



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

" ANALOGOS DE ANASTREFINA "

T E S I S

Que para obtener el Grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)**

Presenta:

Q. VICTOR OSWALDO NAVA SALGADO





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

	pg
Introducción .	I
1. Antecedentes .	1
1.1 Síntesis de anastrefina y epianastrefina .	1
1.2 Adición de reactivos organocobre a cetonas α, β insaturadas y captura del enolato .	2
1.3 Estereoquímica de la reducción de cetonas .	5
1.3.1 Con hidruros complejos de metales alcalinos .	5
1.3.2 Con reactivos organometálicos .	8
2. Discusión y Resultados .	15
2.1 Materias primas .	16
2.2 Adición de ---MgBr/CuI a cetonas insaturadas y captura de los enolatos con $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.	17
2.3 Reacciones de adición de hidruro .	23
2.3.1 Reacción de adición de NaBH_4 .	23
2.3.2 Reacción de adición de LiAlH_4 .	29
2.4 Reacciones con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$.	30
2.5 Reacción con CH_3Li .	34
3. Parte experimental .	36
4. Resumen y Conclusiones .	50
5. Bibliografía .	52
6. Espectros .	54

INTRODUCCION

Anastrefina y epianastrefina , son componentes de la feromona de la mosca mexicana de la fruta . Su aislamiento e identificación se deben a Nation y Battiste¹ . La primera síntesis de estos compuestos también fue descrita por Battiste².

En este trabajo se estudió la posibilidad de obtener las trans γ -butirolactonas anastrefina, epianastrefina y algunos análogos , mediante el estudio de una ruta sintética corta constituida por la adición del grupo vinilo a 2-ciclohexenonas con la posterior captura del enolato resultante con yodoacetato de etilo , seguido de la adición de hidruro o de metilo a los grupos cetónicos y la lactonización de los alcoholes resultantes de la reacción anterior .

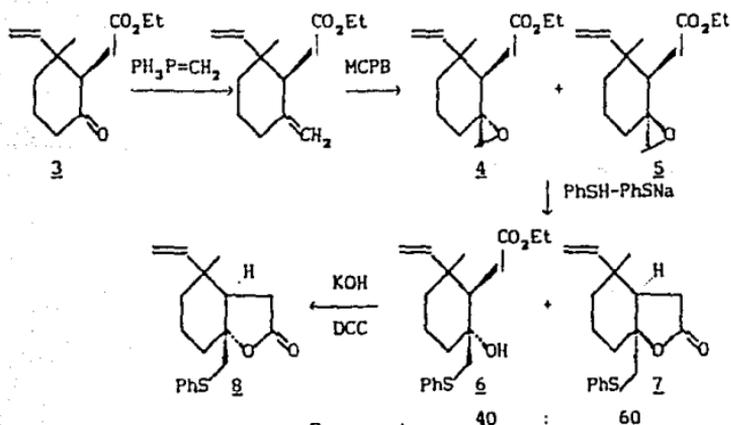
Se aplicó la ruta sintética a la 2-ciclohexenona y a la 3-metil-2-ciclohexenona y se obtuvieron 6 análogos de la anastrefina cuya actividad biológica se podrá probar .

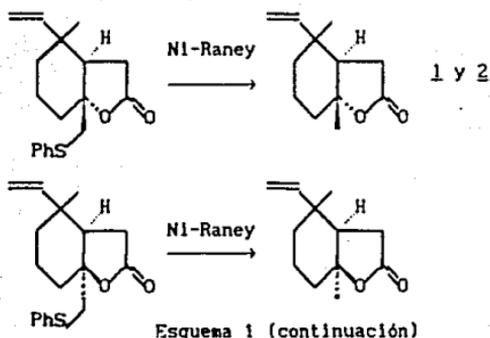
No se logró inducir la adición de metilo a la posición axial por lo que no se obtuvieron las lactonas naturales .

1. ANTECEDENTES

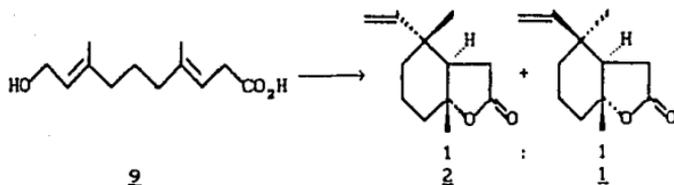
1.1 Síntesis de Anastrefina y eplanastrefina

Solo existen en la literatura dos síntesis de anastrefina 1 y eplanastrefina 2. La primera fue descrita por Battiste² (ver esquema 1) por tratamiento de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 3 con metileno trifenil fosforano y posteriormente con ácido meta cloro perbenzoico para obtener la mezcla de trans 4 y cis-espiro oxiranos 5. La apertura del epóxido con PhSH-PhSNa produjo el trans-hidroxi-éster 6 para el caso del trans-espiro oxirano y la lactona cis 7 para el caso del cis-espiro oxirano. La hidrólisis del trans-hidroxiéster y ciclización con DCC del hidroxiácido intermediario dio entonces la lactona trans 8. Finalmente el tratamiento con Ni-Raney produjo las lactonas deseadas 1 y 2 con un rendimiento de 12 % a partir de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 3.





Saito³ y colaboradores describieron una segunda síntesis estereoespecífica para las trans-lactonas anastrefina **1** y eplanastrefina **2**, tratando el ácido 10-hidroxi-1,4,8-dimetil-*E,E*-3,8-decadienoico **2** con éterato de trifluoruro de boro en un 67 % de rendimiento (Esquema 2).



1.2 Adición 1-4 de reactivos Organocobre y captura del enolato .

Los reactivos organocobre presentan una marcada regioselectividad hacia la adición 1,4 a enonas, lo que los hace reactivos muy eficientes para la alquilación en posición β al grupo carbonilo^{4,5}

La adición conjugada del reactivo organocobre produce un anión enolato que generalmente se protona y produce el correspondiente derivado carbonílico sustituido en β , pero debido al carácter nucleofílico que presenta el enolato, se puede atrapar "in situ" con una gran cantidad de reactivos electrofílicos⁵. El enolato puede captularse mediante alquilación en el carbono ó en el oxígeno, dependiendo principalmente del reactivo con el que se atrapa⁵. Cuando se presenta la C alquilación del enolato se produce una cetona α sustituida, por lo que este método de adición conjugada y atrapamiento del enolato intermediario produce cetonas disustituidas en las posiciones α y β a partir de compuestos carbonílicos α,β insaturados, lo que lo hace muy útil en síntesis.

De acuerdo con Taylor⁵ los reactivos organocobre pueden ser:

-Reactivos Organomagnesianos Catalizados con Cobre R-Hg-X/Cu⁺

-Reactivos Organocobre Estequiométricos

R-Cu

R-Cu·MX

R-Cu·L

R-Cu·BF₃

Homocupratos

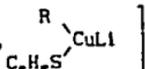
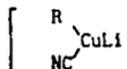
R₂CuM

(R₂CuL1)

Homocupratos Mixtos R¹R²CuM (nC₃H₇-C=C-CuL1)

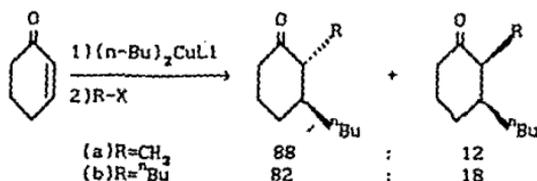
R

Heterocupratos



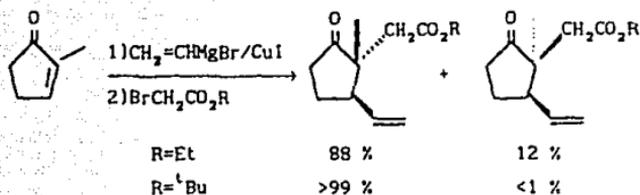
Cupratos de Orden superior R_nCu_nM_n (R₅Cu₃L₁₂, R₂Cu(CN)L₁₂)

Se ha observado que tanto la reacción de adición de organocupratos, como la reacción de captura del enolato, presentan gran estereoselectividad, principalmente en cetonas cíclicas α,β insaturadas, debido al efecto estérico que pueden presentar los sustituyentes de los sustratos y/o de los intermediarios, siendo los diastereoisómeros trans los más favorecidos. Por ejemplo la reacción de 2-ciclohexenona con dibutilcuprato de litio y posteriormente con haluros de alquilo produce una mezcla diastereoisomérica con una relación trans:cis de 88:12 cuando el grupo alquilo es metilo (a) y de 82:18 cuando el grupo alquilo es n-butilo (b) (Esquema 3).



Esquema 3

El efecto del volumen del reactivo atrapante también es un factor que influye en la estereoquímica de la reacción; por ejemplo la reacción de 2-metil-2-ciclopentenona con bromuro de vinil magnesio catalizada con CuI y la posterior captura del enolato con bromoacetato de etilo, produce una mezcla diastereoisomérica con una relación trans:cis de 88:12 y cuando la reacción se hace con bromoacetato de terbutilo se obtiene el diastereoisómero trans en un porcentaje mayor al 99 % ¹² (Esquema 4).



Esquema 4

Otro factor que influye en la estereoquímica de la reacción es el efecto electrónico tal como se observa con los diastereoisómeros de 3-aril-2-alkil- ciclo-pentenonas las cuales producen adición cis predominantemente en donde se propone una coordinación metal-areno para explicar este comportamiento poco común⁹.

Las mezclas diastereoisoméricas generalmente se pueden desplazar a los trans-diastereoisómeros termodinámicamente más estables con un tratamiento básico^{8,9}.

1.3 ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION DE CETONAS

1.3.1 Con hidruros complejos de metales alcalinos .

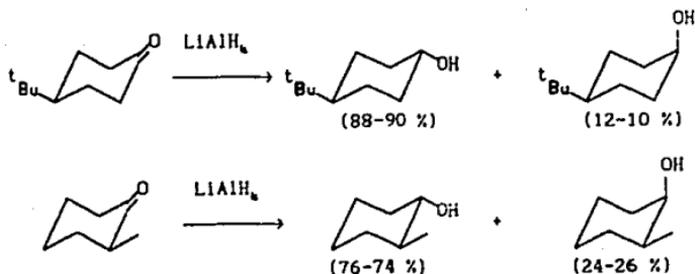
La reducción de ciclohexanonas con hidruros complejos de metales alcalinos es uno de los métodos más comunes de preparación de ciclohexanoles . Los agentes reductores más usados son el hidruro de Litio y Aluminio y el borohidruro de sodio .

La reducción de cetonas con hidruros complejos depende en forma muy marcada de la estructura y de los sustituyentes

que se encuentran en la cetona . De acuerdo con Eliel¹⁰ y Marshall¹¹ son dos los factores que más influyen : a) *control de desarrollo del producto* , en donde la estereoquímica del producto está determinada por la estabilidad del producto , siendo los alcoholes ecuatoriales los isómeros más estables y los alcoholes axiales los menos estables . b) *control estérico de aproximación* , en donde predominan los efectos estéricos de los sustituyentes : en primera instancia los que se encuentran en las posiciones axiales en los carbonos 3 y 5 , así como también los sustituyentes axiales en los carbonos 2 y 6 y por último el volumen del agente reductor , son los que determinan la estereoquímica de la reducción^{12,13,14,15} .

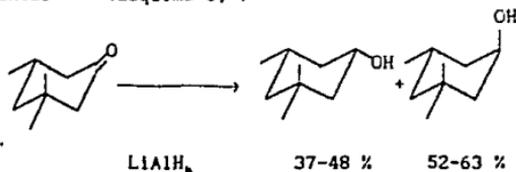
Estos efectos se observan en la reducción de la siguiente serie de cetonas con diferentes agentes reductores :

La reducción de la 4-t-Butilciclohexanona y de la 2-metil-ciclohexanona sigue un *control de desarrollo del producto* ambas cetonas no presentan sustituyentes en posición 6 con la estereoquímica adecuadas para ejercer impedimento estérico . El alcohol ecuatorial es por lo tanto el producto principal^{15,16} (Esquema 5).



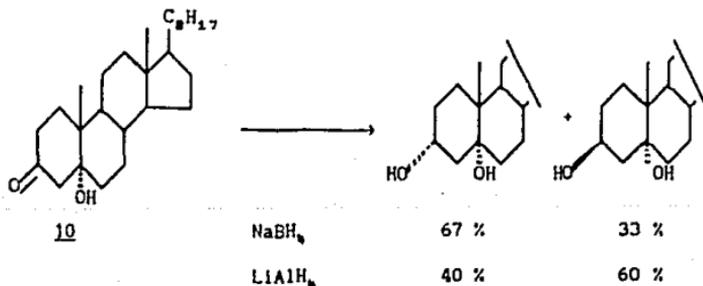
Esquema 5

En el caso de la reducción de la 3,3,5-trimetil-ciclohexanona la estereoquímica de la reacción sigue un control *estérico de aproximación*, por el sustituyente axial en 3 que hace que se obtenga una proporción importante del alcohol axial^{12,13} (Esquema 6).



Esquema 6

También se ha observado que los sustituyentes polares cercanos afectan la estereoquímica de la reducción en ciclohexanonas como es el caso de la reducción de la 5 α -hidroxil-3-colestanona 10, en donde la estereoquímica de la adición se explica por un estado de transición en el que interviene el grupo OH dirigiendo la reducción¹⁷ (Esquema 7).



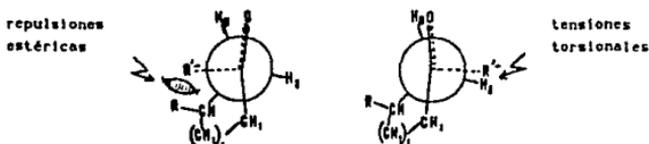
Esquema 7

1.3.2 Con reactivos organometálicos

La reacción de cetonas con reactivos organometálicos (organoalcalinos, organomagnesianos, organoaluminicos) es uno de los métodos más comunes para preparar alcoholes terciarios.

La estereoquímica de estas adiciones para el caso de cetonas acíclicas, sigue la regla de *Control Estérico de la Inducción Asimétrica* con base en el tamaño de los sustituyentes de las posiciones α y β principalmente^{18,19}.

Para el caso de cetonas cíclicas la estereoquímica está determinada por dos factores^{20,21,22}: la *interacción estérica* y la *tensión torsional del grupo entrante con los sustituyentes axiales en posición α al grupo cetónico* (Esquema 8).



Esquema 8

Repulsiones estéricas y tensiones torsionales del nucleófilo con los los sustituyentes.

Con reactivos organolitados.

En la adición de reactivos organolitados a cetonas cíclicas la *interacción estérica* es el factor determinante de la estereoquímica del producto.

La siguiente tabla tomada del trabajo de Luderer²³ muestra una

serie de cetonas que en la reacción con fenil litio producen principalmente el diastereoisómero que se obtiene cuando el control de la reacción es la *interacción estérica*.

Reacciones de PhLi con ciclohexanonas²³.

cetona	% alcohol axial	% alcohol ecuatorial
2-metil-ciclohexanona	88	12
3-metil-ciclohexanona	44	56
4-metil-ciclohexanona	53	47

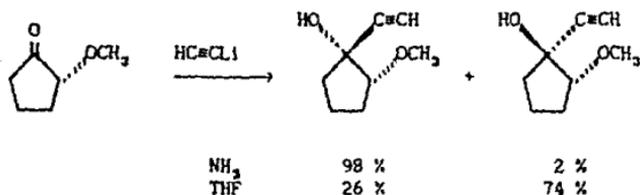
Puede verse que el producto que se obtiene de la 2- y de la 4-metil-ciclohexanona es principalmente el alcohol axial, mientras que la 3-metil-ciclohexanona produce el alcohol ecuatorial. Por otro lado la reacción de 3,3,5-trimetil-ciclohexanona con CH_3Li produce el alcohol axial en un 100²⁴%. Del análisis de los modelos se deduce el control de la reacción.

Ashby²⁴, por otro lado, describió en su revisión las reacciones de algunas cetonas con acetiluro de litio y demostró que la adición de este nucleófilo, con menor impedimento estérico debido a la linealidad del grupo, ocasiona que también las *tensiones torsionales* dirijan la estereoquímica de la adición y no únicamente los *factores estéricos*, obteniéndose principalmente el alcohol ecuatorial.

Reacción de $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ con ciclohexanonas:

Cetona	% alcohol axial	% alcohol ecuatorial
2-metil-ciclohexanona	42-45	55-58
3-metil-ciclohexanona	18	82

La reacción de $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ con 2-metoxi-ciclopentenona muestra que los reactivos organolitados son también sensibles a los efectos electrónicos²⁴. Cuando la reacción se hace en amoníaco líquido se lleva a cabo la disociación completa del $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ y la carga negativa del acetiluro genera una repulsión con el grupo $-\text{O}-\text{CH}_3$ favoreciendo el ataque trans al sustituyente, cuando la reacción se lleva cabo en THF el $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ no se disocia y los efectos electrónicos ya no son los que dirigen la estereoquímica de la adición (Esquema 9).



Esquema 9

Con reactivos organomagnesianos

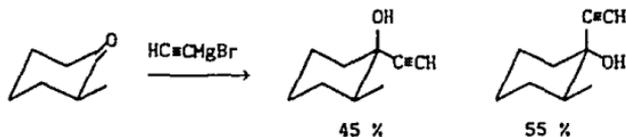
La estereoquímica de la adición de reactivos organomagnesianos a cetonas cíclicas, está controlada de la misma manera que la adición de reactivos organolitados. Cuando la cetona muestra efectos estéricos éstos son los que dirigen la estereoquímica de la reacción. Para el caso de los haluros de etinil magnesio las tensiones torsionales participan también en la dirección de la estereoquímica de la reacción.

En la tabla siguiente se muestran algunos casos en los que la estereoquímica de la reacción está dirigida por factores estéricos de la cetona y se observa que el efecto del sustituyente disminuye a medida que éste se aleja del grupo carbonilo :

Reacción de ciclohexanonas con CH_3MgI , $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$.

Cetona	% alcohol ax.	% alcohol ec.	ref.
2-metil-ciclohexanona ^{**}	95	5	25
2-metil-ciclohexanona ^{***}	91	9	23
3-metil-ciclohexanona ^{***}	68-80	20-32	24
3-metil-ciclohexanona ^{***}	59	41	23
4-metil-ciclohexanona	54	46	23
cis-2-metil-4-terbutil-ciclohexanona	83	17	25
trans-2-metil-4-terbutil-ciclohexanona	20	80	25
3,3,5-trimetil-ciclohexanona ^{••}	100	0	26
3,3,5-trimetil-ciclohexanona ^{•••}	100	0	27
3,3,5-trimetil-ciclohexanona	100	0	25

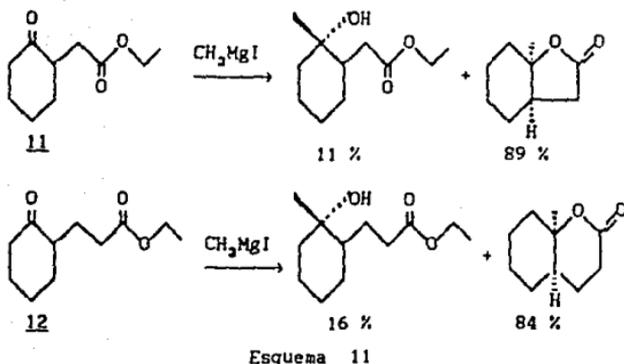
La reacción de 2-metil-ciclohexanona con $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ es uno de los pocos casos en que la tensión torsional interviene en la estereoquímica de la reacción ²⁴ (Esquema 10).



Esquema 10

Ficini²⁵ describió la adición de CH_3MgI a 2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 11 y 2-dimetilencarboetoxi-ciclohexanona 12 y observó que la estereoquímica está dirigida principalmente por los factores estéricos que dificultan el ataque axial produciéndose en poca proporción el alcohol trans. El ataque

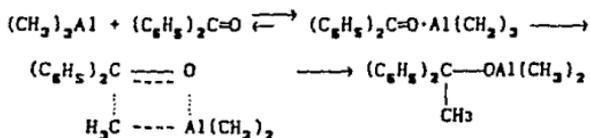
ecuatorial es por lo tanto favorecido y produce el alcohol cis que se cicliza a la lactona correspondiente (Esquema 11).



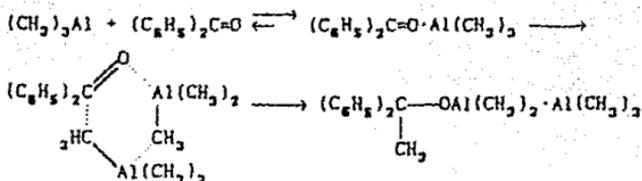
Con reactivos organoaluminicos

Diversos estudios han demostrado que la reacción de trimetil aluminio con cetonas involucra la formación de un complejo entre el $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ y la cetona. Se ha determinado, mediante estudios cinéticos, que existe un estado de transición de cuatro miembros para una relación 1:1 de trimetil aluminio y cetona (Esquema A) y un estado de transición de seis miembros para una relación 2:1 de trimetil aluminio y cetona (Esquema B)²⁴.

Esquema A

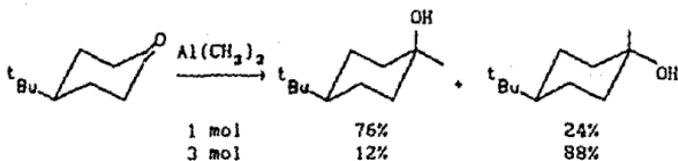


Esquema B

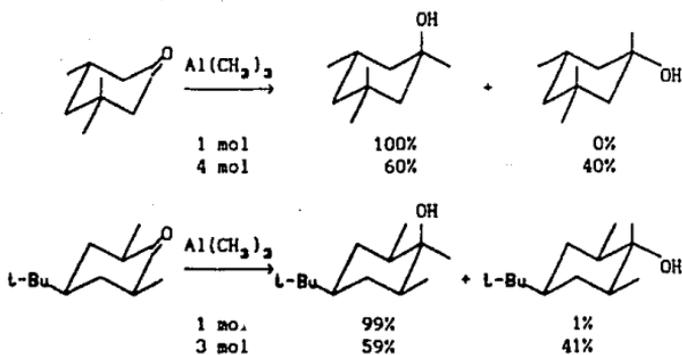


La esteoquímica de la reacción de adición de reactivos organoaluminicos, está determinada por los factores estéricos, las tensiones torsionales y por la relación estequiométrica de la cetona y el reactivo organoaluminico. No se ha determinado con precisión la influencia de la relación estequiométrica en el ataque que realizan los reactivos organoaluminicos, pero se ha observado con ciclohexanonas que cuando se aumenta la cantidad de AlR_3 con respecto a la de cetona la cantidad de alcohol ecuatorial aumenta.

Las reacciones de la 4-t-butil-ciclohexanona, la 3,3,5-trimetil-ciclohexanona y la cis-2,6-dimetil-4-terbutil-ciclohexanona con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ tomadas de la revisión de Ashby²⁴ son ejemplos de la dependencia que muestra la esteoquímica de esta adición a la relación estequiometrica entre el sustrato y el reactivo (Esquema 12).



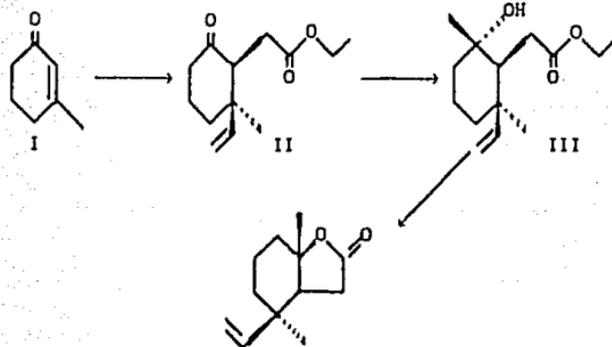
Esquema 12



Esquema 12 (continuación)

2. DISCUSION Y RESULTADOS

El análisis de la estructura y la estereoquímica de las lactonas anastrefina y eplanastrefina, componentes de la feromona de la mosca mexicana de la fruta, hizo prever la posibilidad de sintetizarlas por una adición 1-4 de un grupo vinilo a la 3-metil-2-ciclohexenona, la captura del enolato resultante con un grupo metileno carboetoxi electrofílico y la adición de metilo al grupo cetónico para dar el trans hidroxil-éster precursor de las lactonas (Esquema 13).

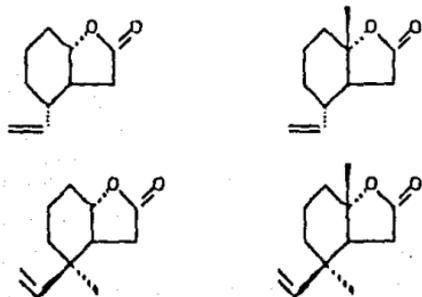


Esquema 13

Esta síntesis resultaría más corta que la reportada por Battiste² que involucra 6 pasos.

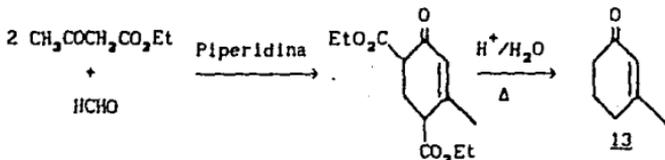
Aunque podría preverse que la adición 1,4 y la captura del enolato produciría el cetoéster II con estereoquímica trans entre los grupos metilo y metilencarboetoxi y que la adición del grupo metilo a la cetona resultante podría inducirse hacia el alcohol ecuatorial, lo insuficiente de los antecedentes para asegurar la estereoquímica de los productos nos llevó a proponer en este trabajo un estudio de la

estereoquímica de cada una de las etapas de nuestro esquema con las 2 cetonas α,β insaturadas : la 2-ciclohexenona y la 3-metil-2-ciclohexenona . Además de servir para comparar los resultados entre estas 2 cetonas , este estudio permitiría , sintetizar 3 análogos de la anastrefina y la epianastrefina para hacer posteriormente estudios de relación entre estructura y actividad biológica .



2.1 Materias Primas

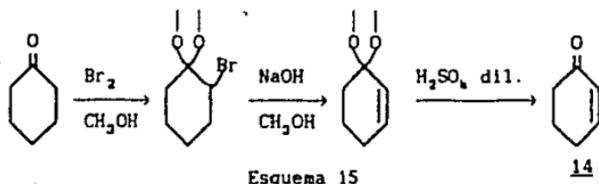
La 3-metil-2-ciclohexenona 13 se obtuvo por el método de Smith²⁸ a partir de acetoacetato de etilo y p-formaldehído en una relación molar de 2:1 en presencia de piperidina (Esquema 14).



Esquema 14

Las constantes físicas y espectroscópicas que presentó el producto estuvieron de acuerdo con las descritas en la literatura.

La 2-ciclohexenona 14 se preparó de acuerdo con el método de Garbisch²⁹ por la reacción de ciclohexanona con bromo en metanol, lo que produjo el dimetil cetal de la 2-bromociclohexanona que se deshidrohalogenó por un tratamiento con NaOH/MeOH. El cetal se removió finalmente por tratamiento con H₂SO₄ diluido (Esquema 15).



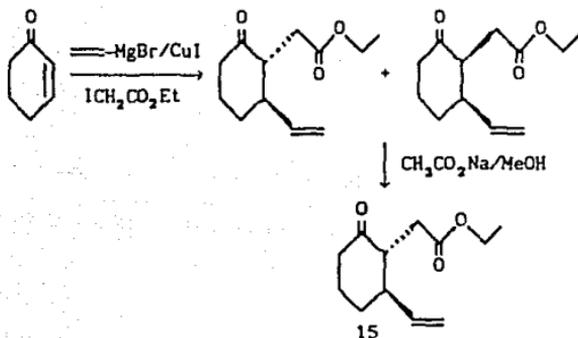
El producto se caracterizó por sus constantes físicas y espectroscópicas.

El yodoacetato de etilo se preparó a partir de cloroacetato de etilo mediante un intercambio del cloro por yodo³⁰ siguiendo el procedimiento que se describe en la parte experimental.

2.2 Adición de ---MgBr/CuI a las cetonas insaturadas y captura de los enolatos con $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

A 2-ciclohexenona. Con base en los reportes de Felizon⁸ se llevó a cabo la reacción de adición conjugada de bromuro de vinil magnesio sobre la 2-ciclohexenona y la posterior captura del enolato catalizando la reacción de adición con yoduro de cobre(I). Para capturar el enolato se adicionó éste disuelto en THF, a una solución de yodoacetato de etilo en hexametil fosforamida para aumentar la polaridad de la mezcla

de reacción . La mezcla de diastereoisómeros que se obtuvo se isomerizó con acetato de sodio en metanol para obtener el diastereoisómero trans **15** más estable como está descrito en la revisión de Taylor⁵ (Esquema 16).

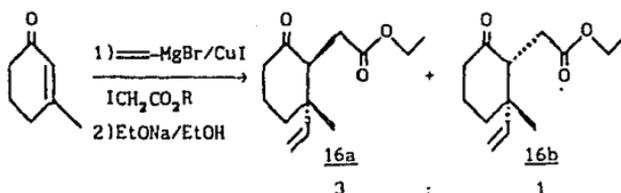


Esquema 16

Esta reacción produjo un solo compuesto como se pudo evidenciar por la presencia de una sola mancha en cromatografía en capa fina y un solo pico en cromatografía de gases con un tiempo de retención de 13.91 min. .Su espectro de IR presentó en 3075 cm^{-1} una banda correspondiente a C-H insaturado ; en 1740 y 1720 cm^{-1} bandas correspondientes a los grupos carbonilo del éster y la cetona respectivamente y en 1640 cm^{-1} la banda correspondiente a C-C insaturado . En el espectro de RMP se observa un triplete en 1.2 ppm que integra para 3 H correspondiente al metilo del éster etílico , un multiplete de 1.3 a 2.9 ppm que integra para 10 H correspondiente al resto de la parte alifática de la molécula , en 4.1 ppm un cuadruplete correspondiente al metileno del éster $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y multipletes en 4.9 ppm (2 H) y 5.6 (1 H)ppm característicos de un sistema vinílico ABC . En esta última

señal se alcanzan a observar las constantes de acoplamiento cis (de 9 Hz) , trans (de 18 Hz) y la constante de acoplamiento con el protón del anillo (de 7 Hz) correspondientes al metino vinílico , $-\text{CH}=\text{CH}_2$. De los resultados anteriores se concluyó que el diastereoisómero cis se transforma al trans cuantitativamente , lo que es de esperarse ya que éste es el más estable debido a la disposición trans de los sustituyentes en el anillo .

A 3-metil-2-ciclohexenona . Como en el caso de la 2-ciclohexenona la adición de bromuro de vinil magnesio catalizada con yoduro cuproso , se llevó a cabo siguiendo la técnica de Fetizon⁸ .La mezcla de diastereoisómeros que se obtuvo se sometió a un tratamiento con $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ en etanol para obtener el diastereoisómero 16a más estable (Esquema 17).



Esquema 17

Fetizon informa⁸ que el diastereoisómero más estable es el que presenta el grupo vinilo trans al carboetoximetileno 16a, y que se obtiene en una relación de 3 a 1 con respecto al cis 16b. Esta propuesta se hizo con base en la analogía de los datos de RMP con los de compuestos similares previamente estudiados. La construcción de los modelos podría sugerir una mayor interacción 1-3 diaxial metilo-H que entre vinilo-H

como se muestra en la figura A , lo que llevaría a proponer una relación 3 a 1 de 16b con respecto a 16a .

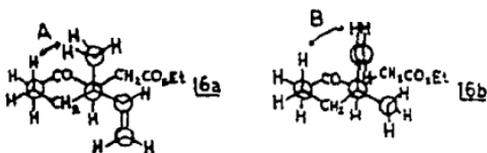


Figura A:
Interacción 1-3 diaxial metilo-H (A) mayor que vinilo-H (B) .

Como no se encontraron datos concluyentes que aclararan la estereoquímica de los productos , ya que tanto la anastrefina como la epianastrefina tienen actividad biológica , se decidió tomar como ciertos los resultados de Fetizon⁸ . La transformación del estereoisómero cis al trans no es total según lo describió Fetizon , como lo demostraron los resultados espectroscópicos del producto, que fueron los siguientes : En el espectro de IR se observa una banda en 3080 cm^{-1} correspondiente a C-H insaturado , en 1740 y 1720 cm^{-1} correspondientes a dos grupos carbonilo de éster y cetona respectivamente y en 1640 cm^{-1} correspondiente a C-C insaturado . En el espectro de RMP se observan dos singuletes uno en 0.85 y otro en 1.12 ppm en una relación de Integración de 3 a 1 respectivamente . Fetizon asignó estas señales a los grupos metilo de los cetoésteres trans y cis con respecto al vinilo respectivamente , además se observa un triplete en 1.2 ppm que integra para 3 H correspondiente al metilo del éster etílico $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, de 0.8 a 3 ppm se observa un multiplete que integra para 9 H correspondiente al resto de la parte alifática de la molécula , en 4 ppm se observa un boblete de cuadruplete debido a la mezcla diastereoisomérica

como se muestra en la figura A , lo que llevaría a proponer una relación 3 a 1 de 16b con respecto a 16a .

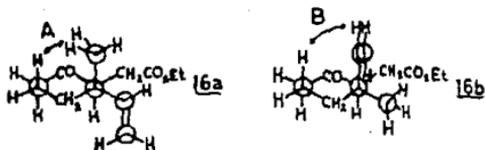


Figura A:
Interacción 1-3 diaxial metilo-H (A) mayor que vinilo-H (B) .

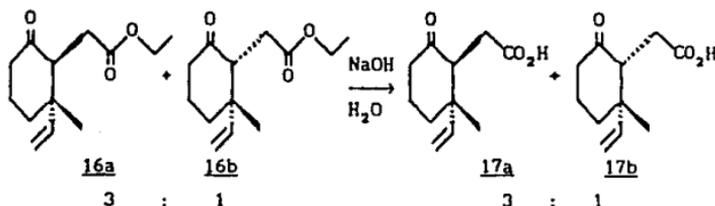
Como no se encontraron datos concluyentes que aclararan la estereoquímica de los productos , ya que tanto la anastrefina como la eplanastrefina tienen actividad biológica , se decidió tomar como ciertos los resultados de Fetizon⁸ . La transformación del estereoisómero cis al trans no es total según lo describió Fetizon , como lo demostraron los resultados espectroscópicos del producto, que fueron los siguientes : En el espectro de IR se observa una banda en 3080 cm^{-1} correspondiente a C-H insaturado , en 1740 y 1720 cm^{-1} correspondientes a dos grupos carbonilo de éster y cetona respectivamente y en 1640 cm^{-1} correspondiente a C-C insaturado . En el espectro de RMP se observan dos singuletes uno en 0.85 y otro en 1.12 ppm en una relación de integración de 3 a 1 respectivamente . Fetizon asignó estas señales a los grupos metilo de los cetoésteres trans y cis con respecto al vinilo respectivamente , además se observa un triplete en 1.2 ppm que integra para 3 H correspondiente al metilo del éster etílico $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, de 0.8 a 3 ppm se observa un multiplete que integra para 9 H correspondiente al resto de la parte alifática de la molécula , en 4 ppm se observa un boblete de cuadruplete debido a la mezcla diastereoisomérica

correspondiente al metileno del éster etílico $-OCH_2CH_3$, en 4.9 ppm un multiplete característico de un sistema vinílico ABC que integra para 2 H del grupo $-CH=CH_2$ y en 5.6 ppm se observa un multiplete correspondiente a la otra parte del sistema ABC con un acoplamiento cis de 12 Hz y un acoplamiento trans de 18 Hz del grupo $-CH=CH_2$.

Los resultados anteriores son razonables debido a que el grupo vinilo presenta un impedimento estérico comparable con el del grupo metilo lo que no permite la conversión total al diastereoisómero trans como sucedió en el caso del ceto-éster que se obtiene de la 2-ciclohexenona. Ya que tanto la anastrefina como la eplanastrefina tienen actividad biológica, se decidió continuar la secuencia de reacciones con la mezcla de diastereoisómeros pues se esperaba que las 2 lactonas trans se pudieran separar al final.

El siguiente paso en este trabajo consistió en el estudio de la adición nucleofílica de hidruro y de metilo al grupo cetónico de los ceto-ésteres para obtener los alcoholes en relación trans al grupo metileno carboetoxi. Sin embargo, ya que un grupo ácido podría asociarse más fácilmente al agente reductor que el grupo éster, daría mejores posibilidades de inducir la estereoquímica requerida¹⁶, además de dificultar la posible competencia del nucleófilo por el grupo carbonilo del éster, se saponificó la mezcla de 16a y 16b con NaOH acuoso para producir el cetoácido correspondiente cuantitativamente (Esquema 18). Los datos espectroscópicos del ceto-ácido

obtenido son los siguientes : en el espectro de IR se observan bandas de 3400 a 2700 cm^{-1} características del grupo ácido , en 3080 cm^{-1} la correspondiente a C-H insaturado de la doble ligadura vinílica , una señal de 1720 a 1710 cm^{-1} correspondientes al carbonilo cetónico y al carbonilo del grupo ácido y en 1640 cm^{-1} correspondiente a C-C insaturado . En el espectro de RMP se observa un par de singletes en 0.57 y en 1.6 ppm correspondientes al grupo $-\text{CH}_3$ de los diastereoisómeros trans 17a y cis 17b del ácido en una relación de 3:1 respectivamente ; un multiplete de 0.8 a 3.1 ppm que integra para 12 H correspondiente al resto del esqueleto alifático , en 5.1 ppm un multiplete característico de un sistema ABC que integra para 2 H correspondientes al grupo $\text{CH}_2=\text{CH}-$, un multiplete en 5.8 ppm que integra para 1 H con un acoplamiento cis de 12 Hz y un acoplamiento trans de 16 Hz correspondiente a la otra parte del sistema ABC del grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$ y un singlete intercambiable con D_2O en 9 ppm correspondiente al grupo ácido .



Esquema 18

Puesto que el tratamiento con NaOH del ceto-éster para dar el ceto-ácido no cambia la relación original de diastereoisómeros , es evidente que la relación 3:1 corresponde al mas estable para este sistema .

2.3. Reacciones de adición de Hidruro .

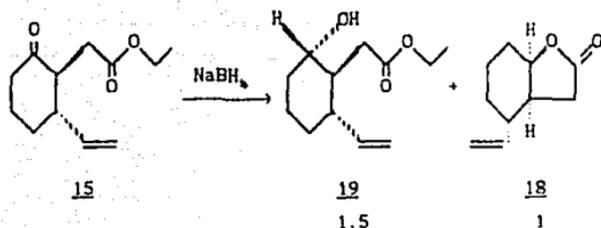
2.3.1. Reacción de adición de NaBH_4 .

Adición de NaBH_4 a 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona .

La reacción de NaBH_4 con la 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 produjo una mezcla de dos compuestos con polaridades diferentes . El compuesto menos polar se identificó mediante su espectro de IR que presenta una absorción a 1778 cm^{-1} asignada al carbonilo de γ -butirolactona , mientras que el más polar se identificó como un hidroxí-éster pues su espectro de IR presenta las bandas características de OH (3450 cm^{-1}) y éster (1730 cm^{-1}). La relación de los compuestos fue de 1 a 1.5 respectivamente (Esquema 19) . Como está descrito^{30,31} las lactonas cis se forman más fácilmente a partir de los hidroxí-ésteres cis , por lo tanto se asumió que la estereoquímica de la fusión del anillo de lactona era cis . Los datos espectroscópicos para la cis-hexahidro-4-vinil-2(3H)-benzofuranona 18 fueron los siguientes : En el espectro de IR se observan señales en 3075 cm^{-1} correspondiente a C-H insaturado , en 1778 cm^{-1} característico de grupo carbonilo de γ -butirolactona y en 1640 cm^{-1} correspondiente a C-C insaturado . En el espectro de RMP se observa un multiplete de 1 a 2.8 ppm que integra para 10 H del esqueleto alifático , en 4.57 ppm aparece un multiplete que integra para 1 H en el que el desplazamiento químico es característico de la fusión cis de las butirolactonas^{31,32} , en 5 ppm un multiplete de sistema

vinílico ABC que integra para 2 H del fragmento $\text{CH}_2=\text{CH}-$ y un multiplete que integra para 1 H con acoplamientos cis , trans y acoplamiento con el protón del anillo de 9 , 18 y 7 Hz respectivamente correspondiente al protón complementario del sistema ABC vinílico .

Para el caso del cis-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxiciclohexanol 19 el espectro de IR muestra las siguientes bandas : en 3450 cm^{-1} característica para grupo OH , 3070 cm^{-1} correspondiente a C-H insaturado , 1730 cm^{-1} característico del grupo carbonilo del éster y 1635 cm^{-1} correspondiente a C-C insaturado . En el espectro de RMP se observa un triplete en 1.2 ppm que integra para 3 H correspondiente al grupo metilo del éster etílico , de 1 a 2.6 ppm un multiplete correspondiente al resto de la parte alifática de la molécula , en 2.2 ppm un singulete intercambiable con D_2O del grupo OH , en 3.3 ppm un doblete de triplete que integra para 1 H con una constante de acoplamiento de 5 Hz para el doblete debida a un acoplamiento axial ecuatorial y una constante de acoplamiento de 9 Hz para el triplete debida a una interacción diaxial del hidrógeno unido a alcohol , en 4 ppm un cuarteto que integra para 2 H correspondientes al metileno del éster etílico , en 4.9 ppm un multiplete típico de sistema vinílico ABC que integra para 2 H del grupo $\text{CH}_2=\text{CH}-$ y en 5.5 ppm un multiplete con acoplamientos cis , trans y acoplamiento con el protón del anillo de 9 , 18 y 7 Hz respectivamente que integran para 1 H correspondiente a la otra parte del sistema vinílico ABC $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

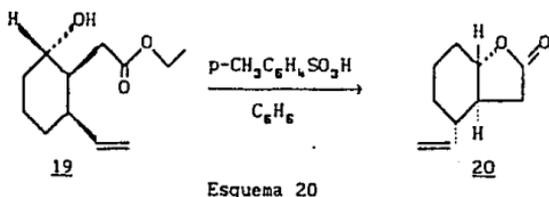


Esquema 19

De los resultados anteriores se dedujo que la dirección de la adición de hidruro está controlada por el "desarrollo del producto"²⁴ puesto que el alcohol ecuatorial que presenta una estereoquímica trans entre el alcohol y el sustituyente en posición 2 es el producto mayoritario .

El tratamiento del trans-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 19 con cantidades catalíticas de ac. p-toluensulfónico en benceno , produjo la trans-hexahidro-4-vinil-2(3H)benzofuranona 20 (Esquema 20) cuyo IR muestra una señal a 3090 cm^{-1} correspondiente a C-H insaturado , a 1780 cm^{-1} una absorción característica de γ -butirolactonas y a 1650 cm^{-1} de C=C insaturado . En el espectro de RMP se observa un multiplete que integra para 10 H de 1.1 a 2.6 ppm correspondientes al esqueleto alifático , un doblete de triplete en 4 ppm que integra para 1 H con una constante de acoplamiento de 4 Hz para el doblete debida a un acoplamiento axial ecuatorial y una constante de acoplamiento de 10 Hz para el triplete debida a un acoplamiento diaxial del hidrógeno del metino unido al oxígeno de la lactona . Este desplazamiento químico es característico de las trans- γ -

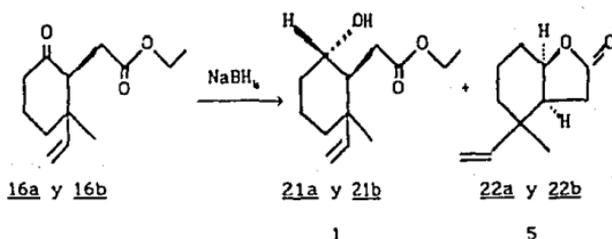
butirolactonas según está descrito por Grieco³¹ y Herz³². Finalmente el par de multipletes de sistema vinílico ABC terminal .



Adición de NaBH_4 a 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b . La reacción de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b con borohidruro de sodio, produjo una mezcla de trans-hidroxiéster y lactona cis en una relación 1 a 5 respectivamente (Esquema 21) . Los datos espectroscópicos para el caso del 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 21a y b son, en el espectro de IR la absorción en 3450 cm^{-1} del grupo OH , en 3080 cm^{-1} C-H insaturado , en 1740 cm^{-1} de ester y 1636 cm^{-1} de C-C insaturado . En el espectro de RMP se observa un singulete en 0.87 ppm que integra para 3 H correspondiente el grupo metilo de la posición 3 del ciclohexanol , un triplete en 1.6 ppm que integra para 3 H y un cuarteto en 4 ppm que integra para 2 H correspondientes al grupo éster etílico , un multiplete de $0.98\text{ a }2.3\text{ ppm}$ que integra para 9 H del esqueleto alifático , en 2.2 ppm un singulete intercambiable con D_2O que integra para un H correspondiente al grupo OH , un doblete de triplete que integra para 1 H con una J de 5 Hz para el doblete debida a un acoplamiento gauche

correspondiente al protón del metino unido al grupo OH con el H ecuatorial vecino y una J de 10 Hz para el triplete debida a un acoplamiento con los hidrogenos axiales vecinos , un multiplete centrado en 4.9 ppm que integra para 2 H característico de un sistema vinílico ABC $-\text{CH}=\text{CH}_2$ y un multiplete en 5.6 ppm que integra para 1 H correspondiente a la otra parte del sistema vinílico ABC .

Para el caso de la cis-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H) benzofuranona 22a y b el espectro de IR muestra las señales correspondientes a C-H insaturado en 3080 cm^{-1} , de γ -butirolactona en 1780 cm^{-1} y de C-C insaturado en 1640 cm^{-1} . En el espectro de RMP se observa un singulete en 0.99 ppm que integra para 3 H correspondiente al grupo metilo de la posición 4 , un multiple de 1 a 2.7 ppm que integra para 9 H del resto de la parte alifática , un multiplete que integra para un H en 4.6 ppm cuyo desplazamiento es característico de cis γ -butirolactona^{31,32} y las señales del sistema vinílico ABC terminal .

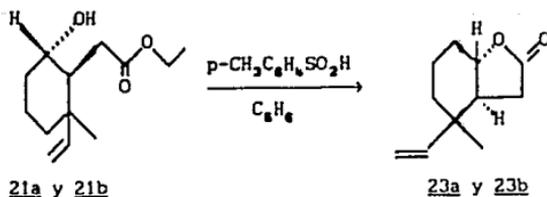


Esquema 21

De los resultados obtenidos de la reacción se puede deducir que debido a factores estéricos se produce principalmente el alcohol axial el cual se lactoniza inmediatamente a la cis

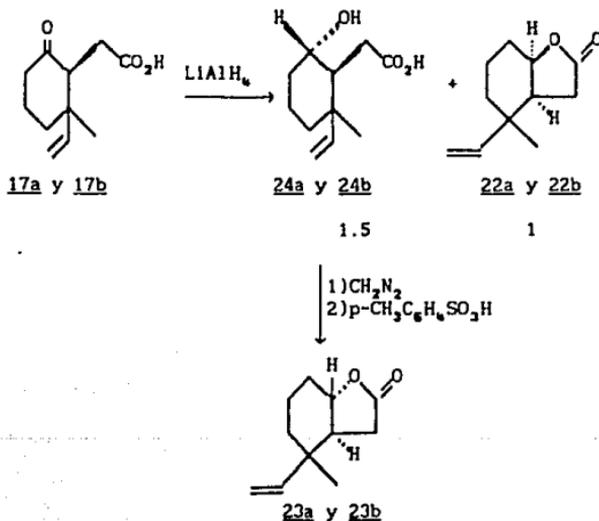
γ -butirolactona , a diferencia de la 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 cuya reducción con NaBH₄ produce principalmente el alcohol ecuatorial debido a que presenta menores impedimentos estéricos a la reducción , por la ausencia del grupo metilo axial de la posición 3 .

La lactonización del 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 21a y b se llevó a cabo en benceno con cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico y se obtuvo la trans-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 23a y b (Esquema 22) cuyos datos espectroscópicos son los siguientes : En el espectro de IR aparecen las bandas correspondientes a la butirolactona y al grupo vinilo terminal en 1775 , 3080 y 1640 cm⁻¹ respectivamente . En el espectro de RMP aparece un singulete en 1.03 ppm que integra para 3 H correspondientes al grupo metilo , un multiplete de 0.7 a 2.5 ppm que integra para 9 H correspondiente al resto de la parte alifática normal de la molecula , en 4 ppm un multiplete que integra para 1 H asignado al protón geminal al oxígeno étereo de la lactona , y por su desplazamiento , se establece la fusión trans de la γ -butirolactona y dos multipletes en 5 y 5.6 ppm asignados al grupo vinilo terminal .



Esquema 22

2.3.2. Adición de LiAlH₄ a 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona . La reacción de la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona 17a y b con LiAlH₄ produjo una mezcla de cis-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 22a y b del 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarboxi-ciclohexanol 24a y b en una relación de 1 a 1.5. El 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarboxi-ciclohexanol 24a y b se esterificó con diazometano y se lactonizó con ácido p-toluensulfónico en benceno para dar la trans-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 23a y b con las características espectroscópicas ya citadas (Esquema 23) .



Esquema 23

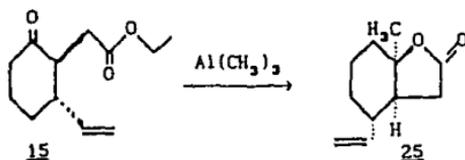
Aparentemente para este caso , en que la molécula presenta un grupo ácido , la estereoquímica de la reacción se puede explicar parcialmente por una asociación inicial entre el

LiAlH_4 y el grupo ácido seguido de la migración intramolecular de hidruro por el lado axial. Así, a pesar del efecto estérico del grupo metilo axial de la posición 3, la estereoquímica del alcohol que se obtiene es opuesta a la observada cuando se partió del compuesto 16a y b que posee un grupo carboetoxi.

2.4 Reacciones con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$. Con base en datos de la literatura que indican que la adición de trimetil aluminio en una relación molar mayor de 2 procede a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros, se pensó que se podría inducir la adición de metilo en la posición axial y para ello se hicieron los siguientes experimentos con los cetoésteres obtenidos anteriormente.

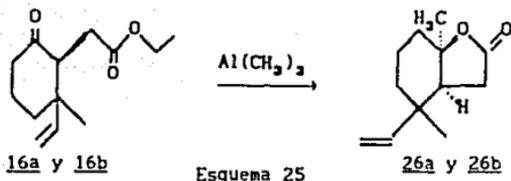
2.4.1 Reacción de 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$. La reacción de adición de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ con la 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 produjo únicamente la *cis*-hexahidro-7a-metil-4-vinil-2(3H) benzofuranona 25 (Esquema 24) que presentó los siguientes datos espectroscópicos: En el espectro de IR se observa la señal correspondiente a C-H insaturado en 3070 cm^{-1} , la señal característica de carbonilo de γ -butirolactona en 1770 y una señal en 1635 correspondiente a C=C insaturado. La RMP muestra un singulete en 1.37 ppm que integra para 3 H correspondiente al metilo de la posición 7a, un multiplete de 1.1 a 2.5 ppm que integra para 10 H correspondiente a la parte alifática de la molécula, un multiplete en 5 ppm que integra para 2 H correspondiente a la parte $-\text{CH}=\text{CH}_2$ de un

sistema ABC vinílico y un multiplete en 5.5 ppm que integra para 1 H con acoplamientos cis , trans y acoplamiento con el protón del anillo de 9 , 18 y 6 Hz respectivamente correspondiente a la otra parte del sistema vinílico ABC $-\text{CH}=\text{CH}_2$.



Esquema 24

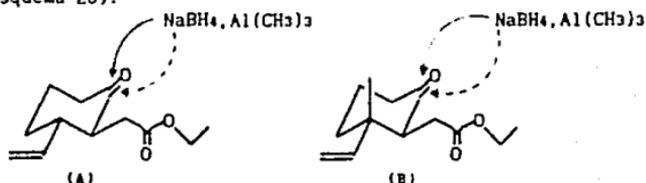
2.4.2 Reacción de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$. De la adición de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ a la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b también se obtuvo únicamente la cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 26a y b la cual presenta en el espectro de IR las bandas de C-H de γ -butirolactona y de C-C insaturado a 3075 , 1780 y 1640 cm^{-1} respectivamente . En la RMP se observan dos singuletes en 0.85 y en 1 ppm que integra para 3 H correspondientes al grupo metilo de la posición 4 de la mezcla diastereoisomérica , dos singuletes en 1.3 y 1.4 ppm que integran para 3 H y que corresponden al grupo metilo que se encuentra en el carbono 7a unido a oxígeno de la lactona de la mezcla diastereoisomérica , un multiplete de 1.2 a 2.4 que integra para 9 H del resto de la parte alifática de la molécula , un par de multipletes en 4.8 y 5.55 ppm que integran para 3 H correspondientes al grupo vinilo terminal (Esquema 25) .



Por lo tanto la adición de trimetil aluminio a los cetoésteres 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 y 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y 16b indica que la estereoquímica de la reacción está dirigida principalmente por factores estéricos. Para el caso de la 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona el grupo vinilo no presenta efecto estérico importante debido a que se encuentra en posición β ecuatorial, mientras que el sustituyente 2-metilencarboetoxi siendo α ecuatorial ejerce un efecto estérico mayor y controla la adición axial. Comparando el borohidruro de sodio con el trimetil aluminio, se observa que al ser el NaBH_4 más pequeño, se adiciona principalmente por el lado axial dando el alcohol ecuatorial, producto de un estado de transición parecido al producto más estable, mientras que el $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$, al tener un volumen mayor, está bloqueado completamente por el sustituyente 2-metilencarboetoxi para una adición axial pero no ecuatorial produciendo así el alcohol axial, el cual lactoniza inmediatamente a la lactona *cis*.

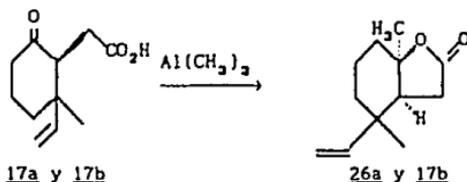
Para el caso de la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona los efectos estéricos son aún mayores por la presencia del CH_3 en C-3 axial que dificulta el ataque de los

nucleófilos por ese lado de la molécula. Así, aún con el NaBH_4 relativamente pequeño se obtiene principalmente el producto de un ataque ecuatorial, mientras que con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ mucho más voluminoso el ataque ecuatorial es exclusivo (Esquema 26).



Esquema 26 : Interacciones estéricas de los nucleófilos con los sustituyentes, mayores para la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona(B) que para la 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona(A).

2.4.3. Adición de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ a 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona. En vista de que la coordinación de un grupo ácido con el trimetil aluminio podría preverse más fácil que la del grupo éster, se llevó a cabo la reacción con dicho ácido. La reacción de adición de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ a la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona 17a y b produjo también únicamente la *cis*-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)2(3H)benzofuranona 26a y b cuyos datos espectroscópicos son idénticos a los de la lactona obtenida de la reacción de su éster etílico con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (Esquema 27).



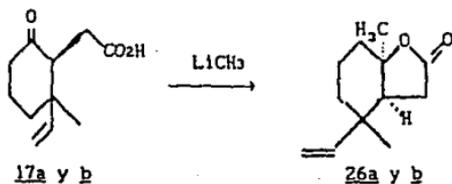
Esquema 27

Por lo tanto en esta reacción el factor electrónico que resultaría de la asociación entre el grupo ácido y el trimetil aluminio para dirigir la adición del CH_3 axial no fué suficiente . Esto lleva a la conclusión que los efectos estéricos entre los sustituyentes y un nucleófilo de mayor tamaño que el hidruro son muy grandes y la adición está dirigida hacia el lado con menor impedimento estérico .

2.5 Reacción con CH_3Li .

La reacción de los cetoésteres 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 y 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b con CH_3Li produjo en ambos casos una mezcla de productos muy difícil de purificar por cromatografía en columna . Puesto que tanto en el espectro de IR como en el espectro de RMP de los productos crudos desaparecen parcialmente las señales características para el grupo éster , se dedujo que este es atacado por el metililitio. De igual forma la reacción del cetoácido 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona 17a y b con CH_3Li produjo también una mezcla muy difícil de purificar aunque se pudo identificar , mediante cromatografía de gases , la cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 26a y b producto de la adición de metilo por el lado ecuatorial pero no se detectó en la mezcla de reacción producto de la adición por el lado axial . De igual forma los espectros de IR y RMP de estas mezclas presentan también algunas señales de la

lactona cis . Puesto que el rendimiento de la reacción es muy bajo (7.4 %) es probable que estén compitiendo reacciones laterales como condensaciones aldólicas o en general reacciones en donde el metil litio actúe como base (Esquema 28) .



Esquema 28

3 . PARTE EXPERIMENTAL

Las separaciones cromatográficas en columna se efectuaron en sílica-gel 60 Merck(70-230 mesh ASTM). Las cromatografías cualitativas para determinar la pureza de los productos , reactivos y el desarrollo de las reacciones se hicieron con cromatoplacas de sílica-gel Merck F-254 .

Las determinaciones espectroscópicas usuales se hicieron en los siguientes instrumentos :

Las cromatografías de gases en un cromatografo de gases Perkin Elmer 3920 equipado con un detector de ionización de flama y columna empacada con 3 % de OV-17 , diametro interno de 1/8 de pulgada y 6 pies de longitud . Las condiciones de elución para todas las muestras son las siguientes : Para columna 80° un minuto , un incremento de 8° por minuto hasta 170°. Temperatura de inyector y detector 200°.

Los espectros de infrarrojo en un aparato Perkin Elmer 599 B dispersivo . Las determinaciones se realizaron en película y en pastilla de KBr para los sólidos .

Los espectros de RMP en un aparato Varian 120 EM 390 . Se usó cloroformo deuterado como disolvente a menos que se especifique otro disolvente y tetrametilsilano como referencia interna . Los desplazamientos se dan en partes por millón y las constantes de acoplamiento en Hertz . La multiplicidad de las señales se especifica en cada caso .

Preparación de 3-metil-2-ciclohexenona . Se obtuvo la 3-metil-2-ciclohexenona de acuerdo con el método de Smith²⁸ . A una mezcla de 23 g (0.177 mol) de acetoacetato de etilo y 2.7 g (0.09 mol) de p-formaldehído , se adicionó 1 ml de piperidina . Se calentó la mezcla en baño de vapor , controlando la reacción exotérmica por inmersión del matraz en un baño de hielo . Una vez terminada la reacción exotérmica se calentó en baño de vapor durante una hora , se adicionaron 170 ml de agua y 37 ml de H₂SO₄ concentrado , se calentó durante 20 hrs , se adicionaron 100 ml más de agua y se destiló la mezcla , los primeros 200 ml de destilado se saturaron con NaCl y se extrajo el producto con éter (100 ml). Se eliminó el disolvente y se destiló el residuo fraccionadamente obteniéndose 1.95 g de 3-metil-2-ciclohexenona con un punto de ebullición de 67°C/9 mm Hg 20 % de rendimiento . IR (cm⁻¹) ; 3050 , 2950 , 1680 , 1380 . RMP (ppm) ; 2 singulete -CH₃ y 1.9-2.4 multiplete (5 H) , 2.3 triplete (4 H) , 5.7 singulete (1 H) -CO-CH=C .

Preparación de 2-ciclohexenona . Se preparó usando la técnica de Garbisch²⁹ . Se colocaron 38.4 g (0.4 mol) de ciclohexanona en 500 ml de metanol , se adicionó un poco de bromo y se calentó con baño de vapor hasta que la reacción inició con la desaparición del bromo . Se adicionó gota a gota el resto de 64 g (0.4 mol) de bromo entre 10 y 20°C y se dejó reaccionar por 4 hrs manteniendo la temperatura entre 10 y 20°C . Al final se adicionó un poco más de bromo para comprobar que no había cetona sin bromar . Se vertió la reacción en una

mezcla de 100 g de Na_2CO_3 y 400 ml de hexano , se agitó y se adicionaron 500 ml de agua , se agitó durante 15 minutos , la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh. y se eliminó el exceso de hexano en el rotavapor . El bromocetal crudo se calentó a reflujo con 50 g de NaOH en 200 ml de metanol durante 25 hrs. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de 400 ml de NaCl y se extrajo con 2 porciones de 400 ml de hexano ; se juntaron los extractos hexánicos , se eliminó el disolvente en el rotavapor y al residuo se le agregó 50 ml de H_2SO_4 al 3 % . Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se extrajo con 4 porciones de 50 ml de éter , se reunieron las fracciones etéreas y se lavaron con 100 ml de bicarbonato de sodio al 5 % , se secó con sulfato de sodio anhidro , se eliminó el éter con rotavapor y se destiló el residuo . Se obtuvieron 11 g de 2-ciclohexenona (29.25 % de rendimiento) con un punto de ebullición de $67-69^\circ\text{C}/22$ mm Hg . IR (cm^{-1}) : 3010 , 2930 , 1660 . RMP (ppm) : 2.03 quintuplete (2 H) , 2.4 multiplete (4 H) , 5.95 dt (1 H) $J=11$ y 1 Hz , 6.9 dt (1 H) $J=11$ y 3 Hz .

Preparación de yodoacetato de etilo . La preparación de yodoacetato de etilo se hizo mediante una adaptación de la técnica para intercambiar halógeno reportada por Raphael³⁰. Se disolvieron 8.125 g (53.75 μmol) de yoduro de sodio en 50 ml de acetona recién destilada y se adicionaron 6.5 g de cloroacetato de etilo (53.27 μmol) . Se calentó la mezcla a reflujo durante 5 hrs , se vertió en 75 ml de agua y se extrajo el producto con 3 porciones de 50 ml de hexano . Después de secar con sulfato de sodio anhidro y eliminar el

disolvente se destiló el residuo obteniéndose 9.52 g de yodoacetato de etilo con un punto de ebullición de 93°C/46 mm Hg .

3-metil-3-vinil-2-metilencarbetoxi-ciclohexanona 16a y b. Se preparó usando la técnica de Fetizon⁸ de la siguiente manera : En un sistema equipado con atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.8 g (4.2 mmol) de CuI se enfrió a -5°C y se adicionaron 37.7 ml (37.7 mmol) de bromuro de vinil magnesio 1 M en THF , se agitó durante 0.5 hr manteniendo la temperatura a -5°C . Se adicionaron gota a gota 2.75 g (25 mmol) de 3-metil-2-ciclohexenona , se agitó durante 1 hr y se transfirió la mezcla de reacción gota a gota usando presión de N₂ a un matraz también con atmósfera de nitrógeno que contenía 9.8 g (45.8 mmol) de yodoacetato de etilo en 25 ml de HMPA a -20°C . Se retiró el baño frío y se agitó durante 1.5 hr a temperatura ambiente . La reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con éter . La fase etérea se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente con rotavapor . El producto crudo se sometió a una reacción de equilibración con EtONa en EtOH para lo cual el crudo se disolvió en 50 ml de etanol con 2 g de EtONa y se calentó a reflujo durante 1hr . Se eliminó el disolvente , se agregaron 30 ml de agua y se extrajo con éter , se secó la fase etérea y se eliminó el disolvente . El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo 8:1 como eluyente , se obtuvieron 2.17 g de 3-metil-3-vinil-2-metilencarbetoxi-ciclohexanona (49 % de rendimiento) . IR (cm⁻¹) ; 3080 , 2950 , 1740 , 1720

, 1640 . RMP (ppm) ; 0.85 singlete (3 H) $-\text{CH}_3$, 1.2 triplete (3 H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 0.8-3 multiplete (9 H) , 4 cuadruplete (2 H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 4.9 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.6 multiplete (1 H , $J=12$ y 18 Hz.) $-\text{CH}=\text{CH}_2$. La relación diastereoisomérica 1:3 fue determinada por RMP después de la equilibración mediante la relación de áreas de los singletes en 1.18 correspondiente al diastereoisómero cis y la señal del diastereoisómero trans que aparece en 0.85 . Cuando la reacción de equilibración se lleva a cabo con MeONa en MeOH se obtiene el éster metílico correspondiente .

3-vinil-2-metilencarbetoxi-ciclohexanona 15 . Se preparó con base en la técnica de Fetizon⁸ haciendo las modificaciones respectivas . Siguiendo la técnica anterior se colocaron 1.3 g (6.8 mmol) de CuI , se adicionaron 62 ml (62 mmol) de bromuro de vinil magnesio 1 M. en THF , se agitó durante 0.5 hr , se adicionaron 4 g (41.7 mmol) de 2-ciclohexenona , se agitó durante 1 hr , se transfirió la mezcla de reacción a un matraz con 29.83 g (139.4 mmol) de yodoacetato de etilo en 50 ml de HMPA . La reacción se detuvo y se extrajo de igual forma que en la técnica anterior . Se evaporó el disolvente y el residuo se sometió a una reacción de equilibración disolviendo el crudo en 50 ml de metanol y una cantidad catalítica (la punta de una espátula) de acetato de sodio y calentando a reflujo durante 2 hrs .Después de evaporar el disolvente y extraer el producto con éter , se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo 8:1 como eluyente . Se obtuvieron 7.72 g de 3-vinil-2-metilencarbetoxi-ciclohexanona (88 % de

rendimiento) .Esta reacción produjo un solo compuesto como se pudo evidenciar por la presencia de una sola mancha en cromatografía en capa fina y un solo pico en cromatografía de gases con un tiempo de retención de 13.91 min. IR (cm^{-1}) ; 3075 , 2950 , 1740-1720 , 1640 , 1160. RMP (ppm) ; 1.2 triplete (3 H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 1.3-2.9 multiplete (10 H) , 4 cuarteto (2 H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 4.9 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.6 multiplete (1 H, $J=7,9$ y 18 Hz) $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona 17a y b . Se calentaron a reflujo durante 2 h , 0.9 g de 3-metil-3-vinil-2- metilencarboetoxi-ciclohexanona en 10 ml de NaOH al 20 % . Se aciduló la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluído hasta pH 2 y se extrajo con éter ; los extractos etéreos se concentraron y se extrajeron con 15 ml de NaHCO_3 al 7 % . La fase acuosa se aciduló con HCl diluido hasta pH 2 , se extrajo con éter y se evaporó el disolvente obteniéndose 0.706 g de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona (90 % de rendimiento) . IR (cm^{-1}) ; 3400-2700 , 3080 , 2930 , 1720-1710 , 1640 . RMP (ppm) ; 0.9 singulete $-\text{CH}_3$ y 0.8-3.1 multiplete (12 H) , 5.1 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.8 multiplete (1 H , $J=12$ y 16 Hz) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 9.9 singulete intercambiable con D_2O (1 H) $-\text{CO}_2\text{H}$.

Reducción de cetoesteres con Hidruros .

Reducción de 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 con NaBH_4 , cis-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 19 y cis-hexahidro-4-vinil-2(3H)benzofuranona 18 . A 42 mg

(1.113 mmol , 4.445 meq) de NaBH_4 , disueltos en 20 ml de etanol , se adicionó 700 mg (3.3 mmol) de 3-vinil-2-metilencarboetoxi- ciclohexanona y se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs . Se adicionó NH_4Cl sólido para eliminar el exceso de borohidruro de sodio . Se evaporó el etanol y se extrajo la reacción con éter ; se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo 8:1 como eluyente . Se obtuvieron 354 mg de cis-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 19 . IR (cm^{-1}) ; 3450 , 3070 , 2920 , 1730 , 1635 . RMP (ppm) ; 1.2 triplete $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y 1-2.6 multiplete (13 H) , 2.2 singulete intercambiable con D_2O (1 H) $-\text{CH}-\text{OH}$, 3.3 td (1 H , $J=5$ Hz) $-\text{CH}-\text{OH}$, 4 cuarteto (2 H) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 4.9 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.5 multiplete (1 H , $J=7,9$ y 18 Hz) $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Además se obtuvieron 190 mg de la cis-hexahidro-4-vinil-2(3H) benzofuranona 18 . IR (cm^{-1}) ; 3075 , 2933 , 1778 , 1640 , 1154 . RMP (ppm) ; 1-2.8 multiplete (10 H) , 4.57 cuarteto (1 H , $J=3$ Hz) $-\text{CH}-\text{O}-$, 5 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.6 multiplete (1 H , $J=7,9$ y 18 Hz) $-\text{CH}=\text{CH}_2$. La relación de los productos fue de 1.5 a 1 y el rendimiento total de 84%.

Reducción de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b con NaBH_4 , 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 21ayb y cis-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H) benzofuranona 22ayb . Siguiendo la técnica anterior a 45 mg (1.19 mmol , 4.77 meq) de NaBH_4 en 20 ml de etanol , se adicionaron 800 mg (3.57 mmol) de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi- ciclohexanona 16ayb . Se

recuperaron 37 mg de materia prima y se obtuvieron 353 mg de cis-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H) benzofuranona 22ayb. IR (cm^{-1}); 3080, 2940, 1780, 1640, 1165. RMP (ppm); 0.99 singulete (3 H) $-\text{CH}_3$, 1-2.7 multiplete (9 H), 4.6 multiplete (1 H) $-\text{CH}-\text{O}-$, 5.1 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.8 multiplete (1 H, $J=12$ y 18 Hz.) y 85 mg de 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarboetoxi-ciclohexanol 21a y b. IR (cm^{-1}); 3450, 3080, 2920, 1740, 1636, 1160. RMP (ppm); 0.87 singulete (3 H) $-\text{CH}_3$, 1.6 triplete (3 H) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 0.98-2.3 multiplete (9 H), 2.2 singulete intercambiable con D_2O (1 H) $-\text{CH}-\text{OH}$, 3.4 td $J=5$ y 10 Hz (1 H) $-\text{CH}-\text{OH}$, 4 cuarteto (2 H) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 4.9 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.6 multiplete (1 H). La relación de los productos fue de 5 a 1 respectivamente y un rendimiento total de 68 %.

Reducción de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona con LiAlH_4 17a y b. Se colocaron en un sistema con atmósfera de N_2 500 mg (2.05 mmol) de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona en 20 ml de THF seco, se adicionaron 15 ml de una suspensión de LiAlH_4 en THF (97 mg de LiAlH_4 en 20 ml THF) y se agitó a temperatura ambiente por 7 hrs. Se adicionó un poco de agua para eliminar el exceso de hidruro y se adicionó HCl diluido hasta pH 2; se saturó con NaCl y se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con NaHCO_3 al 7%, se secó con Na_2SO_4 anh. y el residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo 10:1 como eluyente. Se obtuvieron 15 mg de la cis-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)-benzofuranona 22a y b. IR (cm^{-1}); 3080, 2940, 1780, 1640, 1165. RMP (ppm); 0.99

singulete (3 H) $-\text{CH}_3$, 1-2.7 multiplete (9 H) , 4.6 multiplete (1 H) $-\text{CH}-\text{O}-$, 5.1 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.8 multiplete (1 H) .

La fase acuosa se aciduló a pH 2 . se extrajo con éter , se secó con sulfato de sodio anh. , al eliminar el disolvente se obtuvieron 296 mg de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanol 24a y b y materia prima. La mezcla anterior se esterificó con una solución de diazometano y se lactonizó con una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico en benceno. El producto se separó por cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt 10:1 como eluyente , para dar 18 mg de trans-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 23a y b. IR(cm^{-1}): 3080, 1775 y 1640. RMP (ppm): 1.03 singulete (3 H)- CH_3 , 0.7-2.4 multiplete (9 H), 4 multiplete (1 H) $-\text{CH}-\text{O}-$, 5 multiplete (2 H) , 5.6 multiplete (1 H , J=12 y 18 Hz.) . La relación de diastereómeros es de 1 a 1.5 respectivamente en un 45 % de rendimiento .

Adición de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ a cetoésteres .

Reacción de 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$. Cis-hexahidro-7a-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 25. Se disolvieron en un sistema con atmósfera de nitrógeno 1 g (4.76 mmol) de 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15 en 20 ml de benceno ; se adicionaron 1.37 g de eterato de trimetilaluminio $4\text{Al}(\text{CH}_3)_3 \cdot 3\text{OEt}_2$ (19 mmol de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$) y se calentó a 50°C durante 3 días . Se agregaron 30 ml de agua para destruir el exceso de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$, se aciduló con HCl diluído hasta disolución completa del precipitado de

hidróxido de aluminio y se separó la fase bencénica de la acuosa . La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con 3 porciones de 25 ml de éter . Se juntaron las dos fracciones orgánicas y se eliminó el disolvente con rotavapor . La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano:AcOEt 20:1 , se obtuvieron 6 mg de materia prima y 720 mg de cis-hexahidro-7a-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 25 en un 84 % de rendimiento . IR (cm^{-1}) ; 3070 , 2930 , 1770 , 1635 , 1170 . RMP (ppm) ; 1.37 singulete (3 H) $-\text{CH}_3$, 1.1-2.5 multiplete (10 H) , 5 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.5 multiplete (1 H , J=9 y 18 Hz) .

Reacción de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$. Cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)-benzofuranona 26a y b . Se hicieron reaccionar 900 mg (4.275 mmol) de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16ayb con 1.2 g de eterato de trimetilaluminio (16.2 mmol) aplicando la tecnica anterior . Se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano 95 % y acetato de etilo 5 % , se obtuvieron 438 mg (56 %) de cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 26ayb . IR (cm^{-1}) ; 3075 , 2920 , 1780 , 1640 , 1240 . RMP (ppm) ; 0.85 y 1 singuletes (3 H) $-\text{CH}_3$, 1.3 y 1.4 singuletes (3 H) $-\text{CH}_3$, 1.2-2.4 multiplete (9 H) , 4.8 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.55 multiplete (1 H , J=12 y 18 Hz) $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Tiempo de retención de 16 min. en la cromatografía de gases .
Reacción de la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 17ayb . Siguiendo las técnicas anteriores se

colocaron 600 mg (3.06 mmol) de la 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona 17a y b en 10 ml de benceno y se adicionaron 1.1 g de eterato de trimetilaluminio $4Al(CH_3)_3 \cdot 3OEt_2$ (15.30 mmol de $Al(CH_3)_3$) en 10 ml de benceno , se detuvo la reacción y se aciduló con HCl dil. hasta pH 3 , se extrajo con tres porciones de éter , se juntaron los extractos etéreos y se concentraron hasta un volumen de 30 ml . La fase etérea se lavó con 2 porciones de 25 ml de $NaHCO_3$ al 10 % , se seco con $NaSO_4$ anh. y se le eliminó el disolvente con ratavapor y se separó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano 95 % acetato de etilo 5 % . Se obtuvieron 190 mg de cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 26a y b en un 32 % de rendimiento. IR (cm^{-1}) ; 3075 , 2920 , 1780 , 1640 , 1240 . RMP (ppm) ; 0.85 y 1 singuletes (3 H) $-CH_3$, 1.3 y 1.4 singuletes (3 H) $-CH_3$, 1.2-2.4 multiplete (9 H) , 4.8 multiplete (2 H) $-CH=CH_2$, 5.55 multiplete (1 H , $J=12$ y 18 Hz) $-CH=CH_2$. Tiempo de retención de 16 min en cromatografía de gases. La solución de $NaHCO_3$ se aciduló con HCl dil. hasta pH 3 , se extrajo con éter se eliminó el disolvente y se obtuvieron 211 mg de materia prima caracterizada por IR y RMP .

Preparación de $4Al(CH_3)_3 \cdot 3OEt_2$.El eterato de trimetil aluminio se preparó con base en la técnica de Hurd ³³ . En un equipo con atmósfera de nitrógeno se colocaron 4 g de magnesio en 8.2 ml de éter anhidro y se adicionaron 23.4 g de yoduro de metilo en 25 ml de éter anhidro . Se agitó hasta la disolución del magnesio y se adicionaron 4.4 g de cloruro de aluminio anhidro en 50 ml de éter y se puso a reflujo por 2

hrs. . Después de este tiempo se evaporó el éter y se destiló el eterato de trimetil aluminio a 44°C/15 mm Hg . se obtuvieron 2.9 g de $Al(CH_3)_3 \cdot 3OEtz$ (76.3 %) .

Adición de CH_3Li a cetoésteres .

Se realizaron las siguientes pruebas de la reducción de los cetoesteres con CH_3Li tratando de conseguir selectividad , obteniéndose los siguientes resultados :

Cetoésteres

1 : 3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 15

2 : 3-metil-3-vinil-2-metilencarboetoxi-ciclohexanona 16a y b

TABLA I

cetoéster	mmol	mmol de CH_3Li	disol.	tiempo hrs.	temp. C	Resultado
1	1	1	éter	4	t.amb.	No hay reacción .
1	1	1	THF	3	t.amb.	No hay reacción .
1	1	1.6	THF	2	50	Descomposición
1	1	4	éter	6	0-5	Reacción sobre cetona y éster
2	1	4	éter	10	0-5	Reacción sobre cetona y éster

Todas las reacciones se hicieron en atmósfera de nitrógeno deteniendo la reacción por adición de NH_4Cl saturado y los productos crudos se purificaron por cromatografía en columna y analizaron por IR y RMP .

Reacción de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona 17a y b con CH_3Li . Se colocaron en un matraz con atmósfera de N_2 700 mg de 3-metil-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanona (3.57 mmol) en 20 ml de THF seco, se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota, sin permitir que la temperatura subiera de 5°C , 14 ml (19.6 mmol) de CH_3Li 1.4 M. en éter. Se agitó entre 0 y 5°C durante 8 hrs., se agregaron 40 ml de agua y se aciduló con HCl diluido hasta pH 2. Se extrajo con 3 porciones de 40 ml de éter, los extractos etéreos se concentraron a un volumen aproximado de 40 ml y se lavaron con 3 porciones de 25 ml de NaHCO_3 aq. al 5%. La fase etérea insoluble en NaHCO_3 se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 10:1 y se obtuvieron 51.517 mg (7.4 % de rendimiento) de cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 26a y b identificada por cromatografía de gases, IR y RMP comparada con el producto obtenido de la reacción con $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$. El extracto de NaHCO_3 se aciduló con HCl diluido a pH 2, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual, se obtuvieron 213 mg de materia prima mezclada con otras impurezas no identificadas solubles en NaHCO_3 acuoso.

Lactonizaciones

Lactonización del trans-3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanol 19. Trans-hexahidro-4-vinil-2(3H)benzofuranona 20. Se colocaron en 20 ml de benceno 200 mg (0.94 mmol) de 3-vinil-2-metilencarboxi-ciclohexanol 19, se adicionaron trazas de ácido para-toluensulfónico y se calentó a reflujo

durante 2 hrs . Se enfrió , se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con éter , se secó con Na_2SO_4 anh. , se eliminó el disolvente y se separó el producto por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo 8:1 . Se obtuvieron 131 mg de trans-hexahidro-4-vinil-2(3H) benzofuranona 20 83.44 % de rendimiento . IR (cm^{-1}) ; 3090 , 2940 , 1780 , 1650 . RMP (ppm) ; 1.1-2.6 multiplete (10 H) , 3.95 td (1 H , J=4 y 10 Hz) . 5.1 multiplete (2 H) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.7 multiplete (1 H , J=7,9 y 18 Hz) .

Lactonización del 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarbetoxi-ciclohexanol 21a y b. Trans-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H) benzofuranona 23a y b . La lactonización de 80 mg de 3-metil-3-vinil-trans-2-metilencarbetoxi-ciclohexanol 21a y b se llevó a cabo siguiendo la técnica anterior y se obtuvieron 40 mg (63 % de rendimiento) de trans-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona 23a y b . IR (cm^{-1}) : 3080 , 1775 y 1640 . RMP (ppm) : 1.03 singulete (3 H) $-\text{CH}_3$, 0.7-2.4 multiplete (9 H) , 4 multiplete (1 H) $-\text{CH}-\text{O}-$, 5 multiplete (2 H) , 5.6 multiplete (1 H , J=12 y 18 Hz.) .

4 . RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudió la estereoquímica de la adición 1-4 de vinilo y posterior captura de enolato con la 2-ciclohexenona y la 3-metil-2-ciclohexenona y se concluyó que los efectos estéricos de dos grupos en la posición 3 del enolato no permiten obtener en forma cuantitativa el diastereoisómero trans .

También se estudió la estereoquímica de la reacción de adición de hidruro y de metilo a 3-alkil y 3,3-dialquil-2-carboximetilen-ciclohexanonas y se concluyó que cuando la ciclohexanona tiene un solo sustituyente en posición 3 la adición de hidruro produce principalmente el alcohol ecuatorial más estable y la adición de metilo produce únicamente el alcohol axial producto de la adición por el lado menos impedido . Para los casos de ciclohexanonas 3,3-disustituidas la adición de hidruro produce principalmente el alcohol axial y un poco de alcohol ecuatorial y la adición de metilo produce únicamente el alcohol axial .

Esta ruta sintética no permite obtener las trans γ -butirolactonas anastrefina 1 y eplanastrefina 2 debido a que la adición de metilo por el lado axial de la cetona (adición que nos produciría el alcohol trans , intermediario previo a las trans γ -butirolactonas) está muy impedido estéricamente .

Se obtuvieron los siguientes analogos de anastrefina y eplanastrefina :

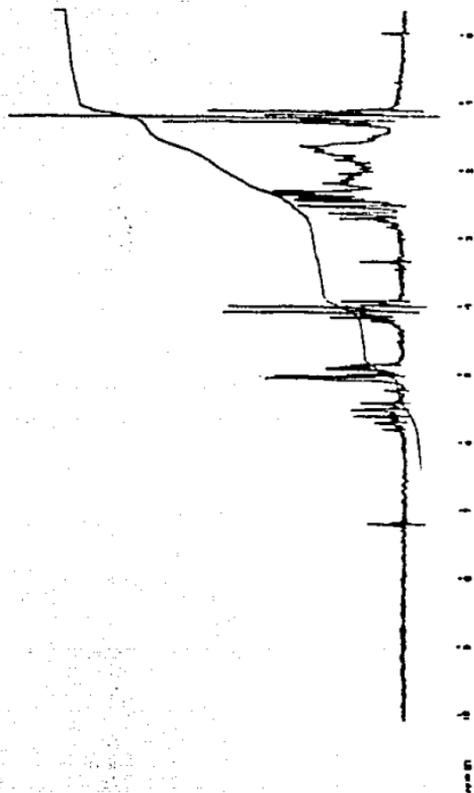
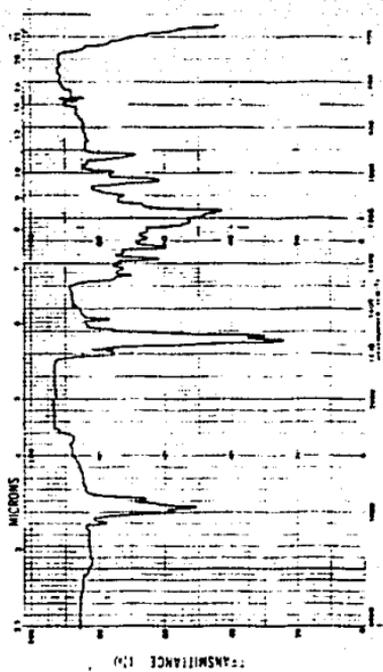
- 1.-trans-hexahidro-4-vinil-2(3H)benzofuranona .
- 2.-cis-hexahidro-4-vinil-2(3H)benzofuranona .
- 3.-cis-hexahidro-7a-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona .
- 4.-trans-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona .
- 5.-cis-hexahidro-4-metil-4-vinil-2(3H)benzofuranona .
- 6.-cis-hexahidro-4,7a-dimetil-4-vinil-2(3H)benzofuranona .

5. BIBLIOGRAFIA

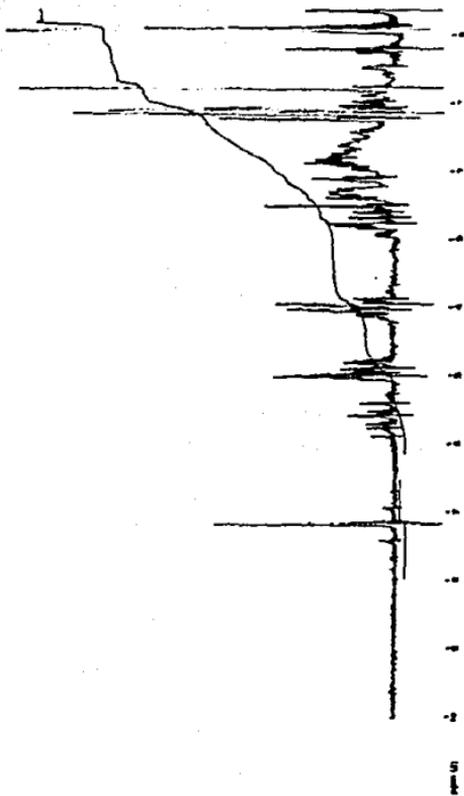
- 1) Battiste M.A., Strekowski L., Vanderbilt D.P., Visnick M., King R.W. and Nation J.L., *Tetrahedron Lett.*, 24, 2611 (1983).
- 2) Battiste M.A. and Strekowski L., *Tetrahedron Lett.*, 22, 279 (1981).
- 3) Salto A., Matsushita H. and Kaneko H., *Chem. Lett.*, 729 (1984).
- 4) Posner G. H., *Organic Reactions*, vol 19, cap.1. Ed. Board (1963).
- 5) Taylor R. J.K., *Synthesis*, 364 (1985).
- 6) Posner G.H., Sterling J.J., Whitten C.E., Lentz C.M. and Brunelle D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 325 (1979).
- 7) Ito Y., Nakatsuka M and Saegusa T., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 7609 (1982).
- 8) Felizon M., Andriamalisoa R.Z. and Hanna I., *Tetrahedron*, 40, 4285 (1984).
- 9) Posner G.H. and Lentz C.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 934 (1979).
- 10) Eliel E., Klein J., Dunkelblum E. and Senda Y., *Tetrahedron Lett.*, 6127 (1968).
- 11) Marshall J.A. and Carroll P.O., *J. Org. Chem.*, 30, 2748 (1965).
- 12) Eliel E.L. and Senda Y., *Tetrahedron*, 2411 (1970).
- 13) Richer J.C., *J. Org. Chem.*, 30, 324 (1965).
- 14) Marshall J.A. and Carroll R.D., *J. Org. Chem.*, 30, 2748 (1965).
- 15) Dauben W. G., Fonken G. J. and Noyce D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2579 (1956).
- 16) Eliel E.L. and Rerick M.N., *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1367 (1960).
- 17) Akhtar M. and Marsh S., *J. Chem. Soc., C*, 937 (1966).

- 18) Cram D. J. and Abd Elhafez Fathy Ahmed, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828 (1952).
- 19) Leitereg Th. J. and Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4011 (1968).
- 20) Cherest M. and Felkin H., *Tetrahedron Lett.*, 2205 (1968).
- 21) Cherest M., Felkin H. and Frajerman C., *Tetrahedron Lett.*, 379 (1971).
- 22) Cherest M., Felkin H. and Frajerman C., *Tetrahedron Lett.*, 383 (1971).
- 23) Luderer J.R., Wodall J.E. and Pyle J.L., *J. Org. Chem.*, 36, 2909 (1971).
- 24) Ashby E.C. and Laemmle J.T., *Chem. Rev.*, 75, 521 (1975).
- 25) Ficini J. and Maujenn A., *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 219 (1971).
- 26) Laemmle J.T., Ashby E.C. and Roling P.V., *J. Org. Chem.*, 38, 2526 (1973).
- 27) Landor S.R., O'Connor P.W., Tatchell A.R. and Blair I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 473 (1973).
- 28) Smith L. I. and Roault G.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 631 (1943).
- 29) Garbisch E.W. Jr., *J. Org. Chem.*, 30, 2109 (1965).
- 30) Raphael R.A. and Sondhelmeir F., *J. Chem. Soc.*, 2100 (1950).
- 31) Grieco P.A., Oguri T., Wang Ch.J. and Williams E., *J. Org. Chem.*, 42, 4113 (1977).
- 32) Herz W. and Glick L.A., *J. Org. Chem.*, 28, 2970 (1963).
- 33) Hurd D. T., *J. Org. Chem.*, 13, 711 (1948).

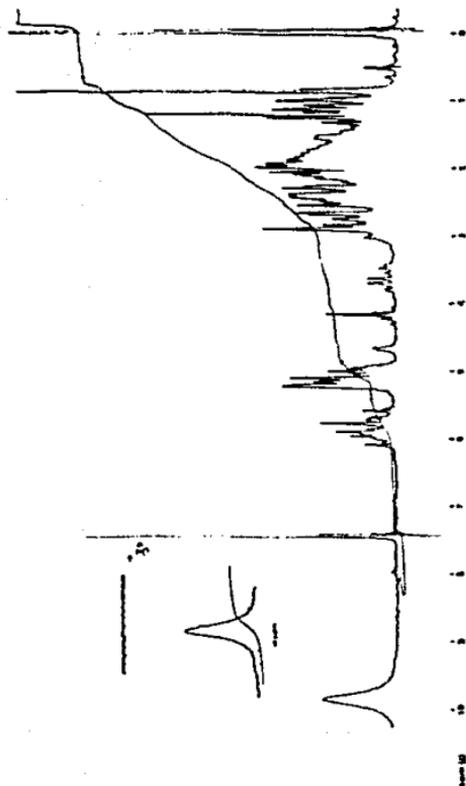
6 . ESPECTROS



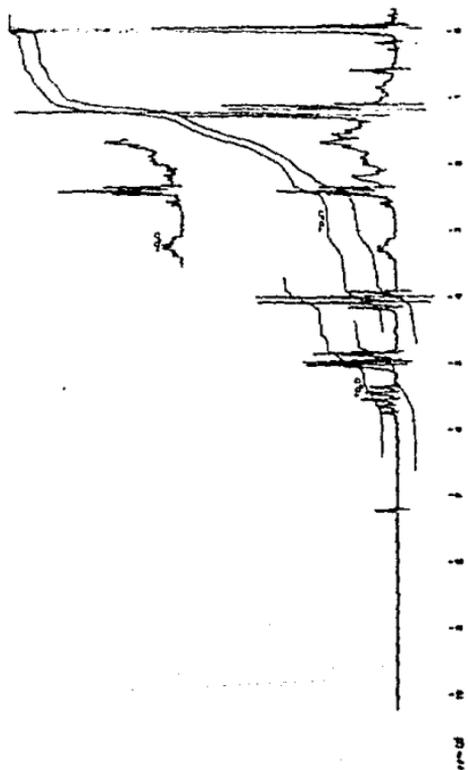
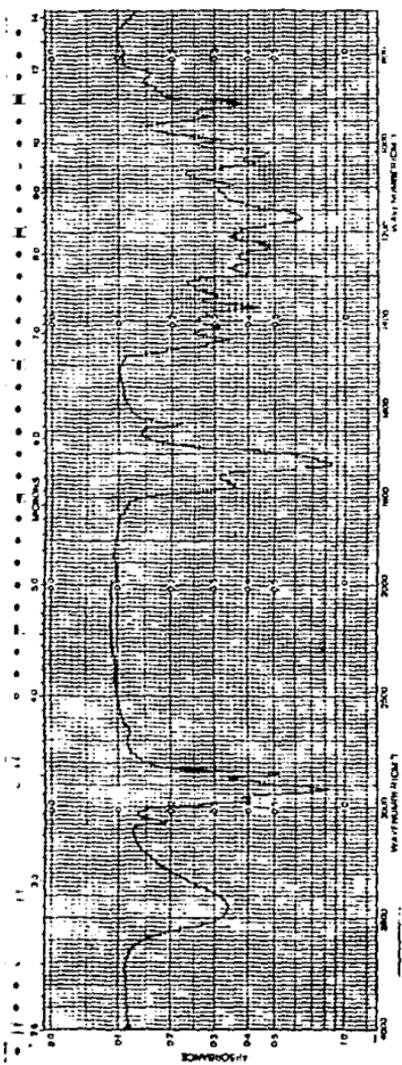
compuesto 15



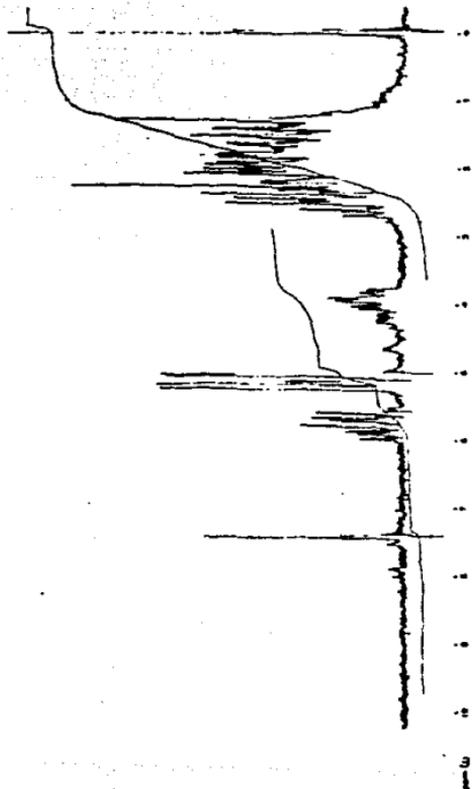
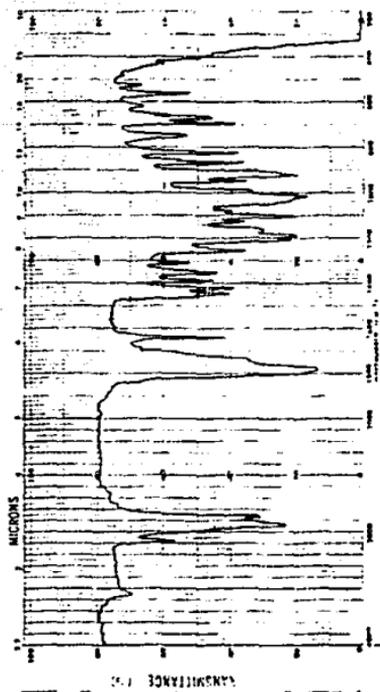
compuestos 16a y 16b



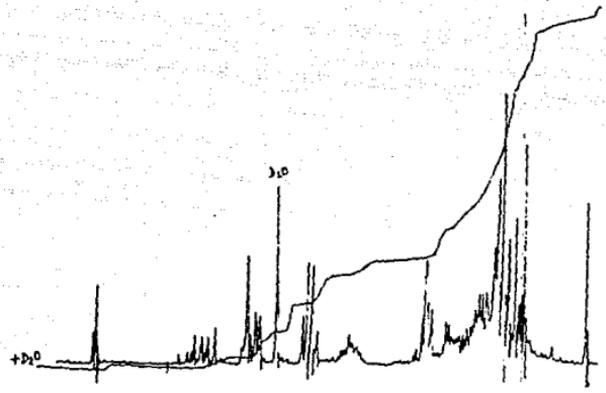
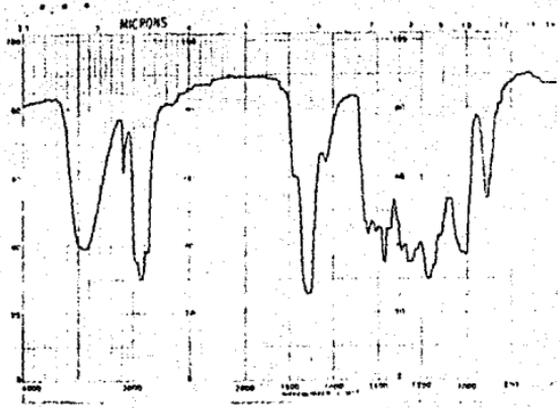
compuestos 17a y 17b



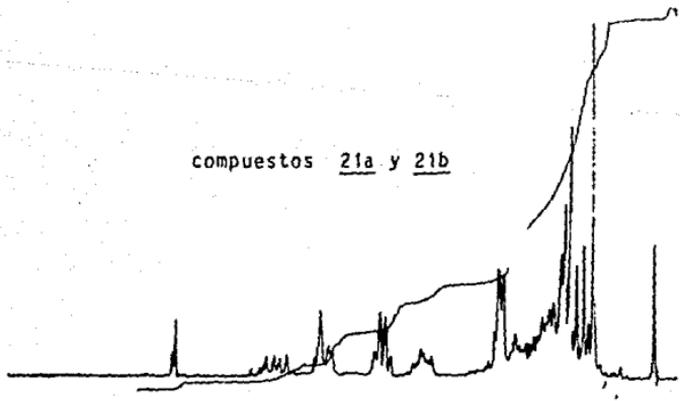
compuesto 19

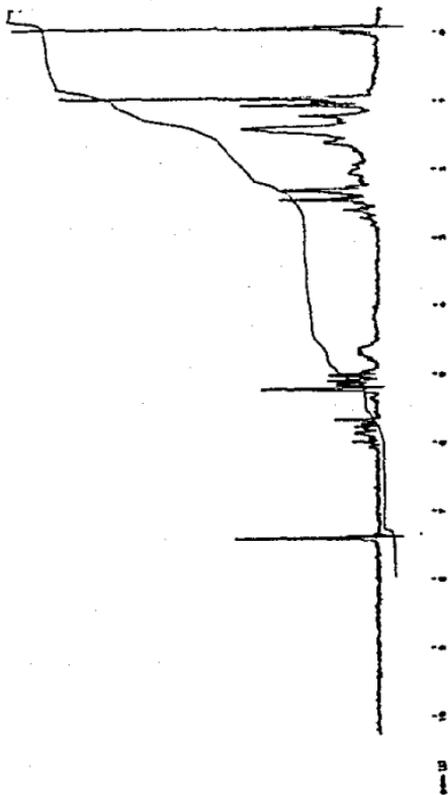
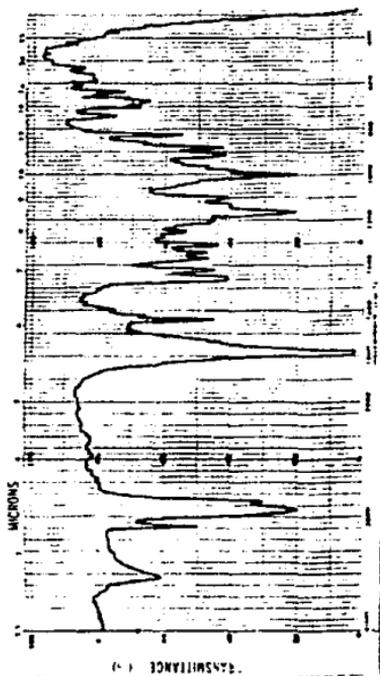


compuesto 20

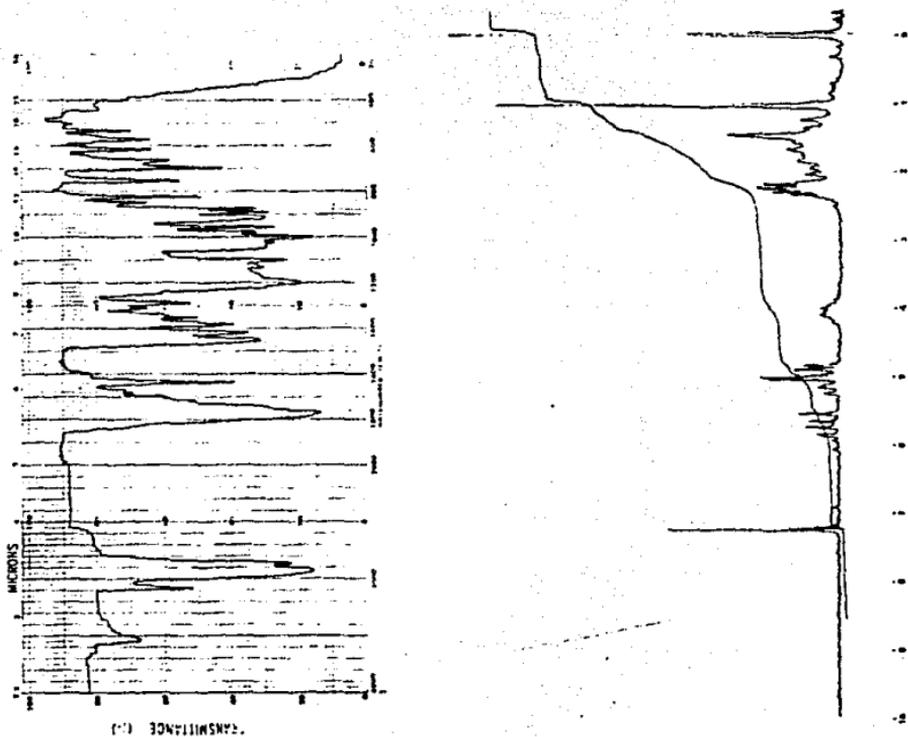


compuestos 21a y 21b

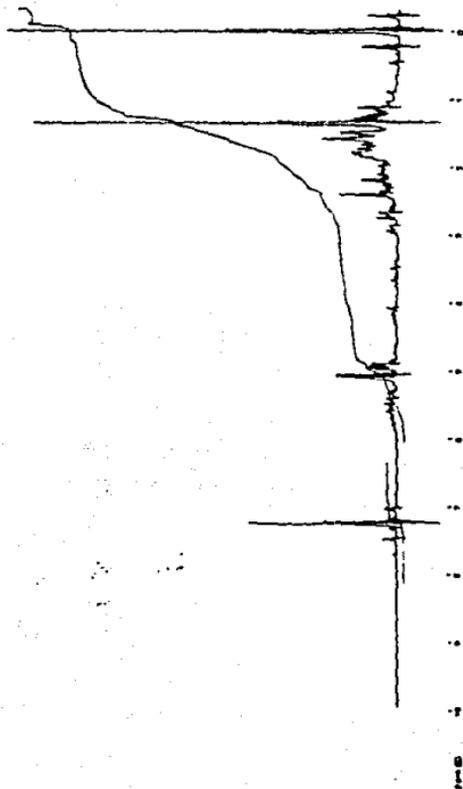
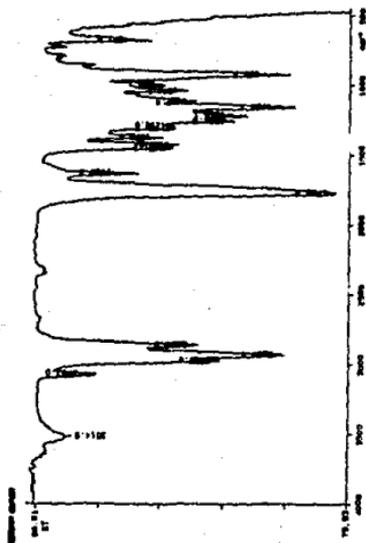




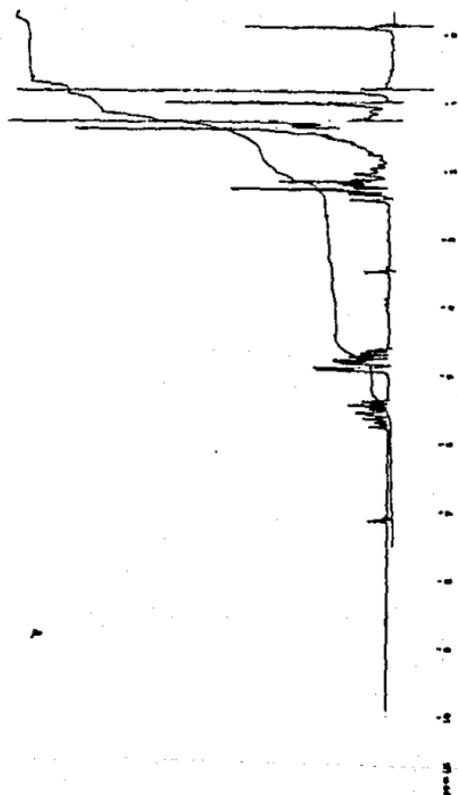
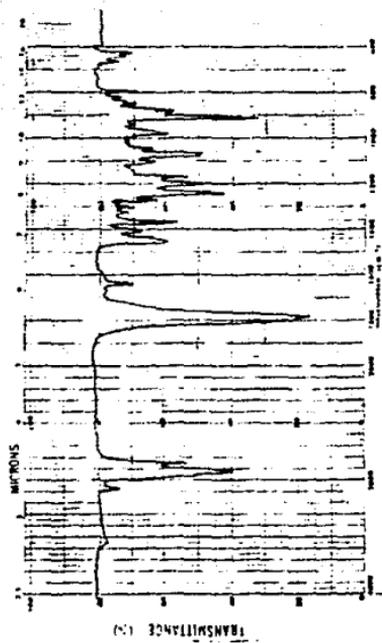
compuestos 22a y 22b



compuestos 23a y 23b



compuesto 25



compuestos 26a y 26b