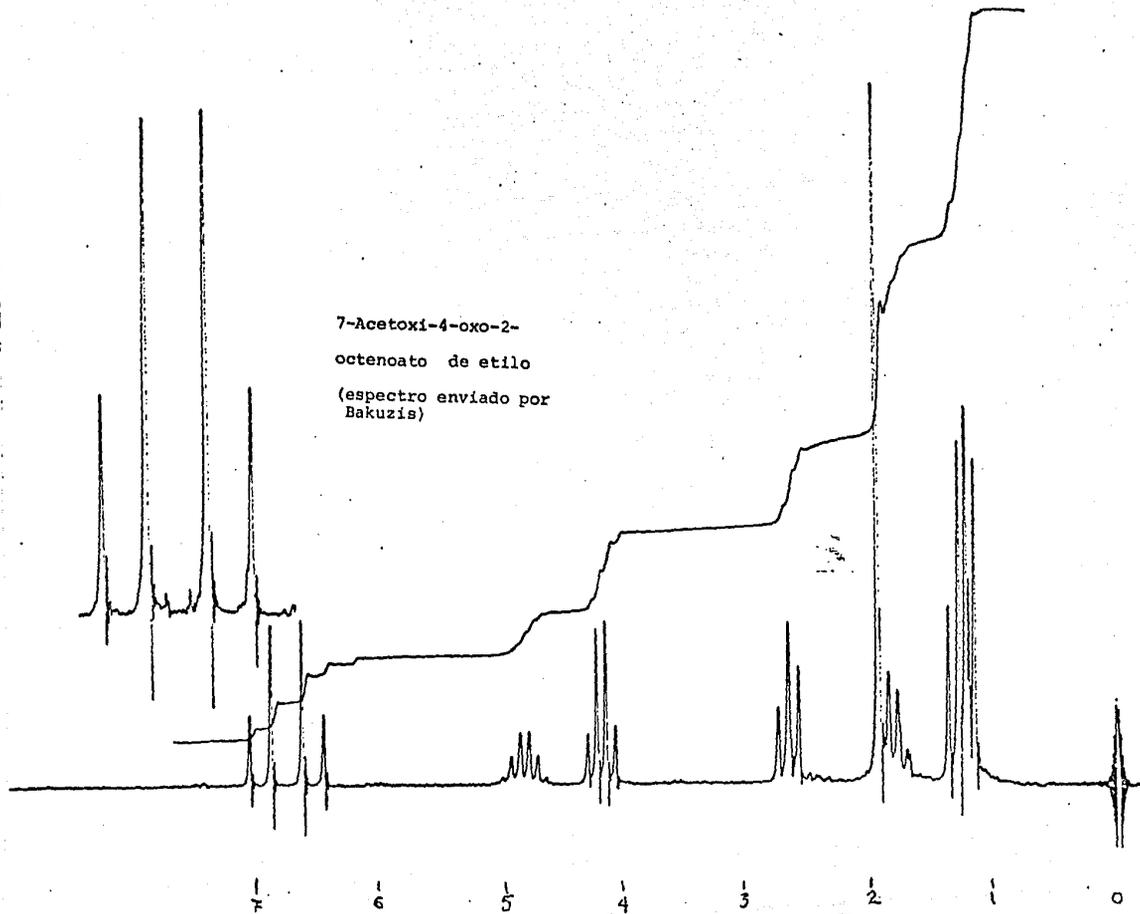
Para nuestro conocimiento éste representa el primer caso de formación del acetato de enol de una cetona en las condiciones de acetilación de $\text{Ac}_2\text{O-Py}$ a t.a. La fácil enolización del grupo CO de XXX en estas condiciones parece deberse a la molesta situación que le impone la presencia del sistema $\text{CO-CH=CH-CO}_2\text{Et}$.

En conclusión se puede decir que se ha encontrado una forma breve, a partir de material fácilmente disponible para sintetizar el compuesto XXX en alto rendimiento.

Este compuesto ya ha sido convertido en la unidad monomérica de la pirenoforina y en la pirenoforina misma por Bakuzis. Finalmente cabe hacer mención que nuestra síntesis de XXX es potencialmente aplicable al enantiómero apropiado, lo que abre la posibilidad de preparar la l-pirenoforina (natural) por este método.

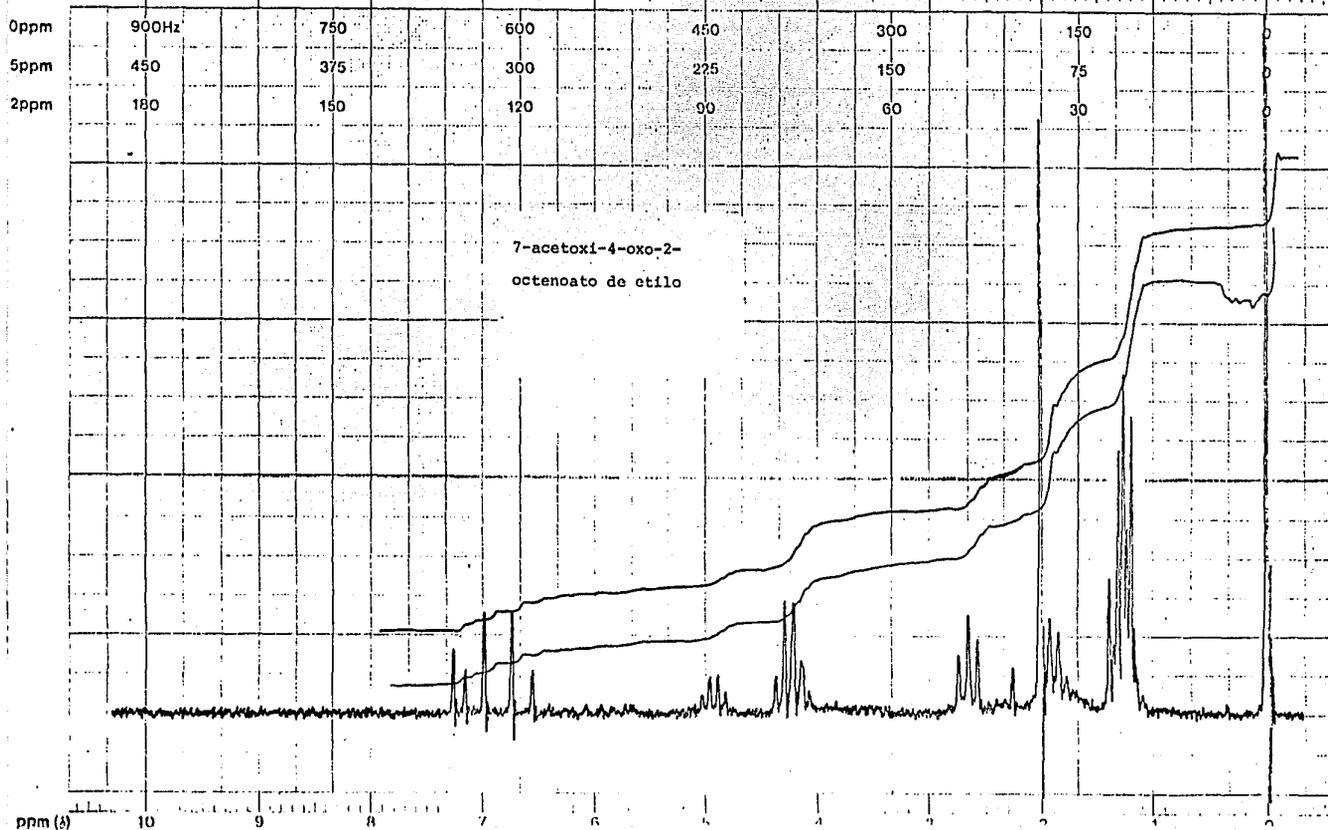
ESPECTROS

7-Acetoxi-4-oxo-2-
octenoato de etilo
(espectro enviado por
Bakuzis)



START OF SWEEP

END OF SWEEP



PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron de una película de la sustancia, a menos que se indique lo contrario, - en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 337. Las frecuencias de las bandas de absorción se dan en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética protónica (rmp), se obtuvieron en un espectrómetro Varian EM-390 (90 MHz) usando como estándar interno tetrametilsilicio (TMS). La posición de las señales se dan en partes por millón, empleando el parámetro δ ; la magnitud de las constantes de acoplamiento (J) se den en Hertz.

Para la cromatografía (ccfa y ccp) se utilizaron placas preparadas con Silicagel GF₂₅₄ de Merck, empleando como reveladores luz ultravioleta (254 nm), vapores de Yodo y/o solución de vainillina al 2% en etanol:ácido fosfórico 1:1, seguida de calentamiento. El eluyente empleado se da entre paréntesis.

5-Metiltetrahidrofuran-2-ol XII

Se disuelven 2 g de valerolactona en 20 ml de tolueno anhidro y se enfría a -78°C . Con agitación y bajo atmósfera de N_2 , se adiciona gota a gota, 12.80 ml de una solución al 25% de DIBAL. Se deja agitando durante una hora a -78°C y después se eleva la temperatura a la ambiente. Se adiciona con precaución, una mezcla de 10 ml de H_2O 10 g de hielo y 10 ml de AcOH . Se forma un pp flocculento, el cual se filtra y se lava con CHCl_3 . La fracción acuosa se extrae con CHCl_3 . Los extractos y lavados clorofórmicos se reúnen, secan y concentran, obteniéndose 1.60 g (80% de rendimiento) de 5-metiltetrahidrofuran-2-ol, como un aceite incoloro, el cual no se purificó. $v_{\text{máx}}$ 3510.

4-(1,3-Ditian-2-il)butan-2-ol XIII

En un matraz se colocan 1.5 g de lactol crudo (0.015 mol). se enfría en un baño de hielo y se le adiciona agitando continuamente, 1.6 ml de 1,3-propanoditiol (0.015 mol) y 1.5 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en ese orden. La mezcla se deja reaccionar 10 min a esa temperatura. Se le agregan 10 ml de CHCl_3 y se deja agitando durante 22 hs a t. a. Se agregan 10 ml de NaOH 5N y se separa la capa orgánica la cual se lava con H_2O y con solución saturada de NaCl . Se seca y se concentra. El producto crudo se purifica por cpp (Hex-

AcOEt 70-30). Después de revelar la cromatoplaca, se observan dos bandas principales, de las cuales la banda inferior contiene el producto esperado. Se extrae con AcOEt, obteniendo 1.90 g de producto puro (rendimiento 67%). $\nu_{\text{máx}}$ 3430 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 1.20 (d, $J=6$ Hz, $\text{CH}(\text{OH})-\underline{\text{CH}}_3$); 1.74 (7H, m, $\text{CH}(\text{OH})-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-$; $\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{S}$; OH); 2.88 (m, $\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{S}$); 3.81 (h, $J=6$ Hz, $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}}(\text{OH})-\underline{\text{CH}}_2-$); 4.05 (t, $J=6$ Hz, $\text{S}-\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_2)-\text{S}$).

Eter etoxietílico de 4-(1,3-ditian-2-il)butan-2-ol
XIV

Se disuelven 0.50 g del alcohol (XVII) (0.002 mmol), en 20 ml de CH_2Cl_2 y se agrega un cristal de ácido p-TsOH. Se adicionan en pequeñas porciones aproximadamente 5 ml de éter etilvinílico, notándose una reacción exotérmica. Aún agregando cantidades mayores de éter etilvinílico, nunca se logró una conversión completa a producto, por lo que se suspendió la reacción después de 10 min agregando solución saturada de NaHCO_3 . Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra. El producto crudo se purifica por cpp (Hex-AcOEt 85-15) para dar 0.38 g de éter. ir, no se observa absorción de OH. rmp δ (CDCl_3) 1.20 (m, $\underline{\text{CH}}_3-\underline{\text{CH}}(\text{OR})$, $\underline{\text{CH}}_3-\underline{\text{CH}}(\text{OR})(\text{OR})$, $\underline{\text{CH}}_3-\underline{\text{CH}}_2-\text{OR}$); 1.76 (m, $-\underline{\text{CH}}(\text{OR})-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}-\text{S}$, $\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{S}$); 2.78 (m, $\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{S}$); 3.50 (m, $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}}(\text{OR})$, $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}}_2-\text{OR}$); 4.05 (m,

S-CH-S); 4.73 (m, O-CH-O).

Acido propi6lico

90 g de 6cido dibromosucc6nico, se disuelven en la m6nima cantidad posible de etanol caliente (260 ml). Cuando la soluci6n se ha enfriado, se adiciona agitando continuamente una soluci6n de 122 g de KOH en 700 ml de EtOH. Durante la adici6n se mantiene la temperatura a 40°C, separ6ndose un precipitado caseoso. Al t6rmino de la adici6n, se calienta la mezcla de reacci6n en un ba6o Mar6a, durante una hora. Posteriormente, el producto ya cristalino, se filtra lavando varias veces con etanol y se seca a 40°C. La masa cristalina incolora (acetilendicarboxilato de potasio y bromuro de potasio), se disuelve en la m6nima cantidad de agua y se le adiciona 70 g de H₂SO₄ al 30% fr6o. Se deja permanecer as6 durante 12 hs. El precipitado que se forma, se filtra, se disuelve en 700 ml de agua caliente y se calienta en ba6o Mar6a por una hora, y a reflujo tambi6n por una hora. Finalmente la soluci6n se enfr6a, se acidula y se satura con sulfato de amonio. Se extrae con 6ter varias veces. Los extractos 6tereos se secan sobre CaCl₂, se evaporan. El 6cido propi6lico as6 obtenido se purifica por destilaci6n. p.eb. 83-84°/50 torr. El rendimiento obtenido es de 74%. Es un l6quido muy irritante.

Acido trans-3-cloroacrilico (XXV)

En un matraz equipado con agitador magnético, se disuelven 0.7g de cloruro cuproso en 15 ml de HCl concentrado. Se agita la solución y se le adiciona lentamente 7 g de ácido propiólico. Después de la adición se calienta la mezcla de reacción en baño de vapor durante 4 hs. Al término de este tiempo, se extrae varias veces con CHCl_3 , se seca sobre Na_2SO_4 anh., se evapora el disolvente y el residuo se cristaliza de hexano. P.f. $84-5^\circ$. Se obtiene en un 50% de rendimiento. ir $\nu_{\text{máx}}$ 1706. 1616 ($-\text{C}=\text{O}$). rmp δ (CDCl_3) 6.10 (d, $J=12$ Hz, $\text{Cl}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 6.60 (d, $J=12$ Hz, $\text{Cl}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 10.80 (s, COOH)

Trans-3-cloroacrilato de metilo XVa

Se preparó una solución de HCl en MeOH agregando gota a gota (¡precaución!), 4 ml de AcCl a 20 ml de MeOH enfriados en un baño de hielo. Esta solución se vierte sobre un matraz que contiene 5 g de ácido trans-3-cloroacrilico y se refluja la mezcla de reacción durante 5 hs. Se enfría y se adicionan 10 ml de H_2O y se extrae varias veces con éter. Se reúnen las fracciones étereadas y se lavan con solución de NaHCO_3 al 5%. Se seca y se concentra. Se obtiene el éster como un aceite incoloro (rendimiento 70%). ir $\nu_{\text{máx}}$

1620, 1740. rmp 3.74 (s, COOCH_3); 6.23 (d, $J=9$ Hz, Cl-CH=CH-COOCH_3); 6.78 (d, $J=9$ Hz, Cl-CH=CH-COOCH_3).

Acido trans-3-bromoacrílico

En un matraz se colocan 5 g de ácido propiánico y se adiciona a 0°C , agitando continuamente, 35 ml de HBr al 48%. La mezcla de reacción permanece durante 20 hs a t. a. con agitación. Al término de este tiempo se filtra el precipitado formado el cual no se purifica. Se obtiene 1.60g del ácido (10%). P.f.= $119-20^\circ$ (lit. 121°). rmp 6.6 (d, $J=15$ Hz, Br-CH=CH-COOH); 7.78 (d, $J=15$ Hz, Br-CH=CH-COOH); 10.90 (s. COOH).

Trans-3-bromoacrilato de metilo XVb

Se usó una técnica similar a la indicada para el 3-cloroacrilato de metilo. Se usaron 2 ml de MeOH y 0.4ml de AcCl para esterificar 0.5 g de ácido. Rendimiento 70% de un sólido cristalino, p.f. $126-7^\circ$. ir 1600, 1720. rmp 3.71 (s, COOCH_3); 6.45 (d, $J=12$ Hz, Br-CH=CH); 7.6 (d, $J=12$ Hz, Br-CH=CH).

3-gtoxiopropenal XVI

A 22 g (0.1 mol) de 1.1.3.3-tetraetoxipropano, se le adiciona a t. a., una solución de 11 ml (0.1 mol) de HBr al 48% en 15 ml de agua. Se agita rápidamente durante 15 min, adquiriendo la mezcla de reacción un color amarillo brillante. Se enfría a -40°C y con agitación se adiciona gota a gota sobre una solución fría (-40°C) de metóxido de sodio (0.2 mol), en MeOH (100 ml). La solución amarilla resultante se lleva a temperatura ambiente y se concentra en rotavapor a $50-60^{\circ}\text{C}$. Se adicionan 75 ml de acetona y se agita rápidamente la suspensión, precipitando -- cuantitativamente la sal de sodio de malondialdehído como un sólido naranja que debe secarse al vacío a 55°C por 16 hs. Esta sal se suspende en 50 ml de éter etílico seco y se hace reaccionar con 9.5 g (0.1 mol) de cloroformiato de etilo, a temperatura ambiente, agitando la mezcla de -- reacción durante 3 hs. Durante este tiempo el color de la suspensión cambia de naranja brillante a blanco cremoso. Se filtra y el filtrado se concentra en rotavapor eliminando los compuestos volátiles. El carbonato metilvinílico así obtenido, es un sólido de bajo punto de fusión. Se disuelve en 50 ml de CH_2Cl_2 seco y se adiciona 0.5 g de ácido p-toluensulfónico. Cuando la evolución de CO_2 cesa se evapora el CH_2Cl_2 cuidadosamente en el rotavapor. El producto obtenido se destila. P.eb. $48-51^{\circ}\text{C}/5$ torr. Se obtienen 4 g (45%) de 3-etoxipropenal. Este aldehído debe

conservarse en refrigeración va que se polimeriza rápidamente a temperatura ambiente. ν 1760 cm^{-1} . rmp 1.2 (t, $J=6$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 3.68 (c, $J=6$ Hz, $\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$); 5.56 (dd, $J_1=8.4$ Hz; $J_2=12.5$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CHO}$); 7.46 (d, $J=12.5$ Hz, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CHO}$); 9.36 (d, $J=8.4$ Hz, CHO).

4-(2'-Furil)-2-butanol (XIXa)

En un matraz de dos bocas, equipado con un embudo de adición, refrigerante Dewar con hielo seco y acetona, y agitador magnético, se condensan 500 ml de NH_3 líquido. Por otro lado, se disuelven 7 g de 2-furfuralacetona en 15 ml de EtOH anh. Esta solución se coloca en el embudo de adición y se agrega gota a gota al NH_3 líquido. Al término de la adición se agregan en trozos pequeños, conforme van siendo consumidos, 5 g de Na (4 equiv.). Se agrega NH_4Cl sólido y se evapora el NH_3 líquido. El residuo se disuelve en 50 ml de H_2O y se extrae varias veces con éter. Las fracciones etereas se reúnen, se secan y se concentran. El producto obtenido se destila a $95^\circ\text{C}/12$ torr. Se obtiene 80% de 4-(2'-furil)-2-butanol como un aceite incoloro. ν 3350 cm^{-1} ; rmp 1.10 (d, $J=6$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3-\text{CHOH}$); 1.70 (m, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CHOH}$); 2.70 (t, $J=8$ Hz, Fur- $\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2$); 3.85 (sx, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}(\text{OH})-\text{CH}_3$); 6.10 (d, $J=3$ Hz, H furánico en 3); 6.30 (dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, H furánico en 4) y -

7.40 (d, $J=1.5$ Hz, H furánico en 5).

Acetato de 4-(2'-fural)-2-butanol (XIXb)

En un matraz provisto de tapón esmerilado, se colocan 0.5 g de 4-(2'-fural)-2-butanol, 2 ml de piridina seca y 2 ml de Ac_2O . Se dejó reposar por 20 hs a t. a. Se evaporó la piridina y el anhídrido acético (bomba de vacío). Al residuo se le agregó un trozo de hielo y se dejó durante una hora. Se extrajo con éter y la fracción éterea se lavó primero con HCl dil., después con una solución saturada de $NaHCO_3$ y finalmente con solución saturada de NaCl. Se obtiene con un 95% de rendimiento el alcohol acetilado. como un aceite incoloro. Se caracterizó por sus datos espectroscópicos. ir 1720 cm^{-1} ; rmp 1.12 (d, $J=6$ Hz, $\underline{CH}_3-CH(OCOCH_3)$); 2.05 (s, $OCOCH_3$); 2.61 (t, $J=8$ Hz, Fur- \underline{CH}_2-CH_2); 4.87 (hx, $J=6$ Hz, $\underline{CH}(OCOCH_3)$); 5.96 (d, $J=3$ Hz, H furánico en 3); 6.27 (dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, H furánico en 4) y 7.29 (d, $J=1.5$ Hz, H furánico en 5).

Eter dimetiléterbutílico de 4-(2'-fural)-2-butanol (XIXc)

Se disuelven en 1 ml de DMF 0.5 g de 4-(2'-fural)-2-

butanol (0.003 mol) y 0.5 g de imidazol (0.0075 mol). Se adicionan 0.7 g de cloruro de terbutildimetilsilano, -- (0.0036 mol), se coloca una trampa de humedad y se agita a t. a. durante 3 hs. Se adiciona 5 ml de H₂O y se extrae con hexano. La fracción hexánica se seca y se concentra, obteniéndose 0.9 g de un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos corresponden al compuesto sililado esperado (rendimiento 98%). rmp 0.0 (s, (CH₃)₂-Si); 0.85 (s, - (CH₃)₃C-Si); 1.12 (d, J= 6 Hz, CH₃-CH(O-Si)); 1.72 (m, - Ar-CH₂-CH₂); 2.60 (t, J= 8 Hz, Ar-CH₂-CH₂); 3.78 (hx, J= 6 Hz, CH₃-CH(O-Si)); 5.80 (d, J= 3 Hz, H furánico en 3); 6.15 (dd, J₁= 3 Hz, J₂= 1.5 Hz, H furánico en 4) y 7.15 (d, J= 1.5 Hz, H furánico en 5).

2-Metoxi-7-metil-1,8-dioxaespiro [4,4] non-3-eno (XXI)

En un matraz de dos bocas equipado con embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se colocan 30 ml de MeOH anh., 30 ml de benceno, 6 g de 4-(2'-furil)-2-butanol (0.042 mol) y 12 g de K₂CO₃ (0.08 mol). La mezcla de reacción se agita y se enfría a -5°C. Se agrega gota a gota una solución metanólica de bromo (6.4 g de Br₂, (0.005 mol), en 24 ml de MeOH anhidro). manteniendo la temperatura lo más cercana posible a -5°C. Al término de la adición se continúa la agitación por 2 hs más a la misma tempera-

tura. Se filtra la mezcla de reacción y el líquido filtrado se agita durante 20 min con $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el filtrado se agita también durante 20 min con K_2CO_3 anhidro. Después de filtrar, el líquido filtrado se concentra, obteniéndose 6.3 g (86%) de producto crudo (aceite incoloro). Se purificó por cpp (Hex-AcOEt 80-20), una pequeña cantidad para su análisis espectroscópico. rmp 1.30 (m, $\underline{CH_3}$ -CH(OR)); 2.10 (m, $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -CH(OR)); 4.30 (m, $\underline{CH_2}$ - \underline{CH} (OR)- $\underline{CH_3}$); 3.40 (m, $\underline{OCH_3}$); 5.68 (s, $\underline{CH_3OCH}$ - $\underline{CH=CH}$); 5.84 (s, $\underline{CH_3OCH}$ - $\underline{CH=CH}$); 6.10 (s, O- \underline{CH} -O).

2-Hidroxi-7-metil-1,8-dioxaespiro [4,4] non-3-eno (XXII)

En un matraz equipado con agitador magnético, se disolvieron 6 g del espirocetal (XXI) (0.035 mol), sin purificar, en 100 ml de THF. Se adicionaron 25 ml de H_2SO_4 0.1 N y la mezcla se dejó agitando a t. a. durante 12 hs. Al término de este tiempo se agregó $NaHCO_3$ sólido hasta neutralización. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado después de eliminar los volátiles. se extrae varias veces con éter. Las fracciones etereas se secan y se concentran para dar 5.5 g (92% de rendimiento) de producto crudo (aceite). Sólo se purificaron 200 mg para análisis espectroscópico. ir 3400 cm^{-1} . rmp 1.3 (m, $\underline{CH_3}$ -CH(OR)); 2.20 (m, $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$); 4.41 (m, $\underline{CH_2}$ - \underline{CH} (OR)- $\underline{CH_3}$); 5.72 (m, --

HOCH-CH=CH); 5.90 (m, HOCH-CH=CH); 6.10 (m. HOCH-CH=CH).

2-Oxo-7-metil-1,8-dioxaespiro 4,4 non-3-eno (XX)

A) Por oxidación con MnO_2 .

A 1 g de MnO_2 suspendido en 50 ml de benceno, se le agregan 200 mg del espirohemiactal (XXII). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 24 h, se filtra y se concentra. Se purifica por cpp (Hex-AcOEt 60-40). Se obtienen 110 mg de un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos lo caracterizan como la espirolactona esperada. ν 1780 cm^{-1} ; rmp 1.20 (2d, $J=6$ Hz, CH_3 -CH-O); 4.50 (sx, $J=5$ Hz, CH_3 -CH(OR)- CH_2); 6.10 (d, $J=6$ Hz, CH=CH-CO₂); 7.10 (d, $J=6$ Hz, CH=CH-CO₂).

B) Por oxidación con reactivo de Collins²⁴.

En un matraz provisto de agitador magnético y tubo protector de humedad, se disuelven 2 g de piridina seca (25 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 (recién destilado). A esta solución se le añaden con agitación 1.1 g de trióxido de cromo (secado a vacío sobre P_2O_5). Se agita 15 min a temperatura ambiente en condiciones anhidras. En seguida se adicionan a la solución del reactivo oxidante, 280 mg (1.8 mmol) del hemiacetal (XXII), disueltos en 3 ml de CH_2Cl_2 seco. Después de 15 min más de agitación a t. a., se de-

ja reposar 5 min. Se decanta el líquido y el residuo sólido se lava con 55 ml de éter. Se mezclan las dos soluciones y se filtran a través de un poco de algodón. La solución obtenida se lava sucesivamente con NaOH al 5% (2 x 20), HCl al 5% (2 x 20), NaHCO_3 al 5% (1 x 20) y solución saturada de NaCl (1 x 20). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente y el producto crudo se purifica por cdp (Hex-AcOEt 60-40). Se obtiene la espirolactona en un 48% de rendimiento.

C) Por oxidación con PDC²⁵.

En un matraz equipado con agitador magnético, y trampa de humedad, se colocan 350 mg del hemiacetal (XXII), - 1.446 g de PDC y 4 ml de CH_2Cl_2 anh. Se agita vigorosamente la mezcla de reacción, durante 8 hs a t. a. Se diluye con éter y se filtra y evapora. Las trazas de derivados de cromo se eliminan por filtración de la solución éterea a través de una columna de sulfato de magnesio o de sílica gel. Se obtienen 238 mg de lactona (rendimiento 60%).

D) Por oxidación con reactivo de Jones.

En un matraz provisto con agitador magnético se disuelven 400 mg del hemiacetal en 10 ml de acetona. Se enfría en baño de hielo y se adiciona gota a gota el reactivo de Jones, hasta color rojizo permanente (ligero exceso

de oxidante). Se agrega gota a gota isopropanol para destruir el exceso de oxidante (desaparición del color café rojizo) y se evapora la acetona en el rotavapor. Se adicionan 5 ml de H₂O y se extrae con éter. La fracción eterea se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El producto crudo se purifica por cpp. (Rendimiento obtenido 70%).

E) A partir de 4-(2'-fúril)-2-butanol por oxidación con ácido m-cloro perbenzoico.

En un matraz se colocan 200 mg (0.0013 mol) de 4-(2'-fúril)-2-butanol, 300 mg (0.0036 mol) de ACONa, 3 ml (0.05 mol) de AcOH y 6 ml de CHCl₃. Se agita la mezcla de reacción y se adiciona una solución de 600 mg (0.0036 mol) de ácido m-cloroperbenzoico en 6 ml de CHCl₃ (es necesario calentar un poco para lograr la disolución). Se agita durante 2.5 hs manteniendo la temperatura a 60°C. Se enfría y se evapora el CHCl₃. Al residuo se le agregan 10 ml de éter y se lava varias veces con solución saturada de NaHCO₃ (hasta eliminación del perácido). Se seca con Na₂SO₄ anh. se evapora el disolvente y el producto obtenido se purifica por cpp (rendimiento 75%).

7-Hidroxi-4-oxo-2-octenoato de etilo (XVIIIb)

Se disuelven 0.7 g (4.5 mmol) de la espirolactona (XX)

en 70 ml de EtOH anhidro y se le agregan 4.2 ml de $\text{Bf}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recién destilado, (p.eb. $46^\circ/10$ torr). Se calienta a reflujo durante 2 1/2 hs, se enfría y se agrega NaHCO_3 sólido (hasta observar que el color de la solución varía a un tono más claro). Se filtra la mezcla de reacción y se concentra. Al residuo se le adicionan 10 ml de éter y se filtra. El líquido filtrado se concentra y el producto - crudo se purifica por cpp (Hex-AcOEt 70-30). Se obtienen 550 mg (rendimiento 60%) de un aceite incoloro. rmp 1.2 (m, $\underline{\text{CH}_3}\text{-CH}_2\text{-O}$, $\underline{\text{CH}_3}\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$); 1.8 (m, $\text{CH(OH)-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{)}$; 2.8 (t, $J=8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CO}$); 3.4 (m, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}\text{(OH)-CH}_2\text{)}$; 4.2 (c, $J=7$ Hz, $\text{CH-CO}_2\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$); 6.1 (d, $J=15$ Hz, $\text{CH=}\underline{\text{CH}}\text{-CO}_2\text{-}$); 6.85 (d, $J=15$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{=CH-CO}_2\text{-}$).

7-Acetoxi-4-oxo-2-octenoato de etilo (XXX)

En un matraz con tapón esmerilado, se mezclan 500 mg del cetoester (XVIIIC), 1 ml de piridina y 1 ml de Ac_2O , se deja a t.a. durante 50 min. Se adiciona H_2O para hidrolizar el anhídrido acético en exceso y después de una hora se extrae con éter. La capa éterea se lava con HCl diluido y con una solución saturada de NaHCO_3 . Después de -- secar y evaporar el disolvente, el producto crudo se purifica por cpp (Hex- AcOEt 70-30), obteniéndose un aceite - incoloro (rendimiento 95%). ir 1720 cm^{-1} ; rmp 1.20 (d y t,

J= 6 Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH(OAc)}$ y $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$); 2.05 (s, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CO}_2$); -
2.80 (t, J= 8 Hz, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CO}$); 4.30 (c, J= 6 Hz, $\text{CO}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-}$
 CH_3); 4.90 (m, $\underline{\text{CH}}$ base del grupo acetato); 6.60 (d, J= 16
Hz, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) y 7.10 (d, J= 16 Hz, $\underline{\text{CH}}=\text{CH-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).

4,7-Diacetoxi-2,4-octadienoato de etilo (XXXI)

Usando las mismas condiciones anteriores, pero exten-
diendo el tiempo de reacción a 64 hs se obtiene en lugar
de (XVIIIB) el acetato de enol correspondiente (rendimien-
to 90%). Aceite incoloro. ir 1720, 1760 cm^{-1} ; rmp 1.20 (m,
 $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH(OAc)}$ y $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-CO}_2$); 1.85 (m, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH(OAc)-CH}_3$); 2.05
(s, $\text{OCO}\underline{\text{CH}}_3$); 2.21 (s, $\text{CH}=\text{C}(\text{OCO}\underline{\text{CH}}_3)$); 3.52 (m, $\text{CO}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$);
4.90 (m, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}(\text{OAc})\text{-CH}_3$); 5.70 (t, J= 6Hz, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}=\text{C}(\text{OAc})$);
5.73 (d, J= 15 Hz, $\underline{\text{CH}}=\text{CH-C}(\text{OAc})$) y 7.13 (d, J= 15 Hz, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-C}(\text{OAc})$).

7-Acetoxi-4-oxo-2-octenal (XXV)

En un matraz se colocan 0.5 g (3 mmol) del acetato -
de 4-(2'-fural)-2-butanol, 50 ml de CH_2Cl_2 y 2.5 g de ---
 $\text{CrO}_3\cdot\text{Py}\cdot\text{HCl}$. Se refluja la mezcla de reacción durante 18 hs
posteriormente se adicionan 150 ml de éter. La suspensión
que se forma se percola en una columna de florisil (de a-
proximadamente 6 cm de altura). Se lava la columna varias

veces con éter y posteriormente con AcOEt. El producto -
crudo obtenido se cromatografía (Hex-AcOEt 50-50). Se ob-
tiene el aldehído, como un aceite incoloro (rendimiento
60 %). ν 1720 cm^{-1} ; rmp 1.20 (d. $J=6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH(OAc)}$);
1.81 (m, $\text{CH}_2\text{-CH(OAc)CH}_3$); 1.92 (s, OCOCH_3); 2.63 (t, $J=6$
Hz, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 4.86 (m, base del acetato); 6.79 (m, CH=
 CH-CO); 7.21 (m, CH=CH-CO); 9.7 (dd, $J_1=7$ Hz, $J_2=2$ Hz.
CHO).

CONCLUSIONES

- 1.- Se realizó el análisis sintético de dos posibles rutas preparativas de la unidad monomérica de pirenoforina, las cuales presentan particular interés sintético.
- 2.- Se investigaron experimentalmente ambas rutas sintéticas, lográndose completar satisfactoriamente una de ellas.
- 3.- Esta nueva ruta sintética de la unidad monomérica de pirenoforina, por el corto número de pasos, así como por los rendimientos obtenidos y la disponibilidad de la materia prima, resulta una conveniente preparación de esta sustancia.
- 4.- La obtención de esta unidad monomérica constituye una síntesis formal de pirenoforina, ya que la sustancia por nosotros preparada, ha sido anteriormente transformada en pirenoforina.
- 5.- Cabe mencionar que la ruta sintética que ahora reportamos, es potencialmente aplicable al enantiómero apropiado, lo cual conduciría a la obtención del -

producto natural (1-pirenoforina).

6.- Se discute la espectroscopía de los intermediarios de la síntesis.

REFERENCIAS

- 1.- Nicolau K. C., Tetrahedron (1977) 33, 683.
- 2.- Ishibashi K., J. Agric. Chem. Soc. Japan (1961) 35, 257.
- 3.- Ishibashi K., J. Agric. Chem. Soc. Japan (1962) 36, 645, 649.
- 4.- Colvin E. W., Purcell T. A., Raphael R. A., J. Chem. Soc. Perkin I (1976) 1718.
- 5.- Gerlach H., Oertle K. and Thalman A., Helv. Chim. Acta (1977) 60, 2860.
- 6.- Seebach D., Seuring B., Kalinowski H., Lubosh W. and Renger B., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1977) 16.
- 7.- Bakuzis P., Bakuzis M. L. F., and Weingartner T. T., Tetrahedron Lett. (1978) 2371.
- 8.- Trost B. M., J. Org. Chem. (1979) 44, 3448.
- 9.- a) Asaoka M., Yamagida N., Sugimura N., Takei A., Bull. Chem. Soc. Japan (1980) 53, 1061. b) Asaoka M., Mukuta T. and Takei H., Tetrahedron Lett. (1981) 22, 735. c) Hase T. A., Ourila A., and Holmberg C., J. Org. Chem. (1981) 46, 3137.
- 10.- a) Review, Seebach D., Synthesis (1969) 17. b) Corey E. J. and Crouse D., J. Org. Chem. (1968) 33, 298. c) -- Woessner W. D., Chem. Lett. (1976) 43.
- 11.- Ostrowski P. C. and Kane V. V., Tetrahedron Lett. (1977)

40, 3549.

- 12.- a) Kornblum N. et al., J. Am. Chem. Soc. (1957) 79, -
6562. b) Kornblum N., Jones W. J. and Anderson G. J.,
J. Am. Chem. Soc. (1959) 81, 4113. c) Johnson A. P. -
and Pelter A., J. Chem. Soc. (1964) 520.
- 13.- Rhinesmith H. S., Org. Synth., Coll. Vol.(1943) 2, 177.
- 14.- Baeyer, Ber. (1885) 18, 677.
- 15.- Kurtz A. N., Billups W. E., Greenlei R. B., Hornil H.
F. and Pace W. T., J. Org. Chem. (1965) 30, 3141.
- 16.- Alder K., Brackhaegen F., Kaiser C. and Roth W., Anna-
len (1955) 1.
- 17.- Corey E. J., Gilman N. W., Ganem B. E., J. Am. Chem.
Soc. (1965) 5616.
- 18.- Smithers R. H., J. Org. Chem. (1978) 43, 2833.
- 19.- Alexander K., Hafner L. S., Smith G. H. Jr. and Schniepp
L. E., J. Am. Chem. Soc. (1950) 72, 5506.
- 20.- Leuck G. J. and Cejba L., Org. Synth., Coll.(1941) 1,
283.
- 21.- Burness D. M., Org. Synth., Coll. (1973) 5, 403.
- 22.- Tsai T. y R., Minta A. and Wiesner K., Heterocycles -
(1979) 12, 1392.
- 23.- Meyers A. I., Nolen R. L., Collington E. W., Narwid T.
A., and Strickland R. C., J. Org. Chem. (1973) 38, --
1974.
- 24.- a) Corey E. J. and Suags J. W., Tetrahedron Lett. (1975)

2647. b) Corey E. J. and Suggs J. W., Tetrahedron -
Lett. (1978) 2461.
- 25.- Corey E. J. and Schmidt G., Tetrahedron Lett. (1979)
399.
- 26.- Baran J. S., J. Org. Chem. (1965) 3564.
- 27.- Clauson-Kaas N., Acta Chem. Scand. (1947) 379.
- 28.- Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis --
(1967) 6, 11.