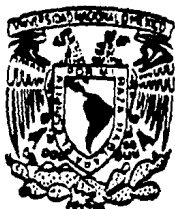


9
2ej 00573



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ADICIONES CONSECUTIVAS DE MICHAEL
PARA LA CONSTRUCCION DE COMPUESTOS
CICLICOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO
ACADEMICO DE MAESTRO EN
CIENCIAS QUIMICAS
(Q. ORGANICA)
PRESENTA EL Q.
JOSE ALFREDO VAZQUEZ MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1990

**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. OBJETIVO
2. INTRODUCCION
3. ANTECEDENTES
4. DISCUSION Y RESULTADOS.
5. PARTE EXPERIMENTAL
6. CONCLUSIONES
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
8. APENDICE

1. OBJETIVO

LLEVAR A CABO LA CONSTRUCCION DE SISTEMAS CICLICOS MEDIANTE ADICIONES CONSECUTIVAS DE MICHAEL DE ANIONES DE CIANOCARBONATOS SOBRE ACEPTORES ADECUADOS EN UNA SOLA OPERACION SINTETICA.

2. INTRODUCCION

La formación de dos ó más enlaces C-C en el mismo matraz de reacción permite la conversión rápida y eficiente de moléculas orgánicas simples en moléculas estructuralmente más complejas. Ejemplos de tales operaciones son la reacción de Diels-Alder y la anillación de Robinson. En ambas reacciones, por medio de la formación de varios enlaces C-C , se construyen unidades estructurales de ciclohexeno a partir de dos componentes simples.

Se presenta, a continuación, un modelo para la construcción de compuestos cíclicos, el cual consiste en llevar a cabo dos adiciones de Michael consecutivas de aniones de cianhidrinas protegidas sobre aceptores adecuados y una posterior reacción de Wittig intramolecular que conduce a compuestos cíclicos. Estas operaciones se llevan a cabo en el mismo matraz de reacción.

Este modelo, es el resultado de los estudios realizados en el campo de las reacciones de aniones de cianhidrinas protegidas con cetonas α,β -insaturadas y es un nuevo ejemplo de la utilidad de éstos como equivalentes sintéticos de acil carbaniones y como precursores de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

3. ANTECEDENTES.

En los últimos años, se ha observado un desarrollo explosivo en el área de la síntesis de compuestos orgánicos. Nuevas metodologías de síntesis, procedimientos cada vez más elaborados, y muchas veces más sofisticados, se encuentran a disposición del químico orgánico sintético. Sin embargo, también existe la preocupación por desarrollar métodos de síntesis más sencillos, que construyan más, en menos pasos, y que superen a los informados en la literatura.

La construcción de compuestos cíclicos tiene mucha importancia dentro del campo de la síntesis orgánica debido a que estos sistemas se encuentran frecuentemente presentes en la estructura de muchos compuestos, sobre todo en productos naturales.

Un nuevo sistema cíclico puede ser creado, en principio, de dos formas: partiendo de un precursor acíclico ó modificando un anillo ya existente (contracción ó expansión)¹.

Los sistemas que contienen más de un anillo, también se pueden construir de dos maneras: a) uniendo un anillo a un sistema cíclico ya existente (anillación) ó b) uniendo dos átomos de un anillo por medio de un enlace cruzado para aumentar el número de ciclos.

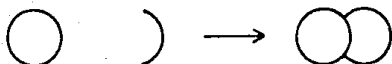
a) A partir de un solo sintón



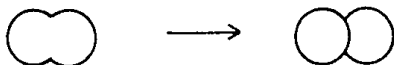
b) A partir de dos sintones



c) por anillación



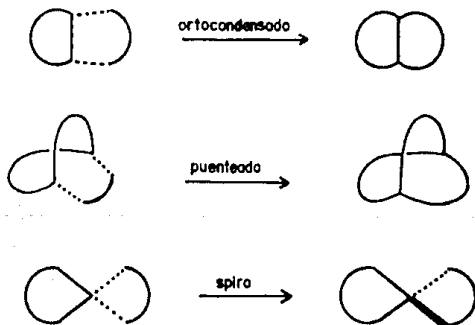
d) Aumentando el número de ciclos



Esquema 1. Formación de sistemas cíclicos.

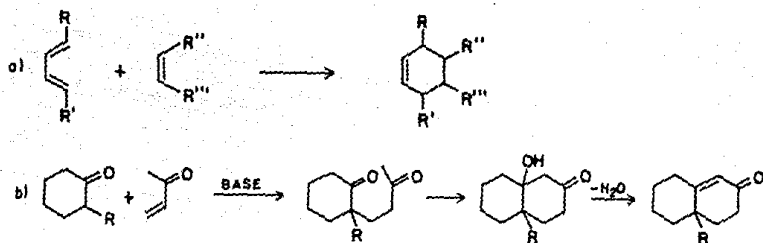
Existen modos generales para la construcción de sistemas cíclicos por anillación, los cuales se ilustran en el esquema 2. Para construir los enlaces señalados por líneas punteadas, se dispone de una gran variedad de métodos sintéticos.

La construcción de sistemas cíclicos requiere, en muchos casos, de la formación de varias uniones C-C, objetivo que no siempre se puede llevar a cabo de una manera sencilla.



Esquema 2. Modos generales de construcción de sistemas cíclicos por anillación.

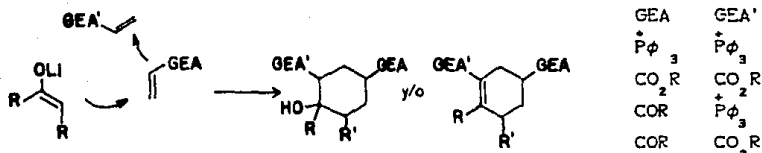
Existen métodos importantes en los cuales la construcción de sistemas cíclicos se lleva a cabo en una sola operación sintética, por ejemplo, la reacción de Diels-Alder² y la anillación de Robinson^{3a,b,c}. Esquema 3.



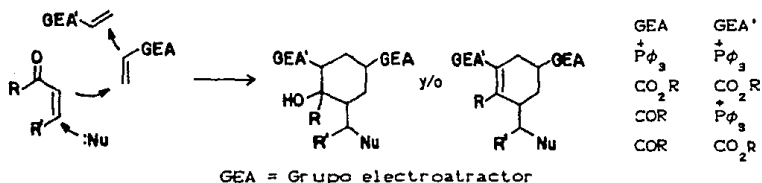
Esquema 3. a) Reacción de Diels-Alder, b) Anillación de Robinson.

En ambos casos, se construyen unidades de ciclohexeno a partir de dos componentes estructuralmente más sencillos.

Existen otros trabajos recientes, en los cuales se lleva a cabo la construcción de sistemas cíclicos en una sola operación sintética. En 1986, Posner informó dos procedimientos que involucran adiciones consecutivas de Michael y que culminan en la formación de carbociclos. El primero de ellos⁴, utiliza tres componentes, y consiste en la adición del enolato de litio de una cetona a dos equivalentes del mismo aceptor de Michael y de una reacción de Wittig, ó una condensación aldólica como etapa final.

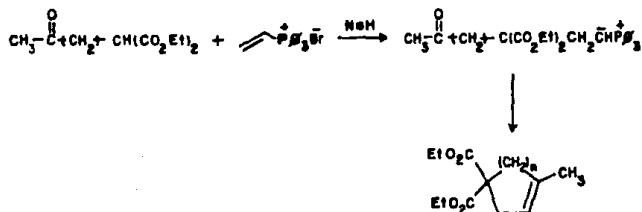


En su segundo trabajo⁵, se lleva a cabo, bajo condiciones controladas, la unión de cuatro componentes en el mismo matraz de reacción. Como resultado, se obtienen carbociclos, altamente funcionalizados, en excelentes rendimientos.



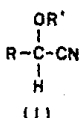
Para evitar las polimerizaciones que se pueden llevar a cabo entre los aceptores de Michael, se utilizaron condiciones de alta dilución.

Además de los ejemplos anteriores, el bromuro de viniltrifenilfosfonio (reactivo de Schweizer) fue utilizado por el mismo Schweizer para la construcción de cicloalquenos^d con resultados satisfactorios.



Carbaniones estabilizados por nitrilo

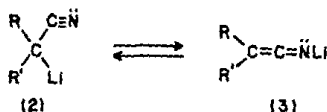
La utilización de carbaniones estabilizados por grupos electroatrayentes para efectuar la formación de enlaces C-C juega un papel muy importante en síntesis orgánica⁷. Las reacciones de aniones estabilizados por nitrilo se clasifican de acuerdo a la naturaleza de los sustituyentes unidos al centro carbaniónico que soporta al grupo nitrilo, como por ejemplo, las reacciones de cianhidrinas (1) y sus derivados protegidos.



R' = H cianhidrina

R' ≠ H cianhidrina protegida

Las reacciones de este tipo de carbaniones, representados por las estructuras tautoméricas (2) y (3) dependen, fundamentalmente, de su formación⁷.

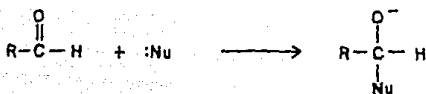


La desprotonación de nitrilos primarios ó secundarios, utilizando diferentes bases, constituye el método más conveniente para generar los aniones; la selección de una base apropiada garantiza una alta concentración del carbanión y evita reacciones colaterales que suceden cuando el nitrilo y su anión coexisten en solución.

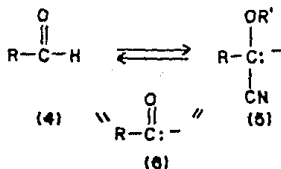
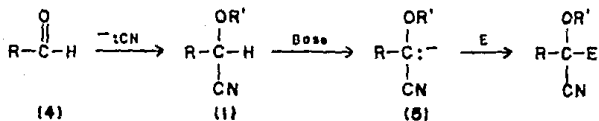
En 1969, Seebach introdujo el concepto de "umpolung"⁸ (del alemán inversión dipolar⁹) para describir la inversión de la reactividad que tiene lugar cuando un centro electrofílico se transforma en un centro nucleofílico. Desde entonces, se ha

realizado un gran esfuerzo, por parte de los químicos orgánicos, para llevar a cabo transformaciones sintéticas que inviertan la reactividad que los grupos funcionales confieren, normalmente, a las moléculas. Un ejemplo de inversión de la reactividad se muestra en el esquema 4. El grupo carbonilo del aldehído, normalmente electrofílico, es transformado en un nucleófilo. Si la operación sintética permite interconvertir reversiblemente el aldehído (4) con el anión (5), se puede establecer una equivalencia sintética y (5) puede ser considerado como un equivalente sintético de acil carbanión (6).

Reactividad normal



Ejemplo de reactividad invertida ("umpolung").

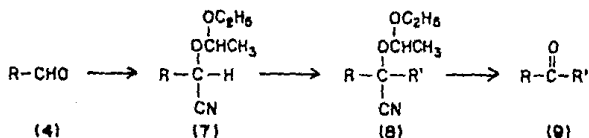


E= Electrófilo.

Esquema 4. Inversión de la reactividad en aldehídos.

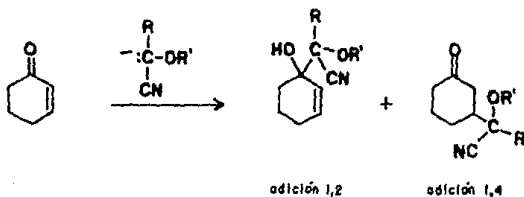
En 1971, Stork y Maldonado¹⁰ demostraron la utilidad de los aniones de cianhidrinas protegidas como equivalentes sintéticos de acil carbaniones en la formación de enlaces C-C.

Las cianhidrinas de aldehídos, protegidas adecuadamente (7), se transformaron en sus aniones usando como base diisopropilamido de litio; los aniones, al reaccionar con halogenuros de alquilo produjeron, en alto rendimiento, cianhidrinas protegidas (8), las cuales se pueden hidrolizar fácilmente para producir las correspondientes cetonas (9).



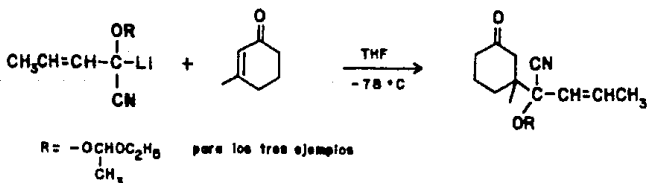
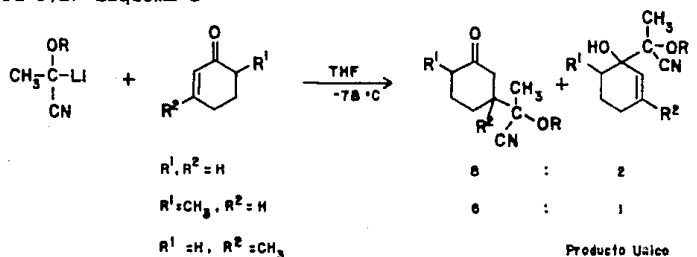
Los grupos que más se han utilizado para la protección de cianhidrinas son: el trimetilsililo¹¹, el tetrahidropirranilo^{12,13} y el éter α -etoxi etílico¹⁴.

Los aniones de cianhidrinas protegidas de aldehídos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados, se pueden adicionar a enonas cíclicas y acíclicas. La regioselectividad de la reacción depende de la estructura de la cianhidrina protegida, de la enona y del disolvente¹⁵.



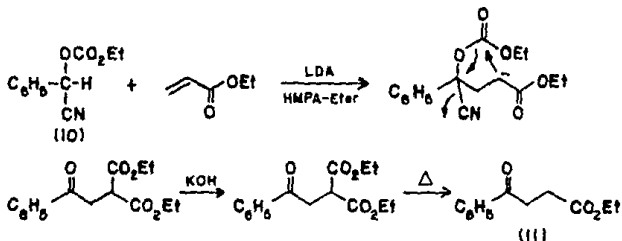
Las adiciones 1,4 se favorecen con aniones de cianhidrinas protegidas de aldehídos aromáticos y α,β -insaturados, ó bien, con aniones voluminosos^{1d}. Las adiciones conjugadas se favorecen, también, si la enona se encuentra impedida en el centro carbonílico^{1d}.

En disolventes polares, tales como hexametilfosforamida (HMPA) ó N,N-dimetilformamida (DMF), predomina la adición 1,4 sobre la 1,2. Esquema 5



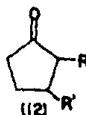
Esquema 5. Regioselectividad de la adición de aniones de cianhidrinas protegidas sobre enonas.

Por otro lado, los cianocarbonatos (10), además de ser útiles como precursores de una amplia variedad de cetonas, han demostrado ser útiles en la construcción de compuestos 1,4-dicarbonílicos (11)^{17a,b}.

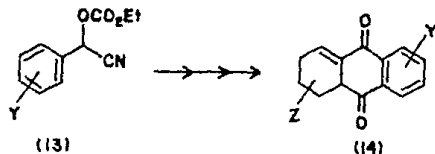


Este tipo de aplicaciones de los cianocarbonatos resulta interesante, sobre todo, por la gran facilidad con que estos pueden ser preparados.

En nuestro laboratorio, las cianhidrinas protegidas se han utilizado en la preparación de compuestos modelo para la síntesis de prostanoides¹⁸. La metodología consiste en la adición regiocontrolada de aniones de cianhidrinas protegidas a 2-ciclopentenona para producir compuestos de fórmula general (12).



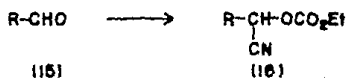
Los aniones de los cianocarbonatos (13), se han empleado para la construcción de compuestos polinucleares lineales (14)¹⁹ y, recientemente, se han utilizado en reacciones de alquilación con halogenuros de alquilo y epóxidos²⁰.



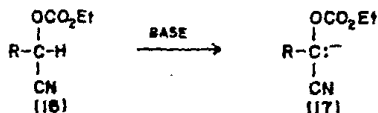
4. DISCUSION Y RESULTADOS.

Los cianocarbonatos (16), además de ser excelentes grupos acilo "latentes", pueden ser utilizados como precursores de compuestos 1,4-dicarbonílicos^{17a}.

a) Formación de los cianocarbonatos

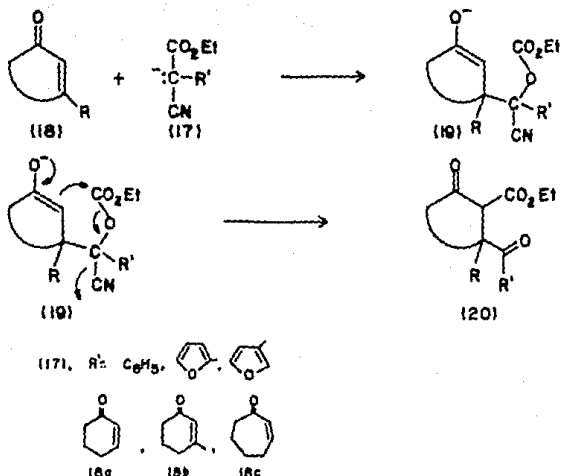


b) generación del anión.



Esquema 6. Formación de aniones de cianocarbonatos.

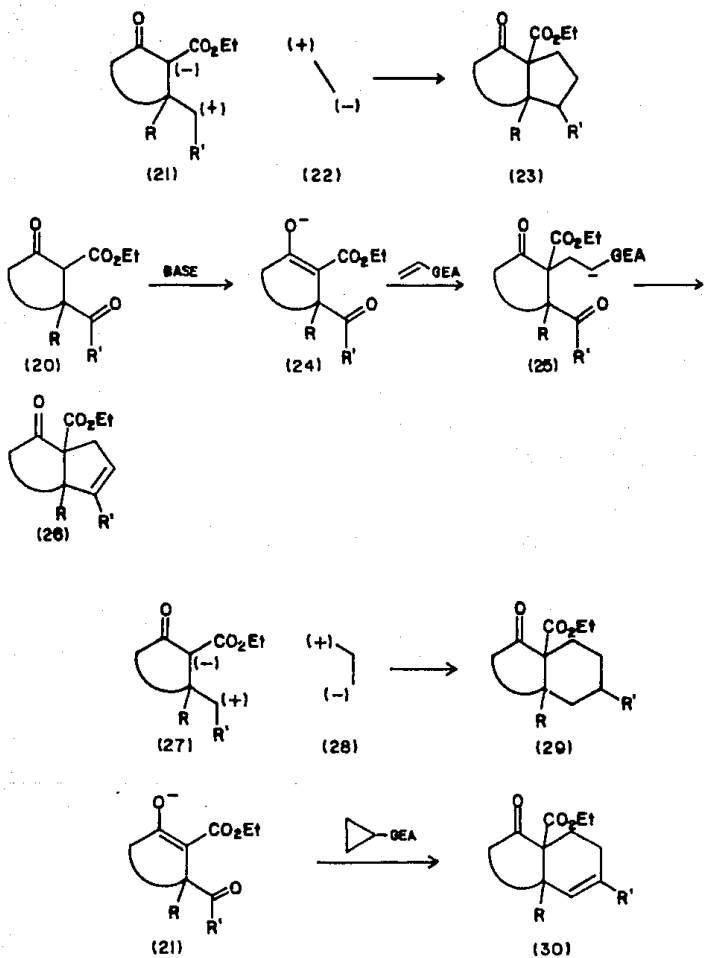
La adición conjugada de aniones de cianocarbonatos (17) sobre aceptores de Michael (enonas cíclicas) (18) se favorece si el cianocarbonato (16) se prepara a partir de un aldehído aromático¹⁸. El ión enolato intermediario, resultante de la adición, puede ser atrapado intramolecularmente por el carbonato y dadas las características de buen grupo saliente del -CN, el resultado final de la adición conjugada es un compuesto 1,4-dicarbonílico (20), que también es un β -cetoéster. Este compuesto presenta la funcionalidad adecuada para poder llevar a cabo una reacción de anillación y obtener así sistemas fusionados Esquema 7.



Esquema 7. Formación de β -cetoesteres

Dadas las condiciones básicas del medio de reacción, se forma el anión del β -cetoester (24) que se puede adicionar al equivalente sintético de (22), el bromuro de viniltrifenilfosfonio. Este aceptor de Michael fue seleccionado ya que presenta la ventaja de generar "in situ" un iluro de fósforo (25) necesario, junto con el grupo acilo, para llevar a cabo una reacción de Wittig intramolecular. Todas estas operaciones están concebidas para que se lleven a cabo en el mismo matraz de reacción.

Cambiando el aceptor de Michael, es posible obtener anillos fusionados de diferentes tamaños. Por ejemplo la utilización del bromuro de ciclopropil trifenilfosfonio, produciría un anillo de seis miembros (30) fusionado al sistema ya existente. Esquema 8.

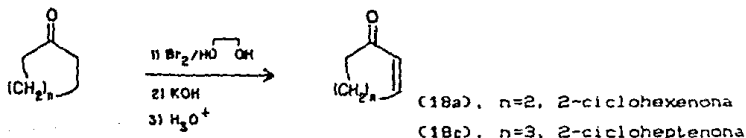


Esquema 8. Formación de sistemas cíclicos

Desde el punto de vista sintético, el modelo presenta varios atractivos: a) es un nuevo ejemplo de la utilidad de los cianocarbonatos como equivalentes sintéticos de acil carbaniones y como precursores de compuestos 1,4-dicarbonílicos, b) se podría, además, llevar a cabo, mediante éste modelo, la construcción de 3 enlaces C-C en un mismo matraz de reacción, c) dependiendo de la enona y del aceptor de Michael utilizados, se pueden obtener sistemas fusionados de diferentes tamaños.

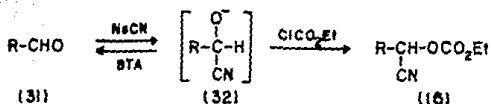
Preparación de materias primas



De las enonas a utilizar, sólo se disponía de la 3-metil-2-ciclohexenona (18b) por lo que se tuvieron que preparar la 2-ciclohexenona (18a) y la 2-cicloheptenona (18c). Ambas sustancias se prepararon mediante el mismo procedimiento²¹ que consiste en la bromación de la cetona correspondiente utilizando etilen glicol como disolvente. El tratamiento del α -bromocetal intermediario con hidróxido de potasio, seguido por hidrólisis ácida, conduce a las enonas (18) en rendimientos de 57% para la 2-ciclohexenona (18a) y de 73 % para la 2-cicloheptenona (18c).



Cianocarbonatos^{17a}

El tratamiento del aldehído (31), en cloruro de metileno como disolvente, con una solución acuosa de cianuro de sodio, en presencia de un catalizador de transferencia de fase (bromuro de tetrabutilamonio, BTA), conduce al anión de la cianhidrina (32), el cual se puede atrapar "in situ" con cloroformiato de etilo.

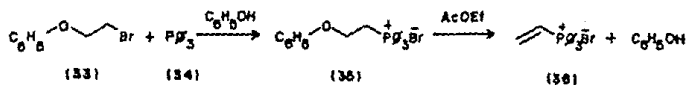


Mediante este procedimiento se prepararon los cianocarbonatos del benzaldehído (16a) (IR: 1745 cm^{-1} , RMN'H: 1.2 (t, 3H, J=8, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.2 (c, 2H, J=8, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.2 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{CN})\text{OCO}_2\text{Et}$), 7.5 (m, 5H, C_6H_5) y del furfural (16b) (IR: 1745 cm^{-1} , RMN'H: 1.3 (t, 3H, J=7, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.2 (c, 2H, J=7, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.3 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{CN})\text{OCO}_2\text{Et}$), 6.4 (m, 1H, ), 6.7 (d, 1H, ) en rendimientos del 80 y 83% respectivamente.

Preparación de los aceptores de Michael utilizados.

Al inicio del proyecto, no se disponía de los aceptores de Michael propuestos, por lo que se tuvieron que preparar en el laboratorio. Más adelante, ante los problemas que se presentaron durante su preparación, se consiguieron ambos reactivos en el mercado (Aldrich).

El reactivo de Schweizer²² (36), se preparó de acuerdo al siguiente esquema de síntesis:



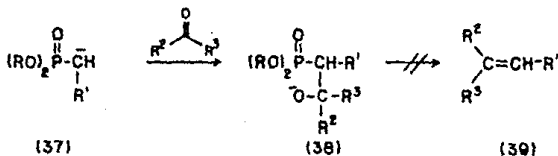
La reacción entre el β -bromofenol (33) y la trifetilfosfina (34), utilizando fenol como disolvente, produce el bromuro de

fenoxietiltrifenilfosfonio (35) en forma de un sólido blanco el cual al calentarse a reflujo por 24 horas produce el reactivo de Schweizer (36) y como subproducto fenol, que queda disuelto en el acetato de etilo.

Además de los bajos rendimientos, el método de preparación tiene muchos inconvenientes, sobre todo porque el reactivo de Schweizer (36) es extremadamente higroscópico y porque, al tratarse de una sal, su recristalización es difícil.

La caracterización del producto se llevó a cabo comparando su punto de fusión con el informado por el fabricante y comparando sus espectros de IR y RMN'H con los informados en la literatura^{23a,b,c}.

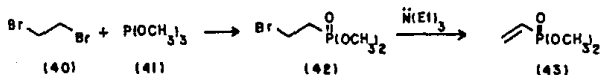
El otro aceptor de Michael preparado, que debería cumplir con las mismas características que el anterior, fue el vinilfosfonato de dimetilo (43), el cual, se supone, presenta algunas ventajas sobre el reactivo de Schweizer en reacciones de olefinación, ya que se sabe que los carbaniones de fosfonatos (37) son más nucleofílicos que los iuros de fósforo²⁴. Sin embargo, en la práctica no se obtuvieron resultados positivos al utilizar el fosfonato y la razón parece ser que es necesaria la presencia de un sustituyente que estabilice el carbanión (37) para que se pueda llevar a cabo, la formación de olefinas (39) en cantidades apreciables.



R' = grupo que no estabiliza

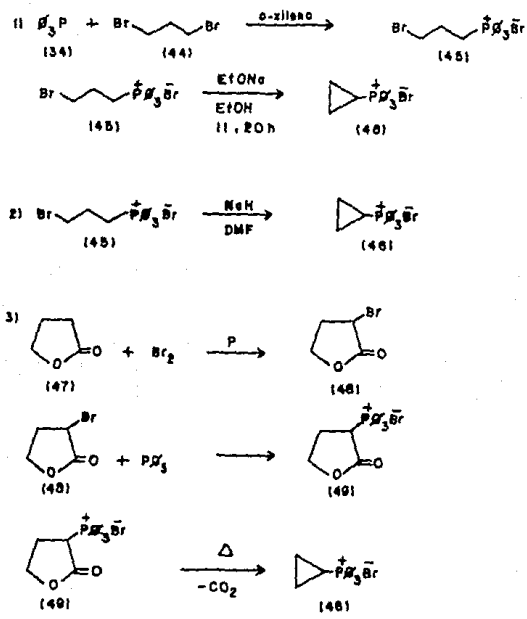
La preparación del vinilfosfonato de dimetilo (43) se llevó a cabo haciendo uso de la reacción de Arbuzov, que involucra el

tratamiento de fosfitos de trialquilo (41) con halogenuros de alquilo (40)²⁵. La preparación es sencilla y los rendimientos son adecuados. El vinilfosfonato de dimetilo (43) se obtuvo como un líquido incoloro con punto de ebullición de 70-80°C (10 mmHg) en un rendimiento de 17.34%.



Para la preparación del bromuro de ciclopropiltrifenil fosfonio (46) se ensayaron tres procedimientos diferentes para obtener este compuesto. Los dos primeros, utilizan bromuro de 3-bromopropiltrifenilfosfonio (45) como materia prima, el cual se preparó a partir de 1,3-dibromopropano (44) y trifenilfosfina (34) en excelentes rendimientos (94%). El tratamiento de (45) con etóxido de sodio²⁶ produjo (46) en rendimientos muy bajos, aunque suficientes para determinar el punto de fusión (180-187°C). Cuando (45) se trató con hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida²⁷, se obtuvo (46) en un rendimiento del 30%. (p.f., 175-185°C). Nuevamente, el problema de ambos procedimientos es la recristalización y las características altamente higroscópicas de (46).

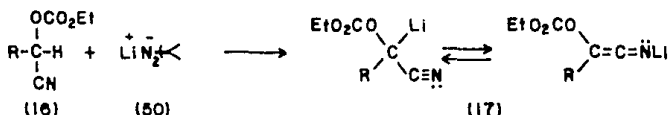
En el tercer procedimiento, (46) se preparó mediante la descomposición térmica del bromuro de 2-oxo-3-tetrahidrofuraniltrifenilfosfonio (49)²⁷ en rendimiento casi cuantitativo. La sal de la lactona, se preparó de acuerdo al procedimiento descrito por Bestmann²⁸, mediante la bromación de la γ -butirolactona (47) y la posterior reacción de la α -bromo-lactona con trifenilfosfina (34). 46 se obtuvo como un sólido blanco con punto de fusión 189-190°C, y su formación se comprobó comparando su espectro de IR con el informado en la literatura^{23b}. Esquema 9.



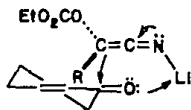
Esquema 9. Obtención de bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio.

Formación de anillos fusionados.

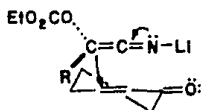
Los aniones de los cianocarbonatos (17) se formaron utilizando como base diisopropilamido de litio (LDA) (50) y en todos los casos, las adiciones se llevaron a cabo a -78°C agregando un equivalente de enona, en tetrahidrofurano, a una solución del anión de cianocarbonato.



Durante las adiciones de los aniones de los cianocarbonatos, solo se detectaron productos de adición 1,4, hecho que concuerda con lo informado por Au^{17b}. Una posible explicación fue propuesta por Stork y Maldonado^{1d} y consiste en que en un medio aprótico, se sugieren los siguientes estados de transición para las adiciones 1,2 y 1,4.



adición 1,2

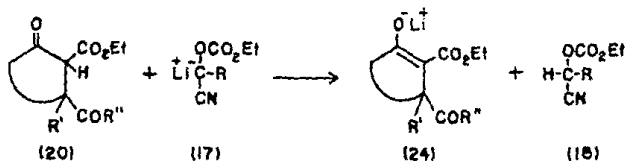


adición 1,4

Mientras más grande sea el sustituyente R del cianocarbonato, el estado de transición para la adición 1,2 estará más congestionado y se favorecerá la adición 1,4 sobre la 1,2.

En la formación del anión del cianocarbonato, se utilizaron dos equivalentes de diisopropil amido de litio para evitar obtener rendimientos demasiado bajos del β -cetoéster (20). En trabajos previos a éste^{2p}, se ha encontrado que es necesario utilizar un exceso de base debido a que una vez formado el

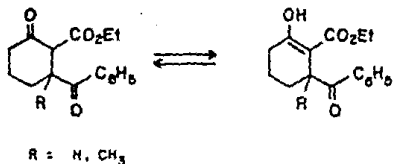
β -cetoester el átomo de hidrógeno ácido de éste, puede protonar al anión del cianocarbonato (17), disminuyendo considerablemente el rendimiento.



De esta manera, la formación de ión enolato del β -cetoester (24) está garantizada dado que se han utilizado dos equivalentes de base, sin que se protona el anión del cianocarbonato.

Los intentos por llevar a cabo la formación de anillos fusionados en el mismo matraz de reacción en que se llevaron a cabo las adiciones de los aniones de los cianocarbonatos resultaron negativos y sólo se pudieron aislar los β -cetoesteres correspondientes, los cuales se caracterizaron por espectroscopía de IR y RMN'H. Esquema 10.

Los compuestos (51) y (52) muestran un singulete en 13.2 y 13.0 ppm respectivamente y ambas señales desaparecen con D_2O . En ambos casos, la señal no integra para un hidrógeno, por lo que se concluye que los β -cetoesteres se encuentran en equilibrio con su forma enólica.



Esta aseveración se apoya en el hecho de que la señal debida al metileno del ester, no aparece como un cuarteto, como debería esperarse, sino que la señal se complica ya que el metileno del β -cetoester no es equivalente al de su forma enólica. Las señales debidas a los hidrogenos unidos al anillo aromático presentan el patrón característico de un anillo aromático unido a un grupo atrayente de electrones.

El compuesto (53) no se encuentra enolizado. No aparece la señal del hidrógeno del enol, pero sí aparece una señal doble en 4.2 ppm debida al hidrógeno ácido del β -cetoester. También aparecen señales en 7.3 y 7.8 ppm. La señal en 7.3 ppm corresponde a los hidrógenos meta y para del sistema aromático y la de 7.8 ppm a los hidrógenos de la posición orto.

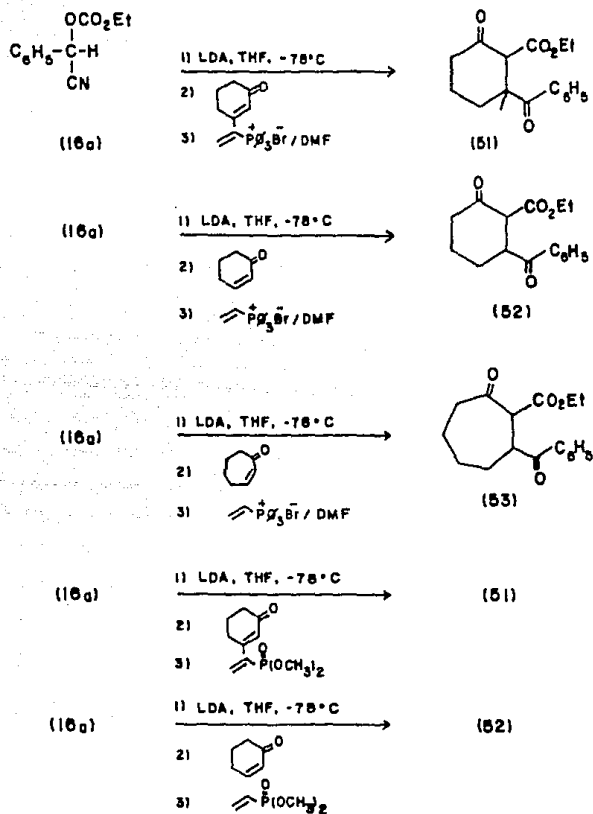
Se prepararon, además, los β -cetoesteres (54) y (55) en rendimientos de 20 y 18% respectivamente. Esquema 11. Ambos compuestos presentan un triplete alrededor de 1 ppm asignado al metilo del ester. Al igual que en los compuestos (51) y (52), la región del espectro en donde debería aparecer una señal en forma de cuarteto debida al metileno del ester, se complica, ya que los hidrógenos de las dos formas tautoméricas no son equivalentes. Aparece, también, la señal alrededor de 13 ppm, debida al protón de la forma enólica del β -cetoester. Esta señal desaparece con D₂O.

En todos los casos en que se utilizó el reactivo de Schweizer, como aceptor de Michael, además del β -cetoester correspondiente, se logró aislar trifenílfosfina como subproducto. La trifenílfosfina aislada se caracterizó por su punto de fusión (78-77°C) y comparando sus espectros de RMN'H e IR con los informados en la literatura^{23b}.

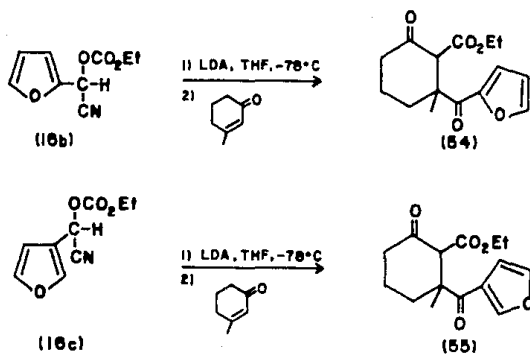
Muy probablemente, la formación de la trifenílfosfina se deba al exceso de diisopropilamido de litio utilizado. Para comprobarlo, se realizó un experimento, bajo las mismas condiciones de reacción de las adiciones y en donde solamente se

colocaron el diisopropilamido de litio y el reactivo de Schweizer disuelto en N,N-dimetilformamida. Una vez finalizado el experimento, se aisló, también, trifenilfosfina, la cual se caracterizó como se indica antes.

La primera solución propuesta al problema de la basicidad del medio, fue la utilización de otro aceptor de Michael: el vinilfosfonato de dimetilo (43). Se supone que este reactivo debería presentar ventajas sobre el reactivo de Schweizer ya que el subproducto de la reacción es un fosfato soluble en agua que se puede eliminar fácilmente al trabajar la reacción. Sin embargo, también se obtuvieron resultados negativos, tal vez por las causas expuestas en los antecedentes.



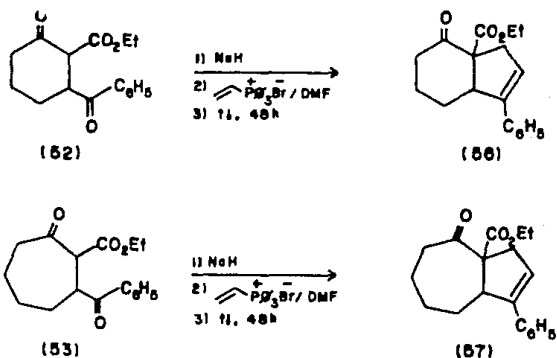
Esquema 10. Intentos de formación de anillos fusionados.



Esquema 11. Formación de β -cetoésteres.

Para evitar el problema de la basicidad del medio, se modificó el planteamiento original y en vez de llevar a cabo la formación de los anillos fusionados en una sola operación sintética, se aislaron los β -cetoesteres, se formaron sus aniones con hidruro de sodio a temperatura ambiente y se adicionó el reactivo de Schweizer disuelto en *N,N*-Dimetilformamida. Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 48 horas, se aislaron los productos de ciclización. Esquema 12.

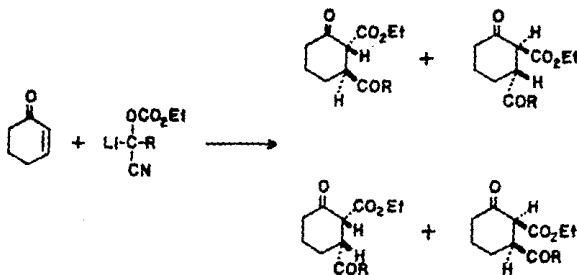
En los espectros de RMN'H de los compuestos (56) y (57) (apendice), puede observarse que la región cercana a 4 ppm se simplifica y solamente aparece el cuarteto del metileno del ester ($J=7\text{Hz}$), la presencia del protón vinílico en 5.6 ppm para (56) ($-\text{CH}=\overset{|}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$) y en 5.7 ppm para (57), así como la señal en aproximadamente 7.3 ppm característica de los sistemas aromáticos unidos a un doble enlace, fueron claves para la asignación de las estructuras correspondientes.



Esquema 12. Formación de anillos fusionados.

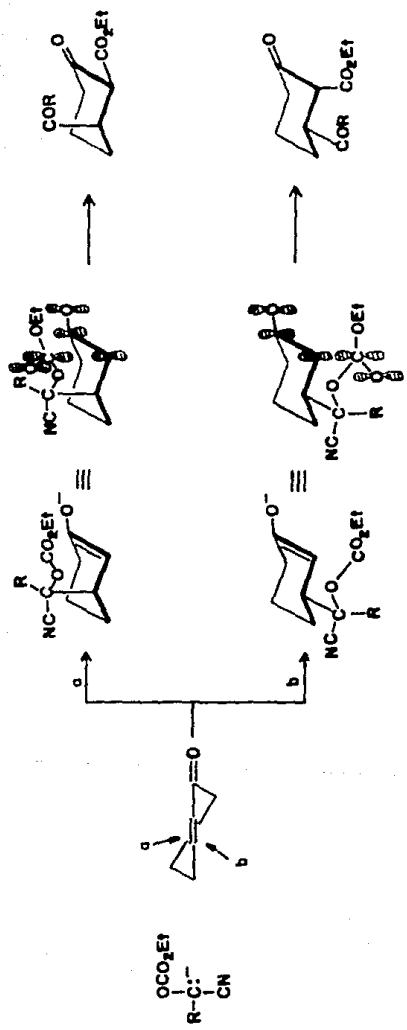
Respecto a la estereoquímica de los productos de reacción, a pesar de que no se estableció, se pueden hacer algunas consideraciones de tipo general que se ilustran para la adición del cianocarbonato del benzaldehído sobre la ciclohexenona y para la ciclización utilizando el reactivo de Schweizer.

La adición de los aniones de los cianocarbonatos sobre las enonas correspondientes, debe producir solamente un par de enantiómeros y no dos pares de diastereoisómeros dl como se pensaría. Esquemas 13 y 14.

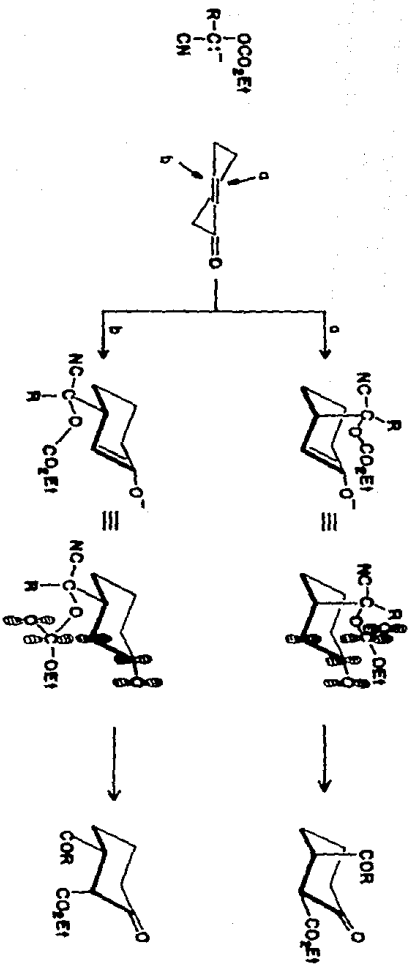


Esquema 13. Posibles diastereoisómeros

Ya sea que la adición se lleve a cabo por cualquiera de los dos lados, el ataque intramolecular del ión enolato sobre el carbonato, ocurrirá solamente si los orbitales π se encuentran en la disposición adecuada, de tal manera que en los productos ambos sustituyentes se encuentren del mismo lado de la molécula. Esquema 14.

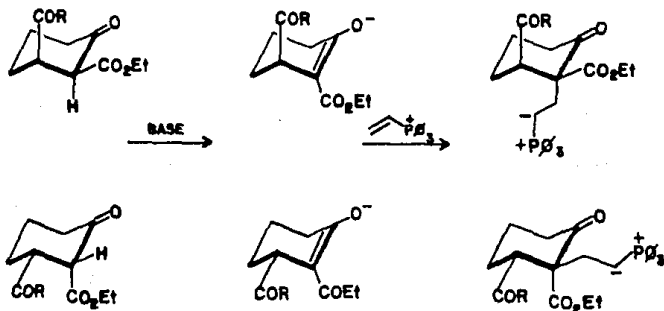


ESQUEMA 14



ESQUEMA 14

Una vez formado el ión enolato del β -cetoéster, se esperaría que la siguiente adición de Michael ocurriera por el lado menos impedido de la molécula, quedando el sustituyente acilo voluminoso y el iluro formado en lados opuestos. Esquema 15.

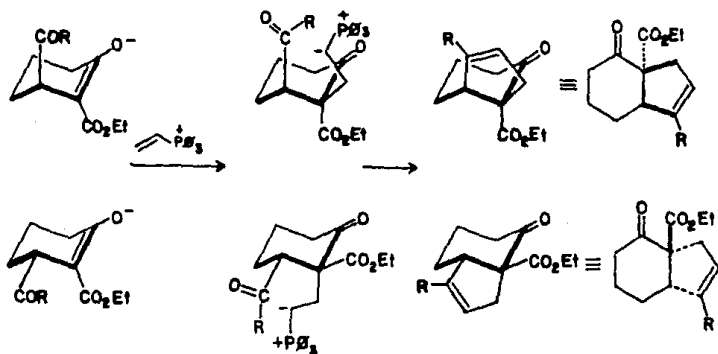


Esquema 15.

Como puede observarse en el esquema 15, el iluro de fósforo formado y el grupo carbonilo necesarios para llevar a cabo la reacción de Wittig intramolecular, se encuentran alejados uno respecto del otro. Además de éste inconveniente, si la reacción se llevara a cabo, se obtendrían anillos que presenten fusión trans, hecho no muy favorecido en sistemas de cinco miembros.

Todo parece indicar que en cada caso, el ataque del ión enolato sobre el reactivo de Schweizer se efectúa por el mismo

lado en que se encuentra el grupo acilo. De acuerdo a los modelos, ahora el iluro de fósforo y el grupo carbonilo se encuentran más cerca uno del otro y se puede llevar a cabo la ciclización con más facilidad. Esquema 18.



Esquema 18.

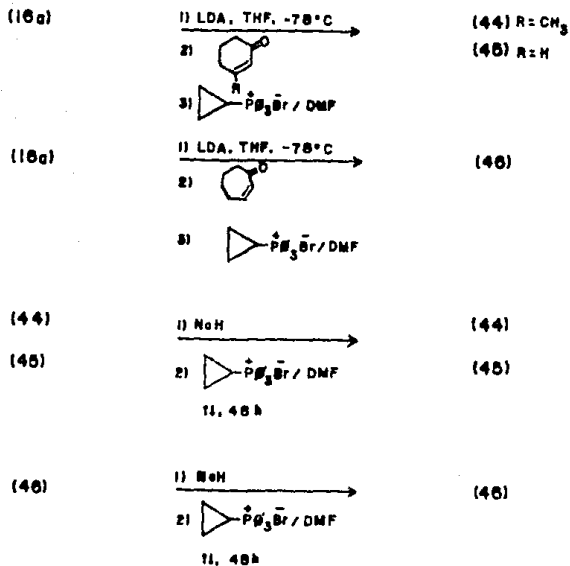
La necesidad de calentar a reflujo la mezcla de reacción para poder llevar a cabo la ciclización de Wittig intramolecular, probablemente se deba a que la cetona es poco reactiva y/o a que la estereoquímica *trans* de la fusión dificulte la ciclización.

Por lo que respecta al bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio, se llevaron a cabo experimentos en los cuales se intentó obtener los sistemas fusionados en el mismo

matraz de reacción y también experimentos en los cuales se aisló el β -cetoéster, se formó su anión con hidruro de sodio y se le adicionó una solución de la sal de fosfonio en N,N-Dimetilformamida. En todos los experimentos solo se aislaron los β -cetoésteres que fueron caracterizados por espectroscopia de IR y RMN'H. Esquema 17.

Existen proposiciones acerca de la baja reactividad del bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio en reacciones como las llevadas a cabo en este trabajo y probablemente se deba a la dificultad de llevar a cabo la apertura del anillo³⁰. Tal vez, la introducción de un grupo electroatrayente, como por ejemplo -COR, que estabilice al carbanión formado, permita que se lleve a cabo la ciclización^{31, 32}.





Esquema 17. Intentos de formación de anillos fusionados.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio según se indique. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN¹H fueron registrados en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando como disolventes CDCl_3 y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm), relativas al TMS utilizando el parametro δ . Los datos son informados como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, integración, constante de acoplamiento). Para las multiplicidades se utilizan las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete.

La pureza de los productos obtenidos se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de vidrio de 7,5 x 2,5 cm cubiertas de gel de sílice 60 GF254 Merck como adsorbente y vapores de yodo ó lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25) como reveladores.

Las purificaciones en cromatografía preparativa se hicieron empleando placas de 20 x 20 cm ó 20 x 100 cm y gel de sílice 60 GF254 Merck y para cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mallas) Merck. Las mezclas de disolventes empleados como eluyentes se indican entre parentesis junto con la proporción en la que se usaron.




De las materias primas a utilizarse, solo se disponía de la 3-metil-2-ciclohexenona y del cianocarbonato del 3-furaldehído.

Cianocarbonato del benzaldehído. (16a)

A una solución en agitación de 11.8 g de benzaldehído y 11 g de cloroformiato de etilo en 150 ml de cloruro de metileno conteniendo una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio

(BTA) a temperatura ambiente, se le adiciona lentamente una solución de 10 g de cianuro de sodio en 100 ml de agua y se agita toda la noche. La mezcla de reacción se deja en reposo durante algunos minutos para permitir la separación de las fases. La fase orgánica (inferior) se lava con solución saturada de cloruro de sodio, después se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila el disolvente en un evaporador rotatorio obteniéndose un líquido café aceitoso el cual se destila a presión reducida obteniéndose 13.31 g (80%) de un líquido aceitoso incoloro. IR (película, cm^{-1}): 1745. RMN'H: 1.2 (t, 3H, $J=8$, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.2 (c, 2H, $J=8$, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.2 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{CN})\text{OCO}_2\text{Et}$), 7.5 (m, 5H, C_6H_5).

Cianocarbonato del furfural. (16b)

Se prepara de acuerdo al procedimiento anterior utilizando 12.5 g de furfural, 11 g de cloroformiato de etilo y 10 g de cianuro de sodio. Se obtienen 12.30 g (62.9%) de un líquido ligeramente amarillo el cual aumenta la intensidad de su color al contacto con el aire. IR (película, cm^{-1}): 1745. RMN'H: 1.3 (t, 3H, $J=7$, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.2 (c, 2H, $J=7$, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.3 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{CN})\text{OCO}_2\text{Et}$), 6.4 (m, 1H, ), 6.7 (d, 1H, ), 7.5 (d, 1H, ).

2-Ciclohexenona. (18a)

A una solución en agitación de 19.2 g de ciclohexanona en 250 ml de etilen glicol, a temperatura ambiente, se le adiciona una pequeña proporción de bromo. Si la coloración impartida por el bromo permanece después de agitar la solución unos minutos, se calienta en baño maria para que se inicie la reacción. El resto del bromo (32g en total) se adiciona a una velocidad tal que siempre permanezca la coloración. Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se vierte en una suspensión en agitación de 50g de bicarbonato de sodio en 200 ml de hexano. Se continúa la agitación por algunos minutos más y después se adicionan 300 ml de

agua; se separa el hexano. se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila en un evaporador rotatorio. Se obtiene un liquido amarillo, el cual se calienta a reflujo durante 24 horas con 25g de hidróxido de sodio utilizando 100 ml de metanol como disolvente. Transcurridas las 24 horas, la mezcla de reacción se vierte en 40 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con tres porciones de hexano de 100 ml cada una. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila el hexano en un evaporador rotatorio. El residuo se agita con un volumen igual de ácido sulfúrico al 3% (v/v) por espacio de cinco minutos. El producto se extrae con tres porciones de éter de 50 ml cada una. Los extractos etéreos se lavan con solución diluida de bicarbonato de sodio y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se destila el éter en un evaporador rotatorio y el residuo se redestila a presión reducida obteniéndose 10.8 g (57% de producto puro. IR (película, cm^{-1}): 1670. RMN'H: 2.2 (m, 6H) 6.0 (d, 1H, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.0 (m, 1H, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$).

2-Cicloheptenona. (18c)

Se sigue el mismo procedimiento que para la 2-ciclohexenona partiendo de 22g de cicloheptanona, 250 ml de etilen glicol y 32 g de bromo. Se obtienen 15.7 g de producto puro. IR (película, cm^{-1}): 1655. RMN'H: 1.75 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 6.0 (m, 1H, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.5 (m, 1H, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$).

Vinil fosfonato de dimetilo. (43)

620 g de dibromo etano (282.5 ml), el cual funciona como reactivo y disolvente a la vez, y 35.5 g (35 ml) de fosfito de trimetilo, se calientan a reflujo durante cinco horas. La mezcla de reacción se destila a presión reducida colectándose dos fracciones, una que destila entre 70-100°C y otra entre 100-130°C, ambas a 20 mmHg.

La segunda fracción se agita con 11 ml de trietilamina y 30

ml de benceno, a temperatura ambiente, durante 24 horas. Se filtran los cristales de bromuro de trietilamonio formados y se destila el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se redestila a presión reducida (70-100°C, 20 mmHg), obteniéndose 7 g (17.34%) de vinilfosfonato de dimetilo. RMN'H: 3.7 (d, 6H, CH₃OP), 6.4 (m, 3H, CH₂=CH-P).

Bromuro de viniltrifenilfosfonio. (36)

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, se colocan 113.25g de fenol, 25 g de β-bromofenol y 32.75 g de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C, con agitación durante 48 horas.

La solución se enfría a temperatura ambiente y se adiciona lentamente, por medio de un embudo de adición, a un matraz que contiene 500 ml de éter anhidro. El sólido formado se filtra al vacío, se transfiere a una segunda porción de 500 ml de éter anhidro, se agita vigorosamente por 15 minutos y se filtra al vacío. El producto se lava con tres porciones de éter anhidro caliente de 50 ml cada una.

El bromuro de fenoxietiltrifenilfosfonio crudo, junto con 300 ml de acetato de etilo, se calienta a reflujo por 24 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra al vacío. El procedimiento se repite hasta que la sal filtrada funde a 188°C o más. Después de la filtración final, el producto se lava con dos porciones de acetato de etilo y dos porciones de éter anhidro de 20 ml cada una. El producto se seca en una pistola de Abderhalden a 80°C por 24 horas y se obtienen 28g (60%) de (35) to con punto de fusión de 188-190°C. El producto se caracteriza por su punto de fusión y comparando sus espectros de IR y RMN'H con los informados en la literatura^{21b,c}.

Bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio. (46)

α -Bromo- γ -butirolactona. En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de un refrigerante en posición de reflujo y un embudo de adición, se colocan 20 g de γ -butirolactona recién destilada y 2.68 g de fósforo rojo. La mezcla se agita y se enfría con un baño de hielo. Por medio del embudo se adicionan, lentamente, 39 g de bromo. La mezcla se calienta a 70°C y se adicionan, gota a gota, 39 g más de bromo. Después de la adición del bromo la mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas. Se elimina el exceso de bromo y de bromuro de hidrógeno utilizando una corriente de aire. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se adicionan, cuidadosamente y con agitación, 5 ml de agua. Una vez que termina la reacción vigorosa se adicionan 60 ml más de agua y se calienta la mezcla a reflujo por 4 horas. Se enfría la mezcla, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con dos porciones de éter de 20 ml cada una. Los extractos se juntan y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio y el producto crudo se destila a presión reducida obteniéndose 20 g (52.3%) de producto. (125-127°C, 13 mmHg).

En 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, se disuelven 26.2 g (0.1 moles) de trifenilfosfina y 16.5g (0.1 moles) de α -bromo- γ -butirolactona, recién obtenida, y la solución se calienta a reflujo por 12 horas. Después de enfriar en baño de hielo, la sal de fosfonio se filtra y se seca. Se obtiene un sólido blanco con punto de fusión de 196-197°C, el cual se piroliza colocándolo en una pistola de Abderhalden y calentándolo a presión reducida, con decalina a reflujo, durante 48 horas. El producto se obtiene en un rendimiento casi cuantitativo y se caracteriza por su punto de fusión (187-190°C) y comparando sus espectros de IR y RMN'H con los informados en la literatura^{21b,c}.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Intentos de formación de sistemas cíclicos.

Todos los experimentos se llevaron a cabo mediante el mismo procedimiento, el cual se ilustra para la preparación de (52). Para los otros compuestos, sólo se indican la proporción en que se utilizó cada reactivo, los rendimientos en que se obtuvieron los productos y los datos espectroscópicos.

2-Carboxi-3-benzil-ciclohexanona. (52)

En un matraz de dos bocas, de 50 ml de capacidad, provisto de un refrigerante y de un septum, se colocan 0.463 g de diisopropilamina y el aire es reemplazado por nitrógeno seco. Por medio de una jeringa, se adicionan 8 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría el matraz en un baño de hielo. Se adicionan, gota a gota, 3.61 ml de una solución de n-butil litio en hexano (0.102 g/ml) y se agita la solución por 10 minutos. Se enfría a -78°C y se agita, a ésta temperatura, por 15 minutos más. Se adiciona, gota a gota, una solución de 0.469 g del cianocarbonato del benzaldehído en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro y 2 ml de hexametilfosforamida (HMPA) y se continúa la agitación por 15 minutos más. Después se adicionan, gota a gota, 0.200 g de 2-ciclohexenona disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro; terminada la adición, la mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos y después se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se adicionan, entonces, 1.536 g de la sal de fosfonio, disueltos en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas.

La reacción se termina adicionando solución saturada de cloruro de amonio en agua y el producto se extrae con dos porciones de éter de 20 ml cada una; se secan los extractos etéreos con sulfato de sodio anhidro y se destila el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 90:10) obteniéndose 0.250 g (42.3%) de un líquido amarillo que corresponde al β -cetoéster (52). IR

(película, cm^{-1}): 1685, 1740; RMN'H: 1.1 (t, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.1 (m, 6H), 4.1 (m, 3H), 7.4 (m, 3H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.9 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$), 13.0 (s, 1H, forma enólica del β -cetoéster. Desaparece con D_2O).

2-Carboxi-3-benzoil-3-metil-ciclohexanona. (51)

Diisopropilamina, 0.082 g/10 ml THF; n-butil litio, 4.95 ml; cianocarbonato del benzaldehído, 0.75 g; HMPA, 2 ml; 3-metil-2-ciclohexanona, 0.312 g; reactivo de Schweizer, 0.55 g/2 ml de DMF. Se obtienen 0.545 g de **44** (66%). IR (película, cm^{-1}): 1640, 1680, 1740. RMN'H: 0.9 (t, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.8 (m, 7H), 2.2 (m, 2H), 3.8 (m, 2H, $J = 12$), 7.3 (m, 3H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.8 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$), 13.2 (s, 1H, forma enólica del β cetoéster. Desaparece con D_2O).

2-Carboxi-3-benzoil-cicloheptanona. (53)

Diisopropilamina, 1.10 g/20 ml THF; n-butil litio, 8.66 ml; cianocarbonato del benzaldehído, 1.023 g; HMPA, 2 ml; 2-cicloheptanona, 0.500 g. Se obtienen 0.390 g de producto (30%). IR (película, cm^{-1}): 1690, 1720, 1740. RMN'H: 1.1 (t, 3H, $J=7.5$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.3-2.0 (m, 6H), 2.5 (m, 2H, $J = 7.5$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.0 (c, 2H, $J = 7.5$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.2 (d, 1H, $-\text{COOEt}$), 7.3 (m, 3H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.8 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$).

2-Carboxi-3(2-furoil)-3-metil-ciclohexanona. (54)

Diisopropilamina, 1.11g/10 ml de THF; n-butil litio, 6.9 ml; cianocarbonato del 2-furaldehído, 2.04 g; HMPA, 1 ml; 3-metil-2-ciclohexanona, 0.200 g. Se obtienen 0.630 g de producto (20%). IR (película, cm^{-1}): 1670, 1760. RMN'H: 1.0 (t, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 4.1 (c, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 13.1(s) y 12.7(s), ambas señales integran para 1H y desaparecen con D_2O .

2-Carboxi-3-(3-furoil)-3-metilciclohexanona. (55)

Diisopropilamina, 0.440 g/10 ml THF; n-butil litio, 2.74 ml; cianocarbonato del 3-furaldehído, 0.425 g; HMPA, 2 ml; 3-metil-2-ciclohexenona, 0.200 g. Se obtienen 0.090 g de producto (18%). IR (película, cm^{-1}): 1670, 1760. RMN¹H: 1.0 (t, 3H, J=7.5, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.1-2.0 (m, 4H), 1.4 (s, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 2.4 (m, 2H), 3.9 (c, 2H, J=7.5, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.55 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 12.75 (s, 1H, forma enólica del β -cetoéster. Desaparece con D_2O).

Formación de sistemas cíclicos.

1-Carboxi-7-fenil-biciclo[4.3.0]-7-NONENO. (56)

En un matraz de dos bocas de 50 ml de capacidad, provisto de un refrigerante y un septum, se colocan 0.043 g de hidruro de sodio (suspensión al 60% y 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. El matraz se enfría en un baño de hielo y por medio de una jeringa se adicionan 0.246 g de (52) disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de 10 minutos se adicionan 0.365 g de bromuro de viniltrifenilfosfonio disueltos en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas. La reacción se termina adicionando agua y el producto se extrae con dos porciones de éter de 15 ml cada una. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto se purifica por cromatografía en capa fina (Hexano/AcOEt, 90:10) obteniéndose 0.165 g (64% de un líquido amarillo viscoso. IR (película, cm^{-1}): 3050, 1720, 1600, 1440, 1240, 750, 690. RMN¹H: 1.3 (t, 3H, J=7.5, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.0-3.1 (m, 11H), 4.2 (c, 2H, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.7 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.3 (s, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$).

1-Carboxi-8-fenil-biciclo[5.3.0]-8-DECENO. (57)

Se prepara mediante el mismo procedimiento que (56). Se

utilizan 0.07 g de hidruro de sodio (suspensión al 50%), 0.345 g de (53) y 0.500 g de reactivo de Schweizer disueltos en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 0.292 g de un líquido amarillo viscoso (80.5%). IR (película, cm^{-1}): 1710, 1600, 1460, 1270, 700. RMN¹H: 1.3 (t, 3H, $J=7.5$, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.4-3.6 (m, 11H), 4.2 (c, 2H, $J=7.5$, $-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.7 (dd, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.3 (m, 5H, C_6H_5).

6. CONCLUSIONES.

1. Se presenta un modelo para la construcción de sistemas cíclicos, el cual consiste en la adición de aniones de cianocarbonatos, sobre enonas, seguida de una adición del enolato resultante sobre el bromuro de viniltrifenilfosfonio y de una reacción de Wittig intramolecular que conduce al producto de ciclización final.
2. Los productos de ciclización se obtuvieron en dos pasos y no en una sola operación sintética, como se pensó originalmente; primero se adicionaron los aniones de los cianocarbonatos sobre las enonas para producir β -cetoesteres, después, se generaron los enolatos de los β -cetoesteres y se hicieron reaccionar con bromuro de viniltrifenilfosfonio para dar los productos de ciclización correspondientes. El modelo presenta varios atractivos ya que con aceptores diferentes a los utilizados, se podrían obtener carbociclos altamente funcionalizados potencialmente útiles en la síntesis de compuestos más elaborados.
3. La caracterización de los β -cetoesteres obtenidos y de los productos de ciclización se llevo a cabo por espectroscopia de IR y RMN'H.
4. Los rendimientos obtenidos tanto para la formación de β -cetoesteres, como para la formación de carbociclos, son aceptables y susceptibles de ser optimizados.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

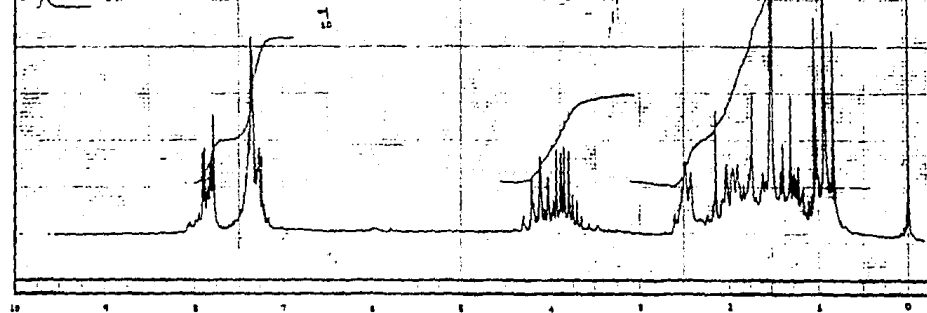
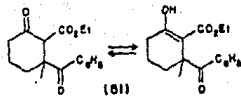
1. Kocovsky, P., Turecek, F. and Hajicek, J., *Synthesis of Natural Products. Problems of Stereoselectivity. Vol. I.* CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1986.
2. (a) Kioetzel, M.C., *Org. React.* **4**, 1 (1948).
(b) Holmes, H.L., *Ibid.* **60** (1948).
(c) Butz, L.W., *Op. cit.* **5**, 136 (1949).
3. (a) Bergmann, E.D., *Org. React.* **10**, 179 (1959).
(b) House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*
W.A. Benjamin Inc. N.Y. 1972, pp 606-653.
(c) Jung, M., *Tetrahedron*, **32**, 3-31 (1976).
4. Posner, G., *Tetrahedron Lett.* **27**, 659-662 (1986).
5. Posner, G., *Tetrahedron Lett.* **27**, 663-666 (1986).
6. Schweizer, E., *J. Org. Chem.* **30**, 2082-2083 (1965).
7. Arseniyadis, S., *Org. React.* **31**, (1984).
8. Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 639-649 (1969).
9. Fuhrhop, J. and Penzlin, G., *Organic Synthesis.*
Verlag Chemie GmbH. Federal Republic of Germany. 1986.
10. Stork, G. and Maldonado, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5286-5287 (1971).
11. Hunig, *Chem. Ber.*, **112**, 2062 (1979).
12. Aufderhaar, E., *J. Chem. Soc. (C)*, 2175 (1971)
13. Klair, A. and Balderman, D., *Synthesis*, 358 (1973).
14. Sims, H., Parseghian, H. and Benneville, P., *J. Org. Chem.* **23**, 724 (1958).
15. Albright, *Tetrahedron*, **39**, 3207 (1983).
16. Stork, G. and Maldonado, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5272-5274 (1974).
17. (a) Au, A., *Synth. Commun.*, **14**, 743-748 (1984).
(b) Au, A., *Synth. Commun.*, **14**, 749-753 (1984).

18. Torres, D.H. y Maldonado, G.L., XX Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada. Tlaxcala, Tlax., Agosto 1985. rev. Soc. Quim. Mex. 29, 215 (1985). Resumen 59.
19. Mendez, S.J. y Maldonado, G.L., XXII Congreso mexicano de Química Pura y Aplicada. Veracruz, Ver., Septiembre 1987. Rev. Soc. Quim. Mex., 31, 179 (1987). Resumen 249.
20. Torres, D.H. y Maldonado G.L., XXIV Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada. Queretaro, Qro., Septiembre-Octubre 1988. Rev. Soc. Quim. Mex., 32.(1988). Resumen 129.
21. Garbisch, J. Org. Chem. 30, 2109 (1965).
22. Schweizer, E. and Bach, R., Org. Syn. Coll. 5, 1145-1149 (1973).
23. a) Fieser and Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" Wiley, New York, 1, 1274 (1967).
 b) The "Aldrich Library of Infrared Spectra". 3d Ed. Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis. (1981).
 c) The "Aldrich Library of NMR'H. 2 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis.
24. Thomas, R., Chem. Rev. 74, 87-89 (1974).
25. Callot, B., Can. J. Chem. 48, 3385-3387 (1970).
26. Utimoto, K., Tetrahedron, 29, 1169-1171 (1973).
27. Schweizer, E., J. Org. Chem. 33, 336-339 (1968).
28. Bestmann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 4 957 (1975).
29. Maldonado, L., Comunicación personal.
30. Schweizer, E., J. Org. Chem., 36, 4028 (1971).
31. Fuchs, P.L., J. Am. Chem. Soc., 96, 1607-1609 (1974).
32. Marino, J.P. and Ferro, P., J. Org. Chem., 46, 1828-1832 (1981).

8. APENDICE

4000Hz	1000	3000	2000	1000	0
2000	500	1500	1500	500	0
1000	250	750	500	250	0
800	200	600	400	200	0
600	150	450	300	150	0

+D₂O



10 cm
1 cm
1 mm
1/10 mm
1/100 mm

10 cm

1 cm

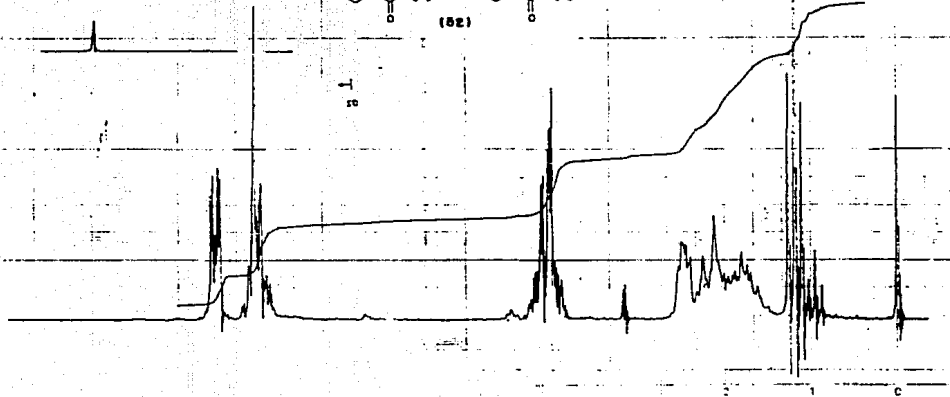
1 mm

1/10 mm

1/100 mm

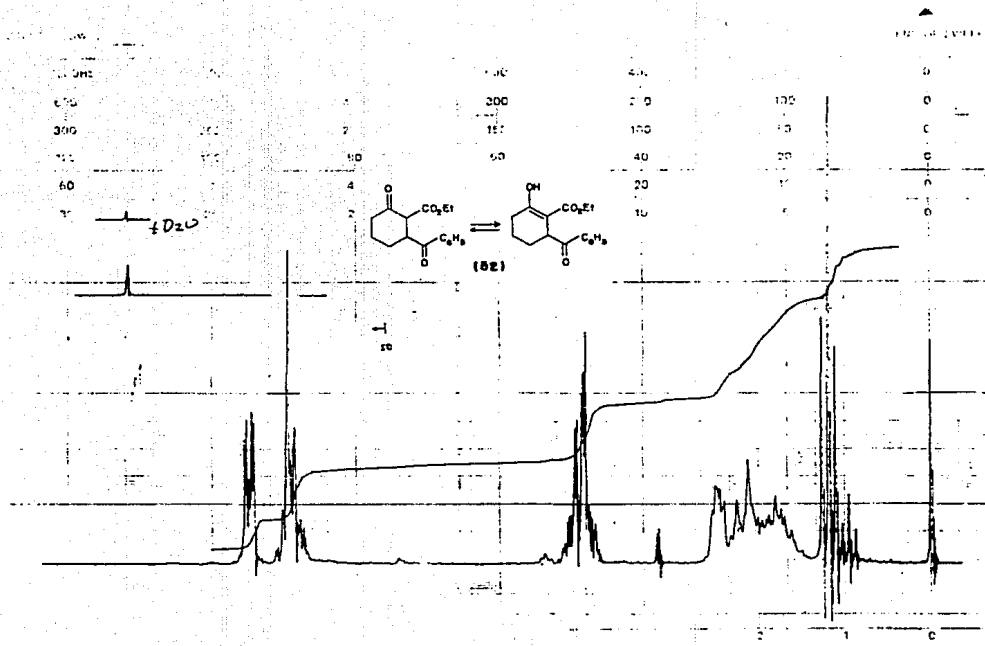
1/1000 mm

+ D₂O



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

10 cm 6.50
 1 cm 300
 1 mm 3000
 1 mm 60
 1 cm 10



300
 150
 50
 20
 10

4.0
 2.0
 1.0
 0.5
 0.25
 0.125

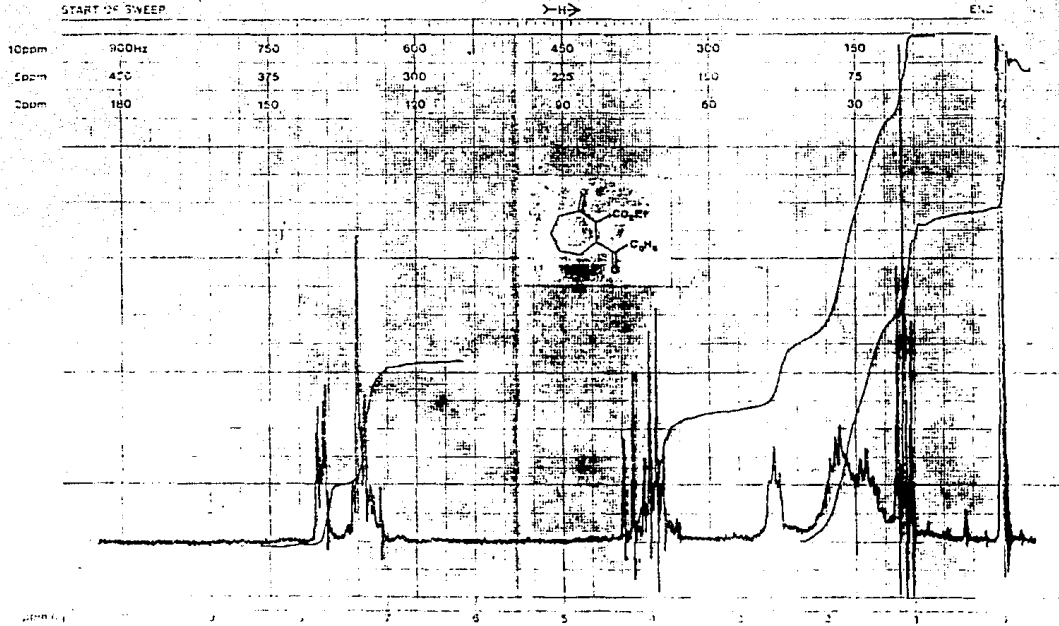
100
 50
 20
 10
 5

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



varian instrument division

salo alio, california

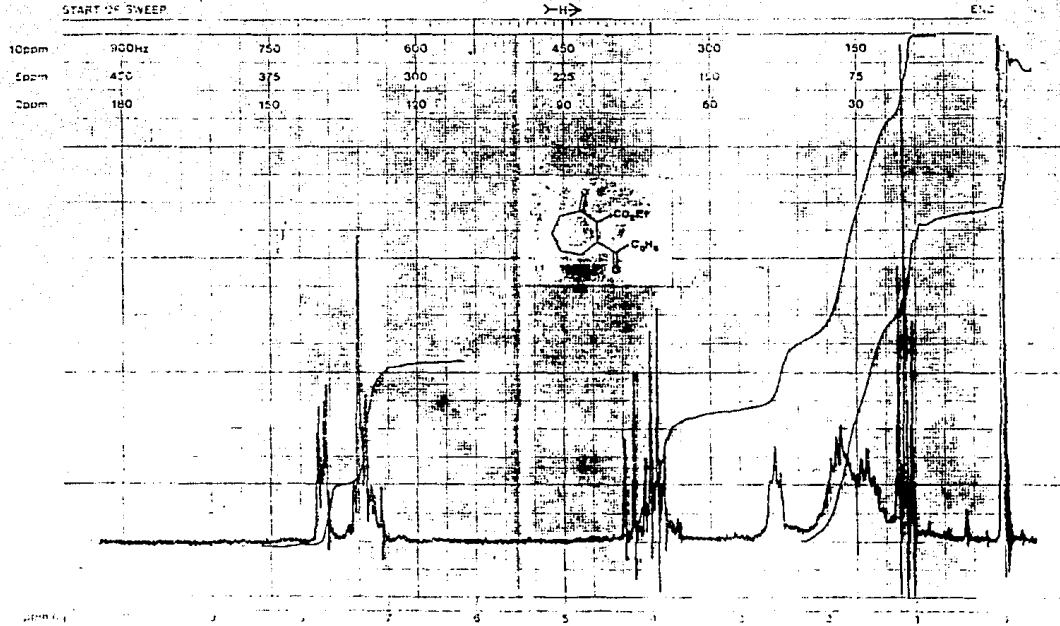


EA: 350 00 MHz NMR SPECTROMETER

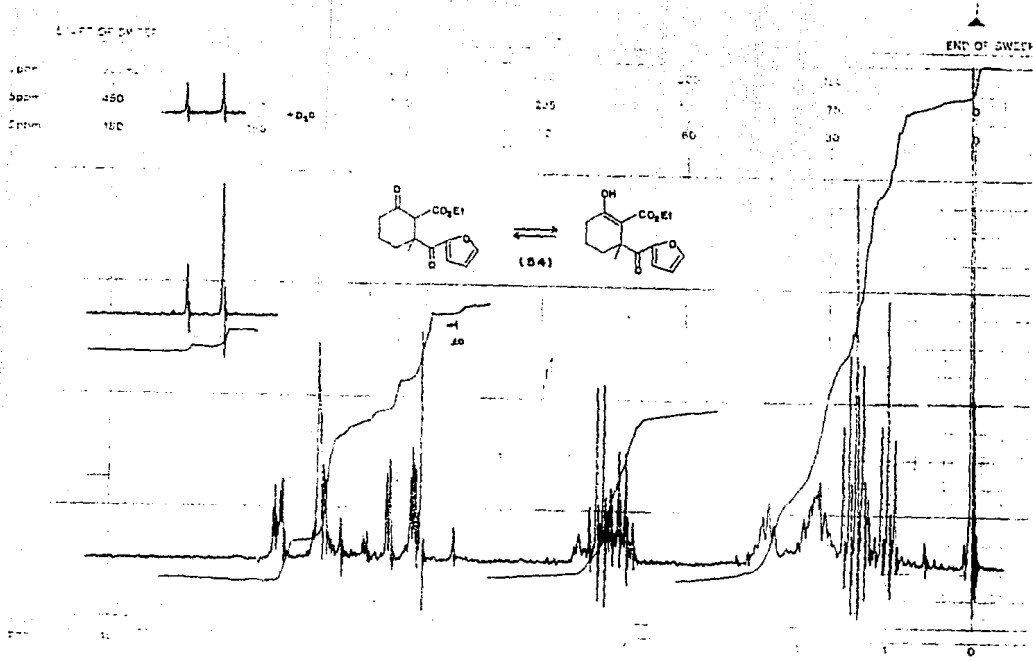


varian instrument division

salo alio, california

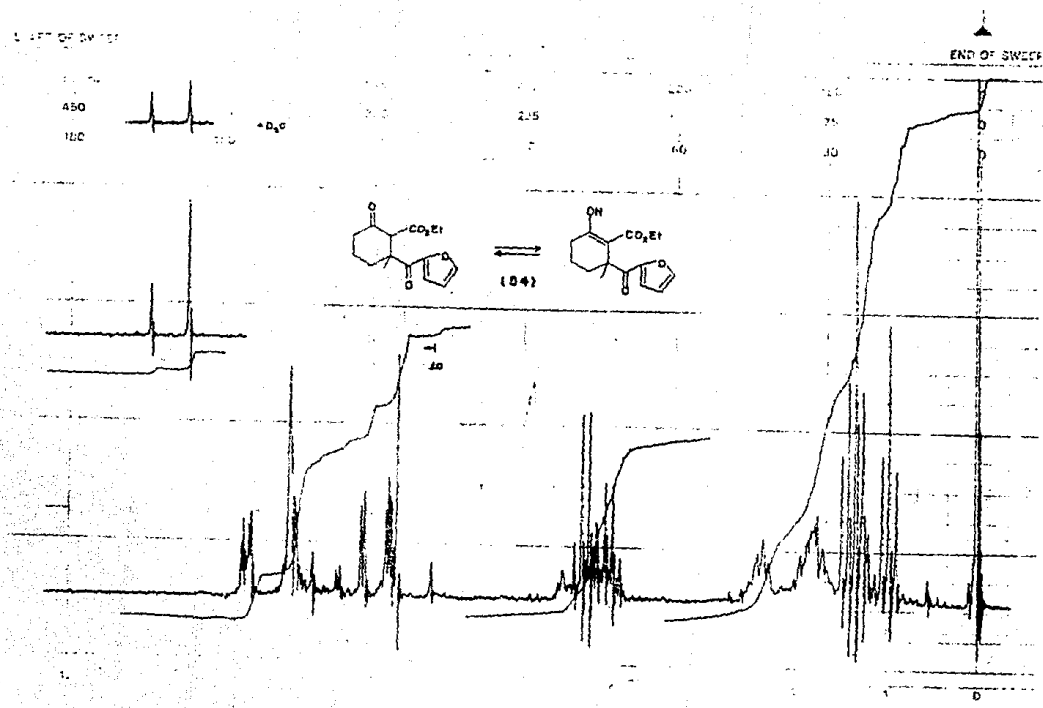
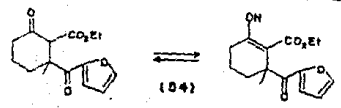
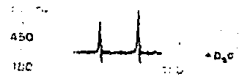


EA: 350 00 MHz NMR SPECTROMETER

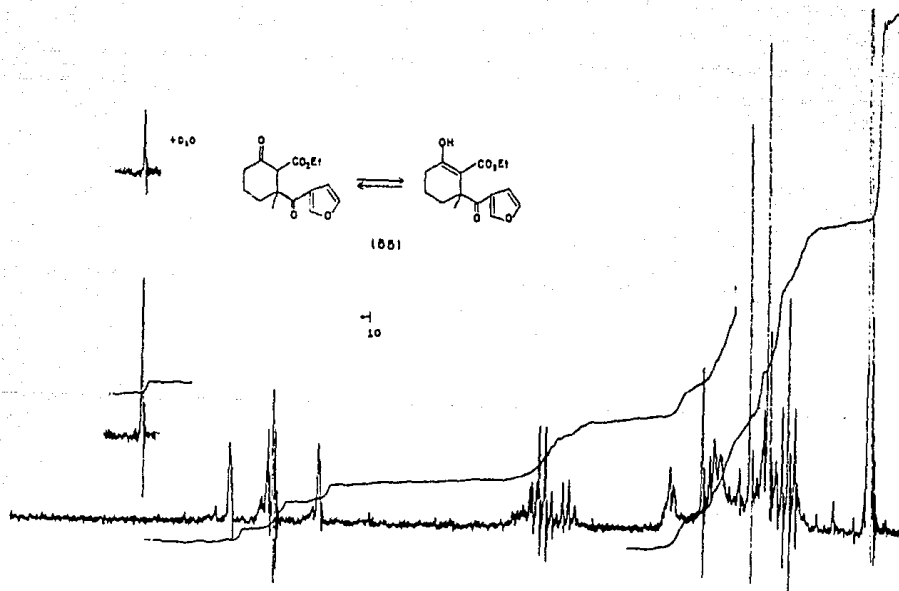


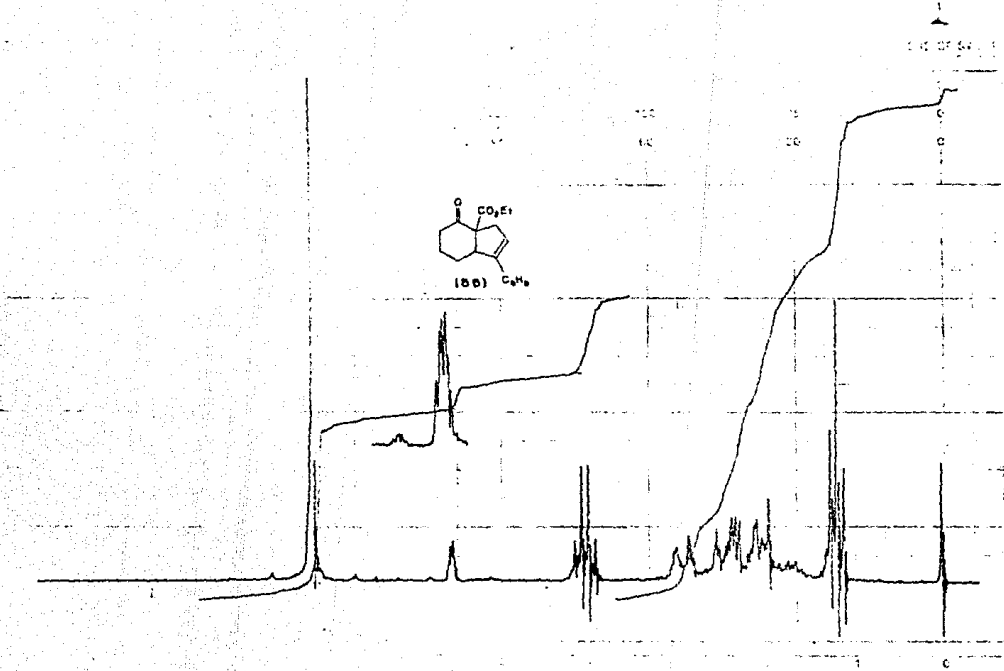
LEFT OF CENTER

Scale
 500m
 100m



END OF SWEEP





EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

STANDARD SPECTRA

Conc.	10	100	1000	10000
Temp.	470	100	100	100
2pump	100	100	100	100

