

005-73 lej. 3  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA  
División de Estudios de Posgrado



---

**SINTESIS TOTAL DE LA  $\beta$ -ELEMENONA (formal)  
Y DE LA 1,12-BISABOLADIEN-3-ONA.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

Que para obtener el Grado de:  
**MAESTRO EN CIENCIAS**  
(Química Orgánica)

P r e s e n t a:

**OLIVIA SORIA ARTECHE**

México, D. F.

1983

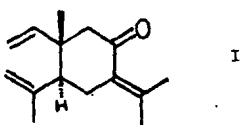


## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

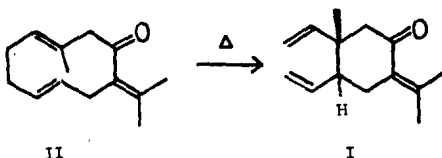
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

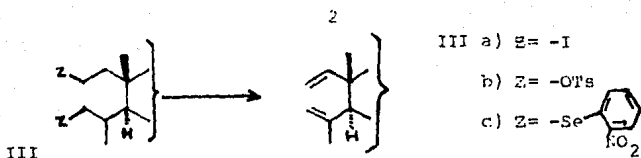
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



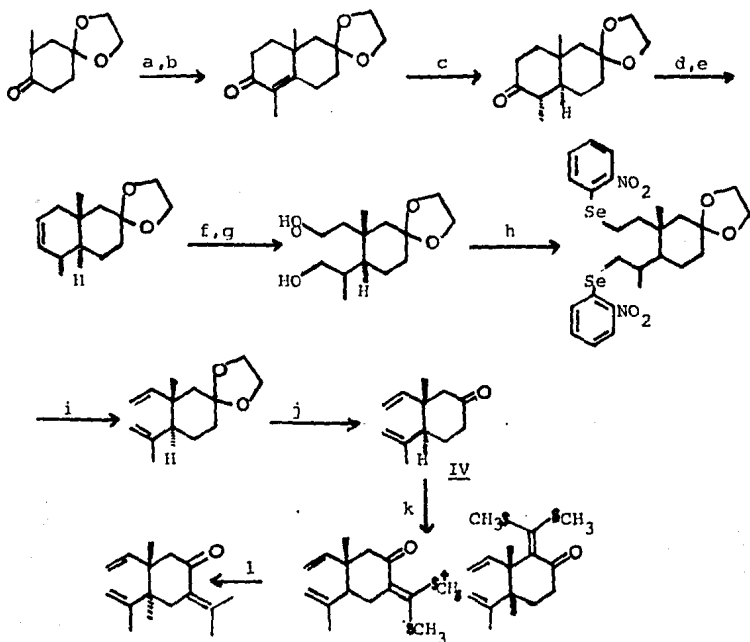
La  $\beta$ -elemenona I es un sesquiterpeno aislado del aceite de Bulgarian zdravets<sup>1</sup> y Rhododendron adamsii, cuyo principal constituyente es la germacranona II. La coexistencia de ambos sesquiterpenos en la misma planta y el hecho de que la germacranona sea convertida térmicamente en la  $\beta$ -elemenona por una transposición de Cope<sup>2</sup>, ha sugerido que probablemente éste sea un artefacto de aislamiento y no un verdadero producto natural.



Usualmente la metodología desarrollada para la construcción del sistema trans diinsaturado vicinal<sup>3,4</sup> presente en la  $\beta$ -elemenona y otros compuestos de la familia de los elemenos consisten en la bis  $\beta$ -eliminación de los grupos  $\underline{z}$  en un secueudesmano del tipo III :



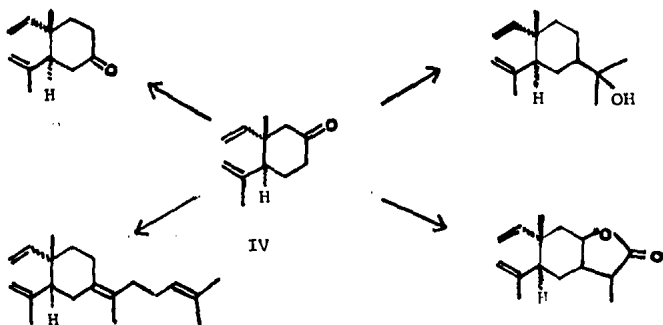
Esto se ejemplifica en el siguiente esquema que muestra la primera síntesis total de la  $\beta$ -elemenona **I** realizada por Grieco<sup>3</sup> y sus colaboradores.  
 ESQUEMA 1.



a: NaH, THF, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl; b: KOH, MeOH; c: Li, NH<sub>3</sub>, t-BuOH, THF;  
 d: LDA, THF, (EtO)<sub>2</sub>POCl; e: Li, EtNH<sub>2</sub>; f: O<sub>3</sub>, MeOH; g: NaBH<sub>4</sub>; h:  
 o-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SeCN; i: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; j: H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; k: CS<sub>2</sub>, t-BuI; l: MeLi.

Como parte de un proyecto a largo plazo tendiente a la síntesis de diversos sesquiterpenos de la familia de los elemenos, nos pareció que el compuesto IV descrito por Grieco en su síntesis de la  $\beta$ -elemenona reunía características que lo hacían un intermediario de gran potencialidad para este fin. Recientemente Ho y Hall<sup>5</sup> reportaron una síntesis de este mismo intermediario considerando una estrategia similar a la nuestra. Así, en IV ya se encuentra presente el sistema vicinal trans diinsaturado y mediante el grupo carbonilo es posible efectuar operaciones sintéticas apropiadas para conseguir la introducción de sustituyentes adecuados según el caso particular del compuesto a sintetizar, por ejemplo :

ESQUEMA 2.

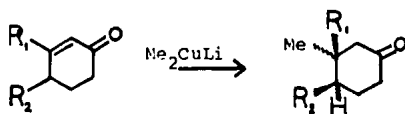


En el presente trabajo se investigaron<sup>6</sup> rutas alternativas más cortas para el compuesto IV que creemos lo hacen más asequible para usarlo como materia prima en la síntesis de algunos sesquiterpenos eleménicos.

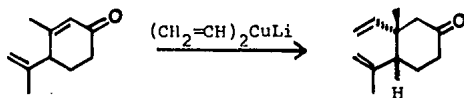
## DISCUSION Y RESULTADOS.

## a) PLAN DE SINTESIS.

En 1977 Ziegler<sup>7</sup> y colaboradores reportaron que la adición de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  a 3,4-dialquil ciclohexenonas ocurre estereoselectivamente para dar como único producto aquel en el que el grupo metilo introducido y el grupo alquilo en C-4 se encuentran trans:



Posteriormente Heathcock<sup>8</sup> ha ampliado estas observaciones con nuevos sustratos que confirman los resultados de Ziegler y que generalizan aún más las características estereoquímicas de esta reacción. Por lo tanto, la extensión obvia de esta reacción al caso de la ciclohexanona IV resuelve el problema de la estereoquímica de los sustituyentes, quedando por resolver la preparación del sustrato V :

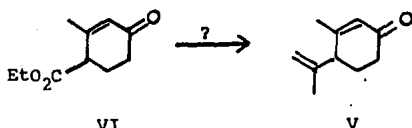


V

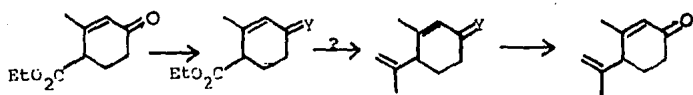
IV

Aunque existen varios métodos para preparar ciclohexenonas, la naturaleza especial de la enona V hace que la elección del método sea crítica. En particular se deben de evitar medios fuertemente ácidos o básicos para disminuir la posibilidad de conjugación de las dobles ligaduras.

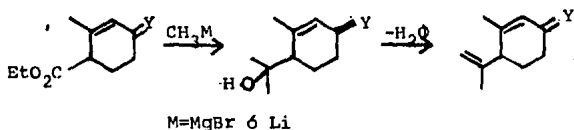
Debido a la similitud estructural entre el éster de Hagemann VI y la ciclohexenona V, nos pareció que aquel podría ser una materia prima conveniente debido a su relativa disponibilidad y por lo tanto nuestros experimentos consistieron en explorar métodos para lograr esa conversión:



Como se puede notar, se necesita convertir el grupo éster en el grupo isopropenilo, para lo cual independientemente de la ruta considerada habrá que emplear un grupo protector para el grupo carbonilo cetónico y así evitar la posible competencia de ese carbonilo con la del éster. Por razones obvias, de preferencia ese grupo protector no debe de inducir cambios en la posición de la doble ligadura endocíclica durante su introducción, ni tampoco durante la regeneración del grupo carbonilo :



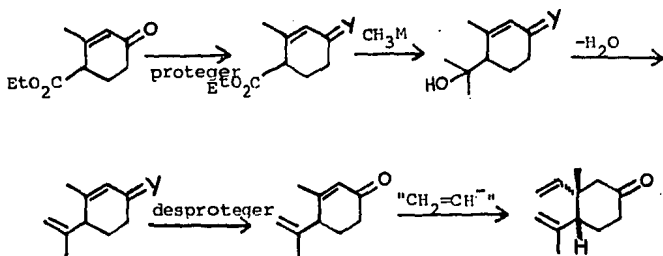
Finalmente la conversión del grupo éster en grupo isopropenilo la consideramos posible a través de una adición de un compuesto organometálico al grupo éster y deshidratación regioespecífica del alcohol terciario así producido:



A pesar del peligro potencial que la deshidratación no fuera regioespecífica o que lo fuera pero en la dirección opuesta a la requerida, quisimos ensayar esta ruta por disponer de resultados que nos hacían pensar en que era factible una deshidratación regioespecífica en el sentido deseado, además de la relativa rapidez con la que se podría probar esta secuencia.

Nuestra ruta de síntesis del compuesto IV quedó entonces como se muestra en el esquema 3 :

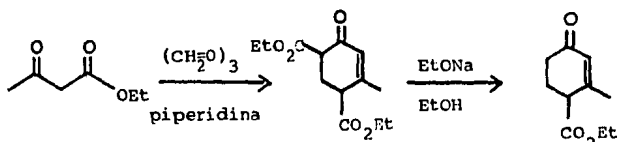




A continuación se describen los resultados obtenidos al tratar de probar experimentalmente esta ruta.

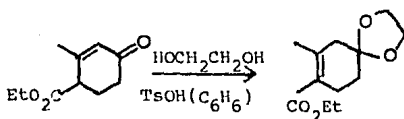
#### b) RESULTADOS

La materia prima de partida, el éster de Hagemann, se preparó por la técnica descrita por Smith<sup>9</sup> a partir de acetoacetato de etilo, paraformaldehído y piperidina como catalizador, seguido de decarboetoxilación quimioespecífica:

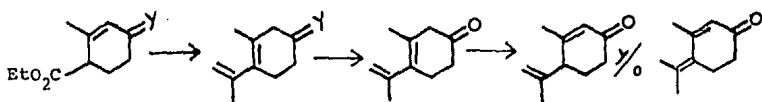


De los diferentes grupos protectores que se podrían utilizar para proteger el grupo carbonilo cetónico del éster de Hagemann, el más popular (que es el dioxolano) no se puede usar en nuestro caso, pues es conocido que en cetonas  $\alpha,\beta$ -

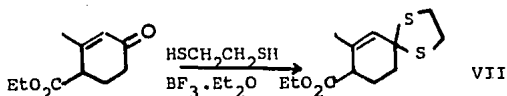
no saturadas (como es el éster de Hagemann) ocurre simultáneamente con la protección, la migración de la doble ligadura a la posición  $\beta,\gamma$  <sup>10,11</sup>.



Por el contrario, durante la introducción del grupo ditiolano<sup>11</sup> no se presenta este fenómeno y por lo tanto fue el grupo protector que se escogió. Se debe de hacer notar la importancia de que no migre la doble ligadura durante la protección del grupo carbonilo ya que en las reacciones siguientes se generará el grupo isopropenilo, que al quedar conjugado con la doble ligadura endocíclica, sería difícil que esta se conjugara con el grupo carbonilo sin que se alterara el grupo isopropenilo :



Se preparó el ditiolano del éster de Hagemann con etandiol siguiendo las indicaciones de Schubert<sup>11</sup>, obteniéndose un aceite muy espeso en un 96% de rendimiento que se purificó a presión reducida  $115^{\circ}\text{C}$  (0.1 mm Hg) y se caracterizó por

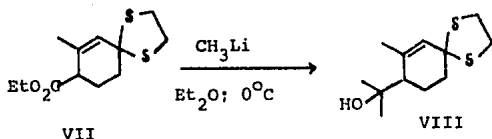


sus espectros de ir y rmp\*. En el ir presentó como bandas principales una en 1730 para el carbonilo del éster y en 1650 una señal para un sistema olefínico. En rmp en 1.25 y 4.2 un sistema  $A_2X_3$  del grupo etilo del éster y un single te en 1.75 (3H) para el metilo, en 2.95 un triplete ( $J = 5$  Hz) para el CH alílico vecino al éster, en 3.38 un single lete (4H) asignados a los metilenos del ditiolano, así como una señal ancha en 5.8 (1H) para el protón vinílico. La pre sencia en el espectro de rmp de esta sustancia del H viníli co y el triplete  $J = 5$  Hz en 2.95 para el CH alílico son in dicativos de que, como es usual para esta reacción, la doble ligadura no migró a la posición  $\beta, \gamma$ .

Con el grupo carbonilo protegido se procedió entonces a modificar el grupo éster para convertirlo en un grupo isopropenilo. Para este fin el tratamiento de VII con exceso de MeLi en  $Et_2O$  a  $0^\circ C$  produjo el alcohol terciario deseado VIII en 93% de rendimiento, como una masa semisólida color amarillo pálido.

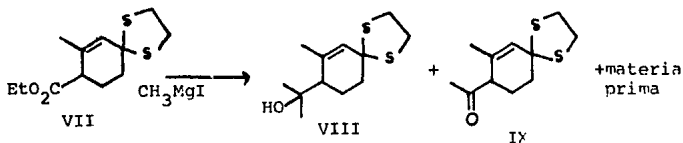
\* ir : infrarojo, las unidades son  $cm^{-1}$

rmp : resonancia magnética de protón, las unidades son ppm



Esta sustancia se caracterizó en el ir por la presencia de bandas intensas en 3350 y 1140 debidas a vibración de O-H y de C-O de un alcohol y en rmp por los dos singletes (3H c/u) en 1.20 y 1.22 para los metilos del alcohol y por una señal ancha que desaparece con D<sub>2</sub>O debida al grupo O-H. Además se observa en 1.88 un singlete para el metilo sobre la doble ligadura; en 3.3 los metilenos del ditiolano y en 5.7 un singlete ancho para el protón vinílico.

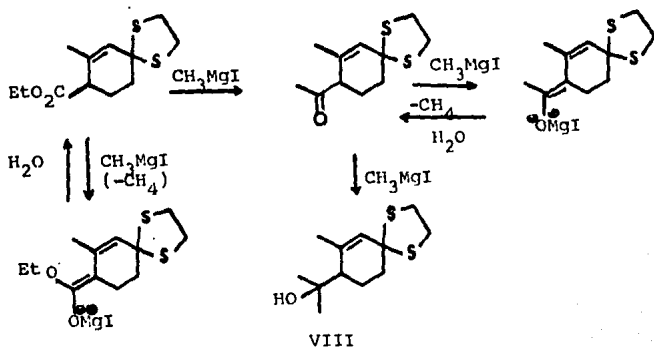
Es interesante hacer notar que si la reacción anterior se efectúa con exceso de MeMgI en lugar de MeLi en las mismas condiciones (0°C, Et<sub>2</sub>O), se obtiene una mezcla de compuestos (cpf\* Hex83AcOEt17) que en ir presenta bandas en 3450 y 1720 debidas a O-H y C=O respectivamente. Esto nos llevó a pensar que teníamos una mezcla de alcohol VIII y la cetona IX y esto se pudo confirmar por comparación por cpf con mues



\* cpf : cromatografía en placa fina

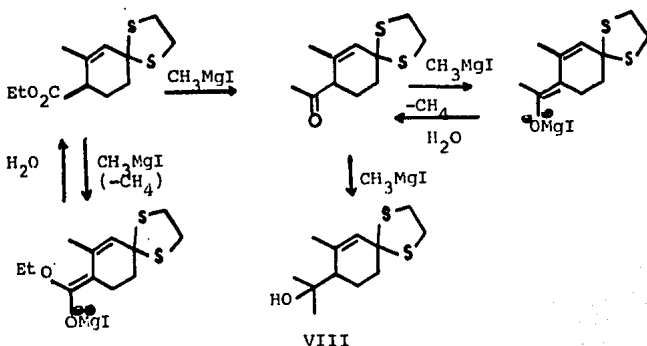
tras apropiadas del alcohol VIII y la materia prima VII. El tercer componente de la mezcla se identificó como la metil cetona IX por separación por cpf preparativa y determinación de sus espectros de ir y de rmp. En ir presenta una banda intensa en 1720 para el carbonilo de la cetona y en rmp una señal sencilla en 1.65 para el  $\text{CH}_3$  sobre la doble ligadura, una señal sencilla en 2.15 para el  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ , un triplete ( $J=4\text{ Hz}$ ) en 3.0 para el  $\text{CH}$  alílico, un singulete en 3.35 para los metilenos del ditiolano y finalmente una señal ligeramente dividida en 5.8 para el H vinílico.

La presencia de metil cetona y materia prima en esta reacción ( a pesar del exceso de reactivo de Grignard empleado) se puede justificar pensando que el reactivo de Grignard actúa parcialmente como base enolizando la metil cetona y el éster, que al quedar protegidos, ya no pueden seguir siendo atacados por el exceso de reactivo :



tras apropiadas del alcohol VIII y la materia prima VII. El tercer componente de la mezcla se identificó como la metil cetona IX por separación por cpf preparativa y determinación de sus espectros de ir y de rmp. En ir presenta una banda intensa en 1720 para el carbonilo de la cetona y en rmp una señal sencilla en 1.65 para el  $\text{CH}_3$  sobre la doble ligadura, una señal sencilla en 2.15 para el  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ , un triplete ( $J= 4 \text{ Hz}$ ) en 3.0 para el  $\text{CH}$  alílico, un singulete en 3.35 para los metilenos del ditiolano y finalmente una señal ligeramente dividida en 5.8 para el  $\text{H}$  vinílico.

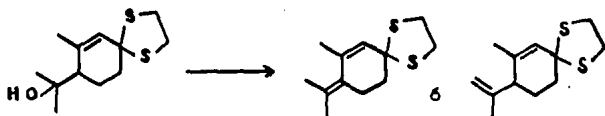
La presencia de metil cetona y materia prima en esta reacción ( a pesar del exceso de reactivo de Grignard empleado) se puede justificar pensando que el reactivo de Grignard actúa parcialmente como base enolizando la metil cetona y el éster, que al quedar protegidos, ya no pueden seguir siendo atacados por el exceso de reactivo :



Este proceso de enolización aparentemente es lento pues permite que tanto la metil cetona como el éster sean parcialmente atacados por el reactivo de Grignard. Por el contrario, la mayor nucleofilicidad de MeLi hace que todo el material sea convertido en el alcohol terciario, siendo prácticamente nula la enolización.

El siguiente paso era entonces la deshidratación del alcohol VIII para obtener el isopropenilo.

En este paso de la síntesis teníamos que ser muy cuidadosos con las condiciones seleccionadas ya que existe la posibilidad de formación de los dos productos (Saytseff y Hofmann)

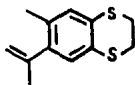


Como era probable que bajo condiciones ácidas se favoreciera el producto Saytseff, decidimos estudiar solamente condiciones no ácidas, tomando en cuenta para la elección del mé todo los estudios de Brown<sup>12</sup>, que ha demostrado que cuando au menta el tamaño del grupo saliente, mayor es el predominio del alqueno menos sustituido.

En base a estos antecedentes se seleccionaron dos métodos

ampliamente conocidos y que reunían estos requisitos : Las reacciones con cloruro de tionilo y con oxicloriguro de fósforo, ambas en piridina como disolvente.

Cuando se intentó la reacción con cloruro de tionilo en piridina a temperatura ambiente por 24 horas, se obtuvo una mezcla compleja de sustancias de la cual se pudo separar en bajo rendimiento un producto para el cual se propone la siguiente estructura en base a sus datos espectroscópicos:



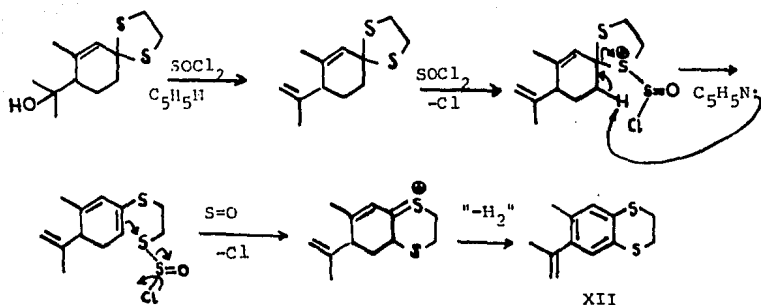
XII

En ir presenta bandas en 3060 y 1640 asignadas a insaturaciones en la molécula. En rmp muestra singuletes en 7.80 y 7.50 para los dos hidrógenos aromáticos, en 5.28 y 4.88 señales finas ligeramente divididas asignadas a los hidrógenos vinílicos; en 3.20 una señal compleja para los CH<sub>2</sub> vecinos al azufre y en 2.25 y 2.00 singuletes para los CH<sub>3</sub> aromático y vinílico respectivamente. Se debe hacer la aclaración que esta sustancia nunca se pudo obtener en un grado de pureza razonable por lo que su espectro de rmp siempre mostró señales adicionales a las antes mencionadas y por lo tanto la proposición anterior se debe de tomar solo como tentativa.

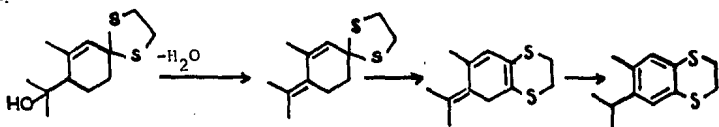
La formación de esta sustancia en las condiciones de reac



ción anteriores se puede racionalizar de la siguiente forma:



Lo atractivo de este producto es que demuestra que la deshidratación del alcohol se hizo hacia los grupos  $\text{CH}_3$  (producto Hofmann) y no hacia el anillo (producto Saytzeff), pues si fuera este el caso, lo más probable es que la doble ligadura migrara dentro del anillo facilitando la aromatización, pero dando un producto con grupo isopropilo y no isopropenilo:



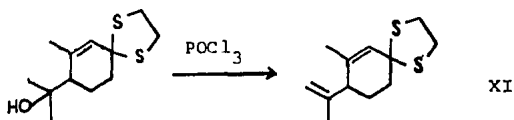
Como no parece ser este el caso, este experimento con  $\text{SOCl}_2$  aún sin conducir al producto buscado nos hizo pensar que nos encontrábamos por el camino correcto para lograr la deshidratación en la dirección apropiada.

Cabe hacer notar que la formación de productos "anormales" durante reacciones con  $\text{SOCl}_2$  ya ha sido reportada con anterioridad e incluso se han reportado productos estructuralmente relacionados <sup>13</sup> con nuestra proposición XII.

Por los resultados antes mencionados intentamos la otra opción utilizando el  $\text{POCl}_3$  en piridina, ya que según resultados del grupo de Bernstein<sup>14</sup> donde se hicieron estudios comparativos de reactividad con  $\text{SOCl}_2$  y  $\text{POCl}_3$  en piridina, éste último tenía la ventaja de ser un reactivo más selectivo.

Se llevó a cabo la reacción mezclando los reactivos a  $-5^\circ\text{C}$  y posterior agitación a temperatura ambiente durante doce horas, obteniéndose como producto un aceite incoloro en 82% de rendimiento. Después de purificar por filtración en columna de florisil, este compuesto presenta en ir bandas en 3060, 1650 y 890 para el sistema olefinico, siendo la banda de 890 típica para un grupo  $\text{>C=CH}_2$ . En rmp en 1.62 y 1.72 dos singuletes (3H c/u) asignados a los dos metilos sobre doble ligadura, un triplete ( $J = 4 \text{ Hz}$ ) en 2.60 para el CH doblemente alílico, en 3.35 un singulete ( 4H ) para los metilenos del ditiolano, así como singuletes ligeramente divididos en 4.75, 4.9 y 5.80 características del sistema  $\text{>C=CH}_2$  y el H vinflico del anillo respectivamente. Estos da

tos corresponden con los esperados para el compuesto XI :



En las condiciones anteriores no fue posible detectar la olefina isomérica X.

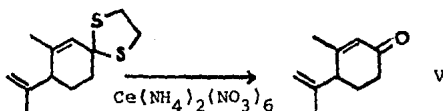
Es conveniente mencionar que en recientes experimentos se ha logrado aislar la olefina XI cuando se lleva a cabo la reacción con SOCl<sub>2</sub> a 0°C, pero en rendimientos menores a los obtenidos con POCl<sub>3</sub>.

Existe una gran variedad de métodos para hidrolizar los tiocetales al carbonilo original: utilizando como reactivos agentes alquilantes<sup>15</sup>, sales metálicas o reactivos oxidantes<sup>16</sup>, etc..

Puesto que esta reacción es también crítica en lo que se refiere a la estabilidad del sistema diénico en las condiciones de reacción, se eligieron primero aquellos métodos que por sus condiciones minimizaran la posibilidad de isomerizaciones. El método que se usó primero consistió en tratar a XI con MeI en acetona utilizando CaCO<sub>3</sub> para neutralizar al HI formado. La reacción se mantuvo a reflujo durante varios días sin observarse ningún cambio por cpf. Se cambió enton-

ces el disolvente por la DMF no observándose nuevamente ningún cambio (cpf) y recuperándose la materia prima en su totalidad.

Tse-Lok Ho y colaboradores<sup>16</sup> en sus estudios de oxidación de compuestos orgánicos encontraron que el tratamiento de 1,3-ditiofanos con nitrato cérico amoniacal ( $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ ) acuoso al 75%, daba el compuesto carbonílico correspondiente en unos segundos y en rendimientos que fluctuaban entre el 70-80%. También en este caso el pH del medio es cercano al neutro, pues se usa  $\text{CaCO}_3$  para neutralizar la acidez del medio de reacción, por lo que se consideró de interés intentar este método.



XI

Se procedió a liberar el tiocetal en las condiciones antes mencionadas, solo que en nuestro caso no fue tan rápido, ya que la reacción permaneció en agitación por 24 horas siguiéndola por cpf (Hex 92 AcOEt 8) hasta desaparición de materia prima. Después de purificar por cpf se obtuvo un aceite incoloro en un 59% de rendimiento que en ir presentaba una banda en 1670 debida a carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado. En compa-

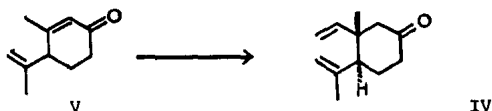
ración con su precursor XI, el espectro de rmp de V es muy parecido aunque ya no se observa la señal en 3.35 debida a los metilenos del tioacetal además que todas las señales se encuentran desplazadas a campo más bajo. Así, se observan señales sencillas en 1.80 y 1.90 para los dos  $\text{CH}_3$  sobre doble ligadura, un triplete ( $J = 4 \text{ Hz}$ ) en 2.90 para el CH doblemente alílico, un singulete en 4.80 y un singulete ligeramente dividido en 5.00 para los hidrógenos vinílicos del grupo  $\text{CH}_2=\text{C}$  y finalmente un singulete en 6.00 para el H vinílico endocíclico.

Aunque la reacción dió el producto esperado en un rendimiento regular, el gasto de reactivo (que requiere 4 equivalentes de nitrato cérico amoniacal por equivalente de tioacetal) era excesivo, por lo que decidimos explorar rutas alternativas.

Probamos entonces la desprotección del tioacetal con sales de Hg y Cd según indicaciones de Cram<sup>15</sup>, logrando aumentar el rendimiento a un 79%.

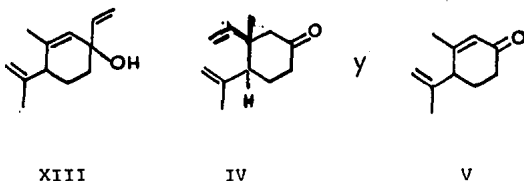
Teniendo ya la enona V pasamos entonces a explorar la adición conjugada del grupo vinilo sobre ella. Aunque de acuerdo con Ziegler, el reactivo por utilizar sería divinil cuprato de litio, la no disponibilidad del vinil litio (necesario para preparar el cuprato) nos hizo considerar otras alternati

vas.



Afortunadamente por el mismo tiempo, Heathcock<sup>17</sup> reportó en enonas estructuralmente semejantes a la nuestra, que la adición del grupo vinilo se podía efectuar substituyendo el vinil litio por el bromuro de vinil magnesio (que sí es comercial) en presencia de CuI.

Siguiendo las indicaciones de Heathcock se practicó entonces la reacción sobre la enona V obteniéndose una mezcla de sustancias que en ir mostró bandas en 3400, 1720 y 1670. El que la banda en 1670 se debía a materia prima se pudo establecer por comparación con una muestra auténtica en cpf y posteriormente se confirmó por su separación de la mezcla y comparación de sus propiedades espectroscópicas. Los otros dos productos principales de la mezcla de reacción se supuso correspondían a los productos de adición 1,2 XIII y 1,4 IV por las bandas en ir de 3400 y 1720 respectivamente.



Antes de intentar la separación de los componentes de la mezcla, la reacción se repitió varias veces variando el tiempo y las cantidades de catalizador para minimizar la formación de XIII, pero los resultados fueron los mismos, obteniéndose el mismo tipo de mezclas (82-96%). La purificación de las mezclas se hizo por cpf preparativa (Hex92% AcOEt8%, tres eluciones) lográndose separar el compuesto más polar que corresponde a la enona de partida (6%), un compuesto de polaridad intermedia que en el ir presenta bandas de vibración O-H pero no de C=O (13%) y que corresponde probablemente al compuesto XIII; y un compuesto menos polar (20-30%) cuyos datos espectroscópicos en ir muestran una banda en 1725 debida al carbonilo de la cetona. La identificación de esta sustancia como el aducto deseado IV se hizo por su espectro de rmp que muestra singuletes en 1.0 asignado al metilo sobre el carbono cuaternario, en 1.77 para el metilo sobre la doble ligadura, y en 5.85 un doblete de doblete ( $J_{\text{Cis}} = 10 \text{ Hz}$ , y  $J_{\text{trans}} = 18 \text{ Hz}$ ) para el hidrógeno olefínico no terminal del grupo vinilo. Aunque los cuatro hidrógenos restantes coinciden en la región de 4.70-5.05 como señales sencillas de diferente intensidad, con la ayuda de las constantes de acoplamiento encontradas para el H olefínico no terminal (véase arriba) fue posible localizar los hidrógenos restantes y de

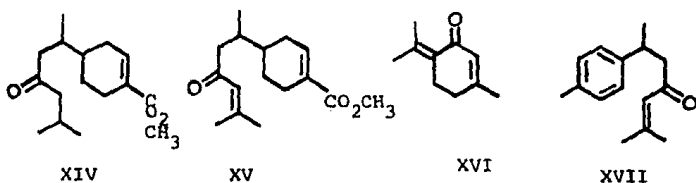
aquí los hidrógenos vinflicos del grupo isopropenilo. Así el H vinflico trans aparece como un doblete con  $J= 18$  Hz centrado en 4.95, el H vinflico cis como un doblete con  $J= 10$ Hz centrado en 4.97 y los hidrógenos del grupo isopropenilo como singuletes anchos en 4.90 y 4.70. La confirmación final de la estructura se hizo al comparar los espectros de ir y rmp obtenidos por nosotros con espectros proporcionados gentilmente por el Profesor P.A.Grieco resultando idénticos.

Si bién la última reacción presenta el problema de bajo rendimiento y la competencia no esperada en la adición 1,2 consideramos que es susceptible de mejorar, ya que se han descrito procedimientos alternativos para minimizar las adiciones 1,2 usando también el bromuro de vinil magnesio e incluso hay que considerar todavía al divinil cuprato de litio que parece ser el reactivo ideal pues es conocido que no produce compuestos de adición 1,2 . De cualquier forma consideramos que la ruta que aquí se describe cumple con los requisitos buscados desde un principio de ser una síntesis breve y de altos rendimientos y es nuestra intención, una vez de que se disponga de mayor cantidad de enona V, que se puedan hacer los experimentos adecuados para mejorar el rendimiento del último paso y así tener una síntesis eficiente del intermedario IV .

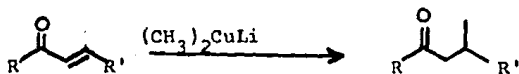


**1,12-BISABOLADIEN-3-ONA**

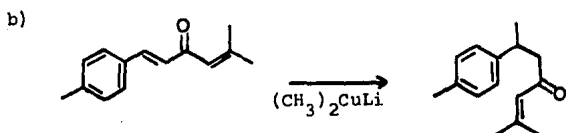
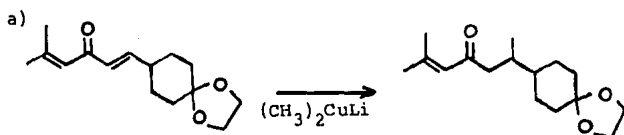
Durante algún tiempo se ha venido trabajando en nuestro laboratorio en las aplicaciones del método del enolato cinético para la síntesis de terpenos, lográndose sintetizar por esta vía algunos productos naturales como jувabiona XIV, dehidrojuvabiona XV, piperitona XVI y ar-turmerona XVII <sup>18</sup>.



De una forma general el método consiste en la aldolización de un enolato cinético apropiado, seguido de deshidratación y adición conjugada de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  a la enona producida :

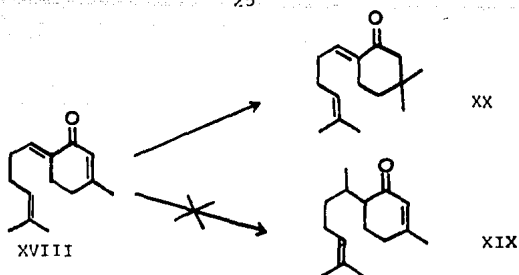


Sin embargo, para los casos de la ar-turmerona y dehidrojuvabiona debido a sus características estructurales la adición de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  se tuvo que realizar sobre dienonas cruzadas, observándose una alta quimioselectividad en esta reacción.



La síntesis satisfactoria de estos productos naturales nos llevó a pensar entonces en la posibilidad de generalizar que las dienonas cruzadas con grado de sustitución diferente en  $\beta$  y  $\beta'$  sufren la adición conjugada con cupratos en el extremo menos sustituido.

Sin embargo, cuando se trató de aplicar el método de síntesis a la 1,12-bisaboladien-3-ona XIX, se encontró<sup>19</sup> que tal suposición no se cumplía para la dienona cruzada XVIII, la cual prefería ser atacada por el dimetil cuprato de litio en el extremo más sustituido :

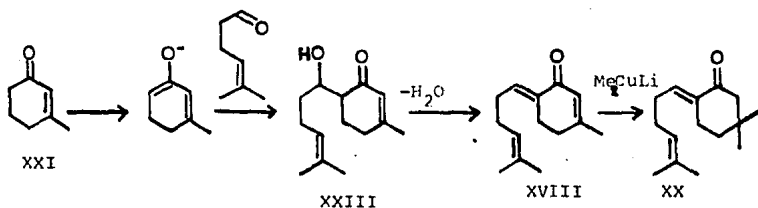


En base a los resultados anteriores se consideró pertinente retomar la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona; primero: con el fin de completar su síntesis por este método y segundo de aumentar el número de casos estudiados de adiciones 1,4 a dienonas cruzadas para conocer un poco más de los factores que intervienen en la quimioselectividad de esta reacción.

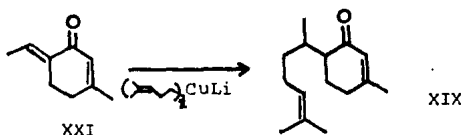
#### DISCUSION Y RESULTADOS

##### a) PLAN DE SINTESIS.

Nuestra proposición original para la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona, se basó en el esquema general ya comentado en la introducción y consistió en la generación del enolato cinético de la 3-metil ciclohexenona, aldolización con 5-metil-4-hexenal, deshidratación para dar la dienona cruzada XVIII y adición de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  para dar XX. Sin embargo, como ya se hizo notar, la adición del  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  ocurría por el extremo más sustituido.



Puesto que las diferencias de la dienona cruzada XVIII y las antes estudiadas, residía por un lado en la longitud del sustituyente del extremo menos sustituido (4,4-dimetil-3-butenilo para XVIII contra metilo en los casos estudiados) y por otro lado en la rigidez impuesta por el anillo para el extremo más sustituido, se intentó variar estos factores a fin de adaptarlo para la síntesis de XIX. Sin embargo dado que por las características estructurales de XIX no se puede alterar la rigidez del anillo, esto nos fuerza a la única otra posibilidad: cambiar el sustituyente del extremo menos sustituido. Por lo tanto nuestro plan consistió en sintetizar la dienona cruzada XXI y adicionar en forma conjugada el grupo 4,4-dimetil-3-butenilo, con la esperanza de que la nueva dienona cruzada al parecerse más a las dienonas cruzadas



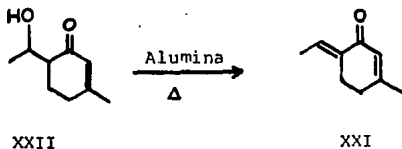
antes estudiadas se comportara igual que ellas durante la adi

ción del cuprato, esto es, por el lado menos sustituido.

#### b) RESULTADOS

Para la preparación de la dienona cruzada XXI se siguió un procedimiento similar al de la síntesis de la dienona XVII, empleando acetaldehído para aldolizar el enolato cinético de la 3-metil ciclohexenona (81% de rendimiento). El al dol XXII es un aceite que en ir presenta banda ancha en 3400 debida a vibración de O-H y una banda en 1650 asignada al carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado. La rmp presentó en 1.8 un doblete (con  $J= 6$  Hz) asignados al metilo del alcohol secundario y un doblete ( $J= 2$  Hz) en 1.98 (3H) para el metilo sobre la doble ligadura, el protón del alcohol aparece en 3.5 como señal ancha que desaparece con  $D_2O$ , el H base del alcohol da una señal múltiple en 4.02 y el protón vinílico se observa como una señal ancha en 5.8 .

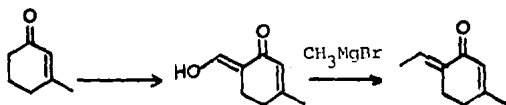
La deshidratación de XXII a la dienona cruzada necesaria XXI se llevó a cabo por la técnica descrita por Ferriño<sup>19</sup> utilizando alúmina Fluka 507 C (activada a  $100^{\circ}C$  y 2 mm Hg), aunque a temperaturas más altas que las reportadas ( $60^{\circ}C$  en lugar de  $35^{\circ}C$  ).



El producto formado en 82% de rendimiento se purificó por filtración rápida en columna de  $\text{SiO}_2$  y presentó en el ir bandas intensas en 1675 debidas a  $\text{C}=\text{O}$   $\alpha, \beta$ -insaturado y en 1625 y 1645 bandas debidas a  $\text{C}=\text{C}$  de un sistema conjugado. En rmp presenta un singulete (3H) en 2.0 asignado al metilo sobre la doble ligadura endocíclica y dos singuletes en aproximadamente 1.80 ( $J=8$  Hz) para los metilos vinílicos exocíclicos de configuración sin y anti al grupo carbonilo; en 2.35 y 2.6 se observan dos dobletes (4H,  $J=6$  Hz) para el sistema  $A_2B_2$  de los metilenos del ciclo, en 5.88 un cuarteto ( $J=2$  Hz) para el protón vinílico del anillo, así como en 6.65 un cuarteto ( $J=7$  Hz, 1H) que corresponde al protón vinílico exocíclico, datos que concuerdan con los esperados para XXI.

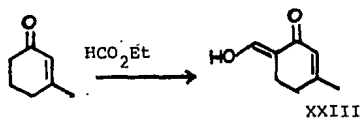
A la temperatura reportada por Ferriño ( $35^\circ\text{C}$ ), después de 5 horas de calentamiento, no se había consumido totalmente la materia prima aunque el producto de deshidratación se pudo aislar en un 76% de rendimiento.

Aunque la preparación de la dienona cruzada XXI por la ruta anterior es muy conveniente, simultáneamente se exploró un método alternativo. Este método, reportado por Dauben<sup>20</sup>, consiste en la formilación de la 3-metil ciclohexenona y reacción del formil derivado con  $\text{MeMgBr}$ :



La razón de probar esta ruta es que aparentemente es más fácil de adaptar a mayor escala que nuestro método a través de enolatos cinéticos, lo que presentaría ciertas ventajas en caso de necesitarse cantidades grandes de esta dienona cruzada.

La condensación de 3-metilciclohexenona con formiato de etilo se hizo siguiendo las indicaciones de Dauben con NaH y una cantidad catalítica de EtOH (EtONa) en Et<sub>2</sub>O seco. Aunque las condiciones anteriores son de formación del enolato termodinámico, la naturaleza reversible de la condensación de Claisen conduce al producto de reacción con el enolato cinético, como ya se ha observado con anterioridad para otros sustratos en este tipo de reacción:



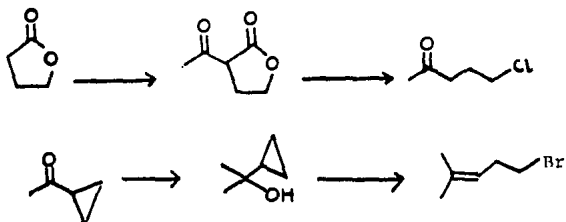
El producto de esta reacción fue un aceite amarillo claro muy viscoso obtenido en 64% de rendimiento. Se caracterizó solo parcialmente dando prueba positiva con FeCl<sub>3</sub> y en ir muestra bandas en 3400 para O-H y en 1680-1700 para C=O  $\alpha,\beta$ -insaturado.

El tratamiento de este material con MeMgI se hizo también de acuerdo con Dauben, pero solo se obtuvieron mezclas comple



jas de productos difíciles de purificar, por lo que no se siguió explorando esta ruta, abandonándose en favor del método ya descrito.

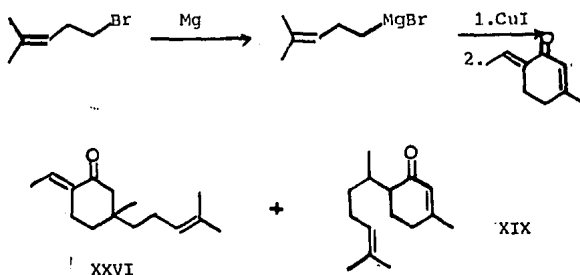
Para la obtención del segundo componente de la síntesis el bis 4,4-dimetil-3-butenil cuprato de litio se preparó el derivado bromado XXIV como ya se encuentra descrito por la siguiente ruta<sup>21</sup>:



Sin embargo, los intentos de formar el compuesto organometálico de Li (precursor del cuprato XXV) de XXIV no fueron satisfactorios por los dos métodos que se intentaron: con alambre de Litio e intercambio con *n*-BuLi.

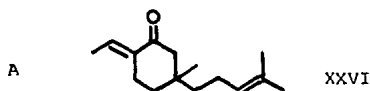
En vista de las dificultades que se presentaron al tratar de formar el organolitio necesario, se decidió generar el cuprato por el método del reactivo de Grignard aún y cuando las condiciones de reacción resultaran diferentes a los primeros experimentos en que se habían utilizado cupratos preparados a partir de MeLi. La formación del reactivo de Grignard se hizo en las condiciones usuales (THF, 0°C), tomándose la

desaparición de las limaduras de Mg como indicativo de la formación del reactivo de Grignard. La adición sucesiva a esta solución de 1 equivalente de CuI y posteriormente de 1 equivalente de la dienona XXI dió en 80% de rendimiento una mezcla de productos.



La purificación de la mezcla por cromatografía en placa (AcOEt 34, Hex 66) permitió aislar dos compuestos A y B en proporciones muy semejantes (30% y 25%) respectivamente.

Por los datos espectroscópicos que a continuación se describen al compuesto A se le ha asignado la estructura XXVI, esto es, el producto de adición conjugada al extremo más sustituido :

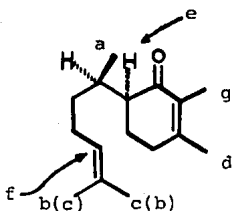


En ir presenta bandas en 1670 y 1620 para grupo carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado. En rmp muestra un singlete en 1.0 para el  $\text{CH}_3$  anular, en 1.68 y 1.71 dos singletes anchos que se supone incluyen a los tres grupos metilo sobre doble ligadura, en 2.2 un singlete ancho (probablemente un sistema AB con hidrógenos casi equivalentes) para el  $\text{CH}_2$  vecino a  $\text{C}=\text{O}$ , en 5.10 un multiplete para el hidrógeno vinílico de la cadena introducida y en 6.70 otra señal compleja para el hidrógeno vinílico del grupo etilideno.

El espectro de ir del compuesto B muestra bandas en 1670 y 1640 para  $\text{C}=\text{O}$   $\alpha, \beta$ -insaturado. Los datos de rmp para este compuesto se dan en la siguiente tabla donde se le compara con los reportados por Bohlmann<sup>22</sup> para la 1,12-bisaboladien-3-ona.

TABLA 1.

Asignación	Producto natural	Producto sintético
$\text{CH}_3$ a	0.80 d (J= 7Hz)	0.95 y 0.78 d (J=6Hz)
$\text{CH}_3$ b	1.60 s	1.60 s
$\text{CH}_3$ c	1.68 s	1.68 s
$\text{CH}_3$ d	1.93 s	1.95 s
H e	1.36	-
H f	5.11	5.10
H g	5.86	5.72 s, dividido



Como se puede observar existe una correspondencia aceptable entre los dos grupos de datos aunque es importante señalar algunos detalles. Primeramente se puede notar que aunque el  $\text{CH}_3$  secundario aparece en el producto natural como un doblete en 0.8, para nuestro producto sintético aparecen dos dobletes en esa región (0.95 y 0.78). Aparentemente como nuestra ruta no es estereoselectiva se obtienen los dos posibles productos diastereoisoméricos, uno de los cuales corresponde al producto natural. Además, las intensidades relativas de estas señales indican que el diastereoisómero que no corresponde al producto natural es el más abundante.



Aunque esta relación de diastereoisómeros no es favorable para los propósitos de la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona, cabe señalar que el dato de rmp para el  $\text{CH}_3$  secundario en el diastereoisómero no deseado puede ser de interés para asig-

naciones estructurales posteriores.

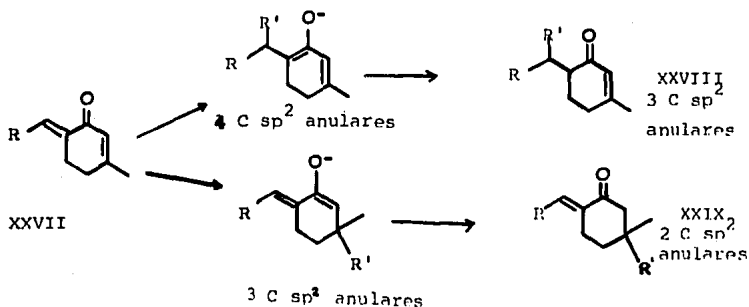
El hecho de que esta sea la única señal en rmp que muestra evidencias de la presencia de los dos posibles diastereoisómeros, se puede racionalizar debido a que este grupo  $\text{CH}_3$  se encuentra precisamente apoyado en el centro que origina la diastereoisomería. Las demás señales, al estar alejadas de este centro, mantienen en los dos diastereoisómeros aproximadamente sus desplazamientos químicos comportándose como si fuera un solo compuesto.

En nuestro caso no fue posible detectar la señal del CH vecino al  $\text{C}=\text{O}$  que en el producto natural se reportó en 2.16. La diferencia de resolución obtenida por nosotros (60 MHz) y por Bohlmann (270 MHz) hacen que en nuestro caso se observe en esa región una señal ancha no definida que incluye probablemente varios tipos de hidrógenos.

La mayor diferencia que se puede notar entre los datos de la tabla 1 se deben al H vinílico que en nuestro caso aparece a mayor campo que el reportado para el producto natural. Aunque se podría especular sobre algunas posibles razones de esta diferencia, preferimos por el momento no intentar ninguna explicación al respecto.

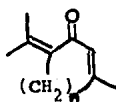
A pesar de haber logrado la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona como se había planeado, es evidente que esta ruta aunque breve, está muy lejos de ser ideal, tanto desde el pun

to de vista quimioselectivo como estereoselectivo. Por otro lado el haber cambiado las condiciones durante la adición conjugada de la dienona cruzada, hacen difícil que este resultado se pueda añadir a los primeros ejemplos estudiados de esta reacción. De cualquier forma, aún sin saber la magnitud con la que está operando, es evidente que el factor estérico en el extremo de la dienona cruzada donde va a ocurrir la adición es importante, aunque no suficiente para hacer exclusiva la adición en este extremo. Una hipótesis de trabajo que actualmente estamos considerando para explicar el porqué de la preferencia de adición a la doble ligadura endocíclica en dienonas cruzadas del tipo XXVII, se basó en la liberación de las tensiones en los productos. Así, en una dienona cruzada del tipo XXVII existen 4 átomos de carbono anulares con hibridación  $sp^2$  que confieren una gran rigidez a la molécula. Al ocurrir la adición conjugada en la doble ligadura exocíclica y dar el producto XXVIII, la molécula solo se quita uno de los carbonos  $sp^2$ , mientras que si reacciona por la doble ligadura endocíclica son dos los átomos de carbono  $sp^2$  que son eliminados:



y algo similar ocurre con los enolatos intermediarios que ven disminuidos el número de  $C_{sp^2}$  si la adición ocurre por la doble ligadura endocíclica. En consecuencia, en igualdad de factores estéricos, la molécula siempre mostrará preferencia a ser atacada por el extremo endocíclico.

A fin de demostrar si la hipótesis anterior es cierta se podrían preparar dienonas cruzadas del tipo XXX pero con cierta variedad en el tamaño del anillo. Se debe de esperar que en los casos de anillos grandes  $n = 3, 4, 5, \text{etc.}$  para los cuales las tensiones anulares están disminuidas, que vuelva a aparecer el factor estérico como factor dominante, mientras que para el caso de XXX,  $n = 1$ , la adición a la doble ligadura endocíclica deberá de ser aún más marcada.



XXX

## PARTE EXPERIMENTAL



## Notas :

El término "se trabajó de la forma usual", significa extraer con el disolvente orgánico indicado, lavar con solución saturada de NaCl, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio Buchi.

La pureza de las sustancias obtenidas se determinó cualitativamente mediante cromatografía en capa fina usando placas de 7.5 x 2.5 cm cubiertas de  $\text{SiO}_2$  GF-254 de Merck como adsorbente. Las purificaciones y/o separaciones por cpf preparativa se hicieron empleando placas de 20 x 20 cm con el mismo adsorbente. La mezcla de disolventes empleados como eluyente se indican entre paréntesis junto con la proporción en la que se usaron. La localización de las sustancias en la placa (cualitativa o preparativa) se hizo usando una lámpara Mineral Light UV SL-25 en caso de que absorbieran en el UV, o bien usando reveladores: a) vapores de  $\text{I}_2$ , b) solución al 20% de  $\text{CoSO}_4$  en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 20% seguido de calentamiento o c) solución de vainillina al 2% en  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85% y etanol (1:1) seguido de calentamiento.

Los datos espectroscópicos de las sustancias se obtuvieron en los siguientes instrumentos, con las unidades e indicaciones que se muestran:

Infrarojo (i.r.): Perkin-Elmer 337. Las determinaciones se hicieron en película, las unidades son  $\text{cm}^{-1}$ .

Resonancia magnética de protón (r.m.p.): Varian EM-360 y Varian EM-390; se usó tetrametilsilano como referencia interna. Las unidades para los desplazamientos químicos son partes por millón (p.p.m.) utilizando el parámetro  $\delta$ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se abrevian con la letra inicial de sus nombres (s = singulete, d = doblete, t = triplete, ... , m = multiplete).

Por comodidad se han usado las siguientes abreviaciones para algunos disolventes y reactivos: AcOH = ácido acético, AcOEt = acetato de etilo, Et<sub>2</sub>O = éter dietílico, DIA = diisopropilamina, y Hex = hexano.

---

Se agradece a las Quím. Graciela Chávez y Silvia Mendoza por los espectros de i.r. y a las Quím. Ernestina Cervera y Alejandrina Acosta por los espectros de r.m.p. .

Etilen tiocetal de la 3-metil,4-carbetoxi-2-ciclohexenona VII

A una solución de 15.75 ml (0.1675 moles) de etanditiol y 11.48 g (0.063 moles) de éster de Hagemann en 125 ml de  $\text{CHCl}_3$  se agregaron gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno, 2.76 ml de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla se agitó durante 3.5 horas a t.a., se diluyó con 125 ml de agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con  $\text{KOH}$  al 10% y luego con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , obteniéndose 15.75 g (96%) del producto; p.e. =  $115^\circ\text{C}$  / 0.1 mm Hg como aceite amarillo claro.

ir(película): 2850-2950 ( $\nu$  C-H alifáticos); 1730 ( $\nu$  C=O de éster); 1650 ( $\nu$  C=C, olefina).

rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (t, J=5Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -CH<sub>2</sub>-O-); 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -C=CH); 2.95 (t, J=5Hz); 3.38 (s, dividido, 4H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-); 4.2 (c, J=5Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 5.8 (s dividido, 1H, -CH=C-CH<sub>3</sub>).

Etilen tiocetal de la 3-metil-4-(2'Hidroxiisopropil)-2-ciclohexenona VIII.

En un matraz de tres bocas de 50 ml ( $\text{N}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ , septum) se colocaron 0.5 g (0.00193 moles) de VII en éter anhidro, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionaron 2.05 ml de MeLi (0.090 g; 0.0040 moles). Se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 1 hora, se retiró del baño de hielo y se interrumpió la reacción con agua. Después del trabajo usual, el producto crudo se volvió a tratar con MeLi de la misma forma que antes debido a la presencia

de materia prima, se mantuvo agitando durante 2 horas a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente antes de interrumpir la reacción con agua. Se trabajó de la forma usual (AcOEt) y se purificó por cpf preparativa para dar 0.44 g de VIII (94%).

ir(película): 3350 ( $\nu$  O-H); 2850-3000 ( $\nu$  C-H, alifáticos); 1650 ( $\nu$  C=C, de olefina); 1140 ( $\nu$  C-O, alcohol terciario).

rmp(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 y 1.22 (2s, 6H,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}-\text{OH} \end{matrix}$ ); 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=C); 2.0 (s, 1H, desaparece D<sub>2</sub>O); 3.3 (d, 4H, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-); 5.7 (s, 1H, -CH=C-CH<sub>3</sub>); 1.6-2.2 señal compleja.

#### Etilentiocetal de la 3-metil-4-acetil-2-ciclohexenona. IX.

Se preparó MeMgI en éter de la forma usual a partir de 5 g (0.035 moles) de MeI y 0.85 g (0.0349 moles) de Mg en aproximadamente 30 ml de Et<sub>2</sub>O.

La solución anterior de reactivo de Grignard se enfrió a 0°C en un baño de hielo bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y se agregó gota a gota una solución etérea (aproximadamente 10 ml) de 2 g (0.0077 moles) del éster tiocetal VII. Se dejó por dos horas a 0°C y por 5 horas a t.a.. Se destruyó el exceso de reactivo de Grignard agregando 20 ml de éter húmedo y posteriormente una solución de 2 ml de AcOH en 23 ml de agua (¡PRECAUCION: REACCION VIGOROSA!). Se decantó la capa etérea y la acuosa se extrajo con 3x20 ml de Et<sub>2</sub>O. Los extractos etéreos combinados se lavaron con 2x20 ml de agua y se trabajó

de la forma usual para dar 1.85 g de producto crudo que por cpf resultó ser una mezcla de materia prima, cetona IX y el alcohol VIII. Una alícuota de la mezcla anterior se separó por cpf (Hex.90-AcOEt 10,3 eluciones).

ir(película: 1720 ( $\nu$  C=O)).

rmp (CDCl<sub>3</sub>) 1.65(s, CH<sub>3</sub>-C=CH), 2.15 (s, CH<sub>3</sub>-C=O); 3.0 (t, J=4Hz, CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 3.35 (s, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-); 5.80 (s, CH<sub>3</sub>-C=CH).  
CH<sub>3</sub>

Etilen tiocetal de la 2-metil-4-isopropenil-2-ciclohexenona.XI

Se disolvieron 0.56 g(0.0023 moles) de VIII en 23 ml de piridina, se enfrió a -5°C y se agregó gota a gota 2.3 ml de POCl<sub>3</sub>, se dejó agitando a esta temperatura durante 1 hora y después se mantuvo durante 12 horas a temperatura ambiente. Se le agregó 2.5 ml de agua para destruir el exceso de POCl<sub>3</sub> y se trabajó de la forma usual (AcOEt) lavando con solución diluida de HCl para eliminar el exceso de piridina. El producto crudo se purificó a través de una pequeña columna de florisil para dar 0.422 g (82%) de XI.

ir (película: 3060 ( $\nu$  C-H); 2850-2920-2960 ( $\nu$  C-H alifático); 1650 ( $\nu$  C=C) 890 ( $\nu$  =CH<sub>2</sub>, características de metileno terminal).  
rmp (CDCl<sub>3</sub>) 1.62 y 1.72 (2s, 6H CH<sub>3</sub>-C=CH y CH<sub>3</sub>-C=CH<sub>2</sub>); 5.8(s, 1H, -CH=C-CH<sub>3</sub>); 3.35 (s, 4H, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S); 4.75 y 4.9 (2s, divididos, C=CH<sub>2</sub>); 5.8 (s, 1H, -CH=C-CH<sub>3</sub>); 1.8-2.2 señal compleja; 2.6 (t, 1H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>-CH-C).  
C

6-isopropenil-7-metil benzo-1,4-ditiano. XII.

Se agregó gota a gota aproximadamente durante 1 minuto 0.086 g de  $\text{SOCl}_2$  a una solución fría (baño de hielo) de 0.188 g de VIII en 4 ml de piridina seca. Se dejó agitando por 1 hora a  $0^\circ\text{C}$  y después por 24 horas a t.a.. Se le agregó hielo y se extrajo con AcOEt lavando con solución diluida de HCl para eliminar el exceso de piridina. Después del trabajo usual se obtuvo 0.15 g de producto crudo que se intentó purificar por cpf preparativa (hex 90-AcOEt 10). Se obtuvo solo 25 mg de un aceite amarillo impuro que parece corresponder al compuesto XII.

ir (película: 3050,1630, 900 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ )).

rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.0 (s,  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$ ); 2.28 (s,  $\text{CH}_3-\text{Ar}$ ); 3.25 (señal ancha,  $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ ); 4.90 y 5.25 (s ligeramente dividido,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ); 7.50 y 7.65 (s, 2H aromáticos).

3-Metil-4-isopropenil-2-ciclohexenona. V.

a) Método de desprotección del nitrato cérico amónico:

Se disolvieron 0.741 g (0.0032 moles) de XI en 40 ml de una solución acuosa de acetonitrilo al 75%. Se agregaron 0.327 g de  $\text{CaCO}_3$  e inmediatamente 7.1896 g (0.0131 moles) de CAN. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo después del cual se agregó una cantidad adicional (no pesada) de CAN debido a la presencia de materia prima. Después de 1

hora más a t.a., ya no existía materia prima por lo que se diluyó la reacción con agua y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ , obteniéndose después del trabajo usual y purificación en cpf preparativa (Hex92-AcOEt 8) 0.2941 g (59%) del producto V.

b) Método de desprotección con  $\text{HgCl}_2\text{-CdCO}_3$ :

Se disolvieron 0.541 g (0.00239 moles) de XI en 3.4 ml de a acetona y 5 ml de agua, se agregó 1.34 g de  $\text{HgCl}_2$  y 1.34 g de  $\text{CdCO}_3$  y se mantuvo en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 0.33 g de  $\text{HgCl}_2$  y 0.33 g de  $\text{CdCO}_3$  y se continuó agitando hasta completar 24 horas, se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  y la fase etérea se lavó con agua y con solución al 10% de KI (3 veces). Se obtuvo 0.33 g de producto crudo que se purificó por cpf preparativa (Hex90-AcOEt 10) para dar 284 mg (79%) de V.

ir(película) : 3050 ( $\nu$  =C-H de olefina); 2859-2970 ( $\nu$  C-H alifático); 1670 banda intensa ( $\nu$  C=O de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado); 1610 ( $\nu$  C=C); 890 ( $\nu$  C-H de deformación fuera del plano para  $\text{>C=CH}_2$ ).

rmp( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.80 y 1.90 (2s, 6H,  $\text{CH}_3\text{-C=C}$ ); 1.9-2.5 (señal compleja); 2.90(t, J= 4Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{C}}{\text{H}}\text{-C}$ ); 4.8(s, 1H) y 5.02 (singulete dividido, 1H) asignados a  $\text{CH}_2=\overset{\text{C}}{\text{C}}$ ; 6.0 (singulete dividido, 1H,  $\text{HC=CCH}_3$ ).

3-Metil-trans-3-vinil-4-isopropenil ciclohexanona IV.

2.5 ml de una solución 1.1 M de  $\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$  (0.32 g) en THF se diluyeron a 10 ml con THF seco y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$ , se agregó 0.26 g de CuI y la solución negra se agitó por tres minutos, se enfrió a  $-70^\circ\text{C}$  y se agregó gota a gota una solución de 0.13 g de V en aproximadamente 5 ml de THF. Después de una hora a esta temperatura, se llevó a  $0^\circ\text{C}$  y se vertió en una solución fría de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en  $\text{NH}_4\text{OH}$  (pH  $\approx$  8). Después del trabajo usual ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) se obtuvieron 0.148 g (96%) de producto crudo que corresponde a una mezcla de productos de adición 1,2 y 1,4 y materia prima. 0.275 g de la mezcla anterior (de 2 lotes como el anterior) se separaron por cpf preparativa en 3 placas de 20x20 (Hex92-AcOEt8, 3 soluciones), para dar en orden creciente de polaridad 87 mg del aducto buscado ligeramente impuro (30%), 35 mg de productos alcohólicos, supuestamente productos de adición 1,2 (12%) y 16 mg de enona recuperada. Los datos espectroscópicos de IV se obtuvieron después de una nueva purificación por cpf.

ir(película)  $\nu$ (C-H); 1725 ( $\nu$  C=O); 1649 ( $\nu$  C=C); 920 ( $\nu$  CH=CH<sub>2</sub>) y 900 ( $\nu$  C=CH<sub>2</sub>).

$\tau_{\text{mp}}(\text{CCl}_4)$   $\delta$ : 1.0 (s, CH<sub>3</sub>- $\overset{\text{C}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}$ ); 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=CH<sub>2</sub>), 4.70 y 4.90 (s anchos, 2H, C=CH<sub>2</sub>); 4.95 (d, J= 18Hz, 1H, C=C $\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{H}}}$ ); 4.97 (d, J= 10Hz, 1H, C=C $\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{H}}}$ ), 5.85 (d, d, J<sub>1</sub>= 18Hz, J<sub>2</sub>= 10Hz, 1H,  $\overset{\text{H}}{\text{H}}$  C=CH<sub>2</sub>).



3-Metil-6-(1'-hidroxietil)-2-ciclohexenona XXII.

En un matraz de 3 bocas de 100 ml se colocaron bajo atmósfera de  $N_2$  2.81 g (0.043 moles) de n-BuLi (28.7 ml de solución al 10% en hexano) en THF seco y se enfrió a  $-78^\circ C$  mediante un baño de hielo seco-acetona. Se adicionaron con a citación 4.44 g (0.043 moles) de DIA, se dejó agitando durante 10 minutos y se agregó gota a gota 4.83 g (0.043 moles) de 3-metil-2-ciclohexenona. Después de 20 minutos se agregó 1.94 g (0.044 moles) de acetaldehído a  $-78^\circ C$  por 20 minutos se mantuvo a esta temperatura, se cambió el baño de hielo seco-acetona por un baño de hielo y se agregó en una porción 3 ml de AcOH en éter. Se diluyó con agua, se evaporó el THF en el rotavapor y se trabajó de la forma usual (éter) obteniéndose 3.36 g (61%) de producto después de purificación por cromatografía en placa.

ir(película): 3400 ( $\nu O-H$ ); 3005 ( $\nu=C-H$ ); 2850-2950 ( $\nu C-H$  de alifáticos); 1650 ( $\nu C=O$  de cetona  $\alpha, \beta$  =insaturada).  
 rmp ( $CDCl_3$ ): 1.18 (d, J= 6Hz, 3H,  $CH_3-CH-OH$ ); 1.98 (d, J= 2Hz, 3H,  $CH_3-C=CH$ ); 3.5(s, 1H, desaparece con  $D_2O$ , O-H); 4.02 (m, 1H,  $CH-OH$ ); 5.8 (s dividido, 1H,  $H_C=CH_3$ ).

3-etil-6-etiliden-2-ciclohexen-1-ona. XXI.

Se activaron 0.75 g de  $Al_2O_3$  Fluka 507C a  $100^\circ C$  y 2 mm Hg

por 3 horas, se dejó enfriar y se agregaron a un matraz de 50 ml que contenía una solución de 0.90 g (0.58 mmoles) del alcohol en 2 ml de THF seco. Se dejó agitando a 60°C en un baño de aceite por 5 horas, se filtró, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por columna (silica gel) obteniéndose 0.065 g (82%) del producto de deshidratación.

ir(película): 3050 ( $\nu$ C-H); 2850-2950 ( $\nu$ C-H); 1675 ( $\nu$ C=O, de cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada); 1625-1645( $\nu$ C=C de olefina).

rmp(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 1.80 (d, dividido, J= 8Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-C=C-CH<sub>2</sub>-); 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=CH); 2.35 y 2.6 (sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, J= 6Hz, =C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C=); 5.88 (c, J= 2Hz, 1H, CH<sub>3</sub>-C=CHC=O); 6.65(c, J= 7Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH=C).

#### 6-Hidroximetilen-3-metil-2-ciclohexenona, XXIII.

A una suspensión de 0.7392 g de dispersión de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, en 6.4 ml de éter se le agregó 0.5 ml de ETOH a 0°C y se le fue adicionando lentamente una solución de 0.5 g (0.00454 moles) de 3-metil-2-ciclohexenona en 0.0532 g (0.0068 moles) de formiato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo por 4 horas y se dejó agitando por 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le agregó agua (!PRECAUCION!) se lavó la fase acuosa con 8.5 ml de éter, y se aciduló con HCl 6N a pH de 2 a 3. Se trabajó de la forma usual (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 0.4043 g (64%) de un a-

ceite amarillo viscoso que da prueba positiva (verde) con  $\text{FeCl}_3$ .

ir(película): 3400 ( $\nu\text{O-H}$ ); 2850-2950 ( $\nu\text{C-H}$  de alcano y olefina); 1680- 1720 (banda ancha ( $\nu\text{C=O}$  y  $\text{C=C}$ )).

#### 1-Bromo-4-metil-3-penteno. XXIV.

Se siguió la técnica descrita en la literatura<sup>21</sup>. Se agregó a temperatura ambiente 5 g (0.059 moles) de metil ciclo propil cetona a una solución etérea de 7.1 g (0.059 moles) de  $\text{MeMgBr}$  (20 ml de solución 3M ) y se dejó agitando durante 3 horas. Se agregó 15 ml de agua y se dejó agitando por 1 hora más y se aciduló con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 20% para disolver las sales de magnesio. Se separó la capa etérea y la acuosa se extrajo de nuevo con éter. Después del trabajo usual se obtuvo 5.23 g de producto crudo (88% de rendimiento) que destiló a  $98-100^\circ\text{C}$  /584 mm Hg. El dimetil ciclopropil carbinol así obtenido se caracterizó solo por su espectro de ir que muestra la banda típica de OH en 3500 y la ausencia del grupo  $\text{C=O}$ .

A una solución de 2.06 g del dimetilciclopropil carbinol en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le agregó gota a gota 4.5 g de una solución acuosa de HBr al 48%. Se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 hora, se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con hexano. Las fases orgánicas combinadas se la-

varon con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente obteniéndose 3.35 g de producto crudo (63% de rendimiento) p.e.  $100^\circ\text{C}/104$  mm Hg.  
 rmp:  $\delta$ : 1.62(s, 3H) y 1.71(s, 3H) para los dos metilos vinílicos; 2.46(c, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $\text{C}=\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2$ ); 3.2(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Br}$ ); 5.1(m, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ).

3-Metil-3-(4'metil-3'-pentenil)-6-etiliden ciclohexanona.

XXVI y 1,12-bisaboladien-3-ona. XIX.

En un matraz de tres bocas ( $\text{N}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ , refrigerante) se colocaron 0.071 g (0.00292 moles) de Mg en 3 ml de THF ( $\text{AlLiH}_4$ ) y un cristal de  $\text{I}_2$ . Se agregó 0.478 g (0.00293 moles) de 1-Bromo-4-metil-3-penteno en un período de 20 minutos y se puso a reflujo durante una hora hasta disolución completa del Mg. El reactivo de Grignard así preparado se diluyó con 3 ml de THF. Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , y se agregó 0.028 g de  $\text{CuI}$  (0.00146 moles) seguidos de la adición de una solución de 0.20 g (0.0014 moles) de XXI en THF. Se mantuvo la agitación por tres horas después de las cuales se adicionó una solución de  $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$  y se trabajó en la forma usual ( $\text{CHCl}_3$ ) obteniéndose 0.262 g (81%) de producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en placa preparativa (AcOEt 7- Hex 93) separándose dos productos: 0.097 g (30%) de XXVI (Compuesto A) y 0.0807 g (25%) de XIX (Compuesto B).

## COMPUESTO A.

ir(película): 1670 y 1620 ( $\nu$ C=O carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado).

rmp(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 1.0(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.68 y 1.71(2s, 6H,

$\text{CH}_3$ ); 2.2 (s, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>-C-); 5.1 (m, 1H, CH=C);

6.7 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C).

## COMPUESTO B.

ir(película): 1670 y 1640 ( $\nu$ C=O, carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado).

rmp(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 0.95 y 0.78 (d, J= 6Hz, CH<sub>3a</sub>); 1.60(s, 3H,

CH<sub>3b</sub>); 1.68(s, 3H, CH<sub>3c</sub>); 1.93(s, 3H, CH<sub>3d</sub>); 5.10(m, 1H, H<sub>f</sub>) y

5.72(s, dividido, 1H, H<sub>g</sub>).

## CONCLUSIONES.

- 1.- Se reporta una nueva síntesis de la ciclohexenona IV, intermediario potencialmente útil para la síntesis de sesquiterpenos de la familia del elemano.
- 2.- Con la nueva preparación de IV este trabajo constituye una síntesis total formal de la  $\beta$ -elemenona.
- 3.- La brevedad de esta síntesis (5 pasos) representa una mejora significativa sobre la síntesis previamente descrita para este compuesto (10 pasos a partir de materia prima más difícilmente disponible comparada con el éster de Hagemann que fue nuestra materia prima).
- 4.- Se discute la espectroscopía de los intermediarios, así como la de algunos subproductos observados durante el desarrollo de la síntesis.
- 5.- Se reporta la síntesis del sesquiterpeno 1,12-bisaboladien-3-ona utilizando el método del enolato cinético.
- 6.- Este nuevo ejemplo sumado a los previamente reportados de nuestro laboratorio, representan una prueba más de la eficacia y conveniencia de este método.
- 7.- Se sugiere que la liberación de tensiones en las dienas cruzadas cíclicas durante la adición del cuprato, es un factor más importante que el estérico para controlar la quimioselectividad de esta reacción.

## BIBLIOGRAFIA

1. I. Ognajlov, V. Abrout, M. Horak y F. Sorn. Collection Czechoslov. Chem. Commun. 24, 2371 (1959).
2. G. Ohloff. Angew. Chem. 71, 162 (1959).
3. P. A. Grieco, G. Majetich y N. Nishizawa. J. Org. Chem. 42, 2327 (1977).
4. John ApSimon. The Total Synthesis of Natural Products. 2, 265 John Wiley & Sons. (1973).
5. Tse-Lok Ho. & T. W. Hall. Synth. Commun. 12, 97 (1982).
6. Este trabajo fue presentado por Luis Angel Maldonado y Olivia Soria en el XV Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada en Acapulco, Gro. (Oct. 1979). Ver Rev. Soc. Quím. Méx. 24, 226 (1980) resumen 14. L. A. Maldonado, O. Soria Synth. Commun. 12, 1093 (1983).
7. F. E. Ziegler, G. R. Reid, W. L. Studt, and P. A. Wenden. J. Org. Chem. 1991 (1977).
8. P. M. WEGW, R. D. Clark y C. H. Heathcock. J. Org. Chem. 41, 3144 (1976).
9. L. I. Smith and F. G. Roualt. J. Am. Chem. Soc. 65, 631 (1943).
10. J. F. McOmie (editor). Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Publishing Corporation (1973).
11. V. Schubert, Synthesis 364 (1978).
12. J. March. "Advanced Organic Chemistry" pág. 738, McGraw Hill Kogakusha (1968).
13. Este trabajo fue presentado por José Antonio Noguez y Héctor Torres en el XIV Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada Monterrey, N. L. (Oct. 1979). Ver Rev. Soc. Quím. Méx. 23, 318 (1979). Resumen 193.

14. W. S. Allen, S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc. 77, 1028 (1955).
15. D. J. Cram, M. Cordon. J. Am. Chem. Soc. 77, 1810 (1955).
16. T. L. Ho, H. C. Wong. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 791 (1972).
17. P. W. Wege, R. D. Clarck, C. H. Heathcock. J. Org. Chem. 41, 3144 (1976).  
D. W. Braltesani, C. H. Heathcock. J. Org. Chem. 40, 2165 (1975).
18. Oee Sook Park, Y. Grillasca, G. A. Garcia y L. A. Maldonado.  
Synth. Commun. 7, 345 (1977).
19. S. A. Ferriño. "Nuevas Aplicaciones del Método del Enolato Cinético para la Síntesis de Terpenoides". Tesis de maestría. UNAM (1980).
20. G. William, Dauben y D. J. Hart. J. Am. Chem. Soc. 99, 7307 (1977).
21. F. Medina y A. Manjarrez, Tetrahedron, 20, 1807 (1964).
22. Bohlmann F., Christa Zdero y S. Schoneuess, Chem. Ber. 3366 (1976).