

00584

(2)

2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Estudios en la Síntesis del (+) - α - Pipitzol

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Doctor en Química (Química Orgánica)
P R E S E N T A
EL MAESTRO EN CIENCIAS

BENJAMIN ORTIZ MENDOZA
MEXICO, D. F. 1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

1. Introducción
2. Parte Teórica
3. Discusión
4. Parte Experimental
5. Conclusiones
6. Bibliografía
7. Espectros

Resumen

Se describe la síntesis y propiedades espectroscópicas de diez derivados del biciclo[3.3.0]octano y se presentan los resultados de la exploración de una ruta sintética para el (+)- α -pipitzol, basada en el empleo de la 4,4,8-trimetilbiciclo[3.3.0]octan-2-ona como intermediario clave.

Abstract

The synthesis and spectroscopic data of ten derivatives of Bicyclo[3.3.0]octane and an approach to the synthesis of (+)- α -Pipitzol, using 4,4,8-trimethylbicyclo[3.3.0]octan-2-one as a key intermediate is described.

INTRODUCCION

El (+)- α -pipitzol es un producto natural que ha sido aislado de las raíces de diversas especies de *Perezia*¹, junto con un compuesto diastereoisomérico de él, conocido como β -pipitzol.

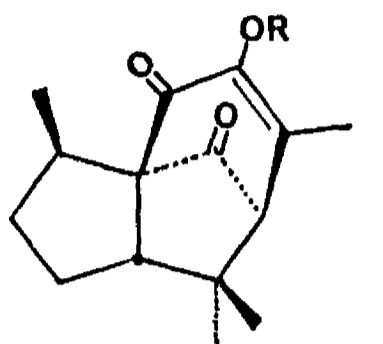
Las estructuras de ambos compuestos, elucidadas por medio de sus propiedades espectroscópicas y químicas², corresponden a las representadas por las fórmulas 1 para el isómero alfa y 2 para el beta.

Aunque el resultado del estudio de las propiedades ópticas de estos compuestos³ concordó plenamente con los anteriores, la confirmación definitiva, tanto de la estructura como de la estereoquímica del α -pipitzol, fue proporcionada por la difracción de Rayos-X de su derivado benzollado 1b⁴.

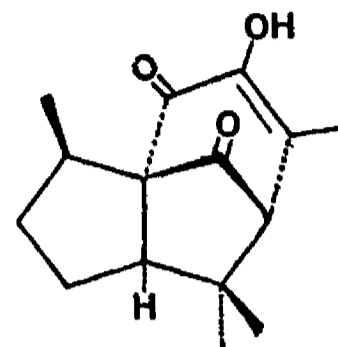
Con los datos anteriores quedó inequívocamente establecido que el α -pipitzol es un sesquiterpeno tricíclico con esqueleto cedranoide, cuya estereoquímica es análoga a la del α -cedreno natural 3⁵.

La mayoría de los métodos de síntesis descritos⁶ hasta la fecha para el α -pipitzol, están basados en la transposición que sufre la perezona 4 por calentamiento o catálisis ácida. Los trabajos preliminares en este campo, describen como producto de dicha transposición a una mezcla equimolecular de los isómeros alfa y beta; sin embargo, en estudios posteriores se llegó a encontrar la manera de ejercer un estereocontrol sobre la reacción, para orientarla hacia la formación preferencial del isómero deseado⁷.

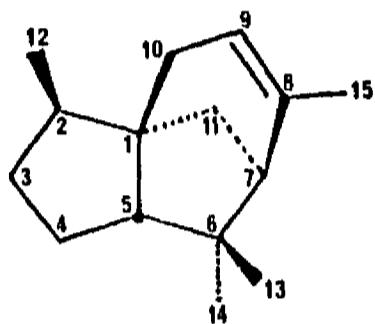
El interés que ha existido hasta la fecha por la síntesis de este tipo de compuestos, se debe principalmente a sus características estructurales y generalmente es de tipo académico.



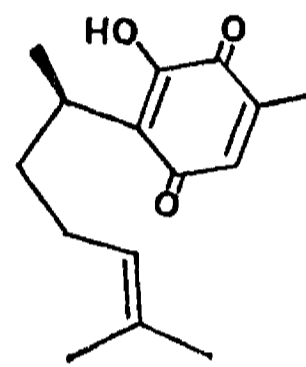
1, R = H
1b, R = COC₆H₅



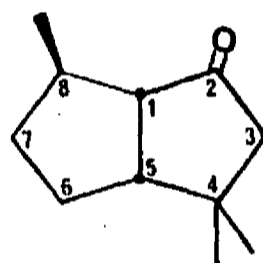
2



3



4



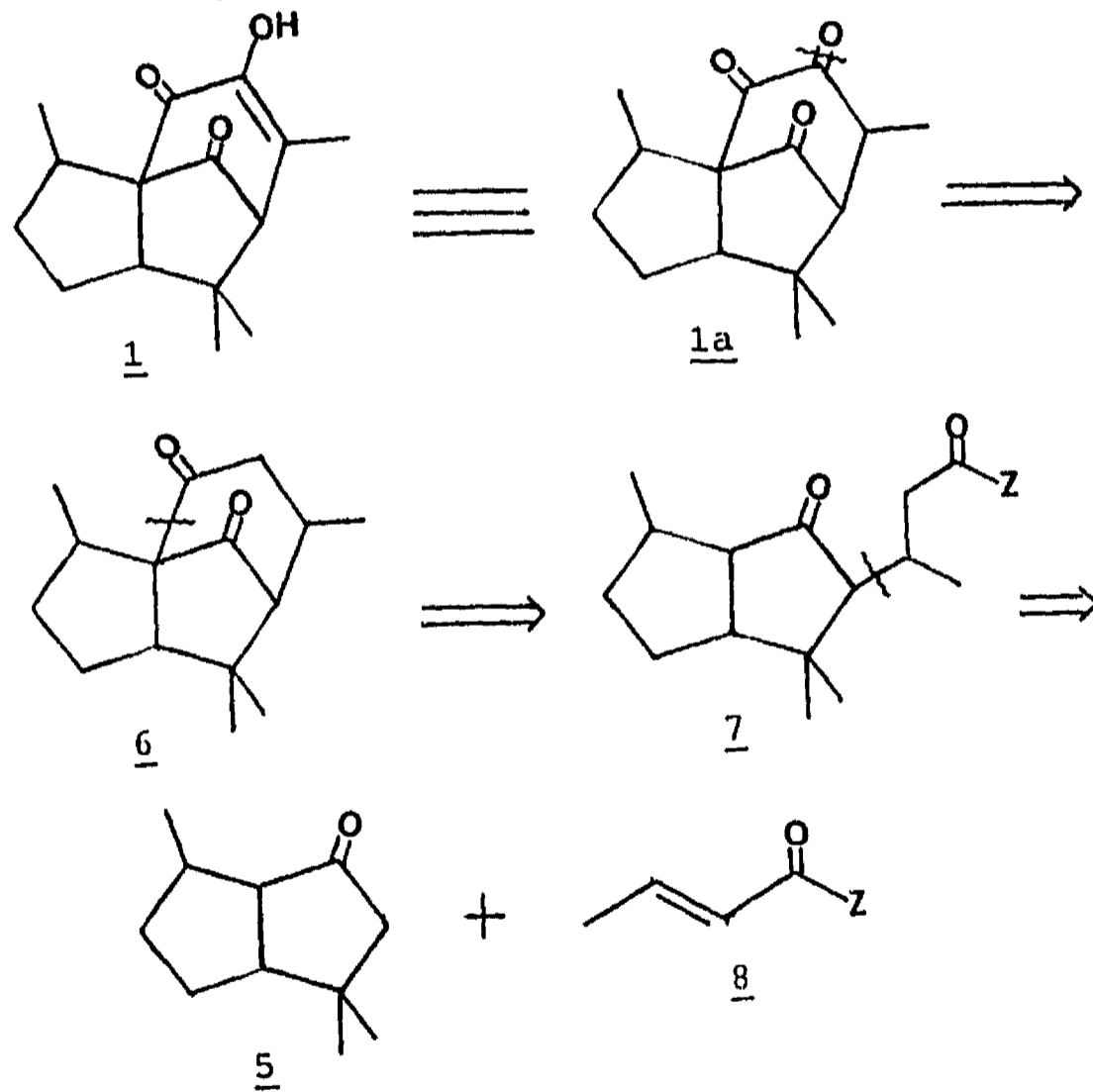
5

En el presente trabajo se describen los resultados experimentales de la exploración de una ruta sintética para el (+)- α -pfitzol, basada en el uso de la cetona bicíclica 5 como intermediario clave.

PARTE TEORICA

El objetivo inicial del presente trabajo, fué el desarrollo de una nueva ruta de síntesis para el (+)- α -Pipitzol, que pudiera ser aplicada a la preparación de otros sesquiterpenos con el mismo tipo de anillación (por ejemplo, el (-)- β -pipitzol). Dicho objetivo se planteó inicialmente en un proyecto de investigación presentado como parte del examen general de conocimientos de ingreso al doctorado en Química Orgánica.

La ruta propuesta, se basó en el análisis retrosintético que se representa en el siguiente esquema



Como puede verse, la primera simplificación del problema se llevó a cabo después de considerar al pipitzol en su forma tautomérica tricetónica 1a y consistió en eliminar el oxígeno en C-9 (de acuerdo con la numeración utilizada para el cedreno), dando por resultado el compuesto β -dicarbonílico 6. El arreglo funcional anterior, sugirió una desconexión retro-Dieckmann (o retro-Claisen) entre los átomos C-1 y C-10 para dar el compuesto 1,5-dicarbonílico 7, que a su vez sugirió la ruptura del enlace entre C-7 y C-8 en forma análoga a una reacción retro-Michael.

Este retroanálisis simple condujo a dos fragmentos: uno de ellos podía ser el compuesto carbonílico α, β -insaturado 8 y el otro, la cetona bicíclica 5.

Al buscar la relación que pudiera existir entre algunas moléculas conocidas y los fragmentos generados, pudo verse fácilmente que el compuesto carbonílico insaturado resultaba ser un derivado del ácido crotónico o del crotonaldehído, los cuales son asequibles comercialmente o se pueden preparar con cierta facilidad; por otro lado, la cetona bicíclica 5 resultaba ser un compuesto que se encontraba descrito en la literatura como producto de degradación del α -pipitzol (obtenido durante los estudios tendientes a su determinación estructural ²), pero no se había realizado su síntesis y por lo tanto, fué necesario diseñar un método para prepararla.

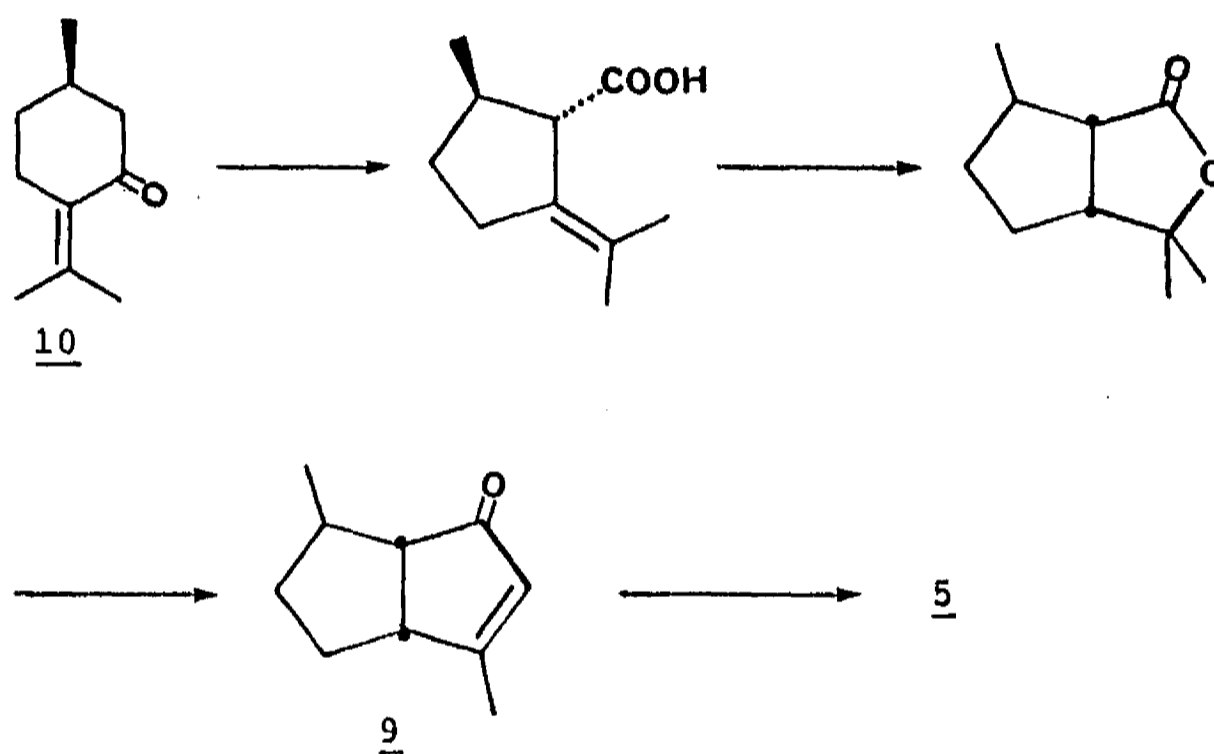
Después de hacer una revisión bibliográfica de los métodos de preparación de compuestos con el esqueleto del biciclo [3.3.0]octano se encontró que el número de trabajos descritos en la literatura ³ era relativamente pequeño y además, los que podían ser de utilidad para resolver nuestro problema resultaban todavía más escasos.

A pesar de lo anterior, se pudo encontrar descrita⁹ la síntesis de la dimetilbicyclo[3.3.0]octenona 9, cuya diferencia con la cetona requerida era de sólo un átomo de carbono, el cual podría ser introducido con cierta facilidad para generar la cetona 5 deseada, con la configuración requerida en cada átomo quiral.

Establecida la naturaleza de los fragmentos obtenidos en el análisis retrosintético, se pudo plantear una ruta de síntesis para el α -Pipitzol, dividida en tres etapas para su desarrollo experimental, cada una de las cuales tenía un objetivo específico. La primera consistió en la síntesis del Intermediario clave (la cetona bicíclica 5); la meta propuesta para la segunda etapa era la de completar el esqueleto hidrocarbonado y llegar hasta una estructura tricíclica; finalmente, en la tercera se harían los ajustes necesarios para tener los grupos funcionales requeridos.

I.- Síntesis de la 4,4,8-Trimetilbicyclo[3.3.0]octan-2-ona.

La ruta sintética seleccionada para la realización de esta etapa, se ilustra con el siguiente esquema



La elección de la presente ruta sintética estuvo basada, en consideraciones fundamentalmente estereoquímicas. La principal ventaja que ofrecía este procedimiento, radicaba en la factibilidad de partir de una materia prima comercialmente asequible conteniendo un átomo de carbono quiral, con una configuración que no se vería afectada en ninguno de los pasos de la síntesis y que correspondía precisamente con la requerida en C-8 de la biciclooctanona 5. Por otro lado, durante el proceso sintético era posible, mediante una selección cuidadosa de las condiciones de reacción, generar la configuración deseada en C-1 y C-5 de la misma biciclooctanona.

Con esta información, se pensó en obtener la 4,8-dimetilbicyclo[3.3.0]oct-3-en-2-ona 9, a partir de la pulegona 10, siguiendo la metodología descrita ⁹; sin embargo, era importante tomar en cuenta que los rendimientos descritos eran bajos, y por lo tanto sería necesario introducir algunas modificaciones para incrementarlos.

El paso de la síntesis de la bicyclooctenona 9, descrito como el de más bajo rendimiento, es una reacción de acilación intramolecular que permite la transformación de una γ -lactona en una ciclopentenona. El reactivo que se utilizó en dicha reacción es el ácido polifosfórico (APF), pero en la literatura también se encuentra descrita una opción diferente que conduce a la misma conversión; el reactivo utilizado es el pentóxido de fósforo disuelto en ácido metansulfónico¹⁰. Este segundo método podría representar una buena alternativa para aumentar el rendimiento.

Para la transformación del compuesto anterior en la 4,4,8-trimetilbicyclo[3.3.0]octan-2-ona se pensó en el uso de una reacción de adición conjugada del reactivo de Grignard ¹¹ o del cuprato ¹² adecuados.

Con esta información, se pensó en obtener la 4,8-dimetilbicyclo[3.3.0]oct-3-en-2-ona 9, a partir de la pulegona 10, siguiendo la metodología descrita ⁹; sin embargo, era importante tomar en cuenta que los rendimientos descritos eran bajos, y por lo tanto sería necesario introducir algunas modificaciones para incrementarlos.

El paso de la síntesis de la bicyclooctenona 9, descrito como el de más bajo rendimiento, es una reacción de acilación intramolecular que permite la transformación de una γ -lactona en una ciclopentenona. El reactivo que se utilizó en dicha reacción es el ácido polifosfórico (APF), pero en la literatura también se encuentra descrita una opción diferente que conduce a la misma conversión; el reactivo utilizado es el pentóxido de fósforo disuelto en ácido metansulfónico¹⁰. Este segundo método podría representar una buena alternativa para aumentar el rendimiento.

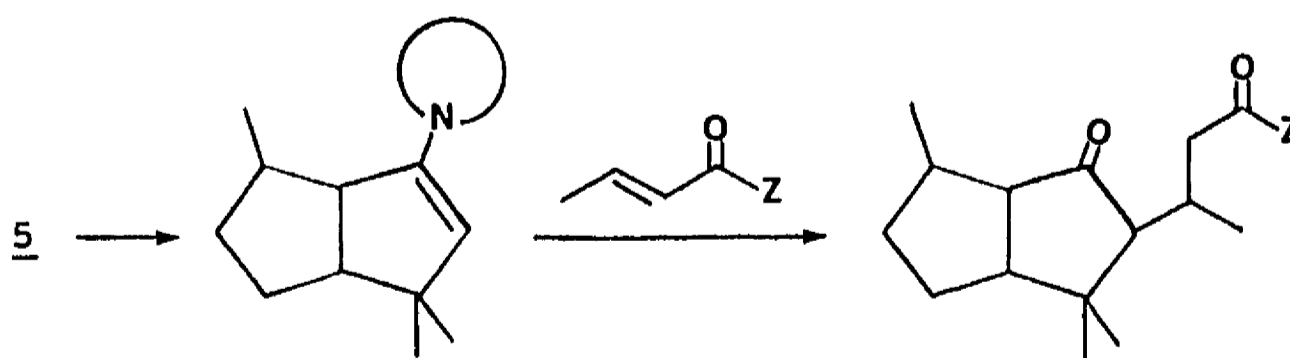
Para la transformación del compuesto anterior en la 4,4,8-trimetilbicyclo[3.3.0]octan-2-ona se pensó en el uso de una reacción de adición conjugada del reactivo de Grignard ¹¹ o del cuprato ¹² adecuados.

II.- Formación del esqueleto tricíclico.

Para la realización de esta etapa se pensó en una secuencia de dos pasos: el primero consistía en la alquilación de la biciclooctanona 5 y el segundo en una ciclización. El objetivo del primer paso, era el de insertar un fragmento de cuatro átomos de carbono para completar el esqueleto fundamental; la ciclización era para obtener el sistema de anillación requerido.

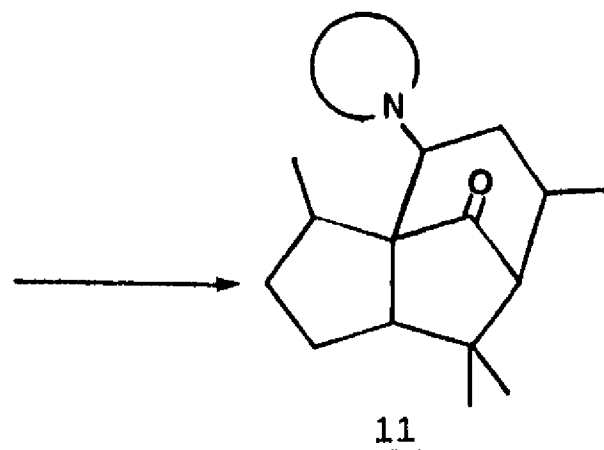
Para el desarrollo experimental de esta etapa se consideraron varias posibilidades, tanto para la reacción de alquilación como para la de ciclización.

Para llevar a cabo la alquilación, se pensó como primera opción en la reacción de enaminas¹³ con algunos compuestos carbonílicos α, β -insaturados (o con nitrilos igualmente insaturados), de la siguiente forma



De acuerdo con lo que se conoce de esta clase de reacciones, para el caso particular en que el compuesto carbonílico α, β -insaturado sea el crotonaldehído ($Z=H$) y éste reaccionara con la enamina, podría esperarse que el proceso anterior continuara, para llegar finalmente a la aminocetona 11. Si ésta fuera la

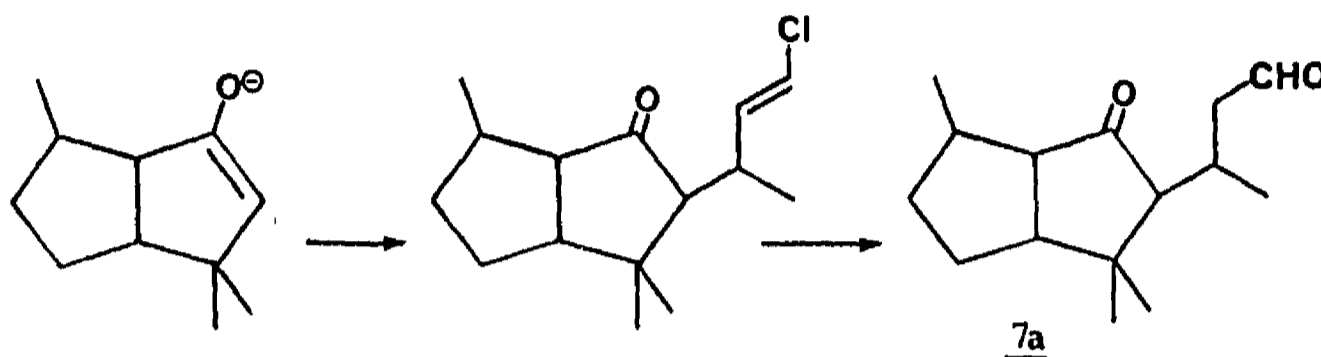
vía preferida de la reacción, se tendría en un solo paso tanto la alquilación como la ciclización, logrando con esto una simplificación considerable.



La reacción de las enaminas resultaba interesante, debido a que en esta clase de compuestos, el átomo de carbono que actúa como nucleófilo es el que tiene el menor número de sustituyentes, lo cual permite realizar una alquilación regioespecífica, que en nuestro caso estaría dirigida hacia C-3; sin embargo, había que considerar las características estructurales tanto de la enamina como del aceptor que se necesitaban, pues se sabe que en este tipo de reacciones, los factores estéricos son muy importantes.

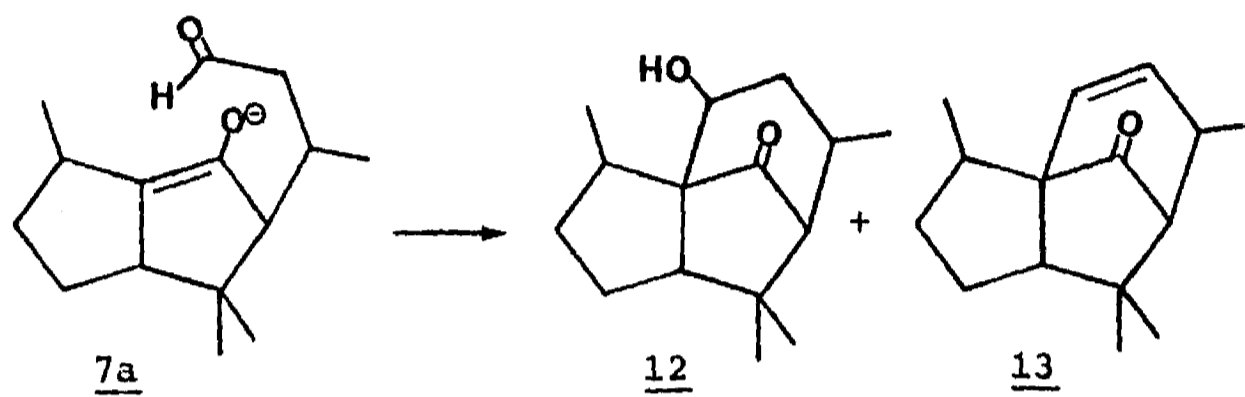
En previsión de los problemas que pudieran presentarse en el desarrollo experimental del método anterior, se pensó en la necesidad de disponer de alguna alternativa. El método seleccionado como segunda opción fue la alquilación de enolatos cinéticos con cloro olefinas¹⁴. En nuestro caso, el enolato cinético sería el resultado de la reacción de la biciclooctanona 5 con una base muy fuerte y la cloro olefina sería el 1,3-dicloro-1-buteno. Además de la ventaja de poder efectuar regioespecíficamente la alquilación, este método permite trabajar con equivalentes sintéticos de compuestos carbonílicos α,β -insaturados; en nuestro caso particular, la olefina necesaria es un equivalente

sintético del 2-butenal. Para obtener el compuesto 1,5-dicarbonílico 7a a partir del producto de esa reacción, el método descrito es una hidrólisis en medio ácido¹⁵.



Una ventaja muy importante, que ofrecían los métodos anteriores con respecto a la tradicional adición de Michael, estaba en que no se requería la presencia de grupos activadores y con ello se eliminaba la necesidad de reacciones adicionales para insertarlos y eliminarlos.

La transformación del compuesto que se obtuviera de la reacción de alquilación en su correspondiente derivado tricíclico, se tendría que realizar de acuerdo con las características del producto de alquilación. Aunque las opciones eran variadas, la mayoría de ellas podían ser ubicadas en la categoría de reacciones de condensación, con catálisis ácida¹⁶ o básica¹⁷. Por ejemplo, en caso de que la reacción de la enamina con el crotonaldehído generara el correspondiente compuesto 1,5-dicarbonílico 7a, o bien, que éste proviniera de la alquilación con la cloro olefina, la reacción necesaria para obtener el producto tricíclico sería una condensación intramolecular de tipo aldólica y cabría esperar como productos, a la hidroxiketona 12 o a la enona tricíclica 13.

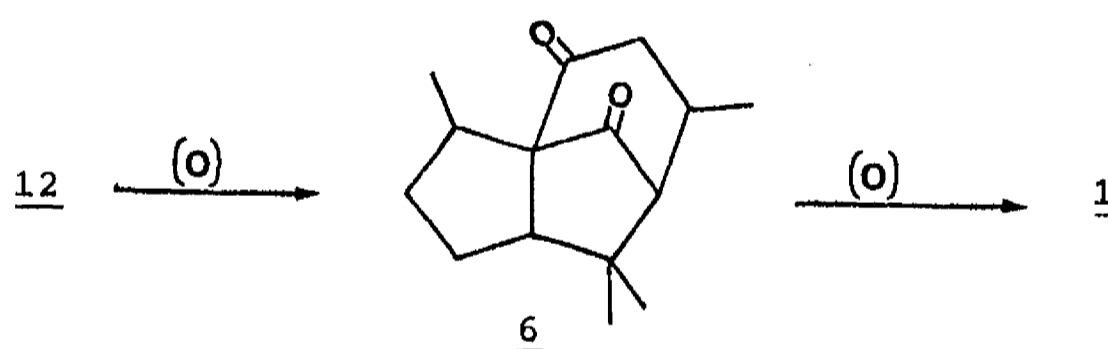


De todo el proyecto de síntesis, en esta etapa se esperaban los mayores problemas, especialmente en la alquilación.

III.- Ajuste de los grupos funcionales.

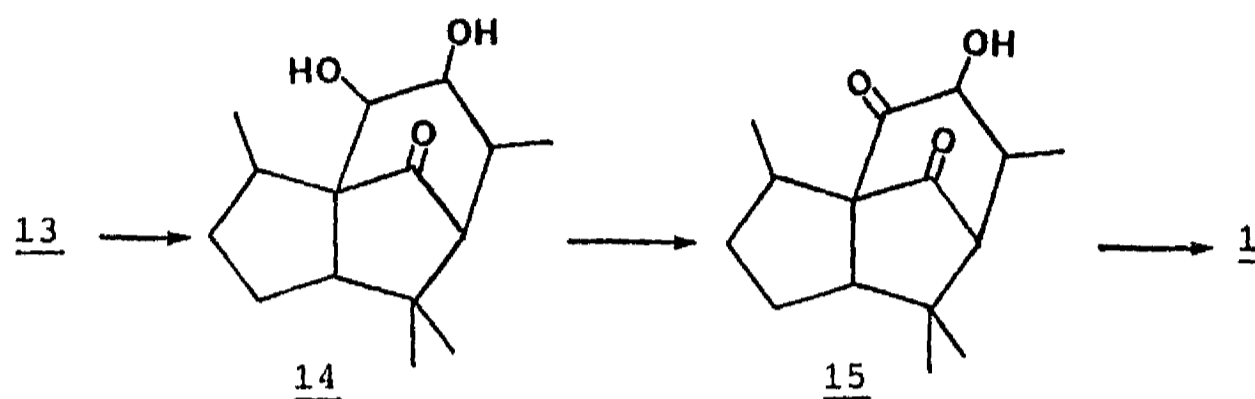
Las reacciones necesarias para el desarrollo de esta etapa, dependerían de los grupos funcionales presentes en el compuesto tricíclico que se obtuviera en la etapa anterior.

Para el caso de la hidroxicetona tricíclica 12, se utilizarían dos reacciones sucesivas de oxidación; la primera se llevaría a cabo con alguno de los múltiples reactivos que se existen, en donde el Cr(VI) es el elemento oxidante y la segunda con SeO_2 ¹⁸.



Por otro lado, para el caso en que el producto de la ciclización, fuera la enona tricíclica 13, se utilizarían tres reacciones sucesivas de oxidación. En la primera, se utilizaría el tetróxido de osmio¹⁹ para transformar el doble enlace olefínico en un vic-diol y obtener la dihidroxicetona 14; en la segunda, se utilizaría carbonato de plata²⁰ para oxidar uno de los oxhidrilos y producir la hidroxidicetona 15; finalmente, para que la oxidación del producto de la reacción anterior condujera al producto final, resultaría muy conveniente el uso del óxido de bismuto²¹. La razón de hacer por pasos, la conversión de un vic-diol en una

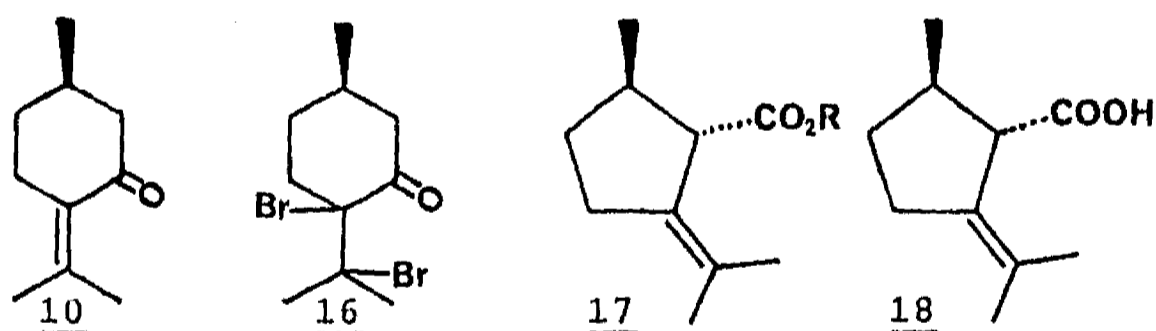
α -dicetona fue por la gran facilidad de ruptura del enlace C-C, que presenta este tipo de glicoles, con reactivos oxidantes.



En el caso de que la reacción de la enamina se llevara a cabo satisfactoriamente y se llegara hasta la amino cetona 11, resultaría necesario eliminar la amina²² para llegar a la enona 13 y seguir con el procedimiento descrito anteriormente.

DISCUSION Y RESULTADOS

En los experimentos iniciales, que se realizaron para el desarrollo de la primera etapa del proyecto, se siguió fielmente la técnica descrita en la literatura ²³ para la obtención del ácido trans-pulegénico 18. El proceso consistió en la preparación del derivado dibromado 16 a partir de la pulegona 10. El producto crudo de la bromación, después de ser separado del disolvente, se transformó en el éster étilico 17 mediante una reacción de Favorskii; el paso final fue la hidrólisis del éster.



Las condiciones experimentales utilizadas en la reacción de Favorskii fueron las descritas para la obtención del isómero trans (la relación que se considera, es la que existe entre el metilo y el carboxilo) y las características del producto obtenido, concordaron plenamente con el esperado (p. eb., $[\alpha]_D$, I.R., etc.). También existen descritas, las condiciones experimentales para la preparación del isómero cis, el cual sería potencialmente útil en la síntesis del β -pizol.

Los rendimientos que se obtuvieron del ácido trans-pulegénico 18 en los

primeros experimentos, fueron bajos, pero mediante ellos se pudieron hacer las siguientes observaciones: a) Cualquier exceso de bromo, por pequeño que fuera, se traducía en una disminución del rendimiento del ácido pulegénico; b) La intensidad de color del derivado dibromado se iba incrementando con el tiempo, lo cual era una clara evidencia de la baja estabilidad de este compuesto; c) El tiempo transcurrido entre la preparación del derivado dibromado y su utilización en la reacción de Favorskii, tenía una relación estrecha con el rendimiento; a mayor tiempo menor rendimiento, lo cual era una consecuencia natural de lo señalado en el punto anterior.

Con fundamento en las observaciones anteriores se tuvo la precaución en los experimentos posteriores, de utilizar una relación molar entre la pulegona y el bromo de 1.15 a 1. Además, se hicieron algunas modificaciones a la metodología descrita, que consistieron en:

- 1.- Cambiar el disolvente utilizado en la reacción de bromación, de ácido acético glacial por éter.
- 2.- Utilizar sin tratamiento alguno, la solución etérea del derivado dibromado, adicionándola directamente sobre el etóxido de sodio previamente preparado y eliminando el éter de la mezcla, simultáneamente, por destilación.
- 3.- La separación de los subproductos y del disolvente, se hizo de una manera simple y rápida, mediante una destilación por arrastre con vapor, de la mezcla de reacción.

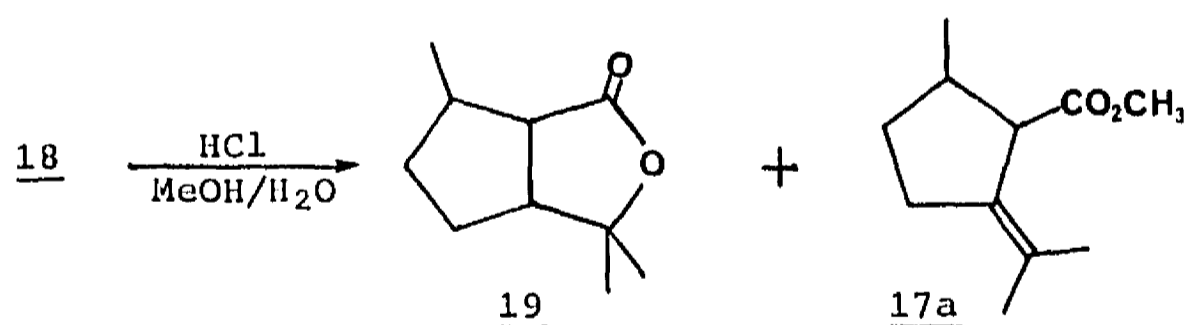
Con las modificaciones anteriores se mejoró considerablemente el rendimiento y se disminuyó el tiempo requerido para esta preparación. Adicionalmente, se simplificó el proceso total, siendo de particular utilidad el

método empleado para la eliminación de los subproductos.

El empleo de pulegona y bromo en la relación molar señalada, no tuvo consecuencias desfavorables, ya que el exceso de pulegona se pudo separar fácilmente de la mezcla de reacción, para ser utilizada en experimentos posteriores.

El siguiente paso consistió en una lactonización del ácido trans-pulegénico mediante catálisis ácida.

Cuando se utilizaron las condiciones descritas ²³ en la literatura, se obtuvo la γ -lactona 19 mezclada con una cantidad importante del pulegenato de metilo 17a



Debido a que la cantidad generada del pulegenato de metilo era considerable, se buscó la manera de minimizarla; para ello se hicieron diversos experimentos, en los cuales se fue modificando la concentración del ácido clorhídrico acuoso que se utilizó como catalizador. Se trabajó con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 12N), después se empleó un ácido 10 N, luego 8 N y finalmente 6 N.

Independientemente de la concentración del HCl utilizado, en todos los experimentos se mantuvo la misma relación molar entre el ácido pulegénico y el

HCl, de 1:3. El resultado de estos ensayos fue el esperado, de tal forma que con la utilización del HCl 6 N se obtuvo una cantidad mínima del éster indeseado, mientras que con el ácido más concentrado, se produjo la mayor cantidad. Los mejores resultados se resumen en la siguiente tabla

Conc. HCl	% 19 : % 17a
12 N	76:12
10 N	80:9.3
8 N	85:8.4
6 N	90:6.2

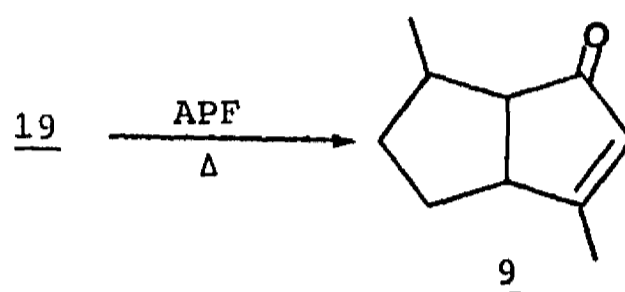
La proporción de metanol con respecto al volumen de solución de ácido clorhídrico, también se estuvo modificando; estas variaciones no mostraron ningún efecto significativo, pero se vió que con la cantidad mínima de metanol, necesaria para mantener la homogeneidad de la mezcla de reacción, era suficiente.

Con estas ligeras modificaciones, además de mejorar el rendimiento de la γ -lactona 19, se facilitó su separación de la mezcla de reacción.

La identidad de los productos anteriores se estableció por comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas con las descritas en la literatura^{23, 24}.

La transformación de la lactona 19 en la enona 9, que es realmente una reacción de acilación intramolecular, también se llevó a cabo utilizando un método descrito en la literatura⁹, que consistió en el uso del ácido polifosfórico

como agente catalítico



Para poder obtener la enona 9, con el mejor rendimiento posible, fue necesario realizar una gran cantidad de experimentos, en los que se fueron variando tiempos y temperaturas de reacción. Otro parámetro importante que también se estuvo modificando, fue la proporción reactivo:sustrato. Los mejores resultados, obtenidos con las modificaciones citadas, se resumen en la siguiente tabla

React./Sustrato	Temp.(°C)[tiempo]	Rendimiento(%)
10:1	125-130 [1 h]	18
10:1	130-135[0.5h]	15.2
10:1	130-135[1h]	27.2
10:1	130-135[2h]	24.6
20:1	130-135[1h]	31

Las principales observaciones, que se hicieron a través del desarrollo experimental de la reacción anterior, fueron las siguientes: existe un margen de temperaturas muy estrecho, en el cual se lleva a cabo satisfactoriamente la reacción esperada; con temperaturas ligeramente inferiores, el rendimiento

obtenido fue muy bajo pero se pudo recuperar alguna cantidad de la lactona, mientras que las temperaturas superiores ocasionaron una gran cantidad de subproductos y un rendimiento prácticamente nulo del producto deseado. De la misma forma pudo comprobarse la necesidad de una agitación vigorosa para que la reacción pueda llevarse a cabo satisfactoriamente; este requerimiento debe estar vinculado con las características del medio de reacción, el cual presenta una viscosidad bastante grande.

En este paso de la síntesis fue donde se obtuvieron los rendimientos más bajos; a pesar de la gran cantidad de experimentos que se realizaron con este reactivo, jamás se pudo superar el 31 % de rendimiento.

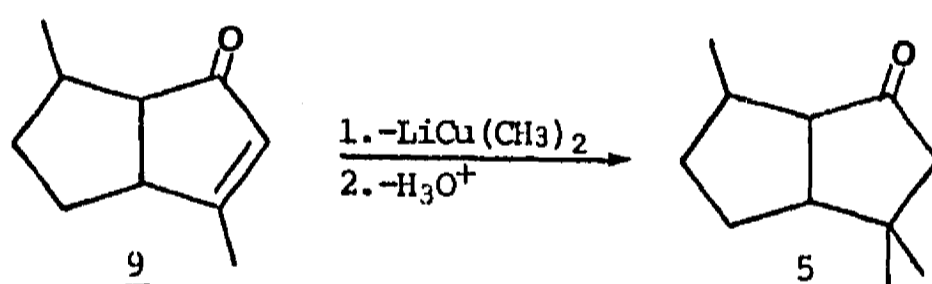
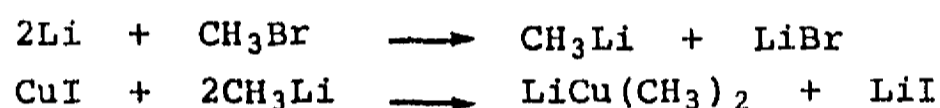
La única mejora que se pudo introducir en este paso, fue la destilación por arrastre con vapor, utilizada para separar los productos, de la mezcla total de compuestos orgánicos e inorgánicos. Con esto se simplificó el proceso de aislamiento y purificación de la biciclooctenona 9.

Los subproductos de la reacción no se investigaron, debido a que la separación de ellos presentó muchas dificultades; sin embargo, los pocos datos espectroscópicos que se obtuvieron, indican que se trata de una mezcla de hidrocarburos.

Con el objeto de incrementar el rendimiento de la reacción anterior, se realizó un número importante de experimentos con el reactivo P_2O_5/CH_3SO_3H ; desafortunadamente, bajo las condiciones de reacción investigadas, no fue posible obtener los resultados que se deseaban. Prácticamente en todos los casos, la lactona se transformó en un gran número de productos pero ninguno de ellos correspondió con el esperado. Las condiciones de reacción

mencionadas, se refieren a la temperatura de trabajo (desde la temperatura ambiente hasta 100 °C), al tiempo y a la relación en peso entre el reactivo y el sustrato (de 5:1 hasta 15:1).

La última reacción de la primera etapa, fue la adición conjugada de un metilo sobre la biciclooctenona 9, utilizando el dimetil cuprato de litio. Para llevarla a cabo, se tuvieron que preparar previamente los reactivos necesarios, a partir de las materias primas disponibles



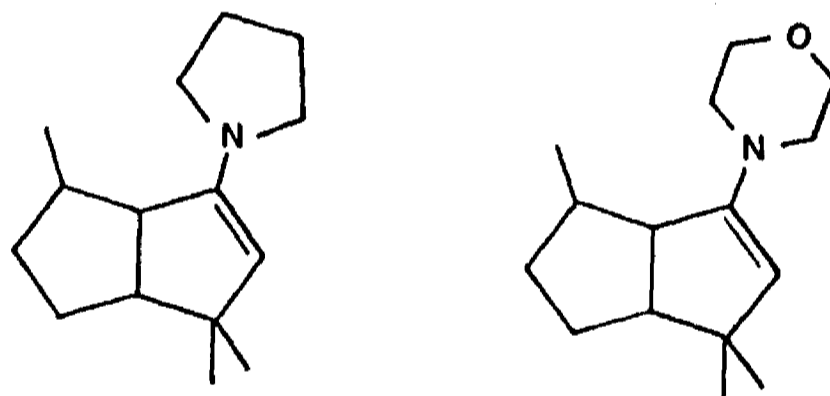
El yoduro cuproso se obtuvo fácilmente, siguiendo la metodología descrita²⁵. Lo mismo ocurrió con la preparación del dimetil cuprato de litio¹². El único paso que presentó algunos problemas, fue la preparación del metil litio²⁶, pero se resolvieron satisfactoriamente con el diseño, construcción y empleo de un aparato especial para este tipo de reacciones²⁷. La concentración del metil-litio obtenido, se verificó por titulación, utilizando la técnica descrita por Watson y Eastman²⁸, con 1,10-fenantrolina como indicador; los valores experimentales que se obtuvieron, concordaron con los calculados.

El resultado de la adición del cuprato fue positivo y el producto que se obtuvo presentó las mismas propiedades que el descrito. Los resultados de esta primera etapa se publicaron ²⁰.

Segunda etapa.

Esta parte del proyecto se inició con el intento de alquilación de la biciclo octanona 5.

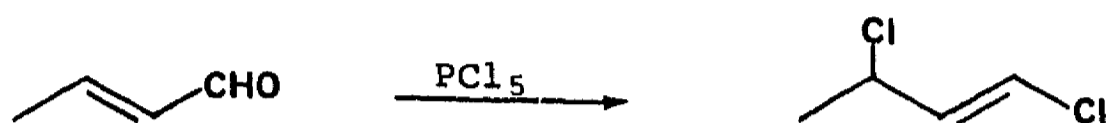
El primer método que se investigó, fue la adición a dobles enlaces electrofílicos, de algunas enaminas derivadas de la biciclooctanona 5. Las aminas secundarias que se utilizaron para la preparación de las enaminas, fueron la pirrolidina y la morfolina.



Los resultados obtenidos fueron negativos, a pesar de que se hicieron muchos experimentos con diferentes aceptores (crotonaldehído, crotonitrilo y crotonato de etilo) y de que se emplearon condiciones experimentales muy variadas.

El segundo método que se intentó, fue la alquilación del enolato cinético de la biciclooctanona 5 con el 1,3-dicloro-1-buteno. El agente alquilante

tuvo que ser preparado a partir de crotonaldehído y pentacloruro de fósforo



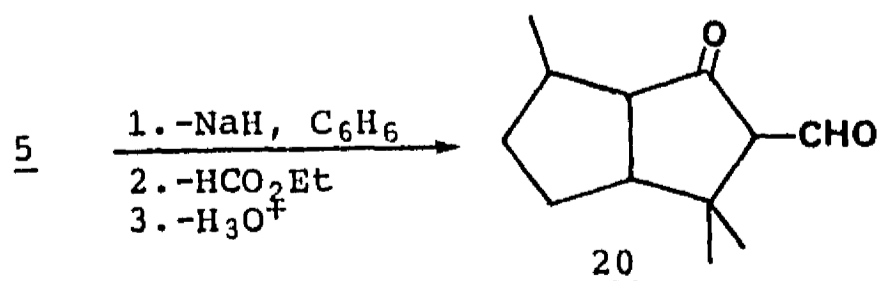
siguiendo la técnica descrita por Andrews ³⁰.

Desafortunadamente, tampoco se pudo obtener el producto buscado, a pesar de que se hicieron modificaciones en todos los parámetros experimentales.

El intento de alquilación del enolato de la biciclooctanona 5, preparado en condiciones no cinéticas, también produjo resultados negativos.

Otro método que se probó, fue la adición de Michael. En este caso, la biciclooctanona 5 tuvo que ser transformada en algunos de sus derivados que proporcionaran activación adicional a los hidrógenos de C-3. Los grupos activadores seleccionados, fueron el formilo, carboxilo y oxalilo.

El grupo formilo se introdujo fácilmente a la biciclooctanona 5, mediante una condensación de Claisen, utilizando la técnica descrita por Johnson y Posvic³¹.



El formil derivado 20, aunque presentó una estabilidad relativamente baja, pudo ser caracterizado convenientemente.

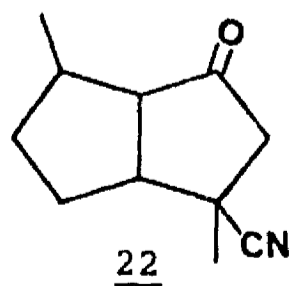
El oxalil derivado 21 también se obtuvo con facilidad, utilizando las mismas condiciones de reacción que en el caso anterior; el producto obtenido en esta ocasión resultó más estable que el su análogo anterior.

Los intentos de adición, que se realizaron tanto con el formil como con el oxalil derivado, sobre el crotonato de etilo condujeron a resultados negativos. La reacción de los mismos derivados con el crotonitrilo, también fue negativa.

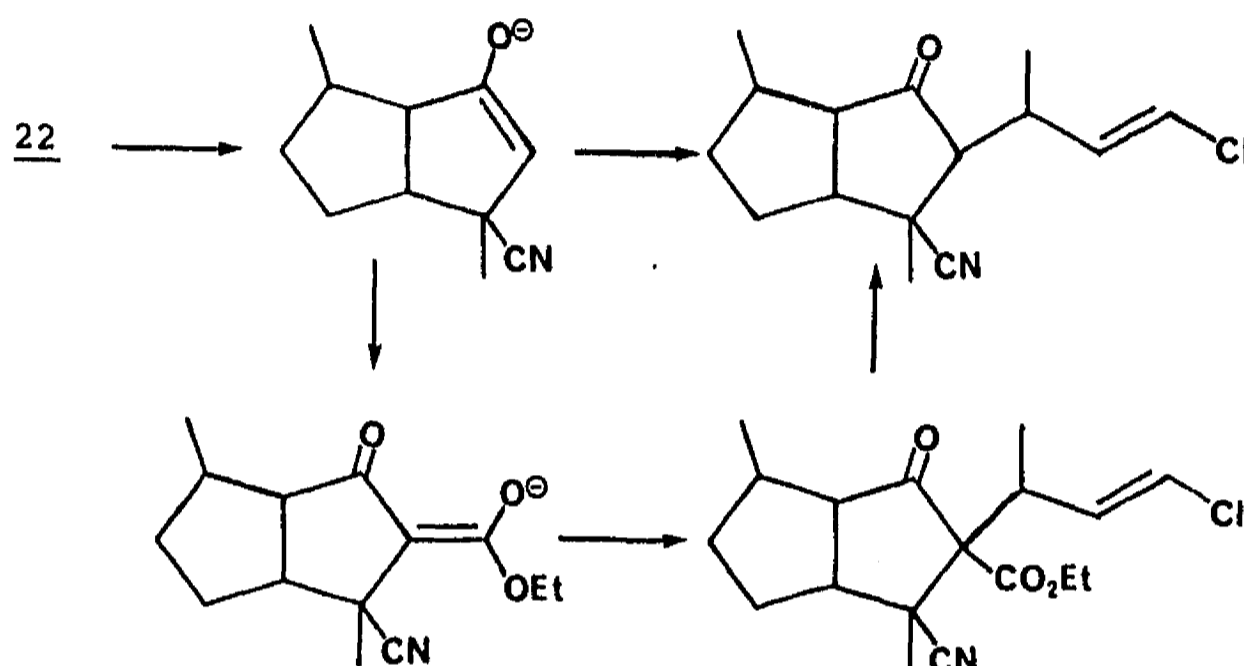
Lo único que se ganó con los experimentos anteriores, fue el conocimiento de que la biciclooctanona 5, era lo suficientemente reactiva como para formar enolatos; la prueba de ello se tuvo con los productos de condensación tipo Claisen, con los ésteres fórmico y oxálico.

Lo anterior fortaleció la idea de que el principal obstáculo para la alquilación en C-3, eran los metilos geminales en C-4, cuyo efecto estérico se sumaba al ejercido por el derivado halogenado secundario.

De las consideraciones anteriores, surgió la idea de trabajar con una molécula que tuviera un grupo de menor volumen, como el ciano, en lugar de alguno de los metilos geminales, a pesar de que esta modificación implicaría posteriormente el uso de reacciones adicionales para cambiarlo.



El esquema general de las reacciones que se pensó en investigar experimentalmente, con el cianoderivado, se representan en seguida



De los métodos descritos en la literatura, la mejor opción que se encontró para preparar la β -cloro cetona **22** fue la reacción de Nagata ³²; sin embargo, los estudios tuvieron que iniciarse con el uso del método tradicional ³³, por la disponibilidad de los reactivos. En caso de que se observaran resultados prometedores en el desarrollo de este esquema, se buscaría la manera de poder llevar a cabo el primer método.

Experimentalmente, el nitrilo **22** se obtuvo a partir de la enona bicíclica **9**, la cual se hizo reaccionar con cianuro de potasio en etanol acuoso, calentando a ebullición y controlando el pH mediante la adición de cloruro de amonio. Los rendimientos obtenidos, en las diversas pruebas, del producto de adición conjugada de HCN, siempre fueron inferiores al 40 %, pero se tuvo la ventaja de poder recuperar, con cierta facilidad, la materia prima que no reaccionaba.

El producto obtenido, se caracterizó espectroscópicamente. En el IR se

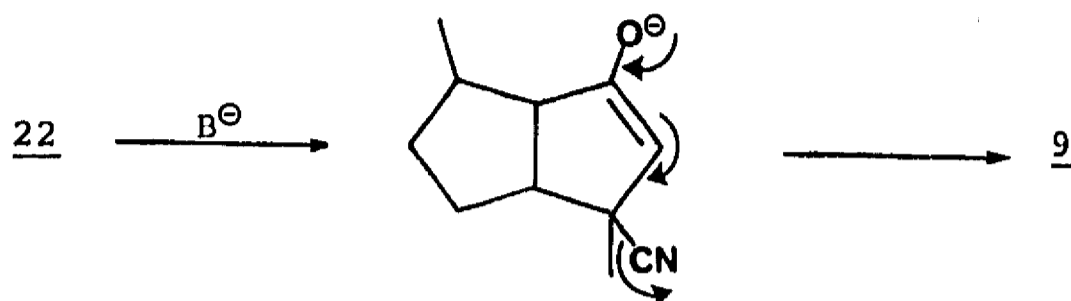
observaron las bandas de absorción características para el carbonilo (1740 cm^{-1}) y para el CN (2240 cm^{-1}), pero según el espectro de RMP, se trataba de una mezcla de compuestos isoméricos; de acuerdo con las características de la materia prima y de la reacción, los isómeros observados deben ser los epímeros en C-4. Lo anterior significa que la reacción no tuvo la estereoselectividad que se esperaba.

En los experimentos realizados con este compuesto, se utilizó la mezcla diastereoisomérica sin resolver.

La primera reacción que se intentó con la clano cetona 22, fue la alquilación directa de su anión, con el 1,3-dicloro-1-buteno. El resultado fue negativo. El análisis cromatográfico en placa fina, de la mezcla de reacción, mostró la presencia de la enona 9 como producto principal y además, se detectó una pequeña cantidad de materia prima. El resto de los productos no se pudo identificar, ya que formaban parte de una mezcla difícil de separar; probablemente se trataba de algunos productos de la descomposición del agente alquilante.

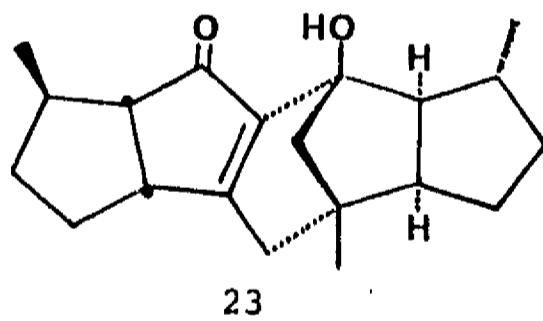
Posteriormente se intentó la activación de la cianocetona 22, mediante la introducción de un grupo carboxi en C-3. El resultado fue negativo, pero se obtuvieron dos productos, uno de ellos la enona 9.

El aislamiento en los dos casos de un mismo producto, muestran lo poco afortunada que resultó la elección del grupo clano, por la tendencia natural de la ciano cetona 22, en medio básico, hacia la eliminación de HCN.



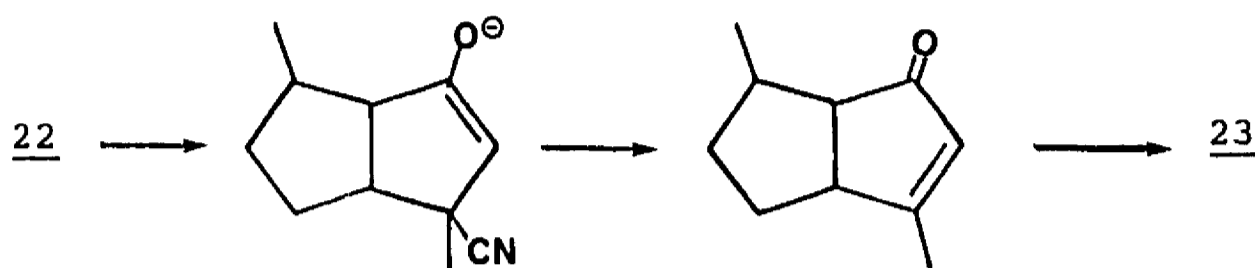
El otro producto que se obtuvo de la reacción fue el compuesto pentacíclico 23 que presentó en el IR (Fig. 1), bandas de absorción en 3460 (OH), 1685 (C=O conjugado) y 1630 (C=C) cm^{-1} ; la falta de señales para hidrógenos vinílicos, en el espectro de RMP (Fig. 2), indicó que se trataba de un doble enlace tetrasustituido.

La determinación inequívoca, tanto de la estructura como de la estereoquímica del compuesto 23, se logró mediante la difracción de Rayos X (Fig. 3) de un monocristal.



Considerando que se trataba de un producto interesante, por el tipo de anillación, se publicó su estructura ³⁴.

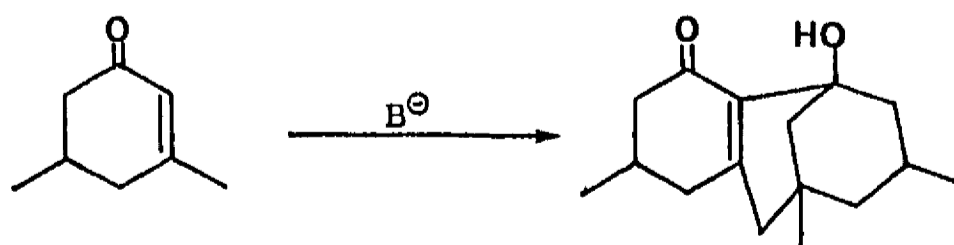
Si se observa cuidadosamente la estructura del compuesto pentacíclico 23, puede notarse que se trata en realidad de un dímero de la enona bicíclica 9, por lo que se puede pensar que el curso de la reacción en la que se generó, puede ser el que se muestra en seguida



Para comprobar la hipótesis anterior, una muestra de la enona 9 se sometió a las mismas condiciones básicas que las utilizadas con la ciano cetona 22; el producto que se obtuvo fue materia prima recuperada. Se repitió el experimento cambiando la base y se volvió a recuperar la materia prima. Finalmente, se pudo obtener el mismo compuesto pentacíclico 23, a partir de la enona 9, cuando se adicionó a la mezcla de reacción una cantidad catalítica de cianuro de potasio.

Lo anterior demostró que la hipótesis había sido correcta, y constituyó una evidencia de la acción catalítica, en esa reacción, del ión cianuro.

Una reacción similar a la anterior fue descrita por Büchi ³⁵ y colaboradores, con la 3,5-dimetilciclohexenona. Las condiciones de reacción que ellos utilizaron para la obtención del dímero correspondiente, fueron de dos tipos: acuosas y no acuosas.



Los rendimientos que obtuvieron variaron mucho de un sistema a otro; los más pobres se tuvieron en condiciones no acuosas cuando la mezcla de reacción

se calentó a ebullición en n-decano, catalizando con NaNH_2 ; las condiciones acuosas consistieron en el calentamiento a $170\text{ }^\circ\text{C}$ en alcali (sosa o potasa) al 70 % y produjeron rendimiento bueno.

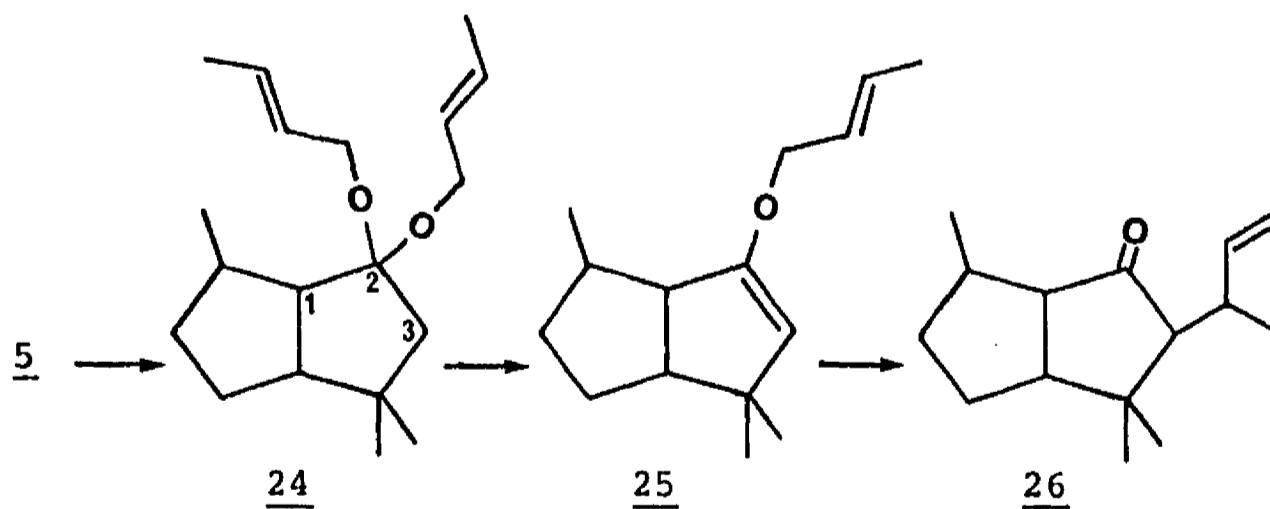
La gran cantidad de fracasos en los intentos de alquilación, nos hizo ver la necesidad de cambiar la estrategia para insertar la cadena lateral. Dicho cambio consistiría en pasar de las reacciones intermoleculares a las intramoleculares.

El mejor modelo a seguir que se pudo encontrar en la literatura, estuvo en la transposición de Claisen ³⁸ , por su gran versatilidad y por ser de los pocos métodos aplicables a la formación de enlaces C-C, en sitios con problemas estéricos.

Transposición de Claisen.

La secuencia de reacciones para llegar al objetivo propuesto, consistió en partir de la cetona 5, preparar el cetal crotilico 24 y luego el éter crotilvinílico 25, que sería el precursor del producto deseado 26. El único problema que se podía presentar con el esquema anterior, era una probable falta de regioselectividad en la formación del éter de enol 25; sin embargo, de acuerdo con Agosta y Wolf ³⁷, en algunas reacciones con cetonas que tienen el esqueleto del biciclo[3.3.0]octano, cuando existe la posibilidad para la formación de un doble enlace olefínico, entre C-2 y C-1 o entre C-2 y C-3, se observa una marcada regioselectividad por la segunda opción.

En función de los datos anteriores, podía esperarse en este caso, la formación preferente o exclusiva del isómero deseado.

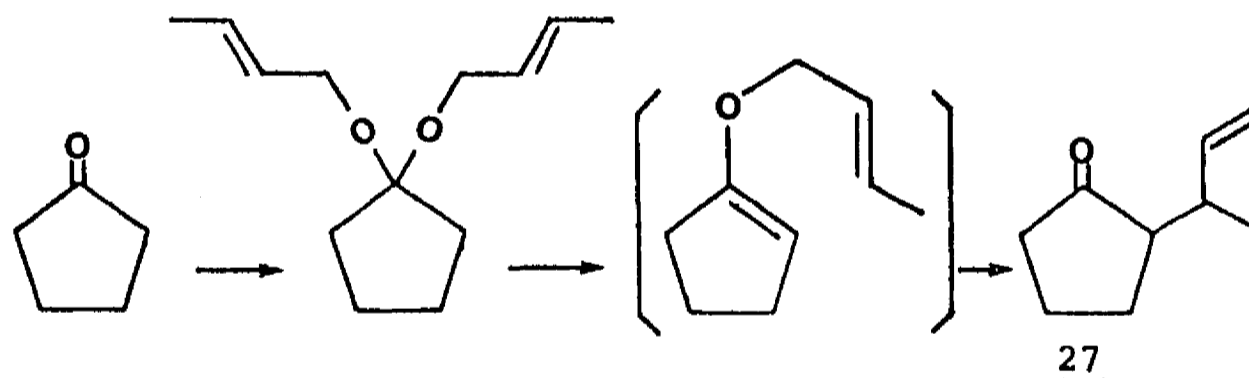


En las exploraciones preliminares de esta ruta sintética, se optó por utilizar un compuesto modelo, para poder conocer, cuando menos en forma aproximada, las condiciones experimentales adecuadas y evitar el consumo

innecesario de nuestra materia prima. La molécula utilizada como modelo, fue ciclopentanona.

Para poder iniciar las pruebas de la transposición de Claisen, fue necesario preparar previamente el alcohol crofílico que se necesitaba, por reducción del crotonaldehído ³⁶.

La preparación del cetal crofílico de la ciclopentanona, se hizo de acuerdo con la técnica descrita por Howard y Lorette ^{36b} y la transformación del cetal en el producto de transposición, también se realizó con una técnica de los mismos autores ^{36a}.

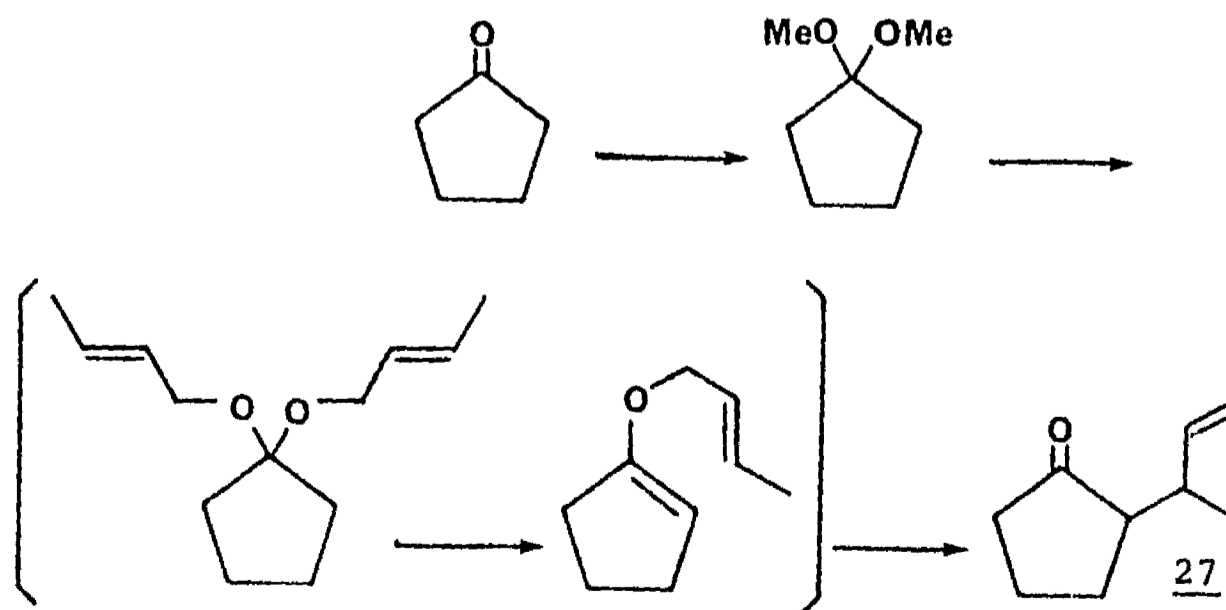


En la prueba inicial, los dos pasos se llevaron a cabo en el mismo matraz; simplemente se hizo un cambio de disolvente. La primera parte se hizo en benceno y la segunda en xileno (ambas reacciones se catalizaron con p-TsOH); no se aisló ninguno de los productos intermedios. En los experimentos posteriores, todas las reacciones se efectuaron en un mismo matraz y disolvente (xileno). Aunque los rendimientos del compuesto 27 obtenidos, fueron muy bajos (20 %), decidimos intentar la reacción con la molécula real.

Utilizando las condiciones anteriores, se hizo reaccionar la biciclo octanona 5 con el alcohol crotilico y se obtuvo, por fin, un derivado de la biciclo octanona con una cadena lateral que tenía el número exacto de átomos de carbono que se estaba buscando; desafortunadamente, el rendimiento que se obtuvo fue demasiado bajo.

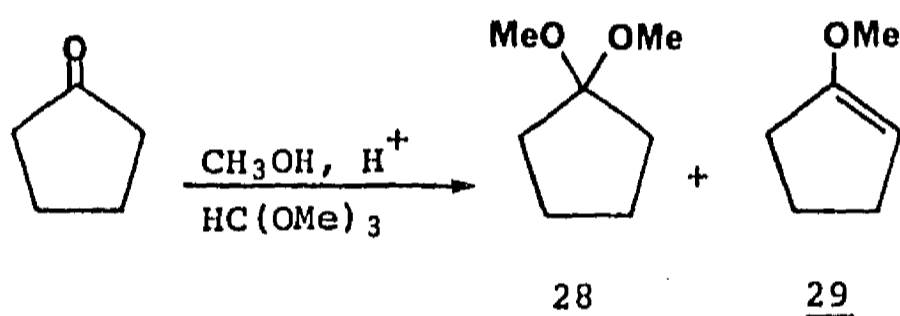
Tratando de encontrar alguna metodología que produjera mejores rendimientos, decidimos trabajar con la técnica utilizada por Cookson y Hughes^{36d}, que consiste en preparar el cetal dimetílico de la cetona de interés y somerlo a una trans-cetalización, catalizada por el ácido o-nitro benzolco, utilizando el alcohol alílico adecuado. Los mismos autores describen un método para la preparación del cetal dimetílico, utilizando ortoformiato de metilo y metanol, en presencia de ácido p-toluensulfónico.

Nuevamente hicimos uso del compuesto modelo, para iniciar los estudios. La secuencia total de reacciones que era necesario efectuar, se presenta a continuación



El ortoformiato de metilo, que se necesitaba para la preparación del cetal dimetílico, se obtuvo con cierta facilidad, a partir de formamida, siguiendo la técnica descrita por Ohme y Schmitz ³⁰.

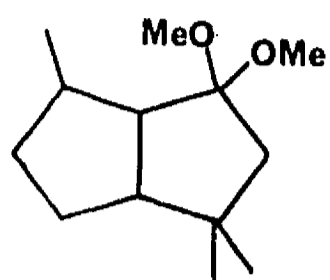
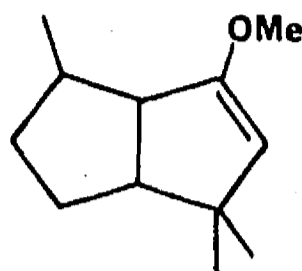
La preparación del cetal dimetílico 28, se realizó sin ningún problema, pero se obtuvo mezclado con una cantidad importante de su correspondiente éter de enol 29.



Considerando que ambos componentes de la mezcla debían tener una reactividad equivalente, no se intentó separarlos.

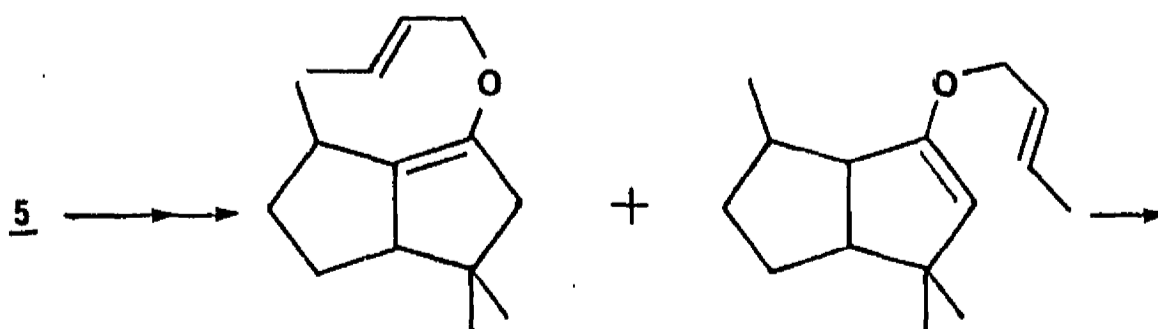
La reacción de la mezcla anterior con el alcohol crofílico y catálisis ácida, condujo al producto de transposición 27, con un rendimiento del 40 %.

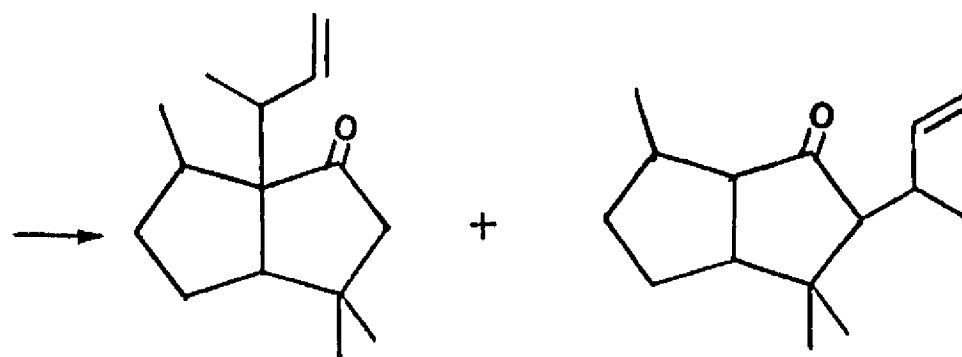
En el caso de la biciclooctanona 5, cuando se preparó el cetal dimetílico 30, también se obtuvo una buena cantidad de su correspondiente éter de enol, al que se le asignó la estructura 31. La mezcla obtenida se utilizó en la reacción con el alcohol crofílico.

3031

El disolvente utilizado en los primeros experimentos, para llevar a cabo la trans-cetalización y la transposición de Claisen, fue el xileno, pero como el rendimiento resultó demasiado bajo, se hicieron pruebas con otros disolventes de mayor punto de ebullición, como el p-cimeno, mesitileno y decalina. La temperatura de trabajo también se estuvo modificado (130 - 170 °C), así como los tiempos de reacción (1 a 4 h). El mejor rendimiento que se pudo obtener fue de 20 % y ello ocurrió cuando el disolvente, temperatura y tiempo fueron, respectivamente, p-cimeno, 160°C y 3 h.

Desafortunadamente, además del bajo rendimiento, el producto obtenido fue una mezcla aproximadamente equimolecular, de dos compuestos isoméricos que pusieron en evidencia, la falta de regioselectividad en la eliminación de alcohol crotílico del cetal correspondiente, como se muestra en el siguiente esquema.





La manera como se determinó la composición de la mezcla obtenida en la reacción anterior, fue por RMN de ^{13}C de los ésteres metílicos resultantes de una serie de procesos, que incluyeron hidroboraación, oxidación y metilación, como se describe más adelante.

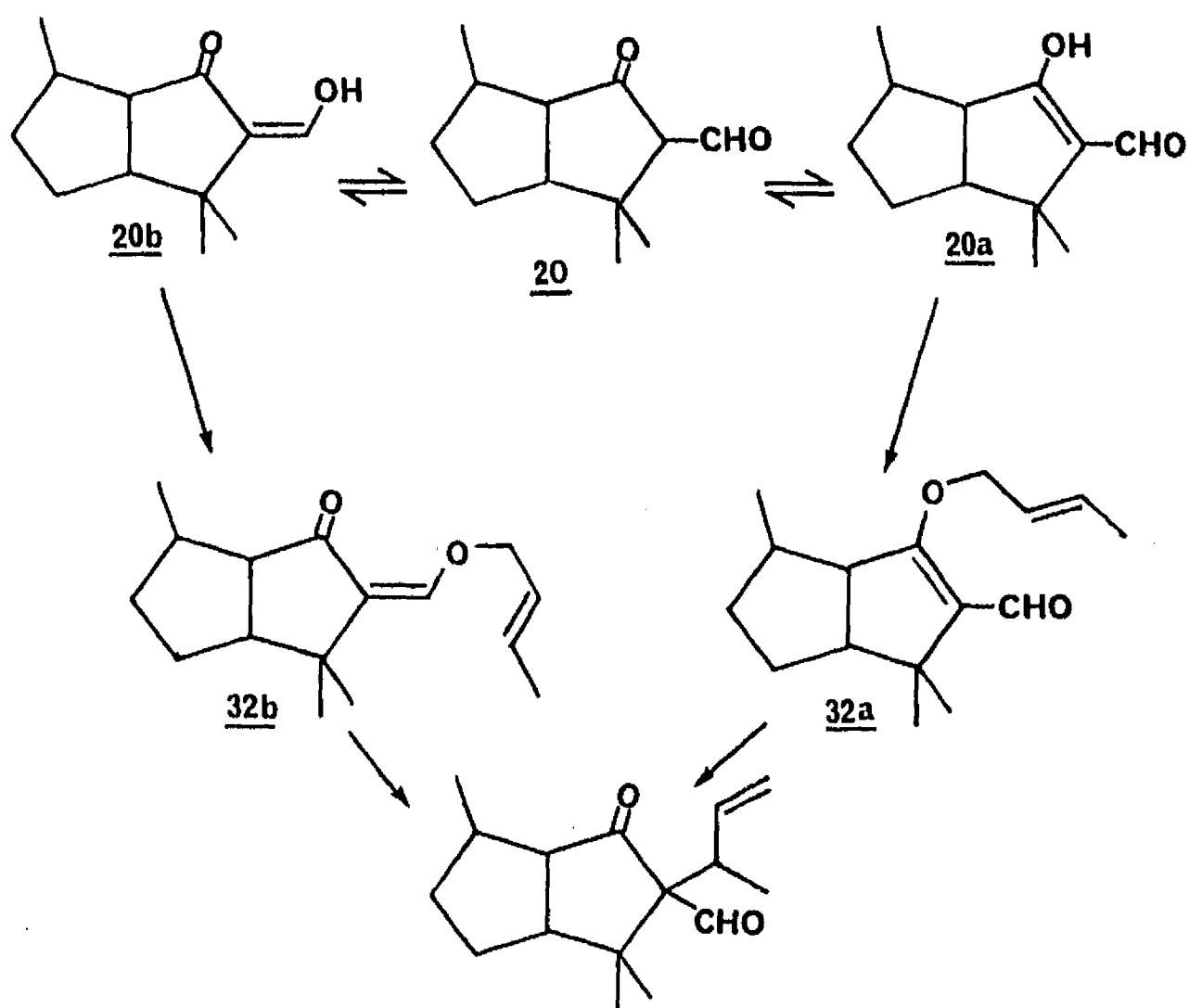
Es razonable suponer que cuando se utilizó la metodología de Howard y Lorette ^{36 b,o}, también se haya obtenido la misma mezcla isomérica.

En el caso de la formación de los éteres metílicos de enol, también es razonable suponer que deben haberse generado los dos regloisómeros correspondientes; el hecho de no haberlos detectado se debió a que con los datos obtenidos, de los espectros convencionales de IR, RMP y EM no era fácil establecer las diferencias.

Aunque los resultados anteriores distaban mucho de ser satisfactorios, nos alentaron a continuar por esta ruta, debido a dos razones diferentes. En primer lugar, demostraron que la alquilación en C-3 de la biciclo octanona 5 era factible y por otro lado, podía verse que la formación de enolatos orientados hacia la posición angular no ofrecía dificultades, lo cual sería de gran utilidad en el paso de ciclización. Lo único que faltaba era el diseño y aplicación de una estrategia que condujera inequívocamente al isómero

deseado.

Un esquema de reacciones que parecía cubrir nuestras necesidades y además parecía interesante, es el que se presenta a continuación



El formil derivado **20**, como todos los compuestos β -dicarbonílicos no simétricos, con átomos de hidrógeno en todos los carbonos adyacentes a los grupos carbonilo, presenta más de una estructura tautomérica enólica, como son **20a** y **20b**.

Uno de los aspectos interesantes del esquema sintético anterior, está en el hecho de que carece de importancia el predominio de cualquiera de las

especies, ya que con ambas estructuras se llega a un mismo producto,

El único trabajo adicional, que habría que realizar después del desarrollo del esquema anterior, sería la eliminación del grupo formilo.

Para la realización experimental del nuevo esquema sintético resultó necesaria la preparación de cloruro de crotilo (trans-1-cloro-2-buteno). Mediante el uso de un método descrito por Oae y VanderWerf ¹⁰



se obtuvo sin problemas el derivado halogenado, a partir de alcohol crotilico y ácido clorhídrico concentrado. De acuerdo con la información encontrada en la literatura, el único subproducto importante que se genera en esta reacción, en una proporción muy baja, es el 3-cloro-1-buteno; pero considerando que dicho subproducto no afectaría el curso de la reacción en que se usaría el cloruro de crotilo, no se separó de la mezcla.

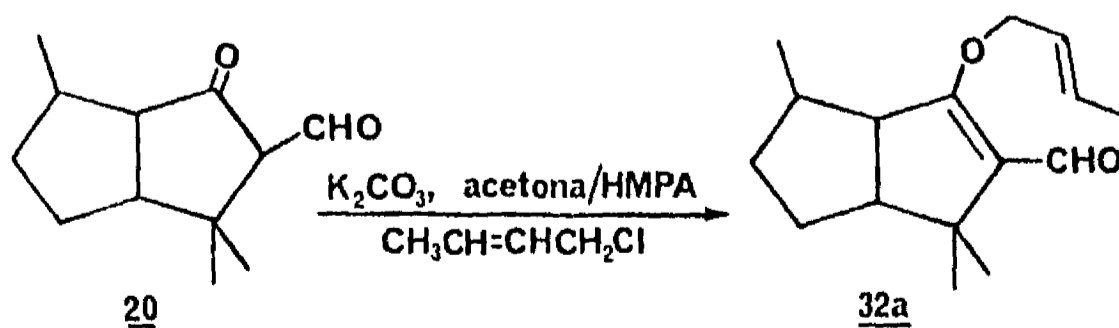
El formil derivado 20, se obtuvo a partir de la biciclo octanona 5, de la manera descrita anteriormente; las características espectroscópicas más relevantes de este compuesto, fueron las siguientes: en el IR, presentó bandas en 3400-2600 (muy ancha), 1678, 1593 y 1530 cm^{-1} . En RMP (en ppm, δ) la señal que apareció a campo más bajo (10.5, desaparece con D_2O) se asignó al OH enólico quelatado; una señal simple en 7.1 se asignó al protón vlnílico

derivado de la enolización del grupo formilo; los metilos gem, aparecieron en 1.15 y 1.11 (señales simples) y el metilo secundario en 1.12 (señal doble, $J=6$ Hz); las señales correspondientes a los demás hidrógenos aparecieron entre 2.7 y 1.2.

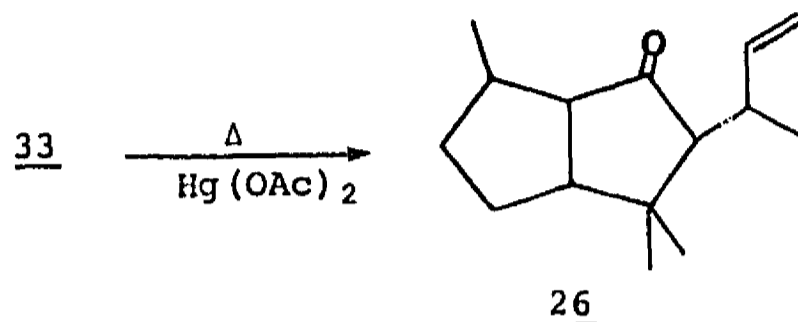
La preparación del éter crofílico 32 a partir del formil derivado 20, se llevó a cabo básicamente con el método de Claisen, descrito por Auwers ⁴¹; la única diferencia estuvo en el uso de una pequeña cantidad de hexametilfosforamida, como codisolvente, para aumentar la polaridad del medio y favorecer la O-alkilación.

El final de la reacción se estableció por medio de un resultado negativo, de la prueba del cloruro férrico. El producto que se obtuvo, aunque difícil de purificar, se pudo caracterizar convenientemente, por espectroscopía. En el IR, presentó bandas de absorción en 3030, 1710 y 1630 cm^{-1} . En RMP, presenta señales en 7.25, (s, 1H), 5.7 (m, 2H, protones vinílicos del grupo crofílico), 4.4 (m, 2H, metileno unido a oxígeno), 1.8 (d, $J=4$ Hz, 3H, metilo vinílico), 1.35 y 1.25 (s, 3H, metilos gem), 1.15 (d, $J=6$ Hz, metilo secundario). En UV, λ_{max} 272 nm ($\epsilon = 14,500$).

El valor de λ_{max} en el UV, concuerda mejor con el calculado ⁴² para la estructura 32a.



La transposición de Claisen del compuesto 32a, se llevó a cabo por calentamiento en tubo cerrado, sin disolvente y en presencia de una pequeña cantidad de acetato mercúrico.

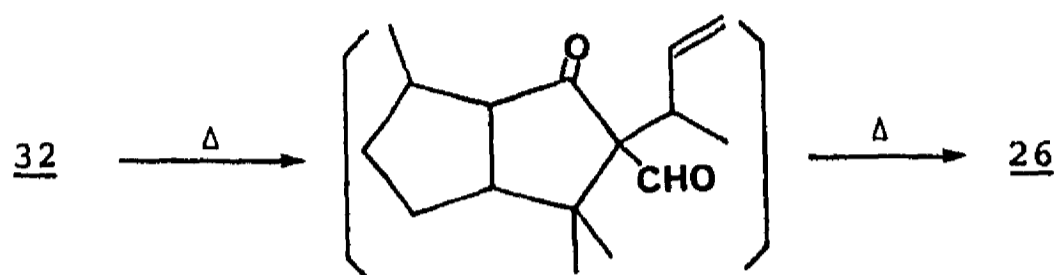


Para optimizar el rendimiento, se hicieron ensayos a diferentes temperaturas y tiempos de reacción, así como diferentes proporciones de catalizador. El rendimiento más alto (95 %), se obtuvo calentando a 160 - 165 °C durante 7 h, con una relación en peso de sustrato-catalizador de 10:1. Cuando se utilizaron proporciones mayores de catalizador, hubo una disminución de rendimiento y la aparición de muchos subproductos. Las temperaturas superiores condujeron a resultados similares, en tanto que las inferiores sólo ocasionaron rendimientos bajos.

Posteriormente se hicieron pruebas a diferentes temperaturas y tiempos, en un sistema abierto y sin catalizador; el rendimiento máximo fue de 90 %, cuando el compuesto 32a se calentó a 160-165 °C durante 7 h.

Los resultados anteriores muestran que no es necesario el uso de catalizador ya que los rendimientos con o sin él, resultan del mismo orden, cuando se trabaja a la misma temperatura y tiempo.

Además de producir buen rendimiento, la transposición de Claisen del compuesto 32a condujo directamente al producto 26, ya que las mismas condiciones térmicas favorecieron la eliminación del formilo.

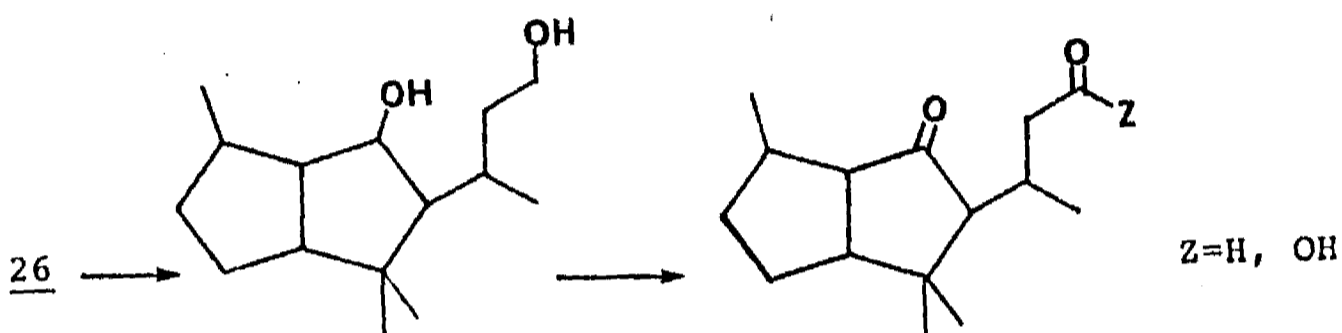


Las características espectroscópicas más relevantes del producto obtenido, que sirvieron para su caracterización, fueron la presencia de bandas de absorción en el IR (Fig. 4), en 3073 (C-H vinílico), 1731 (C=O) y 1639 (C=C) cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética protónica (Fig. 5), se pueden distinguir claramente las señales correspondientes a las partes A (6.3 a 5.5 ppm), B, y C (5.1-4.7 ppm), de un sistema ABCX, típico de una olefina terminal.

Con la obtención del compuesto 26, se llegó a pensar que el paso más difícil de la síntesis había sido superado, pero no se estaban tomando en cuenta los problemas que surgirían más tarde, derivados de la necesidad de funcionalizar convenientemente este producto.

Reacciones de hidrobtoración.

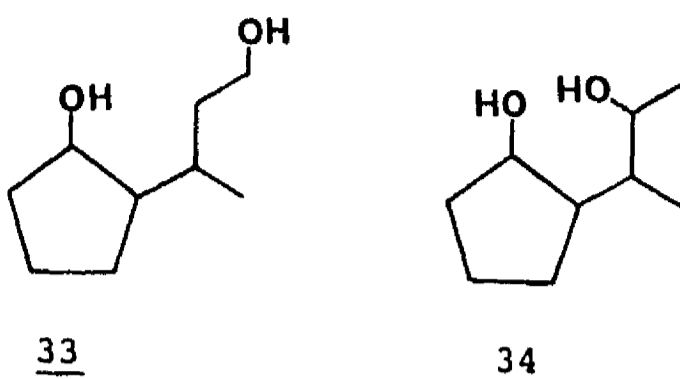
La ruta que se eligió para transformar la ceto olefina 26, en un compuesto 1,5-dicarbonílico, consistió de dos pasos: una hidrobtoración y una oxidación, como se muestra enseguida



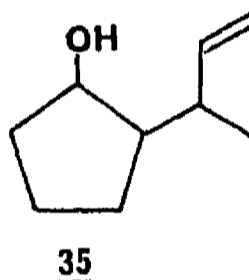
Para economizar materia prima, se optó nuevamente por probar esta secuencia de reacciones, con el compuesto modelo 27 preparado anteriormente a partir de la ciclopentanona.

La hidrobtoración del compuesto 27, se realizó de acuerdo con los métodos establecidos por H. C. Brown ⁴³. Inicialmente, la adición de borano se efectuó a la temperatura ambiente y el producto principal de la reacción, fue la mezcla de los regioisómeros 33 y 34 en una proporción aproximada de 60:40, favoreciendo al isómero buscado.

La composición se estableció después de oxidar la mezcla y obtener un cetoácido derivado de 33 y la dicetona correspondiente a 34.



Probablemente, la mejor opción para incrementar la cantidad del isómero deseado, hubiera sido el uso de un borano parcialmente sustituido con grupos voluminosos; sin embargo, para aumentar la regioselectividad en la adición de borano al doble enlace olefínico, se prefirió probar una solución más simple, que consistió en hacer la reacción a menor temperatura (-20 a -10 °C). El resultado en este caso, fue la esperada disminución del regioisómero no deseado, pero a cambio se encontró una cantidad importante del producto 35, proveniente de la adición de borano, al carbonilo exclusivamente.



La oxidación del oxhidrilo en 35, produjo el compuesto 27 y de esa manera pudo ser identificado.

Con los conocimientos adquiridos en los ensayos preliminares con el compuesto modelo, se procedió a trabajar con la materia prima auténtica. En este caso, la adición de borano se llevó a cabo a una temperatura aproximada

de 5 °C (manteniendo la solución del sustrato en baño de hielo).

También en este caso se obtuvo una mezcla de productos en la que predominó el diol 36, el cual pudo ser separado fácilmente por cromatografía y purificado por cristalización.

El producto obtenido, presentó bandas de absorción en el IR (Fig. 6), características de grupos OH, en 3621 y 3434 cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética protónica, determinado en un aparato de 80 MHz (Fig. 7), se pudieron distinguir las señales de los cuatro metilos, del OH (que desapareció al agregar D_2O) y las de los protones en C-2 y C-11 (metino y metileno, respectivamente, con un OH unido a cada uno); el resto de las señales fue difícil de interpretar.

Precisamente, una característica general de los compuestos de la serie estudiada, fue la dificultad para extraer de sus espectros de RMN de ^1H , determinados en un aparato de 80 MHz, los datos necesarios que permitieran sustentar sólidamente alguna proposición estructural; esto se debió a que por su naturaleza, presentaron sus señales en una región espectral muy angosta.

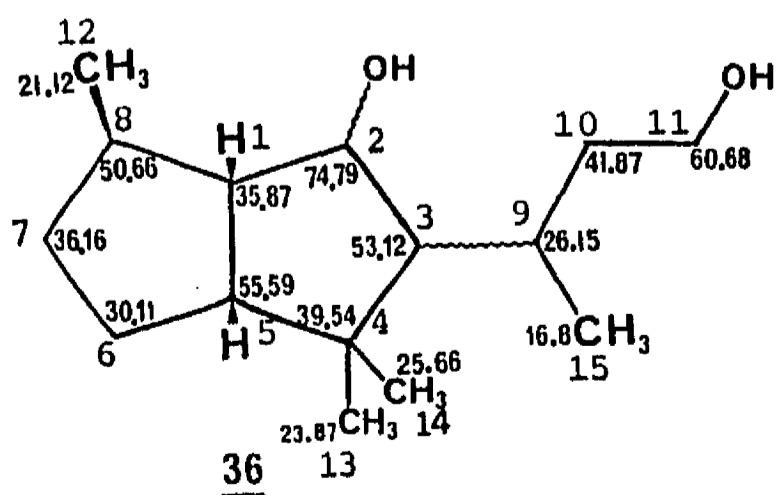
Para vencer esta dificultad, se buscó la forma de llevar a cabo la determinación de los espectros (cuando menos de un compuesto), en valores de campo magnético lo más alto posible para poder tener, en principio, la mayor dispersión espectral.

Uno de los compuestos seleccionados con este fin, (por su estabilidad y

la facilidad para ser purificado) fue el diol 36, al cual se le determinaron sus espectros de ^1H y ^{13}C en un aparato de 9.33 Tesla (400 y 100 MHz respectivamente).

El espectro unidimensional de ^1H (Fig. 8), fue resuelto en nueve regiones claramente definidas en 4.35, 3.72, 2.0, 1.75, 1.65, 1.5, 1.2, 1.05, y 0.8 ppm. El espectro normal de ^{13}C (Fig. 9) presentó el número esperado de señales (15) y por medio de un espectro DEPT ⁴⁴ se vió que el número de metilos (4), metilenos (4) y metinos (6) concordaba con la estructura propuesta. Por otra parte, para conocer la posición de los diferentes átomos de hidrógeno en la molécula, y poder asignarles los desplazamientos químicos correspondientes, se utilizaron los mapas de correlación homonuclear (COSY) ⁴⁵ (Fig. 10) y finalmente, para asignar los desplazamientos químicos de los carbonos y establecer la conectividad entre ellos y los hidrógenos, se utilizaron los mapas de correlación heteronuclear (HETCOR) ⁴⁶ (Fig. 11).

La asignación de las señales del espectro de ^{13}C , se muestran en la siguiente fórmula



La asignación de las señales del espectro de RMP, que se presenta a continuación, tiene el siguiente orden: número del átomo de hidrógeno, derivado del número del átomo de carbono al que están unidos; grupo al que pertenecen; desplazamiento químico (ppm, δ); multiplicidad (s = simple, d = doble, dd = doble de dobles, t = triple, c = cuádruple, m = múltiple); valor de las constantes de acoplamiento.

H-1, metino, 2.0, m; H-2, metino, 4.35, dd, J= 10.9 y 8.5 Hz; H-3, metino, 1.52, dd, J=10.9 y 1.5 Hz; H-5, metino, 2.05, m; H-6, metileno, 1.25, m; H'-6, metileno, 1.62, m; H-7, metileno, 0.96, m; H'-7, metileno, 1.75, m; H-8, metino, 1.95, m; H-9, metino, 1.75, m; H-10, metileno, 1.67, m; H-11, metileno, 3.72, m (parte AB de un sistema ABX₂); H-12, metilo, 1.03, d, J= 6.3 Hz; H-13, metilo, 0.8, s; H-14, metilo, 0.85, s; H-15, metilo, 1.06, d, J= 7 Hz

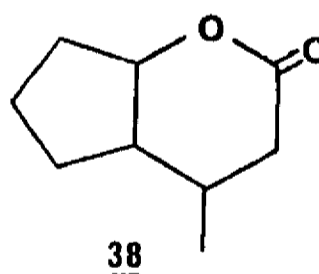
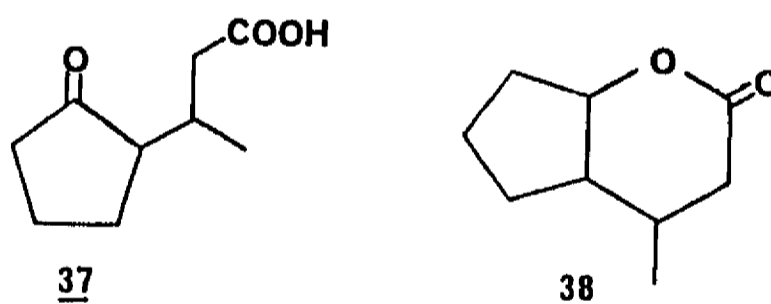
Después de la asignación de señales, solamente faltaba conocer la estereoquímica de la molécula. Los valores de las constantes de acoplamiento, de los protones insertados en átomos de carbono adyacentes, se han utilizado frecuentemente como un apoyo para las propuestas estructurales, ya que en muchos casos permiten conocer la posición relativa de ambos; en este caso los valores obtenidos para los acoplamientos entre H-1 y H-2 y entre H-2 y H-3, fueron de poca utilidad, debido a que por su magnitud, podían ser utilizados para apoyar tanto a una relación cis como una trans.

La configuración de C-1, C-5 y C-8 estaba definida desde antes de insertar la cadena lateral y es poco probable que sufriera alguna alteración por

Reacciones de oxidación.

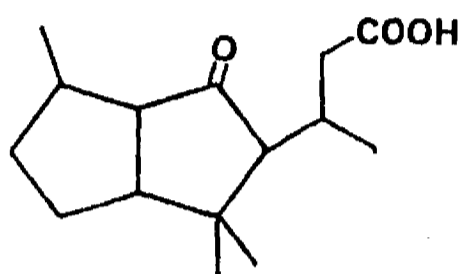
Para ensayar las reacciones de oxidación que tendrían como finalidad, la transformación del diol 36 en su correspondiente derivado 1,5-dicarbonílico, se optó nuevamente por el uso de un compuesto modelo, en este caso 33.

Los primeros experimentos se hicieron con el reactivo de Jones ⁴⁷, esperando obtener con buen rendimiento al cetoácido 37; sin embargo, lo que se aisló de la fracción ácida de la mezcla de reacción, fue una cantidad insignificante de tal producto; la mayor parte de material, se aisló de la fracción neutra y estuvo constituido por una mezcla de varios productos que no se pudieron separar completamente. El compuesto más abundante de ellos, exhibió propiedades espectroscópicas que fueron asignadas a las de la δ -lactona 38.



Para poder llegar al cetoácido 37, fue necesario someter a la mezcla de productos de la reacción anterior, a un nuevo tratamiento con el mismo oxidante. En estas condiciones, se pudo obtener al compuesto deseado, con un rendimiento aceptable. La estructura del compuesto obtenido, quedó confirmada satisfactoriamente por espectroscopía.

La aplicación de la oxidación con el reactivo de Jones, a la molécula de interés, condujo a resultados análogos, de tal manera que para llegar al cetoácido 39, resultó indispensable el doble tratamiento del diol 36 con el mismo oxidante.



39

La caracterización del cetoácido 39, se hizo a través de sus datos espectroscópicos. En el IR (Fig. 12), mostró bandas en 3600-2500 (ancha), 1727 y 1708 cm^{-1} . En RMP (Fig. 13), la señal correspondiente al OH del ácido carboxílico, estuvo presente en 8.3 ppm y desapareció al agregar D_2O .

La esterificación del cetoácido 39, por tratamiento con diazometano en solución etérea, se llevó a cabo fácilmente; la obtención, con buen rendimiento del correspondiente éster metílico 40, representó una evidencia para confirmar que el compuesto 39, era realmente un ácido carboxílico. Por otro lado, tanto el espectro de absorción en el IR (Fig. 14) como el de Resonancia Magnética Protónica (Fig. 15), muestran las características esperadas para el cetoéster 40.

Tratando de eludir el problema constante de la lactonización, se probaron otros oxidantes como el cromato de piridinio en CH_2Cl_2 (reactivo de Collins)¹⁰,

clorocromato de piridinio ⁴⁹, DMSO activado ⁵⁰ y tetróxido de rutenio ⁵¹.

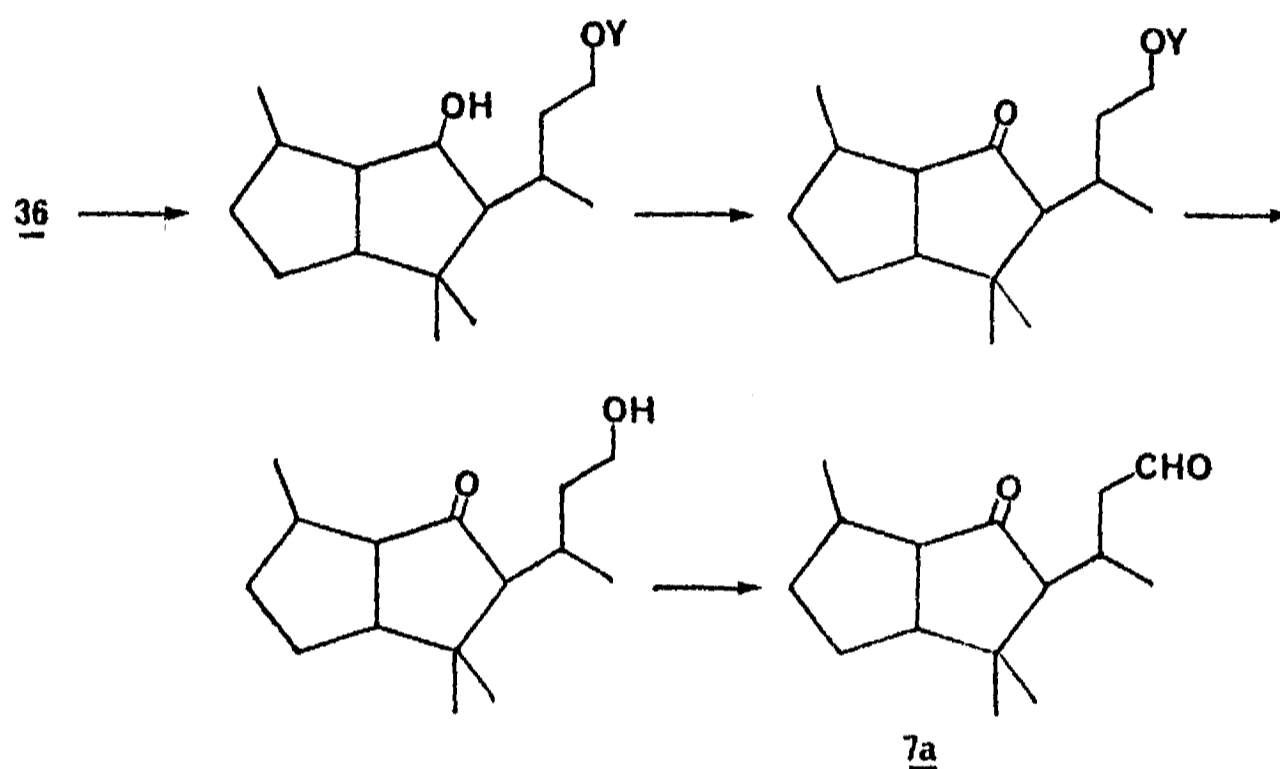
El objetivo que se perseguía con el uso de los oxidantes mencionados, era el de llegar al cetoaldehído 7a correspondiente, pero nunca se alcanzó. En todos los casos se obtuvo una mezcla de productos, similar a la obtenida en los primeros experimentos con el reactivo de Jones. El producto más abundante de la mezcla anterior pudo ser aislado y las propiedades espectroscópicas más relevantes que presentó, fueron las siguientes: en el IR, 1737 cm^{-1} (se puede atribuir al C=O de una δ -lactona); RMP, en 4.75 ppm apareció una señal doble de dobles que se asignó a un protón unido a un carbono, que a su vez, se encuentra enlazado a un oxígeno (protón en C-2). Este sistema de señales (dd) fue muy similar al que aparece en 4.35 ppm en el espectro del compuesto 36, que se asignó el protón en C-2.

Las causas principales del comportamiento de los dioles 33 y 36, frente a los diversos oxidantes con que se hicieron reaccionar, pueden atribuirse a los siguientes factores: por un lado, a una mayor velocidad de reacción del alcohol primario, frente al secundario y por otro a la posición relativa entre ambos oxhidrilos.

Considerando que el primero de los factores arriba señalados, era el dominante, se pensó en la exploración de una ruta sintética relacionada con el concepto de protección selectiva, para preparar el cetoaldehído 7a. La idea que se trató de poner en práctica, consiste en proteger uno de los oxhidrilos de la molécula, oxidar el otro y luego desproteger y oxidar el primero. Se esperaba que el alcohol primario reaccionara, con el reactivo utilizado para

proteger, con mucha mayor velocidad que el secundario .

El esquema que se intentó llevar a la práctica es el que se describe a continuación.

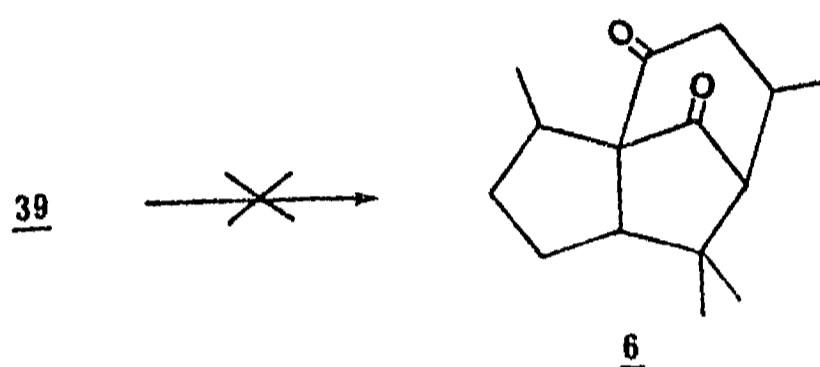


La realización experimental del esquema anterior, se intentó solamente con el compuesto modelo **33** y como grupo protector el acetilo. No se observó ninguna quimoselectividad en la acetilación. El producto obtenido fue el correspondiente derivado diacetilado. Este resultado no fue prometedor, ya que mostraba claramente que la diferencia de reactividad entre el oxhidrilo primario y el secundario no era tan grande como se creyó.

Para poder continuar con el desarrollo de la ruta anterior, la alternativa era el uso de un grupo protector capaz de reaccionar selectivamente con alguno de los oxhidrilos; sin embargo, no se hizo nada en este sentido; se prefirió intentar la ciclización con alguno de los productos que ya se habían obtenido.

Reacciones de ciclización.

El primer intento que se realizó experimentalmente, para llegar a un sistema tricíclico de esqueleto cedranolde, estuvo basado en un trabajo de Gerlach y Müller⁵² y consistió en el tratamiento del cetoácido 39 con ácido polifosfórico (APF); se esperaba obtener la dicetona tricíclica 6.



El resultado fue negativo, puesto que no se observó transformación alguna, aún cuando se hicieron pruebas a diferentes temperaturas.

Otros intentos de ciclización, que se efectuaron para obtener la misma dicetona tricíclica, se basaron en la condensación de Dieckmann, aplicada al cetoéster 40. La base utilizada en algunos experimentos fue el hidruro de sodio y en otros el hidruro de potasio⁵³.

Los resultados fueron negativos; lo único que se aisló de las reacciones anteriores fue una pequeña cantidad del cetoácido 39.

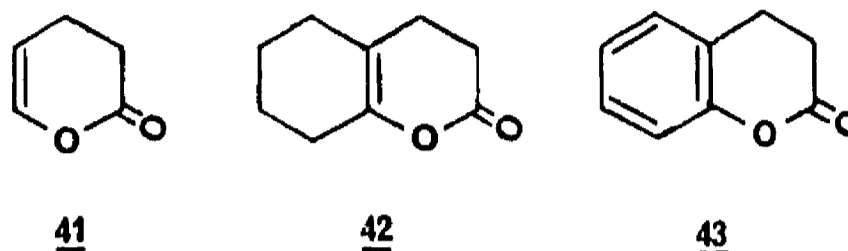
La tercera serie de experimentos con el mismo propósito, estuvo basada en el uso de catálisis ácida, utilizando como sustrato al cetoéster 40. El ácido

utilizado como catalizador fué el polifosfórico.

A diferencia de los casos anteriores, en este sí se pudo observar, cromatográficamente, la desaparición gradual de la mancha correspondiente a la materia prima y la aparición de una nueva. Al finalizar la reacción se aisló como producto a un líquido incoloro que en la cromatografía de placa fina, presentó solamente una mancha, lo cual dio la pauta para pensar que se trataba de un compuesto puro; sin embargo, los resultados de los análisis espectroscópicos (RMN) revelaron la presencia, en pequeña cantidad, de un contaminante. También se pudo conocer a través de ellos, que tal compuesto no era el buscado y por lo tanto, era necesario establecer su identidad.

Analizando posibles vías alternativas de la reacción, para poder identificar al producto, se vió la factibilidad de una O-acilación intramolecular, en cuyo caso el producto de reacción debía ser una δ -lactona de enol. Una evidencia importante para comprobar lo anterior, era el espectro de absorción en el IR.

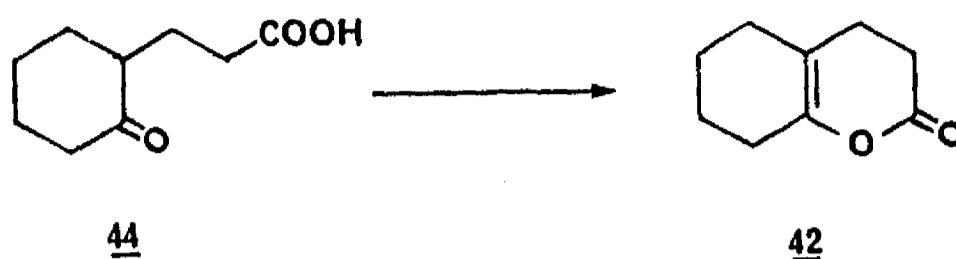
Las bandas de absorción más importantes en el IR (Fig. 16), se observaron en 1773, 1697 y 1629 cm^{-1} . Para confirmar la hipótesis de su identidad, se buscaron datos de compuestos análogos. En la literatura se encuentra descrito⁵⁴ que el carbonilo de la δ -lactona 41 absorbe en el IR en 1760 cm^{-1} ; en cambio, la posición espectral del mismo grupo funcional, descrito⁵⁵ para la lactona 42 es de 1765 cm^{-1} y en el espectro⁵⁶ de la δ -lactona 43 se puede observar que este máximo se encuentra en 1770 cm^{-1} .



Una diferencia importante que puede apreciarse en estos tres ejemplos citados, es el grado de flexibilidad de cada molécula. Por una lado, tenemos al compuesto 41 cuya estructura es la más simple y por lo tanto la de mayor flexibilidad. Una situación intermedia la tenemos en el caso de la δ -lactona 42 que se encuentra fundida con un anillo que restringe un poco su flexibilidad. En la molécula del compuesto 43, tenemos la mayor rigidez estructural, ocasionada por la fusión con un anillo bencénico. Las diferencias observadas en el valor de número de onda máximo, de los tres ejemplos citados, concuerdan con las diferencias en el grado de rigidez de cada compuesto.

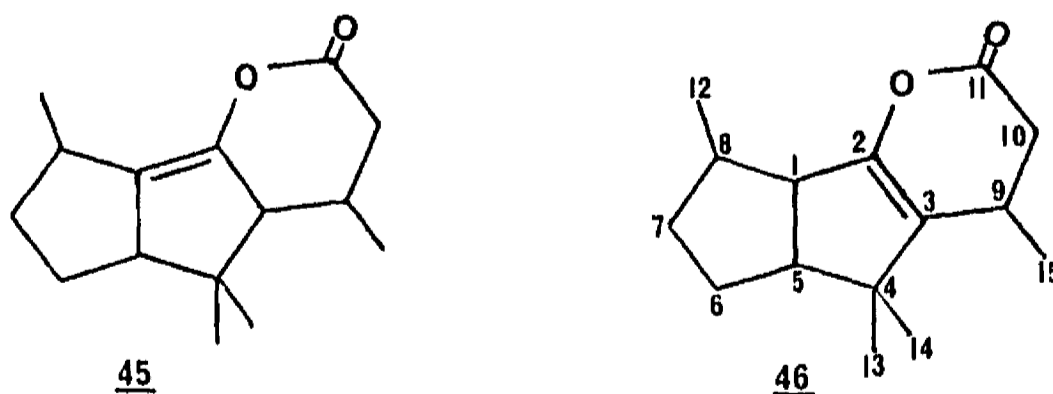
Regresando a nuestro caso, se puede pensar que el valor alto en el número de onda máximo observado para el carbonilo, se justifica por la gran rigidez que produce al sistema, la fusión de un biciclo[3.3.0]octano, con una δ -lactona de enol.

Un ejemplo descrito en la literatura que sirve para justificar la propuesta en favor de la formación de una δ -lactona de enol, lo tenemos en la transformación del ácido 2-oxociclohexanpropiónico 44, para dar la δ -lactona 42⁵⁵, mediante catálisis ácida (p-TsOH/anh. acético).



En apoyo para la estructura propuesta, tenemos la descomposición gradual que sufre a temperatura ambiente, el compuesto obtenido, cuando no se protege de la humedad ambiental, para producir el cetoácido 39 (este puede ser el contaminante observado).

Después de aceptar la posibilidad de que el producto de la reacción del cetoéster 40 era una δ -lactona de enol, quedaba por establecer la regioquímica de la reacción, ya que se presentaban dos posibilidades. En la primera, el enol está orientado hacia la posición angular, es decir, el doble enlace lo tenemos entre los átomos C-1 y C-2; la segunda es que la formación del doble enlace se oriente hacia el carbono donde se encuentra insertada la cadena lateral, es decir entre C-2 y C-3. Las estructuras derivadas de tales posibilidades corresponden a 45 y 46.



La información que pudo obtenerse del espectro de RMP, determinado

en un aparato de 80 MHz, fue muy escasa, como ocurrió con muchos otros de los compuestos estudiados; sin embargo, también se tuvo la oportunidad de determinar los espectros de esta sustancia, en un aparato de 400 MHz y el espectro unidimensional de ^1H (Fig. 17) muestra las señales resueltas en once regiones y con los datos extraídos del espectro de correlación homonuclear (Fig. 18), se pudo hacer la asignación de señales. La información total que se obtuvo de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, estuvo en concordancia con las características de la estructura 46.

La asignación de señales para hidrógeno, descritas en la misma secuencia que para el caso de 36, se presentan a continuación.

H-1, 2.75, dd, metino; H-5, q, metino; H-6, 1.68, m, metileno; H'-6, 1.78, m, metileno; H-7 y H'-7, 1.45, m, metileno; H-8, 1.93, m, metino; H-9, 2.45, parte X de un sistema ABX, metino; H-10, 2.5, parte B del sistema anterior, metileno; H'-10, 2.65, parte A del mismo sistema; H-12, 1.1, d, 7 Hz, metilo; H-13, 1.14, s, metilo; H-14, 1.04, s, metilo; H-15, 1.05, d, J = 7 Hz, metilo.

Las únicas señales del espectro de RMP, ajenas al compuesto 46 fueron las de 1.26, 1.18 y 0.88.

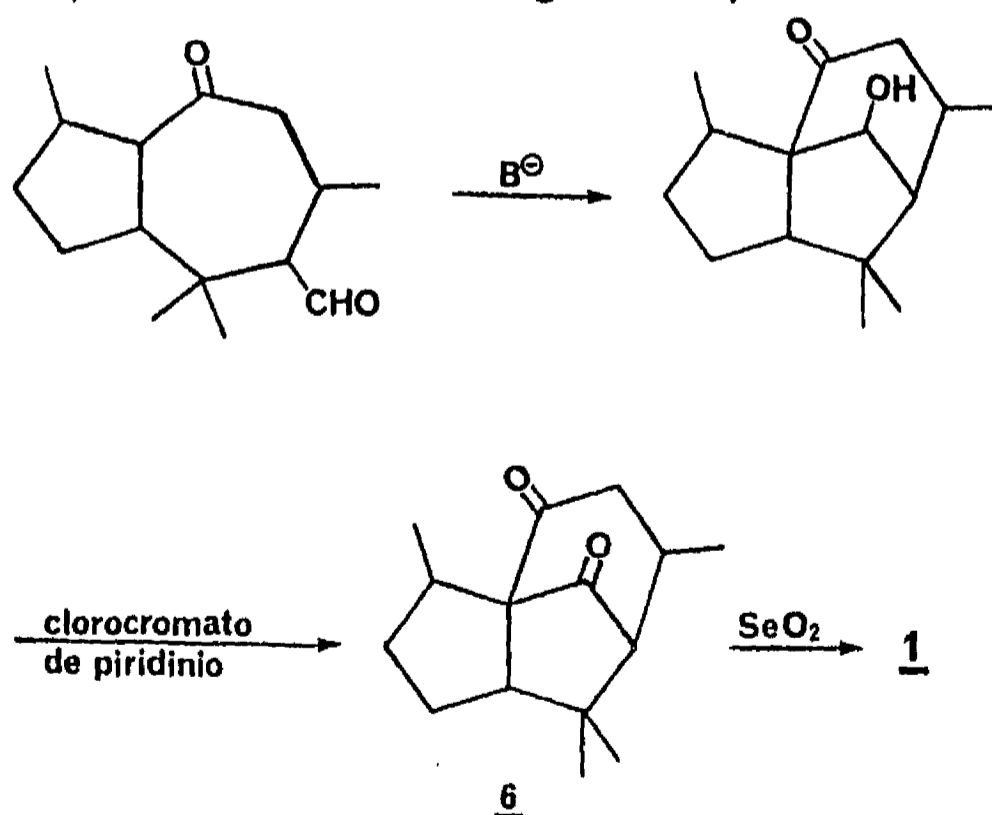
En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Fig. 19) apareció un número de señales ligeramente mayor del esperado, pero se encuentran presentes las señales de campo bajo que corresponden al carbonilo (170.1 ppm) y a los dos carbonos sp^2 (150 y 122.3 ppm).

Para poder racionalizar el fracaso en la obtención del compuesto tricíclico deseado, se puede pensar en que los volúmenes de los grupos funcionales utilizados no permitieron la condensación en el sentido esperado, ya que la interacción entre el metoxilo del éster y el metilo unido a C-8 puede ser muy grande.

Si lo anterior es cierto, la reacción de condensación intramolecular con un grupo funcional diferente en la cadena lateral, por ejemplo un aldehído, podría conducir al resultado que se desea.

Desafortunadamente todos los intentos que realizamos para obtener el cetoaldehído 7a, fueron infructuosos.

Recientemente apareció en la literatura⁵⁷ un trabajo muy interesante de Funk y Bolton, que describe la síntesis del α -pilitzol. Algunas de las reacciones que utilizaron, se ilustran mediante el siguiente esquema



Como puede verse, los autores de ese trabajo siguieron una estrategia que tiene ciertas similitudes con la nuestra y consisten en lo siguiente:

- a) El intermediario clave en ambos casos es una cetona bicíclica, aunque en el caso de ellos, tal cetona se originó al hacer una desconexión entre los átomos C-1 y C-11 del pipitzol; en el nuestro, la cetona surgió de la desconexión de C-1 y C-10.
- b) La reacción que ellos utilizaron para llegar al sistema tricíclico fue una condensación aldólica intramolecular, de manera similar a lo que teníamos proyectado.
- c) En ambos casos se pasa por un mismo producto intermedio, que es la dicetona 6.
- d) La reacción final que ellos realizaron, una oxidación con dióxido de selenio, es la misma que teníamos planeada en nuestro proyecto, para realizar la misma transformación.

De las rutas sintéticas que aquí se estudiaron, la única que no se exploró suficientemente fue la que utilizaba protección selectiva en uno de los oxhidrilos del compuesto 36. Probablemente a través de ella se pueda obtener el aldehído 7a y de ahí llegar al producto final.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti y no están corregidos. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplasmas Merck de silicagel 60 F₂₅₄ (0.25 mm, cortadas en piezas de 2.5 x 5 cm). La detección de las manchas se hizo mediante luz ultravioleta de una lámpara Mineralight UVGL-58 de Ultra-Violet Products, Inc., o revelando con Ce(SO₄)₂ al 1% en H₂SO₄ 2N, con solución de 2,4-dinitrofenil hidrazina o con yodo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna y/o en capa fina; para columna a presión ambiente se utilizó gel de sílice Merck 60 (30-70 mallas), para cromatografía flash⁵⁸, Grace 922 (Davison Chemical, 200-325 mallas) y para cromatografía preparativa en capa fina se utilizaron cromatoplasmas Merck de silicagel 60 F₂₅₄ (2 mm, 20 x 20 cm). La destilación de pequeñas cantidades de muestras, se hizo en un microdestilador Walls⁵⁹. La rotación óptica se determinó en un polarímetro Perkin-Elmer 241 o en un Jasco DIP-360. Los espectros de absorción en el Infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X o en un Perkin-Elmer 681; los de absorción en el Ultravioleta (UV) en un Perkin-Elmer 552 (utilizando etanol como disolvente). Las determinaciones anteriores fueron hechas por los Químicos René Villena y Misael Torres. Los espectros de Resonancia Magnética Protónica (RMP) se determinaron en un aparato Varian FT-80A, usando tetrametilsilano como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente (los desplazamientos

químicos están dados en ppm, δ); los espectros fueron determinados por el Ingeniero Raymundo Saucedo y el Químico Jorge Cárdenas. Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de campo alto, fueron determinados por el Prof. William F. Reynolds y el Dr. Raúl Enríquez, en un aparato Varian XL-400, en el Departamento de Química de la Universidad de Toronto. Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU-7H o en un Hewlett-Packard 5985-B, por los Ingenieros Humberto Bojorques y Luis Velasco.

Dibromo pulegona 16.-

A una solución de 350 g (2.3 mol) de pulegona natural {adquirida en la compañía Givaudan, $[\alpha]_D = + 24.3^\circ$ (c 1.7, CHCl_3)} en 800 mL de éter anhidro y enfriada en un baño de hielo-sal, se le agregaron gota a gota y con agitación, 330 g (2.06 mol) de bromo. Al terminar la adición se mantuvo la agitación durante 30 minutos. La solución obtenida se utilizó sin ningún tratamiento en la siguiente reacción.

Acido trans-pulegénico (ácido 2-isopropilidén-5-metilciclopentan carboxílico) 18.-

A una solución caliente (72°C) de etóxido de sodio en etanol, preparada a partir de 97 g (4.2 mol) de sodio metálico y 1.5 L de EtOH, agitada magnéticamente, se le agregó poco a poco la solución etérea de dibromo pulegona; simultáneamente se destiló el éter. Al terminar la adición se continuó la agitación y el calentamiento durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le agregó NaOH al 20% (450 mL) y se calentó a reflujo durante toda la noche. El EtOH y el exceso de pulegona se separaron de la mezcla de reacción por arrastre con vapor (se recuperaron 40 g de pulegona), quedando la solución acuosa de pulegenato de sodio que se lavó con hexano (2 x 150 mL) y luego se aciduló con HCl. Se formaron dos capas; se separó la orgánica y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se le eliminó el disolvente en rotavapor, dejando como residuo un líquido amarillo que por destilación a $103-105^\circ\text{C}/0.5$ mm Hg dió 280 g del ácido (el rendimiento fue de 80%, basado en la cantidad

utilizada de bromo), como un líquido amarillo pálido. IR (película), ν_{\max} (cm^{-1}), 3500-2800 (ancha, COOH), 1700 (C=O), 1640 (C=C). RMP, 1.1, d(J=6 Hz), 3H (metilo en C-5); 1.65, s, 6H (metilos del isopropilideno); 8.83, señal ancha (desaparece con D_2O), 1H (COOH). EM, m/z 168 (M^+ , 28.4%), 81 (100%).

4,4,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-2-ona (pulegenólido) 19.-

A una solución de 80 g de ácido trans-pulegénico 18 en 300 mL de metanol se le agregaron 250 mL de HCl 6 N y se calentó a reflujo durante 12 h. Al eliminar en el rotavapor la mayor parte del metanol, se formaron dos fases; la orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó en rotavapor y el residuo se destiló a presión reducida. La γ -lactona se obtuvo en la fracción que destiló entre 79-81 °C /0.5 mm Hg como un líquido incoloro (72 g, 90% de rendimiento). IR (película), ν_{\max} (cm^{-1}), 1760 (C=O, de γ -lactona). RMP, 1.2, d(J=6 Hz), 3H (metilo secundario); 1.45, s, 6H (metilos gem). EM, m/z 168 (M^+ , 16.4%), 81 (100%).

Pulegenato de metilo 17a.-

De la reacción anterior, se obtuvieron 5 g del éster metílico del ácido pulegénico, en la fracción que destiló entre 70 - 79 °C /0.5 mm Hg, que posteriormente se hidrolizaron para recuperar el ácido pulegénico.

4,8-Dimetilbicyclo[3.3.0]oct-3-en-2-ona 9.

Se agregaron gota a gota 30 g de la γ -lactona 19 sobre 600 g de ácido polifosfórico (preparado a partir de 300 g de ácido fosfórico al 85% y 300 g de pentóxido de fósforo), manteniendo la temperatura entre 130 - 135 °C y una agitación vigorosa; la adición se completó en 1 h y se continuó el calentamiento y la agitación por una hora más. La mezcla de reacción se arrastró con vapor y el destilado (1.5 L) se saturó con NaCl separándose la capa orgánica; la fase acuosa se extrajo con hexano (3 x 50 mL). La mezcla de extractos orgánicos, después de ser secada con Na₂SO₄ y concentrada en rotavapor, se cromatografió en 200 g de SiO₂. Los subproductos fueron eluidos con hexano en tanto que la enona apareció en las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo 9:1. Por destilación a 72-74 °C /0.5 mm Hg se obtuvieron 8.3 g (31 %) de un líquido incoloro, $[\alpha]_D = +60.9^\circ$ (c 2.51, CHCl₃). UV λ_{max} (a), 230 nm (12000). IR (película), ν_{max} (cm⁻¹), 1690 (C=O, conjugado) y 1620 (C=C). RMP, 1.15, d(J= 8 Hz), 3H (metilo en C-8); 2.17, d, 3H (metilo vinílico); 5.85, cuádruple, 1H (protón vinílico). EM, m/z 150 (M⁺, 64%), 108 (100%).

4,4,8-Trimetilbicyclo[3.3.0]octan-2-ona 5.

A una solución de dimetilcuprato de litio (preparada a partir de 15 g de yoduro cuproso y 160 mL de metil-litio 1 M (en éter dietílico), enfriada en un baño de hielo, se le agregaron poco a poco y con agitación 10 g de la enona 9. Terminada la adición se mantuvo la agitación por una hora más y luego se le agregaron 200

mL de solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con éter (3 x 100 mL). De la combinación de extractos orgánicos, después de secar con Na_2SO_4 y eliminar el disolvente en el rotavapor, se obtuvo un líquido amarillo pálido que se cromatografió en 300 g de SiO_2 . El producto de interés se eluyó de la columna con una mezcla de hexano-acetato de etilo 19:1 y posteriormente fue destilado a $90\text{ }^\circ\text{C}$ /25 mm Hg, obteniéndose 9 g (81 %) de un líquido incoloro. $[\alpha]_D = +176$ (c 2.46, CHCl_3). IR (película), ν_{max} (cm^{-1}), 1740 (C=O, ciclopentanona). RMP, 1.03, s, 3H (metilo en C-4); 1.1, d(J= 7 Hz), 3H (metilo sobre C-8); 1.17, s, 3H (metilo sobre C-4). EM m/z 166 (M^+ , 5.5%), 43 (100%).

3-Formil-4,4,8-trimetilbicyclo[3.3.0]octan-2-ona 20. -

A una suspensión de 250 mg de NaH en 10 mL de benceno, se agregó un gramo de la bicyclo octanona 5 y 3 mL de formiato de etilo recién destilado. La mezcla se agitó magnéticamente y se calentó a reflujo por 3h (la reacción fue tan exotérmica que el disolvente alcanzó la temperatura de ebullición). Se enfrió en baño de hielo y se le agregaron 10 mL de agua. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con hexano (2 x 5 mL) y después se aciduló con HCl. Se formó un precipitado blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, quedando finalmente 1 g (86 %) de un sólido blanco de p.f. $57 - 58\text{ }^\circ\text{C}$. IR (CHCl_3), ν_{max} (cm^{-1}), 3400-2600 (muy ancha), 1678, 1593 y 1530. En RMP, 10.5, ancha, 1H (desaparece con D_2O , OH enólico quelatado); 7.1, s, 1H ; 1.15, s, 3H (metilo en

C-4); 1.11, s, 3H (metilo en C-4); 1.12, d ($J=6$ Hz), 3H (metilo en C-8), las señales correspondientes a los demás hidrógenos aparecieron entre 2.7 y 1.2. EM, m/z 194.2 (M^+ , 8.4%), 179.2 (100%).

4,4,8-Trimetil-3-(carbetoxicarbonil)biciclo[3.3.0]octan-2-ona (oxalil derivado) 21.-

A una solución de 780 mg de la 4,4,8-Trimetilbiciclo[3.3.0]octan-2-ona 5 en 10 mL de benceno, se le agregaron 200 mg de NaH (al 50 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se le agregaron 2 mL de oxalato de dietilo y se calentó a ebullición durante toda la noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le agregaron 2 mL de CH_3OH para destruir cualquier posible exceso de NaH y después de 10 min. de agitación, se le agregaron 10 mL de agua. Se eliminó la fase orgánica; la acuosa se lavó con benceno (2 x 10 mL) y luego se le agregó el ácido clorhídrico suficiente para alcanzar un pH de 2 y se extrajo con cloroformo (3 x 20 mL). Los extractos clorofórmicos combinados, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente en rotavapor. El residuo se destiló dos veces a presión reducida $100^\circ C / 0.3$ mm Hg, quedando finalmente 870 mg (rendimiento de 70 %) de un líquido amarillento. IR (película), ν_{max} (cm^{-1}), 3500-2500 (banda ancha, OH enólico), 1740 (C=O de éster), 1650 (C=O conjugado) y 1600 (C=C). La RMP, reveló que se trataba de una mezcla de los ésteres etílico (señal en 4.34, cuádruple, metileno vecino a oxígeno) y metílico (señal en 3.88, s, metoxilo), en una proporción de 3:2.

4-Ciano-4,8-dimetilbicyclo[3.3.0]octan-2-ona 22.-

A una solución de 4 g de la enona 9 en 60 mL de EtOH se agregaron 5 g de KCN, 5 g de NH₄Cl y 40 mL de H₂O y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de evaporar el etanol en el rotavapor se extrajo con cloroformo (3 x 30 mL). De la combinación de extractos clorofórmicos, después de lavar y secar, se obtuvo un líquido amarillo que se cromatografió en 200 g de SiO₂. Se recuperaron 2 g de materia prima; de la ciano cetona se obtuvo 1.5 g después de destilar a 63 °C /0.3 mm Hg. IR (película), ν_{max} (cm⁻¹), 2240 (CN) y 1740 (ciclopentanona). RMP, 1.5, s (metilo en C-4); 1.55, d (J= 6 Hz, metilo en C-8); 1.22, d (J= 6 Hz, metilo en C-8). Las señales en 1.55 y 1.22 indicaron que se trataba de una mezcla de epímeros en C-4.

1-Hidroxi-5,11,15-trimetilpentaciclo[9.5.1.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{12,16}]hepta-2(9)-en-3-ona 23.-

Método I.- A una solución de 1.2 g de la cianocetona 22 en 10 mL de benceno, se agregó 1 g de NaNH₂ (al 50% en aceite mineral) y se calentó a reflujo por 6 h. El exceso de sodamida se destruyó con metanol; se agregaron 10 mL de agua, se agitó por 5 min y se separó la fase orgánica, de la cual se aisló después de varias cromatografías, 300 mg de la enona bicíclica 10 y 600 mg de un sólido blanco cristalino de p.f. 121-122 °C. $[\alpha]_D = + 31.6^\circ$ (c 0.1866 CHCl₃). IR (CHCl₃), ν_{max} (cm⁻¹), (Fig. 2), 3460 (OH), 1665 (C=O, conjugado), y 1630 (C=C). EM,

m/z 299.3 (M-1, 18.1%), 147.1 (100%).

Método II.- A una solución de 1.2 mL de la enona 9 en 10 mL de benceno se agregó 1 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, 200 mg de KCN (secado al vacío a 50 °C) y se calentó a ebullición por 6 h. La mezcla de reacción se trabajó como en el método anterior y se obtuvieron finalmente 300 mg de enona recuperada y 600 mg del compuesto pentacíclico.

2,2-Dimetoxi-4,4,8-trimetilbicyclo[3.3.0]octano 30.-

Una mezcla de 3 mL de la cetona bicíclica 5, 10 mL de metanol, 9 mL de ortoformiato de etilo y 10 mg de ácido p-toluensulfónico se calentó a reflujo durante 1 h; se dejó enfriar, se le agregaron 40 mL de NaHCO₃ al 5 % y 50 mL de pentano y se agitó 10 min. magnéticamente. Se separó la fase orgánica. Después de secar con Na₂SO₄ y evaporar el disolvente, se obtuvo por destilación a 68 °C /3 mm Hg un líquido incoloro (3.6 g). En el IR (película), ν_{max} (cm⁻¹), ya no se observó absorción debida a carbonilo y en cambio, aparecieron bandas en 1630 (C=C), 1105 y 1048 (C-O). RMP, 3.15 y 3.2, s (OCH₃).

2-(2-Butenoxi)-3-formil-4,4,8-trimetilbicyclo[3.3.0]oct-2-eno 32a.-

Una mezcla de 900 mg del formil derivado 20, 20 mL de acetona anhidra, 2 mL de hexametilfosforamida (HMPA), 2 g de K₂CO₃ y 2 mL de cloruro de crotilo se calentó a ebullición durante 24 h (hasta que la prueba del cloruro férrico resultó

5 ml de isopropanol y luego se agregaron, lentamente y en forma alternada, 8 ml de NaOH al 10% y 4 ml de H₂O₂ al 9%. Al terminar la adición se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregaron 20 ml de H₂O y se separó la fase orgánica; la acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Al eliminar el disolvente en rotavapor quedaron 600 mg de un líquido viscoso incoloro que se cromatografió en 20 g de SiO₂. De las fracciones eluidas con una mezcla de hexano-acetona (80 : 20) se obtuvo un producto cristalino (350 mg) de p. f. 115-117 °C. $[\alpha]_D = -11.6$ (c 0.24, CHCl₃). IR (CHCl₃, Fig. 6), ν_{\max} (cm⁻¹), 3621, 3434 y 1052. Los datos de RMN de ¹³C y de ¹H se describen en la discusión y sus espectros corresponden a Fig. 7 (¹H, 80 MHz), Fig. 8 (¹H, 400 MHz), Fig. 9 (¹³C, normal y DEPT), Fig. 10 (correlación homonuclear, H-H) y Fig. 11 (correlación heteronuclear, C-H). EM, 240.3 (M⁺, 0.3%), 81.1 (100%). Análisis Elemental, calculado para C₁₅H₂₁O₂, C 74.95, H 11.94, O 13.31; encontrado: C 74.65, H 11.77, O 13.30.

4,4,8-Trimetil-3-(1-metiletil-2-carboxi)biciclo[3.3.0]octan-2-ona 39.

A una solución enfriada en baño de hielo de 100 mg del diol 36 en 20 mL de acetona, se le agregó gota a gota, agitando magnéticamente, la cantidad de reactivo de Jones⁴⁷ (0.5 mL) necesaria para que el color rojizo de la solución permanezca por más de tres minutos. El exceso de reactivo se destruyó con metanol (2 mL), agitando la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó agua para disolver las sales crómicas y la solución se extrajo con

Et₂O (3 x 10 mL). La mezcla de extractos etéreos se concentró en rotavapor y el residuo se trató con otra cantidad igual de reactivo de Jones, en las mismas condiciones que las utilizadas en el primer tratamiento. Después se destruyó con metanol el exceso de reactivo; se le agregó agua, se extrajo con Et₂O, se lavó con salmuera y luego se extrajo con solución de NaHCO₃ al 5 % (3 x 5 mL). Al extracto acuoso que contenía la sal del ácido, se le agregó HCl hasta alcanzar un pH = 1 y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente quedó como residuo, 60 mg de un líquido incoloro viscoso. IR (película, Fig. 12), ν_{max} (cm⁻¹), 3500-2500 (banda ancha, COOH), 1727 (ciclopentanona) y 1707 (C=O del ácido). RMP (Fig. 13), 8.35, ancha (desaparece con D₂O), 1H (COOH). EM, 252.3 (M⁺, 6%), 219.2 (100%).

4,4,8-trimetil-3-(2-carbometoxi-1-metiletil)biciclo [3.3.0]octan-2-ona 40.

A una solución de 100 mg del cetoácido 39 en 10 mL de Et₂O, se le agregó solución etérea de dizaometano (generado de 2 g de N-nitroso-N-metilurea) en cantidad suficiente para que persistiera el color amarillo de la solución. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente en rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina, obteniéndose 100 mg de un líquido incoloro. $[\alpha]_D = +92.8^\circ$ (c 0.24, CHCl₃). IR (Película, Fig. 14), ν_{max} (cm⁻¹), 1734 (las bandas correspondientes al carbonilo

del éster y de la cetona están sobrepuestas). RMP (Fig. 15), 3.65. s, 3H (metoxilo). EM, 266.3 (M^+ , 3.5%), 41.1 (100%).

2,2,6,12-Tetrametil-9-oxatriciclo[6.4.0.0^{3,7}]dodec-1(8)-en-10-ona 46.

Se disolvieron 57 mg del cetoéster 41 en 0.5 mL de ácido acético glacial y la solución resultante se agregó sobre un gramo de ácido polifosfórico (que se preparó disolviendo 2 g de P_2O_5 en 1 mL de H_3PO_4 al 85 %), a una temperatura de 90°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se le agregaron 10 mL de H_2O , se agitó 5 min. y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Después de lavar y secar, se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió en una placa preparativa. Se obtuvieron 39 mg de un líquido incoloro. $[\alpha]_D = -18$ (c 0.3, $CHCl_3$). IR (película, Fig. 16), ν_{max} (cm^{-1}), 1773, 1697 y 1629 . Los datos de resonancia magnética nuclear se describen ampliamente en la discusión (en la Fig. 17 se muestra el espectro de 1H en 400 MHz, en la Fig. 18, la correlación homonuclear H-H y en la Fig. 19, el espectro de ^{13}C normal y APT), . EM, 234.3 (M^+ , 6 %), 219.3 (100 %).

CONCLUSIONES

Se llegó satisfactoriamente al final de la primera etapa del proyecto de síntesis del α -pipitzol, dentro de la cual se mejoraron considerablemente los rendimientos descritos para el ácido trans pulegénico y el de la γ -lactona derivada de éste.

Se corroboró la gran potencialidad que tiene la reacción de transposición de Claisen; en este caso, con la alquilación regioespecífica de una cetona con problemas estéricos.

También se comprobó la enorme utilidad de las técnicas modernas de Resonancia Magnética Nuclear, en aparatos de campo alto, para la determinación de estructuras de compuestos orgánicos.

Se sintetizaron algunos compuestos que no habían sido descritos anteriormente en la literatura y se determinaron sus constantes físicas y espectroscópicas.

Aunque no se alcanzó el objetivo principal del proyecto, de los estudios relacionados con este trabajo, se generaron tres publicaciones ^{27, 28, 34}.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral and J. Romo, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 1577; P. Joseph-Nathan, Ma. P. González and V. M. Rodríguez, *Phytochemistry*, 1972, 11, 1803; P. Joseph-Nathan, J. D. Hernández, L. U. Román, E. García G. and V. Mendoza, *ibid.*, 1982, 21, 669.
- 2.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, F. Giral, M. Escobar and J. Romo, *Tetrahedron*, 1966, 22, 2387.
- 3.- J. Padilla, J. Romo, F. Walls y P. Crabbé, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 1967, 11, 7.
- 4.- P. Joseph-Nathan, L. U. Román, J. D. Hernández, Z. Talra and W. H. Watson, *Tetrahedron*, 1980, 36, 731.
- 5.- G. Stork and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 3291.
- 6.- R. Anchutz and W. Leather, *Chem. Ber.*, 1885, 18, 715; J. McConnel Sanders, *Proc. Chem. Soc.*, 1906, 22, 134; F. Kögl und A. G. Boer, *Rec. Trav. Chim.*, 1935, 54, 779; E. Cortés, M. Salmón y F. Walls, *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.*, 1965, 17, 19.
- 7.- I. H. Sánchez, R. Yáñez, R. Enríquez and P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2818; I. H. Sánchez, F. Basurto and P. Joseph-Nathan, *J.*

- Nat. Prod.**, 1984, 47, 384.
- 8.- S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 66; W. E. Fristad, D. S. Dime, T. R. Bailey and L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1999; F. Cooke, J. Schwindeman and P. Magnus, *ibid*, 1979, 1995; L. A. Paquette, G. V. Meehan, R. P. Henzel and R. F. Elzember, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 3250; B. M. Trost and M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 289 y 5311; S. Danishefsky, J. Dynak, E. Hatch and M. Yamamoto, *ibid*, 1974, 96, 1256; S. A. Monti, F. G. Cowherd and T. W. McAninch, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 858; E. J. Corey and R. H. Wollenberg, *ibid*, 1975, 40, 2265; P. Beslin, R. Bloch, G. Moinet et J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, 508; A. C. Cope and M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2859.
- 9.- S. A. Achmad and G. W. K. Cavill, *Aust. J. Chem.*, 1965, 18, 1989.
- 10.- P. E. Eaton, G. R. Carlson and J. T. Lee, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4071.
- 11.- J. Munch-Petersen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 471.
- 12.- H. O. House and M. J. Umen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 5495; H. O. House and M. J. Umen, *ibid*, 1972, 94, 8471; J. F. Normant, *Synthesis*, 1972, 63; G. H. Posner, *Organic Reactions*, 1972, 19, 1.
- 13.- G. Stork, H. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 207; H. L. Lochte and A. G. Pittman, *ibid*, 1960, 82, 469; G. Stork and H. K. Landesman, *ibid*, 1956, 78, 5128.

- 14.- E. J. Corey, R. Hartmann and P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 2611.
- 15.- S. Danishefsky, L. S. Crawley, D. M. Solomon and P. Heggs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2356.
- 16.- W. G. Dauben and J. W. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4245; A. C. Cope, D. L. Nealy, P. Schelner and W. Wood, *ibid.*, 1965, **87**, 3130; R. D. H. Murray, W. Parker, R. A. Raphael and D. B. Jhaveri, *Tetrahedron*, 1962, **18**, 55.
- 17.- M. Tanabe and D. F. Crowe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1969, 1498; E. Piers, R. W. Britton, R. J. Kezler and R. D. Smille, *Can. J. Chem.* 1971, **49**, 2620.
- 18.- Z. Majerski, R. Sarac-Arneri, D. Skare and B. Loncar, *Synthesis*, 1980, 74; N. Rabjohn, *Org. React.*, 1976, **24**, 261.
- 19.- L. F. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 1967, **1**, 759.
- 20.- M. Fétizon, M. Golfier and J. M. Louis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1969, 1102.
- 21.- W. Rigby, *J. Chem. Soc.*, 1951, 793; S. Kagawa, S. Matsumoto, S. Nishida, S. Yu, J. Morita, A. Ichihara, H. Shirahama and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 3913.

- 22.- N. A. LeBell and L. A. Spurluk, *Tetrahedron* , 1964, 20, 215; C. S. Foote and R. B. Woodward, *ibid*, 1964, 20, 687.
- 23.- J. Wollinsky, H. Wolf and T. Gibson, *J. Org. Chem*, 1963, 28, 274; J. Wollinsky and D. Chan, *ibid*, 1965, 30, 41.
- 24.- S. A. Achmad and G. W. K. Cavill, *Aust. J. Chem*, 1963, 16, 858.
- 25.- G. B. Kauffman, R. P. Pinnell, *Inorg. Synth*, 1960, VI, 3.
- 26.- E. Muller and D. Ludstech, *Chem. Ber.*, 1954, 87, 1887.
- 27.- B. Ortiz, H. Barrios and F. Walls, *Chem. Ind. (London)*, 1979, 747.
- 28.- S. C. Watson and J. F. Eastman, *J. Organomet. Chem*, 1967, 9, 165.
- 29.- A. Setzer, B. Ortiz y F. Walls, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 1980, 24, 168.
- 30.- L. J. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2584.
- 31.- W. S. Johnson and H. Posvic, *J. Am. Chem. Soc*, 1947, 69, 1361.
- 32.- W. Nagata and M. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 18, 1913.
- 33.- O. R. Rodig and N. J. Johnston, *J. Org. Chem*, 1969, 34, 1942.
- 34.- M. Soriano-García, B. Ortiz and R. A. Toscano, *Acta Crystallogr.* 1984,

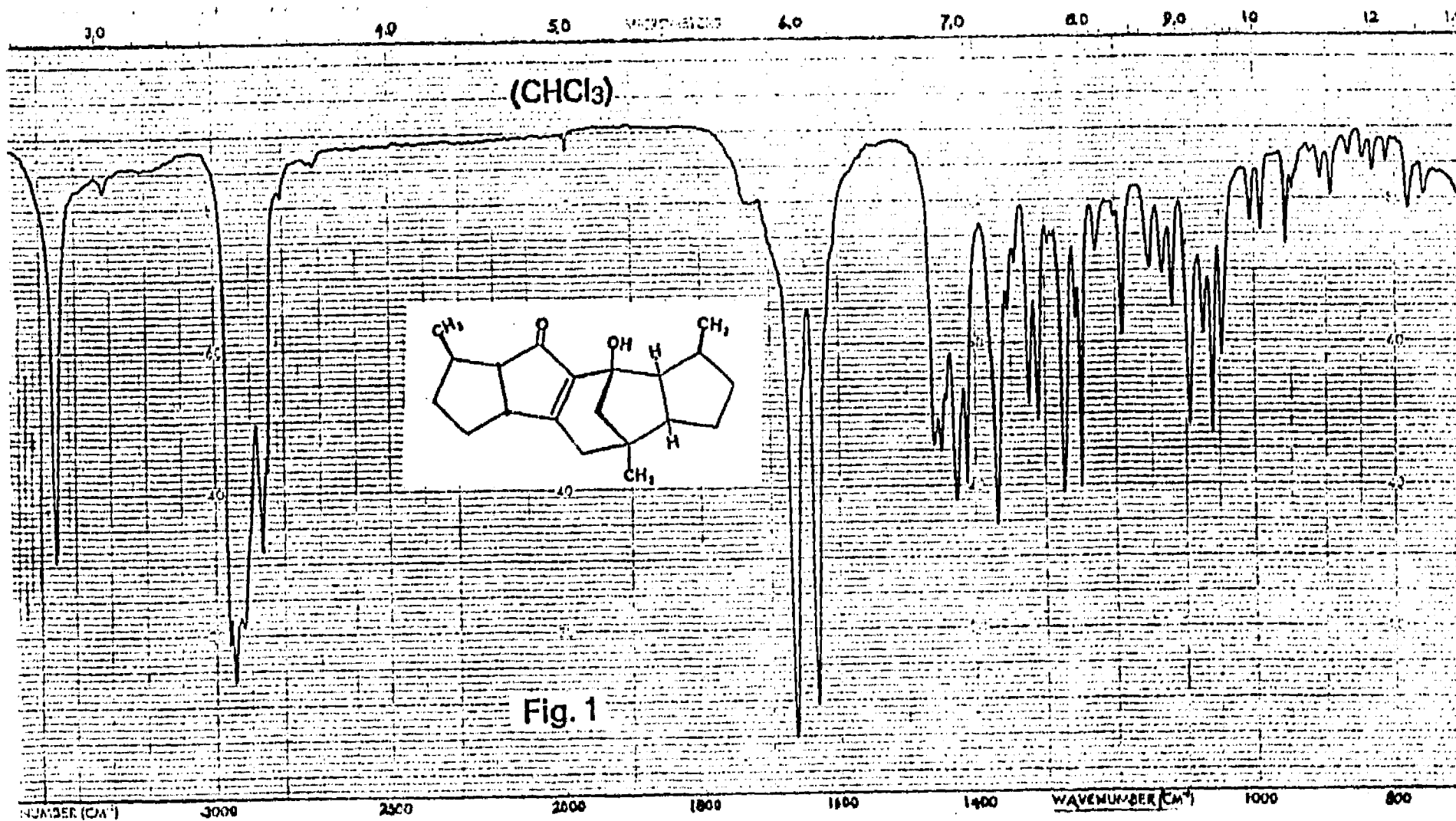
C40, 479.

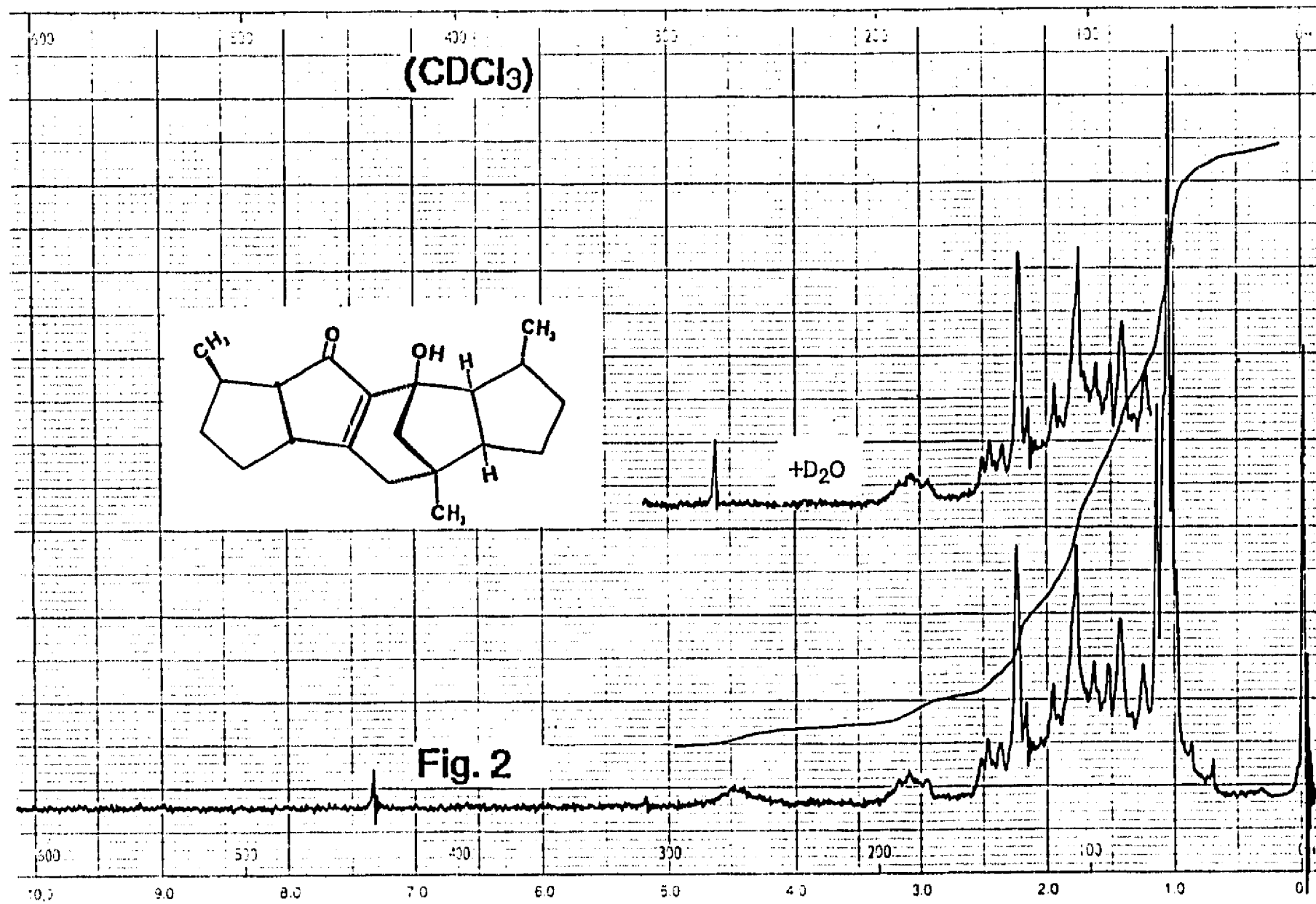
- 35.- G. Büchi, J. H. Hansen, D. Knutson and E. Koller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5517.
- 36.- a) G. B. Bennett, *Synthesis*, 1977, 589; S. J. Rhoads and N. R. Raulins, *Org. React.*, 1975, 22, 1; b) W. L. Howard and N. B. Lorette, *Org. Synth.*, 1962, 42, 34; c) W. L. Howard and N. B. Lorette, *Ibid*, 1962, 42, 14; d) R. C. Cookson and N. W. Hughes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1973, 2738.
- 37.- W. C. Agosta and S. Wolff, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1699.
- 38.- A. L. Wilds, *Org. React.*, 1944, 2, 178.
- 39.- R. Ohme and E. Schmitz, *Ann.*, 1958, 716, 207.
- 40.- S. Oae and C. A. VanderWerf, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 2724.
- 41.- K. v. Auwers, *Chem. Ber.*, 1938, 71B, 2082.
- 42.- D. J. Pasto and C. R. Johnson, *Organic Structure Determination*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1969, 96.
- 43.- H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1512; H. C. Brown and B. C. Subba-Rao, *Ibid*, 1959, 81, 6423.

- 44.- D. T. Pegg, D. M. Doddrell, M. R. Bendall, *J. Chem. Phys.*, 1982, 77, 2745; D. T. Pegg, D. M. Doddrell, M. R. Bendall, *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 323.
- 45.- A. Bax, R. Freeman, *J. Magn. Reson.*, 1981, 44, 542.
- 46.- R. Freeman, G. A. Morris, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1978, 684; G. Bodenhausen, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 320; A. Bax, S. K. Sarkar, *J. Magn. Reson.*, 1984, 60, 176.
- 47.- A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemlin, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2548.
- 48.- J. C. Collins, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3363.
- 49.- G. Piancatelli, A. Scettri and M. D'Auria, *Synthesis*, 1982, 245; E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2647.
- 50.- A. J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis*, 1981, 167.
- 51.- S. Wolfe, S. K. Hasan and J. R. Campbel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 1420; D. M. Platak, H. B. Bhat and E. Caspi, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 112; H. Nakata, *Tetrahedron*, 1963, 19, 1959.
- 52.- H. Gerlach and W. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 1030.
- 53.- C. A. Brown, *Synthesis*, 1975, 326.

- 54.- K. Nakanishi, **Infrared Absorption Spectroscopy**, Holden Day Inc. and Nankodo Company Limited, Tokyo 1962, p 44.
- 55.- S. L. Wilson and G. B. Schuster, **J. Org. Chem.**, 1986, **51**, 2056.
- 56.- Sadtler Research Laboratories, **Standard Spectra Collection**, IR Grating 33,459; IR Prism 13,593.
- 57.- R. L. Funk and G. L. Bolton, **J. Org. Chem.**, 1987, **52**, 3174.
- 58.- W. C. Still, M. Kahn and A. J. Mitra, **J. Org. Chem.**, 1978, **43**, 2923.
- 59.- F. Walls, **Microchem. J.**, 1971, **16**, 684.

ESTR
SALIR DE LA
UNIVERSITARIA
NO SEDE





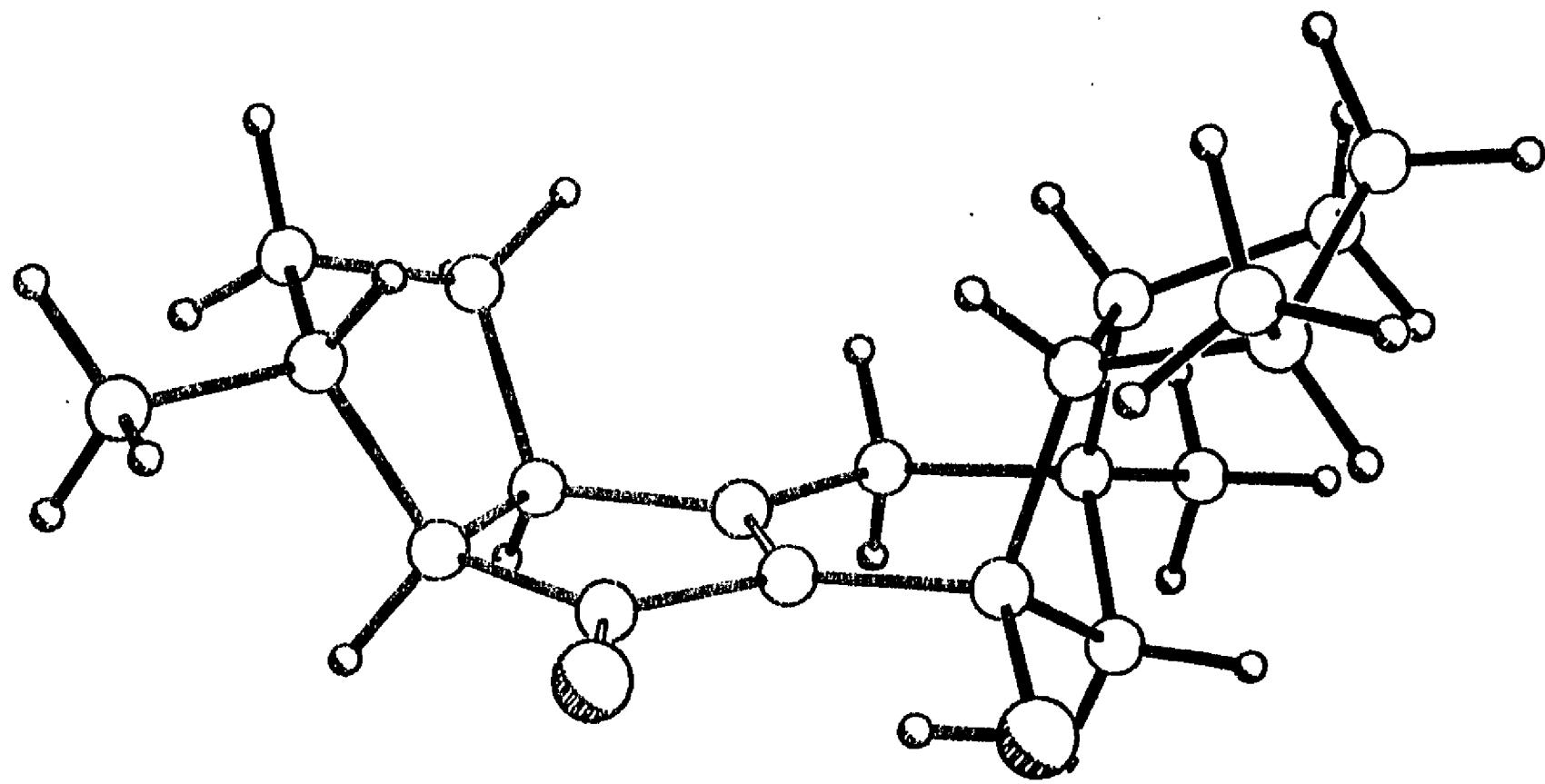
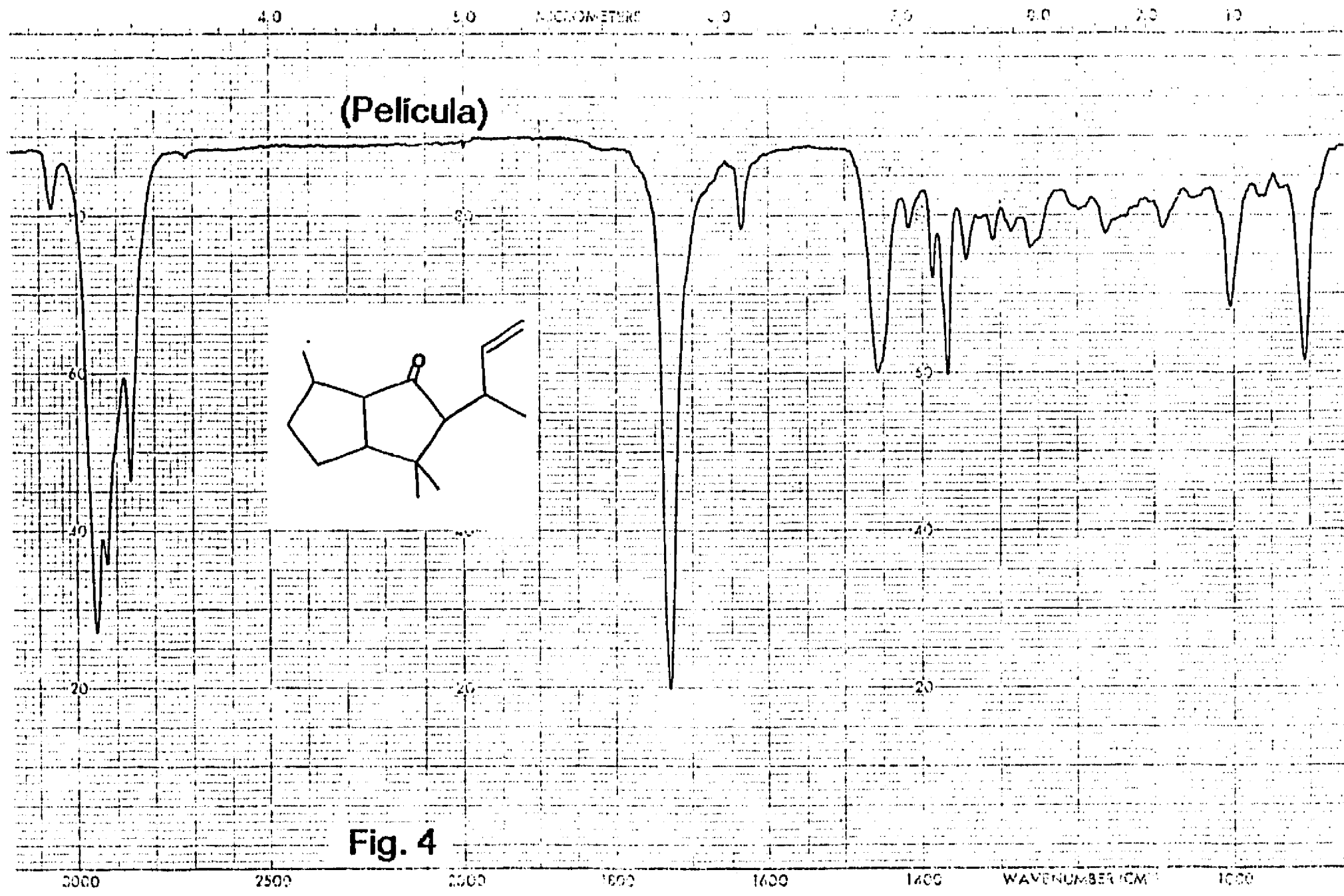
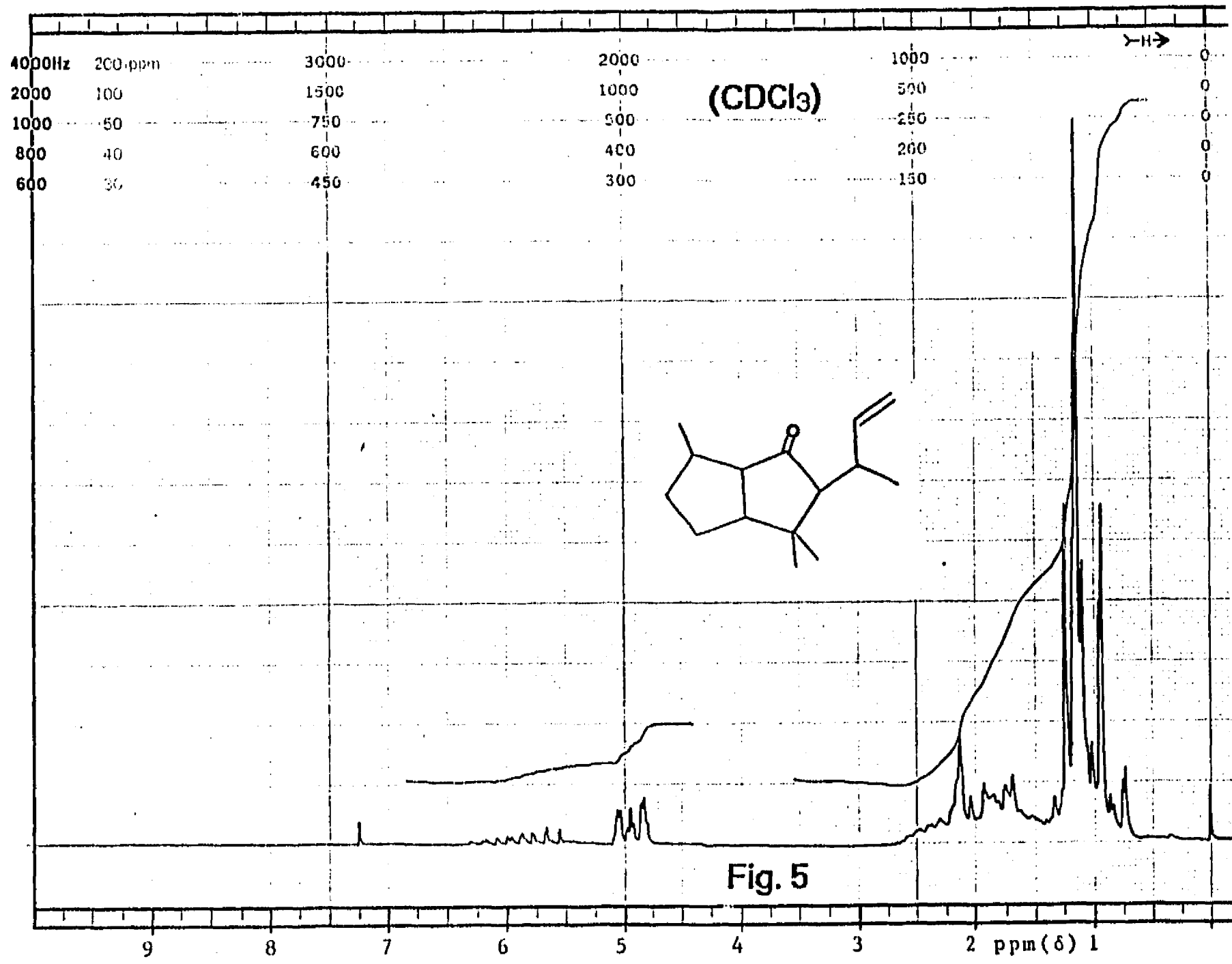
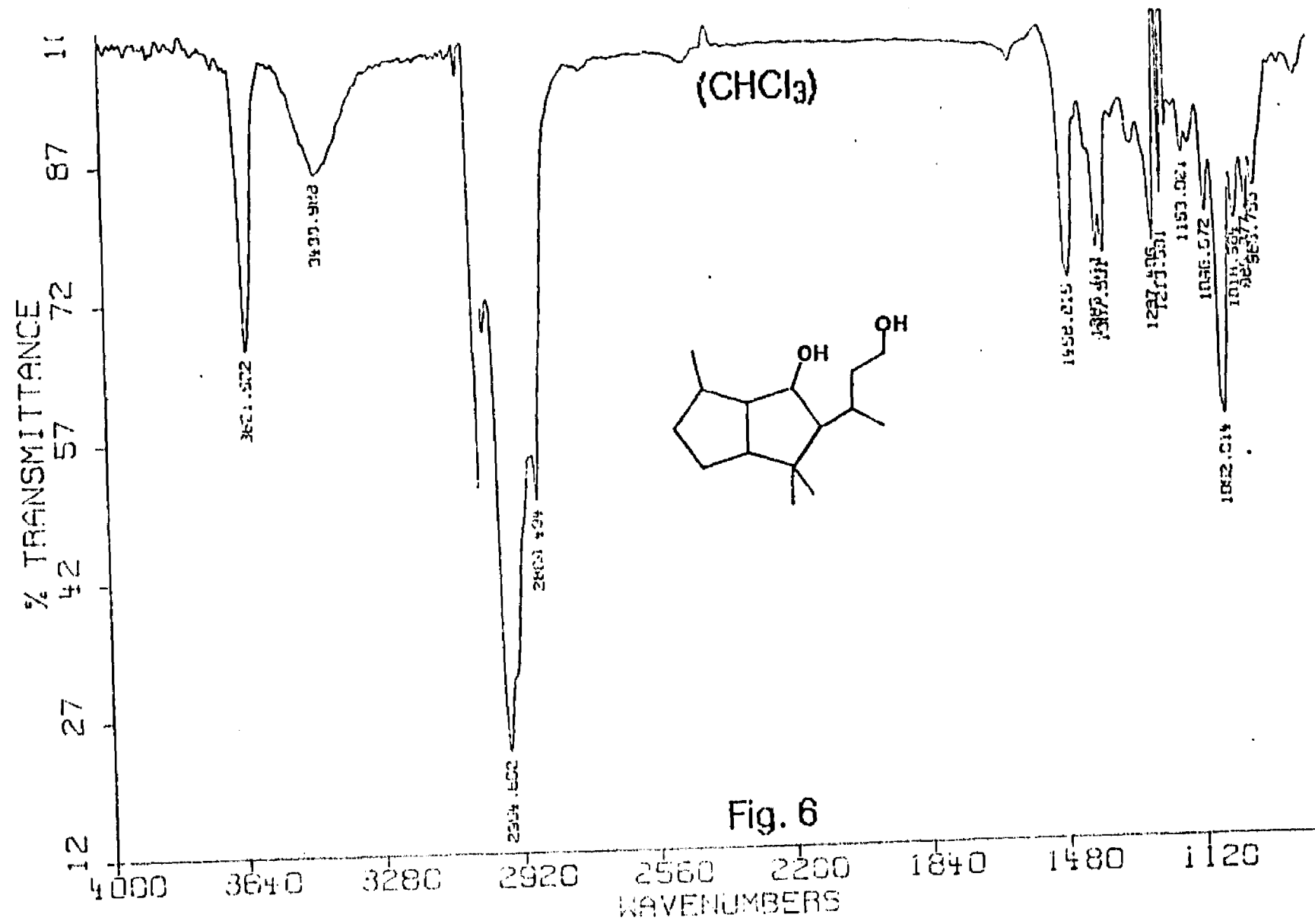
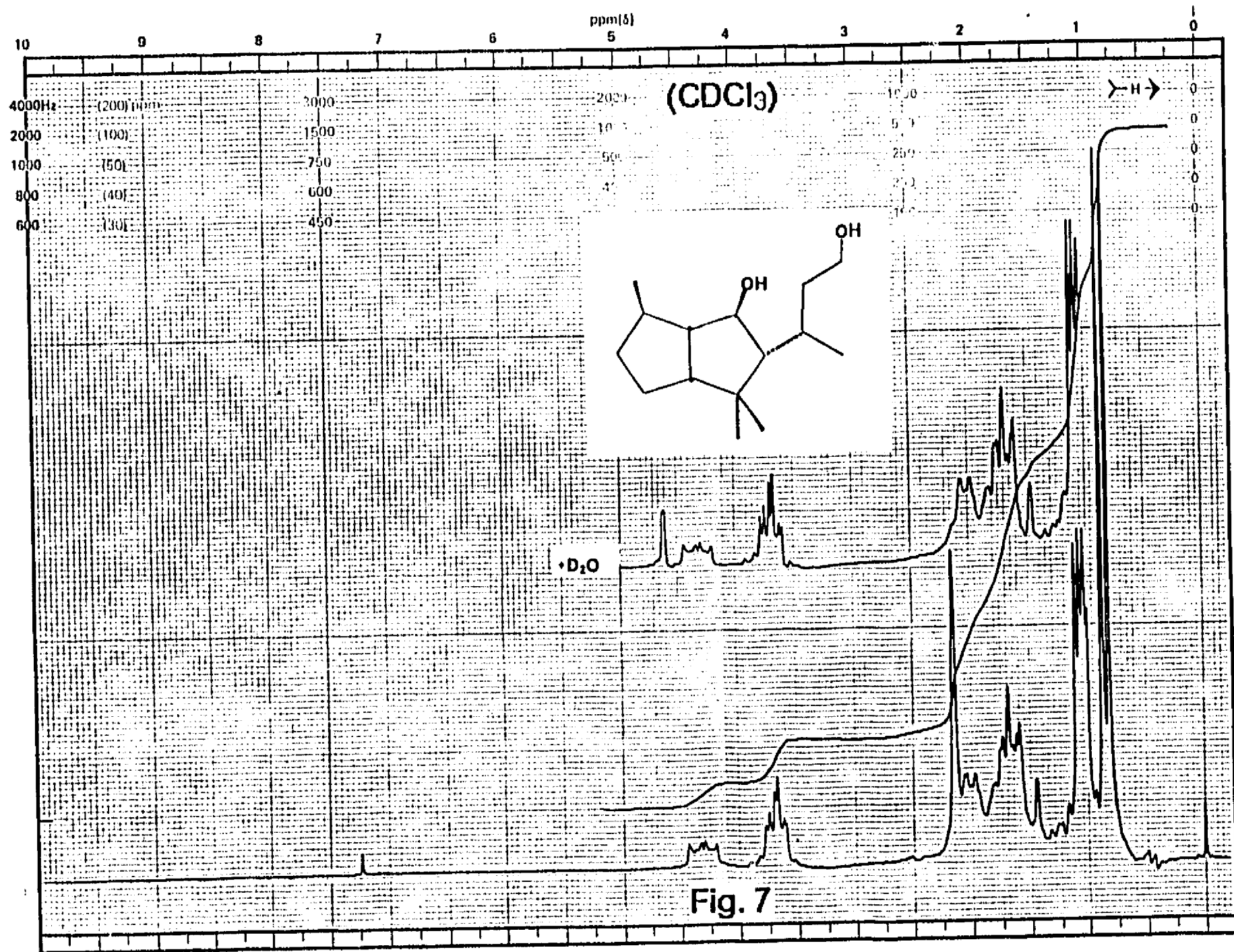


Fig. 3









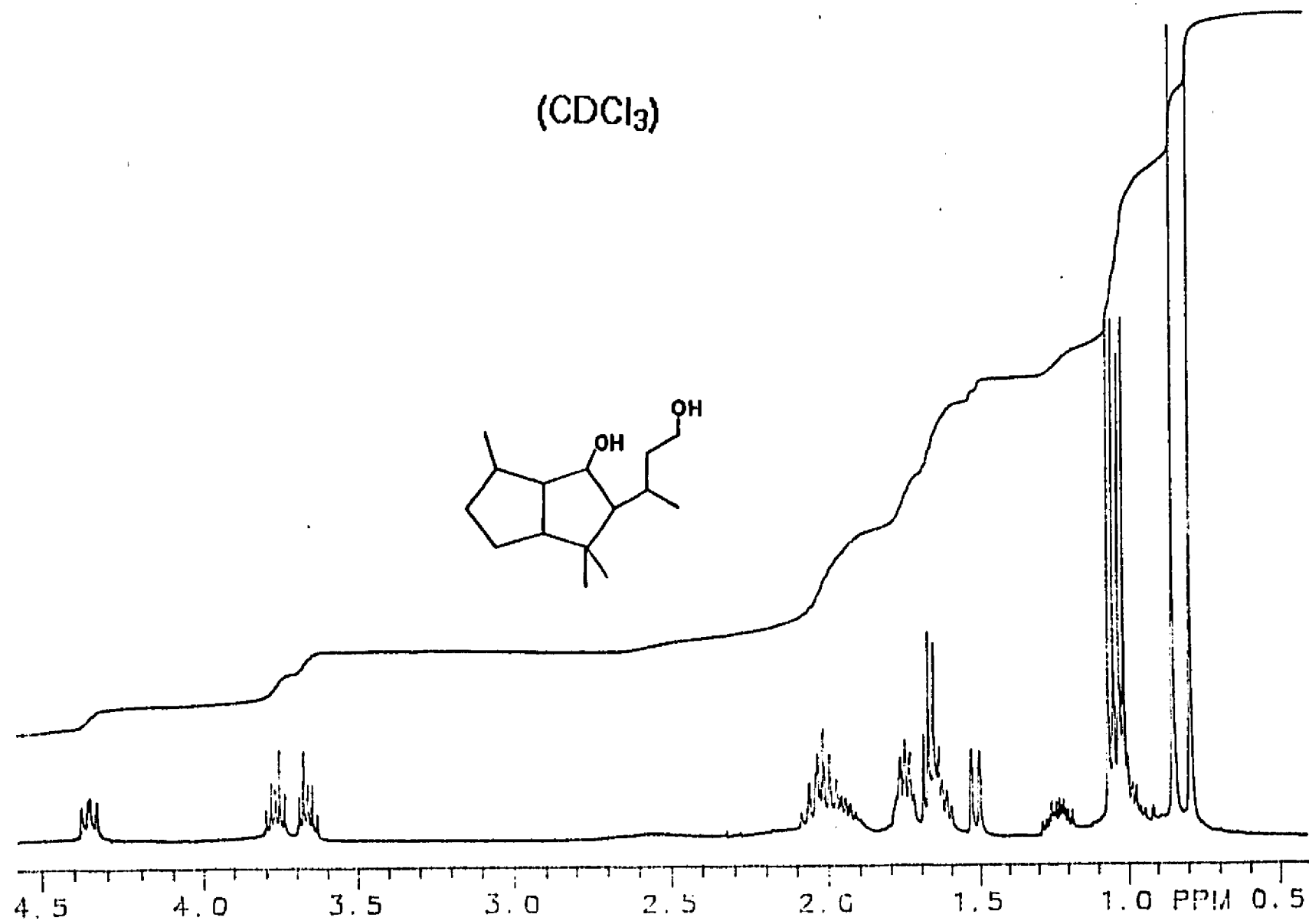


Fig. 8

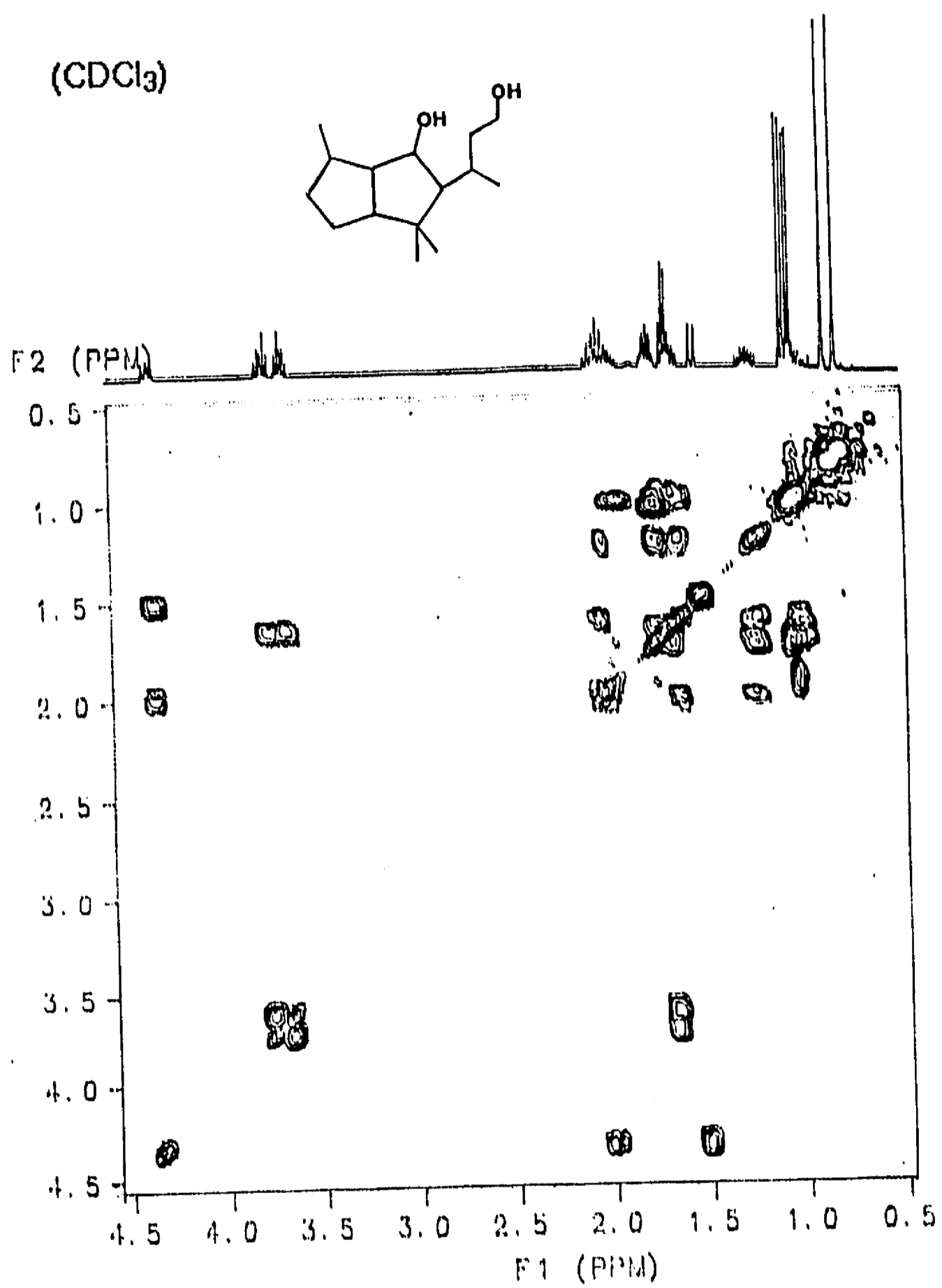
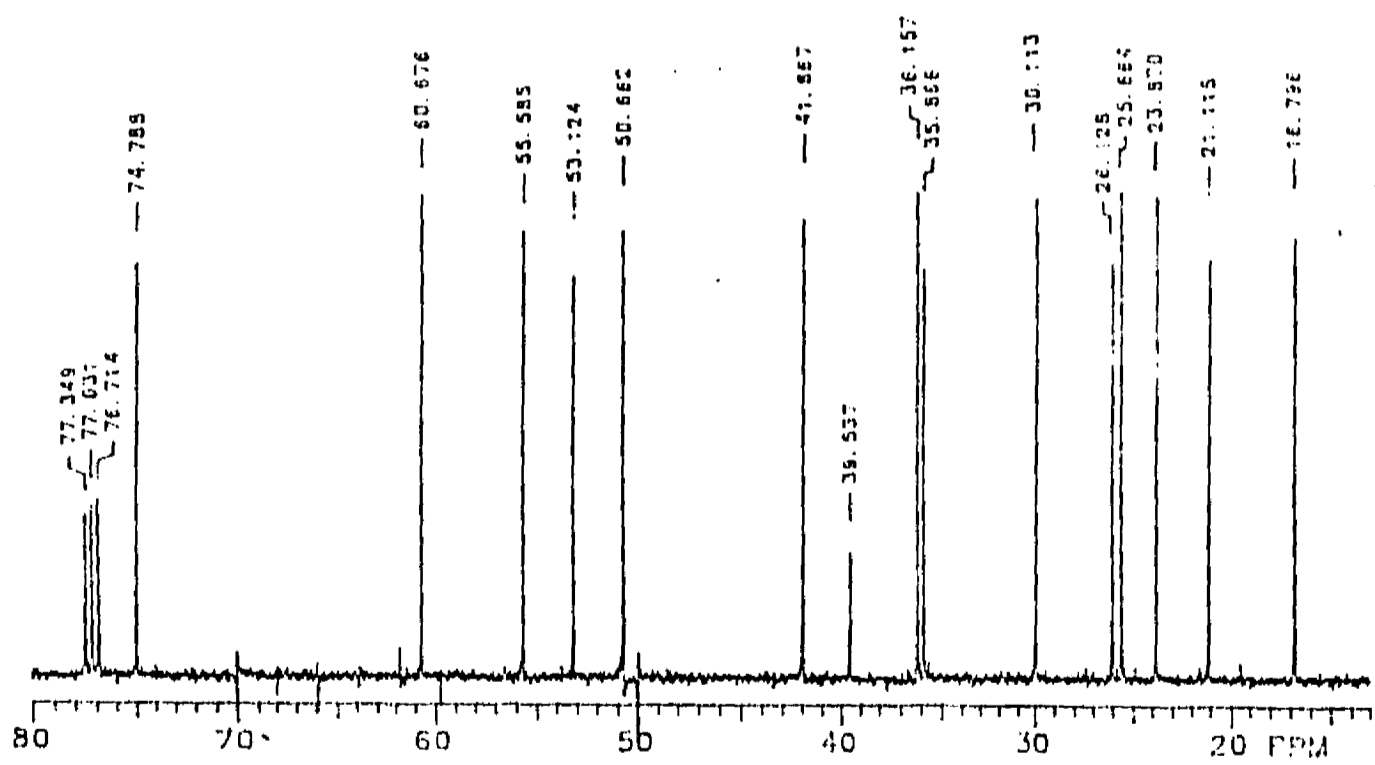
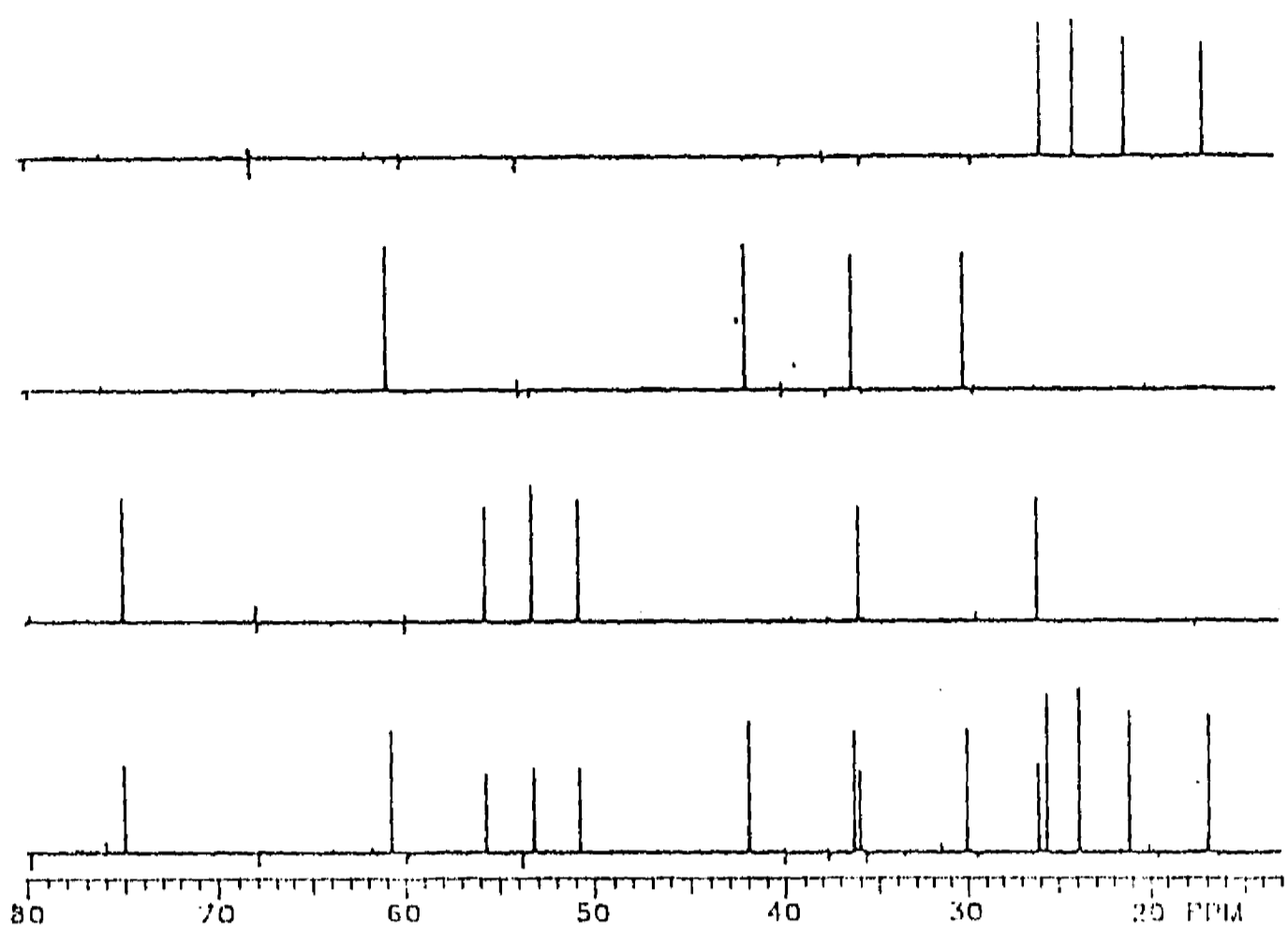


Fig. 9

Fig. 10 (CDCl_3)

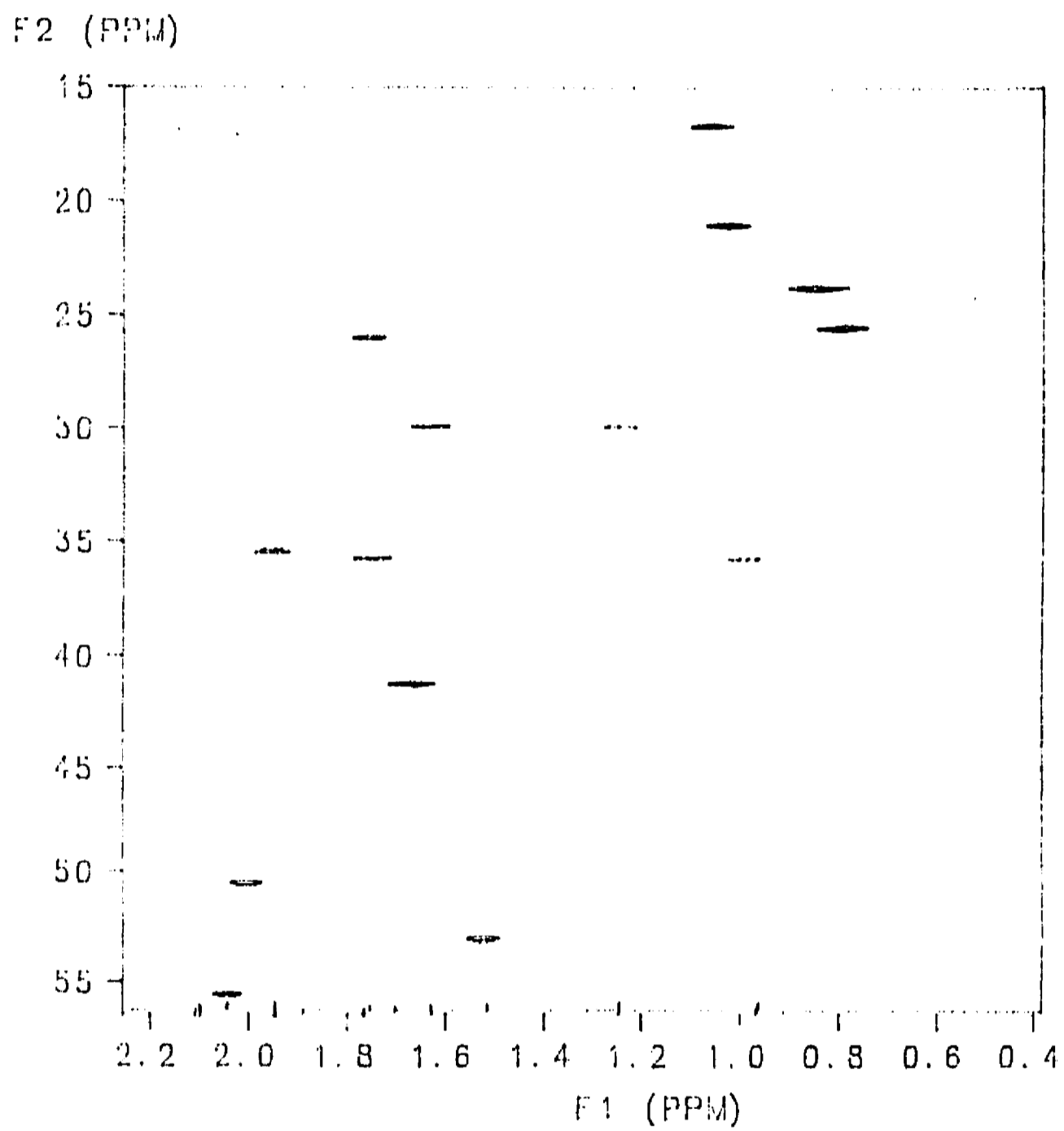
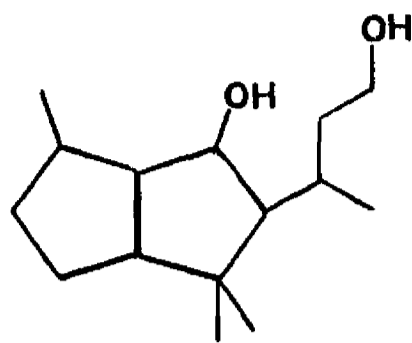


Fig. 11 (CDCl₃)

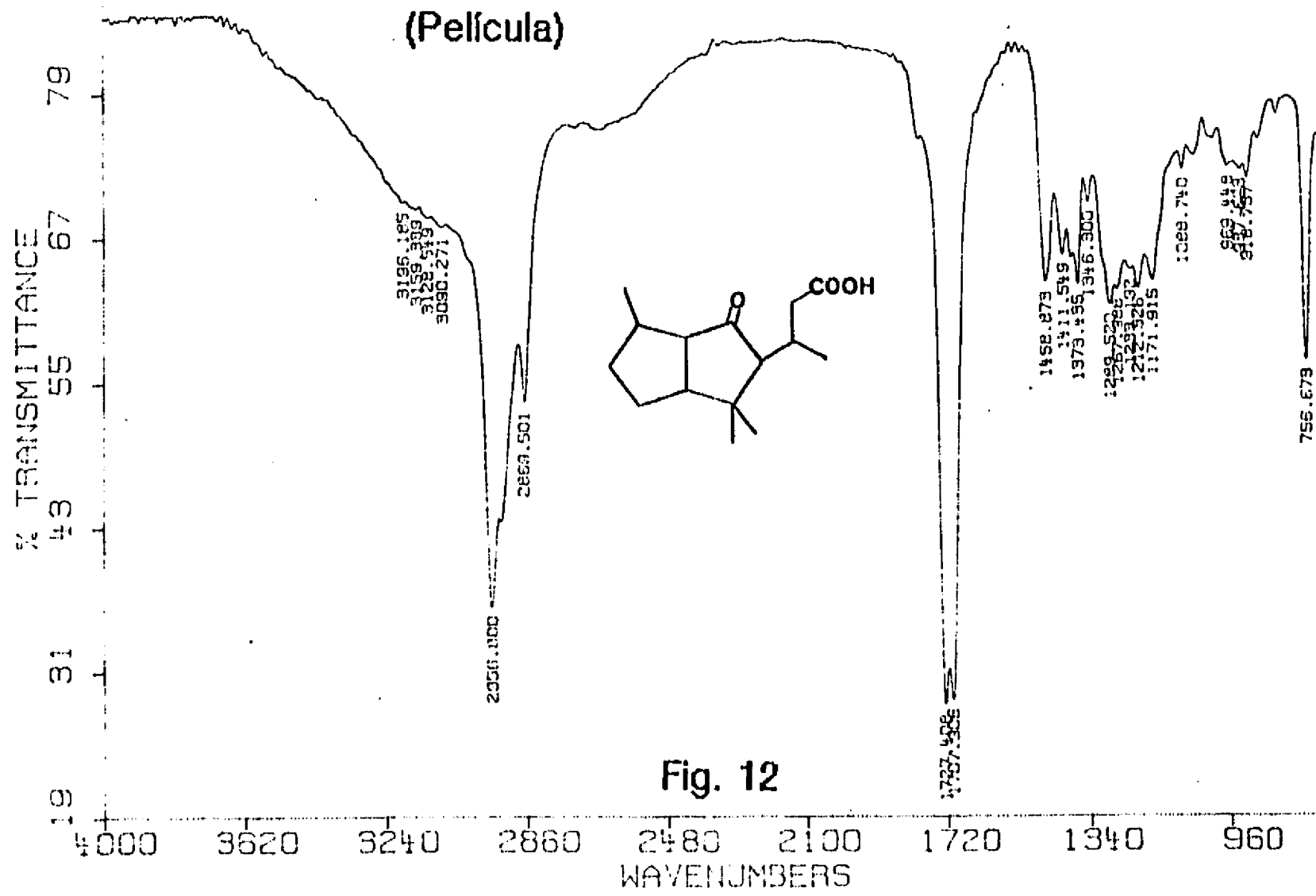
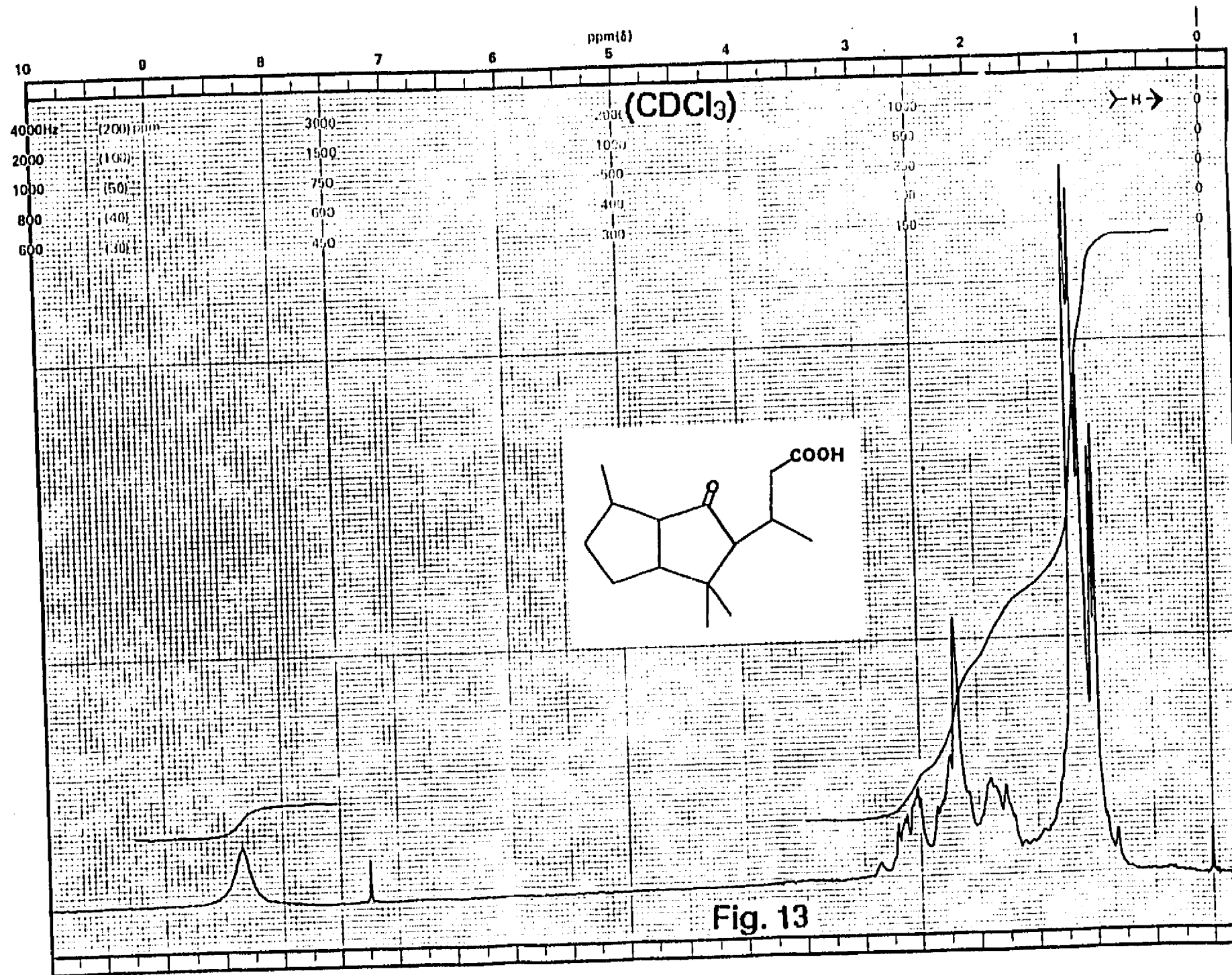


Fig. 12



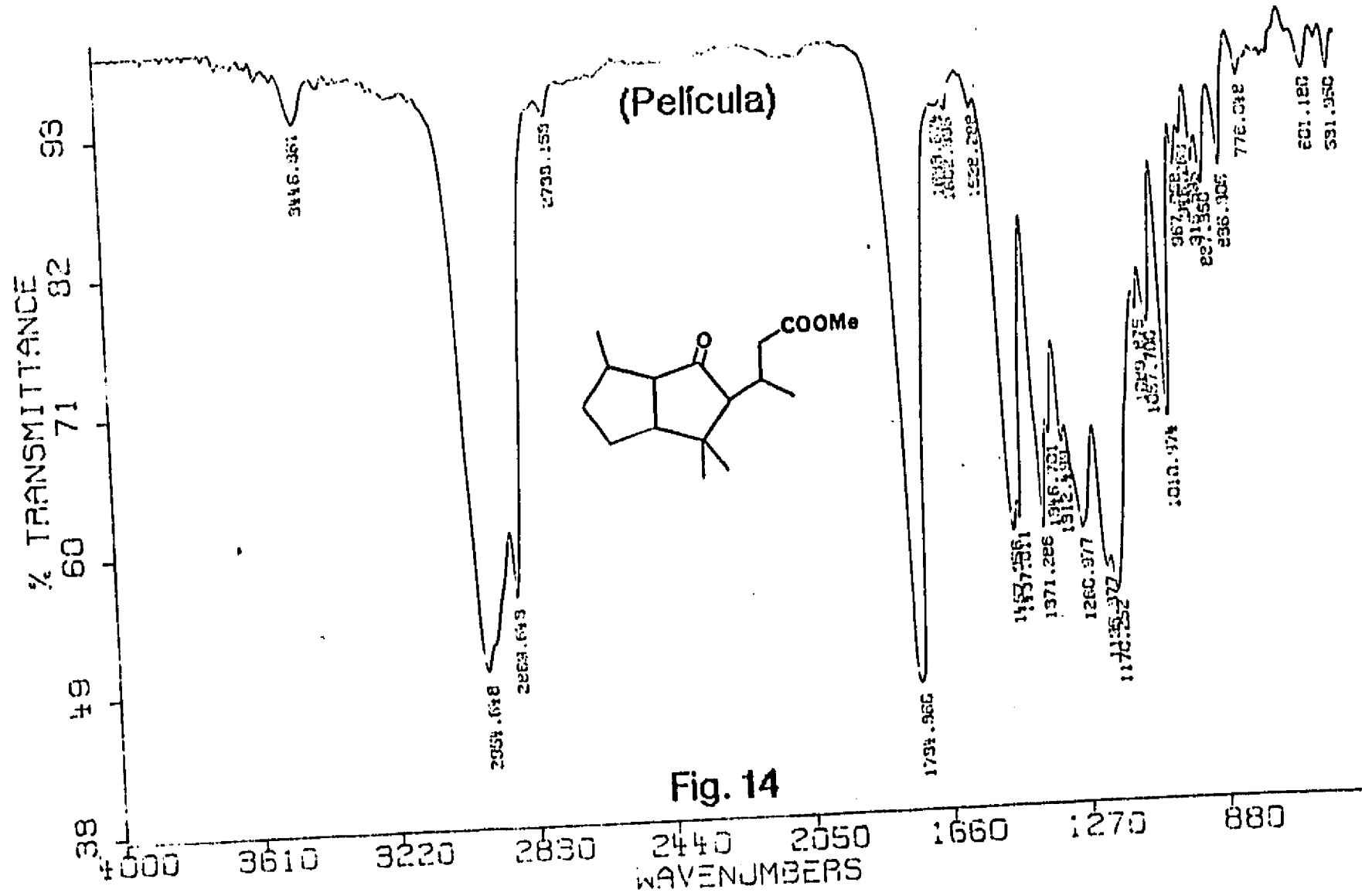
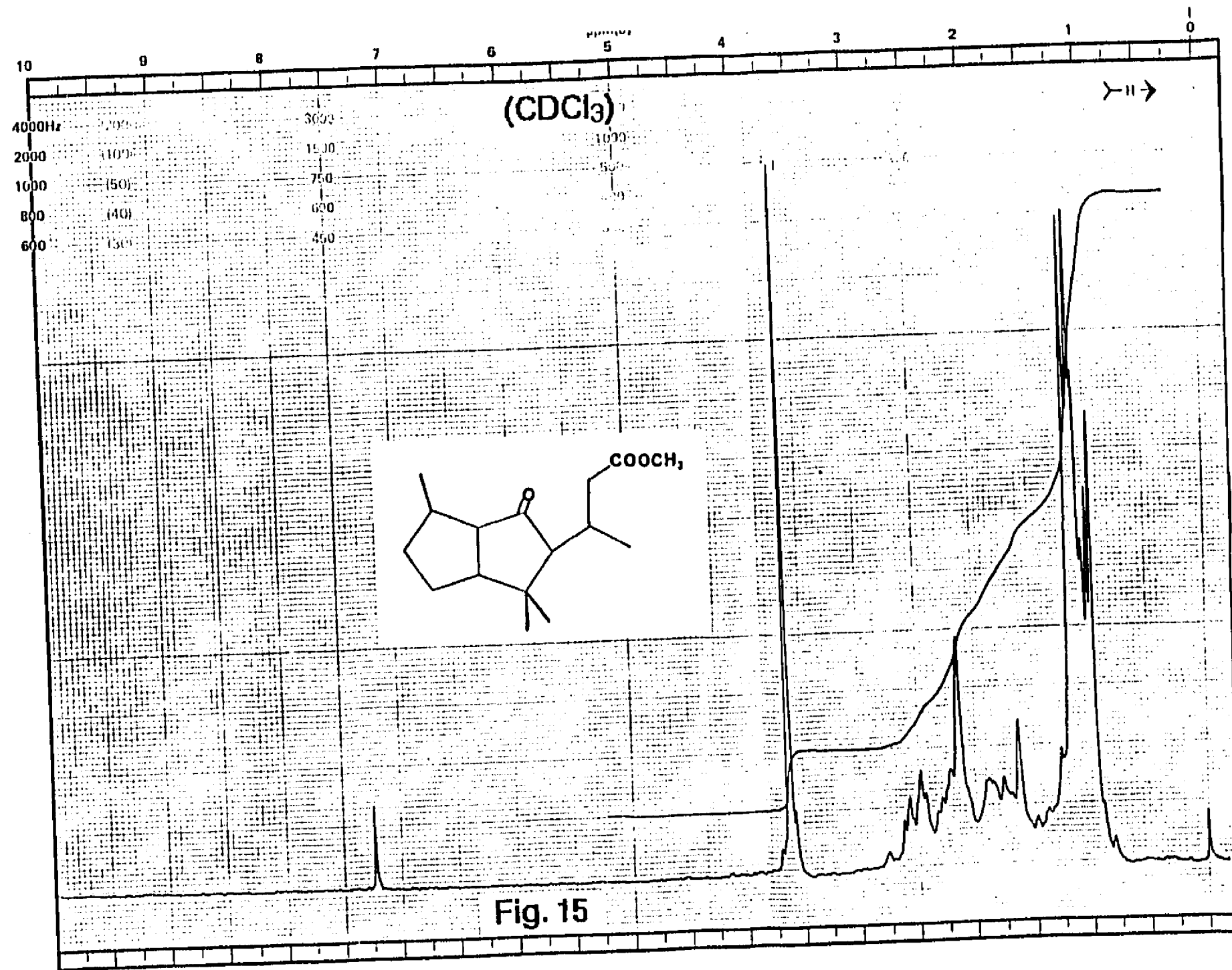
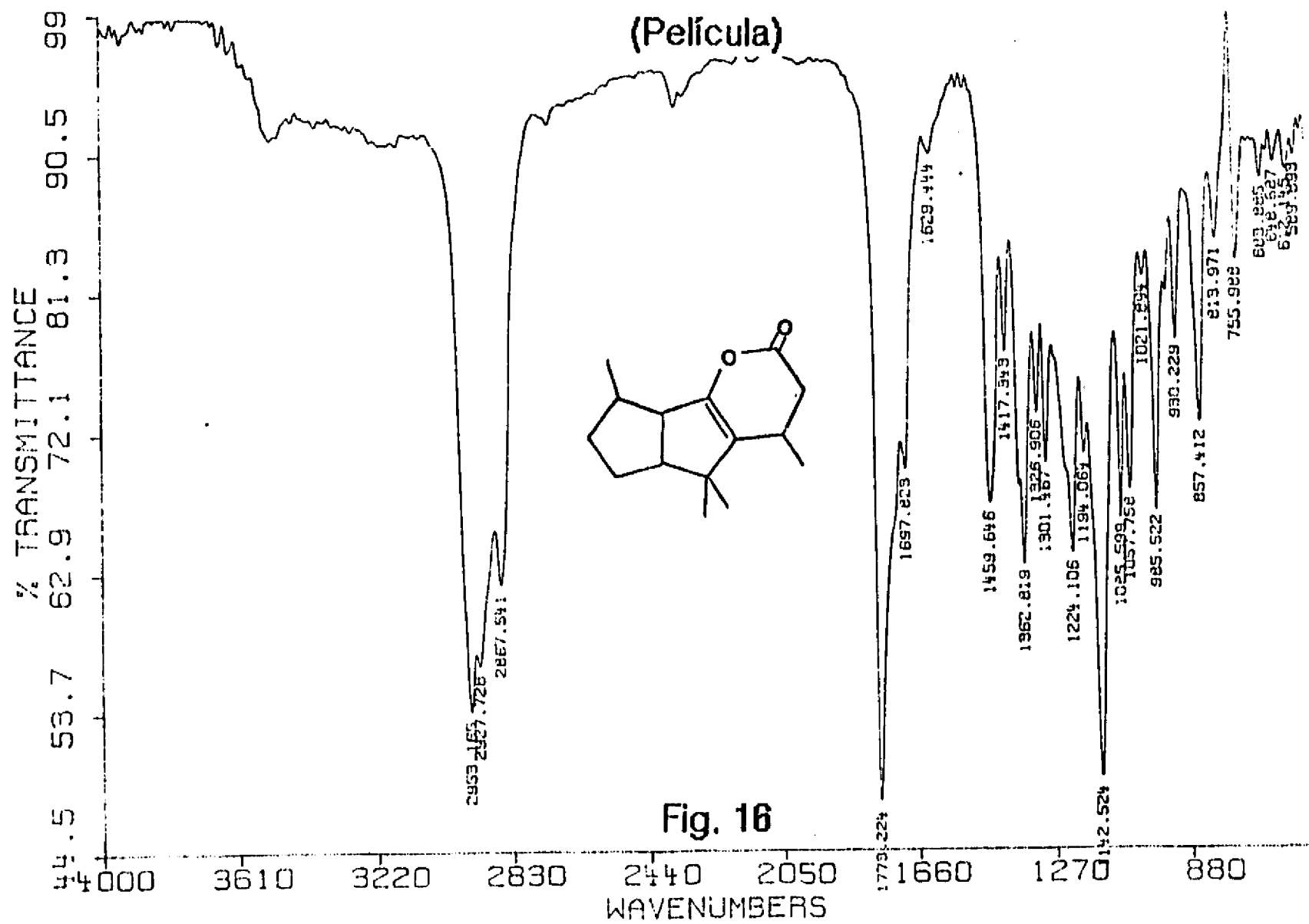


Fig. 14





(CDCl₃)

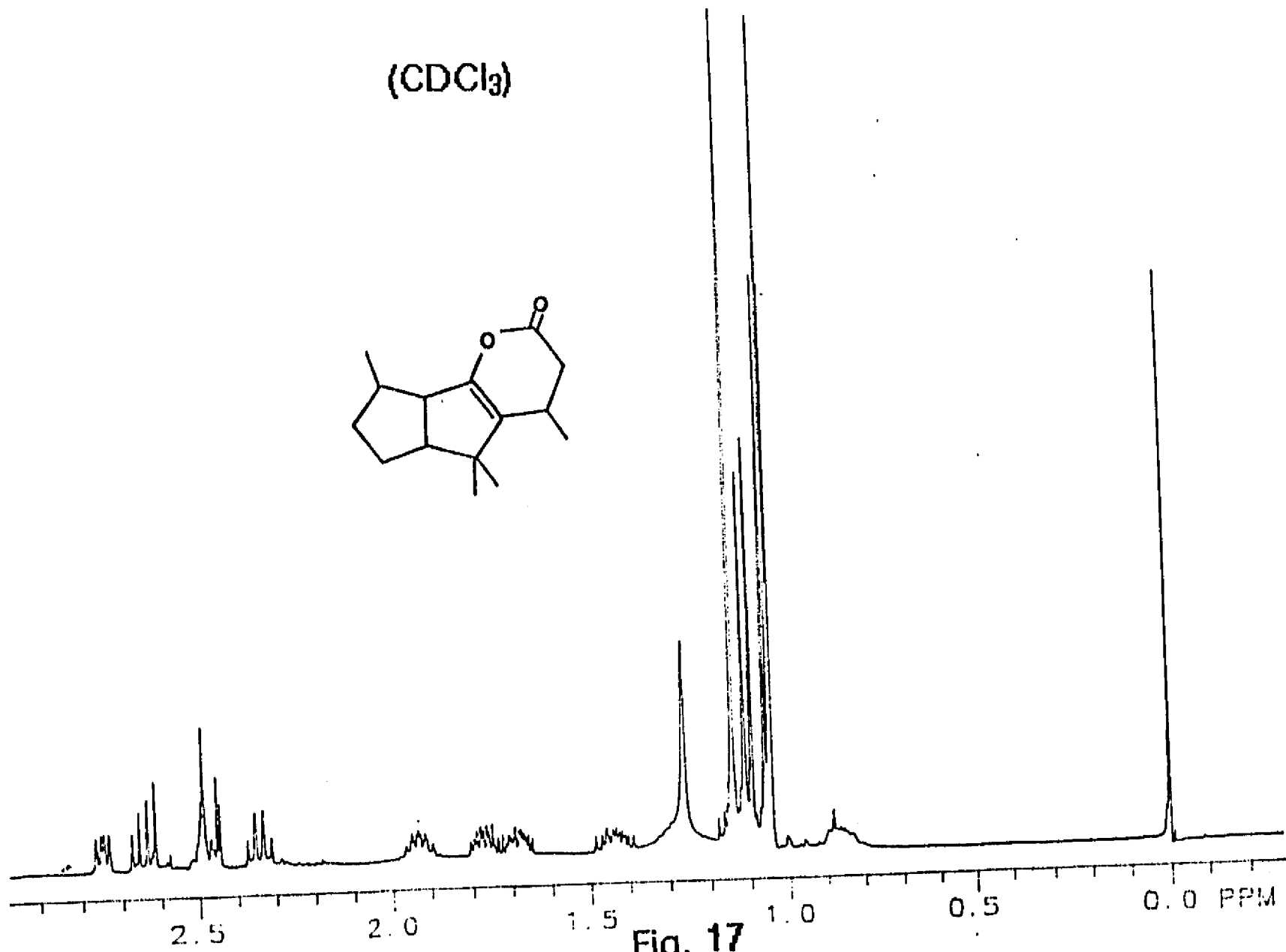
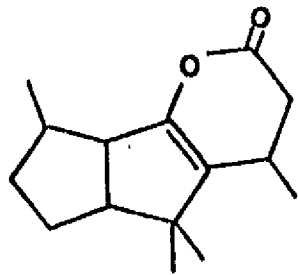
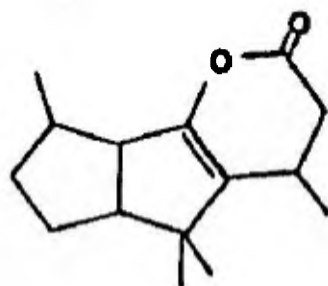


Fig. 17

(CDCl₃)

F2 (PPM)

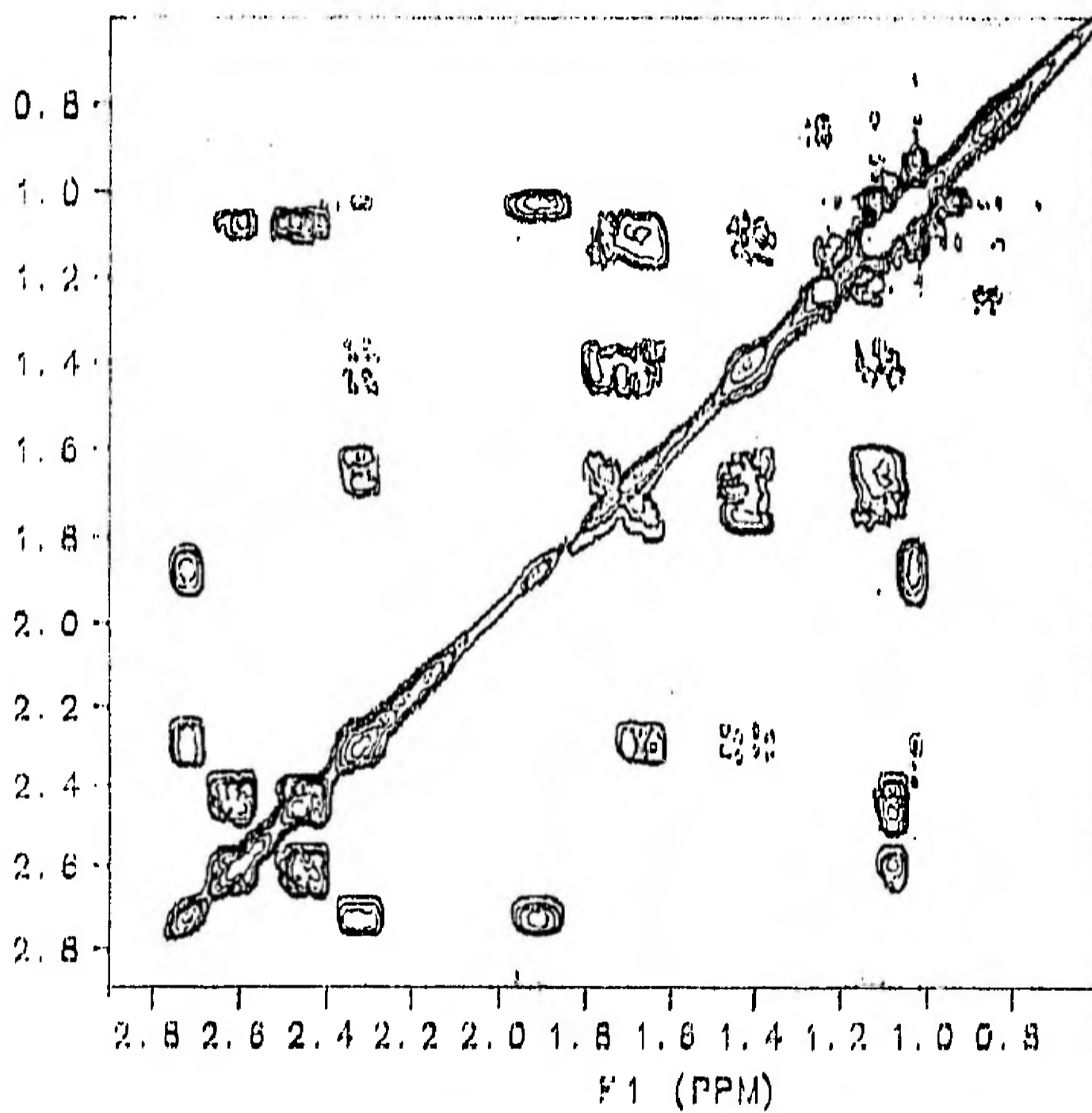
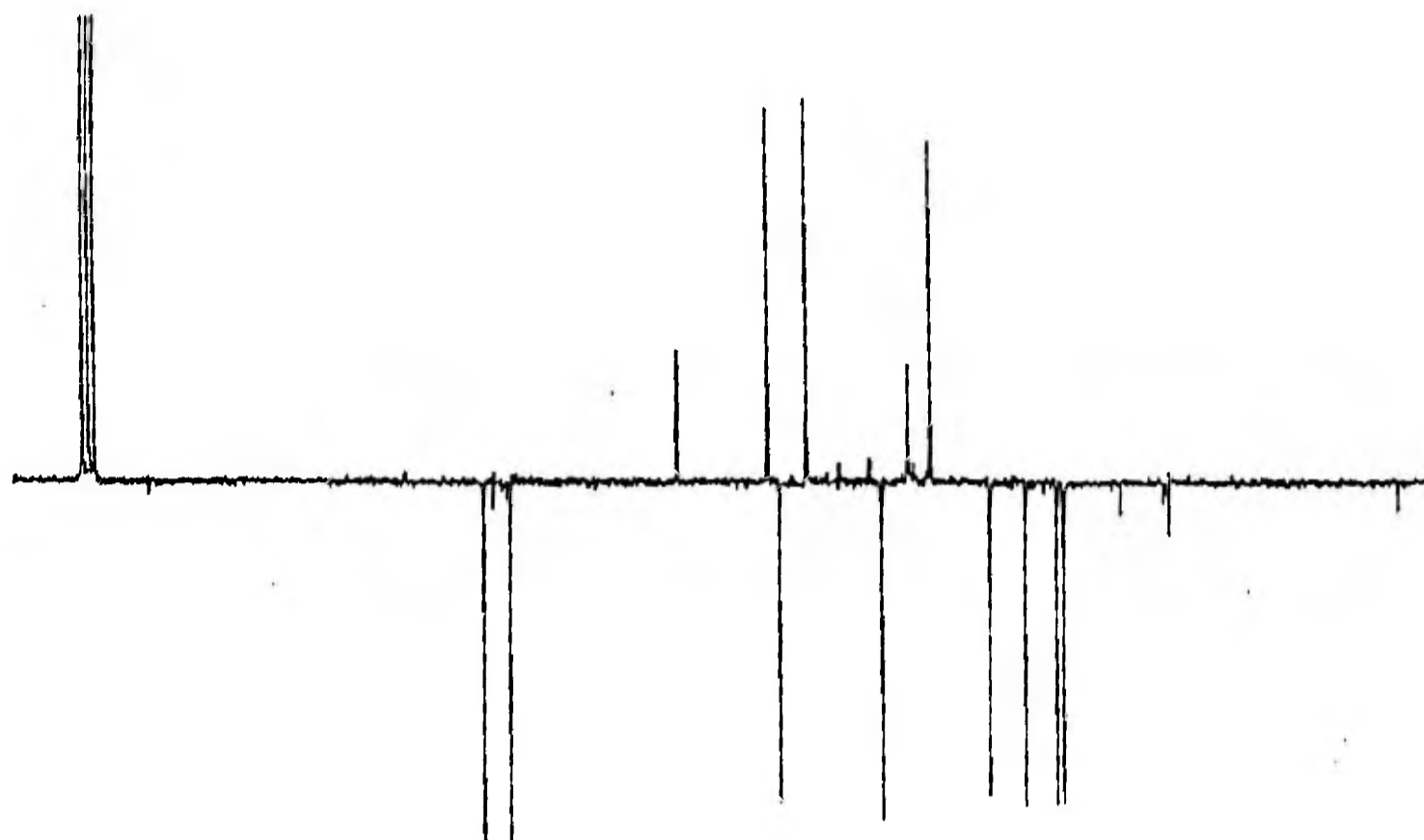


Fig. 18



(CDCl₃)

80 70 60 50 40 30 20 10 PPM 0

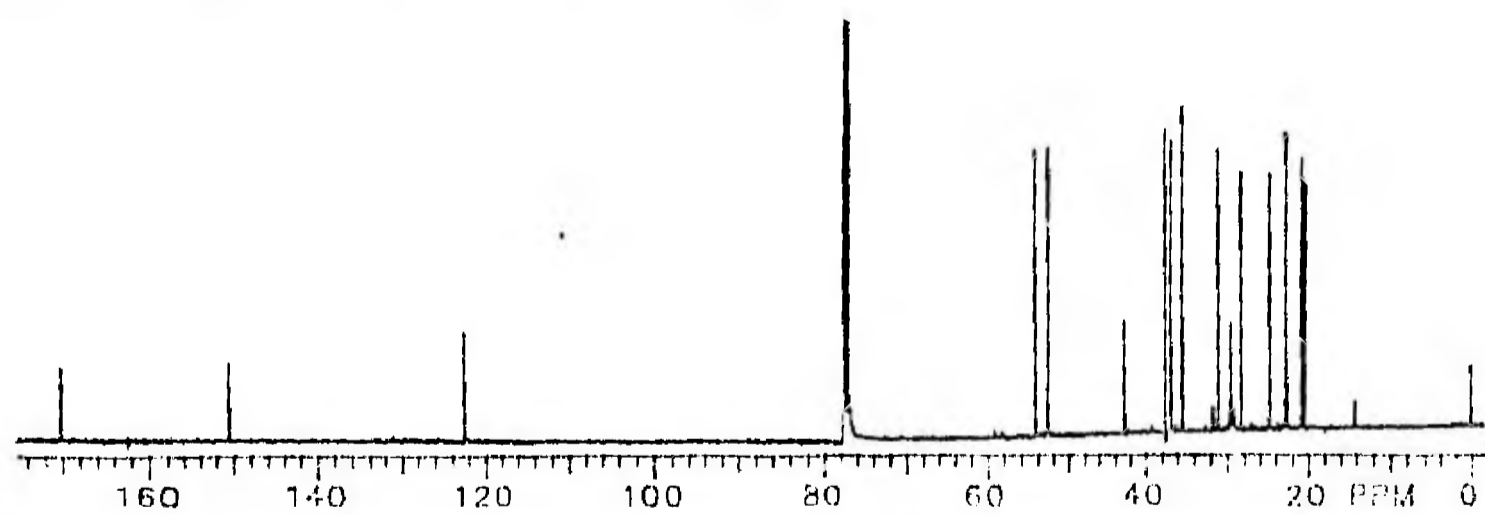


Fig. 19