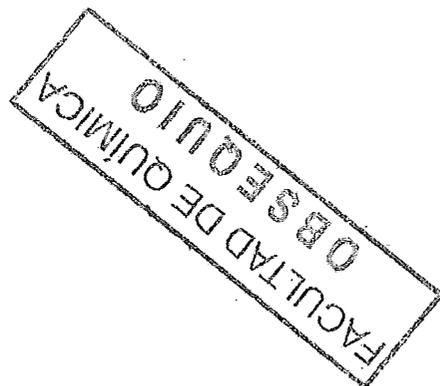


Síntesis total formal de la  
Lagopodina A.

Tesis: Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Químicas.

1989.





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 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.

J U R A D O    A S I G N A D O

Presidente:            Dra. Elvira Santos Santos  
1er. Vocal:            Dra. Gloria Pérez Cendejas  
Secretario:            Dra. Martha Albores Velasco  
Suplente:              Dr. Eduardo Díaz Torres  
Suplente:              M. en C. José Manuel Méndez S.

Sitio donde se desarrolló el tema:

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE QUIMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

  
DR. LUIS ANGEL MALDONADO G.  
Asesor del tema

  
Q. ROSA ZUGAZAGOITIA HERRANZ  
Sustentante

## RESUMEN

Siguiendo una metodología previamente desarrollada en nuestro laboratorio, para la síntesis de  $\beta$ -cuparenona (XI), se describe una síntesis, en ocho pasos, para la 3-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-3,4,4-trimetilciclopentanona (dimetoxi  $\beta$ -cuparenona [12]).

Esta síntesis principia con el 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (7), que se transforma en 1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-2,2-dimetil-1,4-pentanodiona (17), en 3-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-4,4-dimetil-2-ciclopentenona (10) y en 5-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-4,4-dimetil biciclo [3, 1,0] hexan-2-ona (21), como intermediarios clave.

La eficiente síntesis de (12), conjuntamente con su ya reportada desmetilación oxidante, para obtener la lagopodina A [3-(4'-metil-3',6'-dioxo-1',4'-ciclohexadienil)-3,4,4-trimetilciclopentanona (I)], representa una síntesis total formal de este producto natural.

## ABSTRACT

Following methodology previously developed in our laboratory for  $\beta$ -cuparenone (XI), an 8-steps synthesis of 3-(2',5'-dimethoxy-4'-methylphenyl)-3,4,4-trimethylcyclopentanone (dimethoxy  $\beta$ -cuparenone [12]), is described.

The synthesis starts from 2,5-dimethoxy-4-methylbenzaldehyde (7) and proceeds through 1-(2',5'-dimethoxy-4'-methylphenyl)-2,2-dimethyl-1,4-pentanedione (17), 4,4-dimethyl-3-(2',5'-dimethoxy-4'-methylphenyl)-2-cyclopentenone (10) and 4,4-dimethyl-5-(2',5'-dimethoxy-4'-methylphenyl) [3,1,0] bicyclohexan-2-one as key intermediates.

The efficient synthesis of [12], taken together with its reported oxidative demethylation to lagopodine A [3-(4'methyl-3',6'-dioxo-1',4'-cyclohexadienyl)-3,4,4-trimethylcyclopentanone], represents a formal total synthesis of this natural product.

## C O N T E N I D O

	Pág.
Introducción	1
Discusión y resultados	5
Parte experimental	34
Conclusiones	48
Bibliografía	49

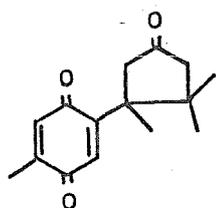
## I N T R O D U C C I O N

Entre los componentes más frecuentes de los pigmentos de algunas plantas y animales se encuentran las quinonas<sup>1</sup>, compuestos coloridos, cuya coloración va desde el amarillo pálido hasta casi negras. Estas sustancias existen en la naturaleza en gran número y variedad estructural, encontrándose principalmente en plantas superiores, hongos y bacterias y, en el reino animal, en artrópodos y equinodermos.

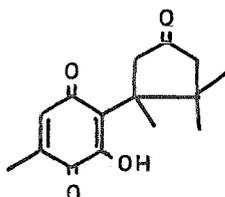
Las benzoquinonas muy simples son sustancias muy reactivas, razón por la cual no es sorprendente su ausencia en fuentes naturales. Sin embargo, la presencia de sustituyentes apropiados disminuye esta reactividad, lo que las hace compuestos razonablemente aislables de las fuentes naturales donde se encuentren presentes. Además del gran poder colorante de algunas quinonas naturales, otras son parte importante del mecanismo de defensa de algunos insectos, algunas tienen propiedades tóxicas y otras pueden presentar ligeras propiedades antibióticas, como las lagopodinas.

Las lagopodinas son quinonas sesquiterpénicas que se han aislado de cultivos de los hongos "Coprinus lagopus, Fr.", "Coprinus macrorhizus", var. "microsporus" y de "Coprinus cinereus"<sup>2</sup>.

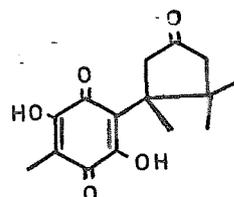
Hasta la fecha se han aislado cuatro lagopodinas: la lagopodina A, (I); la lagopodina B, (II); la hidroxilagopodina B, (III) y la lagopodina C, (IV), a las cuales, con base en sus datos espectroscópicos, se les han asignado las siguientes estructuras<sup>1,2</sup>:



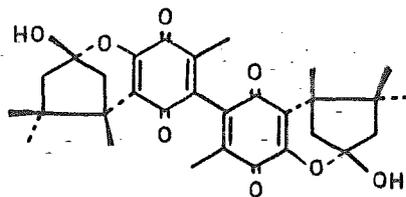
Lagopodina A  
(I)



Lagopodina B  
(II)

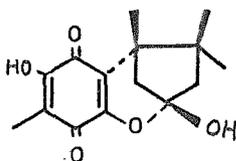


Hidroxilagopodina B  
(III)



Lagopodina C  
(IV)

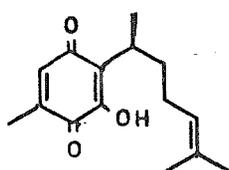
El tautómero hemiacetalico de la hidroxilagopodina B, (III), se ha podido detectar espectroscópicamente, en solución<sup>2</sup>:



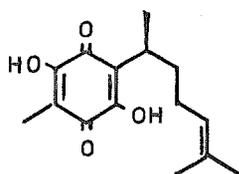
La lagopodina C, (IV), es un dímero de la lagopodina B (II), que se forma durante el trabajo de extracción de ésta última.

Las lagopodinas tienen una gran semejanza estructural con otras quinonas sesquiterpénicas, como la perezona (V), la

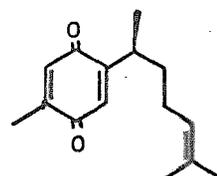
hidroxiperezona (VI) y la curcuquinona (VII), pero sobre todo con la helicobasidina (VIII), la deoxihelicobasidina (IX) y, particularmente con las  $\alpha$ - y  $\beta$ -cuparenonas, (X) y (XI) respectivamente.



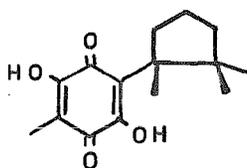
Perezona  
(V)



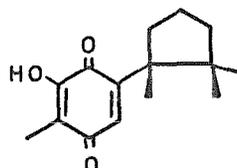
Hidroxiperezona  
(VI)



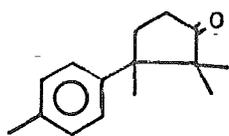
Curcuquinona  
(VII)



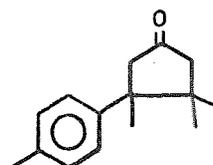
Helicobasidina  
(VIII)



Deoxihelicobasidina  
(IX)



$\alpha$ -Cuparenona  
(X)



$\beta$ -Cuparenona  
(XI)

Dada la semejanza estructural de la lagopodina A (I) con la  $\beta$ -cuparenona (XI) y, basándonos en la síntesis total de la misma, desarrollada en 1976 en este laboratorio<sup>3</sup>, se propuso, para el presente trabajo, un esquema para la sín-

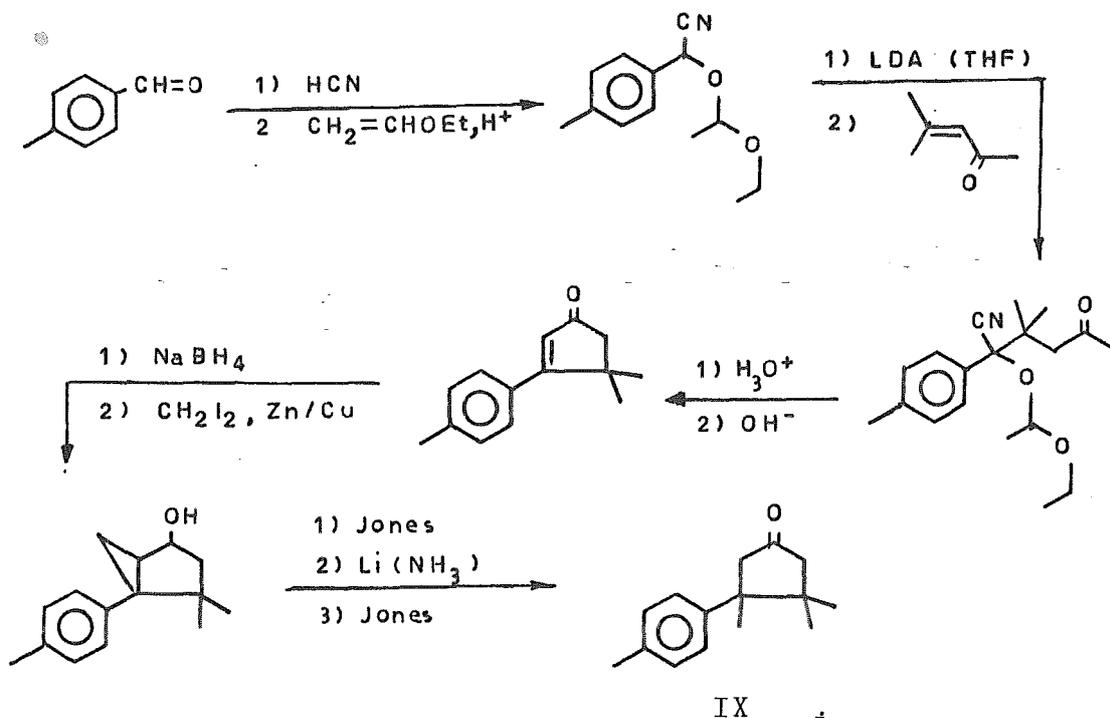
tesis total de la lagopodina A (I). El objetivo de esta tesis consistió, entonces, en aplicar la metodología previamente utilizada para la  $\beta$ -cuparenona (XI) al caso de la lagopodina A (I), con el fin de probar la flexibilidad de nuestra ruta sintética.

## DISCUSION Y RESULTADOS

Puesto que nuestras pretensiones en este trabajo consistían en demostrar que nuestra ruta sintética para los sesquiterpenos del cuparano (representada por la síntesis total de la  $\beta$ -cuparenona) era suficientemente flexible como para ser extrapolable a otros miembros de esta familia, parece apropiado iniciar nuestra discusión recordando el esquema de síntesis empleado previamente para la  $\beta$ -cuparenona<sup>3</sup> (Esquema 1).

Esquema 1

### Síntesis total de la $\beta$ -cuparenona

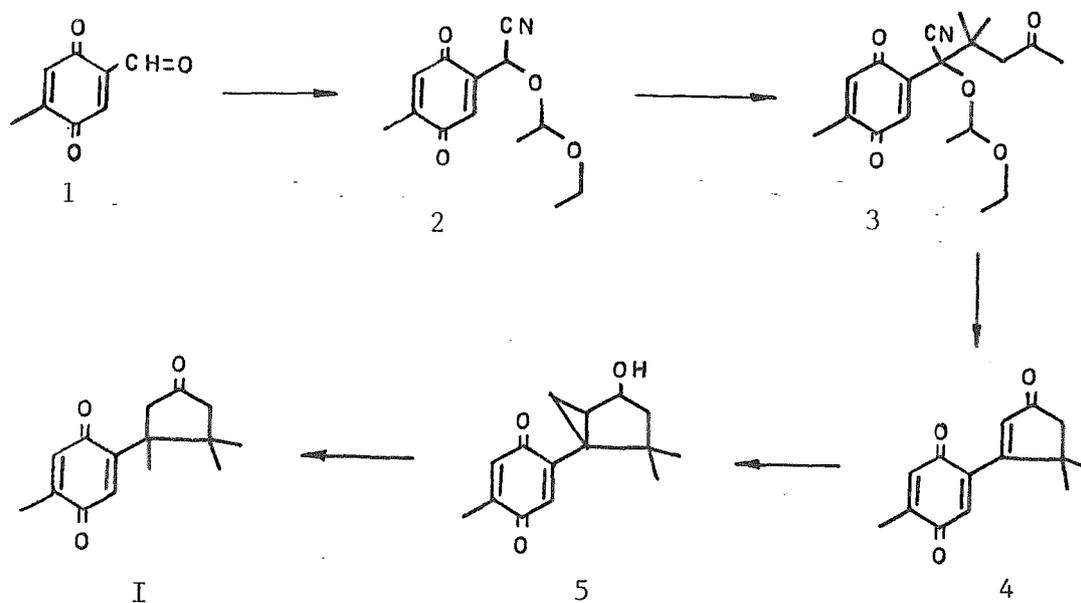


El análisis retrosintético, así como los detalles y consideraciones que nos llevaron a proponer esta ruta sintética satisfactoria ya han sido discutidos ampliamente en una tesis anterior<sup>4</sup>, por lo que no se repetirán aquí.

Siendo que la única diferencia estructural entre la  $\beta$ -cuparenona (XI) y la lagopodina A (I) reside en el anillo de p-benzoquinona presente en esta última, la aplicación de la ruta del esquema 1 al caso de la lagopodina A (I) (síntesis total por analogía no biogenética) nos lleva, como una primera aproximación, a la generación de los intermediarios del esquema 2.

### Esquema 2

Primera generación de intermediarios propuesta para la síntesis total de la lagopodina A por analogía no biogenética



Sin embargo, en esta primera aproximación son inmediatamente evidentes varios problemas, ocasionados, en su mayoría, por la alta reactividad esperada para el sistema de p-benzoquinona<sup>5</sup> presente, que la hacen claramente incompatible con varios de los reactivos básicos nucleofílicos y/o reductores utilizados en la secuencia original. Por otro lado, dadas sus características estructurales, se debe esperar también cierta dificultad en la preparación del aldehído-quinona (1), necesario como materia prima, lo cual añadiría una complicación extra a la ruta propuesta en el esquema 2.

En principio existen dos formas para adaptar la ruta de síntesis de la  $\beta$ -cuparenona (XI) al caso de la lagopodina A (I). En una de ellas se llevaría el anillo de p-benzoquinona como tal y se modificarían las reacciones químicas necesarias a fin de hacerlas compatibles con ese sistema tan reactivo y, en la otra, se mantendrían constantes las reacciones químicas, haciendo alguna variación estructural en el anillo de p-benzoquinona que permitiera el empleo de tales reactivos. Como, en términos generales, la segunda posibilidad es más sencilla porque requiere menos cambios y ajustes que la primera, fue la que se eligió para resolver nuestro problema.

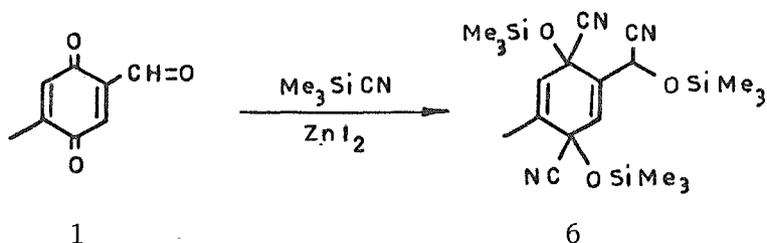
A su vez, la posibilidad de variaciones estructurales a un sistema reactivo para hacerlo inerte a ciertas condiciones de reacción, se puede hacer de dos formas:

- A.- Por el empleo de grupos protectores<sup>6</sup> apropiados para la funcionalidad química reactiva presente (los grupos C=O quinónicos, en nuestro caso).

B.- Por el empleo de grupos funcionales latentes<sup>7</sup> como substitutos del sistema reactivo (la p-benzoquinona en nuestro caso).

#### A.- USO DE GRUPOS PROTECTORES

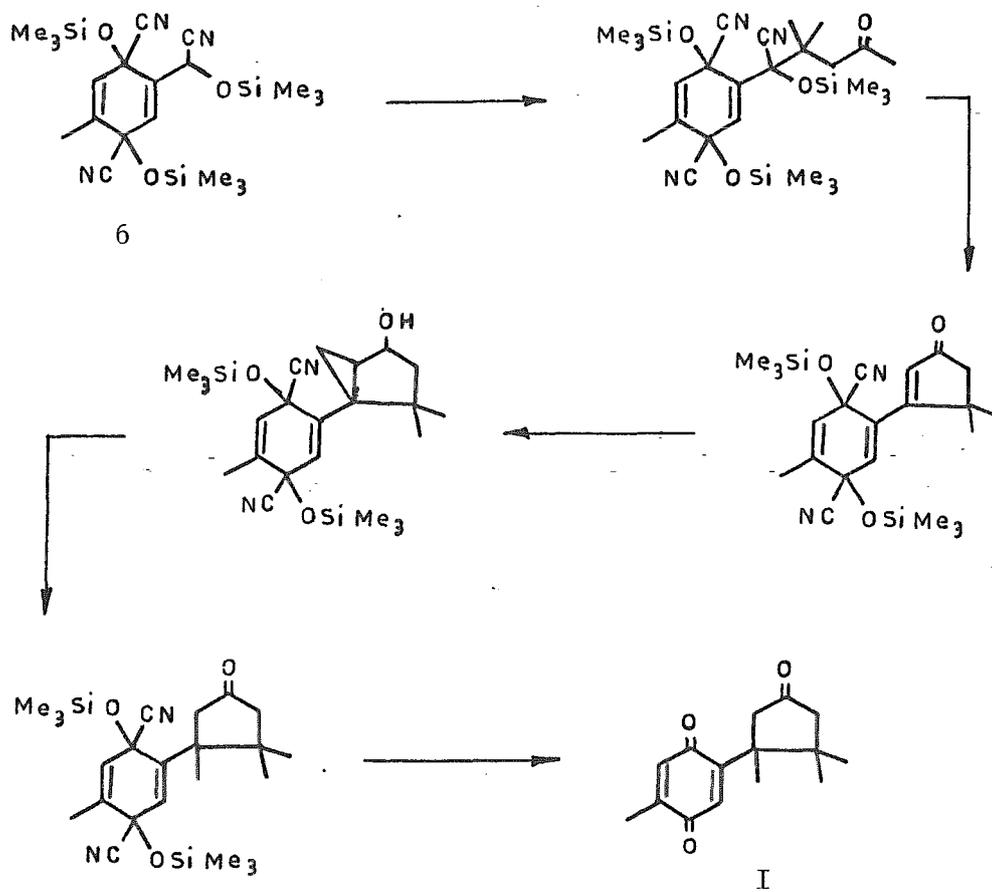
La alternativa más empleada para evitar la participación de grupos funcionales reactivos a ciertas condiciones de reacción es mediante el empleo de grupos protectores. Sin embargo, como ya se ha hecho notar, la teoría de la síntesis orgánica recomienda no utilizarlos debido a que alarga las rutas sintéticas en dos etapas (la de protección y la de desprotección del grupo funcional particular). En nuestro caso tendríamos, además, como problemas, el que no se evitaría tener que preparar la materia prima potencialmente inestable y difícil de obtener (el aldehído p-quinona (1)) y, por otro lado, que los grupos C=O quinónicos tienen un comportamiento distinto al de los grupos C=O de cetona o aldehído y, por lo tanto, no se pueden utilizar los grupos protectores convencionales que son efectivos para estos últimos. De hecho, el único grupo protector de C=O quinónico que conocemos es el de las  $\alpha$ -cianhidrinas sililadas, introducido por Evans<sup>8</sup>, que, en el caso de que se pudiera preparar la p-quinona-aldehído (1), abre la interesante posibilidad de efectuar una triple protección simultánea de los tres grupos C=O presentes en ella:



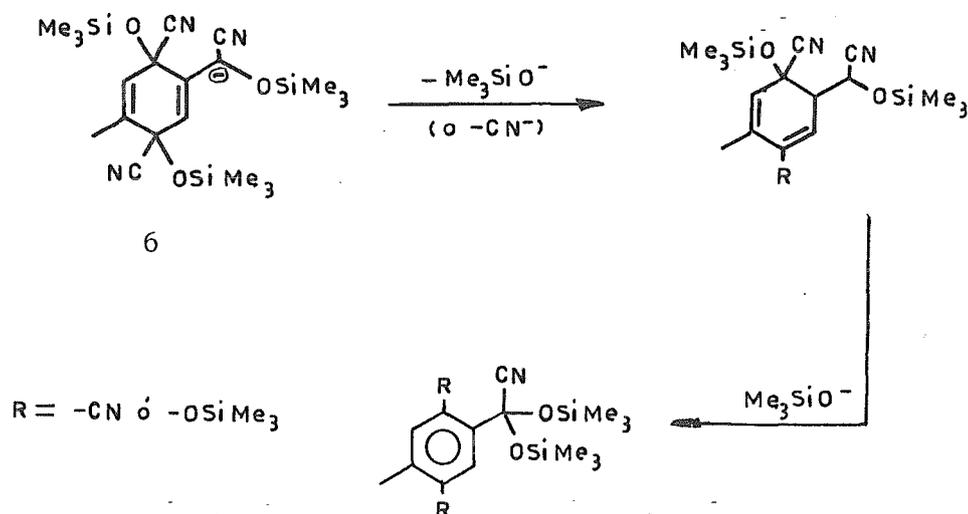
Así, además de cumplirse con la función de proteger los C=O quinónicos, el aldehído quedaría preparado como la cianhidrina protegida que se necesita en esta secuencia para terminar de construir el resto del esqueleto. La inclusión de este compuesto dentro del esquema de síntesis se muestra en el esquema 3.

## Esquema 3

Segunda generación de intermediarios propuesta para la síntesis total de la lagopodina A, por analogía no biogenética (método del grupo protector)



Sin embargo, la solución anterior todavía no es completa ya que se necesita liberar selectivamente el C=O de la cadena lateral sin tocar las protecciones de los C=O quinónicos, algo que "a priori" no parece muy fácil de realizar, a menos que se recurra a nuevas protecciones y desprotecciones, con el consiguiente alargamiento de la secuencia. Además, resulta difícil pronosticar el comportamiento del carbanión derivado de la p-quinona-aldehído (6), ya que potencialmente se podría inducir una eliminación 1,4 con la alta probabilidad de aromatización de alguno de estos intermediarios:



Finalmente, se debe hacer notar que los grupos protectores de  $\alpha$ -cianhidrina sililada introducen diastereoisomería en los compuestos protegidos, lo que también puede presentar ciertos problemas prácticos para seguir adecuadamente el progreso de las reacciones en las que intervengan intermediarios con esta protección. Nótese que en la ruta original, si bien se utiliza un grupo protector que también in-

roduce diastereoisomería, ésta es rápidamente destruída en los pasos siguientes, lo que no ocurre con la nueva ruta, que lleva intermediarios ciano sililados hasta el final (com-párense los esquemas 1 y 3).

Por las razones antes expuestas y, a pesar del interés que mostraba el utilizar las  $\alpha$ -cianhidrinas sililadas para proteger los C=O quinónicos, la posibilidad de utilizar grupos protectores no se consideró seriamente como una solución a nuestro problema.

#### B.- USO DE GRUPOS FUNCIONALES LATENTES

Aunque menos utilizados, en teoría los grupos funcionales latentes representan la mejor opción para proteger un sistema reactivo. Su ventaja con respecto a los grupos protectores es que como la materia prima es elegida conteniendo ya el grupo funcional latente, la secuencia sintética total es aumentada en una sola etapa (la liberación del sistema reactivo). Desafortunadamente, el campo de los grupos funcionales latentes no se encuentra tan desarrollado como el de los grupos protectores y como usualmente estos últimos liberan al grupo funcional en una sola reacción, mientras que los primeros necesitan, con frecuencia, más de una reacción, esto hace que, en términos generales, se utilicen más los grupos protectores que los latentes.

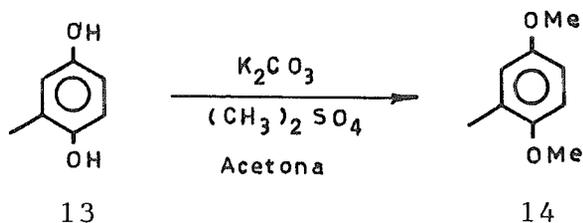
Para el caso particular de las p-benzoquinonas, ésta no es la situación, ya que a raíz del descubrimiento de Rapoport<sup>9</sup> de que los éteres dimetílicos de p-hidroquinonas pueden ser convertidos directamente en p-quinonas mediante el uso de AgO en HNO<sub>3</sub>, aquellos representan un grupo funcional latente importante para las p-quinonas. Por lo tanto,

para nuestro caso, y dada la reconocida estabilidad de los éteres aromáticos a una amplia variedad de condiciones de reacción, éstos parecieron los grupos funcionales latentes más adecuados para nuestro sistema de p-quinona:



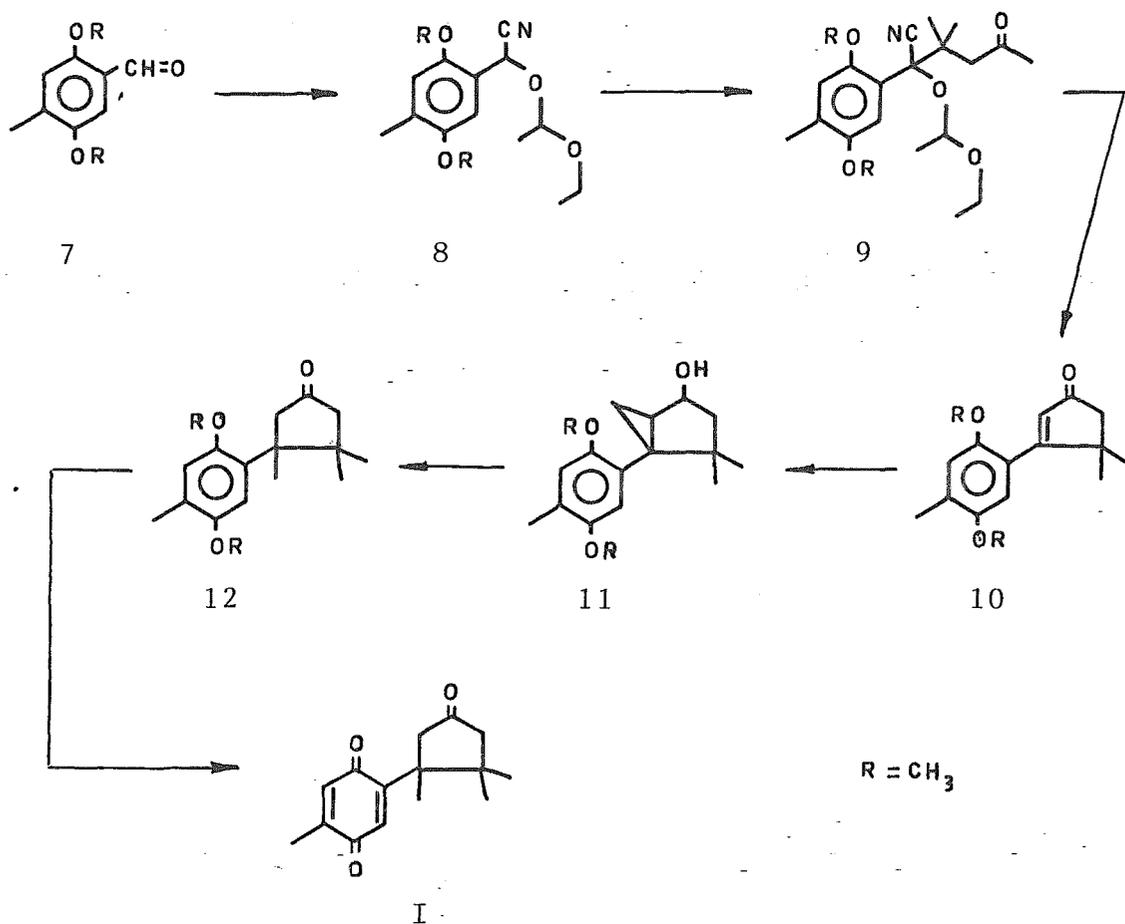
En consecuencia, hecha la evaluación de las dos opciones de que disponíamos, nuestra segunda generación (final) de intermediarios nos llevó al esquema 4, que fue el que llevamos a la práctica y cuya descripción detallada se presenta en las páginas que siguen.

Por la simplicidad esperada en los espectros de RMP de los intermediarios, se eligió como grupo R al  $\text{CH}_3$  en el esquema 4. Esto nos lleva a utilizar como materia prima al 2,5-dimetoxi-4-metil benzaldehído (7), compuesto ya descrito en la literatura, aunque no es comercial. Para su síntesis se partió de metilhidroquinona (13) que, por metilación con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro en acetona, produjo 2,5-dimetoxitolueno (14), con un rendimiento de 95.65%<sup>10</sup>.



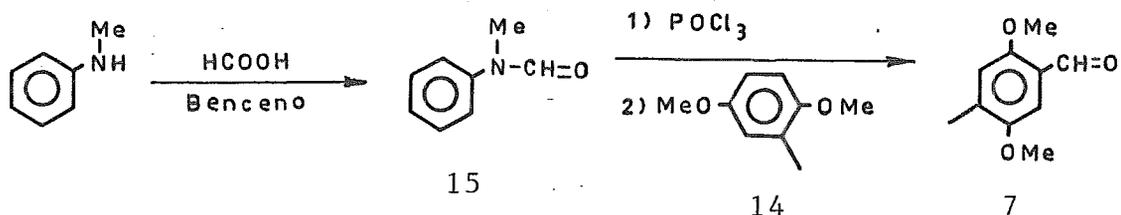
## Esquema 4

Segunda generación (final) de intermediarios propuesta para la síntesis total de la lagopodina A por analogía no biogénica (método del grupo funcional latente).



La formilación del 2,5-dimetoxitolueno (14) por el método de Vilsmeier-Haack, con N-metilformanilida (15), preparada según la literatura<sup>11</sup>, se hizo con ligeras modificaciones del método descrito en la literatura<sup>12</sup> (ver parte experimental), obteniéndose el 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (7) en rendimientos, consistentes de producto crudo, de 91-97%. Aunque la pureza de este producto fue suficiente

como para continuar la síntesis sin necesidad de alguna purificación, para su caracterización se purificó una pequeña muestra de este material por cristalizaciones de MeOH, encontrándose un p.f.: 80-83°C.



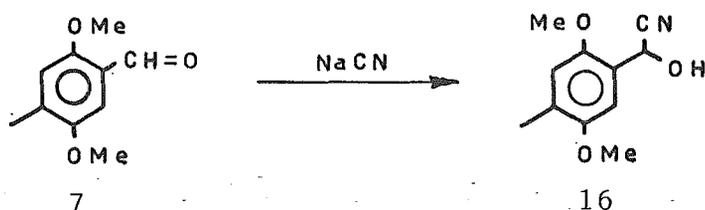
Esta sustancia muestra, en el espectro IR\*, la banda característica para el grupo  $\text{Ar}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$  en 1660. En el espectro RMP\*, se observan dos singuletes en la región de los aromáticos, uno en 7.30 y el otro en 6.82, el singulete a campo más alto es de menor tamaño y de base más ancha que el singulete de 7.30, lo que lo identifica como el protón en 3. La mayor anchura de esta señal se debe a su acoplamiento con el  $\text{CH}_3$  aromático que le queda orto\*\*. El H del aldehído aparece en 10.53, como un singulete; los dos grupos  $\text{OCH}_3$  y el  $\text{CH}_3$  aromáticos, se muestran como singuletes en 3.90, 3.83 y 2.29, respectivamente.

El 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (7), se trató con NaCN y AcOH en THF- $\text{H}_2\text{O}$ , para obtener la cianhidrina correspondiente (16), la cual, debido a su inestabilidad potencial, no se trató de purificar, sólo se caracterizó por el espec-

\* Para toda esta discusión, las absorciones en IR se darán en  $\text{cm}^{-1}$  y los desplazamientos químicos de RMP, en ppm.

\*\* A partir de este momento, la asignación de los H aromáticos se basa en la menor altura y mayor anchura de la señal del H orto al  $\text{CH}_3$  aromático ( $\text{H}_3$ ).

tro IR del producto crudo, observándose una banda de absorción ancha en 3400, característica del grupo OH. Como es usual en estos compuestos, la banda en 2250, característica del grupo CN, es muy débil en intensidad y no se observó, pero sí se observa una banda en 1660, lo que significa que la cianhidrina (16) no está libre del aldehído (7).



Como fallaron los intentos para consumir completamente la materia prima aumentando el tiempo de reacción y/o el número de equivalentes de HCN, se decidió avanzar al siguiente paso con la mezcla y tratar de separar la cianhidrina protegida (8) del aldehído (7) que quedó sin reaccionar, en esta etapa.

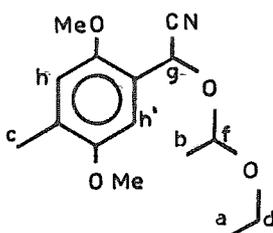
La protección del grupo OH de la cianhidrina (16) se hizo de la forma usual<sup>13</sup>, con éter etil vinílico y ácido p-toluensulfónico, pero la mezcla resultante de aldehído (7) y cianhidrina protegida (8) no se pudo separar cromatográficamente debido a que sus rf resultaron muy parecidos. En consecuencia, la mezcla se hizo reaccionar con  $\text{NaBH}_4$ , obteniéndose así el alcohol bencílico correspondiente al aldehído (7), que, por su mayor polaridad, ya se pudo separar satisfactoriamente de la cianhidrina protegida (8), al pasar la mezcla a través de una columna de florisil.

Se debe hacer notar que nuestros intentos por remover el aldehído sin reaccionar con  $\text{NaHSO}_3$ , tanto en la etapa de

la cianhidrina (16) como en la cianhidrina protegida (8), fueron infructuosos, no formándose, aparentemente, de una forma completa el compuesto de adición bisulfítica. Además, en el paso de la cianhidrina protegida (8), se observó una hidrólisis parcial del grupo protector, debido al pH ácido que producen las soluciones acuosas de  $\text{NaHSO}_3$ .

La cianhidrina protegida (8) así obtenida con 72% de rendimiento, a partir del aldehído (7), en base a material no recuperado, ya no presenta en IR las bandas de OH en 3400 (cianhidrina) y de C=O en 1660 (aldehído); en 2220 aparece la banda débil debida al CN y, entre 1045 y 1210, las bandas características de la absorción C-O.

En el espectro RMP se observa claramente que esta sustancia es una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros y, por la integración de señales apropiadas, se pudo calcular que se obtuvieron en proporciones semejantes (1:1.33). En este espectro se pudieron hacer las asignaciones de todas las señales, aunque no se pudo diferenciar entre los diastereoisómeros.



8

En 1.16 y 1.2\* aparecen dos triplete de  $J=7\text{Hz}$ , para los  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ; centrados en 1.33 y 1.36\* aparecen dos do-

\* Las señales a menor campo corresponden al diastereoisómero más abundante.

bletes de  $J=6$  Hz, cada uno de estos dobletes se debe a los grupos  $\text{CH}_3\text{-CH}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ; en 2.20 aparece un singulete para los  $\text{CH}_3\text{-Ar}$  de los dos diastereoisómeros; en 3.82 y 3.86, se presentan dos singuletes, para los grupos  $\text{CH}_3\text{-O-Ar}$  de los dos diastereoisómeros; centrados en 4.88 y 5.03\*, aparecen dos cuartetos de  $J=6$  Hz, cada uno corresponde al  $\text{O-CH}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{smallmatrix}$  de cada diastereoisómero; en 5.65 y 5.75\* se encuentran dos singuletes, para el grupo  $\text{Ar-CH}\begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$  de cada diastereoisómero, en 6.84 y 7.03 aparecen dos singuletes, para los hidrógenos aromáticos, marcados como h y h', pero no es posible saber si los dos hidrógenos aromáticos de cada diastereoisómero produce un singulete o si aparecen juntos los hidrógenos aromáticos marcados como h (en 3') de cada diastereoisómero y los hidrógenos h' (en 6').

El tratamiento de la cianhidrina (8) con diisopropil amido de litio, preparado a partir de n-butil litio y diisopropil amina en THF, a  $-78^\circ\text{C}$  y atmósfera de nitrógeno, generó los aniones correspondientes, que se hicieron reaccionar con óxido de mesitilo, obteniéndose el aducto crudo (9), con un rendimiento de 97.7% y como una mezcla de diastereoisómeros. Al purificar el aducto (9) por cromatografía en placa fina, se pudieron separar los dos diastereoisómeros.

Los espectros IR de ambos diastereoisómeros son muy semejantes, mostrando una banda en 1700, debida al grupo  $\text{C=O}$  y una serie de bandas entre 1220 y 1045, características de la vibración  $\text{C-O}$ .

\* Las señales a menor campo corresponden al diastereoisómero más abundante.

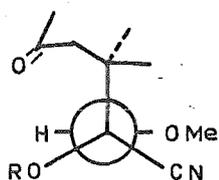
Los espectros RMP de ambos diastereoisómeros también son muy parecidos, aunque hay diferencias en los desplazamientos de algunos hidrógenos, como puede observarse en la siguiente tabla:

Asignación	Par <u>A</u> (más polar)	Par <u>B</u> (menos polar)
$\underline{\text{H}}\text{-Ar en } 6'$		7.20 (s)
	6.90 (s)	
$\underline{\text{H}}\text{-Ar en } 3'$		6.86 (s)
$\underline{\text{H}}\text{-C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O-CH}_3 \end{array}$	4.90 (c)	5.06 (c)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-O-Ar}$	3.86 (s)	3.87 (s)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-O-Ar}$	3.83 (s)	3.82 (s)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-O}$	3.66 (m)	3.36 y 3.31 (2c)
$\text{-CH}_2\text{-C=O}$	2.80 y 2.60 (sist. AB)	2.54 y 2.68 (sist. AB)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-Ar}$	2.26 (s)	2.26 (s)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-C=O}$	2.20 (s)	2.16 (s)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-CH} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	1.36 (d)	1.50 (d)
$\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-O}$	1.26 (t)	0.94 (t)
$\underline{\text{CH}}_3$ gem	1.23 (s)	
		1.20 (s)
$\underline{\text{CH}}_3$ gem	1.20 (s)	

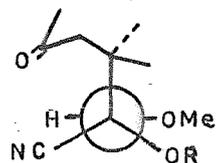
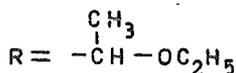
Nuestra proposición para la asignación estructural de estos diastereoisómeros se basa en el desplazamiento químico observado para  $H_6$ , en el diastereoisómero A y a las restricciones en el giro libre de las uniones sencillas en estos compuestos, debido a su congestión estérica. Así, para toda la serie de intermediarios de esta síntesis (incluyendo al diastereoisómero B), se observó que los desplazamientos químicos de  $H_3$ , y  $H_6$ , se mantuvieron constantemente en valores cercanos a 6.90 y 7.20 respectivamente. Sin embargo, en el diastereoisómero A, para  $H_6$ , hubo un corrimiento a mayor campo, que hizo que coincidiera con  $H_3$ , en 6.90. Siendo que  $H_6$ , es el hidrógeno aromático más fácilmente influenciado por el sustituyente ramificado que tiene en orto, su desplazamiento químico a campo alto debe ser el resultado de haber caído en la zona de protección de alguno de los grupos funcionales presentes en el sustituyente ramificado. El candidato más viable a ejercer este efecto de protección es el grupo C=O, ya que, en este caso, el CN sólo puede ejercer su efecto de desprotección\*.

Basándonos ahora en la hipótesis razonable de que debe haber restricciones en cuanto al giro libre de las uniones sencillas (rotamería restringida) ocasionadas por el gran volumen de los sustituyentes, se puede pensar en las siguientes conformaciones de Newman, como probables, para los diastereoisómeros de esta molécula:

\* La zona de protección del grupo CN se encuentra en los extremos de la dirección de la triple ligadura, siendo geoméricamente imposible alcanzar al H orto.



Par A



Par B

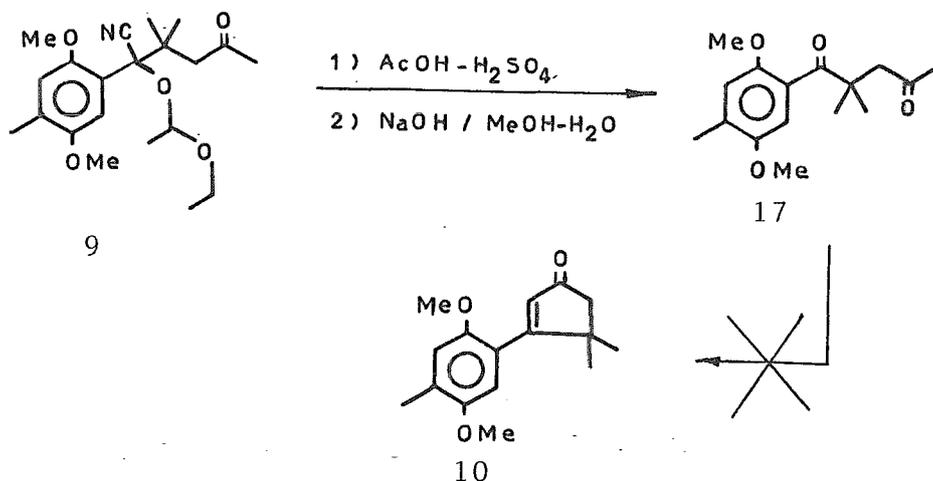
Resulta evidente que en estas conformaciones el diastereoisómero B es menos estable que el A por la interferencia estérica que existe entre los grupos O-Me y O-R eclipsados y, por tanto, modificará la conformación mostrada, alejándose el grupo C=O del H<sub>6</sub>, en orto. Este no es el caso para la conformación mostrada para el otro diastereoisómero (A), en donde, existiendo interferencias estéricas menos severas entre los grupos CN y O-Me será estable, pudiendo ejercer, el grupo C=O, su efecto protector a plenitud.

Es importante remarcar que las conformaciones anteriores sólo son válidas para el caso de que haya restricción de giro en la ligadura que une al anillo aromático con el sustituyente ramificado. Si hubiera giro libre en esa unión, se podrían dibujar siempre, rotámeros con los sustituyentes voluminosos alejados, no pudiendo hacerse ninguna asignación estructural.

Finalmente, se debe señalar también que es en el diastereoisómero A donde se nota, en mayor grado, la no equivalencia de algunos hidrógenos (como del CH<sub>2</sub> vecino al C=O y el grupo gem (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), lo cual está de acuerdo con la estabilidad mostrada por esta conformación, que hace que en ella se consigan las mayores diferencias de ambiente magnético

para los hidrógenos de las señales consideradas.

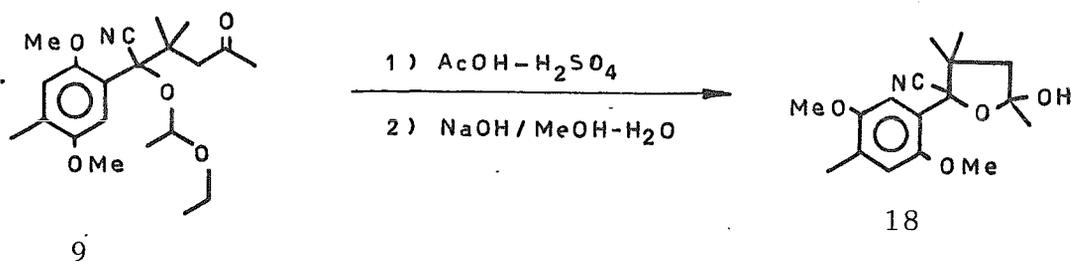
La hidrólisis ácida del aducto (9) con  $H_2SO_4$  0.5N en AcOH-THF, liberó la cianhidrina, y el producto crudo, sin aislar, se trató con NaOH hasta pH alcalino y se calentó a reflujo, utilizando MeOH como disolvente. De esta forma, se esperaba que, al igual que en el caso de la  $\beta$ -cupareno-na<sup>3,4</sup>, la cianhidrina intermediaria perdiera HCN y, la dicetona así formada (17), sufriera la condensación aldólica intramolecular para dar directamente la ciclopentemona (10). Sin embargo, en este caso, la diona (17) resultó estable en estas condiciones alcalinas, pudiendo aislarse con un rendimiento de 72%.



El espectro IR de la diona (17) muestra las dos bandas de carbonilo esperadas, una en 1720 (la metil cetona) y otra en 1690 (la conjugada con el anillo aromático). En el espectro RMP, los hidrógenos aromáticos muestran desplazamientos químicos diferentes, el H<sub>3</sub>, aparece en 6.80 y la señal es más corta (debido al acoplamiento bencílico) que el H<sub>6</sub>, que aparece en 7.04; los dos grupos metoxilo aro-

máticos aparecen como dos singuletes en 3.85 y 3.76; el metileno vecino al carbonilo aparece como un singulete en 2.93; el grupo metilo aromático se presenta en 2.24 como un singulete; en 2.12 aparece otro singulete que integra para tres hidrógenos, que se debe al metilo vecino al carbonilo; los dos metilos geminales aparecen como un singulete en 1.26.

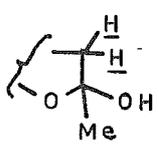
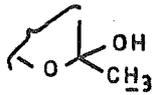
Por razones que no son del todo claras, cuando se repitió el experimento con otro lote del aduto (9), en lugar de obtenerse la diona (17), se pudo aislar el intermediario de la hidrólisis ácida, identificado como el tetrahidrofurano sustituido (18).



Probablemente, en este caso, no se alcalinizó lo suficiente la solución o bien, el tiempo de calentamiento fue insuficiente, sobreviviendo el tetrahidrofurano a las condiciones de reacción.

En el espectro IR del tetrahidrofurano (18) se observa una banda intensa en 3420, debida al grupo OH; una banda muy pequeña en 2210, característica del grupo CN, así como las bandas características del sistema aromático, entre 1510 y 1400 y las bandas debidas a la vibración C-O-C entre 1215 y 1041. Como en el espectro RMP del producto algunas señales de cada diastereoisómero se separaron, se pu-

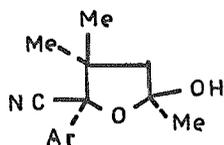
dieron identificar; por la integración se pudo determinar que la proporción en la que se obtuvieron los diastereoisómeros fue de 1 : 1.43. Los desplazamientos químicos de algunas señales se muestran en la siguiente tabla:

Asignación	Par <u>A</u> (más abund.)	Par <u>B</u> (menos abund.)
<u>H</u> -Ar en 6'	7.23 (s)	7.11 (s)
<u>H</u> -Ar en 3'	6.85 (s)	6.85 (s)
	2.44 y 2.14 (sist. AB)	2.29 y 2.07 (sist. AB)
	1.75 (s)	1.67 (s)
<u>CH</u> <sub>3</sub> gem (trans Ar)	1.44 (s)	1.59 (s)
<u>CH</u> <sub>3</sub> gem (cis Ar)	0.88 (s)	0.81 (s)

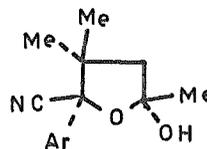
En los dos diastereoisómeros, el metilo geminal que queda cis al anillo aromático, aparece a campo muy alto, (0.88 y 0.81) debido a que, en su conformación más estable queda dentro del cono de protección del anillo aromático; el otro metilo geminal (trans al anillo aromático) queda dentro de la zona de desprotección del grupo nitrilo, por lo

que aparecen a campo bajo (1.44 y 1.59).

En nuestra opinión, la clave para la asignación estructural de estos diastereoisómeros reside en el desplazamiento químico del metilo que está sobre el carbono que soporta al grupo hidroxilo. Así, en el diastereoisómero condicho metilo cis al anillo aromático, queda dentro de su zona de desprotección, por lo que puede esperarse que aparezca a campo más bajo que en el caso del diastereoisómero en que queda trans al anillo aromático. Sin embargo, como este último ahora queda cis al grupo CN y, por lo tanto, dentro de su zona de desprotección, su desplazamiento químico también se ve modificado hacia campo bajo, aunque este efecto no sea tan fuerte como el originado por el anillo aromático (1.75 vs 1.67). Siendo que de estas señales, la que aparece a campo más bajo (1.75) es la que corresponde al diastereoisómero más abundante, la estructura que proponemos para cada diastereoisómero es la siguiente:



Par A (más abund.)

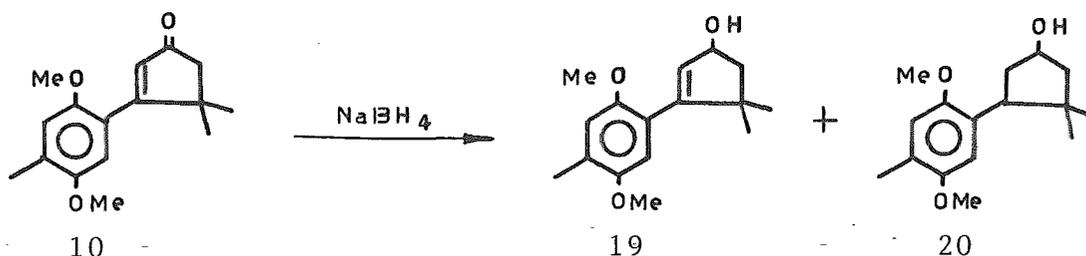


Par B (menos abund.)

Debido a su estabilidad hacia bases relativamente débiles, como es el caso del NaOH, tanto la diona (17) como el tetrahydrofurano (18), se trataron con  $\text{EtO}^- \text{Na}^+$  en EtOH, para forzar la condensación aldólica intramolecular. En ambos casos se obtuvo la ciclopentenona buscada (10), con rendimientos de 75.17% a partir de la diona (17), y de 88% a partir del tetrahydrofuerano (18).

En el espectro IR de la ciclopentenona (10), p.f. 77-79°C, se observan dos bandas intensas en 1720 y 1690, lo que es característico de estos compuestos<sup>14</sup>. En el espectro RMP, los hidrógenos aromáticos muestran diferentes desplazamientos químicos, el hidrógeno de la posición 3' aparece en 6.90, mientras que el hidrógeno de la posición 6' aparece en 6.7; el hidrógeno vinílico aparece como un singulete en 6.12; los dos grupos metoxilo aromáticos aparecen en 3.82 y 3.76, como un singulete cada uno; el metileno vecino al grupo carbonilo se observa como un singulete en 2.46; el metilo aromático aparece en 2.28 y, los dos metilos geminales aparecen juntos como un singulete en 1.28.

Para continuar con el esquema sintético que se tenía planteado, se redujo la ciclopentenona (10) con  $\text{NaBH}_4$ , obteniéndose una mezcla de alcohol insaturado (19) y alcohol saturado (20), lo que pudo establecerse por el espectro RMP

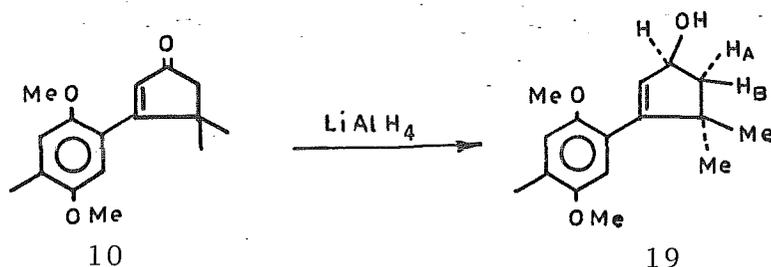


ya que, en 5.70 aparece un doblete de  $J=2\text{Hz}$ , para el hidrógeno vinílico y en 4.95 se observa un multiplete, debido al hidrógeno base del OH alílico; alrededor de 3.40, se observa un triplete, que puede atribuirse al hidrógeno base del anillo aromático. En la región de los metilos, pueden observarse cuatro singuletes que corresponden a los  $\text{CH}_3$  gem, dos de las señales corresponden al alcohol saturado y, las otras dos, al alcohol alílico.

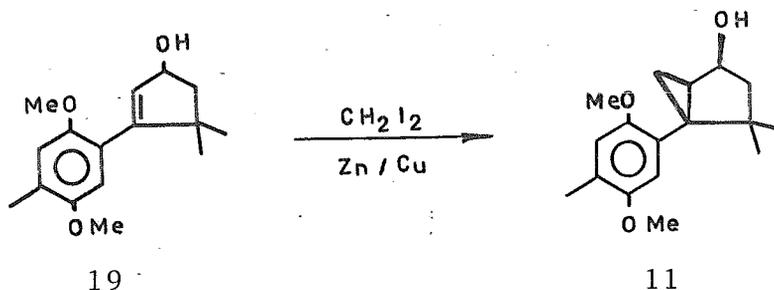
Este resultado no es anormal ya que es conocida la habilidad del  $\text{NaBH}_4$  para saturar parcialmente la doble ligadura de enonas<sup>15</sup>. Se cambió, entonces, el agente reductor, para lo cual se suspendió  $\text{LiAlH}_4$  en THF (recién destilado de  $\text{LiAlH}_4$ ), se puso en atmósfera de nitrógeno y se agregó, poco a poco, la ciclopentenona (10) disuelta en THF, obteniéndose el alcohol alílico (19) correspondiente, con un rendimiento de producto crudo de 96%. En el espectro IR de este compuesto se observa una banda ancha en 3325, no se observan bandas en la región de los carbonilos y presenta una serie de bandas entre 1510 y 1400, correspondientes al anillo de 5 miembros.

En el espectro RMP, los hidrógenos aromáticos tienen diferentes desplazamientos químicos, siendo la señal de campo más bajo (6.81) la que corresponde al hidrógeno en 3' y la de campo más alto (6.63) la que corresponde al hidrógeno en 6'; en 5.70 se observa un doblete con  $J=2\text{Hz}$ , para el hidrógeno vinílico, que está acoplado con el hidrógeno base del grupo hidroxilo; en 4.95 aparece la parte X de un sistema ABX dobleteado, como una señal múltiple, que corresponde al hidrógeno base del grupo hidroxilo (de la posición 1 del anillo de ciclopentenol), que está acoplado, por un lado, con los dos hidrógenos gem de la posición 5 ( $J_{AX}=5\text{Hz}$ ,  $J_{BX}=7\text{Hz}$ ) y, por otro, con el hidrógeno vinílico ( $J=2\text{Hz}$ ); los dos grupos metoxilo aromáticos se presentan como dos singuletes, uno en 3.82 y otro en 3.75; en 2.24 se observa un singulete que corresponde al metilo aromático; en 2.38 y 2.22 (esta última parte queda bajo la señal del metilo aromático) se observa la parte B del sistema ABX, que corresponde a uno de los hidrógenos gem de la posición 5 del anillo de ciclopentenol, el otro hidrógeno gem aparece en

1.83 y 1.68, como la parte A del sistema ABX; al analizar estas señales puede pensarse que el hidrógeno gem que aparece a campo más bajo corresponde al que queda cis al grupo hidroxilo y, por lo tanto, cae dentro de su zona de desprotección. En estas señales se puede medir la constante de acoplamiento faltante, siendo  $J_{AB} = 14\text{Hz}$ ; entre 2.33 y 2.66 aparece una señal ancha que desaparece al tratarse con  $\text{D}_2\text{O}$ , por lo que puede asignarse al protón del grupo hidroxilo; en 1.16 y 1.10 aparecen dos singuletes que corresponden a los dos metilos geminales de la posición 4.



El siguiente paso de la síntesis implicaba una reacción de ciclopropanación ya que, para la síntesis de la cuparenona, se vio que era la mejor forma de introducir un grupo metilo en la posición 3, para este tipo de compuestos. Para hacer esta reacción se preparó catalizador de Simmons-Smith fresco, siguiendo las indicaciones reportadas en la literatura<sup>16</sup>. Una vez formado el catalizador de Simmons-Smith en THF, se adicionó  $\text{CH}_2\text{I}_2$  al catalizador y se agregó el alcohol alílico (19) mezclado con  $\text{CH}_2\text{I}_2$  en THF, obteniéndose, después del trabajo usual, el alcohol ciclopropílico (11) con 98.57% de rendimiento de producto crudo. Como ya se ha probado en numerosos casos<sup>17</sup>, este alcohol ciclopropílico (11) debe ser cis al grupo hidroxilo, como se indica en la siguiente estructura:

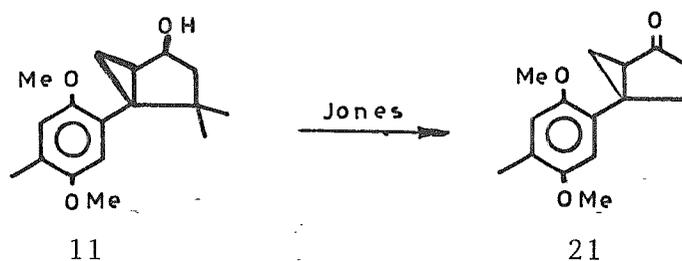


El espectro IR del alcohol (11) muestra una banda ancha en 3380, característica del grupo hidroxilo, dos señales de baja intensidad, en 3050 y 3070, que pueden atribuirse al anillo de ciclopropano; así como varias bandas en la región entre 1500 y 1400, para el anillo aromático, y las bandas características de los grupos metoxilo, entre 1215 y 1050.

El espectro RMP muestra los hidrógenos aromáticos con diferente desplazamiento químico, aunque muy cercanos entre sí, una señal aparece en 6.66, asignada al hidrógeno en  $C_6$ , y la otra, en 6.60, debida al hidrógeno de la posición  $C_3$ ; desde 4.85 hasta 4.66 se observa una señal múltiple, que integra para un hidrógeno y que se debe al hidrógeno base del grupo hidroxilo (posición  $C_1$ ); en 3.76 y 3.74 aparecen dos singuletes, que se deben a los dos grupos metoxilo que están sobre el anillo aromático; de 2.80 a 2.15 se observa una señal ancha que desaparece con  $D_2O$ , por lo que puede atribuirse al hidrógeno del grupo hidroxilo; en 2.15 aparece el singulete del grupo metilo que está sobre el anillo aromático; desde 1.90 hasta 1.00, se observa una serie de señales complejas, difíciles de analizar, que se deben a los hidrógenos gem del anillo de ciclopentanol, al hidrógeno-

no de la fusión de los dos anillos y a uno de los hidrógenos gem del anillo de ciclopropano; en 0.98 y 0.81 aparecen dos singuletes, debidos a los grupos metilo gem (de la posición  $C_4$ ), la señal a campo más bajo se debe al metilo trans al anillo aromático y la señal a campo más alto, pertenece al metilo cis al anillo aromático; finalmente, de 0.53 a 0.33, se observa una señal compleja que integra para un hidrógeno, que se debe a uno de los hidrógenos gem del anillo de ciclopropano. Por su desplazamiento químico, este hidrógeno podría corresponder al hidrógeno exo al sistema bicíclico, cayendo en la zona de protección del anillo aromático.

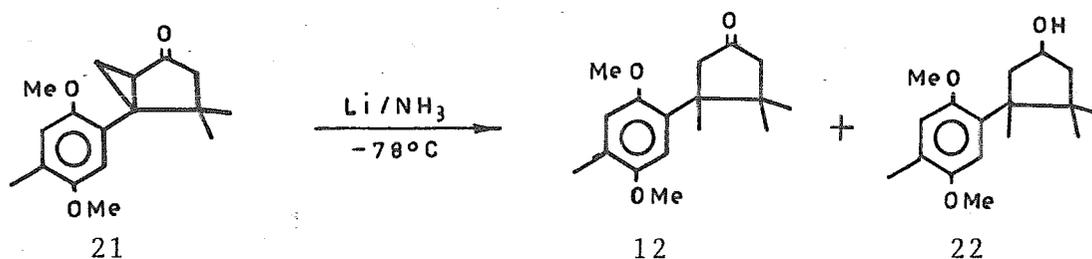
El alcohol ciclopropílico crudo (11), disuelto en acetona, se trató con reactivo de Jones 8N, obteniéndose, después de purificar por cromatografía en placa fina, la ciclopropil cetona (21), como un sólido (p.f. 94-97°C), con un rendimiento de 31.4%.



El espectro IR muestra una banda de muy baja intensidad en 3070, que puede atribuirse al anillo de ciclopropano, el grupo carbonilo aparece en 1730; entre 1520 y 1400 aparecen tres bandas debidas al anillo aromático; entre 1215 y 1050 se observan las bandas características de la vibración C-O-C.

En el espectro RMP, aparecen juntos los dos hidrógenos aromáticos, como un singulete de base ancha, en 6.70; en 3.80 aparece un singulete que integra para 6 hidrógenos, y se debe a los dos grupos metoxilo; en 2.17 y 1.79 se observa un sistema AB con  $J=18\text{Hz}$ , que puede atribuirse a los hidrógenos gem  $\alpha$  al carbonilo de ciclopentanona; en 2.16 aparece un singulete que corresponde al metilo sobre el anillo aromático; alrededor de 2.10, y bajo una de las ramas del sistema AB, se observa una señal múltiple que puede atribuirse al hidrógeno de la fusión de los dos anillos; de 1.40 a 1.60, se observa una señal compleja, que debe corresponder a los hidrógenos gem del anillo de ciclopropano; en 1.16 y 0.93 aparecen dos singuletes que se deben a los dos metilos gem de la posición  $C_4$  del anillo de ciclopentano, la señal a campo más bajo corresponde al metilo trans al anillo aromático, mientras que la de campo más alto, corresponde al metilo cis a dicho anillo ya que cae dentro de su zona de protección.

A continuación, para completar la introducción del grupo metilo<sup>18</sup>, se trató la ciclopropilcetona (21) con Li en amoniaco líquido, a  $-78^\circ\text{C}$ . Sin embargo, al igual que en el caso de la síntesis de la  $\beta$ -cuparenona<sup>4</sup>, junto con la apertura del anillo de ciclopropano, ocurrió parcial reducción del grupo carbonilo, obteniéndose una mezcla de ciclopentanol (22) y ciclopentanona (12), como pudo observarse por el espectro IR, donde aparece, tanto una banda ancha en 3480, típica del grupo hidroxilo, como una banda en 1740, debida al carbonilo de ciclopentanona.



Esta mezcla de productos se trató con reactivo de Jones 8N y, después de purificarlo, se obtuvo la ciclopentanona esperada (12), con p. f. 64-68°C.

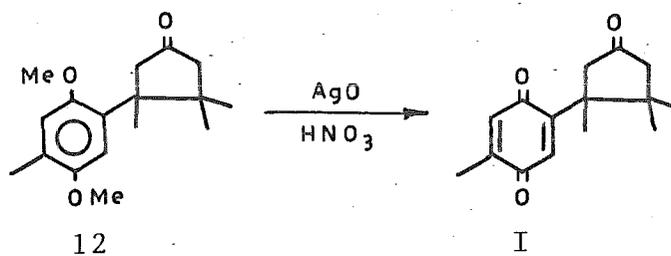
El espectro IR de este producto no muestra bandas en 3480, pero sí en 1740, debido a la ciclopentanona; entre 1500 y 1400, muestra una serie de bandas características del anillo aromático y, en 1215 y 1040, las bandas correspondientes a la vibración C-O-C.

En el espectro RMP se observan, en 6.73 y 6.70, dos singuletes, para los hidrógenos aromáticos, asignados a los hidrógenos 6' y 3', respectivamente; en 3.80 y 3.73, se observan dos singuletes, cada uno pertenece a uno de los grupos metoxilo aromáticos; centrado en 3.10 se observa un doblete de  $J=18\text{Hz}$ , que integra para un hidrógeno, que corresponde a la parte B de un sistema AB y puede atribuirse al hidrógeno gem de la posición  $C_2$  que queda trans al anillo aromático; en 2.26 se observa otro doblete de  $J=18\text{Hz}$  (es la parte A del mismo sistema AB) y puede atribuirse al hidrógeno gem de la posición  $C_2$  que queda cis al anillo aromático y, por lo tanto, cae dentro de su zona de protección.

Los hidrógenos gem de la posición  $C_5$ , en lugar de presentarse como un singulete, como podría esperarse, se observa que forman otro sistema  $A'B'$ , lo que significa que el anillo aromático (que está en la posición  $C_3$ ), está afectando también a los hidrógenos de la posición  $C_5$ , haciéndolos magnéticamente diferentes; en 2.26 (bajo otras señales), aparece un doblete de  $J=18\text{Hz}$  (parte  $B'$  del sistema  $A'B'$ ), que corresponde al hidrógeno gem de la posición  $C_5$ , que queda trans al anillo aromático; en 2.18 aparece un doblete de  $J=18\text{Hz}$  (parte  $A'$  del sistema  $A'B'$ ), que corresponde al hidrógeno gem de la posición  $C_5$ , que queda cis al anillo aromático y que cae dentro de su zona de protección; en 2.20 aparece una señal simple debida al metilo aromático; los tres metilos que están sobre el anillo de ciclopentanona, aparecen como singuletes en 1.50, 1.20 y 0.83, asignándose la señal de campo más bajo al metilo de la posición  $C_3$ , por estar unido a un carbono que, al mismo tiempo, soporta al anillo aromático, las otras señales corresponden a los metilos gem, trans y cis respectivamente, al anillo aromático.

Como parte final de la síntesis programada, sólo restaba destruir la funcionalidad latente de p-quinona para obtener la lagopodina A, pero cuando se estaba en este paso, apareció publicada, como parte de una tesis doctoral<sup>19</sup>, una síntesis total de la lagopodina A en la cual, a partir del mismo intermediario de ciclopentanona (12) que nosotros habíamos llegado, se describe la desmetilación oxidante del anillo aromático, utilizando  $\text{AgO}$  y  $\text{HNO}_3$  7N, obteniéndose, así, la lagopodina A (I).

La aparición de dicha publicación hizo que ya no con-



tinuásemos con la síntesis y convirtió nuestro trabajo en una síntesis total formal de la lagopodina A (I).

P A R T E   E X P E R I M E N T A L

2,5-Dimetoxi-4-metilbenzaldehído (7)

En un matraz redondo de 100 ml, con barra de agitación, que contenía 9 ml (9.86 g, 0.073 mol) de N-metilformanilida (15), se le agregó, gota a gota, 8 ml (13.16 g, 0.086 mol) de  $\text{POCl}_3$ . Al principio, la reacción es ligeramente exotérmica, pero al final ya no se calienta. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó, gota a gota, 6.3 g (0.041 mol) de 2,5-dimetoxitolueno (14). La solución se va haciendo cada vez más roja, pero no es exotérmica. La mezcla de reacción se calentó en un baño de agua, aproximadamente durante 2 horas, tiempo durante el cual solidificó la mezcla, retirándose el calentamiento. En diferentes lotes, se dejó reposar la mezcla por tiempos de 1 h, 4 h o toda la noche (aproximadamente 14 h), con resultados parecidos. Se agregó hielo en pequeñas porciones, rompiendo el sólido con ayuda de una espátula, cambiando el color de aquél de rojo intenso a amarillo (enfriar si es necesario). El sólido amarillo pálido se filtra, se lava con abundante agua hasta pH neutro y se seca. Rendimiento: 6.8-7.2 g, (91-97%), p.f. 80-83°C de producto crudo de alta pureza, como para continuar la síntesis sin necesidad de cristalización.

IR:  $\nu_{\text{máx.}}$ : 1660, 1610, 1210, 1040

RMP: 10.53 (s, 1H) aldehído; 7.30 (s, 1H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 6; 6.82 (s, 1H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3; 3.90 y 3.83 (dos s, 6H) 2  $\underline{\text{CH}}_3$ -O-Ar; 2.29 (s, 3H)  $\underline{\text{CH}}_3$ -Ar

2-Hidroxi-2-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-acetonitrilo (16)

Se disolvieron 4.45 g (0.09 eq) de NaCN en la mínima cantidad de agua, se agregó 3 veces el volumen de esta mezcla, de THF, se enfrió en un baño hielo-sal y se agitó magnéticamente. A esta mezcla se le fue agregando, poco a poco, 5.43 g (0.03 eq) de 2,5-dimetoxi-4-metilbénzaldehído (7), disuelto en 5.08 ml (5.33 g, 0.089 eq) de ácido acético. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente y se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de benceno : hexano : acetato de etilo, 3 : 1 : 1.5; se eliminó el THF en evaporador rotatorio, sin calentar, se extrajo con éter, se lavó con solución diluída de HCl y después con agua, hasta pH ligeramente ácido. Se obtuvieron 6.04 g (96.8%, p.f. 90-93°C) de la cianhidrina (16) cruda (contaminada con aldehído (7)), según se pudo determinar por cromatografía en placa fina y por el espectro IR.

IR:  $\lambda$  máx.: 3400, 1660, 1610, 1510, 1470, 1400

Eter  $\alpha$ -etoxietílico del 2-hidroxi-2-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-acetonitrilo (8)

Se disolvieron 7.31 g (0.035 mol) de la cianhidrina (16) cruda, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le agregaron unos cristales de ácido p-toluensulfónico y, poco a poco, 2.54 g (0.035 mol) de éter etil vinílico (reacción exotérmica). Se dejó con agitación magnética durante 20 minutos, se le agregaron unos ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con éter y se lavó con agua fría. Se eliminó el éter en evaporador rotatorio, sin calentar, obteniéndose 9.74 g (98.84%) de la

cianhidrina protegida (8), contaminada con aldehído (7).

Para eliminar el aldehído, la mezcla anterior se disolvió en MeOH, se enfrió en un baño de hielo y se fueron agregando poco a poco, con agitación, 1.06 g (0.03 mol, 0.11 eq) de  $\text{NaBH}_4$ . Se dejó agitando magnéticamente durante 20 minutos (la reacción se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de benceno : hexano : acetato de etilo, 3 : 1 : 1.5), se agregó acetona para destruir el exceso de  $\text{NaBH}_4$  y después agua. Se evaporó el material orgánico volátil y se extrajo con éter, el cual se eliminó en evaporador rotatorio, sin calentar, previo secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El producto así obtenido se pasó a través de una columna de florisil, obteniéndose 7.07 g (71.78%) de la cianhidrina protegida (8), libre de aldehído (7) y como una mezcla de diastereoisómeros.

IR:  $\nu$  máx.: 2200, 1515, 1470, 1400, 1210, 1045, 865

RMP: 7.03 (s, 2H) y 6.84 (s, 2H)  $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$  (para los dos diastereoisómeros); 5.75 (s) y 5.65 (s)  $\text{CH}_0^{\text{CN}}$ , (una señal para cada diastereoisómero, 2H); 5.03 (c,  $J=6\text{Hz}$ ) y 4.88 (c,  $J=6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}_0^{\text{O}}$ , (un cuarteto para cada diastereoisómero, estas señales integran para 2H); 3.86 (s) y 3.82 (s),  $\text{CH}_3\text{-O-Ar}$ , (para los dos diastereoisómeros, 12H); 3.53 (señal compleja, 4H),  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ; 2.20 (s, 6H),  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ; 1.36 (d,  $J=6\text{Hz}$ ) y 1.33 (d,  $J=6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}_0^{\text{O}}$  (un doblete para cada diastereoisómero); 1.20 (t,  $J=7\text{Hz}$ ) y 1.16 (t,  $J=7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$  (un triplete para cada diastereoisómero),

todas estas señales integran para 12H.

Eter  $\alpha$ -etoxietílico de la 5-ciano-5-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-5-hidroxi-4,4-dimetil-2-pentanona (9)

En un matraz de tres bocas, equipado con entrada para  $N_2$ , tubo para humedad, tapón de hule y agitador magnético, se pusieron 2 ml de THF recién destilado de  $LiAlH_4$ . Se enfrió en un baño de hielo seco y se agregaron 2.8 ml (0.352 g, 0.0055 mol) de una solución 2M de n-butil litio en hexano, seguido de 0.546 g (0.005 mol) de diisopropilamina disuelta en THF. Se dejó agitando durante 10 minutos, se enfrió, entonces, a  $-78^\circ C$ , con un baño de hielo seco-acetona, formándose un precipitado de LDA y se inyectó, poco a poco, 1 g (0.0036 mol) de la cianhidrina protegida (8) disuelta en THF. Se dejó agitando durante 10 minutos, para completar la formación del anión, después se agregaron 0.53 g (0.005 mol) de óxido de mesitilo disuelto en THF. Se agitó a  $-78^\circ C$  durante 15 minutos, se cambió el baño de hielo seco-acetona por un baño de hielo y, cuando la temperatura se elevó a  $0^\circ C$ , se dejó agitando durante 15 minutos más. Se agregó agua y, para eliminar el THF, se utilizó el evaporador rotatorio, sin calentar, se extrajo con éter. Se obtuvieron 1.35 g (97.9%) del producto crudo (9).

Se purificó por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano : acetato de etilo, 4 : 1, separándose las dos fracciones más polares, correspondiendo cada una, a un diastereoisómero del producto.

Los datos espectroscópicos del diastereoisómero más po-

lar, son los siguientes:

IR:  $\nu_{\text{máx.}}$ : 1700, 1510, 1470, 1390, 1220, 1045, 880

RMP: 6.90 (s, 2H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3' y en 6'; 4.90 (c, 1H,  $J=6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{<}}}$ ; 3.86 y 3.83 (2s, 6H) 2  $\text{CH}_3\text{-O-Ar}$ ; 3.66 (m, 2H,  $J=7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ; 2.80 y 2.60 (sistema AB, 2H,  $J=15\text{Hz}$ )  $\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ; 2.26 y 2.20 (2s, 6H)  $\text{CH}_3\text{-Ar}$  y  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ , respectivamente; 1.36 (d,  $J=6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{<}}}$ ; 1.26 (t,  $J=7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ; 1.23 y 1.20 (2s) 2  $\text{CH}_3$  gem, todas estas señales integran para 12H.

Los datos espectroscópicos del diastereoisómero menos polar se presentan a continuación:

IR:  $\nu_{\text{máx.}}$ : 1720, 1510, 1480, 1400, 1215, 1045, 880

RMP: 7.2 (s, 1H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 6'; 6.86 (s, 1H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3'; 5.06 (c,  $J=6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{<}}}$ ; 3.87 y 3.82 (2s, 6H)  $\text{CH}_3\text{-O-Ar}$ ; 3.36 y 3.31 (2c,  $J=7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ; 2.54 y 2.68 (sistema AB, 2H)  $\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ; 2.26 y 2.16 (2s, 6H)  $\text{CH}_3\text{-Ar}$  y  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ , respectivamente; 1.5 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H)  $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{<}}}$ ; 1.20 (s) 2  $\text{CH}_3$  gem; 0.94 (t)  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$

1-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-2,2-dimetil-1,4-pentanodiona (17) y 2-ciano-2-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-5-hidrox-3,3,5-trimetil tetrahidrofurano (18)

Se disolvieron 565 mg (1.5 mmol) del aducto (9) en THF, se agregó 1 ml (1.49 g, 0.02 mol) de ácido acético y 2 ml de solución 0.5N de  $H_2SO_4$  y se agitó magnéticamente durante 6 horas (la reacción se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de benceno : hexano : acetato de etilo, 3 : 1 : 1.5. Una vez que se completó la hidrólisis, se agregó NaOH sólido hasta que el pH quedó alcalino, entonces se le agregó MeOH y se calentó a reflujo durante 24 horas; se eliminó el MeOH en evaporador rotatorio y el residuo se extrajo con éter. Se obtuvieron 492.1 mg de producto crudo, que se purificó por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano : acetato de etilo, 4 : 1, obteniéndose, así, 298.3 mg (71.6%) de la diona (17), no se obtuvo la enona que se esperaba.

IR:  $\nu$  máx.: 1720, 1690, 1500, 1450, 1400, 1215, 1045, 810

RMP: 7.04 (s, 1H)  $\underline{H}$ -Ar en 6' ; 6.80 (s, 1H)  $\underline{H}$ -Ar en 3' ;  
 3.85 y 3.76 (2s, 6H) 2  $\underline{CH}_3$ -O ; 2.93 (s, 2H)  $\underline{CH}_2$ -C=O  
 2.24 (s, 3H)  $\underline{CH}_3$ -Ar ; 2.12 (s, 3H)  $\underline{CH}_3$ -C=O ; 1.26  
 (s, 6H) 2  $\underline{CH}_3$  gem.

Al repetir el experimento con 638.4 mg de otro lote del aducto (9), se obtuvieron 387 mg (75%) del tetrahidrofurano sustituido (18), como una mezcla de dos diastereoisómeros, los cuales no se separaron y cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

IR:  $\lambda$  máx.: 3420, 2210, 1510, 1480, 1400, 1215, 1040, 880

RMP: 7.23, 7.11 y 6.85 (3s, 4H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar, para los dos diastereoisómeros; 3.86, 3.84 y 3.83 (3s, 12H) 4  $\underline{\text{CH}}_3$ -O, dos señales para cada diastereoisómero; de 3.00 a 2.70 (señal ancha, 2H), desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 2  $\underline{\text{OH}}$ ; 2.44 y 2.14 (sistema AB,  $J=14\text{Hz}$ )  para uno de los diastereoisómeros; 2.29 y 2.07 (sistema AB,  $J=14\text{Hz}$ )  para el diastereoisómero de menor proporción; 2.25 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$ -Ar para los dos diastereoisómeros, todas estas señales integran para 10 H; 1.75 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$ - $\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$  para el diastereoisómero de mayor proporción; 1.67 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$ - $\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$  para el diastereoisómero de menor proporción; 1.59 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, trans al Ar, diastereoisómero de menor proporción; 1.44 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, cis al Ar, diastereoisómero de mayor proporción; 0.81 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, cis al Ar, diastereoisómero de menor proporción. Estos singuletes integran para 18 H.

3-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-4,4-dimetil-2-ciclopentona (10)

En un matraz equipado con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se pusieron 10 ml de EtOH y se le agregaron 38 mg (1.65 meq) de Na. Se agitó hasta la disolución completa del Na, se agregaron 149.5 mg (0.54 mmol) de la diona (17) disuelta en EtOH y se calentó durante 24 horas, utilizando trampa de Dean-Stark; la reacción se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de benceno : hexano : acetato de etilo, 3 : 1 : 1.5. Una vez que hubo terminado, se neutralizó con HCl diluido, se eliminó el alcohol en evaporador rotatorio y se extrajo con éter. Se obtuvieron 133.2 mg de la enona (10) cruda, que se purificó por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente una mezcla de benceno : hexano : acetato de etilo, 3 : 1 : 1.5, obteniéndose 105.1 mg (75.17%) de la enona (10) con p.f.: 77-79°C.

El tetrahidrofurano sustituido (18) se trató de la misma forma, obteniéndose la enona (10) con un rendimiento de 88%.

IR:  $\nu$  máx.: 1720, 1690, 1500, 1465, 1400, 1220, 1045, 870

RMP: 6.9 (s, 1H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3' ; 6.7 (s, 1H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 6' ;  
 6.12 (s, 1H)  $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-$  ; 3.82 y 3.76 (2s, 6H) 2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{O}$  ;  
 2.46 (s, 2H)  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{O}$  ; 2.28 (s, 3H)  $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{Ar}$  ; 1.28  
 (s, 6H) 2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  gem.

3-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-4,4-dimetil-2-ciclopente-  
nol (19)

En un matraz equipado con agitador magnético y atmósfera de  $N_2$ , se pusieron 10 ml de THF recién destilado de  $LiAlH_4$ , se le agregaron 51.23 mg (5 meq) de  $LiAlH_4$  y, poco a poco, 1.03 g (4 mmol) de la enona (10) disuelta en THF. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos, la reacción se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de benceno : hexano : acetato de etilo, 3 : 1 : 1.5 y, cuando hubo terminado, se le agregó 1 ml de agua, gota a gota, hasta que ya no hubo reacción, después, 1 ml de solución de NaOH al 15% y, posteriormente, 3 ml de agua<sup>20</sup>. Se filtró, se lavó el sólido con abundante THF, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se eliminó el THF en evaporador rotatorio, sin calentar; se obtuvieron 997 mg (96%) del enol (19) crudo, como un aceite amarillo pálido.

IR:  $\nu$  máx.: 3325, 1510, 1475, 1400, 1215, 1050

RMP: 6.81 (s, 1H)  $\underline{H}$ -Ar en 3'; 6.63 (s, 1H)  $\underline{H}$ -Ar en 6'; 5.70 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H)  $-\underline{CH}=C$ ; 4.95 (m, 1H), parte X de un sistema ABX, acoplado con H vinílico,  $J_{AX}=5\text{Hz}$ ;  $J_{X-\text{vin}}=2\text{Hz}$ ;  $J_{BX}=7\text{Hz}$ ,  $\underline{H}$  base del OH; 3.82 y 3.75 (2s) 2  $\underline{CH}_3-O-Ar$ ; 2.24 (s)  $\underline{CH}_3-Ar$ ; 2.38 y 2.22 (parte B del sistema ABX)  $\underline{H}$  gem del anillo de ciclopentenol, cis al OH; 1.83 y 1.68 (parte A del sistema ABX)  $\underline{H}$  gem del anillo de ciclopentenol, trans al OH; entre 2.33 y 2.66 (señal ancha, desa-

parece con  $D_2O$  OH; 1.16 y 1.10 (2s) 2  $\underline{CH}_3$  gem de la posición 4 del anillo de ciclopentenol.

Preparación del par zinc-cobre, como catalizador de la reacción de Simmons-Smith<sup>16</sup>

En un matraz Erlenmeyer equipado con agitador magnético se pusieron 49.2 g (0.79 at-g) de polvo de Zn y 40 ml de HCl al 30%, la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 minuto y se decantó el HCl. Se repitió la misma operación tres veces y después se hizo lo mismo, sucesivamente, con 5 porciones de 100 ml de agua destilada, con 2 porciones de 75 ml de  $CuSO_4$  al 2%, con 5 porciones de 100 ml de EtOH absoluto y, finalmente, con 5 porciones de 100 ml de éter absoluto. Se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con éter anhidro, se dejó cubierto hasta que se secó y se almacenó en un desecador al vacío, con  $P_2O_5$ .

5-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-4,4-dimetil biciclo [3,1,0]-hexan-2-ol (11)

En un matraz con agitador magnético y atmósfera de  $N_2$ , se pusieron 1.8 g de reactivo de Simmons-Smith recién preparado y 10 ml de THF recién destilado de  $LiAlH_4$ . Se agregaron 2.4 g (0.02 mol) de  $CH_2I_2$  y un cristal de  $I_2$ , se calentó hasta el inicio de una reacción vigorosa, entonces se fue agregando, poco a poco, una mezcla de 1.058 g (0.004 mol) del alcohol alílico (19), con 4.8 g (0.04 mol) de  $CH_2I_2$ , en 15 ml de THF. Se calentó a reflujo durante media

hora, se agregaron 7.6 g más del par Zn-Cu y se dejó a reflujo durante 60 horas (la reacción se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano : acetato de etilo, 3 : 2). La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con éter, se eliminó el THF en evaporador rotatorio y se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se extrajo con éter, se lavó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , después con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y, finalmente, con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó y se eliminó el éter en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1.11 g (99.57%) del producto (11) crudo.

IR:  $\nu$  máx.: 3380, 3050, 1510, 1470, 1400, 1215, 1050

RMP: 6.66 (s)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 6' ; 6.60 (s)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3', estas señales integran para 2H; de 4.85 a 4.66 (m, 1H)  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{OH}$  ; 3.76 y 3.74 (2s, 6H) 2  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3-\text{O}-\text{Ar}$  ; de 2.80 a 2.15 (señal ancha, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H)  $-\text{O}\underline{\text{H}}$  ; 2.15 (s, 3H)  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3-\text{Ar}$  ; de 1.90 a 1.00 (serie de señales complejas) hidrógenos gem del anillo de ciclopentanol, hidrógeno de la fusión de los dos anillos y uno de los hidrógenos gem del anillo de ciclopropano; 0.98 (s)  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$  gem, trans al Ar ; 0.81 (s)  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$  gem, cis al Ar ; de 0.53 a 0.33 (señal compleja, 1H)  $\underline{\text{H}}$  gem del anillo de ciclopropano.

5-(2',5'-dimetoxi-4'-metil fenil)-4,4-dimetil biciclo [3,1,0]-hexan-2-ona (21)

Se disolvieron 154.6 mg (0.56 mol) del ciclopropil alcohol (11) crudo en 4 ml de acetona, se agitó magnéticamente, se enfrió en un baño de hielo y se fue agregando, gota a gota, reactivo de Jones 8N, hasta que persistió el color del mismo, la reacción se siguió por placa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano : acetato de etilo, 4 : 1. Se agregó isopropanol para destruir el exceso de reactivo de Jones, la acetona se eliminó en evaporador rotatorio y se agregó agua. Se extrajo con éter y, después del trabajo usual, se obtuvieron 78.9 mg de la ciclopropilcetona (21) cruda, la cual se purificó por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano : acetato de etilo, 4 : 1 (dos eluciones). Se obtuvieron 48 mg (31.4%) del producto, el cual se recrystalizó de hexano, p.f.: 94-97°C.

IR:  $\nu$  máx.: 3070, 1730, 1520, 1475, 1400, 1215, 1050, 875

RMP: 6.7 (s, 2H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3' y en 6' ; 3.80 (s, 6H)

2  $\underline{\text{CH}}_3$ -O-Ar ; 2.17 y 1.79 (sistema AB, J=18Hz) 2  $\underline{\text{H}}$  gem del anillo de ciclopentanona; 2.16 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$ -Ar ; 2.10 (m)  $\underline{\text{H}}$  de la fusión de anillos, estas señales integran para 6H; desde 1.40 a 1.60 (señal compleja) 2  $\underline{\text{H}}$  gem del anillo de ciclopropano; 1.16 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, trnas al Ar ; 0.93 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, cis al Ar.

3-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-3,4,4-trimetilciclopentana (12)

A 150 ml de  $\text{NH}_3$  líquido, secado durante una hora sobre Na y recién destilado, se le agregaron 80 mg (0.012 at-g) de Li y, a la solución así obtenida, se le agregaron 51.6 mg de la ciclopropilcetona (21) disuelta en éter anhidro. Se mantuvo en agitación durante 1 hora, se agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido hasta la desaparición del color azul y se destiló el  $\text{NH}_3$ ; al residuo se le agregó solución saturada de NaCl y se extrajo con éter. Se obtuvieron 50.8 mg de producto crudo, el cual mostró, en el espectro IR, bandas debidas tanto a OH, como a C=O, por lo que se supone que parte del carbonilo se redujo.

El producto crudo se disolvió en acetona, se enfrió en un baño de hielo y se agregó, gota a gota, reactivo de Jones 8N, hasta la persistencia del color del mismo. Se agregó isopropanol, se eliminó la acetona en evaporador rotatorio, se agregó agua y se extrajo con éter; se obtuvieron 43.5 mg de producto crudo (12). Se purificó por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano: acetato de etilo, 4:1 (dos eluciones) y se obtuvieron, así, 28.3 mg (54.45%) del producto (12), p.f.: 64-68°C.

IR:  $\nu$  máx.: 1740, 1500, 1565, 1390, 1215, 1040, 865

RMP: 6.73 y 6.70 (2s, 2H)  $\underline{\text{H}}$ -Ar en 3' y en 6'; 3.80 y 3.73 (2s) 2  $\underline{\text{CH}}_3\text{-O-Ar}$ ; 3.10 (d, 1H, parte B de un sistema AB,  $J=18\text{Hz}$ )  $\underline{\text{H}}$  en 2, trans al Ar; 2.26 (d, parte A del sistema AB,  $J=18\text{Hz}$ )  $\underline{\text{H}}$  en 2, cis al Ar;

2.26 (d, parte B' de un sistema A'B', J=18Hz)  $\underline{\text{H}}$  en 5, trans al Ar; 2.20 (s)  $\underline{\text{CH}}_3$ -Ar; 2.18 (d, parte A' del sistema A'B', J=18Hz)  $\underline{\text{H}}$  en 5, cis al Ar, todas estas señales integran para 6H; 1.50 (s, 3H)  $\underline{\text{CH}}_3$  en 3; 1.20 (s, 3H)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, en 4, trans al Ar; 0.83 (s, 3H)  $\underline{\text{CH}}_3$  gem, en 4, cis al Ar.

## C O N C L U S I O N E S

1. Se cumple con el objetivo de la tesis, ya que se demuestra que el esquema utilizado para la síntesis de la  $\beta$ -cuparenona (XI), pudo aplicarse para la síntesis de la lagopodina A (I).
2. Resulta evidente que se puede utilizar la misma metodología para la síntesis de otras quinonas sesquiterpénicas con estructuras similares a la lagopodina A (I), como es el caso de la helicobasidina (VIII) y la deoxihelicobasidina (IX), sobre cuyas síntesis se está trabajando actualmente en este laboratorio.
3. Se hace un breve análisis sobre las posibilidades de adaptación del esquema sintético de la  $\beta$ -cuparenona (XI) a la lagopodina A (I), mediante el uso de grupos protectores o bien, de grupos funcionales latentes y se justifica la elección del procedimiento.
4. Con base en los desplazamientos químicos de las señales que aparecen en los espectros RMP, se discute la esteoquímica de algunos intermediarios.

## B I B L I O G R A F I A

1. Thomson, R. H., Naturally Occurring Quinones, Academic Press, Nueva York, 1971.
2. (a) Bottom, C. B. y Siehr, D. J., *Phytochemistry*, 14, 1433, (1975).  
(b) Bu'Lock J. D. y Darbyshire, J., *ibid.*, 15, 2004, (1976).
3. Cásares, A. y Maldonado, L. A., *Synthetic Comm.*, 6, 11, (1976).
4. Cásares, A., Tesis de Maestría, Fac. de Química, UNAM, México, D. F., 1974.
5. Bruce, J. M., *Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. III<sup>B</sup>, 2<sup>a</sup> ed., 1974.
6. (a) McOmie, J. F. W., *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. 3, 1963.  
(b) Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience Publishers, Nueva York, 1981.
7. Lednicer, D., *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. 8, pág. 179, 1972.
8. (a) Evans, D. A.; Truesdale, L. K. y Carrol, G. L., *J. C. S. Chem. Comm.*; 55, (1973).  
(b) Evans, D. A.; Hoffman, J. M. y Truesdale, L. K., *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 5822, (1973).  
(c) Evans, D. A. y Truesdale, L. K., *Tetrahedron Letters*, [49], 4929, (1973).
9. Snyder, C. D. y Rapoport, H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 227, (1972).
10. Ridley, D. D.; Ritchie, E. y Taylor, W. C., *Aust. J. Chem.*, 21, [12], 2979, (1968).

11. Fieser, L. F. y Jones, J. E., *Org. Syntheses, Coll. Vol. III*, 590, (1976).
12. Standridge, R. T.; Howell, H. G.; Gyls, J. A.; Partyka, R. A. y Shulgin, A. T., *J. Med. Chem.*, 19, 1400, (1976).
13. Sims, H. J., Parseghian, H. B. y DeBenneville, P. L., *J. Org. Chem.*, 23, 724, (1958).
14. Yates, P.; Yoda, N.; Brown, W. y Mann, B., *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 202, (1958).
15. House, H. O., *Modern Synthetic Reactions*, 2<sup>a</sup> ed., W. A. Benjamin, Inc., U. S. A., (1972).
16. (a) Shank, R. S. y Shechter, H., *J. Org. Chem.*, 24, 1825, (1959).  
(b) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchik, S. A. y Hoiness, C. M., *Org. Reactions*, Vol. 20, pág. 82, (1973).
17. (a) Dauben, W. G. y Berezin, G. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 468, (1963).  
(b) Blanchard, E. P. y Simmons, H. E., *ibid.*, 86, 1337, (1974).  
(c) Ver ref. 16 (b), pág. 23.
18. (a) Norin, T., *Acta Chem. Scand.*, 19, [6], 1289, (1965).  
(b) Dauben, W. G. y Deviny, E. J., *J. Org. Chem.*, 31, 3794, (1966).  
(c) Dauben, W. G. y Wolf, R. E., *ibid.*, 35, [7], 2361, (1970).
19. Larraza, I., Tesis Doctoral, Fac. de Química, UNAM, México, D. F., 1986.
20. Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. I, 584, (1976).