



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS TOTAL FORMAL DE (t)
VALERENATO DE ETILO Y DE (t)
VALERENAL**

T E S I S
MAESTRIA EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)
Q. JOSE MARTIN ZARATE MORALES



MEXICO, D. F.

1989

M-101487



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE TURISMO

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. EUGENE BRATOEFF.
1^{er} VOCAL : Dra. GLORIA PEREZ CENDEJAS.
SECRETARIO: Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.
SUPLENTE : Dr. CARLOS RIUS A.
SUPLENTE : M. C. GUILLERMO DELGADO.

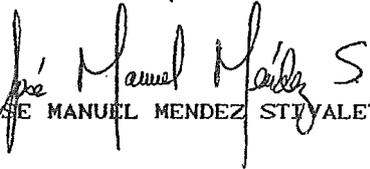
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de
Estudios de Posgrado, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México.

SUSTENTANTE:


Q. JOSE MARTIN ZARATE MORALES.

ASESOR DEL TEMA:


M. C. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET.



Con Amor a mis Padres:

Jacinta y Carlos

"Gracias por darme parte de su vida"

A mis hermanos con cariño: Carlos, Maru, Marcela, Oscar,
Jorge y Marco A.

A mis Amigos de toda la vida:

Los de aquí (D.F.), los de
allá (Guanajuato) y los de
acullá (en algún lugar del
mundo).

A José M. Mendez Stivalet:

Gracias por confiar en mí y hacer
posible que con tus conocimientos
llegara a la meta trazada.

Al Dr. Luis Angel Maldonado:

Digno ejemplo a imitar, gracias
por sus consejos y ayuda
desinteresada.

A mis amigos con quienes
compartí éxitos y fracasos
en este trabajo:

Ana Luisa Silva.
Alfredo Vazquez M.
Fernando León C.
Rosy Reza G.
Lab. 201 DEPg.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.
Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

A todos aquellos que de una u
otra manera contribuyeron en
la realización de este trabajo
y en mi formación académica.

"EL LIBRE ACCESO AL EDIFICIO DE LA CIENCIA ESTA PERMITIDO NO SOLO A QUIENES IDEARON EL PROYECTO, TRAZARON LOS DIBUJOS, PREPARARON LOS MATERIALES O COLOCARON LOS LADRILLOS, SINO TAMBIEN A TODOS AQUELLOS QUE ESTAN ANSIOSOS POR CONOCER INTIMAMENTE EL PLAN Y NO DESEAN VIVIR EN SUS CRIPTAS.

D. Mendeleev. -

"NO ESTA EN LA NATURALEZA DE LAS COSAS QUE EL HOMBRE REALICE UN DESCUBRIMIENTO SUBITO E INESPERADO, LA CIENCIA AVANZA PASO A PASO Y CADA HOMBRE DEPENDE DEL TRABAJO DE SUS PREDECESORES.

Sir. E. Rutherford.

RESUMEN

Se describe una nueva síntesis total formal para los sesquiterpenos (+) Valerenato de Etilo y (+) Valerenal a partir de 1,3-ciclohexadiona, en una secuencia de ocho pasos. Utilizando la adición del reactivo de Grignard preparado a partir del cetal de la 4-bromo-2-butanona a β -alcoxi-ciclohexenonas para generar la correspondiente ciclohexenona β -sustituída, necesaria para la obtención del esqueleto de valerenano presente en varios productos naturales.

ABSTRACT

A new total formal synthesis of the sesquiterpenes (+) Ethyl Valerate and (+) Valerenal is described, starting from 1,3-cyclohexadione by a linear sequence of eight chemical operations, using the attachment of the Grignard reagent derived from the ketal of 4-bromo-2-butanone on β -alkoxy-cyclohexenones to give the correspondent β -substituted cyclohexenone, which is necessary for the elaboration of the skeleton of valerenane.

INDICE

OBJETIVOS	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	3
ANALISIS RETROSINTETICO	11
ANALISIS, DISCUSION Y RESULTADOS	13
PARTE EXPERIMENTAL	23
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36

O B J E T I V O S

- 1) Llevar a cabo la síntesis formal de (±) Valerenato de Etilo y (±) Valerenal mediante una síntesis que presente algunas ventajas sobre las ya descritas en la literatura.
- 2) La aplicación de algunas reacciones poco usuales como la alquilación cinética y otras más comunes como las reacciones de Grignard, de Wittig y la condensación aldólica en la formación de nuevos enlaces C-C.
- 3) La aplicación del análisis retrosintético en la mencionada síntesis.
- 4) Comparar el método propuesto con los que se encuentran informados en la literatura.

INTRODUCCION

La habilidad para sintetizar moléculas orgánicas complejas, principalmente de productos naturales, sigue siendo una de las áreas de la química orgánica más importantes y que ha ido creciendo día a día. Basta con hojear una revista de las más comunes afines a la química orgánica y nos encontraremos con un gran número de nuevos métodos sintéticos nuevos así como nuevas reacciones, caracterizados por una exquisita selectividad y control estereoquímico, que están siendo desarrollados continuamente para su aplicación en la síntesis de productos naturales.

En estas síntesis es importante reconocer la imaginación y creatividad del químico orgánico sintético, tomando en cuenta que para elaborar una síntesis, se requiere de habilidad y conocimiento y para llevarla a cabo es necesario un plan donde las fronteras sintéticas serán marcadas por la posibilidad de realizar dicho plan utilizando todas las herramientas intelectuales y físicas disponibles. Todo lo anterior forma parte de lo que llamaríamos el arte en síntesis orgánica. Los factores económicos y de tiempo también juegan un papel importante en el momento de escoger una ruta determinada, deseando siempre que una síntesis tenga el menor número de pasos y los mayores rendimientos posibles.

En el presente trabajo se tomaron en cuenta los factores señalados anteriormente, comparando la síntesis propuesta con las reportadas en la literatura para la molécula objetivo. Además demuestra la aplicación del análisis retrosintético, una aproximación analítica en la cual comenzamos con la molécula que deseamos sintetizar (molécula objetivo) y la simplificamos por una serie de desconexiones, en posibles materiales de partida más sencillos.

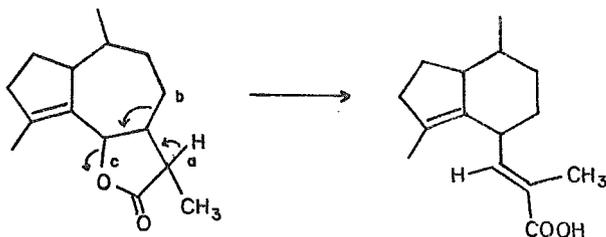
ANTECEDENTES

La *Valeriana officinalis* L. ha sido utilizada durante varios siglos en la medicina popular como un sedativo suave y agente tranquilizante en forma de extractos acuosos o alcohólicos de sus raíces y rizomas, lo cual ha sido incluido en las farmacopeas de varios países¹. Conocer el principio activo tomó más de un siglo y se comprobó recientemente que, aun cuando los principales principios activos son sin lugar a dudas ésteres y glucósidos de terpenoides que poseen un esqueleto iridoide² algunos de sus constituyentes sesquiterpenoides tales como la valeranona³ (un sedativo suave) y el ácido valerénico⁴ (1) (un espasmolítico) pueden bien contribuir al efecto total de la droga. El ácido valerénico y los ácidos acetilvalerenólicos fueron primeramente aislados de la droga en los laboratorios SANDOZ⁴ donde fueron investigadas sus propiedades farmacológicas.

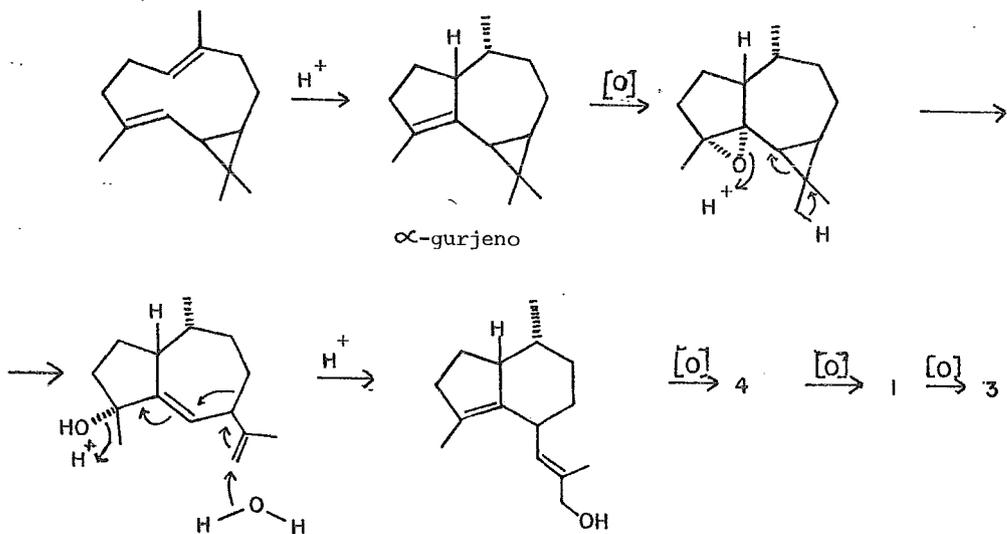
Fueron Buchi y colaboradores⁵ quienes mostraron que el ácido valerénico posee una estructura única (1)* Esta estructura representa un esqueleto poco usual (llamado ahora del valerenano (2)) en la química de los terpenos, y desde su descubrimiento solo el ácido valerenólico⁶ (3) y el valerenal⁷ (4) (Esquema 1) han sido confirmados que pertenecen a esta familia. La estereoquímica del valerenal fue determinada en 1978 con la ayuda de los rayos X⁸

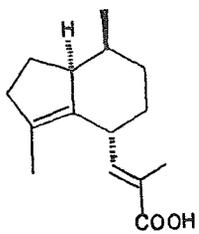
Una hipótesis que ayudo a Buchi⁵ y colaboradores a determinar la estructura de (1) se basó en la posible biosíntesis, a partir de un guayanólido vía la siguiente transposición:

*Para cada esquema comienza una nueva numeración.

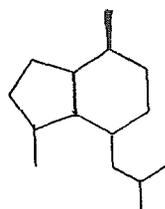


Considerando que una reacción de eliminación puede proceder solo si los enlaces a y b son trans coplanares, es claro que el CH_3 y el H deben aparecer eventualmente, en producto, del mismo lado en el doble enlace. Sin embargo, la configuración determinada por análisis de rayos X es la opuesta. En base a que la oxidación de un aldehído al correspondiente ácido es más probable que el proceso inverso. Bates y Paknikar⁷ sugirieron que el precursor inmediato de (1) es (4), el cual a su vez puede ser derivado de un guayano. Ellos también postulan que los valerenanos están biogénicamente relacionados al α -gurjeno. De acuerdo a lo anterior se puede establecer el siguiente esquema de biosíntesis:.

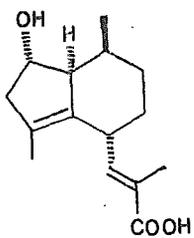




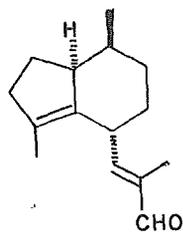
(1)



(2)



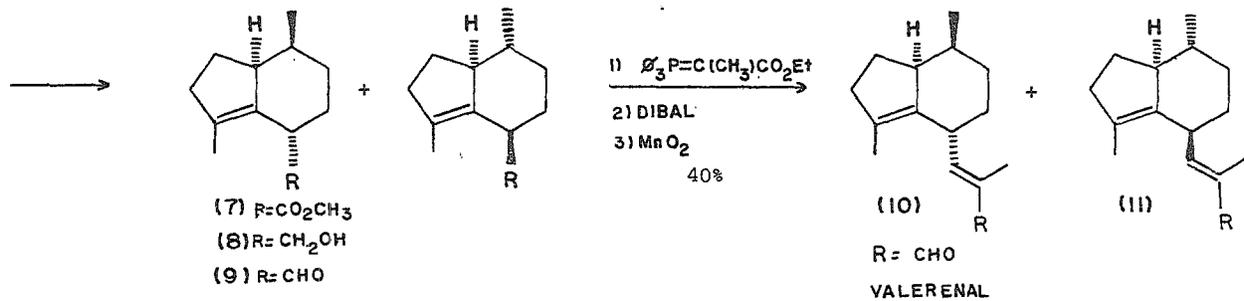
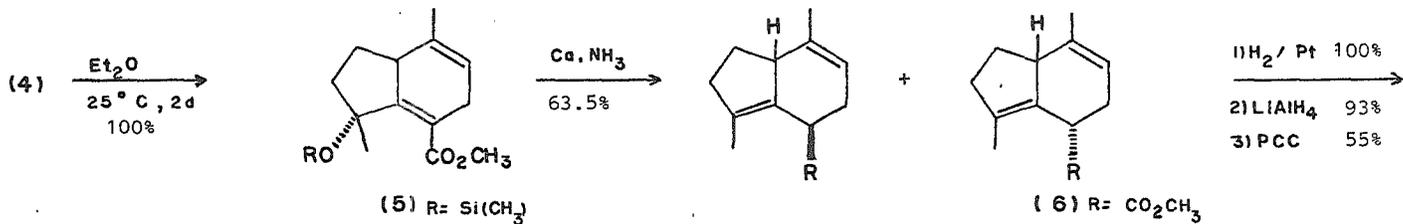
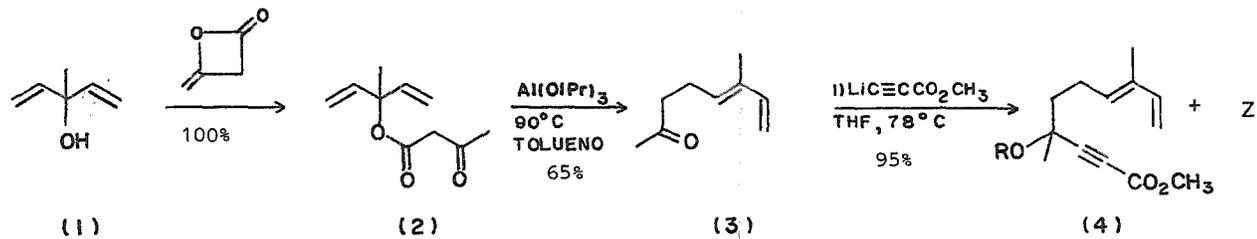
(3)



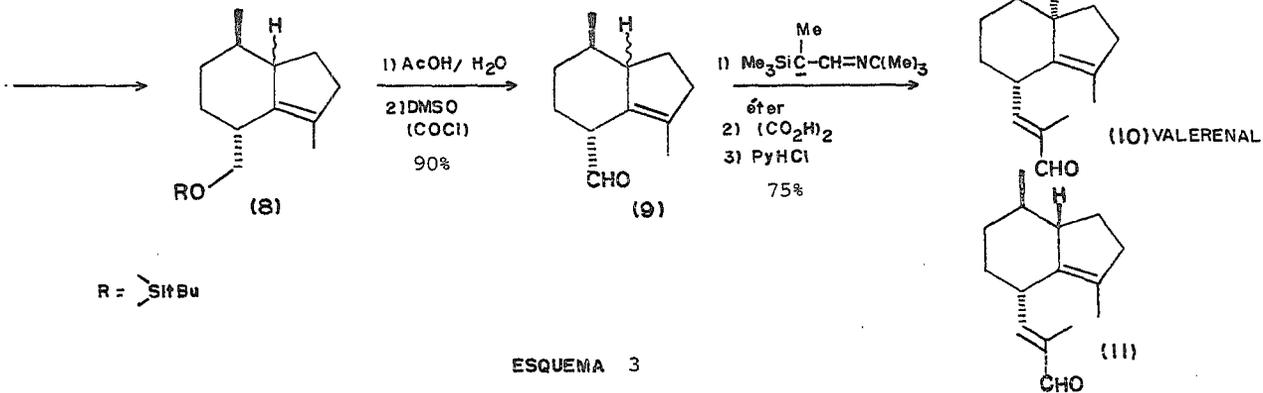
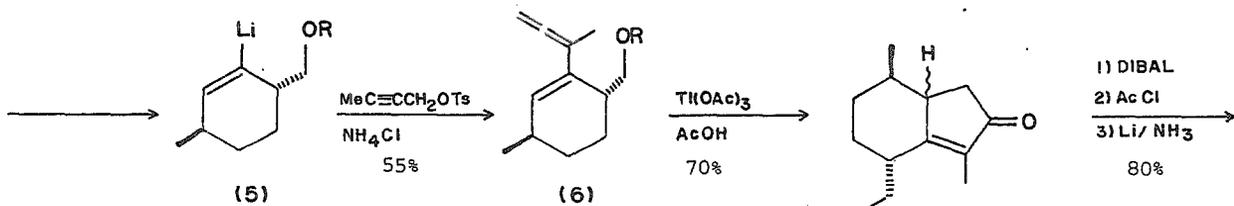
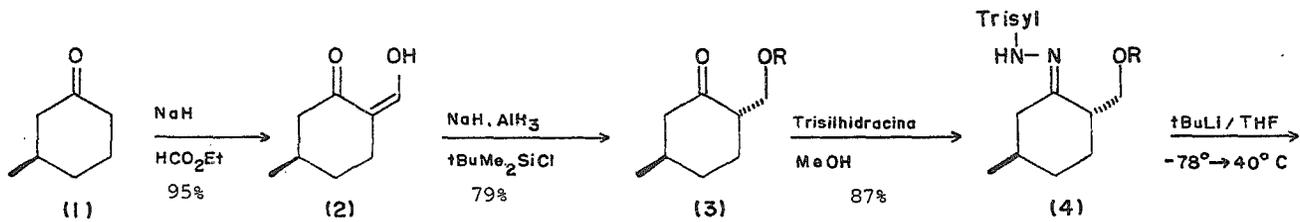
(4)

ESQUEMA 1

Hasta el momento se encuentran publicadas dos síntesis totales del valerenal una de ellas pasando por el valerenoato de etilo. La primera síntesis fue publicada por F. Bohlmann y M. Lonitz⁹ (Esquema 2). En esta síntesis se parte del carbinol (1), el cual mediante una reacción con la dicetena produce el éster (2) y éste mediante una reacción de Carroll en presencia de con 0.2 eq de isopropóxido de aluminio origina (3) como una mezcla de isómeros E y Z en proporción 2:1. El tratamiento de esta mezcla, primero con la sal de litio del propiolato de metilo y después con cloruro de trimetil silicio produce el éster (4), el cual sufre una reacción de Diels-Alder intramolecular para dar el aducto (5). La hidrogenólisis del éter de silicio con Ca en NH_3 líquido da lugar al éster (6) como una mezcla de diastereoisómeros los cuales se llevaron como tal en los siguientes pasos de la síntesis. La hidrogenación catalítica de (6) con H_2 y Pt resulto quimoselectiva y estereoespecífica para dar una nueva mezcla de diastereoisómeros (7), que por reducción al alcohol con LiAlH_4 y oxidación con clorocromato de piridinio produjo el aldehído (8). La elaboración final de la cadena lateral se hizo por una reacción de Wittig con (α -etoxicarboniletíleno) trifenilfosforano al valerenoato de etilo, cuya reducción con DIBAL al alcohol alílico y oxidación con MnO_2 condujo al valerenal (10) y su isómero (11) en relación de aproximadamente 1:1.1. El rendimiento total de la síntesis fue de 8% para la mezcla de isómeros indicada.



La segunda síntesis, publicada por R. Baudouy, J. Sartorett y F. Choplin¹⁰ es una síntesis bastante interesante, y hace acopio de dos reacciones recientes; la ciclización oxidante de vinyl-alenos¹¹ y la descomposición regioespecífica del dianión de una arilsulfonilhidrazona. (Reacción de Shapiro)¹². Para esta última, es común que la regioselectividad de la α -deprotonación de tosilhidrazonas de cetonas no-simétricas, sea controlada por la geometría de la doble ligadura de la imina, formandose un anión syn cuya fragmentación conduce al derivado litiado vinílico correspondiente. Para esta síntesis (Esquema 3), se partió de la 3-metil-ciclohexanona racémica (1); la que se sometió a formilación, obteniéndose la hidroximetil-cetona (2). La reducción quimioespecífica del grupo formilo seguida de la protección del alcohol resultante con cloruro de ter-butyl-dimetil-silano produjo (3), a partir del cual se obtiene la trisilhidrazona (4). La fragmentación del dianión de la trisilhidrazona condujo al intermediario vinil litiado (5), el cual se hizo reaccionar con el tosilato del 2-butin-1-ol, obteniendo el vinyl-aleno (6). La ciclización oxidante del vinyl-aleno (6) con acetato de talio (III) en ácido acético glacial conduce a la ciclopentenona (7) que por reducción con DIBAL, al alcohol alílico correspondiente e hidrogenólisis del acetato con Li en NH_3 líquido produce el éter de silicio (8). La desililación de este último con ácido acético seguida de una oxidación de Swern conduce al aldehído (9). La conversión de (9) al aldehído α,β -insaturado (10) (valerenal + su epímero) se realizó mediante un método elegante debido a Corey⁵¹ utilizando la adición del derivado α -litiado de la ter-butylimina del trimetilsilil-2-propanal al compuesto (9). La eliminación estereoselectiva del β -hidroxisilano seguida de hidrólisis con una solución de ácido oxálico conduce a (10).



ESQUEMA 3

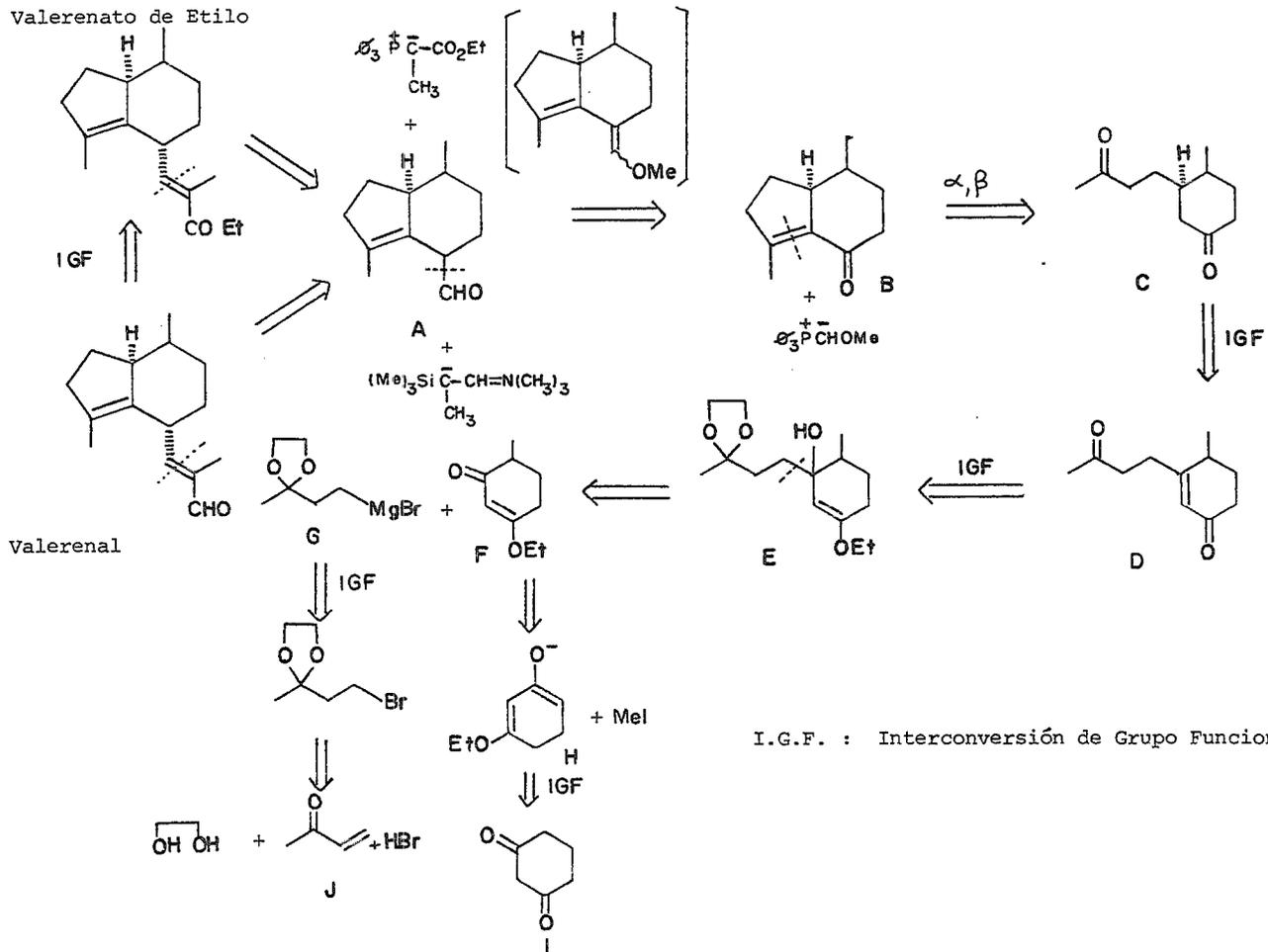
Esta constituye una síntesis relativamente corta para la molécula bicíclica con tres centros asimétricos del (+) Valerenal (10) y su epímero, en un rendimiento global del 10% .

Las dos síntesis anteriores tienen un intermediario común, asignado como (9) en ambos casos, el cual constituye el objetivo en nuestra síntesis. Dado que la transformación de este intermediario en valerenato de etilo y valerenal está descrita, cualquier nueva síntesis del mismo, constituye a su vez, una síntesis formal total de estos dos compuestos.

ANALISIS RETROSINTETICO

Dado que tanto el (±) valerenoato de etilo y el (±) valerenoal se han preparado a partir del aldehído A según se muestra en el esquema 4, nuestro análisis retrosintético empieza con él; éste aldehído puede provenir de la homologación de la cetona B, operación sintética que se puede realizar mediante una reacción de Wittig, usando para este fin el α -metoxi-metilen-trifenilfosforano, seguido de una hidrólisis del éter de enol intermediario. A su vez la enona B, al desconectarse en la doble ligadura C=C da lugar a la dicetona C, se pensó entonces que B sería el resultado de la condensación aldólica intramolecular de C, esta dicetona puede ser preparada a su vez de la enona D, mediante una hidrogenación de la doble ligadura, en éste paso se lograría controlar la estereoquímica relativa de los dos sustituyentes del anillo de seis miembros, la cual es cis, ya que la hidrogenación debería proceder por el lado opuesto al sustituyente metilo; asimismo la enona D puede ser obtenida a partir del alcohol terciario E, el cual puede ser desconectado como se indica en el esquema dando lugar al compuesto F y al sintón G; la adición del reactivo de Grignard G al éter de enol F conduciría al intermediario E, el tratamiento ácido acuoso, efectuaría la hidrólisis del cetal cíclico, la deshidratación del alcohol terciario y la hidrólisis del éter de enol presentes, lo cual conduciría de una manera rápida y directa a la enona D. La preparación del reactivo de Grignard G a partir de la metil vinil cetona J está descrita⁴⁹, por lo que ésta última es una de las materias primas necesarias. A su vez, la obtención de F a partir del éter de enol H es una transformación conocida⁵⁰. El éter de enol H se obtiene¹⁸ de la 1,3-ciclohexanodiona I, la cual es comercial.

Valerenato de Etilo



Valerenal

I.G.F. : Interconversión de Grupo Funcional.

ESQUEMA 4

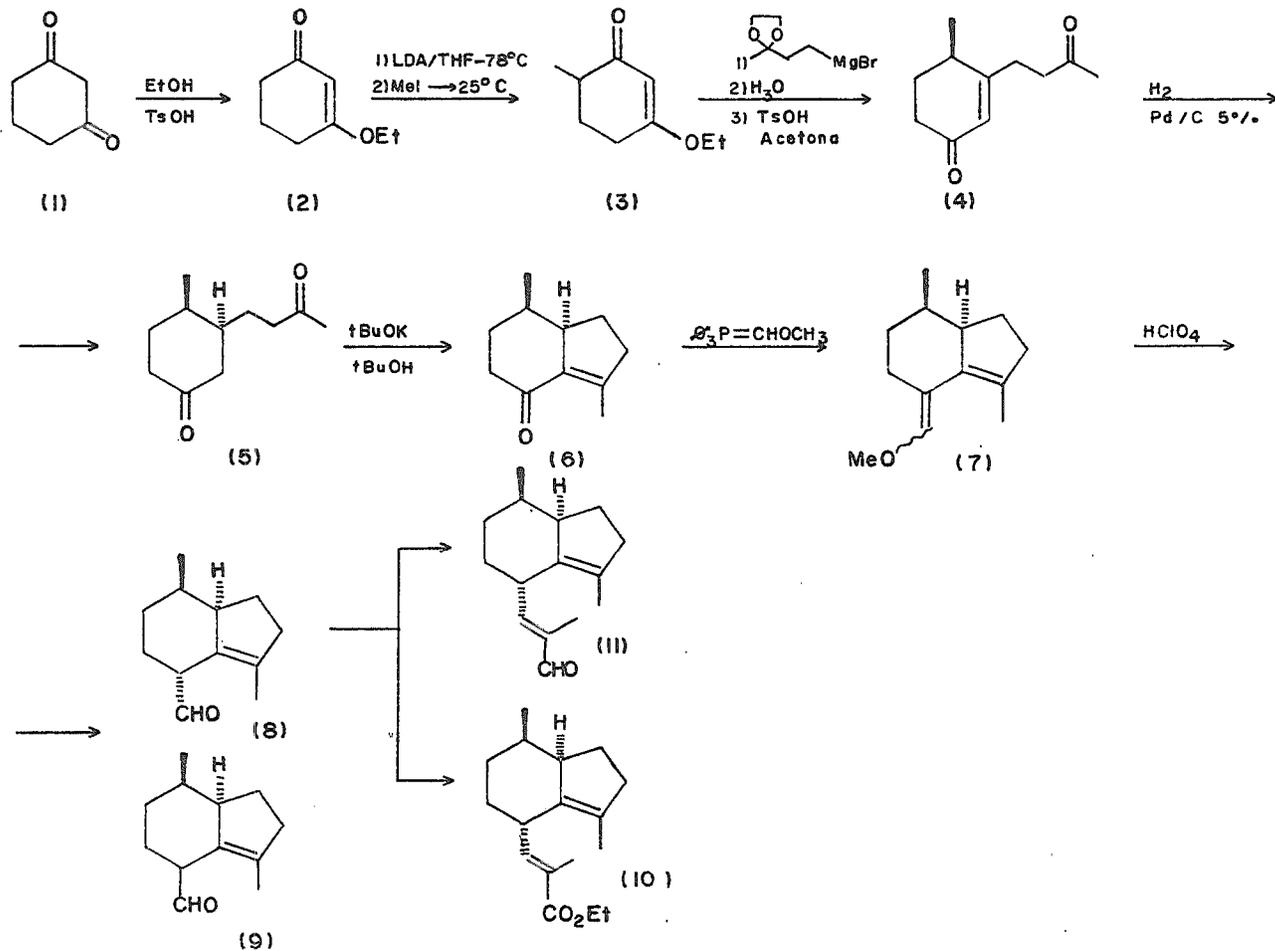
ANALISIS DISCUSION Y RESULTADOS

De acuerdo al analisis retrosintetico planteado, se puede establecer un esquema general de sintesis (Esquema 3), en base al cual, la 1,3-ciclohexadiona (1) fue transformada al eter de enol (2), por tratamiento con etanol catalizada con acido usando benceno como disolvente ¹⁸, siguiendo la modificación Hall ^{19,20}.

Es importante hacer notar que las 3-alcoxi-2-ciclohexenonas son intermediarios ampliamente utilizados en la sintesis de ciertas ciclohexenonas y especificamente para la 3-etoxi-2-ciclohexenona (2) también se encuentran reportados otros métodos para su preparación, como son; la reacción de la sal de plata del dihidroresorcinol con yoduro de etilo ²¹ y la reacción del dihidroresorcinol con ortoformiato de etilo, etanol y ácido sulfúrico ¹⁹. El procedimiento utilizado en esta tesis tambien puede ser usado para preparar otras 3-alcoxi-2-ciclohexenonas ²².

La siguiente etapa de la síntesis consistió en la metilación de la 3-etoxi-2-ciclohexenona (2) y para ello se siguió el procedimiento de alquilación de Stork-Danheiser ^{23,24}. La formación del enolato cinético en la posición C-6 se hizo a -78°C utilizando LDA en THF, bajo atmósfera de nitrógeno, seguida de la adición de yoduro de metilo y permitiendo a la reacción alcanzar la temperatura ambiente. Se obtuvo la 3-etoxi-6-metil-2-ciclohexen-1-ona (3) como un aceite incoloro en un rendimiento del 92%, el cual fue caracterizado mediante su espectroscopia, mostrando en el I.R. como bandas importantes, una a 1670 cm^{-1} la cual fue asignada al carbonilo conjugado a una doble ligadura en un anillo de seis miembros y otra a 1600 cm^{-1} correspondiente a una C=C conjugada a un carbonilo.

Nota: Aun cuando la 1,3-ciclohexanodiona se encuentra disponible en el comercio, existen varios métodos para su preparación informados en la literatura ¹³⁻¹⁷.



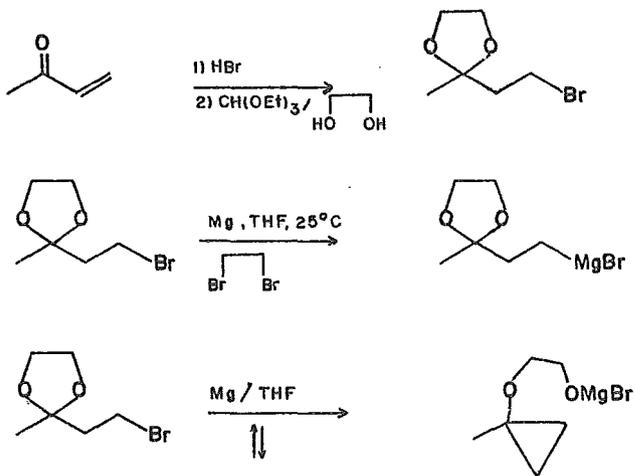
ESQUEMA 5

En RMN protónica el espectro mostro en 1.16 un doblete con $J=7\text{Hz}$ para 3 H asignado al metilo sobre el C-6, en 1.36 un triplete para 3 H asignado al metilo del grupo etoxi, en 3.92 un cuarteto para 2 H que corresponde al metileno del grupo etoxi y un singulete en 5.32 asignable al proton vinilico.

Por otra parte se sintetizó el 2-metil-2-(β -bromoetil)-1,3-dioxolano necesario para preparar el reactivo de Grignard requerido en el siguiente paso de la síntesis. De acuerdo a lo encontrado en la literatura éste compuesto bromado ha sido preparado la mayoría de las veces por la combinación de la metil-vinil-cetona, etilenglicol y bromuro de hidrógeno anhidro (generado, a menos que se disponga de él, mediante la reacción de bromo sobre tetralina seca). Todas las secuencias posibles para combinar estas tres sustancias han sido usadas. En la mayoría de los casos el ácido anhidro es disuelto en el diol y la metil-vinil-cetona es adicionada lentamente²⁵⁻²⁹. En nuestro caso el bromuro de hidrógeno se adicionó a la metil-vinil-cetona con posterior formación del cetal, para lo cual se adicionó una cantidad estequiométrica de bromuro de hidrógeno, usando un indicador para determinar el punto final de la reacción. Se encontró que la 1,9-difenilnona-1,3,6,8-tetraen-5-ona (dicinamalacetona)³⁰, preparada por el método de Diehl y Einhorn³¹, es una sustancia apropiada para detectar un exceso de haluro de hidrógeno en disolventes orgánicos, que al igual que otras cetonas aromáticas conjugadas dan clorhidratos cristalinos, los cuales desarrollan coloración en presencia de un exceso de ácido anhidro. La reacción entre el haluro de hidrógeno y el compuesto carbonílico, α - β insaturado alifático es rápida entre 0 a 25°C para que el punto final (al desarrollar el color) sea detectado y así evitar que baje el rendimiento por el uso de un exceso de haluro de hidrógeno³². Para evitar que el bromo cetal formado se hidrolize con el agua formada, se emplea ortoformiato de etilo para atraparla³³.

La preparación se realizó utilizando etilenglicol, obteniéndose un rendimiento del 54%. El espectro de I.R. muestra como bandas importantes, una a 1050 cm^{-1} asignada a C-O del anillo de dioxolano, y otra a 860 cm^{-1} para el enlace C-Br, en el espectro de RMN protónica presenta en 1.32 un singulete para 3 H asignado al metilo sobre C-2, entre 2.16-2.43 un multiplete para 2 H asignado al metileno del sustituyente β -bromo etil y entre 3.25-3.75 un multiplete para 2 H correspondiente al CH_2Br , finalmente en 3.9 un singulete para 4 H asignado a los metilenos del anillo del dioxolano.

Habiendo sintetizado el 2-metil-2(β -bromoetil)-1,3-dioxolano, se procedió a realizar la adición del reactivo de Grignard preparado a partir de él, sobre el compuesto carbonílico (3), como se establece en el esquema general de síntesis. Se encuentran reportados varios trabajos de síntesis en los cuales se adiciona el mismo reactivo de Grignard sobre otros compuestos carbonílicos^{29,35,38,39}. Es importante hacer notar que este reactivo, permite introducir de manera nucleofílica un grupo precursor de la unidad 2-oxo-butil a una estructura existente, lo que lleva a la elaboración de sistemas cíclicos⁴⁰. Usualmente este grupo es introducido como una especie electrofílica, como se ejemplifica con la anilación de Robinson⁴¹ a través de alquil vinil cetonas o sus equivalentes; en nuestro caso se introdujo como un nucleófilo. Se ha reportado³⁶ que cuando se intentó la preparación del reactivo de Grignard del 2-metil-2(β -bromoetil)-1,3-dioxolano, a partir de este y magnesio en THF, calentando a reflujo, el reactivo es inestable produciendo el éter 1-(1-metil-ciclopropil)-2-hidroxietílico (Esquema 6).



ESQUEMA 6

Posteriormente se encontro³⁵ que el reactivo de Grignard necesario se prepara fácilmente usando un exceso de magnesio (3 equivalentes) y una pequeña cantidad de 1,2-dibromo-etano en THF, manteniendo la temperatura a 25°C^{36,37}. Una solución homogénea de color café-olivo es indicativa de la formación del reactivo. Es importante hacer notar que este reactivo presenta baja reactividad hacia los compuestos carbonílicos, lo cual es debido probablemente al resultado de una coordinación interna del magnesio con el anillo de dioxolano, además de un efecto inductivo electroatrayente del C-1 por los dos átomos de oxígeno. Los tiempos de reacción pueden ser más cortos cambiando el disolvente, THF, a mezclas de éste con un disolvente poco polar, por ejemplo, benceno.

Una vez generado el reactivo de Grignard, siguiendo las indicaciones anteriores se adicionó lentamente a (3) disuelto en THF, bajo atmósfera de nitrógeno. La total desaparición de (3) se observó después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NH₄Cl con el fin de hidrolizar el éter de enol y eliminar el alcohol terciario formado en la adición del reactivo de Grignard. Como en este paso el cetal no sufrió hidrólisis, el producto crudo se sometió a una hidrólisis ácida más vigorosa utilizando ácido p-toluensulfónico en acetona⁴², obteniéndose así la 4-metil-3[1-(3-oxobutil)]-2-ciclohexenona (4) en un rendimiento del 98%, como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue caracterizado usando las técnicas espectroscópicas comunes. Así su espectro de I.R. mostro como bandas principales, una a 1710 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de la metil cetona, en 1660 cm⁻¹ para el carbonilo α β insaturado y otra en 1620 cm⁻¹ para C=C conjugado con un carbonilo.

En RMN protonica el espectro mostro en 1.23 un doblete con $J=6\text{Hz}$ para 3 H asignado al metilo sobre C-4 del anillo, en 2.17 un singulete para 3 H, para el metilo de la metil cetona y en 5.63 otro singulete para 1 H asignada al proton vinilico.

El siguiente paso de la sintesis fue la hidrogenacion de (4). Este paso es muy importante para el control estereoquimico de la sintesis, ya que se penso que por razones estericas la hidrogenacion ocurriria por el lado opuesto al metilo presente en el carbono 4, lo que conduciria a un producto en el cual tanto el metilo sobre C-4 como el grupo 1-(3-oxo-butil) sobre el carbono 3 quedaran del mismo lado (cis) tal y como se encuentran en los productos naturales por sintetizar.

La hidrogenacion, realizada utilizando como catalizador Pd/C al 5%, procedio de manera cuantitativa, obteniendose la 4-metil-3(1-(3-oxobutil))1-ciclohexanona (5), como un aceite incoloro cuyo espectro de I.R. dio una banda ancha en 1700 cm^{-1} asignada a los carbonilos de cetona, una en un anillo de seis miembros y la otra alifatica. Por otra parte el espectro de RMN protonica mostro en 1.03 un doblete con $J=6\text{ Hz}$ para 3 H la cual corresponde al metilo sobre C-4 del anillo y en 2.1 un singulete para 3 H asignado al metilo de la metil cetona como senales principales, las cuales tienen la multiplicidad y los desplazamientos quimicos esperados para la estructura propuesta.

La presencia de un solo doblete en RMN para el CH_2 secundario es indicativo de que la hidrogenacion fue estereoselectiva (un solo diastereoisomero) y la estereoquimica de este diastereoisomero debe ser la indicada en (5) por las razones antes mencionadas.

La formación del sistema bicíclico a partir de (5) se logró mediante una condensación aldólica intramolecular, en la cual la formación del anillo de cinco miembros fué el producto principal. Para ello se utilizó terbútoxido de potasio como base⁴⁸ generado por la reacción de potasio con alcohol terbutílico, obteniéndose el compuesto carbonílico α,β -insaturado (6), como un aceite amarillo, en un rendimiento del 84%. Su espectro de I.R. mostró una banda en 1680 cm^{-1} la cual corresponde al carbonilo α,β -insaturado en el sistema bicíclico, otra en 1620 cm^{-1} asignada a $\text{C}=\text{C}$ del mismo sistema. El espectro de RMN protónica presentó un doblete en 0.87 con $J=6\text{Hz}$ para 3 H asignado al metilo sobre C-6 del biciclo, en 2.06 un singulete para 3 H para el metilo vinílico y en 3.06 un multiplete para 1 H el cual fue asignado protón en el carbono de la fusión de los anillos, como señales principales

El siguiente paso, la transformación de (6) en (8) consiste, como se puede observar, es la homologación de una cetona a un aldehído. La mejor opción para realizar ésto fué la transformación de la cetona (6) al correspondiente eter de enól intermediario (7), mediante una reacción de Wittig^{43,44,46} con un alcoxi-metilen-trifenilfosforano cuya hidrólisis ácida, produce el aldehído (8) deseado. La reacción de Wittig se llevó a cabo usando el cloruro de metoximetilen trifenilfosfonio cuidadosamente secado (es higroscópico) y pulverizado, se suspendió en THF y se añadió un equivalente de n-butil-litio en hexano, como base, usando atmósfera de nitrógeno. La formación del iluro, la cual ocurre instantáneamente, se notó por la desaparición de la sal de fosfonio con la formación de una solución roja naranja⁴⁵. A la solución del iluro así obtenida se le adicionó la cetona (6). Los alcoximetilen trifenilfosforanos son relativamente inestables a temperatura ambiente, por lo tanto es ventajoso prepararlos a baja temperatura (-30 a -40°C), adicionar el compuesto carbonílico y despues permitir que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente⁴⁷.

El producto crudo, el eter de enol (7), se sometió sin purificar a hidrólisis con ácido perclórico al 30% en THF, obteniéndose el aldehído (8)^{45,46} en un rendimiento del 79%, como un aceite ligeramente amarillo. Para este producto (8), el espectro I.R muestra una banda a 2750 cm^{-1} característica de C-H de aldehído, otra en 1730 cm^{-1} para carbonilo de aldehído y otra en 1640 cm^{-1} para C=C. En RMN protónica el espectro presenta un doblete en 1.03 con $J=6\text{Hz}$ para 3 H asignado al metilo sobre el C-6, en 1.6 un multiplete para 3 H asignado al metilo vinílico, otro multiplete en 3.3 para el protón en el carbono de la fusión de los anillos un doblete en 10.06 con $J=9\text{Hz}$ para el protón del aldehído. Es importante aclarar que por los datos de RMN se puede establecer que el carbonilo y la doble ligadura no están conjugados, lo cual significa que las condiciones de hidrólisis del eter de enol empleadas no isomerizaron la doble ligadura C=C para originar el aldehído α,β -insaturado.

Por otro lado el producto obtenido es una mezcla de dos diastereoisómeros (8) y (9) lo cual se hace evidente en el espectro de RMN ^{13}C (ver parte experimental) ya que aparecen dos conjuntos de señales. El análisis de esta mezcla por cromatografía de gases (Col. OV-17 Iny 150°C, Intf 200°C Tr= 18.11 y 18.76 m) mostró una proporción de 2.1:1.0.

Con la obtención del aldehído (8) concluyó el trabajo experimental, ya que como se había mencionado la obtención de este compuesto constituye una síntesis total formal del (\pm) valerenoato de etilo⁹ y del (\pm) valerenal¹⁰.

Los datos espectroscópicos de nuestro aldehído (8) están de acuerdo con los reportados por Bohlmann⁹ y por Baudouy¹⁰. Al solicitar a estos autores copias de sus espectros de I.R., ^1H RMN y ^{13}C RMN, el Dr. Bohlmann contestó que no tiene ya disponibles dichos espectros; a la fecha (14 Junio 1989) seguimos esperando la respuesta del Dr. Baudouy.

Comparando entre los dos métodos de síntesis informados en la literatura para el aldehído (8) + su epímero y el nuestro se tiene que: La síntesis de Bohlmann informa un rendimiento global del 13% en 10 pasos; la síntesis de Baudouy procede a su vez con un rendimiento global del 13.5% en 12 pasos; nuestra síntesis consiste en una secuencia de 8 pasos, obteniendo un rendimiento del 44%, utilizando materias primas y reactivos fácilmente accesibles. En los tres casos se obtiene el aldehído (8) como mezcla de diastereoisómeros, en nuestro caso en una proporción 2.1 a 1, favoreciendo al epímero deseado (8). Es importante aclarar, como se puede observar en los esquemas de las dos síntesis informadas, que el aldehído (8) es idéntico al obtenido por nosotros, sin embargo el otro diastereoisómero (9), es diferente al reportado por Bohlmann⁹ y Baudouy¹⁰.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de I.R. se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla. Los espectros de RMN protónica fueron registrados en un espectrometro Varian EM-390 utilizando como disolvente CDCl_3 . Los desplazamientos químicos son reportados como valores δ en ppm relativas al tetrametilsilano (δ 0.00) como referencia interna. Los datos son reportados como sigue: desplazamiento químico, (multiplicidad, constante de acoplamiento, integración). Las multiplicidades son reportadas utilizando las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. Los espectros de RMN ^{13}C fueron registrados en un espectrometro Varian FTA-80 utilizando como disolvente CDCl_3 . Los valores dados en ppm estan referidos al tetrametilsilano. Las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina utilizando placas de CCF de 2.5 X 7.5 cm ; gel de sílice 60-F-254 E.Merck y purificaciones en cromatografía en columna se llevaron a cabo usando gel de sílice 60 (230-400 mallas) E. Merck.

Agradecemos a las maestras: Graciela Chávez, Maricela Gutierrez, Alejandrina Acosta y Ernestina Cervera, el haber determinado los espectros de I.R. y de RMN, así como a Patricia Elizalde y Elba Rojas por las determinaciones de Cromatografía de Gases.

3-ETOXI-2-CICLOHEXENONA

En un matraz redondo de 250 ml provisto de un trampa de Dean-Stark se colocó una solución de 5.3 g (0.0472 moles) de 1,3-ciclohexanodiona, 0.23g de ácido p-toluensulfónico monohidratado y 25 ml de etanol absoluto en 90 ml de benceno. La mezcla se calentó a ebullición y el azeótropo compuesto de benceno, etanol y agua se eliminó a una velocidad de 10 ml por hora, lo cual requirió de 6-8 horas.

Cuando los vapores de la destilación alcanzaron una temperatura de 78 °C la destilación se suspendió y la solución residual se lavó con (4 x 10ml) de solución de hidróxido de sodio al 10%, (la cual había sido saturada previamente con cloruro de sodio). La solución orgánica resultante se lavó con porciones sucesivas de 5 ml de agua hasta que el agua de los lavados tuvo pH neutro, la solución fue secada con Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El líquido residual fue destilado bajo presión reducida. El rendimiento de 3-etoxi-2-ciclohexenona, p.eb. 66-68.5°C/0.4 mm o 115-121°C/11 mm n_d^{29} 1.5015 fue 4.66-4.99 g (70-75%). I.R. (película cm^{-1}): 1660 (C=O α,β -ins.), 1600 (C=C conj. a C=O), 1220, 1180 (C-O), ^1H RMN (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H) (CH₃-C), 1.8-2.45 (m, 6H), 3.80 (c, 2H) (C-CH₂-O), 5.3 (s, 1H) (-CH=C-).

3-ETOXI-6-METIL-2-CICLOHEXEN-1-ONA

Procedimiento de Alquilación Cinética de STORK-DANHEISER.

Un matraz redondo de tres bocas fué provisto de un agitador magnético, un embudo de adición con compensador de presión y un termómetro de alcohol. El embudo de adición fue provisto de un septum y el aire en el sistema se reemplazó por nitrógeno seco. El matraz se cargó con 40 ml de tetrahidrofurano anhidro (destilado de sodio y benzofenona) y 5.16 g (7.15 ml, 0.051 mol) de diisopropilamina anhidra (destilada de hidruro de calcio). El matraz se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se adicionaron gota a gota y con agitación, 28.8 ml de solución de butil-litio 1.7 M en hexano (0.049 mol), durante un periodo de 30 min. El diisopropil amiduro de litio se enfrió, a -78°C con un baño de hielo seco-acetona, durante una hora antes de hacer la próxima adición. A la solución anterior se le añadieron 5.39 g (0.0385 mol) de 3-etoxi-2-ciclohexen-1-oná en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro, gota a gota y con agitación a -78°C durante un periodo de una hora. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos, y finalizados estos se adicionaron rápidamente 11.4 g (50 ml, 0.080 mol) de yoduro de metilo.

Después de 5 minutos el baño se retiró, se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante toda la noche, al término de este tiempo se adicionaron 30 ml de agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con 4 x 10ml de eter etílico. Se combinaron las fases orgánicas, se lavó, con 2 x 15ml de agua y una vez, con 15 ml de solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo se destiló a presión reducida obteniéndose 5.4 g (91%) de 3-etoxi-6 metil-2-ciclohexen-1-ona, como un aceite incoloro. p.eb. 131-133°C/15 mm. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (d, 3 H, $J = 7$) ($\text{CH}_3\text{-CH-}$), 1.36 (t, 3 H, $J = 6$) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 1.6-2.6 (m, 5 H), 3.92 (c, 2 H, $J = 6$) ($\text{CH}_2\text{-O-}$), 5.32 (s, 1 H (-CH=C-)) ; IR (película cm^{-1}): 1670 (C=O α,β -insat.), 1600 (C=C conj.).

2-METIL-2-(β -BROMOETIL)-1,3-DIOXOLANO

Un matraz de dos bocas de 250 ml fué provisto de un agitador magnético y una pipeta Pasteur como tubo burbujeador de gas. En el matraz fueron colocados 86 ml de diclorometano, 20ml (0.2447 mol) de metil vinil cetona recién destilada, (bajo presión reducida, p.eb. 36.5-38.5°C/145 mm) y 0.0012 g del indicador dicinnamalacetona. Se burbujeó bromuro de hidrógeno anhidro en la solución con agitación hasta que apareció un color rojo profundo. Cuando el color rojo persistió durante 5 minutos después de que la entrada de bromuro de hidrógeno había sido suspendida, la reacción se dió por terminada. En este punto el espectro de resonancia magnética protónica mostró, solamente diclorometano y 4-bromo-2-butanona (60 MHz) CH_2Cl_2 δ : 2.15 (s, 3 H) (CH_3CO), 3.02 (t, 2 H) (CH_2CO), 3.52 (t, 2 H) (CH_2Br). El tubo de burbujeo de gas fué retirado y se adicionaron 13.7 ml (0.2447 mol) de etilen glicol, 40.70 ml (0.2447 mol) de ortoformiato de etilo y 0.082 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado. Se tapó el matraz, se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, (la reacción se siguió por CCF usando placas de sílice y como eluyente acetato de etilo-hexano 1:4) y se concentró en el rotavapor.

La solución se lavó dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los lavados de bicarbonato fueron extraídos tres veces con cloruro de metileno y las porciones orgánicas se combinaron y se seco con carbonato de potasio. La evaporación del disolvente con rotavapor y una destilación al vacío del residuo produjo 25.70 g (54%) de 2-metil-2-(β -bromoetil)-1,3-dioxolano como un aceite incoloro p.eb. 58-60°C/1 mm, n_D^{20} 1.4204. I.R. (película cm^{-1}): 2970, 2880, 1260, 1220, 1125, 1035, ; RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H) (CH_3 -C-O), 2.15-2.43 (m, 2H) (O-C- CH_2 -), 3.25-3.75 (m, 2H) ($-\text{CH}_2$ -Br), 3.90 (s, 4H) ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$).

BROMURO DE HIDROGENO

El bromuro de hidrógeno se preparó por la acción del bromo sobre tetrahidronaftaleno (tetralina), obteniéndose un rendimiento del 45% de bromuro de hidrógeno en base al peso de bromo empleado. Es muy importante que la tetralina esté pura y perfectamente seca, por lo tanto se secó previamente sobre sulfato de magnesio o sulfato de calcio anhidro por algunas horas, y se destiló bajo presión reducida. La tetralina se colocó en un matraz de dos bocas, una de las cuales fué provista de un embudo de adición con compensador de presión y en la otra se colocó un tubo de salida de gases. El bromo se adiciono a una velocidad moderada y el contenido del matraz se agitó de vez en cuando, para asegurar una buena generación de bromuro de hidrógeno. Las trazas de bromo acarreadas por el bromuro de hidrógeno, se eliminan pasándolo por una trampa de tetralina seca. Se colocó una trampa de seguridad entre el aparato de generación y el matraz de reacción a donde se esta burbujeando el bromuro de hidrógeno. -

DICINNAMALACETONA

Una solución de 5 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua y 40 ml de etanol se colocó en un matraz Erlenmeyer de 250 ml. A ésta, se le adicionó una solución de 1.84 ml (0.025 mol, 1.45 g) de acetona en 6.3 ml (0.050 mol, 6.6 g) de cinnamaldehído recién destilado. Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado amarillo resultante se filtró por succión, se lavó con 100 ml de agua, y se secó, produciendo 6.5 g de 1,9-difenilnona-1,3,6,8-tetraen-5-ona, los cuales se recrystalizaron usando 200 ml de etanol, obteniéndose 3.5 g de cristales amarillos. p.f. 140-141°C. (p.f. reportado 142-143°C)³¹.

4-METIL-3(1-(3-OXOBUTIL)-2-CICLOHEXENONA

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético, un embudo de adición con compensador de presión, un septum y un refrigerante, se colocaron 4.2 g (172 mmol) de magnesio en virutas (previamente secadas en la estufa durante tres horas). Se reemplazó el aire por nitrógeno seco y se adicionaron al matraz 30 ml de tetrahidrofurano seco y 2.18 g (1 ml 11.6 mmol) de 1,2-dibromoetano. Se colocó en un baño de agua fría y se agitó la solución. Cuando finalizó la reacción exotérmica, se adicionaron gota a gota una mezcla de 11 g (52.49 mmol) de 2-metil-2(β-bromoetil)-1,3-dioxolano y 2g (0.9 ml, 10.64 mmol) de 1,2-dibromoetano disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Durante toda la adición (aprox. 2 hr) la temperatura se mantuvo entre 20-25°C, con un baño de agua. Al término de la adición, la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente.

Por otro lado se montó otro equipo similar al descrito arriba y se reemplazo el aire por nitrógeno y se colocaron 3 g (19.48 mmol) de la 3-etoxi-6-metil-2-ciclohexen-1-ona disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se pasó la solución que contenía el reactivo de Grignard al embudo de adición con ayuda de una aguja de 2 puntas y presión de nitrógeno seco. Esta solución se adicionó gota a gota y con agitación, a la solución que contiene la cetona, y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El curso de la reacción se siguió por CCF usando como eluyente acetato de etilo-hexano 1:9. Finalizada la reacción la mezcla se vertió sobre 175 ml de una solución saturada de cloruro de amonio enfriada a 0°C y se agitó durante media hora. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 3 x 40 ml de éter etílico. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con 175 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente, se removió con ayuda del rotavapor.

El producto crudo, se trató con una solución de 367 mg de ácido p-toluensulfónico en 180 ml de acetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de las cuales la acetona se evaporó en el rotavapor y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con una solución saturada de cloruro de sodio. El disolvente se evaporó, y el residuo se destiló en un Kugelrohr obteniéndose un líquido ligeramente amarillo 3.433 g (98%). I.R. (película cm^{-1}): 1710 ($\text{CCH}_2\text{-CO-CH}_2$), 1660 ($\text{C=O } \alpha,\beta\text{-insat.}$). RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3): 1.23 (d J = 6 Hz 3H ($\text{CH}_3\text{-CH-}$)), 1.6-2.8 (m 9H), 2.17 (s 3H ($\text{CH}_3\text{-CO-}$)), 5.63 (s 1H (-CH=C-)).

4-METIL-3[1-(3-OXOBUTIL)]-CICLOXENANONA

0.78 g (4.33 mmol) de 4-metil-3[1-(3-oxobutil)]-2-ciclohexenona, se disolvieron en 15 ml de acetato de etilo y se adicionaron 0.15 g del catalizador, Pd/C al 5 %. Se sometio a hidrogenación a 40 lb/in² durante dos horas y media, se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente con el rotavapor, obteniéndose un aceite claro (98%). I.R (película cm⁻¹) 1700 amplia (C=O). RMN ¹H (60 MHz CDCl₃): 1.03 (d J = 6 Hz 3H (CH₃-CH-)), 1.1-2.6 (m 12 H), 2.1 (s 3H (CH₃-CO-)). RMN ¹³C : 211, 208, 45.6, 44, 41.2, 38, 35.5, 31.5, 29.8, 25.1, 13.4. (ver esquema 7 para asignación)

5,9-DIMETIL-BICICLO[4.3.0]-1(9)-NONEN-2-ONA

En un matraz de dos bocas de 250 ml provisto de un agitador se colocaron 60 ml de terbutanol seco y 0.8473 g de potasio (21.72 mmol). Después de que terminó la reacción de formación del terbutóxido de potasio se adicionaron 1.384 g (7.60 mmol) de 4-metil-3[1-(3-oxobutil)]-ciclohexanona disueltos en 10 ml de terbutanol, gota a gota y con agitación. Al término de la adición la mezcla se agitó durante media hora; se adicionó una solución de ácido clorhídrico al 1% hasta pH ligeramente ácido y el terbutanol se eliminó en el rotavapor. El residuo se extrajo con 3 x 15 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en el rotavapor, obteniéndose un residuo de 1.1365 g el cual se purificó por cromatografía en columna usando sílice como adsorbentes y acetato de etilo-hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 1.048 g (84%) de un aceite amarillo.

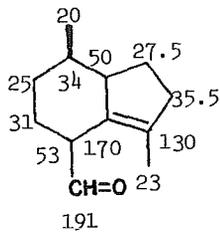
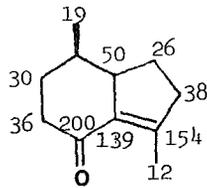
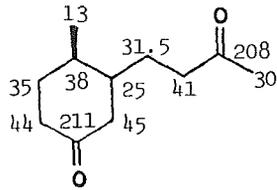
I.R. (película cm^{-1}): 1680 (C=O α,β -insat.), 1620 (C=C- conj. a C=O), 1260, 1180. RMN ^1H (60 MHz CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$) (CH₃-CH-), 2.06 (s, 3H) (CH₃-C=C-), 2.2-2.5 (m, 4H), 3.06 (m, 1H) (CH₂-CH-CH₂). RMN ^{13}C : 200.3, 154, 134, 50, 41, 38, 36, 30, 26, 19, 16. (ver esquema 7 para asignación).

5, 9-DIMETIL-BICICLO[4. 3. 0]-1(9)-NONEN-2-CARBALDEHIDO

En un matraz de tres bocas de 250 ml, provisto de un agitador magnético se colocaron 1.5876 g (4.628 mmol) de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio, previamente secado (utilizando el aparato de secado de Abderhalden). El aire se reemplazó por nitrógeno seco, se adicionaron 40 ml de tetrahidrofurano seco, la suspensión se agitó vigorosamente y se enfrió a -40°C con un baño de hielo seco - acetona. Entonces se adicionaron gota a gota y con agitación, 2.89 ml (4.624 mmol) de una solución de n-butil-litio 1.6 N en hexano. La sal de fosfonio se disolvió lentamente para dar lugar a una solución color rojo profundo. Después de agitar durante dos horas a -40°C se adicionaron gota a gota con agitación 0.3796 g (2.3146 mmol) de la cetona (6) disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano seco. Después de dos horas se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se dejó con agitación durante 24 horas. (La reacción fue seguida por CCF utilizando hexano como eluyente).

La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el tetrahidrofurano se eliminó con el rotavapor. el residuo resultante se extrajo con eter de petróleo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se enfrió en un baño de hielo, el óxido de trifeniilfosfina cristalizó y se separó por filtración.

El disolvente se evaporó con el rotavapor, obteniéndose un residuo aceitoso. Este residuo se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, el cual contenía 2.68 ml de ácido perclórico al 30%. la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH neutro y se evaporó el tetrahidrofurano con el rotavapor. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente en el rotavapor produjo un residuo aceitoso. Este residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando sílice como adsorbente y como eluyente hexano-acetato de etilo 95:5. obteniéndose 0.323g (78.6%) del aldehído (8) y (9) (2.1 a 1.0). I.R. (película cm^{-1}) : 2750 (C-H de CH=O), 1730 (C=O de CH=O), 1640 (-C=C-). NMR ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (d, 3H J=6Hz) (CH_3 -CH-) 1.6 (m, 3H) (CH_3 -C=C-), 3.3 (m 1H) (- CH_2 -CH- CH_2 -). 10.06 (d, 1H, J=9 Hz) (-CH=O). NMR ^{13}C : (8 + 9) : 191, 172, 130, 53, 50, 35.5, 34 , 31.5, 27.5, 25.5, 23, 20 (Algunas de las señales se obtuvieron con valores muy cercanos, como doble señal ya que se tiene la mezcla de epímeros, solo varían a lo máximo 1 ppm, se informa del valor mas cercano, ver esquema 7 para asignación).



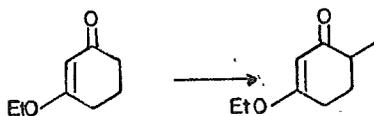
ESQUEMA 7

CONCLUSIONES

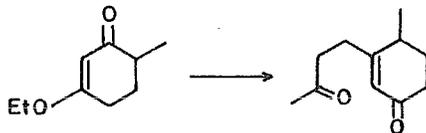
1) Se llevo a cabo una síntesis relativamente corta y novedosa del aldehído (8) el cual es un intermediario en la síntesis de los sesquiterpenos (±) valerenoato de etilo y (±) valerenal., por lo que este trabajo constituye una nueva síntesis total formal de los mismos.

2) Se comprobó en este trabajo la eficiencia de ciertos métodos sintéticos:

a) La alquilación de enolatos cinéticos derivados de 3-alcociclohexenonas, la cual es regioespecífica y tiene lugar en alto rendimiento en C-6.

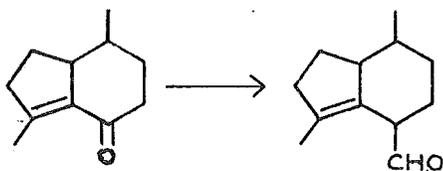


b) El uso del reactivo de Grignard generado de un β-bromo acetal en la introducción de un grupo 3-cetoalquil a una estructura ya existente con objeto de elaborar sistemas cíclicos.



c) La ventaja que ofrece el hecho de que en una hidrogenación catalítica la adición de los átomos de hidrógeno es *cis* lo que permitió controlar la estereoquímica deseada en el producto.

10) La homologación de la cetona α,β -no saturada (6) al correspondiente aldehído (8), mediante una reacción de Wittig, seguida de la hidrólisis ácida del éter de enol intermediario procedió sin que ocurriera conjugación del doble enlace con el carbonilo del aldehído, lo cual permitió llegar al intermediario clave.



3) Esta síntesis presenta ventajas sobre las informadas por Bohlmann (10 pasos, 13.%) y la de Baudouy (12 pasos, 13.5%), por el menor número de pasos (8) y un mejor rendimiento (44%) para el aldehído intermediario (8), obtenido como mezcla de epímeros.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) United States Dispensatory. 24th Ed. J.B. Lippincott, Philadelphia. 1947. p. 1261.
- (2) P.W. Thies, E. Finner y F. Roszkopf, *Tetrahedron*, 29, 3213 (1973).
- (3) J. Krepinsky, M. Romanuk, V. Herout y F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 28, 3122 (1973).
- (4) A. Stoll y E. Seebeck, *Ann. Chem.*, 603, 158 (1957).
- (5) G. Buchi, I.L. Hopper y D. Stauffacher, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 2962 (1960).
- (6) J. Krepinsky, V. Sykora, E. Zvonkova y V. Herout, *Chem. Commun.*, 30, 553 (1965).
- (7) R.B. Bates y S.K. Paknikar, *Chem. Ind. (London)*, 1731 (1965).
- (8) G. Birnbaum, J.A. Findlay y J.J. Krepinsky, *J. Org. Chem.*, 43, 272 (1978).
- (9) F. Bohlmann y M. Ionitz, *Chem. Ber.*, 113, 2410 (1980).
- (10) R. Baudouy, J. Sartorett y F. Choplin, *Tetrahedron*, 39, 3293 (1983).
- (11) R. Baudouy, F. Delbecq y J. Gore, *Tetrahedron*, 36, 189 (1980).
- (12) R.H. Shapiro, *Org. React.*, 23, 405 (1976).
- (13) M. Suzuki, A. Watanabe y R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2095 (1980).
- (14) Y. Ito, S. Fujii y T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, 41, 2073 (1976).
- (15) I. Mishiguchi, T. Hirashima, T. Shono y M. Sasaki, *Chem. Lett.*, 551 (1981).
- (16) R.B. Thomson, *Org. Syn. Coll. Vol. III* p. 278. Wiley and Sons, New York, 1962.
- (17) V. Bhushan y S. Chandrasekaran, *Synth. Comm.* 14 (4) 339 (1984).
- (18) W. Gannon y H. House, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, 1973. 559.

- (19) G. Meek, J.A. Turnbull y W. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 811, (1953)
- (20) R.L. Frank y H.K. Hall Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1845 (1950).
- (21) G.F. Woods y I.W. Tucker, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2174, (1948).
- (22) J.J. Panouse y C. Sannie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1272 (1956).
- (23) G. Stork y R.L. Danheiser, *J. Org. Chem.*, 38, 1775 (1973).
- (24) G. Stork y R.L. Danheiser, *Org. Synth.* 64, 68 (1985).
- (25) J. Willimann y H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, 32, 2151 (1949).
- (26) H.S. Hill, G J. Potter, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 1509 (1929).
- (27) D.C. Kriesel, O. Gisuold, *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 1250.
- (28) E. Brown y R. Dahl, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4292 (1972).
- (29) T. Sato, T. Kawara, K. Sakato y T. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54, 505 (1981).
- (30) H. Stobbe y R. Haertel, *Justus Liebig Ann. Chem.*, 1909, 370, 99.
- (31) L. Diehl y A. Einhorn, *Chem. Ber.*, 18 2320 (1885).
- (32) Roedig A. "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl), Band V/4. Georg Thieme: Stuttgart, 1960 p. 120.
- (33) A. Marquet, M. Dvalowitzky, H.B. Kagan, L. Mamlok, C. Ovannes y J. Jaques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1961, 1822.
- (34) P.E. Eaton, R.H. Mueller, G.R. Carlson, D.A. Cullison, G.F. Cooper, Chou, Krebs, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 2751 (1977).
- (35) A.A. Ponaras, *Tetrahedron Lett.* 3105 (1976).
- (36) C. Feugeas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2568 (1963).
- (37) J.C. Stowell, *J. Org. Chem.* 41, 560 (1976).
- (38) T. Uyehara, J. Yamada, T. Furuta, T. Kato y Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, 43, 5605 (1987).
- (39) S.F. Martin, S.K. Davidsen y T. Puckette, *J. Org. Chem.*, 52, 1962 (1987).

- (40) M.E. Jung, *Tetrahedron*, 32, 3 (1976).
- (41) E.C. Dufeu, F.J. Mc.Quillin y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 53 (1937).
- (42) R.B. Miller y E.S. Behare *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 8106 (1974).
- (43) G. Wittig y M. Schlosser, *Chem. Ber.*, 94, 1373 (1961).
- (44) G. Wittig y E. Kanuss, *Angew. Chem.* 71, 127 (1959).
- (45) A. Maercker, " The Wittig Reaction " *Organic Reactions* V, 14 p. 393.
- (46) G. Pettit, B. Green y G. Dunn, *J. Org. Chem.*, 35, 1385 (1970).
- (47) G. Wittig y W Boll, *Chem. Ber.*, 95, 2526 (1962).
- (48) A.E. Greene, A.a. Serra, A.J. Barreiro y P.RR .Costa, *J. Org. Chem.*, 52, 1169 (1987).
- (49) J.C. Stowell, D.R. Keith y B.T. King, *Org. Synth.*, 64, 68 (1986).
- (50) A.S. Kende y P. Fludzinsky, *Org. Synth.*, 64, 140 (1989).
- (51) E.J. Corey, L.O. Weigel, A.R. Chamberlin y B. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1439 (1980).