

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"Síntesis de intermediarios útiles en la
preparación de Prostaglandinas modificadas "

(TESIS)



RICARDO MORA ESTRELLA

QUIMICO

Año 1988



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.

Jurado asignado según el tema:

Presidente: Dra. Martha Albores Velasco

V o c a l : Dr. Angel Guzmán Sánchez

Secretario: Dr. Mauro Cruz Morales

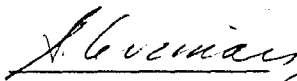
1er. Suplente: Dr. Manuel Jiménez Estrada

2do. Suplente: M. en C. Fernando León Cedeño

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Investigación Básica 2 de la
División de Investigación de SYNTEX, S.A. de C.V.

Asesor del Tema: Dr. Angel Guzmán Sánchez



Supervisor Técnico: Q. Humberto Carpio Aldana



Sustentante: Ricardo Mora Estrella



INDICE

ABREVIATURAS	4
INTRODUCCION	6
ANTECEDENTES	7
DISCUSION Y RESULTADOS	13
PARTE EXPERIMENTAL	46
CONCLUSIONES	68
BIBLIOGRAFIA	70

ABREVIATURAS

PG:	Prostaglandinas
THF:	Tetrahidrofurano
DMF:	Dimetilformamida
H:	Hexano
AcOEt:	Acetato de etilo
Ac.OH:	Acido acético glacial
APTS:	Acido para toluen sulfónico
T.A.:	Temperatura ambiente
F.A.:	Fase acuosa
a.c.:	Acuoso
p/p.	Peso en peso
v/v:	Volumen en volumen
p.f.:	Punto de fusión
p.eb.:	Punto de ebullición
l:	Litros
ø:	Diámetro
c.c.f.:	Cromatografía en capa fina
c.c.:	Cromatografía en columna
ir	Infrarrojo
f.	Fuerte
fa:	Fuerte y ancha
ma:	Mediana y ancha
da:	Débil y ancha
m:	Mediana
d:	Débil
a:	Ancha
st:	Sobretono
h:	Hombro
sat.:	Saturado
insat:	Insaturado
uv:	Ultravioleta
rmn:	Resonancia magnética nuclear (protónica)

s:	Singulete
d:	Doblete
dd:	Doble doblete
dt:	Doble triplete
dc:	Doble cuarteto
t:	Triplete
c:	Cuarteto
m:	Multiplete
E.M.:	Espectrometria de masas
M ⁺ :	Ión molecular
m/q:	Relación masa-carga
P.B.:	Pico base
P.M.:	Peso molecular
0:	0C

INTRODUCCION

Las prostaglandinas (PG) son un grupo de compuestos químicos que presentan diversos efectos fisiológicos en una variedad de tejidos de mamíferos. El descubrimiento de que las PG actúan como potentes agentes farmacéuticos ha motivado una serie muy amplia de investigaciones en síntesis orgánica, farmacología y medicina clínica.

A pesar de que las PG exhiben una actividad biológica a baja concentración, la obtención de materia prima de fuentes naturales resulta ser muy cara e insuficiente para el número de investigaciones de las cuales han sido objeto. Así pues, el químico orgánico ha desarrollado diversas rutas de síntesis para la preparación de PG modificadas, en las cuales se deben de controlar la estereoquímica y la inserción específica de diferentes grupos funcionales, encontrándose que estas PG sintéticas, presentan mayor actividad biológica que las naturales.

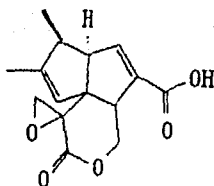
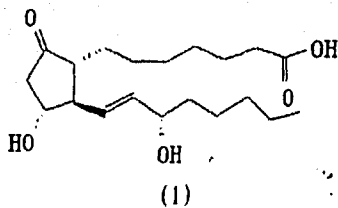
El presente trabajo tuvo como objeto el sintetizar intermediarios útiles en la preparación de PG modificadas y de productos en los que se encuentre involucrado un anillo de ciclopentano. La importancia de los intermediarios radica en que son las piezas clave durante una determinada ruta sintética, además de servir como materia prima para la síntesis de una amplia variedad de productos naturales del ciclopentano. Adicionalmente, se buscó que su síntesis se pudiera realizar en pocos pasos, con reactivos baratos y accesibles y con una estereoquímica controlada.

ANTECEDENTES

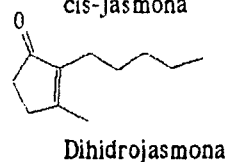
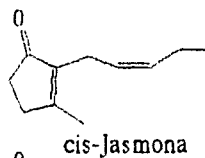
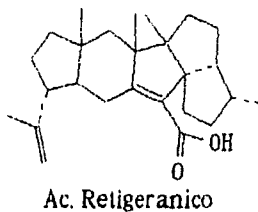
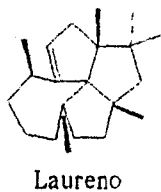
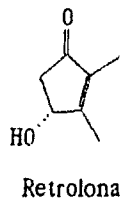
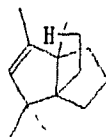
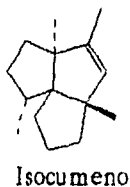
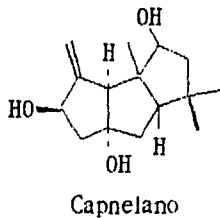
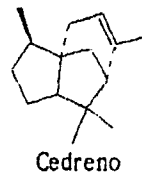
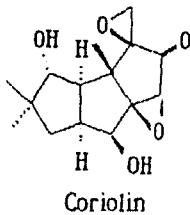
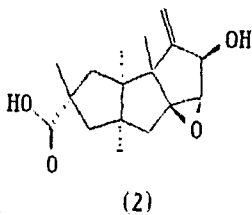
Fue al principio de los años sesenta donde comenzaron a conocerse algunos ciclopentanoides y particularmente ciertos ciclopentanoides policondensados naturales¹. La identidad de la PGE_2 (1)* y la elucidación de la estructura del ácido hirsútico (2) como un terpeno de tres anillos de cinco miembros fusionados, inicio la revelación de una variedad de productos naturales del ciclopentano (esquema # 1).

Las prostaglandinas naturales, son una familia de sustancias nominalmente descritas como derivados oxidados del ácido prostanoico (figura 4 del esquema # 2), caracterizados por un anillo de cinco miembros con dos cadenas laterales que contienen, en total, veinte átomos de carbono⁴. Su ocurrencia ubicua, su amplio intervalo de efectos biológicos y su gran potencia, han estimulado la investigación de estos materiales naturales; en un mayor esfuerzo sintético se ha derivado la búsqueda hacia análogos más selectivos en su acción y con un efecto biológico más duradero, que las rápidamente metabolizadas prostaglandinas naturales. La acción biológica de las prostaglandinas fue reportada en los años treinta cuando se demostró que un constituyente del plasma seminal tenía las propiedades de disminuir la presión sanguínea y de estimular el músculo liso.

* la cifra entre parentesis, se refiere a las figuras dentro de los esquemas.

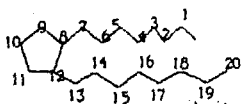


Pentalenolactona

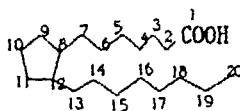


Sin embargo, no fue sino hasta 1962 que el primer aislamiento, purificación e identificación estructural de una prostaglandina natural, llamada así por von Euler por ser un derivado de la glándula próstata¹⁰, fue informada por el bioquímico suizo Bergström y sus colegas¹¹.

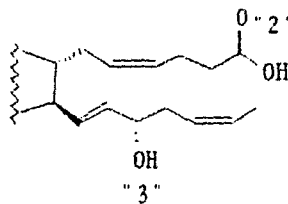
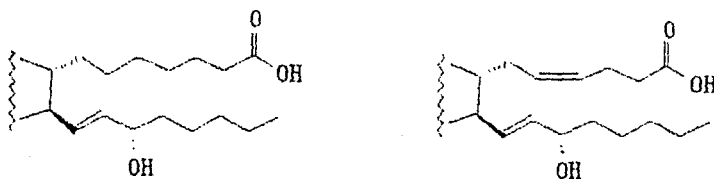
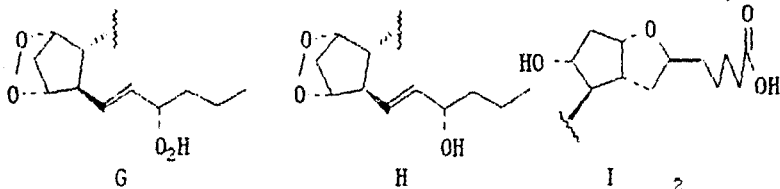
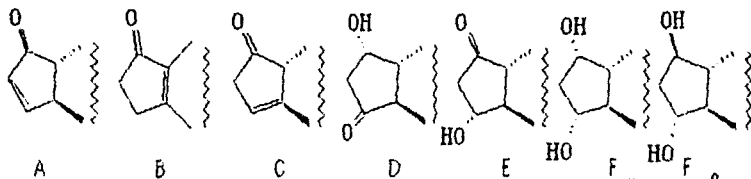
La novedosa estructura de la molécula de la prostaglandina ha atraído la atención de muchos químicos orgánicos sintéticos. Las dificultades inherentes en la síntesis de compuestos que presentan problemas estereoquímicos requiere de cambios de dirección e inventiva, mientras que la posibilidad de sintetizar nuevos compuestos con una actividad biológica más selectiva que las prostaglandinas naturales abre nuevas áreas de aplicación práctica en la medicina humana y la veterinaria⁵. La semisistemática nomenclatura de los compuestos naturales está basada sobre el hidrocarburo prostano (3) y el correspondiente monocarboxílico: ácido prostanóico (4), donde su estereoquímica se observa en las posiciones 8 y 12 del segundo esquema. Las prostaglandinas de ocurrencia natural están clasificadas en familias, cada una designada por diferente letra, de la A a la H, que indica una diferencia en la naturaleza del anillo de cinco miembros. El número subíndice de la nomenclatura se refiere en cada caso al número de dobles enlaces en las cadenas laterales. Es deseable comercialmente que una síntesis sea adaptable y que las prostaglandinas primarias y análogos de un intermediario común, se puedan obtener con grandes rendimientos⁹, sin embargo, dos de los problemas mayores encontrados en la síntesis de las prostaglandinas son la estereoquímica y la sensibilidad de los grupos funcionales presentes en estas moléculas, lo que dificultó su comercialización y su rendimiento.



Prostano (3)



Ac. Prostanico (4)



Esquema # 2

Virtualmente, todos los tejidos animales contienen cualquier analogo de prostaglandina⁶, pero al parecer, en la mayoría de las veces, las prostaglandinas no son almacenadas como tales⁷; se forman muy rapidamente de su precursor ácido graso insaturado en respuesta a un variedad de estímulos. En contraste, un coral del Caribe, *Plexaura homonalla*, contiene vastas cantidades de la prostaglandina A, de al menos el 15% de su peso seco⁸, al punto de haber sido una fuente importante de material de partida para la síntesis de prostaglandinas para uso clínico

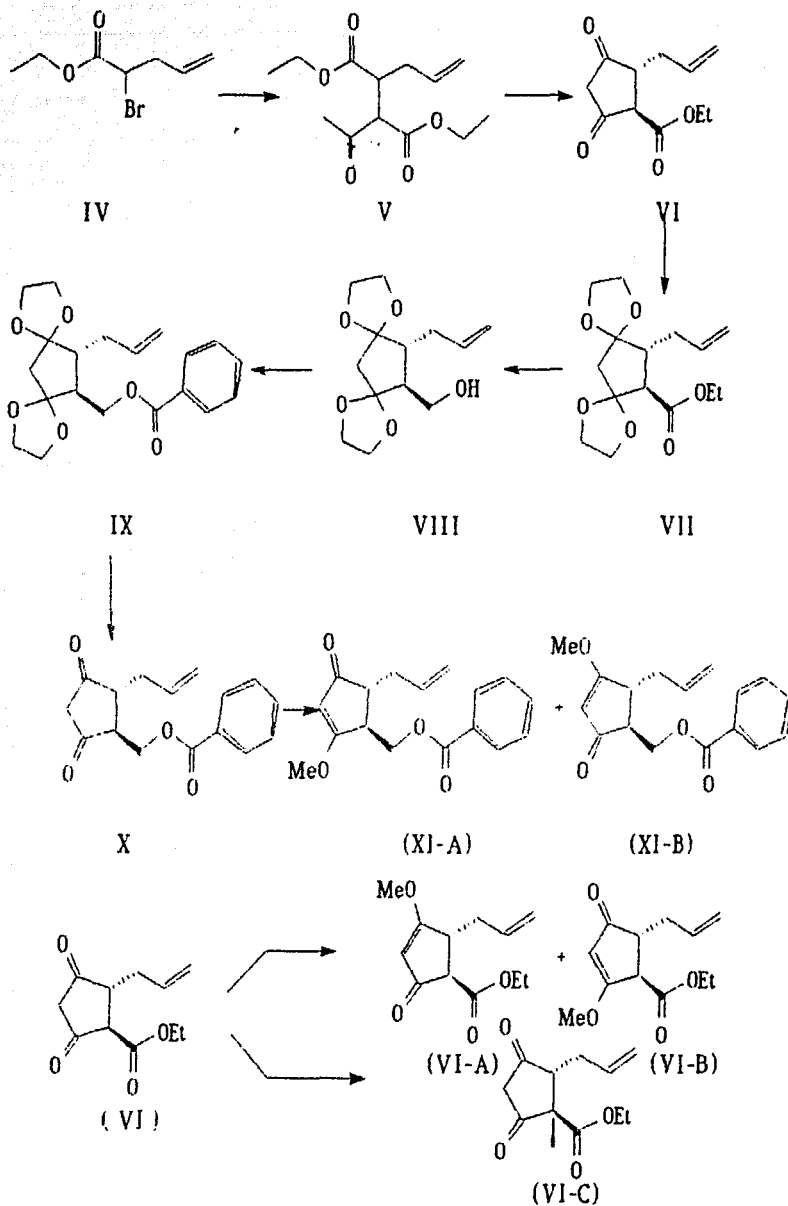
La importancia y la dificultad en la síntesis de prostaglandinas radica en el uso estratégico de grupos protectores y desprotectores y de funcionalidad latente, así como el uso de grupos cercanos para influir o establecer los centros quirales en otra parte de la molécula es en lo que radica, en general la síntesis de prostanoides puede ser dividida en tres grandes categorías

(i) La síntesis en la cual el anillo de ciclopentano se forma de un precursor acíclico

(ii) La síntesis que comienza a partir de precursores que contiene un núcleo de ciclopentano preformado

(iii) La síntesis en la cual se usa un sistema bicíclico para introducir un elemento adicional de control estereoquímico.

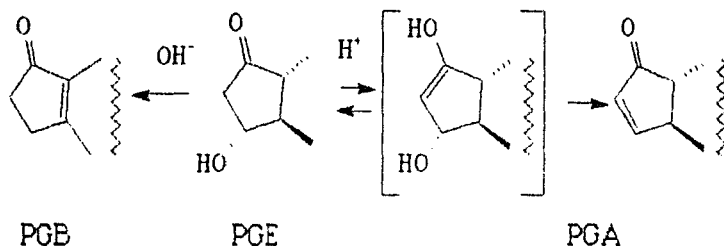
De ellas, las dos primeras se caracterizan por la dificultad de controlar la estereoquímica y por los problemas de protección selectiva que presentan, así como por su manipulación^{10,11}.



Esquema # 3: Ruta de síntesis y reac. de metilación.

DISCUSION Y RESULTADOS

Las prostaglandinas del tipo E (PGE), son las hormonas mas activas y ubicuas de su especie¹², por lo que se han sintetizado análogos específicos de la PGE₁ por diferentes rutas^{12,13} a fin de someterlas a estudios de actividad biológica e inclusive, hasta llegar a pruebas clinicas^{14,15}. Sin embargo, la utilidad terapeutica de las PGE esta comprometida, ya que es sabido que el grupo β -cetol es extremadamente sensible a la deshidratación en soluciones acidas dando PGA las cuales, bajo condiciones alcalinas, se isomeriza a PGB con perdida de la actividad biológica¹⁶. (ver esquema 4)



Esquema * 4

Esta inestabilidad de las PGE ha dificultado severamente el desarrollo de presentaciones, particularmente las preparaciones acuosas, convirtiéndose así en un desafío sustancial para químicos y farmacólogos. La deshidratación e isomerización de las PGE han sido objeto de estudios cuantitativos¹⁷ y cinéticos^{16,18,19} y de intentos por mejorar la inestabilidad química de las PGE através del uso de aditivos farmacéuticos. Tal es el caso del ion bisulfito²⁰ y de la inclusión a la complejación con β -ciclodextrinas metiladas para

retardar las velocidades de deshidratación e isomerización de las PGE_2 y PGA_2 .^{16,21} Por otra parte, se han sintetizado analogos de las PGE que puedan ofrecer una mayor actividad biológica al estar protegidas contra la deshidratación de la β -hidróxicetona. Tal es el caso de la síntesis de PG metiladas en el anillo, como la 8-MePGC₂²² (5), que es una substancia que está estructuralmente protegida contra la transformación a la serie de las PGB_2 . Sin embargo, ésta mostró menor actividad biológica que la misma PGC_2 en pruebas de estímulo en la contracción del músculo liso; el mismo grupo de Corey²³ informó que la síntesis de la 12-MePGA₂ (6) la cual mostró ser inactiva para bajar la presión sanguínea en perros y para inhibir la secreción de ácido gástrico en ratas

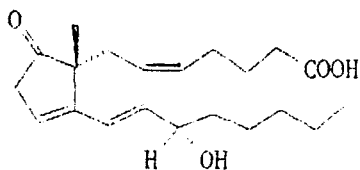


fig. 5

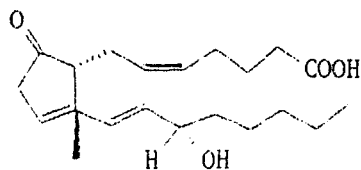


fig. 6

Por su parte Grieco²⁴ y colaboradores sintetizaron la 12-MePGF₂ y la 12-MePGE₂ pero no se hace mención de su actividad biológica.

En otro intento por superar este problema se han sintetizado PG que poseen dos metilos geminales en C-10, de la numeración de PG. Plantema²⁵ y colaboradores prepararon la 10,10-dimetilPGF₂ y la 10,10-dimetilPGE₂, de las cuales ninguna mostró alguna actividad interesante *in vitro* ni en las pruebas de útero de rata. Este mismo grupo efectuó la síntesis total de la 10,10-dimetilPGF_{1 α} , PGF_{1 β} y sus epimeros 11-epiPGF_{1 β} metil ester y en C-15, con los mismos

para obtener un intermediario que además de estar protegido contra la deshidratación, se obtuviera de sustratos accesibles y de bajo costo, que involucraran un menor número de pasos y con una estereoquímica adecuada. En este sentido, Bongini³² y colaboradores informaron de una secuencia sintética estereoselectiva para la preparación de un precursor de las PG convenientemente funcionalizado, a partir de la inducción de la ciclización de un γ -ceto-éster, que da directamente la ciclopentanona funcionalizada, con la estereoquímica deseada para las cadenas en el anillo de ciclopentano.

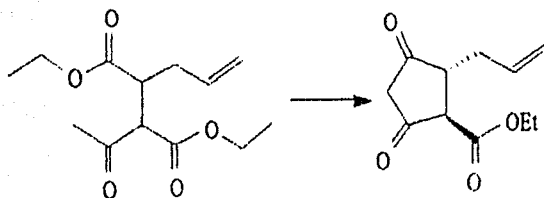
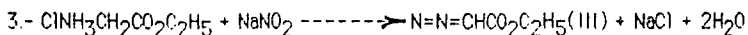
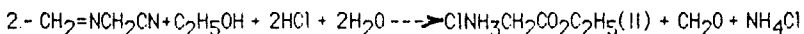
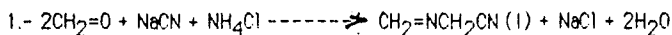


fig. * 9

Esta síntesis parece tener una aplicabilidad general ya que el sustituyente en un lado de la cadena es opcional y los sustratos de partida son accesibles y de bajo costo. A pesar de que esta metodología a través de la ciclopentanodiona ha recibido poca atención, resulta para nosotros un sustrato conveniente para someterlo a reacciones de metilación con el objeto de obtener dos metilos geminales entre los carbonilos del anillo, y que esté protegido contra la deshidratación; tiene además la ventaja de poder convertirse en pocos pasos en un análogo de cualquier prostaglandina de ocurrencia natural, pues los sustituyentes están en el anillo convenientemente funcionalizados y con la estereoquímica apropiada. La síntesis del ester etílico del

clorhidrato de glicina (II) es accesible comercialmente, aunque de importación difícil, sin embargo, se puede obtener en dos pasos con reactivos de bajo costo y accesibles (ver ecs 1 y 2).



En el primer paso³³ la formalina se mezcla con NH_4Cl y se adiciona a 0° la mitad de la disolución de NaCN ; se adiciona simultaneamente una disolución de AcOH glacial con la otra mitad de la disolución de NaCN en un lapso de 3 Hrs.; de ellos se obtuvieron 250g (37.26%) del Metilnaminoacetónitrilo (I), cuyo $\text{p.f.} = 125-6^\circ$ contra el 61-71% y $\text{p.f.} = 129^\circ$ informado³³ Como se observa, el rendimiento del producto obtenido es casi la mitad del informado y sin embargo, los p.f. son muy similares, lo que consideramos suficiente para someterlo a la siguiente reacción. Este metilnaminoacetónitrilo (I) es convertido por reflujo en el ester etílico del clorhidrato de glicina³⁴ (II) (ver ec. 2), con una mezcla de etanol absoluto saturado con HCl gas y etanol del 96%, el cual proporciona la cantidad suficiente de agua para la hidrólisis. La disolución caliente se filtra del cloruro de amonio; al enfriarse, el filtrado del ester etílico del clorhidrato de glicina se forman agujas blancas en un 71.7% con $\text{p.f.} = 139-40^\circ$ contra el 87-90% y un $\text{p.f.} = 142-3^\circ$ informado³⁴. Como se observa, el rendimiento obtenido es bueno y el p.f. encontrado es muy similar al informado lo que es suficiente para su caracterización.

Para la preparación del diazoacetato de etilo³⁵ (III) (ver ec. 3) se agita el ester etílico del clorhidrato de glicina (II) con una mezcla de

agua y cloruro de metileno, con burbujeo de nitrógeno a -5° , a la que se adiciona una disolución fría de nitrito de sodio seguido por ácido sulfúrico dil. El diazoacetato de etilo se extrae del cloruro de metileno eliminándose el ácido remanente, obteniéndose como un aceite amarillo con un rendimiento del 915% contra el 79-88% informado³⁴, se caracteriza por sus constantes espectroscópicas. La espectroscopia de absorción en el infrarrojo muestra dos bandas de intensidad fuerte, una en 2100 cm^{-1} , asignada para el diazoacetato y otra en 1685 cm^{-1} , para la señal de estiramiento del carbonilo del grupo carboxilo; las señales complementarias en 1400h , 1375f , 1350f y 1335h cm^{-1} se observan para todas las diazocetonas y diazoesteres³⁶, las cuales no son de mucha utilidad para el diagnóstico. El espectro de rnm exhibe un singulete en 471 ppm, correspondiente al protón adyacente al grupo diazo; también muestra un cuarteto a 4.21 ppm que integra para dos protones, correspondientes al metileno del ester etílico y a un triplete en 1.21 ppm que integra para tres protones correspondientes al metilo del ester etílico.

El diazoacetato de etilo (III) se hace reaccionar con un exceso de bromuro de alilo con Cu^0 como catalizador, formandose el etil-2-bromo-4-pentenoato (IV) (ver fig.10), en vez del ciclopropano³⁷ (ver fig.11)

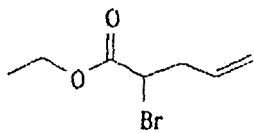


Fig. • 10

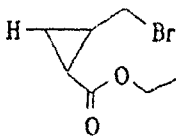
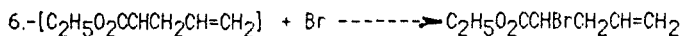
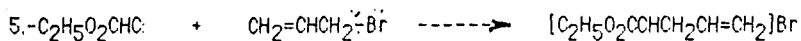
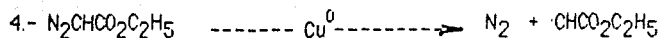


Fig. • 11

Un posible mecanismo que sugiere Phillips³⁷ para la formación del etil-2-bromo-4-pentenoato (IV) se muestra en las ecs 4-6:



En la ec. 4, el Cu^0 genera el carbetoxicarbeno que es de gran reactividad, el cual efectúa un ataque nucleofílico al doble enlace (ec. 5) con la subsecuente eliminación del halógeno, que es captado inmediatamente por el ión carbonio para dar el producto observado. Las ecs. 4 a 6 pueden resumirse en un mecanismo cíclico del tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, donde las ecs 5 y 6 se concertan en una sola (ver esquema # 5).



Esquema # 5

Por otra parte Gustsche y Hillman³⁷ sugirieron que un mecanismo igualmente plausible es el ataque del ion carbetoxicarbeno en el átomo de carbono que soporta al halógeno con subsecuente transposición para dar el 2-bromo-4-pentenoato de etilo (IV). Aunque ambos mecanismos tienen aparentemente la misma factibilidad, la preferencia por alguno de ellos requiere de mayores estudios.

El 2-bromo-4-pentenoato de etilo (IV) se obtuvo con un 64% de rendimiento, por destilación fraccionada a presión reducida con un p.eb.=86-87° a 18 mm. Hg, contra el 70% de rendimiento informado³⁷, con las siguientes constantes espectroscópicas: el compuesto muestra un máximo de absorción en el ultravioleta en 207.5 nm (ϵ : 1288); en el

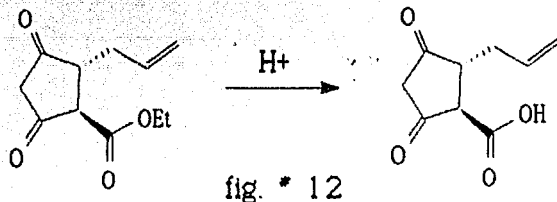
espectro de ir se tiene una banda fuerte a 1735 cm^{-1} correspondiente al α -haloéster o al grupo carbonilo, una banda mediana a 1150 cm^{-1} correspondiente a la vibración entre C-O-C y bandas a 1642, 993 y 930 cm^{-1} correspondientes al grupo alilo terminal³⁷. En el espectro de rmn se encontró un multiplete de 5.6-6.1 ppm que integra para un protón, un doblete de 3Hz centrado a 5.2 ppm integra para un protón y un singulete a 5.1 ppm que integra para otro protón (estas tres señales en conjunto caracterizan al grupo alqueno en el vinilo terminal); un cuarteto centrado a 4.25 ppm que integra para dos protones evidencia el metileno del éster etílico; a 4.20 ppm tenemos centrado un triplete que integra para un protón, lo cual evidencia al protón que se encuentra en el carbono que soporta al halógeno; a 2.80 ppm está centrado un multiplete que integra para dos protones correspondientes a la base del grupo alílico terminal; y por último, a 1.30 ppm tenemos un triplete que integra para tres protones asignados al metilo del éster etílico.

La alquilación del acetoacetato de etilo con el sustrato 2-bromo-4-pentenoato de etilo (IV) en DMF e NaH como base, proporcionó el precursor acíclico (V) en un 54.4% de rendimiento de la destilación fraccionada a presión reducida, con un $p_{\text{eb}} = 90-98^{\circ}$ a 0.2 mm de Hg, contra el 50% de rendimiento informado³² en el cual emplearon como base el K_2CO_3 ³⁸ obteniendo, como se observa, casi el mismo resultado. El 3,4-di-etoxicarbonil-hept-6-en-2-ona (V) se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros³², y se observó su inestabilidad en el medio ambiente, por lo que debe conservarse bajo atmósfera de N_2 y en refrigeración. El precursor acíclico (V) fue caracterizado por sus constantes espectroscópicas: el

compuesto tiene un máximo de absorción en el uv a 229.5 nm (ϵ :946); el espectro de ir tiene dos bandas muy intensas, una a 1715 cm^{-1} , correspondiente al ester etílico, y la otra a 1735 cm^{-1} , asignada para la forma enólica del β -ceto-ester; una banda mediana a 1025 cm^{-1} nos indica la presencia de la metil-cetona, donde también se observan las bandas del alilo terminal. El espectro de rmn muestra las señales del alqueno pertenecientes al alilo terminal; en 4.15 ppm se tienen traslapados dos cuartetos que integran para cuatro protones pertenecientes a los dos metilenos del γ -di-etoxicarbonil; en 3.85 ppm tenemos un doblete que integra para un protón correspondiente al C-3, debido a que por ser un protón α al grupo ceto-ester, sufre un desplazamiento a campo más bajo y el doblete se deriva de estar acoplado con el protón del carbono adyacente; centrado a 3.30 ppm se tiene un multiplete que integra para un protón el cual ha sido asignado para el correspondiente al C-4, en 2.4 ppm se observa un multiplete que integra para dos protones pertenecientes a la base del alilo; en 1.28 ppm se tienen dos triplete traslapados que integran para seis protones los cuales corresponden a los metilos del γ -di-etoxicarbonil; el espectro de masas muestra el ión molecular a 256 unidades de masa; compatible con el peso molecular requerido

El tratamiento del 3,4-di-etoxicarbonil-hept-6-en-2-ona (V) con tres equivalentes de LDA en THF a T.A. por dos Hrs., seguido por acidulación con HCl_{ac} a -15° , se obtiene la ciclopentanodiona (VI) en 95.6% de rendimiento (ver esquema # 3). Es importante aclarar que la cantidad de ácido adicionada debe ser la necesaria para liberar la β -dicetona, ya que si se encuentra en exceso el ester etílico se

hidroliza dando el correspondiente ácido (ver fig. 12), que es un producto cristalino un poco más polar que el producto deseado.



Otro factor importante observado en esta síntesis es que la cantidad del producto extraído de la fase etérea depende del pH en que se encuentre la fase acuosa; el máximo de extracción se obtuvo a pH=3; por abajo de éste el ester etílico se comienza a hidrolizar, el rendimiento disminuye considerablemente y la purificación se dificulta.

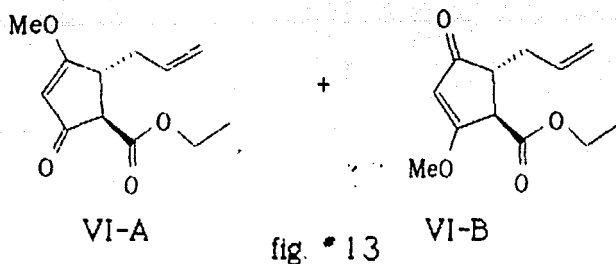
La estructura del 2 α -alil-4 β -etoxicarbonil-1,3-ciclopentandiona (VI) fue asignada según sus propiedades espectroscópicas ya que la $J_{2-4} = 2.5$ Hz coincide con la configuración trans de los dos lados de la cadena³⁹, la cual es termodinámicamente más estable¹². En el espectro de uv el compuesto muestra un máximo a 249.5 nm (ϵ 1293.5); en el espectro de ir se observa una banda fuerte a 1730 cm^{-1} correspondiente al β -ceto-ester, una banda fuerte característica de una cetona α -insaturada a 1685 cm^{-1} y una banda fuerte y ancha de la forma enólica de la β -dicetona a 1590 cm^{-1} , lo que indica que el compuesto exhibe una tendencia a enolizarse con una débil quelación, ya que la banda del grupo carbonilo y la de absorción del hidroxilo permanecen, indicándonos una débil quelación del hidrógeno, lo cual además es una tendencia muy marcada en los anillos de cinco

miembros⁴⁰. El espectro de rmn indica que la molecula se encuentra enolizada bajo las condiciones en las que se determino la muestra, ya que a 8.6 ppm se tiene un singulete ancho que integra para un proton ácido, debido a que es intercambiable con agua deuterada; este proton se asigno para la forma enólica de la β -dicetona; esta conjetura se corrobora debido a la presencia del singulete en 5.25 ppm que integra para un proton, el cual tambien es intercambiable con agua deuterada. Por su posición y por ser un proton ácido, esta señal nos evidencia que los protones en C-2 son los que participan en el tautomerismo protónico con la β -dicetona, el cual puede ser favorecido debido a la presencia de trazas del ácido, producto de la hidrólisis del ester, el cual es difícil de eliminar durante la purificación por la pequeña diferencia de r_f entre el ester etílico en (VI) y el ácido (ver fig 12). Por ello, los espectros de ir y rmn se determinaron bajo condiciones ligeramente acidas.

Las señales en el espectro, que nos caracterizan al sustituyente alílico, permanecen casi inalteradas con respecto a su precursor acíclico. El cuarteto centrado en 4.15 ppm y el triplete en 1.28 ppm integran para dos y tres protones respectivamente y corresponden al grupo etoxicarbonil que se encuentra como sustituyente, formando parte del anillo de la ciclopentanodiona; además, guarda una configuración trans respecto al sustituyente alílico, ya que las señales de los protones en el anillo que soportan a los sustituyentes como se mencionó anteriormente, da una idea de la estereoquímica que guardan; el doblete centrado a 3.31 ppm que integra para un proton tiene una $J = 2.5$ Hz, el cual está de acuerdo con la configuración trans entre los

sustituyentes³⁹, este protón se asignó al correspondiente al C-4 que cual además da un indicio de que el tautomerismo está dirigido a la β -dicetona en vez del también probable equilibrio β -ceto-éster; por último, el multiplete centrado en 3.15 ppm que integra para un protón nos permite identificarlo como el correspondiente al protón en C-5; el espectro de masas muestra el ión molecular a 210 unidades de m/q, lo cual es compatible con el calculado.

Esta β -dicetona cíclica (VI) resulta ser un buen sustrato para someterlo a las reacciones de metilación con el objeto de obtener el derivado metilado en C-2, para lo cual la β -ciclopentanona (VI) se trató con diazometano en disolución etérea, preparado a partir de la nitrosometil urea en solución potásica etérea⁴¹. Como resultado de esta reacción (método A) se obtuvo una mezcla inseparable de los productos de O-alquilación, frente a la C-alquilación que se esperaba, estos productos son: el 4 α -alil-5 β -etoxicarbonil-3-metoxi-ciclopentan-2-en-1-ona (VI-A) y el 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-3-metoxi-ciclopentan-2-en-1-ona (VI-B) (ver fig 13), lo que se evidencia en el espectro de rnmn, ya que la señal correspondiente al grupo metoxi aparece como un doblete con una diferencia de apenas un Hz de separación; aunque no se hizo una determinación cuantitativa, se puede estimar que la mezcla se encuentra en una cantidad equimolecular ya que el doblete guarda la misma relación de tamaño y de forma.



Los derivados del eter de enol (VI-A) y (VI-B) se caracterizaron por las siguientes constantes espectroscópicas; el espectro de uv muestra su absorción máxima a 239.5 nm (ϵ : 15663), observándose un efecto batocrómico e hiperocrómico con respecto a su precursor acíclico (V); el espectro de ir muestra la desaparición de la banda ancha del cetol y la aparición de la banda mediana a 1445 cm^{-1} correspondiente a la vibración del grupo metoxi; las demás bandas correspondientes a las vibraciones del grupo carbonilo y del grupo alílico permanecen casi sin variación respecto la β -dicetona (VI); el espectro de rnm muestra en primer instancia la desaparición del tautomerismo de la β -dicetona, ya que no se tiene el proton ácido del cetol y en cambio se tienen dos singuletes separados por una Hz que integran para tres protones y dos singuletes de 5.25-5.40 ppm que integran para un proton; aunque se conserva la misma posición respecto al proton de C-2 en la β -dicetona en (VI), éste no es intercambiable con agua deuterada, por lo que estas dos señales indican la presencia de la mezcla de los derivados eter de enol (ver fig. 13) y las señales de los demás protones de la molécula guardan la misma posición con respecto a (VI).

Debido a que en esta técnica se obtuvo un 95% de rendimiento del producto de O-alkilación, sin detectarse el de C-alkilación, se

decidió emplear otra más específica. Para ello se encontró que con el tratamiento de una cetona con hidróxido de potasio, yoduro de metilo y [18]-corona-6, se obtiene el producto de C-polimetilado α -al carbonilo⁴² (ver fig. 14). Para lograr esto se partió del precursor acíclico y se adicionó un análogo: el [12]-corona-4 y 8 eq. de CH_3I ; después de haber formado la β -ciclopentanona (método B) se aisló con un rendimiento de 59% el 5α -alil-4,4- β -etoxicarbonil-3-metoxi-ciclopentan-2-en-1-ona (VI-C) (ver fig. 15), el cual es propuesto en

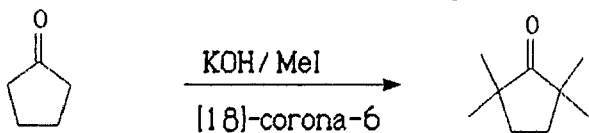


fig. * 14

base a sus propiedades espectroscópicas: el espectro de uv muestra un efecto hipsocrómico e hipercrómico respecto a su precursor acíclico, teniendo su máximo de absorción a 263 nm (ϵ 22337), el cual no es muy diferente a la absorción del producto obtenido por el método A, su espectro de rnm comparado con la β -ciclopentanodiona (V) no muestra mucha diferencia, sin embargo, su espectro de rnm tiene un singulete a 1.5 ppm que integra para tres protones, el cual se asignó tentativamente a un metilo en la posición cuatro en el anillo, ya que el doblete a 3.31 ppm que se encuentra en (V) desapareció y las demás señales en el espectro del derivado metilado guardan la misma posición comparada con las que se tienen en el espectro de la β -ciclopentanodiona (V).

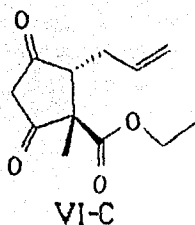


fig. * 15

Otro método de alquilación obtenido durante nuestra investigación se realizó cuando se trató el 4 α -alil-5 β -etoxicarbonil-3-metoxi-ciclopentan-2-en-1-ona-3-etilen-cetal (VII-A) en una disolución metanólica ácida (método C), con el objeto de hidrolizar el monocetal para recuperar la β -ciclopentanodiona (VI); en este caso se obtuvo el producto de O-alquilación mostrando en su espectro de rnm un singulete a 3.9 ppm que integra para tres protones, lo cual nos indica la presencia de uno de los isómeros del metil eter de enol (VI-A) o (VI-B), siendo el más probable el compuesto (VI-B), lo cual se discutirá más adelante. Los espectros de uv, ir y rnm son idénticos a los obtenidos por el empleo del método A, con la excepción de la pequeña diferencia antes mencionada. A pesar de que esta reacción presenta la ventaja de ser estereoselectiva, la hidrólisis del cetal es muy lenta y la alquilación se obtiene con bajo rendimiento (44.5%) resultando ser, por tanto, poco práctica.

Debido a que las reacciones de metilación con los dos métodos probados en el intermediario (V) no resultaron de nuestro interés, se decidió cambiar al grupo etoxicarbonil por otro grupo que además de romper el tautomerismo con la β -dicetona del ciclopentano se persigue que dicho sustituyente esté protegido contra las reacciones de

metilación y convenientemente funcionalizado para ulteriores modificaciones a una PG. El grupo benzoiloximetil, además de presentar los requisitos anteriores, es un grupo protector de un alcohol primario que al ser liberado y sufrir la oxidación de Collins, seguido por la reacción de Wittig con 1-terbutil-fosforanildieno-2-heptanona en éter, da la correspondiente enona la cual, al ser reducida con borohidruro de sodio, produce una de las cadenas laterales necesarias para la síntesis de una PG⁴³. Como se demostró teóricamente, el grupo benzoiloximetil resulta ser un sustituyente adecuado a nuestro propósito y por consiguiente, en lo que resta del trabajo, se diseñó la ruta sintética para obtener este sustituyente e intentar nuevamente las reacciones de alquilación (ver esquema 3).

Para poder efectuar la reducción del éster etílico en (VI) fue necesario proteger la β -dicetona del ciclopentano ya que también es susceptible de ser reducida³⁰, por lo que al tratar el 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil- ciclopentan-1,3-diona (VI), con 15 eq de etilén glicol y 0.025 eq de APTS anh. en reflujo de benceno con un aparato Dean-Stark durante 40 Hrs., se obtuvo el di-cetal (VII) en un 69.3% de rendimiento, contra el 70.0% reportado³². El 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil- ciclopentan-1,3-diona-di-etilén-cetal (VII) se caracterizó por sus constantes espectroscópicas, observándose en primer instancia que el producto obtenido no absorbe en la región del UV, lo cual es compatible con lo esperado, ya que el di-cetal rompe con el tautomerismo protónico de la β -dicetona, y del α -ceto-éster. En el espectro de IR se observa la desaparición de las bandas del grupo carbonilo, correspondientes a la β -dicetona, conservándose únicamente

la banda mediana a 1730 cm^{-1} , atribuida a la señal de estiramiento del grupo carbonilo del ester etílico, también se observan las señales de estiramiento del grupo carbonilo del ester etílico, las bandas de vibración entre C-O-C del cetál es caracterizado por tres bandas fuertes a 1145 , 1095 y 1045 cm^{-1} . El espectro de rmn ya no muestra las señales de los protones tautoméricos del enol de la β -dicetona, en cambio, la aparición de un multiplete centrado a 3.9 ppm el cual integra para ocho protones, se asignaron a los correspondientes, de los dos anillos de dioxolano. Otro aspecto interesante es el desplazamiento de las señales de los protones del anillo hacia campos más altos, siendo más pronunciado, en los protones del C-2, asignados al singulete en 2.85 ppm y en la zona de $2.0\text{-}2.4\text{ ppm}$, tenemos, un multiplete que integra para un total de cuatro protones, de entre este multiplete, centrado a 2.2 ppm sobresale un doblete cuya integral es difícil de medir, en cambio, su constante de acoplamiento nos da un valor de 25 Hz y se refiere, muy probablemente, al acoplamiento entre los protones adyacentes de los C-4 y C-5 del anillo, los cuatro protones de esta zona, dos se asignaron a la base del grupo alílico y los otros dos a los protones de C-4 y C-5, las señales de los protones del alqueno en el alilo y los correspondientes al ester etílico no sufrieron un cambio aparente respecto a la β -dicetona (VI), de la cual se partió. El espectro de masas por ionización química muestra el ión molecular a 298 unidades de m/q , lo cual es compatible con el peso molecular calculado.

Un aspecto interesante, observado durante el curso de la reacción de protección de la β -dicetona (VI), es que, en las primeras horas de la reacción, en primer lugar se formaba un producto de menor polaridad

comparado con la materia prima, el cual presentó absorción en el uv, posteriormente este intermediario se transformaría en el dicetal (VII), de mucho menor polaridad, sin absorción en el uv. Con el objeto de conocer la estructura de éste intermediario, se le aislo y se caracterizo por sus constantes espectroscopicas, mostrando en el espectro de uv una absorció máxima a 241.5 nm con un ϵ : 10116, lo cual es indicativo de una cetona α,β no saturada. Su espectro de rnm muestra a 3500 cm^{-1} una banda mediana y ancha, correspondiente a la vibración del -OH, tambien se observan en este espectro, las bandas de estiramiento del grupo carbonilo; tanto del ester etílico a 1725 cm^{-1} , como las bandas fuertes en 1695 y 1590 cm^{-1} de la enona, y a la vez, se observan las bandas características del cetal. En el espectro de rnm, además de las señales de los grupos sustituyentes en el anillo, tenemos un multiplete centrado a 3.85 ppm que integra para cuatro protones, lo cual es indicativo de la presencia de un cetal. Si conjuntamos esta informacion, se puede proponer, que se obtuvo el 4 α -alil-5 β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona-3-etileno-cetal (VII-A), el cual es, intermediario en la reacción de protección de la β -dicetona (VI) (ver fig. 16)

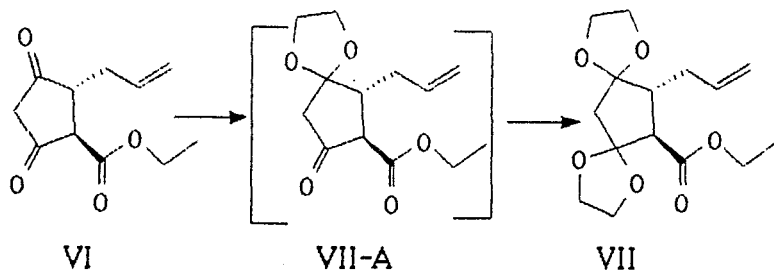


fig. * 16

Una forma indirecta para demostrar que se trata de este intermediario monocetalico (VII-A) y no de su isómero, con el cetal α -al grupo ceto-éster (VII-B) (ver fig. 17); es cuando el dicetal (VII) se hidrolizó parcialmente en sílica gel suspendida en cloruro de metileno con ácido sulfurico⁴⁴, dando exclusivamente, el monocetal (VII-B), como un sólido (pf. = 47°), en rendimiento cuantitativo³².



fig. * 17

La diferencia en velocidad de la hidrólisis entre los dos anillos de dioxolano, puede ser atribuida al efecto electrónico del grupo ester, el cual, reduce la reactividad del anillo de dioxolano; otra diferencia entre los compuestos (VII-A) y (VII-B), es que el monocetal, α -al grupo ester, pierde su absorción en la región del ultravioleta bajo condiciones basicas, lo cual, excluye la presencia de un grupo carbonilo en la posición α -al grupo ester³², lo cual viene a confirmar que el intermediario que se forma durante la dicetalización, es el monocetal (VII-A) (ver fig. 16), ya que, este presenta absorción en el ultravioleta, y en el infrarrojo, se muestran las bandas características de un β -ceto-éster. Aunque resulta de especial interés, la discriminación de la cetalización y decetalización entre los dos carbonilos en el anillo, para efectuar reacciones quimiosselectivas; esto está fuera de nuestros

objetivos, ya que se requirió efectuar la hidrólisis total de los anillos de dioxolano. Por lo que esto se deja abierto para posteriores estudios.

A manera de ejemplo, de lo anteriormente descrito, sin que necesariamente sea una demostración, se encontró que al tratar de recuperar la β -dicetona (VI), se aisló el producto de O-alkilación al hidrolizar el monocetal (VII-A) con HCl_{ac} y metanol como disolvente (método C; descrito anteriormente). En su espectro de rnmn se obtiene un singulete a 3.9 ppm, el cual integra para tres protones, siendo asignados para uno de los isómeros, el cual presumiblemente debe tratarse de metil-eter de enol (VII-B). Sin embargo, esto no es contundente, ya que la diferencia entre los singuletes es de escasamente 1 Hz (método A), lo cual dificulta la diferenciación entre el metil-eter de enol (VI-A) y (VI-B) Otro ejemplo encontrado en la literatura³⁴, es la reducción quimioselectiva de la β -ciclopentanodiona (VI), en la cual ha sido protegido uno de los carbonilos como etilen-cetal (VII-B), producto de la hidrólisis parcial del dicetal (VII)

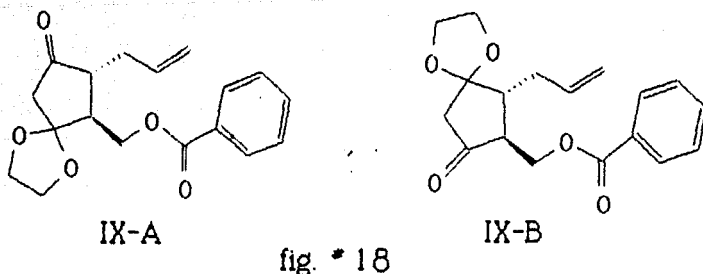
Una vez que se obtiene la β -ciclopentanodiona (VI) protegida como di-cetal (VII), se procede a efectuar la reducción del ester etílico, por el uso de un método general⁴⁵, para lo cual, se suspenden 1.4 eq de H_2AlLi en THF anh. y bajo atmósfera de N_2 , se adiciona una disolución de 5 α -alil-4 β -etoxycarbonil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (VII) en THF anh., manteniéndose con agitación a T.A. durante una Hr. La reacción se termina con la adición de acetato de etilo y una disolución saturada de sulfato de sodio; el producto se purifica por cromatografía

en columna, aislándose el 5 α -alil-4 β -hidroximetil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (VIII) con 98.6% de rendimiento, el cual es caracterizado por sus constantes espectroscópicas: el producto obtenido, no presenta absorción en el ultravioleta. El espectro de ir, muestra principalmente una banda mediana y ancha a 3560 cm^{-1} , lo que indica la presencia de un alcohol, ésta se complementa, con la banda mediana a 1320 cm^{-1} de la deformación del -OH, también se observa, la desaparición de la banda fuerte a 1730 cm^{-1} del cetoester en (VII); las bandas del grupo alílico terminal y del dicetal, se conservan sin cambio aparente. El espectro de rnm, muestra la desaparición de el doblete y el triplete, correspondientes al ester etílico, en cambio, se tiene en el multiplete de 3.5-4.1 ppm, un total de diez protones, de los cuales, ocho se asignaron para el dicetal y dos, para el metileno del grupo hidroximetil; el multiplete de 2.1 a 2.6 ppm, que integra para cinco protones, se le asignaron a los protones del metileno del grupo alilo, a los protones en C-4 y C-5 y al protón del hidroxilo, ya que al efectuar el intercambio con agua deuterada, se observó la presencia de un protón ácido en esta zona, a 2.05 ppm, se observa un singulete, que integra para dos protones, los cuales, han sido asignados tentativamente, para los protones del C-2, también, se observa que estos protones, han sufrido un desplazamiento a campo más alto, si se compara con la señal a 2.85 ppm de los protones asignados al C-2 en el compuesto (VII) del cual se partió. En cambio, las señales del etano del grupo alilo terminal, se conservan sin cambio significativo. El espectro de masas, muestra el ión molecular a 256 unidades de m/q, el cual, concuerda con el calculado.

La alcoholisis del cloruro de benzoilo con el 5 α -alil-4 β -hidroximetil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (VIII), se llevó a cabo en piridina, obteniéndose en un 99.7% de rendimiento, el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (IX), el cual es caracterizado por sus constantes espectroscópicas: en el espectro de uv, se obtienen cuatro máximos de absorción a 229, 268, 273 y 280 nm (ϵ : 13236, 790, 903.6 y 731), los cuales son asignados a la conjugación que presenta el grupo benzoiloxi. El espectro de ir, muestra principalmente, los sobretonos de 1780 a 1190 cm^{-1} , característicos del anillo aromático, los cuales, se complementan con un sobretono a 835 cm^{-1} y una banda fuerte a 715 cm^{-1} , indicando que el anillo aromático es monosustituido, también, reaparece la banda fuerte del carbonilo del ester a 1715 cm^{-1} ; otras bandas importantes, son las características del grupo benzoiloximetil, como la banda fuerte a 1280 cm^{-1} y su hombro a 1315 cm^{-1} y la banda fuerte a 1115 cm^{-1} con su hombro a 1175 cm^{-1} ; las bandas características del grupo alilo y del cetal, no sufren ningún cambio aparente, comparadas con el material de partida (VIII). En el espectro de rmn, de 8.00-8.15 ppm se tienen dos dobletes, que integran para dos protones, y de 7.40-7.60 ppm un multiplete, que integra para tres protones, los cuales, en conjunto son asignados a los cinco protones del anillo aromático, el aspecto de estas señales, puede deberse al efecto que ejerce el grupo ester en los dos protones α -a éste, desplazándolos a campo más bajo; a 4.4 ppm se tiene un doblete con una $J=4.5$ Hz, la cual integra para dos protones, correspondientes al metileno del grupo benzoiloximetil, la cual, se ha

desplazado a campo mas bajo, pudiéndose ahora caracterizar, ya que se separó de las señales de los cetales con las que estaba traslapado, cuando tenia sustituido el hidroxilo en el compuesto (VIII); las señales de los protones del grupo alilo terminal, del cetal y de los protones en el anillo, guardan casi la misma posición respecto al material de partida (VIII), pero con mejor resolución, por lo que es más fácil caracterizarlas. El espectro de masas, nos muestra el ión molecular a 360 unidades de m/q, el cual, concuerda con el calculado.

Ahora que tenemos el sustituyente deseado, únicamente nos resta regenerar la β -dicetona, de los correspondientes etilen-cetales, para lo cual, se empleó un método general para la decetalización, efectuando la hidrólisis, en medio ácido⁴⁴. Se disolvió el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (IX), en una mezcla de AcOH / H₂O (4:1 v/v)⁴⁶, manteniendo la temperatura a 67^o, durante tres horas, se obtiene, en un 87% de rendimiento, una mezcla inseparable de los productos de la hidrólisis parcial, aislándose las monocetonas: 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal (IX-A) y 4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal (IX-B) (ver fig 18), las cuales, han sido asignadas por sus constantes espectroscópicas: en el espectro de uv, se obtienen tres máximos a 233.5, 273.5 y 280.5 nm (ϵ : 25913.5, 1044 y 859). El cual sufre un pequeño efecto batocrómico y un intenso efecto hipercrómico, si se compara con el dicetal (IX). El espectro de ir, muestra, principalmente, una banda media y ancha a 3500 cm⁻¹,



debida a la presencia de la forma enólica, de la cetona liberada; las bandas medianas en 1080 y 1030 cm^{-1} , nos evidencian la presencia del cetal; las bandas de los sustituyentes alílico y benziloximetil, no sufren cambios respecto al dietilen cetal (IX). En el espectro de rnmn, se tiene la señal de un singulete a 5.32 ppm , que integra para un protón, el cual, complementado con el protón ácido, que se localiza entre el multiplete centrado a 3.0 ppm , nos informa, que la cetona liberada, se encuentra en su forma enólica, otras señales que nos ayudan a caracterizar la hidrólisis parcial del dicetal (IX), son el multiplete de $3.8-4.2\text{ ppm}$, el cual integra para los cuatro protones del etilen-cetal, es de particular interés, anotar que este multiplete, presenta cierta simetría, pudiendose diferenciar dos protones por cada parte: de $3.8-4.0\text{ ppm}$ y de $4.0-4.2\text{ ppm}$, integrando para dos protones respectivamente, lo que nos permite suponer, la existencia de los dos cetales isoméricos, sin que podamos diferenciarlos. También existe la posibilidad, que se trate de uno de los isómeros posicionales entre (IX-A) y (IX-B), sin embargo, no tenemos ningún argumento, que nos indique una diferencia de la velocidad de hidrólisis, entre estas dos cetonas saturadas, como lo es, a manera de ejemplo, el caso del dicetal (VII), el cual al ser sometido a la hidrólisis ácida sobre silica gel en cloruro de metileno,

obteniéndose, exclusivamente, el monocetal (IX-B)³², el cual, ya fué discutido anteriormente, también se ha informado, que, cuando se tienen dos etilen-cetales, en que uno de ellos, es derivado de un compuesto carbonílico α,β -insaturado, la velocidad de hidrólisis, es mayor para el cetal α,β no saturado, que el correspondiente a una cetona saturada⁴⁴, esto, también es aplicable para efectuar una cetalización quimioselectiva⁴⁷. Continuando con el espectro de rnm, se observan algunos cambios, si lo comparamos con el dietilen-cetal (IX), ya que, el singulete a 2.15 ppm, correspondiente a los protones del C-2 en (IX) desaparecen, en cambio, pasan a formar parte del tautomerismo protónico de la cetona liberada, otro cambio, aún mas evidente, es el del metileno que soporta al grupo benzoiloximetil, ya que, el doblete en (IX), se transforma en un multiplete; las señales de los protones de los grupos benzoiloxi y alílico, guardan la misma posición, respecto al dicetal (IX)

Ya que el objetivo fué obtener la hidrólisis total de los anillos de dioxolano, se probó con un ácido más fuerte, como lo es el ácido clorhídrico, por lo que, se probó paralelamente, la hidrólisis tanto del dicetal (IX), y la mezcla de los monocetales (IX-A) y (IX-B). En la hidrólisis total del dicetal, se disolvió el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (IX) en acetona y se le adicionó 1eq. de HCl ($\approx 2M$), manteniéndolo a T.A., durante 80 hrs., obteniéndose, en 87.5% de rendimiento, el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X), el cual, fué caracterizado por sus constantes espectroscópicas: el espectro de uv, muestra un máximo a 233.5 nm y

un hombro a 254.5 nm (ϵ : 21130.5, 14900). En el espectro de ir, se tiene una banda mediana y ancha, que va desde 3600-3100 cm^{-1} , la cual es comparable, con la obtenida en la β -dicetona (VI), esta banda ancha, se complementa con las bandas de 1585, 1455 y 1270 cm^{-1} , lo que evidencia, que la β -dicetona se encuentra enolizada, bajo las condiciones en que fue tomado el espectro, también, se observa la desaparición de las bandas, asignadas para el anillo de dioxolano; las demás bandas en el espectro, correspondientes a los grupos alílico y benzoiloximetil, se conservan casi en la misma posición. El espectro de rnm, muestra la desaparición de las señales del anillo de dioxolano y en su lugar, se tienen las señales de los protones ácidos del tautomerismo protónico de la β -dicetona (como en su análogo (VI)), las cuales, se encuentran a 9.5 ppm y 5.32 ppm, y cuya integral corresponde a un proton respectivamente, además, son intercambiadas con agua deuterada; las demás señales en el espectro, no sufre ningún cambio significativo, comparado con el espectro del dicetal (IX), a excepción, del metileno, del grupo benzoiloximetil, ya que el doblete, claramente visible en (IX), se desacopló en un multiplete al ser liberada la β -dicetona. El espectro de masas, muestra que el ión molecular se encuentra a 272 unidades de m/q, lo cual concuerda con el peso molecular calculado.

La hidrólisis de la mezcla de 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal (IX-A) y 4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal (IX-B) (ver fig. 18), se efectuó en una disolución ácida eterea, la cual se ajustó a

pH=4.0, con una disolución acuosa de HCl ($\approx 2M$) y se mantiene a T.A. durante 68 hrs., obteniéndose, el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetilciclopentan-1,3-diona (X), en un 84% de rendimiento y cuyas constantes espectroscópicas, son idénticas a las obtenidas por la hidrólisis del dicetal (IX).

Como se observa, el empleo de un ácido fuerte, como lo es el HCl, nos proporciona la hidrólisis total del β -dietilen-cetal (IX), sin embargo, el tiempo de la decetalización es muy prolongado, aunque el rendimiento es elevado y el producto se obtiene puro, además, no se detectó el producto de hidrólisis del ester, el cual es susceptible de ser formado. Posteriormente, se encontró una técnica en la literatura para la cetalización y decetalización, con el empleo de tosilato de piridina, como catalizador; para la decetalización, se refluja en un lapso de 1-3 Hrs el cetal en acetona, con 0.3 mmol de tosilato de piridina, obteniéndose la cetona pura, en rendimiento cuantitativo⁴⁸. Desafortunadamente, no se tuvo la oportunidad de probarla con nuestro compuesto, por lo que se deja como sugerencia.

Una vez que se han efectuado los cambios deseados en el intermediario (VI) (ver esquema # 3), y se tiene la β -dicetona libre del tautomerismo protónico con el ester en el intermediario (X), se procede de nuevo, a probar las reacciones de metilación en este intermediario, esperando que con el cambio efectuado, las reacciones de alquilación se orienten selectivamente a la C-alquilación en el C-2. En cambio, cuando se obtuvo el intermediario (V), se tenían tres protones ácidos en

competencia, correspondientes a los de la α -dicetona y al del β -ceto-éster.

Antes de iniciar la discusión de los resultados obtenidos de las reacciones de alquilación con el sustrato (X), es importante anotar que la dicotomía de la C-vs-O-alquilación de enolatos, ha intrigado a los químicos orgánicos durante mucho tiempo, ya que la naturaleza del catión, el agente alquilante, disolvente empleado, temperatura de reacción y la homogeneidad del medio o heterogeneidad⁵², juegan un papel importante⁴⁹⁻⁵¹. Por lo que, la elección de las condiciones de reacción deben ser cuidadosas, y a pesar de ello, las predicciones no dejan de tener un cierto grado de incertidumbre, en cuanto a la tendencia de la C-vs-O alquilación.

Schick⁵⁰ y colaboradores, encontraron que la regioselectividad de la alquilación de las sales de metales alcalinos de la 2-metil-1,3-ciclopentanona con haluros de alquilo, depende significativamente, de la estructura del agente alquilante y del tipo de disolvente usado en la reacción. Los haluros de alquilo primarios, saturados e insaturados, con excepción del yoduro de metilo, preferentemente, dan productos de O-alquilación. Los haluros de alquilo, con átomos de carbono con hibridación sp^2 o sp en la posición β , preferentemente dan productos de C-alquilación. Los disolventes apróticos, favorecen la O-alquilación y el agua, la C-alquilación.

Con los aspectos generales antes mencionados, se efectuó un experimento con el sustrato (X), empleando K_2CO_3 como base y agua como disolvente, sin embargo, el éster del benzoiloximetil se saponifica, ya que no resiste dichas condiciones, además, tampoco se

detectó el producto de C-alkilación.

Se esperaba que con el empleo de una mezcla de DMF-Benceno, y la adición de los reactantes a bajas temperaturas, se favoreciera la C-alkilación, por lo que, el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X), se disolvió bajo atmósfera de N₂, en una mezcla de DMF-benceno anh. 3:1 v/v, y a -25⁰, se adicionan 1.1 eq de NaH, dejando que se alcance lentamente 0⁰, luego, se lleva a -72⁰ y se adicionan 2.0 eq. de CH₃I, dejando que alcance lentamente T.A., manteniendo con agitación durante 18 hrs.. Después de enfriar a 0⁰, se acidula a pH= 2.0 con HCl_{ac} (\approx 2M), se diluye con agua y se extrae con eter, el producto se purifica por ccf preparativa, aislándose en un 79% de rendimiento, una mezcla inseparable de los isómeros posicionales: 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-A) y el 4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-B), los cuales, son caracterizados por sus constantes espectroscópicas: en el espectro de uv, se observan tres máximos de absorción a 233.5, 272.5 y 281 nm (ϵ 26174, 1633 y 1281), los cuales no sufren ningún efecto significativo en su absorción, comparado con el dicetal (X), lo cual, puede ser atribuido, a que la contribución de un grupo β -OH al enol, es la misma que si se tiene un eter de enol de una β -dicetona. En el espectro de ir, se observan algunos cambios, ya que la banda ancha de 3100-3500 cm⁻¹ desaparece, conservándose, el sobretono de la vibración del C-O a 3500 cm⁻¹, las otras bandas, conservan casi la misma posición y forma, que el sustrato de partida, teniéndose además, una banda mediana a 1355 cm⁻¹, la cual, ha sido asignada al grupo ester de enol. El espectro de rmn, conserva en esencia, la misma forma y

posición de las señales de los protones del esqueleto base, pero además, se tiene que el singulete a 5.32 ppm, cuya integral es para un protón, ha sido asignado al C-2, el cual ha perdido su acidez ya que no es intercambiable con agua deuterada; se tienen en 3.88 ppm, dos singuletes con una $J=1$ Hz, los cuales integran para tres protones y han sido asignados al grupo eter de enol, el cual puede corresponder a la mezcla de isómeros posicionales (XI-A) y (XI-B), debido a que no se cuenta con ninguna información adicional, acerca de la selectividad de la O-alkilación en el compuesto dicarbonílico (X). Esto se podría corroborar, por el apoyo de otras técnicas analíticas, como la cromatografía de líquidos de alta presión o por espectroscopia por ^{13}C , sin embargo, no fue prescindible realizarlos, debido a que el trabajo se centro en los productos para la C-alkilación.

Ya que el sustrato (X), resulta ser lábil a las condiciones acuosas y en medios aproticos, la reacción se orienta a la O-alkilación, se requirió el empleo de una metodología más específica, encontrándose en la literatura un método para la monoalkilación de compuestos β -dicarbonílicos, el cual da el producto de C-alkilación, con rendimientos cuantitativos, bajo condiciones neutras; la sal de Tl (I) del compuesto β -dicarbonílico, es calentada en un exceso de yoduro de alquilo, removiéndose el yoduro de talio por filtración^{50,53}. Esta metodología ofrece la ventaja adicional, de que el compuesto β -dicarbonílico monoalkilado resultante, puede ser a su vez convertido en su respectiva sal de talio (I), la cual, es alkilada con un segundo haluro de alquilo, siendo ambas reacciones, igualmente cuantitativas⁵³. Para aplicar esta metodología, se tuvo primero que

preparar, la sal de talio (I) del sustrato β -dicarbonílico (X), teniendo mucho cuidado en su manipulación, ya que las sales de talio son extremadamente *tóxicas*.

Se disolvió bajo atmósfera de N_2 , el 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X) en benceno anh., luego, se le adiciona 1.01 eq. de EtOTI y se mantiene con agitación durante cinco min., se enfria a 0° y se filtra al vacío, obteniéndose en un 97% de rendimiento un sólido blanco, recristalizable de etanol. La sal de talio preparada anteriormente, se suspende en un exceso de CH_3I y se mantiene a reflujo durante seis hrs., se filtra sobre celita, obteniéndose en un 84.5% la mezcla inseparable, de los isómeros posicionales de la O-alkilación: 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-A) y el 4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-B), cuyas constantes espectroscópicas, son idénticas a las descritas ya anteriormente (método E)

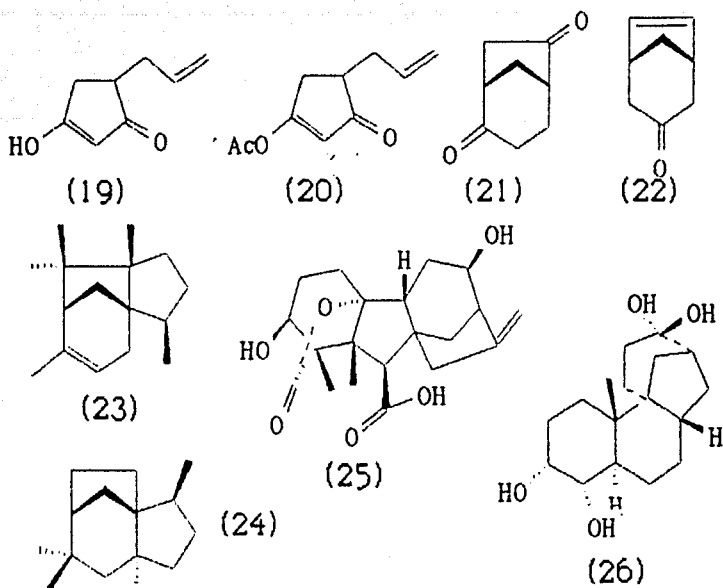
Antes de abandonar la posibilidad de obtener el producto de C-alkilación en este sustrato, se ensayaron algunas pruebas adicionales, en las cuales esta β -ciclopentanona asimétrica sustituida (X); o bien, no reaccionaba, o se descomponía en una gran cantidad de productos.

Por último, se describe un experimento (método F), sin que necesariamente se busque la C-alkilación, más bien, se trata de simplificar la ruta de síntesis para la obtención de los productos de O-alkilación (XI-A) y (XI-B), a partir de la hidrólisis parcial del dietilencetal (IX), ya que al tratarlo, en una disolución metanólica ácida

durante 19 hrs. a T.A. se obtiene en un 74% de rendimiento, los isómeros posicionales : 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil- 3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-A) y el 4 α -alil-5 β - benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-B), cuyas constantes espectroscópicas, son idénticas a las anteriormente descritas, aunque el rendimiento es un poco mas bajo, nos evitamos un paso durante la ruta de síntesis.

En una revisión bibliográfica retrospectiva, se encontró que se han hecho pocas investigaciones para la síntesis de derivados del 4-alil-ciclopentan-1,3-diona⁵⁴, los cuales, al formar el ester (20), derivado de su forma enólica (19), se ha demostrado, que son útiles precursores para la construcción de el biciclo [3.2.1]-octano (21,22), el cual es el esqueleto carbonado, presente en terpenos, biologicamente activos⁵⁵, presentes en vegetales y hongos⁵⁶. Algunos ejemplos, incluyen a los sesquiterpenos odoríferos, como el α -cedreno (23) y zizaeno (24)⁵⁷, el ácido giberelico (25), regulador del crecimiento de las plantas y el antihumoral diterpeno apidicolin (26)

Una aproximación para obtener el biciclo [3.2.1]-octano, esta basada sobre la fragmentación de el triciclo [3.2.1.0]-octano, el cual, es producido por la fotociclización intramolecular [2+2], de acetatos de enol, derivados del 4-propen-2-enil-ciclopentano-1,3-diona⁵⁶



Como se observa, en la ruta de síntesis, se obtiene el derivado alílico en la ciclopentanodiona, en una forma sencilla y en pocos pasos, siendo por tanto, los intermediarios 5α -alil- 4β -etoxicarbonil-1,3-ciclopentan-diona (VI) y 5α -alil- 4β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X), útiles para someterlos a las reacciones de fotociclización (después de haber obtenido el ester de enol correspondiente), para la síntesis de análogos de anillos del biciclo [3.2.1]-octano.

PARTE EXPERIMENTAL

Las constantes espectroscópicas de los compuestos sintetizados, se determinaron en el departamento analítico de la división de investigación SYNTEX, S.A., México, D.F. y Palo Alto, Cal. E.E.U.U

El punto de fusión, se determinó en un aparato Buchi 510; reportándolos sin corrección.

Se empleó una balanza analítica electrónica Mettler AE100.

Los espectros de absorción en el ultravioleta, se determinaron en un espectrofotómetro Beckman DU-7, usando metanol como disolvente

Los espectros de absorción en el infrarrojo, se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420 y 197, usando cloroformo como disolvente

Los espectros de resonancia magnética nuclear, se determinaron en un espectrofotómetro Varian EM 390 de 90 MHz., empleando cloroformo deuterado como disolvente y trimetilsilano como referencia

El curso de las reacciones químicas, se siguieron por cromatografía en capa fina (c.c.f.), en placas de 20 x 10 cm., impregnadas con sílica gel G60 Merck., con 0.01 % de fósforo. Se revelaron las cromatoplasmas con luz ultravioleta, vapores de yodo y solución al 2% de cloruro de cobalto en ácido sulfúrico al 10%.

Para la purificación de los compuestos obtenidos se emplearon técnicas como la cromatografía de capa fina preparativa (90 x 20 x 0.5 cm.), impregnadas con sílica gel 60 Merck, con 0.01% p/p de fósforo; para cromatografía en columna, se empleó sílica gel 60 Merck (70-230 mallas); así como también destilaciones

Los disolventes anhidros, como el THF anh., se obtiene por destilación sobre H_4AlLi ; la DMF anh., se prepara por destilación fraccionada azeotrópica con 20% de benceno (p.eb. 138-140^o), la cual se conserva en frasco ámbar, con mallas moleculares; el acetato de etilo, se purificó por destilación fraccionada a presión reducida (p.eb. 102-104^o , 60 mm. Hg.); el bromuro de alilo, se purificó por destilación fraccionada (p.eb. 60^o), después de secar sobre $MgSO_4$ anh.

El pH se verificó, empleando papel indicador Merck (0-14) y la sol de HCl (2M) no se tituló

Los espectros de masas de baja resolución, se determinaron en un espectrofotómetro Atlas CH-7, del departamento analítico de SYNTEX, S.A. , Palo Alto, Cal. E.E.U.U.

PREPARACION DE METILENAMINOACETONITRILLO I

Se mezclan 1620g. (15 l., 20.14 mol., 2.05 eq.) de formaldehído técnico (37.3% en 11.4% de metanol) y 540g (10.09 mol., 1.03 eq.) de cloruro de amonio ; se agita vigorosamente y se lleva a 0^o. Una vez alcanzada esta temperatura, se va adicionando una disolución de 485g (9.8 mol., 1.0 eq.) de cianuro de sodio en 850 ml. de agua

Cuando la mitad de la disolución de cianuro de sodio ha sido adicionada, se comienza a gotear simultáneamente, una disolución de 380 ml. de ácido acético glacial, de tal forma que deban agotarse al mismo tiempo, en un lapso no menor de 3 hrs.

Después de que la adición ha concluido, la mezcla se mantiene agitando durante 1.5 Hrs. más a 0°, se filtra el precipitado y se transfiere a un matraz en donde se mantiene agitando con 1.5 l de agua fría, se filtra nuevamente y se lavan con agua fría (5x10 ml.), se secan al aire, obteniéndose 250g. (37.26%, respecto al NaCN) de unos cristales blancos cuyo p.f.= 125-6°.

PREPARACION DEL ESTER ETILICO DEL CLORHIDRATO DE GLICINA II

500 ml (400g., 8.7 mol.) de etanol absoluto (99.2%), se satura con HCl gas, manteniendo la temperatura a 0°, luego se adicionan 870 ml (680g., 114.8 mol) de alcohol de 96% y 70g (1.03 mol) de metilem aminoacetnitrilo I. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 3 hrs., la solución alcohólica caliente, se filtra y el filtrado se deja enfriar hasta obtener los cristales blancos en forma de agujas, los cuales se recrystalizan de etanol absoluto, obteniéndose 103g. (71.7%) del ester etílico del clorhidrato de glicina, cuyo p.f.=139-40°.

PREPARACION DEL DIAZOACETATO DE ETILO III

El ester diazoacetico es potencialmente explosivo por lo que debe manejarse con precaución.

Se disuelven 70g. (0.5 mol , 1.0 eq) de clorhidrato de glicin etil ester en 125 ml. de agua y 300 ml de CH_2Cl_2 , la mezcla se mantiene con agitación mecánica vigorosa y se lleva a -5° , con burbujeo de N_2 , desde el fondo del matraz. Lentamente, se adiciona una disolución de 41.5g (0.6 mol., 1.2 eq) de nitrito de sodio en 125 ml de agua, una vez concluida la adición, se baja la temperatura hasta -9° y se adicionan durante un periodo de 5 min., una disolución de 42.5g de ácido sulfúrico al 5% (en peso), procurando que la temperatura no exceda de 1° . La reacción se termina en 10 min., observandose que la temperatura se mantuvo constante en -6° .

La mezcla de reacción, se transfiere a un embudo de separación, en donde la fase orgánica verde amarillenta es separada y recibida en 500 ml. de una disolución fría de bicarbonato de sodio al 5%. La fase acuosa, se extrae con CH_2Cl_2 (3x 20 ml) y los extractos orgánicos juntos, se agitan vigorosamente con la disolución de bicarbonato, hasta que se elimine el ácido remanente, lo cual se verifica, empleando papel indicador de pH. La fase orgánica, amarillo oro se seca sobre MgSO_4 anh., se filtra y el disolvente, se evaporó a presión reducida. *La destilación a presión reducida es peligrosa porque la sustancia es explosiva; el calor causa que se detone con extremada violencia* Se obtuvieron 52.4g. (91.5%) de **DIAZOACETATO DE ETILO (III)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo oro; IR cm^{-1} (CHCl_3) 2100 f ($-\text{CO}_2-\text{CH}=\text{N}^+=\text{N}^-$), 1685 f.a ($-\text{CO}_2$), 1400h, 1375f, 1350f, 1335h (C-O); **$^1\text{H RMN}$** δ (CDCl_3) 4.71 (s,1H;-CH-CO₂-), 4.21 (c,2H; CO₂-CH₂-CH₃), 1.27 (t,3H; CO₂-CH₂-CH₃).

PREPARACION DE 2- BROMO- 4- PENTENOATO DE ETILO IV

Se adicionan 540 ml. (755g., 6.24 mol.) de bromuro de alilo y 1.7g. (0.027 mol., 0.02 eq.) de Cu^0 en polvo, se agita y se calienta a reflujo. Sobre un periodo de 4 hrs. se adicionó una mezcla de 140g. (1.33 mol., 1.0 eq.) de diazoacetato de etilo (III) en 90 ml. (1.04 mol., 0.85 eq.) de bromuro de alilo. Una vez terminada la adición, se mantiene a reflujo durante 2 hrs. más (c.c.f.: H:AcOEt 9:1), el Cu^0 se separa por filtración y el disolvente se evapora a presión reducida. El aceite rojizo residual, se purifica por destilación fraccionada a presión reducida (p.e.b.= 86-87°; 18 mm.Hg), obteniéndose 162.7g (64%) de *2-Bromo-4-Pentenoato de Etilo* (IV), cuyas constantes espectroscópicas son: aceite incoloro; u.v. λ (MeOH) 2075 nm (log.e 3.11); IR cm^{-1} (CHCl_3) 1735f ($-\text{CHBrCO}_2$; $-\text{CO}_2$), 1150m (C-O-C), 1642d, 993d, 930m ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); $^1\text{H RMN}$ δ (CDCl_3) 5.6-6.1 (m, 1H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.2 (d, 1H $j=3\text{Hz}$; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.1 (s.a., 1H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.25 (c, 2H $j=6\text{Hz}$; $\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.20 (t, 1H; H-2), 2.80 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.30 (t, 3H $j=6\text{Hz}$; $\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

REACCION DE ALOUILACION DEL 2-BROMO-4-PENTENOATO DE ETILO (IV) CON ACETOACETATO DE ETILO

Se adicionan 16.5g (412.5 mmol., 1.5 eq.) de NaH al 60% en aceite mineral; el cual se lava bajo atmosfera de N_2 con hexano anh. (3x100 ml.) y se suspende en 100 ml. de DMF anh. En un lapso de 3 hrs. se adiciona bajo atmósfera de N_2 , una disolución de 57.15g (56 ml., 440 mmol., 1.6 eq.) de acetoacetato de etilo en 20 ml. de DMF

anh.; manteniendo la temperatura a -25° . Una vez concluida la adición, se mantiene con agitación vigorosa, hasta que cese el desprendimiento de H_2 . Esta mezcla, se adiciona en un lapso de 1.5 hrs. a una disolución de 44 ml. (57.1g., 275 mmol., 1.0 eq.) de 2-Bromo -4-Pentenoato de Etilo (IV) en 10 ml. de DMF anh., manteniendo la temperatura de la reacción a -25° , bajo atmósfera de N_2 . Una vez concluida la adición, se deja que la mezcla alcance lentamente T.A y se mantiene agitando durante 20 hrs. (c.c.f.: H:AcOEt 8:2).

La reacción se termina neutralizando a pH= 7 con HCl_{ac} . dil. (1:1), la fase ac., se extrae con eter (10x50 ml) y los extractos orgánicos juntos, se secan sobre $MgSO_4$ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite rojizo, se purifica por destilación fraccionada a presión reducida (p.eb = $90-96^{\circ}$; 0.2 mm Hg.), obteniéndose 38.5g (54.4%) de *3,4-di-(etoxicarbonil)-hept-6-en-2-ona* (V), cuyas constantes espectroscópicas son: aceite incoloro u.v.: λ (MeOH): 229.5 nm (ϵ 946); IR cm^{-1} ($CHCl_3$) 1735f, 1625m ($CO-CH_3$), 1715f ($CO_2CH_2CH_3$), 1715f, 1735f, (β -ceto ester, forma enol) 1645d, 995d, 925m ($-CH_2CH=CH_2$); 1H -RMN δ ($CDCl_3$) 5.05-6.00 (m,1H; H-6), 4.90-5.10 (s,d,2H; $-CH_2CH=CH_2$), 4.15 (2c,4H; $CO_2CH_2-CH_3$), 3.85 (d,1H $J=2.5$ Hz; H-3), 3.30 (m,1H; H-4), 2.40 (m,2H; H-5), 2.30 (s,3H; H-1), 1.28 (2t,6H; $CO_2CH_2CH_3$); EM m/q (%) (10) 256 (M^+ , 0.275), 241(0.17), 227(0.107), 214(4.0), 211(10.0), 210(12.0), 183(10.0), 173(15.0), 167(15.0), 165(19.0), 141(13.0), 137(19.0), 130(30.0), 127(85.0), 113(8.0), 102(14.0), 99(71.0), 97(11.0), 95(21.0) 85(9.0), 84(9.0),

81(12.0), 71(10.0), 69(20.0), 66(8.0), 57(5.5), 55(10.0), 45(5.5),
44(17.5), 43(PB, 100.0).

REACCION-DE CICLIZACION DE

3-4-DI-ETOXICARBONIL-HEPT-6-EN-2-ONA (V)

En un lapso de 3 hrs., se adicionó bajo atmósfera de N_2 ; 40.3 ml (0.058 mol., 3.0 eq) de n-BuLi (1.45 M), a una disolución a 0° de 8.52 ml. (0.06 mol., 3.1 eq) de di-isopropilamina. Una vez concluida la adición, se deja con agitación durante 0.5 hrs.; esta disolución de LDA, se adiciona lentamente a una disolución a -5° de 5g (19.5 mmol., 1.0 eq) de 3,4-di-(etoxicarbonil)-hept-6-en-2-ona (V) en 75 ml de THF anh. La mezcla de reacción se deja que alcance T.A. y se mantiene con agitación durante 2 hrs. (c.c.f. H: AcOEt 8:2 ; CH_2Cl_2 :MeOH 8:2) Después de enfriar a -15° , se adicionan lentamente 55ml de HCl (2M) y 100ml de agua fría, sin que se rebase de 0° . La F.A. se extrae con eter (2x50 ml), se lavan los extractos orgánicos con agua (2x10 ml) y se juntan con la F.A.; la cual se enfria a 0° y se acidula a pH=3.0 con HCl_{ac} (\approx 2M), se extrae con eter (8x200 ml), los extractos orgánicos se juntan y se lavan con una sol. sat. de NaCl (1x25 ml) y agua (1x25 ml.), se secan sobre $MgSO_4$ anh., el disolvente se evapora a presión reducida y se seca en la bomba de alto vacío. Se obtuvieron 3.92g. (95.6 %) de *5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-1,3-ciclopentan-diona* (VI), cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo claro; u.v.: λ (MeOH;max.) 249.5 nm. (ϵ 1293.5); IR cm^{-1} ($CHCl_3$) 3100-3600a (cetoI), 1730f ($-CO-CR-CO_2-CH_2CH_3$), 1685f (cetona α insaturada),

1590f.a (β -dicetona, forma enólica), 1260m, 1035m (R-CO₂-R);
¹H RMN δ (CDCl₃) 8.6 (s.a., 1H; -OH), 5.50-5.90 (m, 1H;
 -CH₂CH=CH₂), 5.25 (s, 1H; H-2), 5.15 (d, 1H J=4.5 Hz; -CH₂CH=CH₂),
 5.00 (s, 1H; -CH₂CH=CH₂), 4.15 (c, 2H; CO₂CH₂-CH₃), 3.31 (d, 1H J=2.5
 Hz; H-4), 3.15 (m, 1H; H-5), 2.50 (m, 2H; -CH₂CH=CH₂), 1.28 (t, 3H;
 CO₂CH₂CH₃); EM m/q (%) (10) 210 (M⁺, 13.0), 182(21.5),
 169(56.0), 164(21.0), 141(56.5), 136(29.5), 127(22.5), 123 (PB,
 100.0), 108(22.0), 99(57.0), 95(56.5), 81(47.0), 79(32.0), 73(54.0),
 71(21.5), 67(53.5), 57(39.0), 53(18.5), 45(24.0), 44(31.5), 43(47.0),
 41(50.5).

REACCIONES DE ALQUILACION DE

5 α -ALIL-4 β -ETOXI-CARBONIL-1,3-CICLOPENTAN-DIONA (VI).

METODO A: Se disuelven: 105 mg (0.5 mmol., 1.0 eq.) de
 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-1,3-ciclopentan-diona (VI), en la mínima
 cantidad de eter y a 0⁰, se adiciona un exceso de disolución de
 diazometano, y se evapora el disolvente hasta que sece el
 desprendimiento de gases. El producto se purifica por c.c.f.
 preparativa (H:AcOEt 8:2 ; 2 corridas), obteniéndose 106 mg. (95%)
 de una mezcla inseparable de isómeros posicionales; el
4 α -alil-5 β -etoxicarbonil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona
(VI-A) y *5 α -alil-4 β -etoxicarbononil-3-metoxi-ciclopent-*
-2-en-1-ona (VI-B), cuyas constantes espectroscópicas son:
 aceite amarillo; u.v.: λ (MeOH; máx) 239.5 nm. (ϵ 15663.0); IR

cm^{-1} (CHCl_3) 3500da. (ceto), 1735f (ester α,β -insat.), 1700f (cetona α,β -insat.), 1605f (C=O, β -dicetona; forma enol), 1445m ($-\text{OCH}_3$), 1030 (C-O), 1645d, 990d, 930d ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); **$^1\text{H RMN}$** δ (CDCl_3) 5.45-5.95 (m,1H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25-5.4 (2s,1H; H-2), 4.98-5.25 (d,s,2H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.20 (c,2H; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$), **3.87** (2s,3H $j=1.0$ Hz.; $-\text{OCH}_3$), 3.2-3.4 (m,1H; H-4), 2.1-2.9 (m,3H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, H-5), 1.3 (t,3H; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$); **EM** m/q (10°) 226(2.5), 225(10.0), **224** (M+, 60.0), 223(0.75), 195(3.0), 183(23.0), 179(22.5), 152(17.0), **151** (PB, 100.0), 150(64.5), 137(26.0), 123(33.5), 119(20.5), 111(73.0), 109(28.0), 91(45.5), 79(21.0), 77(18.0), 69(58.0), 65(19.0), 55(19.0), 52(25.0), 45(19.0), 41(38.0).

METODO B: Bajo atmósfera de N_2 , se disolvieron 250 mg (0.975 mmol, 1.0 eq) de 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-1,3-ciclopentan-diona (VI) en 3.75 ml. de THF anh., se agita y se adicionan en un lapso de 0.5 hrs. 5 ml. (2.93 mmol, 3.0 eq) de la disolución de LDA (1.45 M), manteniendo la temperatura a -30° . Una vez concluida la adición, se deja que alcance T.A. y se mantiene agitando durante 1.5 hrs. (c.c.f.: HAcOEt 8:2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 8:2), después de enfriar a 0° , se adicionaron 0.1 ml. (9.75×10^{-4} mmol, 0.001 eq.) de una disolución de 12-corona-4 ($\approx 9.75 \times 10^{-3}$ M) en THF anh., la mezcla se mantiene agitando durante 1 hr. y se adicionan 0.48 ml. (7.8 mmol, 8.0 eq.) de CH_3I , se deja que alcance T.A. y se deja reaccionando durante 15 Hrs. Después de enfriar a 0° , se acidifica a $\text{pH}=2.0$ con HCl ($\approx 2\text{M}$), se diluye con 10 ml. de agua fría y se extrae con eter (4x25 ml.), los extractos orgánicos juntos se

lavan con agua (2x5 ml.) y se secan sobre $MgSO_4$ anh, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por c.c.f. preparativa ($CH_2Cl_2:MeOH$ 8:2); se extrae de la sílice con una mezcla de $AcOEt:MeOH:AcOH$ (79.9:20.0:0.1), se evapora el disolvente y se arrastra con tolueno, acetato de etilo y cloruro de metileno. Se obtuvieron 113 mg. (59%; respecto a **V**) de **5 α -alil-4,4- β -etoxicarbonil-metil-1,3-ciclopentan-diona (VI-C)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo; u.v.: λ (MeOH; máx) 263 nm. (ϵ 22337); IR cm^{-1} ($CHCl_3$) 3100-3500da. (cetoI), 1730f (ceto ester), 1580f (C=O), 1270f, 1185f (C-O-C); 1H RMN δ ($CDCl_3$) 7.7-8.3 (enol), 5.5-6.0 (m, 1H; $-CH_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.3 (s, 1H; H-2), 4.8-5.2 (d,s, 2H; $-CH_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.15 (c, 2H; $CO_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.0-2.8 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, H-5), 1.5 (s, 3H; R- CH_3), 1.3 (t, 3H; $CO_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), EM m/q (%) (10) **224** (M^+ , 5.0), 196(2.0), 183(22.0), 151(16.0), 141(41.0), 137(27.0), **113** (PB, 100.0), 109(26.0), 95(18.0), 81(79.5), 79(34.0), 77(18.0), 69(21.0), 67(14.0), 55(21.5), 53(30.0), 44(35.0), 43(42.0), 41(64.5)

METODO C: Se disolvieron 280 mg (1.1 mmol, 1.0 eq) de **5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal (VII-A)** en 7 ml. de MeOH y se acidifica a pH=1.0 con HCl ($\approx 2M$) y se deja a T.A. durante 7 días (c.c.f.: H:AcOEt 6:4), se evapora el disolvente y se arrastra con tolueno, acetato de etilo y cloruro de metileno. Se purifica por c.c.f. preparativa (H:AcOEt 7:3), obteniéndose 110 mg. (44.5%) de **4 α -alil-5 β -etoxicarbonil-**

**-3- metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (VI-A) ó 5 α -alil-4 β -
-etoxicarbonil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (VI-B),**
 cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo; u.v.: λ (MeOH; máx) 239.5 nm. (ϵ : 15663.0); IR cm^{-1} (CHCl_3) 3500d a (ceto), 1735f (ester α,β -insat.), 1700f (cetona α,β -insat.), 1605f (C=O, β -dicetona; forma enol), 1445m (-OCH₃), 1030 (C-O), 1645d, 990d, 930d (-CH₂CH=CH₂); ¹H RMN δ (CDCl₃) 5.45-5.95 (m, 1H; -CH₂CH=CH₂), 5.25-5.4 (2s, 1H; H-2), 4.98-5.25 (d, s, 2H; -CH₂CH=CH₂), 4.20 (c, 2H; CO₂CH₂-CH₃), 3.87 (s, 3H; -OCH₃), 3.2-3.4 (m, 1H; H-4), 2.1-2.9 (m, 3H; -CH₂CH=CH₂, H-5), 1.3 (t, 3H; CO₂CH₂CH₃); EM m/q (10) 226(2.5), 225(10.0), **224** (M⁺, 60.0), 223(0.75), 195(3.0), 183(23.0), 179(22.5), 152(17.0), **151** (PB, 100.0), 150(64.5), 137(26.0), 123(33.5), 119(20.5), 111(73.0), 109(28.0), 91(45.5), 79(21.0), 77(18.0), 69(58.0), 65(19.0), 55(19.0), 52(25.0), 45(19.0), 41(36.0)

REACCION DE PROTECCION DE LA β -DICETONA EN 5 α -ALIL-4 β -
-ETOXICARBONIL-CICLOPENTAN-1,3-DIONA (VI) COMO
DIETILEN CETAL

A 3.12g (0.0148 mol., 1.0 eq.) de 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-
-ciclopentán-1,3-diona (VI) se le elimina la humedad por arrastre
azeotrópico, con una mezcla de tolueno-acetona (3:1) y se mantiene
en la bomba de alto vacío durante 1.5 hrs. Bajo atmósfera de N₂, se
disuelve en 300 ml. de benceno anh. y se adicionan 63.8 mg.
(3.7x10⁻⁴ mmol., 0.025 eq.) de APTS anh. y 11.9 ml. (0.222 mol.,
15.0 eq.) de etilen glicol, la mezcla se agita y se calienta a reflujo

durante 40 hrs., empleando una trampa Dean-Stark (c.c.f.: H:AcOEt 6:4 ; CH₂Cl₂:MeOH 8:2). Se deja que alcance T.A. y se lava con una disolución de NaHCO₃ al 5% (2x25 ml.), la F.A. se extrae con eter (6x100 ml.) y los extractos orgánicos juntos se lavan con agua (1x25 ml.), se secan sobre MgSO₄ anh y el disolvente se evapora a presión reducida. El aceite rojizo, se purifica por c.c. (400g. de sílice, 4.5 cm de ø), eluyéndose con los siguientes sistemas: H:AcOEt 8.5 : 1.5 :: 6.0 : 4.0 . Se obtuvieron 3.07g. (69.3%) de **5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal. (VII)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo pálido; u.v. (no tiene); IR cm⁻¹ (CHCl₃) 3520da (C-O), 3015m (CH;insat), 2980 (CH;sat.), 2890m (CH;sat.), 1730m (-CO₂-R), 1145f, 1095f, 1045f (C-O;cetal), 1640d, 995m, 920m (-CH₂CH=CH₂), 950 (C-O), ¹H RMN δ (CDCl₃) 5.5-6.0 (m, 1H; -CH₂CH=CH₂), 4.8-5.1 (d, s, 2H; -CH₂CH=CH₂), 4.2 (c, 2H; CO₂CH₂-CH₃), 3.9 (m, 8H, dicetal), 2.85 (s, 2H; H-2), 2.0-2.4 (m, 4H; H-4, H-5, -CH₂CH=CH₂), 2.2 (d, j=3 Hz., H-4), 1.25 (t, 3H; CO₂CH₂CH₃); EM m/q (10) 298 (M⁺, 3.0), 253(3.5), 212(38.0), 171 (PB, 100.0), 167(20.0), 158(12.0), 157(11.5), 139(59.0), 130(13.5), 127(33.0), 125(9.0), 113(11.0), 99(37.0), 95(16.0), 87(14.5), 86(26.0), 85(5.5), 81(9.0), 73(9.0), 71(9.0), 67(21.0), 57(11.0), 55(15.0), 45(9.0), 44(22.0), 43(46.0), 41(15.0).

CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS DE **4 α -ALIL-5 β -ETOXICARBONIL-CICLOPENTAN-1,3-DIONA-3-ETILEN-CETAL (VII-A)**

Aceite amarillo; u.v.: λ (MeOH; máx) 241.5 nm (ϵ : 10116); IR cm^{-1} (CHCl_3) 3500m (-OH, enol), 2450d (-OH), 1725f (- CO_2 -R), 1695f (-C=O, enol), 1590f (C=O), 1230f, 1030 (R- CO_2 -R'), **1170f**, **1155f**, **1030f** (C-O;cetal); 950 (C-O), 1640d, 995m, 920m (- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); **$^1\text{H RMN}$** δ (CDCl_3) 4.9-5.9 (m,3H; - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.15 (c,2H; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.85 (m,4H; -O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$), 2.8-3.5 (m,2H; H-4,H-5), 1.9-2.8 (m,4H; H-2, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.31 (t,3H; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); **EM** m/q ($\%$) (10) **254** (M^+ , 9.0), 253(4.5), 229(5.5), 228(38.0), 209(10.0), 208(16.0), **187** (PB, 100.0), 181(28.0), 180(22.0), 167(36.0), 139(72.0), 137(37.0), 123(43.0), 109(23.0), 99(50.0), 95(40.0), 86(68.5), 81(22.5), 73(25.0), 69(59.0), 67(44.0), 55(23.5), 45(70.5), 43(37.5), 41(45.0)

REDUCCION DEL ESTER ETILICO DEL **5 α -ALIL-4 β -
 -ETOXICARBONIL-CICLOPENTAN-1,3-DIONA-DIETILEN-CETAL**
(VII)

Se suspenden bajo atmosfera de N_2 , 500 mg (13.17 mmol, 1.4 eq.) de H_4AILi , en 100 ml de THF anh y se mantiene agitando a T.A hasta que cese el desprendimiento de H_2 . En un lapso de 1.5 Hrs se adiciona una disolucion de 2.42g (9.36 mmol, 1.0 eq.) de **5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona-dietilen-cetal(VII)** en 50 ml. de THF anh., una vez concluida la adición, se mantiene con agitacion vigorosa durante 1 hr. (c.c.f.: H:AcOEt 6:4). La reaccion se termina, adicionando poco a poco acetato de etilo hasta que cese el desprendimiento de H_2 , seguidamente, se adicionan 2 ml. de una disol. sat. de NaSO_4 y se mantiene agitando hasta que se forme un

precipitado blanco. La mezcla se filtra al vacío sobre celita y el filtrado se seca sobre MgSO_4 anh., el disolvente se evapora a presión reducida y el aceite amarillo claro se purifica por c.c. (H:AcOEt 7:3 :: 1:1). Se obtuvieron 2.05g (98.6%) de **5 α -alil-4 β -hidroximetil-ciclopentan-1,3-diona-dietilen-cetal (VIII)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite incoloro; u.v. (no tiene); IR cm^{-1} (CHCl_3) 3560m (-OH alquílico), 2900f (CH; sat), 2450st. (-OH), 1320m (-OH deformación), 1640d, 1305m, 1005f, 920m ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1095f, 1045f, 1005f, 950m (C-O; cetal); **^1H RMN δ** (CDCl_3) 5.7-6.10 (m, 1H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.85-5.15 (d,s, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.50-4.1 (m, 10H; $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 2.10-2.60 (m, 5H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OH}$, H-4, H-5), 2.05 (s, 2H; H-2); **EM m/q** (10) **256** (M^+ , 30), 225(15), 213(25), 212(75), 211(40), 195(50), 183(40), 171(19.0), 170(21.0), 157(17.0), 140(9.5), 139(78.0), 130(13.0), **129** (PB, 100.0), 127(16.0), 116(39.0), 113(13.5), 99(29.0), 95(15.0), 87(16.0), 86(24.5), 85(31.0), 81(9.0), 75(14.0), 69(11.0), 67(24.0), 57(8.0), 55(10.5), 45(8.0), 44(20.0), 43(34.0), 41(18.0).

ALCOHOLISIS DE **5 α -ALIL-4 β -HIDROXIMETIL-**
-CICLOPENTAN- 1,3-DIONA-DIETILEN-CETAL (VIII).

Se disuelven bajo atmósfera de N_2 , 2.5g (9.75 mmol., 1.0 eq.) de **5 α -alil-4 β -hidroximetil-ciclopentan-1,3-diona-dietilen-cetal (VIII)** en 25 ml de piridina anh., la disolución se agita y a -5° se adicionan rápidamente, 1.36 ml (11.7 mmol., 1.2 eq.) de cloruro de benzoilo y se deja que alcance T.A.; a los 30 min. (c.c.f.: H:AcOEt 7:3) la reacción se termina adicionando 5 gotas de agua, se arrastra con

una mezcla de tolueno-acetona 3:1 (4x50 ml) y se purifica por cc (H:AcOEt 9.5 : 0.5 :: 8.0 : 2.0). Se obtuvieron 3.5g (99.7%) de **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil- ciclopentan- 1,3- diona -di-etilen-cetal (IX)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo pálido; **u.v.:** λ (MeOH; máx) 229, h268, 273, 280 nm (ϵ : 13236, 790, 9036, 731); **IR** cm^{-1} (CHCl_3) 3520st (C-O), 3065d, 3015m, 2975m, 2955m, 2885m (CH; sat. e insat.), **1780-1990st.** (aromáticos monosubtituido), **1715f** (-CO₂-R), 1640d, 1005m, 920m (-CH₂CH=CH₂), **1605d, 1585d** (-C=C-, COC₆H₅), 1420-1490 (aromáticos), 1315h, 1280f (R-CO₂-R', C₆H₅-CO₂-R), **1175h, 1115f** (C₆H₅-CO₂-R), 1640d, 1095m, 1040m (-O-CH₂CH₂-O-), 950 (-C-O-C-), 835st, 715f (-C₆H₅); **¹H RMN** δ (CDCl₃) **8.00-8.15** (2d, 2H $J=2.5$ Hz; -C₆H₅), **7.40-7.60** (m, 3H, -C₆H₅), 5.60-6.10 (m, 1H, -CH₂CH=CH₂), 4.85-5.15 (d, s, 2H; -CH₂CH=CH₂), 4.4 (d, 2H $J=4.5$ Hz; -CH₂-O₂C-C₆H₅), 3.95 (d, 8H, -O-CH₂CH₂-O-), 2.35 (m, 4H, -CH₂CH=CH₂, H-4, H-5), 2.15 (s, 2H, H-2), **EM** m/q (10) **360** (M⁺, 3.0), 317(2.0), 315(2.0), 299(4.0), 288(1.5), 283(1.5), 274(11.0), 238(18.5), 233(50.0), 221(7.0), 220(35.0), 183(6.0), 166(10.5), 157(39.0), **152** (PB, 100.0), 149(49.5), 139(76.5), 137(10.0), 125(11.0), 112(14.0), 105(99.0), 99(50.0), 87(12.0), 86(26.0), 79(12.5), 77(36.0), 73(12.5), 67(20.0), 55(12.0), 42(11.5).

HIDROLISIS PARCIAL DEL DIETILEN-CETAL DEL **5 α -ALIL-**
-4 β -BENZOILOXIMETIL-CICLOPENTAN-1,3-DIONA-DIETILEN-
-CETAL. (IX)

Se disolvieron 102 mg (0.28 mmol., 1.0 eq.) de **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-dietilen-cetal** (IX), en 1 ml. de una mezcla de Ac.OH. : H₂O (4 : 1 v/v), se sella y se mantiene a 67^o durante 3 Hrs. (c.c.f. : H:AcOEt 6 : 4 ; CH₂Cl₂ : MeOH 99 : 1), se deja enfriar y se arrastra con una mezcla tolueno : acetona 3 : 1 v/v (4x25 ml.); acetato de etilo y cloruro de metileno. Se purifica por c.c.f. preparativa (CH₂Cl₂ : MeOH 98 : 2), obteniéndose, 78 mg. (87%) de una mezcla inseparable de **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal** (IX-A) y **4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-etilen-cetal** (IX-B), cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillizo pálido, u.v.: λ (MeOH, max) 233.5, 273.5, 280.5 nm (ϵ 25913.5, 1044, 859), IR cm⁻¹ (CHCl₃) 3500ma (-OH), 3090s, 3020m (CH; insat.), 2970m, 2950m, 2900n (CH;sat.), 2480st (C-O), 1725f (CO₂-R), 1700f (enol), 1610f, 1600f, (C=O), 1645d, 1105m, 925m (-CH₂CH=CH₂), 1460 (C-H; aromaticos), 1320h, 1280f, 1185f, 1120f (C₆H₅-CO₂-R), **1080m, 1030m** (-C-O-C-; cetal), 830d, 710m (-C₆H₅); ¹H RMN δ (CDCl₃) 8.0 (dd, 2H, J=2.5 Hz.; -C₆H₅), 7.45 (m, 3H; -C₆H₅), 5.50-6.01 (m, 1H, -CH₂CH=CH₂), 5.32 (s, 1H, H-2, enólico), 5.0-5.2 (d, s, 2H; -CH₂CH=CH₂), 4.3-5.8 (m, 2H; -CH₂-O₂C-C₆H₅), **3.8-4.2** (m, 4H; -O-CH₂-CH₂-O-), 3.0 (m, 4H; -CH₂CH=CH₂, -OH, H-5); EM m/q (%) (10)

316 (M⁺, 45), 196(1.5), 195(10.0), 194(62.0), 193(2.0), 151(17.0), 150(40.0), 149(17.5), 122(9.0), 106(9.0), 105 (PB, 100.0), 91(6.0), 81(14.0), 77(56.5), 69(29.0), 55(8.0), 51(13.0), 45(20.0), 43(8.0), 41(12.0).

HIDROLISIS DEL DIETILEN CETAL DEL **5 α -ALIL-4 β -
-BENZOILOXIMETIL-CICLOPENTAN-1,3-DIONA-DIETILEN-
-CETAL. (IX)**

METODO A: Se disolvieron 3.3g. (9.16 mmol., 1.0 eq.) de **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil- ciclopentan- 1,3-diona- dietilen- cetal (IX)**, en 40 ml de acetona y se adicionan 55 ml (11 mmol., 10 eq.) de HCl (\approx 2M), se sella y se mantiene a T.A. durante 80 Hrs (c.c.f.: H:AcOEt 2 : 8 ; CH₂Cl₂ : MeOH 8 : 2). Se arrastra azeotropicamente, con una mezcla de tolueno:acetona 3 : 1 v/v (5x20 ml) y el aceite amarillo, se purifica por c.c. (CH₂Cl₂ : MeOH : AcOH 9.50 : 0.50 : 0.00 : 8.95 : 0.50 : 0.05), se obtuvieron 2.18g (87.5%) de **5 α -alil-4 β - -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X)**, cuyas constantes espectroscopicas son: aceite amarillo ; **u.v.:** λ (MeOH, max) 233.5, h254.5 nm (ϵ 21130.5, 14900); IR cm⁻¹ (CHCl₃) 3100-3600m.a (enol), 3075m, 3025m, 3010 (CH;insat.), 2985m, 2920m, 2870m (CH;sat., OH de β -dicetona, forma enol), 2690st (C-O), 1800-2000st (aromáticos), 1720f (CO₂-R), **1675m.a.** (α,β -cetona insat.), **1585f.a., 1455m, 1270f** (β -dicetona, forma enol), 1315h, 1270f.a., 1175m, 1115f (C₆H₅-CO₂-R), 1070m, 1025m, 875d, 840d.a., 710f (-C₆H₅), 990d, 925m (-CH₂CH=CH₂); **¹H RMN δ** (CDCl₃) **9.5** (s,1H; -OH), 7.95 (dd,2H j=2.5 Hz; -C₆H₅), 7.40

(m, 3H; $-\text{C}_6\text{H}_5$), 5.45-5.95 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.32 (s, 1H; H-2, enólico), 4.90-5.20 (d, s, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.5 (s, 2H; $-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$), 2.10-2.90 (m, 4H; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, H-4, H-5); EM m/q (10) 272 (M⁺, 2.0), 151(15.0), 150(69.0), 123(13.5), 122(27.0), 106(53.0), 105 (PB, 100.0), 81(24.0), 80(39.0), 79(52.0), 77(76.0), 69(19.5), 67(11.0), 55(16.0), 53(21.0), 51(50.0), 50(20.0), 43(12), 41(17.0).

METODO B: HIDROLISIS DEL ETILEN CETAL DE IX-A Y IX-B

Se disuelven 100 mg. (0.32 mmol., 1.0 eq.), de la mezcla de 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil- cicloptan-1,3-diona -3- etilen-cetal (IX-A) y 4 α - alil -5 β - benzoiloximetil -cicloptan -1,3- diona -3- -etilen-cetal (IX-B), en 2.5 ml. de acetona y se acidula a pH=4.0 con HCl_{ac} ($\approx 2M$) y se mantiene con agitación a T.A durante 68 Hrs. (c.c.f. HAcOEt 2 : 8 ; CH₂Cl₂ : MeOH 8 : 2), se evapora el disolvente y se arrastra con una mezcla tolueno:acetona 3:1 v/v. El aceite amarillo, se purifica por c.c.f. preparativa (CH₂Cl₂ : MeOH : AcOH 89.95 : 10.00 : 00.05) y se extrae con AcOEt : MeOH : AcOH 7.9 : 2.0 : 0.1 ; luego se arrastra azeotropicamente con tolueno, acetato de etilo y cloruro de metileno. Se obtuvieron 72 mg (84%), de **5 α -alil- 4 β - benzoiloximetil-cicloptan- 1,3- diona (X)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo ; u.v.: λ (MeOH; máx) 233.5, h254.5 nm. (ϵ : 21130.5, 14900); IR cm⁻¹ (CHCl₃) 3100-3600m.a. (enol), 3075m, 3025m, 3010 (CH₂insat.), 2985m, 2920m, 2870m (CH₂sat., OH de β -dicetona, forma enol), 2690st (C-O), 1800-2000st (aromáticos), 1720f (CO₂-R), 1675m.a. (α,β -cetona insat.), 1585f.a., 1455m, 1270f

(β -dicetona, forma enol), 1315h, 1270f.a., 1175m, 1115f
 ($C_6H_5-CO_2-R$), 1070m, 1025m, 875d, 840d.a., 710f ($-C_6H_5$), 990d,
 925m ($-CH_2CH=CH_2$); **1H RMN δ** ($CDCl_3$) 9.5 (s, 1H; $-OH$), 7.95 (dd, 2H
 $J=2.5$ Hz; $-C_6H_5$), 7.40 γ (m, 3H; $-C_6H_5$), 5.45-5.95 (m, 1H,
 $-CH_2CH=CH_2$), 5.32 (s, 1H; H-2, enólico), 4.90-5.20 (d, s, 2H;
 $-CH_2CH=CH_2$), 4.5 (s, 2H; $-CH_2-O_2C-C_6H_5$), 2.10-2.90 (m, 4H;
 $-CH_2CH=CH_2$, H-4, H-5); **EM** m/q (10) 272 (M^+ , 2.0), 151(15.0),
 150(69.0), 123(13.5), 122(27.0), 106(53.0), 105 (PB, 100.0),
 81(24.0), 80(39.0), 79(52.0), 77(76.0), 69(19.5), 67(11.0), 55(16.0),
 53(21.0), 51(50.0), 50(20.0), 43(12), 41(17.0)

REACCIONES DE METILACION DEL **5 α -alil-4 β -**
-benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X)

METODO D: Se disolvieron bajo atmósfera de N_2 , 108 mg (0.407
 mmol; 1.0 eq) de 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-
 -1,3-diona (X), en 4 ml de una mezcla de DMF anh. y benceno anh. 3
 : 1 v/v . La disolución se enfría a -25° y se adicionan 163 mg
 (0.448 mmol, 1.1 eq) de NaH al 60% en aceite mineral, se mantiene
 con agitación y se deja que alcance lentamente 0° ; despues de 15
 min se lleva a -72° y se le adicionan 0.05 ml. (0.814 mmol, 2.0 eq)
 de CH_3I ; la mezcla se deja que alcance lentamente T.A. y se
 mantiene con agitación durante 18 Hrs. (c.c.f.: H:AcOEt 2:8) despues
 de enfriar a 0° , se acidula a pH=2.0 con HCl_{ac} ($\approx 2M$) y se diluye con
 10 ml de agua fría. La F.A. se extrae con eter (3x25 ml.), los
 extractos orgánicos juntos, se lavan con agua (1x5 ml.) y se secan
 sobre $MgSO_4$, el disolvente se evapora a presión reducida y el aceite

resultante se purifica por c.c.f. preparativa (H:AcOEt 7 : 3). Se obtuvieron 89.3 mg. (79%) de una mezcla inseparable de isómeros posicionales; el **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-A)** y **4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-B)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo claro; **u.v. λ (MeOH)** 233.5, 272.5, 281 nm (ϵ 26174, 1633, 1281); **IR cm^{-1} (CHCl₃)** 3500st (C-O), 3070d, 3010m (CH₂insat) 2980d, 2940d, 2850d (C-H;sat.), 1800-2000st (aromáticos), 1720f (CO₂-R), 1690f (-CH=CH-C=O), 1600f (enol de β -dicetona), **1355m** (-O-CH₃), 1315h, 1275f, 1170m, 1115m (C₆H₅-CO₂-R), 1070d, 1025m, 830d, 715f (C₆H₅-), 1645d, 995m, 925m (-CH₂CH=CH₂); **¹H RMN δ (CDCl₃)** 7.3-8.1 (m, 5H; C₆H₅-), 5.5-6.0 (m, 1H, -CH₂CH=CH₂), 5.32 (s, 1H, H-2, enólico), 4.90-5.25 (d, s, 2H, -CH₂CH=CH₂), 4.5 (m, 2H, -CH₂-O₂C-C₆H₅), **3.88** (s, 3H, CH₃O-), 2.98 (m, 1H, H-4), 2.00-2.80 (m, 3H, -CH₂CH=CH₂, H-5), **EM m/q (%) (10⁻⁵)** 286 (M⁺, 2.0), 198(3.0), 165(12.0), 164(86.0), 163(19.0), 149(22.5), 133(10.5), 121(9.5), **105** (PB, 100.0), 91 (13.0), 79(9.0), 77(60.5), 69(24.0), 55(14.5), 51(24.0), 50(16.0), 41(24.0), 40(29.0)

METODO E: Se disolvieron bajo atmósfera de N₂ 400 mg. (1.47 mmol., 1.0 eq) de 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X) en 1 ml. de benceno anh., la mezcla se agita y se le adicionan rápidamente 0.105 ml. (1.48 mmol., 1.01 eq.) de EtOTf y se mantiene agitando a T.A. durante 5 min., se enfría a 0° y se filtra al vacío, obteniéndose 662 mg. (97%) de un sólido blanco, recristalizable de etanol absoluto, p.f.=134-135.0°.

De la sal de TI preparada anteriormente se suspendieron 250 mg. en 2.5 ml. de CH_2I_2 , se agita vigorosamente y se calienta a reflujo durante 6 hrs., se suspende el calentamiento y se mantiene agitando a T.A. durante 60 Hrs. (c.c.f. H:AcOEt 2 : 8), se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica por c.c.f. preparativa (H:AcOEt 1.5 : 8.5), obteniéndose 127 mg. (84.5%) de una mezcla inseparable de isómeros posicionales; el **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-A)** y **4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-B)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo claro; u.v. λ (MeOH) 233.5, 272.5, 281 nm (ϵ : 26174, 1633, 1281); IR cm^{-1} (CHCl_3) 3500st (C-O), 3070d, 3010m (CH;insat) 2980d, 2940d,2850d (C-H;sat), 1800-2000st (aromaticos), 1720f (CO₂-R), 1690f (-CH=CH-C=O), 1600f (enol de β -dicetona), 1355m (-O-CH₃), 1315n, 1275f, 1170m, 1115m (C₆H₅-CO₂-R), 1070d, 1025m, 830d, 715f (C₆H₅-), 1645d, 995m, 925m (-CH₂CH=CH₂), ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.3-8.1 (m,5H; C₆H₅-), 5.5-6.0 (m,1H, -CH₂CH=CH₂), 5.32 (s,1H; H-2,enólico), 4.90-5.25 (d,s,2H; -CH₂CH=CH₂), 4.5 (m,2H; -CH₂-O₂C-C₆H₅), 3.88 (s,3H; CH₃O-), 2.98 (m,1H; H-4), 2.00-2.80 (m,3H; -CH₂CH=CH₂, H-5); EM m/q (%) (10) 286 (M⁺, 2.0), 198(3.0), 165(12.0), 164(86.0), 163(19.0), 149(22.5), 133(10.5), 121(9.5), 105 (PB, 100.0), 91 (13.0), 79(9.0), 77(60.5), 69(24.0), 55(14.5), 51(24.0), 50(16.0), 41(24.0), 40(29.0).

METODO F: Se disolvieron 204 mg. (0.645 mmol., 1.0 eq.) de la mezcla de 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-3-

etilen-cetal (IX-A) y 5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona-1- etilen-cetal (IX-B) en 5 ml. de metanol absoluto, se adiciona 1 gota de HCl_{ac}. (\approx 2M); alcanzando pH=2.0, la mezcla de deja reaccionar a T.A. durante 19 Hrs (c.c.f.: H:AcOEt 2 : 8), se diluye con 30 ml. de agua y se extrae con CH₂Cl₂ (6x20 ml.), los extractos orgánicos juntos se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se evapora a presi3n reducida . Se purifica por c.c.f. preparativa (H:AcOEt 1 : 1), obteniéndose 137 mg. (74%) de una mezcla inseparable de isómeros posicionales; el **5 α -alil-4 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona(XI-A)** y **4 α -alil-5 β -benzoiloximetil-3-metoxi-ciclopent-2-en-1-ona (XI-B)**, cuyas constantes espectroscópicas son: aceite amarillo claro; u.v. λ (MeOH) 233.5, 272.5, 281 nm. (ϵ 26174, 1633, 1281); IR cm⁻¹ (CHCl₃) 3500st (C-O), 3070d, 3010m (CH;insat) 2980d, 2940d,2850d (C-H;sat.), 1800-2000st (aromaticos), 1720f (CO₂-R), 1690f (-CH=CH-C=O), 1600f (enol de β -dicetona), 1355m (-O-CH₃), 1315h, 1275f, 1170m, 1115m (C₆H₅-CO₂-R), 1070d, 1025m, 830d, 715f (C₆H₅-), 1645d, 995m, 925m (-CH₂CH=CH₂); **¹H RMN** δ (CDCl₃) 7.3-8.1 (m,5H; C₆H₅-), 5.5-6.0 (m,1H, -CH₂CH=CH₂), 5.32 (s,1H; H-2,enolico), 4.90-5.25 (d,s,2H; -CH₂CH=CH₂), 4.5 (m,2H; -CH₂-O₂C-C₆H₅), 3.88 (s,3H; CH₃O-), 2.98 (m,1H; H-4), 2.00-2.80 (m,3H; -CH₂CH=CH₂, H-5); **EM** m/q (%) (IQ) 286 (M⁺, 2.0), 198(3.0), 165(12.0), 164(86.0), 163(19.0), 149(22.5), 133(10.5), 121(9.5), 105 (PB, 100.0), 91 (13.0), 79(9.0), 77(60.5), 69(24.0), 55(14.5), 51(24.0), 50(16.0), 41(24.0), 40(29.0).

CONCLUSIONES

En contraste, con la generalidad de que en la síntesis del anillo de cinco miembros a partir de un precursor acíclico, se presentan dificultades en el control estereoquímico, así como problemas de protección selectiva³², se corroboró en este trabajo, que el precursor acíclico 3,4-di-etoxicarbonil-hept-6-en-2-ona (V), además de provenir de materias primas accesibles y con buenos rendimientos es un excelente precursor para la síntesis asimétrica de 1,3-ciclopentanodionas, las cuales, presentan la ventaja de que la estereoquímica con la que se obtienen, es la requerida para las cadenas laterales, las cuales, además, se encuentran convenientemente funcionalizadas para la síntesis de análogos de las PG.

Otro aspecto interesante, observado en el desarrollo del trabajo, es que se puede discriminar selectivamente de entre los dos carbonilos para su protección, ya que, al efectuarse la catálisis en el sustrato 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona (VI), se forma primero el anillo de dioxolano, en el carbonilo γ -al cetó ester (VIII-A) y cuando se hidroliza el 5 α -alil-4 β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona-di-etilen-cetal (VII), sobre sílica gel/ ácido sulfúrico³², únicamente se obtiene, el producto de la hidrólisis parcial, con el anillo de dioxolano α -al ester etílico (VII-B) Esto resulta conveniente, si se requiere efectuar alguna reducción selectiva entre los carbonilos de la β -ciclopentanodiona (VI).

Respecto a las reacciones de metilación en los sustratos 5α -alil- 4β -etoxicarbonil-ciclopentan-1,3-diona (VI) y en el 5α -alil- 4β -benzoiloximetil-ciclopentan-1,3-diona (X) se favorece la O-alquilación, lo que nos hace descartar la suposición de la influencia del tautomerismo protónico del grupo ester, en la orientación de las reacciones de metilación en VI. Aún, con el ensayo de algunos métodos específicos para la C-alquilación, solo se obtuvo el producto de la O-alquilación.

Aunque no obtuvimos el producto de la C-alquilación en el átomo de carbono α a la β -dicetona, todos los productos obtenidos resultan ser, en un momento dado, excelentes intermediarios para la síntesis de prostanoídes o de análogos de productos naturales biológicamente activos en que se involucre un anillo de ciclopentano.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Trost B.M. *Chemical Society Reviews*, **11** [22], 141 (1982)
- 2.- Ho Tse-Lok. *Synthetic Communication*, **4** [5], 265 (1974).
- 3.- Ellison R.A. *Synthesis*, 397 (1973)
- 4.- Gibson K.H. *Chemical Society Reviews*, **6** [3], 489 (1977).
- 5.- Horton E.W. *Chemical Society Reviews*, **4** [4], 589 (1975)
- 6.- Bergström S. *Science*, **157**, 382 (1967).
- 7.- Davies B.N., Horton E.W. and Withington P.G. *Brit. J. Pharmacol.*, **32**, 127 (1968).
- 8.- Weinheimer A.J. and Spraggins R.L. *Tetrahedron Lett.*, 5185 (1969).
- 9.- Bentley P.H. *Chemical Society Reviews*, **2**, 29 (1973).
- 10.- Bindra J.S. and Bindra R. **Prostaglandin Synthesis**. Academic Press, Inc. N.Y. (1977).
- 11.- Mitra A. **The Synthesis of Prostaglandins**, John Wiley and Sons, NY (1977).
- 12.- Miyano M. and Stealey M.A. *J. Org. Chem.*, **40** [12], 1748 (1975).
- 13.- Finch N., Vecchia L.D., Fitt J.J., Stephani R. and Viattas I. *J. Org. Chem.*, **38** [26], 4412 (1973). y referencias citadas ahí.
- 14.- Hamberg M. and Samuelsson B. *J. Biol. Chem.*, **246** [22], 6713 (1971)
- 15.- *Prostaglandins*, **1** [2], 171 (1972)
- 16.- Hirayama F., Kurihara M. and Uekama K. *Chem. Pharm. Bull.*, **34** [12], 5093 (1986)
- 17.- Zusman R.H., *Prostaglandins*, **1** [2], 167 (1972).
- 18.- Monkhouse D.C., Campen L. Van. and Aguiar J.A., *J. Pharm. Sci.*, **62** [4], 575 (1973).
- 19.- Andersen N.H. *J. Lip. Res.*, **10**, 320 (1969).
- 20.- Cho H.J., Krueger W.C. and Oesterling T.O. *J. Pharm. Sci.*, **66** [2], 149 (1977).
- 21.- Hirayama F., Kurihara M. and Uekama K. *Chem. Pharm. Bull.*, **32** [10], 4237 (1984).

- 22 - Corey E.J. and Sachder H.S. *J Am Chem. Soc.*, **95** [25], 8483 (1973).
- 23 - Corey E.J., Schiner C.S., Volante R.P. and Cyr C.R. *Tetrahedron Lett.*, [13], 1161 (1975).
- 24 - Grieco P.A., Pogonowski Ch S., Nishizana M. and Wang C.L.J. *Tetrahedron Lett.*, [30], 2541 (1975).
- 25 - Plantema O.G., Koning H. de and Huisman H.O. *Recl Trav Chim Pay-Bas.*, **102**, 268 (1983)
- 26 - Plantema O.G., Koning H. de and Huisman H.O. *Tetrahedron Lett.*, [34], 2945 (1975).
- 27 - Hamon A., Lacoume B., Pasquet G. and Pilgrim W.R. *Tetrahedron Lett.*, [3], 211 (1976).
- 28 - Plantema O.G., Koning H. de and Huisman H.O. *J Chem. Soc. Perkin I.*, 304 (1978).
- 29 - Plantema O.G., Koning H. de and Huisman H.O. *Tetrahedron Lett.*, [51], 4595 (1975).
- 30 - Plantema O.G., Koning H. de and Huisman H.O. *Recl. Trav. Chim.*, **96**, 129 (1977).
- 31 - Agosta W.C. and Smith A.E. III. *J Org. Chem.*, **35** [11], 3856 (1970)
- 32 - Bongini A., Cainelli G., Giacomini D., Martelli G., Panunzio M. and Spunta G. *Tetraheoron.*, **40** [15], 2893 (1984)
- 33 - Adams R. and Langley W.D. *Org. Syn., Coll. I* 355 (1941).
- 34 - Marvel C.S. *Ibid.*, **2**, 310 (1943)
- 35 - Searle N.E. *ibid.*, **4**, 424 (1963)
- 36 - Yates P., Shapiro B.L., Yoda N. and Fugger J. *J Am Chem. Soc.*, **79**, 5756 (1957).
- 37 - Phillips D.D. *J Am. Chem. Soc.*, **76**, 5385 (1954).
- 38 - White D.A. *Synth. Commun.*, **7** [8], 559 (1977)
- 39 - Karf M., Huguet J., Dreiding A.S. *Helvetica Chimica Acta.*, **65** [1], 13 (1982).
- 40 - Campbell R.D. and Gillow H.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1440 (1962).

- 41 - Vogel A.I. A text-book of Practical Organic Chemistry 3rd Ed, 967 (19).
- 42 - Lissel M, Neumann B. und Schmidt S. *Liebigs Ann Chem*, 263 (1987).
- 43 - Kojima K. and Sakai K. *Tetrahedron Lett*, [32], 3333 (1972)
- 44 - Huet F., Lechevallier A., Pellet M. and Conla J.M. *Synthesis*, 63 (1978)
- 45 - Brown H.C. and Krihnamurthys. *Tetrahedron*, **35**, 567 (1979).
- 46 - Collington E.W., Wallis Ch.J. and Waterhouse I. *Tetrahedron Lett*, **24**[30], 3125 (1983).
- 47 - Nitz T.J and Paquette L.A. *Tetrahedron Lett*, 25 [29], 3047 (1984).
- 48 - Sterzycki R. *Synthesis*, **79**, 724 (1979).
- 49 - Ho, Tse-Lok. *Chemical Reviews*, **75** [1], 1 (1975).
- 50 - Schick H, Schwarz H. und Finger A. *Tetrahedron*, **38** [9], 1279 (1982) y referencias citadas ahi.
- 51 - Schick H, Schwarz H und Theil F. *Journal f practk Chem*, **326** [3], 426 (1984). y referencias citadas ahi
- 52 - Normant H. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **30** [3], 143 (1985). y referencias citadas ahi.
- 53 - Taylor E C , Hawks III, G.H and Mc. Killop A. *J Am Chem. Soc.*, **90** [9], 2421 (1968)