



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE PRECURSORES PARA 2-OXA-10
ALQUILCIS-DECALINAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

JUDITH MARIA DE LOURDES CARDOSO MARTINEZ

1977



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS Tesis 1977
ADE M-78
FECHA _____
PROC _____
s _____



QUÍMICA

JURADO ASIGNADO:

Presidente:	PROF. ELVIRA SANTOS DE FLORES
Vocal:	PROF. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL
Secretario:	PROF. MARTHA ALBORES VELASCO
1er. Suplente	PROF. ROCIO POZAS HORCASITAS
2o. Suplente	PROF. MAURO CRUZ MORALES

Sitio donde se desarrolló el tema:

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

SUSTENTANTE:

Judith María de Lourdes Cardoso Martínez



ASESOR DEL TEMA:

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel

A mi mamá con amor profundo
y sincera admiración.

A mis tios y primos

A mis maestros y amigos

Mi más profundo agradecimiento
al Dr. Luis Angel Maldonado --
Graniel, por su impulso y va--
liosas enseñanzas.

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

Los productos químicos orgánicos obtenidos de fuentes naturales, cuando ofrecen perspectivas de aplicación con fines farmacológicos, resultan costosos debido a que usualmente se encuentran presentes en proporciones mínimas. En consecuencia, los procesos de extracción son generalmente largos y/o tediosos y los rendimientos bajos. Una posible solución a este tipo de problemas, es la síntesis total que, aún y cuando con limitado éxito, ha podido resolver algunos de estos casos, por ejemplo los esteroides y las prostaglandinas.

Aparte del factor económico arriba citado, el emprender y realizar con éxito una investigación alrededor de la síntesis de un producto natural farmacológicamente activo, presenta el atractivo de la posibilidad de la trascendencia en la química pura, especialmente cuando la síntesis empleada permite preparar en una forma original, -- elegante y/o sencilla la substancia problema.

Desde hace algún tiempo, en este laboratorio se han podido diseñar y probar experimentalmente rutas sintéticas apropiadas, para algunos terpenoides de estructuras relativamente sencillas como la ar-turmerona, α -bisabolona, β -cuparenona (1), etc. Por consiguiente no es difícil imaginar que este éxito moderado haya dirigido nuestra atención a problemas sintéticos de una mayor complejidad.

Desafortunadamente, aunque en teoría el hecho de decidir sintetizar un compuesto en el laboratorio parece -- sencillo, en la práctica esto no es así, pues estos compuestos biológicamente activos poseen generalmente estructuras complicadas. Por lo tanto, si un problema de síntesis de baja complejidad es ya de por sí difícil, el aventurarse en un problema altamente complejo, requiere de un gran riesgo en lo que a resultados positivos a corto plazo se refiere. Aunque nuestra experiencia en este sentido es muy limitada, es nuestra opinión que en estos casos es conveniente ir explorando gradualmente la ruta que se propone hasta llegar al punto en que uno considere que -- hay que abandonarla o bien continuarla un paso más adelante.

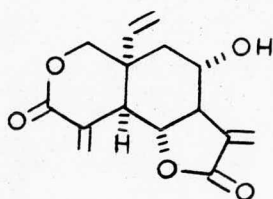
El propósito de esta tesis fué, por lo tanto, el iniciar una investigación a largo plazo sobre la síntesis de dilactonas elemanólicas, dos de cuyos representantes la vernolapina y la vernomenina, han entusiasmado a muchos químicos orgánicos sintéticos, debido a sus interesantes propiedades biológicas en el tratamiento de cierto tipo de carcinomas.

Sin embargo, debido a la magnitud del problema y a las limitantes de una tesis de licenciatura, nuestra investigación en esta fase del problema, se restringió a encontrar rutas posibles de preparación del sistema de 2-oxa-10-alkil-cis-decalina que es el sistema que caracteriza a los terpenoides anteriores.

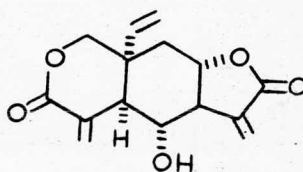
PARTE TEORICA

1.- Breve bosquejo histórico sobre la vernolepina: En los últimos quince años, S. M. Kupchan y colaboradores, primero en la Universidad de Wisconsin y actualmente en la Universidad de Virginia, E.U.A., se han dedicado al aislamiento y determinación estructural de los componentes activos, de una gran variedad de plantas con actividad citotóxica. (2) Una de estas plantas es la *Vernonia hymenolepis*, cuya actividad biológica se debe a dos de sus componentes: la vernolepina y la vernomenina.

La estructura de estas sustancias, fue deducida también por Kupchan y colaboradores (3), en base a sus datos espectroscópicos, quien les asignó las estructuras I y II respectivamente:



I



II

Muchos estudios se han hecho para determinar cuales son los grupos funcionales que contribuyen a la citotoxicidad, en estas moléculas (y otras afines) (4). La opinión más ge-

neralizada, es que el grupo de α -metileno γ -lactona es el responsable, aunque la presencia de ciertos grupos vecinos polares, como el -OH y el -OCOR se ha demostrado que tiene un efecto incrementor de esta actividad. Aparentemente la alta reactividad de este agrupamiento permite rápidas adiciones de grupos tioles presentes en el material proteico del tejido enfermo, (por ejemplo: cisteína), lo que bloquea los procesos reproductivos sin control en él.

Otros factores, como el carácter lipofílico del material o la presencia de más de un grupo reactivo por molécula, son de necesidad parámetros importantes que hay que tomar también en cuenta.

De acuerdo con las características generales arriba citadas, era de esperarse una alta actividad biológica, tanto para la vernolepina como para la vernomenina. Sin embargo, las pruebas biológicas practicadas con animales mostraron que, -- por mucho, sólo la vernolepina mostró actividad citotóxica -- significativa: (un material es considerado activo si causa reducción del peso del tumor a un 42% o menos). La siguiente - tabla muestra algunos resultados:

TABLA I

Compuesto	Dosis Mg/kg	Peso del tumor mg, T/C	T/C x 100	Sobre- vivien- tes.
Vernolepina	14	700 / 5200	13	2/6
Vernolepina	12	1700 / 5200	32	5/6
Vernolepina	10	2400 / 5200	46	6/6
Vernomenina	10	2800 / 6500	...	2/4
Vernomenina	7	4100 / 6500	63	4/4
Vernomenina	5	4100 / 6500	63	4/4

T, animales tratados;
C, control de animales.

Por lo tanto, es de suponer que existen factores adicio
nales no considerados en la actualidad y que sin embargo jue
gan un papel muy importante para la actividad biológica.

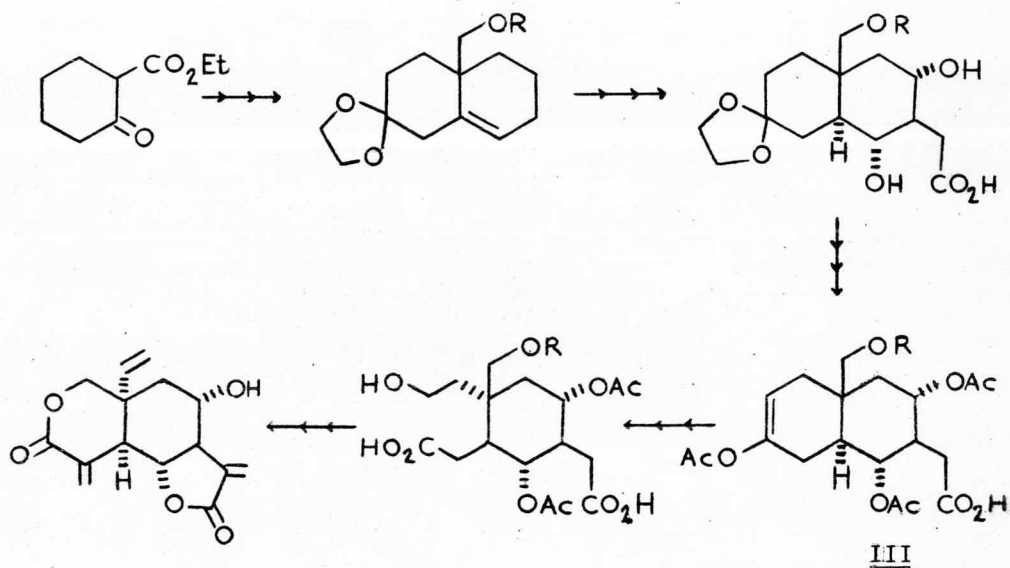
Finalmente, es de interés notar que entre muchos com- -
puestos probados fué también la vernolepina, la sustancia --
que mostró la mayor actividad en la inhibición del crecimien
to de la sección de coleoptilo del trigo.

Los estudios biológicos practicados con la vernolepina-
han sido, sin embargo, muy limitados debido a la escasez de-
material y ésto ha despertado un gran interés en el campo de
la química orgánica sintética, que han culminado recientemen
te en dos síntesis totales de ella. La primera síntesis se-
debe a Grieco y colaboradores (5), quienes usaron como estra

tegia, el preparar un derivado funcionalizado apropiadamente de una trans decalina (III), la cual por ruptura de la ligadura 2,3 generaría el precursor del grupo vinilo angular y la cadena de ácido acético necesaria para la posterior lactonización. El esquema de la síntesis simplificado se muestra a continuación:

ESQUEMA I

Síntesis de Grieco de la vernolepina:

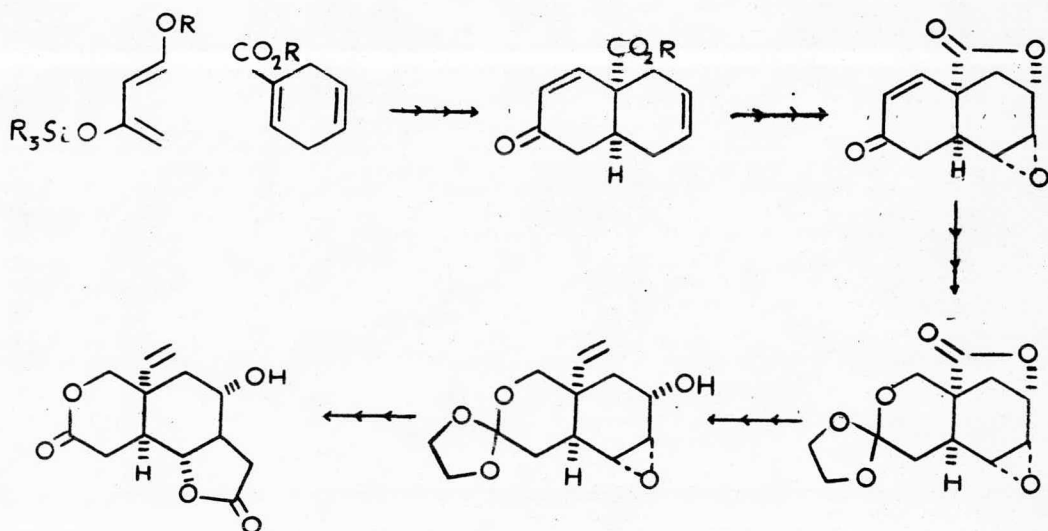


Casi simultáneamente a la síntesis anterior, Danishefsky y colaboradores, también de la Universidad de Pittsburgh,

describieron otra síntesis de la vernolepina (6). En ella - la fusión *cis* de los anillos A y B de la vernolepina son asegurados mediante una reacción de Diels-Alder para dar una *cis*-decalina que es modificada apropiadamente al sistema requerido. Después de la protección de los grupos funcionales reactivos, el anillo lactónico C es creado estereoespecíficamente por apertura de un hidroxiepóxido con el dianión del ácido acético y lactonización. Los últimos pasos de la síntesis son iguales a los descritos por Grieco.

ESQUEMA II

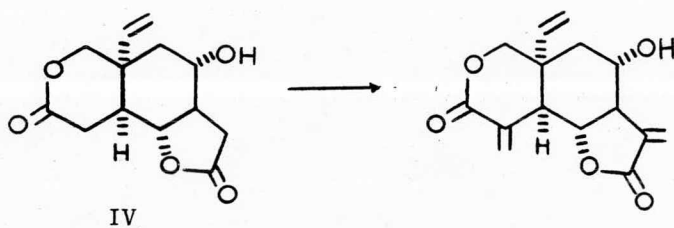
Síntesis de Danishefsky de la vernolepina.



Lo largo de esta síntesis, invitan a seguir investigan-

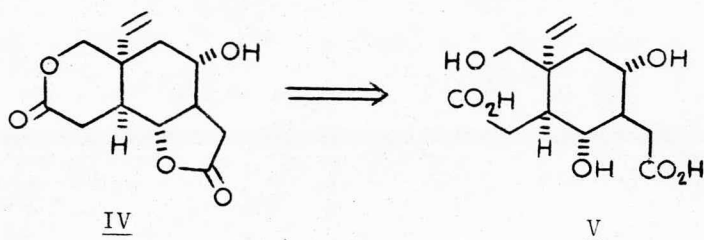
do otras rutas posibles, más sencillas en concepto que permitan preparar I y II en menos pasos y a partir de materias primas fáciles de adquirir.

2.- Metodología de las rutas elegidas: En la actualidad cualquier análisis retrosintético que se quiera hacer sobre la vernolepina, tiene que tomar en cuenta la observación de Grieco que es posible bis-metilenar la dilactona IV. (5, 7).- Esto lleva a considerar como problema a IV en lugar de la vernolepina misma.



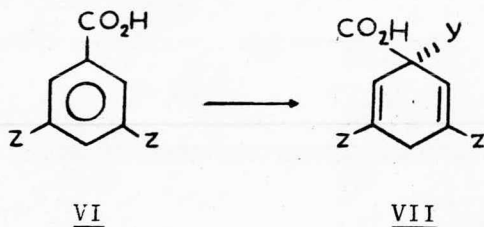
Por otro lado, si hipotéticamente se abren los anillos de la lactona en IV a los hidroxí ácidos correspondientes, -- nos queda la estructura ciclohexánica V, en la que para su -- síntesis hay básicamente dos problemas por resolver:

- a) Como construir el esqueleto grueso de ella y
- b) Como resolver los problemas de la estereoquímica de los sustituyentes.



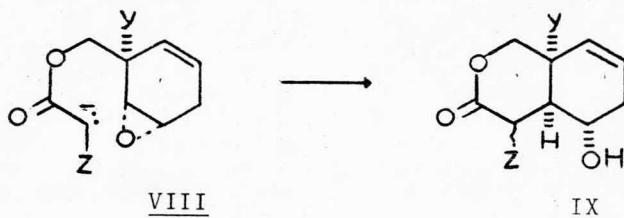
Aunque la presencia de estos dos factores en un problema de síntesis es muy frecuente, la separación de ellos generalmente no es posible, por lo que de una forma u otra, siempre está en contacto con ambos. Por lo tanto, nuestra atención se centró en como construir un anillo de ciclohexano que tuviera a uno de sus átomos de carbono tetrasustituido y que de ser posible, estuviera apropiadamente funcionalizado para su transformación eventual a otros intermediarios más elaborados.

Dentro del limitado número de métodos que se conocen para preparar átomos de carbono cuaternarios, el método que nos llamó la atención fue la reducción de Birch-alquilación, in situ, de ácidos aromáticos (8). Los productos de esta reacción son ácidos 1-alkil-2,5-ciclohexadiencarboxílicos, compuestos que nos pareció disponían de las características buscadas:

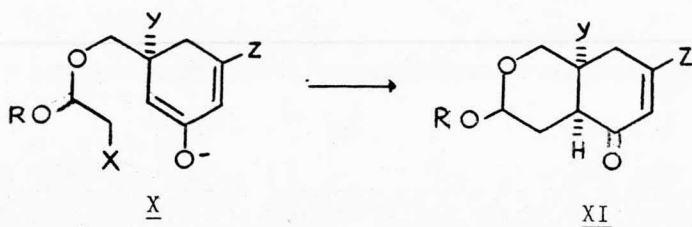


Así, el grupo $-CO_2H$ podría usarse como precursor del alcohol primario de V, el grupo Y se podría variar para preparar tanto el grupo vinilo de la vernolepina como análogos de ella y las dobles ligaduras servirían como plataformas para terminar de elaborar V. Además, el uso de sustituyentes apropiados en el ácido aromático podría ayudar en la elaboración del anillo de ciclohexano.

Sin embargo, la conveniencia de usar como materia prima un compuesto como VI, depende también del método (o métodos) que se vayan a emplear para introducir las cadenas faltantes de ácido acético (compárense las fórmulas V y VII). En nuestro plan de trabajo el anillo lactónico de seis miembros, es el primero en construirse y para ello se consideraron dos métodos. El primer método es la versión intramolecular de la apertura de un epóxido con el anión de un éter:



Mientras que el segundo método es la alquilación, también intramolecular del enolato de una ciclohexenona:



Las características del compuesto VII, son tales que es posible pensar en rutas para llevarlo a los compuestos VIII- y X, por lo que con ello se cumplían las condiciones que buscábamos para nuestra materia de partida. Incidentalmente, - hay que hacer notar que una ventaja relativa del segundo de los métodos, arriba indicados, es que la lactona de seis - miembros no se obtiene como tal, sino en una forma latente - protegida. (9) Este es un punto importante en la síntesis - aquí propuesta, pues la reactividad de este sistema es tal - que se pueden anticipar problemas en los pasos subsiguientes si se mantiene libre esa lactona.

En base a la discusión anterior, nos pareció que para iniciar esta investigación se debían probar los siguientes - puntos:

- a) Encontrar las condiciones experimentales apropiadas para obtener el ácido 1-alkil-2,5-ciclohexadiencarboxílico VII.
- b) De ser posible, evaluar las características del - agente alquilante (Y).
- c) Hacer las conversiones apropiadas para llevar VII - a los intermediarios VIII y X.
- d) Probar las reacciones de ciclización con los com- - puestos VIII y X, para preparar el sistema de - 2-oxa-10-alkil-cis-decalina.

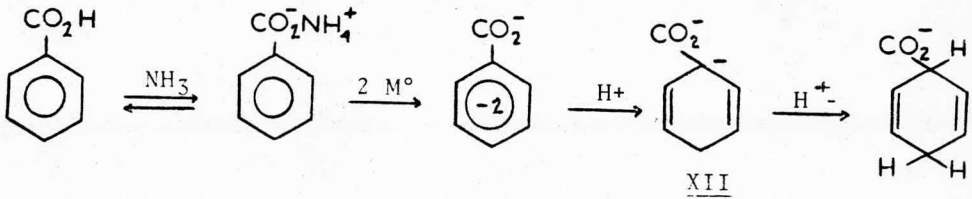
Aunque por los resultados que se presentaran a continuación, no se puede decir que se hayan cumplido en su totalidad los cuatro puntos anteriores, creemos que cuando menos servirán de base para continuar experimentando en esta dirección.

3.- Discusión y resultados: La reducción de un compuesto aromático a su 1,4 dihidroderivado correspondiente, usando como reductor un metal alcalino, en amoníaco líquido, se conoce como la reducción de Birch. (10) Las características atractoras o donadoras de electrones del sustituyente o sustituyentes en el núcleo aromático son muy importantes, tanto por la facilidad o dificultad que le comunican a la reducción, como por la posición relativa que van a guardar con las dobles ligaduras en el producto reducido. Así, la reducción de Birch del ácido benzoico produce el ácido 2,5-ciclohexadienocarboxílico (11):

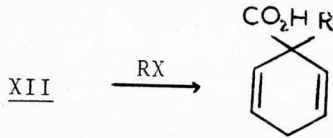


Este resultado ha sido interpretado por Bekkumm y colaboradores (8) quienes sugieren que se forma el dianión XII, protonable en la posición α al grupo carboxilato:

ESQUEMA III

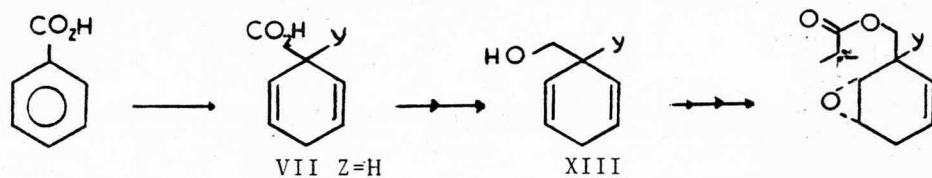


El que el dianión XII, sea estable en amoniaco, lo demuestra el hecho de que es posible interceptarlo con agentes alquilantes apropiados, para dar exclusivamente los ácidos 1-alkil-2,5 ciclohexadieno carboxílico: (8).

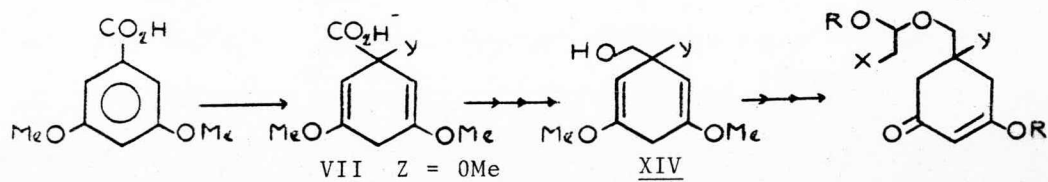


En este estudio fueron dos los ácidos aromáticos que se utilizaron para probar la reducción-alkilación, cada uno de los cuales iba a servir de precursores de uno de los intermediarios VIII y X, mencionados en la sección anterior. Así, no es difícil imaginarse que el ácido benzoico debe ser precursor de VII ($Z = \text{H}$), mientras que para VII ($Z = \text{OCH}_3$) la necesidad de funcionalidades oxigenadas requieren del ácido 3,5-dimetoxibenzoico.

ESQUEMA IV



ESQUEMA V



El ácido 3,5 dimetoxibenzoico, p.f. $184-6^\circ\text{C}$, se preparó en buen rendimiento, por metilación (Me_2SO_4 , NaOH) del ácido 3,5 dihidrobenzoico, como se indica en la parte experimental.

La naturaleza del agente alquilante (Y en las fórmulas anteriores), era también otro de los puntos a investigar, ya que por un lado debería ser suficientemente reactivo para -- permitir una buena conversión a producto alquilado y por --- otro lado se debería poder transformar al grupo vinilo angular presente en la vernolepina. Aunque son varias las posibilidades que se le podrían a uno ocurrir como agente alquilante, en este estudio inicial se usó el éter clorometil bencílico, preparado según está descrito en la literatura (12)-

a partir de alcohol bencílico, paraformaldehído y cloruro de hidrógeno (véase la parte experimental). La elección de esta sustancia se debió a que, además de cumplir con los dos requisitos anteriores, era una forma de poder introducir el grupo $-CH_2OH$ (protegido como su éter bencílico), con lo que los intermediarios XIII y XIV ($Y = CH_2OH$) se harían simétricos en algún paso de la secuencia. Aunque, en un principio esto nos pareció una ventaja, consideraciones posteriores sugieren que cuando menos para VI ($Z = OCH_3$) el uso de otros agentes alquilantes pudiera ser mejor.

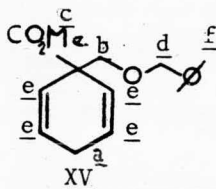
Las reacciones de reducción-alkilación, se hicieron -- inicialmente empleando las condiciones descritas en la literatura, pero rápidamente nos dimos cuenta que era necesario investigar este punto más a fondo. Las variaciones que se hicieron fueron de volumen de amoníaco empleado, metal alcalino, uso de atmósfera inerte y tipo de agitación. Estos -- puntos se detallan en la parte experimental, aunque cabe adelantar, que el mayor problema encontrado fue la solubilidad de la disal sódica en el amoníaco, para el caso del ácido -- benzoico. Para el ácido 3,5 dimetoxi benzoico no se tuvo este problema.

Para ambos ácidos, los productos de reducción-alkilación se obtuvieron en rendimientos consistentes de 40-70%, -- aunque contaminados con proporciones variables del ácido aromático de partida y probablemente ácido reducido pero sin al

quilar (éste último punto no se pudo probar).

Para el caso del ácido benzoico, la separación de esta mezcla se hizo inicialmente por destilación fraccionada de los correspondientes éteres metílicos (preparados por esterificación con cloruro de hidrógeno metanólico), aprovechando la mayor volatilidad del benzoato de metilo y el dihidrobenzoato de metilo. Para los propósitos de caracterización la purificación final de XV, se hizo por cpf preparativa (ver la parte experimental), obteniéndose como un aceite incoloro; i. r. mostró las siguientes bandas: una banda intensa en 1735 asignadas al carbonilo del éster, 1600 se observa una señal correspondiente a la vibración C - C insaturado, una banda ancha en 1130-1070 de la vibración C-O-C y una señal de 710-690 (δ , Ar-monosustituido).

En su espectro de r.m.p. se observan: un singulete en 2.64 para el metileno a, en 3.50 y 4.45 dos singuletes para los metilenos b y d respectivamente, una señal en 3.68 para el metilo del acetato y en 5.84 y 7.23 dos singuletes para los hidrógenos e y f respectivamente.



Posteriormente se hizo la observación que si la fase --

acuosa que contenía las sales de los ácidos producto de la reducción-alquilación, se acidulaba hasta pH 6 y se extraía con disolvente orgánico, el ácido aromático era dejado en su mayor parte en la fase acuosa. La recuperación de éste se podía hacer posteriormente, acidulando hasta pH 1 y volviendo a extraer. Evidentemente, las diferencias en pKa de los ácidos aromáticos y alifático son los responsables de esta separación. Si bien, este último método no evita el tener que esterificar y separar fraccionadamente como antes, nuestra experiencia nos dice que es el método a elegir.

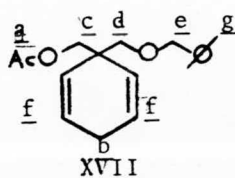
La reducción con LiAlH_4 del éster metílico XV, obtenido después de la destilación fraccionada dió en buen rendimiento el alcohol primario XVI como un aceite incoloro, contaminado con aproximadamente 10% de alcohol bencílico según se pudo detectar por r.m.p.: un singulete a 4.45 para el metileno d (ver abajo) y otro singulete en 4.50 para el metileno del alcohol bencílico, en relación de 10:1.

Aparentemente, la destilación fraccionada no es muy eficiente en este caso como fuera de desear.

Como la presencia del alcohol bencílico no es fácil detectar por cpf, la mezcla de alcoholes se acetiló en las condiciones usuales (anhidrido acético en piridina), para dar la mezcla de acetatos correspondientes que se pudo separar por cpf preparativa. El acetato XVII obtenido como un-

aceite incoloro muestra en el ir: una señal en 3010 para -- compuestos insaturados, en 1730 una banda intensa asignada - al carbonilo del acetato, en 1090 una banda ancha correspondiente a la vibración del éter y en 1380 y 1238 señales ca- racterísticas del C-O del grupo acetato.

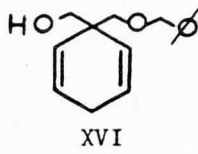
Su espectro de r.m.p. presentó: seis singuletes en 1.90, 2.60, 3.30, 4.00, 4.44 y 7.23 correspondiendo a a, b, c, d, e y g respectivamente y una señal compleja en en 5.65 para - los hidrógenos f. Se le asignó la estructura XVII:



La saponificación del acetato puro XVII (NaOH, etanol- acuoso a reflujo) dió el alcohol puro XVI en 81% de rendi- - miento, obtenido como un aceite espeso incoloro. En el i.r. muestra: una banda ancha en 3330 asignada al grupo hidroxilo, 3010 y 1600 bandas características para grupos de carbono in saturado, una señal ancha entre 1090 para el éter y señal en 710 y 690 para (δ) aromático monosustituido.

En r.m.p. desaparecen las señales de 1.90 y 4.0 y apare cen dos señales nuevas, un singulete en 3.20 correspondiente

al hidrógeno del -OH que desaparece con D_2O y otro singulete en 3.33 asignado al metileno unido al hidroxilo, cuya estructura es:



Si bien, el proceso de tener que preparar el acetato -- XVII como medio de purificar el alcohol XVI posiblemente sea innecesario (el alcohol bencílico debe ser destruído en las reacciones subsiguientes, veáse abajo), la necesidad de caracterizar categóricamente a XVI, nos hizo usar esta ruta larga.

La ruptura de un éter bencílico al alcohol correspondiente se puede hacer por medios reductores catalíticos (H_2 y Pd por ejemplo) o químicos (metales alcalinos). Sin embargo, -- puesto que la presencia de las dobles ligaduras en XVI, hace que no se pueda usar para este caso el primer método, se investigaron las condiciones de reducción química.

Primero se probó la reducción de XVI con Na en etanol según Mc Closkey (13), más la sustancia se recuperó inalterada. Por lo tanto se usaron condiciones más enérgicas empleando Na en amoníaco líquido (14). El diol XVIII se obtuvo como agujas incoloras, p.f.: 81-83° (de éter-hexano) en bajo rendimiento (40%). Aparentemente esta sustancia es bastante solu-

ble en agua, con lo que su recuperación de esta fase no se puede hacer muy eficiente. En el i.r. XVIII muestra: una banda ancha en 3250 asignado al grupo hidróxilo, 3000 para la vibración ($C=C-H$), 1015 para vibración C-O, 695 de deformación para = CH.

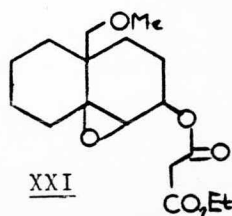
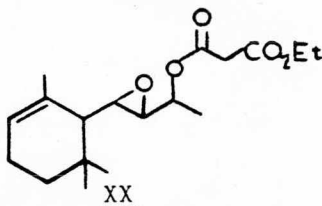
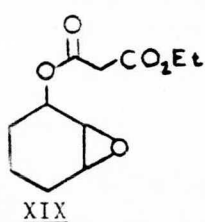
En su espectro de r.m.p. se observan las siguientes señales: en 2.65 un triplete ($J=1.0$ Hz) asignada a a, un doblete en 3.47 ($J=2.5$ Hz) para b, 4.14 un triplete ancho ($J=5.0$ -Hz) que desaparece con D_2O asignada como c, en 5.57 un par de tripletes ($J_{de}=6.5$, $J_{da}=1$ Hz) asignado al hidrógeno d y en 5.83 un par de tripletes ($J_{de}=6.5$, $J_{ae}=1.5$ Hz) para el hidrógeno e.

Para llegar al compuesto deseado VIII, el siguiente paso consistía en la monoepoxidación de XVIII. Se hizo un intento con un equivalente de ácido m-cloroperbenzoico en / -

$CH_2 Cl_2$, y aunque el análisis por cpf de la mezcla mostró la desaparición de la materia prima solo trazas de material orgánico se pudieron recuperar al trabajar la mezcla de reacción. Una vez más, la probable alta solubilidad del producto en agua y quizás, una inadecuada manipulación de la reacción, impidieron aislar el producto.

Aunque es posible variar las condiciones para aislar el producto (o productos) de la reacción anterior, la exploración de esta ruta se suspendió temporalmente al encontrar -- que en la preparación de X, (que se hizo simultáneamente, --

ver abajo) no hubieron tantos problemas de purificación de los intermediarios y además que con compuestos modelos, la reacción de apertura intramolecular del epóxido no se pudo llevar a cabo. Específicamente, los compuestos XIX, XX y XXI preparados para probar la reacción de ciclización dieron muchas mezclas de productos no caracterizables o bien se recuperaron inalteradas*.



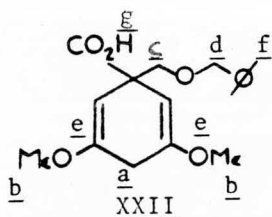
La ruta para el compuesto X, empezó con el producto de reducción-alkilación del ácido 3,5 dimetoxibenzoico con el éter clorometil bencílico XXII.

Este ácido se obtuvo como un aceite muy espeso que en una ocasión cristalizó parcialmente. Para evitar al máximo la posibilidad de hidrólisis de los éteres de enol presentes, la liberación del ácido de la solución acuosa de su sal, se hizo en dos fases para lo cual se cubrió la capa acuosa con disolvente, se enfrió a 0°C y se agitó vigorosamente. Así, a medida que se iba liberando, el ácido era transferido

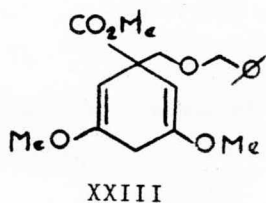
* Observaciones hechas en estos laboratorios por el Dr. J.-A. Noguez.

a la fase orgánica, con lo que se le aislaba del medio ácido acuoso. Por la misma razón este ácido no se trató de purificar, sino que se caracterizó en el producto crudo de reacción a través de sus datos espectroscópicos. En el i.r. mostró: - una banda ancha en la región de 3500 a 3000 característica - del -OH (grupo carboxilo), en 1720 y 1690 corresponde a grupos C=O del compuesto reducido-alquilado y materia de partida, en 1600 (ν , C=C), en 1220 (ν , C-O del ácido), en -- 1045 una banda debido a los grupos éter y en 695 una banda - característica de aromáticos monosustituídos.

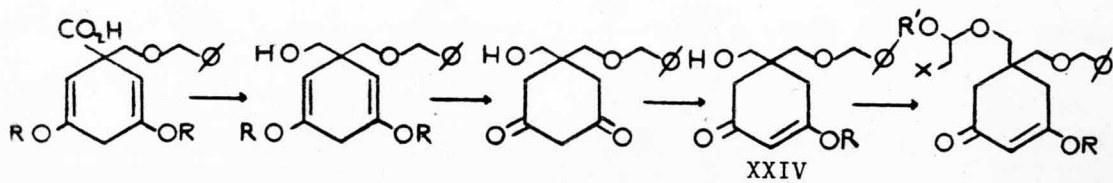
En r.m.p. se observó una serie de singuletes en 2.80 -- (a), 3.60 (b), 3.80 (c), 4.56 (d), 4.66 y 4.84 (e), 7.32(f) - y 8.90 (g), este último desaparece con agua deuterada.



Como una posterior caracterización, el éster metílico - de esta sustancia (preparado con CH_2N_2 , en éter) XXIII, mostró la desaparición en i.r. de la banda de 3500 - 3000 y en r.m.p. de la señal ancha en 8.90, con la aparición en r.m.p. de una nueva señal sencilla en 3.72 asignada al metoxilo del éster.



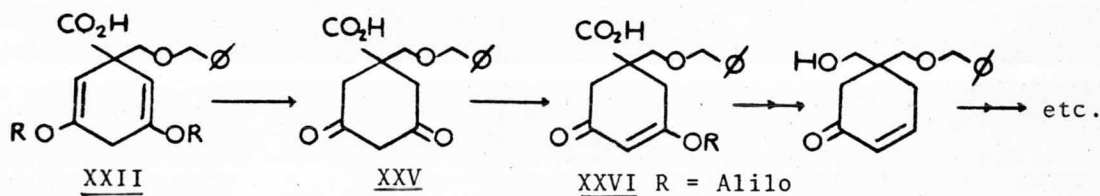
Originalmente, nuestra intención era preparar el compuesto X (Z=OR) para lo cual se pensó en la siguiente ruta:



en donde se puede notar la importancia de evitar la hidrólisis de los éteres de enol, antes de reducir el grupo ácido al alcohol primario. Sin embargo, por razones que todavía no se han podido determinar, esta ruta no prosperó obteniéndose consistentemente mezclas complejas de productos imposibles de separar.

Pensando en que uno de los posibles factores negativos fuera el que la materia prima estuviera parcialmente hidrolizada (la diferencia de tiempo entre la caracterización de una sustancia y su uso para la reacción siguiente es del orden de días), se decidió hidrolizar primero completamente la materia

prima y después en un paso apropiado, hacer la reducción del grupo ácido. Esta decisión implicó sin embargo, el tener -- que cambiar el producto al que se iba a llegar, pues al redu cir después de liberar los grupos carbonilo el sistema resul tante sería el de una ciclohexenona \underline{X} ($Z=H$). Aunque los eno latos cinéticos de una 3-alcoxi-ciclohexenona \underline{X} ($Z=OR$) y una ciclohexenona \underline{X} ($Z=H$) se forman regioespecificamente α al -- grupo carbonilo (15), el usar cualquiera de los dos substratos anteriores era aparentemente igual para los propósitos de probar la reacción de ciclización. En consecuencia, el -- esquema quedó de la siguiente forma:



La hidrólisis ácida de XXII (H_2SO_4 en metanol acuoso a -- la temperatura de reflujo) dió el compuesto XXV como una ma -- sa viscosa. Pensando en que la caracterización espectroscó -- pica de esta sustancia no sería de mucha utilidad y dado su -- aspecto físico y propiedades químicas que harían difícil su -- purificación, el producto crudo se usó para la siguiente -- reacción. De acuerdo con el esquema VII era necesario for --

mar el éter de enol en el sistema de ciclohexanodiona y tratando de aprovechar esta reacción para introducir la cadena de ácido acético entre las funciones oxigenadas (C-8 en la numeración de la vernolepina), se pensó en formar el éter alilíco el cual por una transposición de Claisen transferiría el grupo alilo al carbono deseado. El uso de grupos alilo como grupo funcional latente (9) de una cadena de ácido acético es bien conocida.

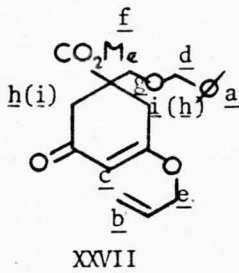
De acuerdo con las condiciones empleadas por Rosen (16) para un caso similar, el tratamiento de XXV con exceso de alcohol alílico en benceno y ácido p-toluen sulfónico como catalizador dió un producto soluble en bicarbonato de sodio. Aunque en el caso descrito por Rosen tanto el grupo CO_2H como el de 1,3 diona, son protegidos por el alcohol alílico, pensamos que en este caso el mayor impedimento estérico del grupo CO_2H evitaron la reacción. Por lo tanto, la mezcla de reacción ácida obtenida se esterificó con CH_2N_2 en éter, para dar una mezcla de dos sustancias neutras separables por cpf preparativa.

Los espectros en el i.r. de las dos sustancias fueron muy parecidas mostrando bandas en 1740 asignada al carbonilo del éster y en 1650 y 1610 asignada al sistema de 3-alcoxi ciclohexenona.

La asignación de las estructuras se pudo hacer, sin em-

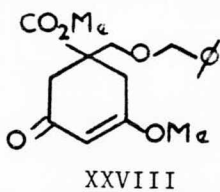
bargo a través de sus espectros de r.m.p. El producto menos polar obtenido en 32% de rendimiento, mostró dos dobletes -- ($J=6$ Hz) en 2.40 y 2.68 asignados a i y h, 3.50 (g), 3.70 para el metilo del éster, 4.38 un doblete ($J=6$ Hz) para el metileno de la cadena alílica, dos singuletes en: 4.50 y 5.30 para el metileno d entre el éter y el grupo aromático y el hidrógeno vinílico c, respectivamente. Una señal compleja en 5.80 que corresponde a los dos hidrógenos vinílicos del grupo alilo terminales y una señal que integra para cinco hidrógenos aromáticos en 7.40.

Con estos datos se asignó la estructura XXVII a ese producto.



La substancia más polar (46% de rendimiento), mostró -- las siguientes señales diferentes al espectro anterior: en 3.70 dos singuletes sobrepuestos asignados a los metilos del éster y metoxilo, un desplazamiento del grupo de señales -- asignado para el hidrógeno vinílico a 5.16, no apareciendo --

la señal en 4.38 y además la de 5.80; asignándose a este compuesto la estructura XXVIII:



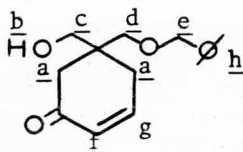
Para explicar la formación de estas dos sustancias, -- aparentemente la reacción con alcohol alílico es incompleta, por lo que antes de esterificar se tiene una mezcla de XXVI (R=Alilo) y XXV convertibles a XXVII y XXVIII, respectivamente con CH_2N_2 .

Como de los dos compuestos anteriores XXVII, nos pareció más valioso, por el hecho de tener el grupo alilo, para probar las siguientes reacciones (y en particular la reacción de ciclización) utilizamos XXVIII, dejando para mejor ocasión el compuesto XXVII.

La reducción de XXVIII con 2.4 eq. de LiAlH_4 en THF seguido de hidrólisis ácida del intermediario dió, una vez más, una mezcla de dos sustancias separables por cpf preparativa. El producto menor polar (de polaridad muy parecida a XXVIII) obtenido en mayor proporción (51% de rend.) fue identificado como el alcohol esperado XXIX, por sus datos espectroscópi-

cos, en el i.r. muestra: en 3400 una banda ancha, debido al grupo alcohol; en 3020, 1530 y 690, bandas usuales para aromáticos monosustituidos; en 1670 una banda intensa para una cetona $\alpha\beta$ insaturada y dos bandas en 1250 y 1090 para el grupo éter.

En r.m.p. señales en 2.42, 2.60, 3.42, 3.58, 4.50 y 7.40 como singletes asignándose a a, b, c, d, e y h, respectivamente, un par de tripletes en 6.02 ($J_{fg} = 10$ Hz, $J_{fa} = 4$ Hz) -- asignado al hidrógeno f, y un par de tripletes en 6.75 ($J_{fg} = 10$ Hz, $J_{ga} = 2$ Hz) para el hidrógeno g.

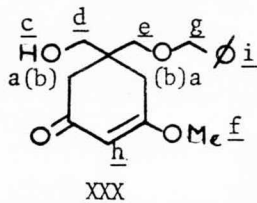


XXIX

El compuesto más polar, obtenido en 14% de rendimiento, mostró en el i.r. bandas en: 3350 para el grupo -OH, en 1650 una cetona $\alpha\beta$ insaturada; dos señales en 1230 y 1075 para los grupos éter y en 735 y 690 características para un compuesto aromático monosustituido.

En r.m.p. muestra: un singlete en 2.40, 2.60 asignados a los metilenos de la ciclohexenona, a y b, en 3.05 un singlete ancho que desaparece con agua deuterada, c; en 3.75 una-

señal sencilla para los hidrógenos del metoxilo f; además de otras señales simples en 3.50, 3.66, 4.60, 5.40 y 7.40 que -- concuerdan con d, e, g, h e i en la estructura propuesta, XXX respectivamente:

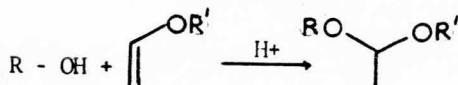


Como en la reacción anterior, al tratar de destruir el supuesto exceso de LiAlH_4 no se observó ninguna reacción vigorosa, aparentemente el disolvente empleado estaba húmedo y -- consumió parte del hidruro. Al proceder la reacción con deficiencia de hidruro, se redujeron primero los grupos más fáciles de reducir quedando hasta el final los difíciles de reducir. Si la suposición anterior es correcta, entonces en -- XXVIII el grupo éster es más fácil de reducir que el carbonilo de la enona, una observación difícil de racionalizar, en base a efectos estéricos y/o electrónicos. De cualquier manera y cual fuera la explicación, esta observación es importante porque potencialmente se podría usar la misma reacción con XXVII para dar XXIV (R=Alilo), intermediario que no se pudo preparar en la primera secuencia (ver arriba). Sin embargo, -

dados los rendimientos con que se obtuvo XXX, es obvio que el primer paso debe ser investigar las condiciones óptimas para obtenerlo.

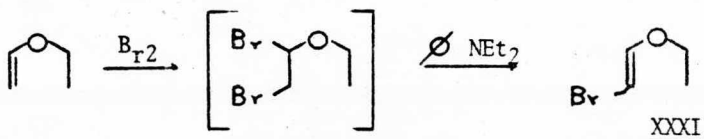
Continuando con el esquema propuesto, era necesario convertir XXIX al acetal mixto X. El método más común para preparar ese grupo funcional, es por reacción de un alcohol con un éter vinílico en medio ácido.

ESQUEMA VIII



Por lo tanto, de acuerdo con las necesidades requeridas para X y usando la reacción anterior, era necesario preparar un éter de enol con un grupo saliente como sustituyente en la doble ligadura. Buscando en la literatura se encontró que -- una sustancia conocida, el éter β -bromo vinil etílico, reunía las características necesarias para los propósitos requeridos.

La síntesis de esta sustancia se hizo siguiendo la técnica descrita por Stork y Tomasz (18), por bromación del éter etil vinílico, seguido de dehidrobromación del dibromo derivado, intermediario.



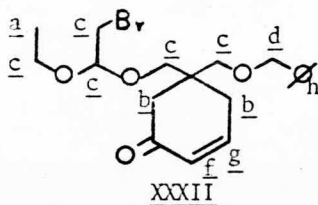
Aunque, los rendimientos en esta reacción no son muy altos (32%) son fácilmente adaptables a relativa gran escala, - por lo que es bastante conveniente. Como principal característica de este producto es que un 90% de él, es el isómero cis, fácilmente caracterizado por la constante de acoplamiento (J) observada de 4 Hz, entre los hidrógenos vinílicos (par de señales dobles en 5.05 y 6.60). El isómero trans, muestra las dos señales dobles en 5.25 y 6.65 con J=12 Hz.

No tan inesperadamente, el bromo éter de enol XXXI resultó ser poco reactivo recuperándose la sustancia XXIX cuando se usó ácido p-toluensulfónico como catalizador neto o en benceno como disolvente. Estas condiciones son usadas normalmente para otros éteres vinílicos como el etil vinílico o el dihidropirano (17). Sin embargo, en presencia de BF_3 , el alcohol XXIX se convirtió rápidamente y en buen rendimiento (84%) en el bromo acetal mixto XXXII.

En el i.r. ya no se observa la banda del alcohol, apareciendo las correspondientes a la ligadura C-O del acetal en - 1090. Además se observa en 1670 una banda intensa asignada a

la cetona α, β insaturada (C=O) y en 3010 y 690 bandas -- características para un aromático monosustituido.

Su espectro de r.m.p. presentó las señales: en 1.13 un-- triplete (J=7 Hz) asignado a a; en 3.40 un grupo de señales - asignados a los hidrógenos c, un singulete en 4.47 para los -



hidrógenos d; un triplete (J=6 Hz) en 4.60 para el metino e; en 5.85 un par de tripletes (J_{fg}=10 Hz, J_{fb}=2 Hz) asignado - al hidrógeno f en 6.70 un par de tripletes (J_{fg}=10 Hz, J_{gb}= 4 Hz) asignado al hidrógeno g, y un singulete en 7.30 asigna do a los hidrógenos aromáticos.

Habiendo obtenido XXXII, se necesitaba probar la reac-- ción de ciclización para completar la meta que nos habíamos fijado. Aunque hasta ahora no se ha mencionado, la estereo-- química de la fusión de anillos no nos preocupaba mucho, - - pues los estudios realizados por Conia en la serie carbocí-- clica (19), han mostrado que se obtiene la fusión cis y -

la presencia del heteroátomo, en nuestro caso, no nos pareció que pudiera afectar apreciablemente al curso estérico de la ciclización.

Las condiciones que se usaron para probar la ciclización, fueron las empleadas normalmente para generar los enolatos de cetonas (sal de litio de la diisopropilamina, -78°C en THF-HMFA) (15). Después de llevar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y trabajarla en la forma usual, se obtuvo una mezcla de tres sustancias separadas por cpf preparativa. El producto menos polar (16%) fue identificada como materia prima. Los otros dos productos aislados en una relación de 8:5 en orden de polaridad ascendente, mostraron datos espectroscópicos muy parecidos entre ellos. Así en el i.r. presentan: en 1715 una banda intensa para el grupo carbonilo de una cetona cíclica de seis miembros saturado; una banda intensa en 1670 correspondiente a un carbonilo α , β insaturado; una banda ancha entre 1130 y 1050 asignadas al éter; bandas en 3010, 1550, 735 y 690 corresponde a un grupo aromático monosust. En r.m.p.: en 1.14 (t, $J=7$ Hz) para el $-\text{CH}_2$, 3.75 (c, $J=7$) para metileno vecino a $-\text{CH}_3$, 7.3 (s, H aromático) y una serie de bandas poco definidas para poder asignarlas a algún hidrógeno.

Desafortunadamente, lo limitado de estos datos no nos permite proponer al presente fórmulas probables para estos compuestos, aunque lo que si parece seguro es que no corres-

ponden a las substancias esperadas. Por lo tanto, hasta no disponer de alguna técnica espectroscópica adicional que pueda ayudar a proponer las fórmulas de estos compuestos y de ahí derivar los cambios adecuados en las condiciones experimentales, nos tendremos que conformar en esta primera fase de la investigación de la síntesis de la vernolepina en haber encontrado una ruta satisfactoria al probable precursor bicíclico de ella.

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

El término "trabajar de la forma usual" significa extraer con el disolvente indicado, lavar con agua salina, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Las siglas: cpf significan cromatografía en placa fina en el eluyente indicado (entre paréntesis); - THF tetrahydrofurano; HMFA hexametil fosforamida; i.r. infrarrojo, r.m.p. resonancia magnética protónica. El adsorbente empleado en las placas tanto preparativas como cualitativas -- fue siempre silicagel Merck GF-254. Los reveladores empleados en las placas cualitativas fueron: revelador A: vapores de yodo; revelador B: solución al 20% de sulfato de cobalto en ácido sulfúrico seguido de calentamiento. Si las sustancias por revelar tenían ultravioleta éstas se revelaron con una lámpara Mineralight UVSL-25. Las extracciones de los productos separados en placa se hizo siempre con acetato de etilo en frío. -- Las cromatografías (o filtraciones) en columna se hicieron -- siempre usando como adsorbente silicagel o florecil, a menos -- que se indique otra cosa. El disolvente indicado entre paréntesis, fue el empleado para disolver el producto por cromatografiar (o filtrar). Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Fisher/Johns. Los espectros de infrarrojo -

se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337 en películas para los líquidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear en un aparato Varian EM-360 en CCl_4 a menos que se indique otra cosa y usando TMS como referencia interna. Las unidades empleadas en la espectroscopía de las sustancias fue la siguiente: i.r. en cm^{-1} y r.m.p. en ppm (unidades delta, δ).

Acido 3,5-dimetoxi-benzoico.

A una solución de 30 g. de ácido 3,5 dihidroxi-benzoico (194.8 mmol) en 150 ml de metanol, se le fue agregando simultáneamente, con agitación 60 ml de sulfato de dimetilo (80 g, 634.9 mmol), y una solución al 20% de NaOH. Al final de la adición se comprobó que el pH fuera alcalino.

Se dejó a reflujo durante una noche, se evaporó el metanol a presión reducida (rotavapor), se extrajo con una mezcla de éter-cloruro de metileno y la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se aciduló con HCl al 5% y el precipitado así formado, se filtró. Por cristalización de etanol, se obtuvieron 19 g. de ácido 3,5 dimetoxibenzoico, como agujas blancas, p.f. $184-6^\circ\text{C}$; de las aguas madres se obtuvieron 9 g. más del producto cristalino, p. f.: $175-80^\circ\text{C}$ (Rendimiento total: 79%).

Eter cloro metil bencílico, XXXIII.

Se siguió la técnica descrita por Corey. (12) En un ma

traz de tres bocas equipado con una barra magnética, una entrada para admitir cloruro de hidrógeno y un tubo de protección, fue cargado con alcohol bencílico (500 mmol 54.07 g), -- paraformaldehído (510 mmol, 15.36 g), MgSO_4 anh. (1 mol, 120g y CH_2Cl_2 (300 ml.). La mezcla fue enfriada con un baño de hieló seco y acetona a -55°C y una corriente de cloruro de hidrógeno fue burbujeada. En poco tiempo se observó que -- existía un exceso de este gas (confirmado por un papel indicador Congo que vira del rojo al azul), se continuó agitando por 5 minutos más. Se retiró el baño enfriador y el HCl gas que no ha reaccionado fue arrastrado con una corriente de N_2 . La suspensión fue filtrada con vacío y lavado el sólido repe tidas veces, las capas orgánicas combinadas se trabajaron de la forma usual. La destilación de este producto al vacío pro duce un aceite incoloro (92% de Rend), p.e. $73^\circ/0.2$ mm; r.m.- p.: 4.67 (s, 2H, CH_2), 5.45 (s, 2H, OCH_2 C1), 7.30 (s, 5H, -- Ar.).

Método General de Reducción-Alquilación:

El ácido aromático, se suspendió en 300-500 ml. de NH_3 - líquido seco (recién destilado de sodio después, de cuando me nos una hora de secado), se agregaron aproximadamente 100 ml. del codisolvente (en caso de que se usara, veáse abajo) y con agitación mecánica o magnética se fueron agregando en peque-- ñas porciones suficiente metal alcalino, hasta que el color - de la suspensión se mantuvo azul (aprox. 2.5 eq.). Los cam--

bios de color observados varían de blanco a amarillo (o rojo) y finalmente azul.

La mezcla se deja agitando por 15-30 minutos, antes de agregar gota a gota un exceso (aprox. 3 eq.) del agente alquilante neto. Los cambios de color observados son ahora a la inversa que antes, quedando al final una suspensión blanca o ligeramente amarilla. Después de agitar por dos a tres horas, se deja evaporar el amoniaco durante la noche y el residuo obtenido se disuelve en un volumen apropiado de agua (¡precaución!)

Los neutros de la reacción se eliminan de la mezcla por extracción con un disolvente apropiado, descartándose la capa orgánica. El ácido reducido y alquilado (generalmente mezcla do con ácido aromático y ácido dihidroaromático, en cantidad y proporción variables) se puede obtener por acidulación de la fase acuosa, extracción con un disolvente orgánico apropiado y el trabajo usual.

Aprovechando las diferencias de pKa entre un ácido aromático y un ácido alifático, se puede lograr una separación parcial de la mezcla anterior de la siguiente forma: la fase acuosa se acidula cuidadosamente de manera que el pH de la reacción sea aproximadamente 6, se extrae con un disolvente orgánico apropiado y se trabaja de la forma usual. En esta fracción se encuentra la parte alifática de la mezcla de ácidos.

Reacidulación hasta pH menor de uno, extracción y el -- trabajo usual produce el ácido aromático.

La reacción de reducción-alquilación fue sometida a una gran variedad de modificaciones, a fin de encontrar las con-di-ci-o-n-e-s óptimas. Algunas de estas modificaciones fueron -- las siguientes:

a) Metal alcalino: se usaron Na y Li como metales reductores, no observándose variación en los rendimientos, sin embargo, para el caso del ácido benzoico, la disal sódica pa-re-ce ser poco soluble en el medio, siendo difícil de agitarla mezcla de reacción. Para cualquier ácido aromático, se-- recomienda entonces, emplear primero el sodio por ser más -- económico que el litio y sólo en caso que se observen problema-s de solubilidad en las sales, utilizar el litio.

b) Codisolvente: se empleó éter seco como codisolvente si bien éste puede ser de alguna ayuda para hacer más fluída la mezcla en caso de problemas de agitación su uso o no uso-- no parece influir en los rendimientos.

c) Agitación: éste es un factor sumamente importante-- en la reacción, ya que de él depende el mayor o menor contac-to entre los reactantes y por consiguiente la mayor o menor conversión a producto. Nosotros utilizamos preferentemente-- agitación magnética ya que, aunque la agitación mecánica es-- más eficiente, nos resultó más difícil de controlar, siendo--

frecuentes las proyecciones de material fuera del matraz. --
Nuestras recomendaciones son, por lo tanto, en el sentido de
usar agitación mecánica sólo en aquellos casos que sean abso-
lutamente necesarios (por ejemplo, cuando aún y con litio co-
mo metal, la solubilidad de las sales sea muy baja).

d) Atmósfera inerte: no se ha observado ninguna varia-
ción en rendimiento si se usa atmósfera de nitrógeno. Apa-
rentemente, el ambiente de la reacción se encuentra saturado
de amoníaco gas, lo que impide la fácil entrada de aire al -
sistema. El color de los productos es algo más obscuro cuan-
do no se usa nitrógeno, pero fuera de ésto no parece tener -
ventaja el usar atmósfera inerte.

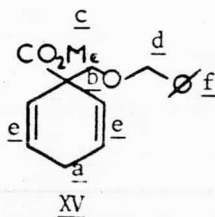
Acido 1-benciloxi metil 2,5 ciclohexadien carboxílico -
XXXIV y 1-benciloxi metil 2,5 ciclohexadien carboxilato
de metilo, XV.

A partir de 5 g (41 mmol) de ácido benzoico, 0.8 g - -
(114 mmol) de litio y 15 g (95 mmol) de éter cloro metil ben-
cílico se obtuvieron de 5 a 7 g (50-70%) de la mezcla de áci-
dos. Usando sodio en lugar de litio se obtienen resultados-
comparables, aunque con los problemas ya mencionados de la -
insolubilidad de la disal sódica.

Para la purificación de XXXIV, la mezcla anterior se --
convirtió en sus ésteres metílicos: se preparó una solución-
metanólica de cloruro de hidrógeno agregando gota a gota, 7-

ml. de cloruro de acetilo a 50 ml de metanol enfriados en un baño de hielo (¡precaución!). Se agregaron 8.00 g. de XXXIV- (33 mmol) y se dejó a reflujo suave durante la noche. Parte del metanol se eliminó por destilación y al residuo se le - - agregó solución saturada de NaHCO_3 (¡precaución: espuma!). = Se terminó de evaporar el metanol en el rotavapor y se trabajó de la forma usual (AcOEt). Se obtuvieron 7.36 g de un - - aceite amarillo, que se destiló fraccionadamente (p. eb. -- 80-90°/2-4 mm) para eliminar el material volátil (benzoato de metilo y posiblemente 1,4 dihidrobenzoato de metilo). El residuo no volátil que contenía XV, se usó para las siguientes reacciones. Los datos espectroscópicos de XV se obtuvieron - como una muestra purificada por cpf preparativa (Hex 5.5 AcOEt 0.5, 3 eluciones). Aceite incoloro, i.r.: 3010 (ν , $\text{C}=\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$), - 1735 (ν , $\text{C}=\text{O}$), 1600 (ν , $\text{C}=\text{C}$), 1130-1070 (ν , $\text{C}-\text{O}-\text{C}$) y 710-690 (δ , Ar-monosust.).

r.m.p.; 2.64 (s, 2H, a), 3.50 (s, 2H, b); 3.68 (s, 3H, c), 4.45 (s, 2H, d), 5.84 (s, 4H, e) y 7.23 (s, 5H, f).



1-Benciloxi metil-2,5 -ciclohexadiencarbinol, XVI y acetato de 1-benciloxi metil-2,5-ciclohexadiencarbinol, -- XVII.

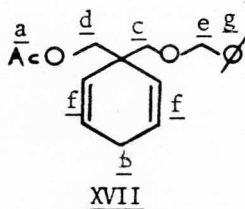
En un matraz de dos bocas de 100 ml., provisto de refrigerante y barra magnética, se suspendieron 0.46 g. (12 m mol) de LiAlH_4 en 50 ml de THF seco. Con agitación se fue agregando gota a gota una solución de 1.85 g (7.2 m mol) de XV, -semipurificado por destilación en 10 ml. de THF. La velocidad de adición se fue controlando, de manera que la fuerte --reacción exotérmica se pudiera moderar. Terminada la adición se mantuvo a reflujo suave durante la noche.

Se dejó enfriar y el exceso de LiAlH_4 se destruyó - - (¡precaución!) agregando en ese orden 0.5 ml. de agua, 0.5 ml. de solución al 10% de NaOH y 1.5 ml de agua. El precipitado blanco granulento que se formó, se filtró, se lavó con abundante AcOEt y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después del trabajo usual se obtuvo 1.23 g de un aceite amarillento, que contenía el alcohol XVI y alcohol bencílico (detectado por r.m.p.) junto con otras -impurezas menores. Como la visualización cromatográfica del alcohol bencílico resultó difícil, se optó por preparar un -derivado que permitiera mejor separación y fuera observable.

El acetato XVII se preparó por el método del anhídrido acético en piridina. Después de una hora en baño maría, se-

dejó a temperatura ambiente durante un día, se agregó agua y se dejó reposar durante una hora. El ácido acético liberado se neutralizó con NaHCO₃ sólido (¡precaución: espuma!), se extrajo con AcOEt y se lavó con solución al 5% de HCl. Después del trabajo usual se obtuvo un aceite amarillento, del cual una porción de 200 mg. se purificó por cpf preparativa (Hex - 5.5 -AcOEt 0.5, 2 eluciones) obteniéndose 132 mg del acetato puro como un aceite incoloro. i.r.: 3010 (ν, C=C-H) 1730 (ν, C=O, acetato), 1230 (ν, C-C y C-O sim. del éter), 1110-1070 (ν, C-O-C asim.) y 710-690 (δ, Ar- monosust.).

r.p.m.: 1.90 (s, 3H, a), 2.60 (s, 2H, b), 3.30 (s, 2H, c), 4.00 (s, 2H, d), 4.44 (s, 2H, e), 5.65 (Una señal compleja; 4H, f) y 7.23 (s, 5H, g).

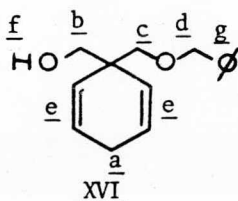


La purificación en mayor escala de esta substancia se hizo por cromatografía en columna de SiO₂.

El alcohol XVI se obtuvo de XVII por saponificación, -- 200 mg. de XVII se disolvieron en 10 ml. de etanol, se le -- agregó 4 lentejas de NaOH disueltas en la cantidad mínima de agua y calentó a reflujo durante la noche. Se dejó enfriar, -

se evaporó el etanol en el rotavapor, se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (AcOEt), el aceite amarillo resultante se purificó en dos placas preparativas de 20 x 20 cm. (Hex 5-AcOEt 1,3 eluciones) para dar 124 mg. de un aceite incoloro, i.r.: 3330 (ν , -OH), 3010 (ν , C=C - H), 1600 (ν , C=C), 1230 (ν , C-C y C-O sim.), 1090-1060 (ν , C-O-C asim.), 710-690 (δ , Ar-monosust.).

r.p.m.: 2.62 (s, 2H, a), 3.20 (s ancho, 1H, desaparece -



con D₂O, b) 3.33 (s, 2H, c), 3.46 (s, 2H, d), 4.45 (s, 2H, e), un par de tripletes en 5.55 ($J_{fg} = 10\text{Hz}$, $J_{fb} = 2\text{ Hz}$, 2 H, f) - un par de tripletes en 5.80 ($J_{gf} = 10\text{ Hz}$, $J_{bg} = 1\text{ Hz}$, 2H, g) y 7.27 (s, 5 H, h).

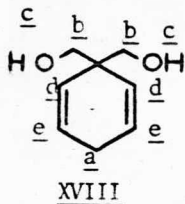
1-Hidroximetil 2,5 ciclohexadien carbinol XVIII.

200 ml. de NH₃ líquido seco (recién destilado de sodio)-se enfrió en un baño de hielo seco y acetona, se agregó 200 mg. (0.86 mmol) de XVI y con agitación magnética se fue agregando en pequeñas porciones Na metálico, hasta que el color azul característico de éste en el amoniaco persistió. Se retiró el-

baño enfriador y se dejó evaporar el NH_3 durante la noche.

El exceso de Na se destruyó agregando al residuo un poco de metanol (¡precaución!), se diluyó con 40 ml. de agua, se evaporó el metanol en el rotavapor y se trabajó en la forma usual (AcOEt). Se obtuvieron sólo 68 mg. de un sólido cristalino, por lo que la fase acuosa se concentró a la mitad de su volumen y se volvió a extraer obteniéndose 48 mg. más de producto. Por cristalización de éter-hexano, se obtuvieron 47 mg. de XVIII, p.f. 81-83 °C., i.r.: máx. 3250 (ν , -OH), -- 3000 (ν , C=C -H), 1610 (ν C=C), 1050 (ν , C-O-), 695 -- (δ , =CH).

r.m.p.: 2.65 (s, J= 1.6 Hz, 2 H, a), 3.47 (d, J= 5 Hz) 4.14 (t ancho, J=5.0 Hz, 2H, desaparece con D_2O , c), 5.57 un par de tripletes ($J_{de} = 6.5$ Hz, $J_{da} = 1$ Hz, 2H, d), un par de tripletes en 5.83. ($J_{de} = 6.5$ Hz, $J_{ae} = 1.5$ Hz, 2H, e).



Intento de obtención de 1-Hidroximetil-2,3-epoxi-ciclohex-5-en-carbinol, XXX.

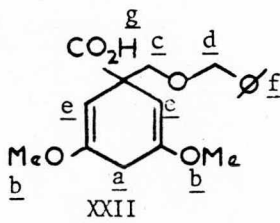
A una solución de 70 mg. de XVIII (0.43 m mol) en CH_2Cl_2 enfriada a -20°C , se le adicionó, gota a gota, una solución de 97 mg. de ácido m-cloro perbenzoico (0.56 m mol) en 6 ml de CH_2Cl_2 . La temperatura se elevó a 0°C dejándose con agitación a esta temperatura por 45 min. y por 24 hs. a temperatura ambiente.

Se le adicionó 3 ml. de una sol. al 10% de Na_2SO_3 se agitó otros 10 min. y se neutralizó con sol. sat. de NaHCO_3 hasta pH 9 y se trabajó de la forma usual (AcOEt). Se obtuvieron 20 mg. de material que no se caracterizó.

Acido 1-benciloximetil-3,5-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-carboxílico XXII.

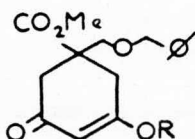
Utilizando la técnica general descrita en la página 39, de 5 g (27.5 m mol) de ácido 3,5 dimetoxi benzoico, 300 ml de NH_3 líquido seco, 0.5 g (71.5 m at-g) de litio y 15 g (95 mmol) de éter cloro metil bencílico, se obtuvo de la fracción de pH 6, 3.7 g de un aceite amarillo pálido muy viscoso que cristalizó parcialmente. Los datos espectroscópicos de XXII se tomaron del producto crudo i.r. máx: 3200 (ν , -OH), 2900 (ν , $\text{C}=\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$, - Ar-H), 1720 y 1690 (ν , $\text{C}=\text{O}$ del ácido), 1600 (ν , $\text{C}=\text{C}$), 1200 (ν , $\text{C}-\text{O}$ sim.), 1045 (ν , $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ asim.), 710-695 (δ , -Ar monosust.).

r.m.p.: 2.80 (s ancho, 2H, a), 3.60 (s, 6H, b), 3.80 - -
 (s, 2H, c) 4.56 (s, 2H, d), 4.66 y 4.84 (dos singuletes, 2H, e),
 7.32 (s, 5H f), 8.90 (s, 1H, desaparece con D₂O, g).



De la fracción de pH 1, se obtuvieron 0.76 g de una masa cristalina que por cristalización de metanol produjo 300 mg. de ácido 3,5 dimetoxibenzoico, caracterizado por los métodos usuales.

Las aguas madres de las cristalizaciones anteriores, se reunieron y se esterificaron con cloruro de hidrógeno metanólico de la forma usual para dar 400 mg de una mezcla de dos substancias, separables por cpf preparativa (Hex 1-AcOEt 1).- El producto menos polar (170 mg), fue identificado como el éster metílico del ácido 3,5 dimetoxibenzoico, mientras que el más polar (200 mg) se identificó como XXVI. Las características espectroscópicas de esta substancia se presentarán más adelante. (pág. 55).



XXVI (R = CH₃).

1-Benciloximetil-3,5-dimetoxi-2,5-ciclohexadien carboxi-
lato de metilo. XXIII

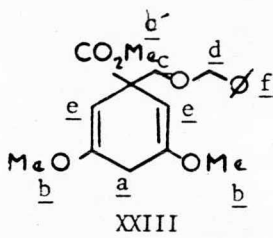
Se preparó una solución etérea de diazometano según la técnica descrita en (20). A 10 ml de éter se le agregaron 3 ml de solución de KOH al 40%, se enfrió la mezcla en un baño de hielo y con agitación se le agregó un gramo de N-nitroso-N-metilurea finamente pulverizada en pequeñas porciones. La capa etérea amarilla que contiene, aproximadamente, 0.28 g de diazometano, se decanta y se seca con lentejas de KOH por un lapso de cuando menos tres horas.

A 356 mg del ácido XXII (1.17 m mol) se le agregó la solución etérea anterior de diazometano. Se agitó manualmente durante unos minutos y se guardó en el refrigerador durante -- una noche. Se le agregó una gotas de ácido acético, hasta -- que desapareció el color amarillo y se evaporó el disolvente.

Se obtuvieron 360 mg. de un líquido amarillo espeso, correspondiente al éster metílico de XXIII.

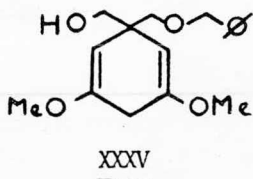
i.r. máx.: 3010 (ν , C=C-H), 1735 (ν , C=O del éster), 1600 (ν , C=C), 1210 (ν , C-O sim.), 1130-1070 (ν , C-O asim.), 710-690 (δ , -Ar monosust.).

r.m.p.: 2.80 (s ancho, 2H, a), 3.60 (s, 6H, b), 3.72 (s, 3H, b'), 3.80 (s, 2H, c), 4.53 (s, 2H, d), 4.65 y 4.85 (dos -- singuletes, 2H, e), 7.32 (s, 5H, f).



1-Benciloximetil-3,5-dimetoxi-2,5-ciclohexadien carbinol
XXXV.

Utilizando las mismas condiciones descritas en la pág. el éster XXIII (1.25 g, 4.1 mmol) se redujo con 0.311 g (8.2-mmol) de LiAlH_4 en THF. Se obtuvo 0.93 g (82%) de XXXV como un aceite amarillo pálido caracterizado sólo por su espectro en el i.r.: 3260 (ν , -OH), 3000 (ν , C=C-H), 1200 (ν , C-O sim.), 1145 (ν , C-O asim), 740-690 (δ , -Ar monosust.).



Intento de conversión de XXXV a 5-Benciloximetil-5-hidro
ximetil-3-Aliloxi-ciclohex-2-en 1-ona, XXXVI.

600 mg (2.17 mmol) del alcohol XXXV se disolvieron en 10 ml. de THF, se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y 2 ml de agua. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche, se evaporó el THF en el rotavapor y al residuo se le agregó 60 ml de benceno, 256 mg (45 mmol) de alcohol alílico, se le puso una trampa de Starle al matraz y se dejó refluendo durante 24 horas.

Se dejó enfriar, se le agregó solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la forma usual. El producto obtenido es una masa café oscura muy viscosa que presenta una gran cantidad de manchas cuando se analiza por cpf.

Se repitió la secuencia anterior, aislando los intermedios, pero se obtuvo un resultado similar por lo que esta ruta se abandonó.

5-Benciloximetil-5-carbometoxi-3-aliloxi-ciclohex-2-en-1-ona XXVII y 5-Benciloximetil-5-carbometoxi-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona XXVIII.

A 3.70 g (12 mmol) del ácido XXII en 30 ml de metanol se le agregaron 10 ml de solución acuosa al 5% de H_2SO_4 . Se calentó a reflujo por una hora y se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Se eliminó el metanol en el rotavapor, se diluyó con agua y se trabajó en la forma usual (éter) pa-

ra dar 3.53 g de un aceite café claro muy espeso (supuestamente XXV), el cual no se caracterizó, sino que se empleó para la siguiente reacción.

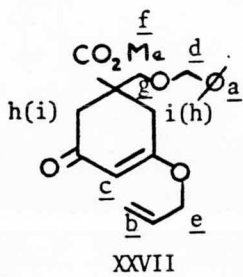
El producto crudo anterior se disolvió en 3.2 g de alcohol alílico (56 mmol), se diluyó con 40 ml. de benceno, se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, se le adaptó al matraz una trampa de Stark con refrigerante y se calentó a reflujo durante una hora. Se le agregaron 6.1 g -- más de alcohol alílico (163 mmol en total) y se continuó el reflujo por toda la noche. El total de agua que se separó -- fue de aproximadamente 0.2 ml. Se dejó enfriar, se diluyó -- con solución saturada de NaHCO_3 y se separó la capa bencénica la cual se trabajó de la forma usual. Se obtuvo 0.554 g de -- una mezcla de sustancias, que no se investigaron más.

La capa acuosa del bicarbonato, se aciduló con HCl al 5%, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual para dar - 3.38 g de un aceite muy espeso (casi vitreo).

Se disolvió en 7 ml de metanol y se le agregó una solución etérea de CH_2N_2 (aproximadamente 0.5 g). Se dejó durante una noche en el refrigerador, se evaporó a sequedad, se re disolvió en éter y después de lavar con solución saturada de Na HCO_3 , se trabajó de la forma usual para dar 2.90 g de producto crudo como una mezcla de dos sustancias. Estas se separaron por cpf preparativa (Hex1-AcOEt 1) obteniéndose - - 0.753 g del producto menos polar caracterizado como XXVII -- (19% de rendimiento).

i.r. $\bar{\nu}$ máx: 3000 (ν , C=C-H), 1735 (ν , C=O del éster) 1640 (ν , C=O α, β insat), 1600 (ν , C=C), 1230 (ν , C-O sim), 1170 (ν , C-O asim.), 690 (δ , -Ar monosust.).

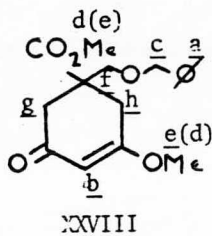
r.m.p.: 2.40 y 2.68 (dos d, J= 6 Hz, 4H, h e i), 3.50 -- (s, 2H, g), 3.70 (s, 3H, f), 4.38 (d, J=5.6 Hz, 2H, e), 4.50 (s, 2H, d), 5.30 (s, 1H, c), 5.80 (señal compleja 2H, b), -- 7.32 (s, 5H, a).



Y 1.96g del producto más polar, identificado como XXVIII (50% de rendimiento).

i.r. $\bar{\nu}$ máx: 3000 (ν , C=C-H), 1735 (ν , C=O del éster), 1650 (ν , C=O α, β insat.), 1610 (ν , C=C), 1230 (ν , C-O -- sim.) 1090 (ν , C-O asim.) 690 (δ , -Ar monosust.).

r.m.p.: 2.40 y 2.68 (dos d, J=6 Hz, 4H, g y h), 3.52 -- (s, 2H, f), 3.70 (dos singuletes sobrepuestos, 6H, d y e) -- 4.50 (s, 2H, c) 5.16(s, 1H b) 7.30 (s, 5H, a).



Esta última substancia resultó idéntica a la aislada según se indica en la pág. 49.

5-Benciloximetil-5-hidroximetil ciclohex-2-en 1-ona --
XXIX y 3-Metoxi,5-benciloximetil-5-hidroximetil ciclo-
hex-2-en 1-ona XXX.

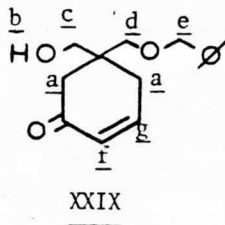
Se usó la misma técnica de reducción descrita en la pág. 44, con las siguientes cantidades: 130 mg (3.4 mmol) de LiAlH_4 , 420mg del éster XXVIII (1.4 mmol) y 20-25 ml de THF. La destrucción del exceso de hidruro y el aislamiento de los productos fueron, sin embargo, diferentes. Así después de calentar a reflujo suave por aproximadamente 15 hs, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se agregó cuidadosamente, gota a gota 5 ml de agua (¡precaución!). En este caso no se observó ninguna reacción vigorosa al agregar el agua, pero potencialmente es ésta una reacción peligrosa. Se aciduló con solución al 5% de H_2SO_4 (aprox. 2 ml.) y se evaporó el disolvente orgánico. El residuo se trabajó de la forma usual (éter) para dar 320 mg de una mezcla de dos substancias. Es-

tas se separaron en 4 placas de 20 x 20 (Hex 1-AcOEt 1,2 -- eluciones) para dar:

a) 173 mg de la fracción menos polar, como un aceite - amarillo pálido, identificada como XXIX por sus datos espectroscópicos:

i.r. $\bar{\nu}$ máx.: 3400 (ν , C-OH) 3020 (ν , C=C-H) 1670-- (ν , C=O α,β insat.) 1250 (ν , C-O sim.) 1090 (ν , C-O -- asim.) 690 (δ , -Ar monosust.)

r.m.p. 2.42 (s, 4H, a), 2.60 (s ancho, 1H, desaparece con D₂O, b), 3.42 (s, 2H, c), 3.58 (s, 2H, d), 4.50 (s, 2H,

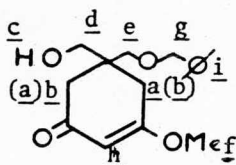


e) un par de triplete en 6.02 ($J_{fg} = 10$ Hz, $J_{fa} = 4$ Hz, 1H, f), un par de triplete en 6.75 ($J_{fg} = 10$ Hz, $J_{ga} = 2$ Hz, 1 H, g), 7.40 (s, 5H, h).

b) La fracción más polar fueron 55 mg de un aceite amarillo identificado como XXX:

i.r. $\bar{\nu}$ máx: 3350 (ν , -OH), 3010 (ν , C=C-H), 1650 (ν , C=O α,β insat.) 1610 (ν , C=C) 1230 (ν , C-Oasim), 1090 --

(ν , C-O asim.) r.m.p.: 2.40 (s, 2H, a), 2.60 (s, 2H, b), -3.05 (s ancho, 1H, desaparece con D₂O, c), 3.50 (s, 2H, d), 3.66 (s, 2H, e), 3.75 (s, 3H f), 4.60 (s, 2H, g) 5.40 (s, -1H, h), 7.40 (s, 5H, i).



XXX

Eter β -bromo vinil etílico, XXXI.

Se siguió la técnica de Stork y Tomasz (18). En un matraz redondo de 250 ml. provisto de termómetro para baja temperatura, embudo de adición y agitador magnético, se pusieron 100 g (625 mmol) de bromo. Se enfrió a aproximadamente -10°C y con agitación se agregó gota a gota éter etil vinílico recién destilado, cuidando que la temperatura no suba de -5°. Las primeras gotas del éter reaccionan de una forma casi explosiva con el bromo, por lo que se recomienda un máximo de precaución en este punto. Como el bromo funde a -7°, al principio se tiene una masa difícil de agitar que poco a poco se va haciendo más fluida. La adición del éter se continuó hasta desaparición del color del bromo. El derivado dibromado así obtenido parece ser sólido a bajas temperatu--

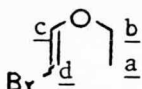
ras pues a -50° se forma una masa blanca cristalina. Después de eliminar el material volátil en la trompa de agua, se dejó reposar en el refrigerador por una noche.

Un matraz de 1l. de tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y aparato de destilación al vacío, se cargó con 400 ml. de N, N-dietilanilina recién destilada de CaH_2 . Se calentó el matraz a aproximadamente 95° usando un baño de aceite, se puso el dibromo éter en el embudo de adición y se hizo vacío en el sistema (aprox. a 22-mm). La adición del dibromo éter se hizo lo más lento posible (2 1/2 hs), recogiéndose el producto de reacción en el colector del aparato de destilación enfriado en un baño de hielo.

Una vez terminada la adición, se dejó calentando por 30 min. más, se enfrió a temperatura ambiente y se desmontó el aparato. El líquido que se colectó, se destiló a presión reducida para dar 27g de un líquido incoloro.

i.r. $\bar{\nu}$ máx: 3090 (ν , C=C-H), 1650 (ν , C=C) 1230 --
(ν , C-O, sim.) 1100 (ν , C-O, asim.)

r.m.p.: 1.35 (t, J=7 Hz, 3H, a), 3.95 (c, J=7 Hz, 2H, b),
5.03 (d, J=4 Hz, 1H, c), 6.56 (d, J=4 Hz, 1 H, d).

XXXI

Se obtuvo además 3g de una fracción con XXXI impuro.

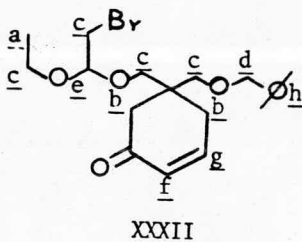
Eter α -etoxi β -bromo etílico de la 5-benciloximetil
5-hidroximetil ciclohex-2-en-1-ona XXXII.

A una mezcla homogénea de 108.5 mg (0.44 mmol) del alcohol XXIX y 250 mg (1.65 mmol) de éter β -bromovinil etílico, se le agregaron dos gotas de eterato de trifluoruro de boro. Se observó una reacción exotérmica inmediata por lo que se diluyó con 1 ml. de benceno seco. Análisis por cpf de esta mezcla (Hex 5-AcOEt1, 3 eluciones) mostró que en este punto la reacción era completa. Se agregó solución saturada de -- NaHCO_3 y se trabajó de la forma usual (Et_2O) para dar 0.35g de un aceite amarillo.

La mayor parte de las impurezas poco polares (polímeros del éter de enol?) se eliminaron pasando el producto crudo a través de 8g de SiO_2 (Hex 80- C_6H_6 20), eluyendo con esta mez

cla e incrementando la polaridad hasta C_6H_6 100%. El producto de la reacción se eluyó de la columna con $AcOEt$ y se purificó finalmente en dos placas de 20 x 20 (Hex 85- $AcOEt$ -15, 2 eluciones) para dar 148 mg (82% de rend.) de un aceite incoloro.

i.r. $\bar{\nu}$ máx: 3010 (ν , $C=C-H$), 1670 (ν , $C=O$ α,β insat.) 1120 (ν , $C-O$ sim.), 1055 (ν , $C-O$ asim), 690 (δ , -Ar - monosust.). r.m.p.: 1.13 (t, J 15 Hz, 3H, a), 2.39 (s, 4H, b) 3.40 (grupo de señales sobrepuestas, 8H, c), 4.47 (s, 2H, d), 4.60 (t, J = 6Hz, 1H, e) un par de tripletes en 5.85 --



($J_{fg} = 10$ Hz, $J_{fb} = 2$ Hz, 1H, f), un par de tripletes en -- 6.70 ($J_{fg} = 10$ Hz, $J_{gb} = 4$ Hz, 1H, g), 7.33 (s, 5H, h).

Intento de ciclización del éter α -etoxi- β -bromo etílico de la 5-benciloximetil-5-hidroxi-2-ciclohex-2-en-1-ona XXXII.

En un matraz de tres bocas de 100 ml, con tubo de entrada para N_2 , embudo de adición y agitador magnético, se pusie

ron 5 ml. de THF seco y 1.1 ml. de solución al 15% aproximadamente de n-Butil litio en hexano. Se enfrió a 0° y se agregó 0.21g (2.08 mmol) de diisopropilamina. Se llevó a -70°, con un baño de hielo seco-acetona y se agregó gota a gota 0.55g (1.38 mmol) de la bromocetona XXVIII disuelta con 420 mg (2.34 mmol) de hexametil fosfórico triamida y diluida con 5 ml de THF. Se dejó a -70° por 30 min. y se llevó a temperatura ambiente por aprox. 3 hs. siendo rojiza la solución en este punto. Se agregó agua y se dejó reposar por 30 hs. El THF se eliminó en la trompa de agua y el residuo se trabajó de la forma usual (éter) para dar 538 mg de producto crudo. Esta mezcla se separó por cpf preparativa (Hex 75%--AcOEt 25% 2 eluciones) obteniéndose tres fracciones. La menos polar (85 mg) parece corresponder a materia prima recuperada. La de polaridad intermedia fueron 197 mg y mostró i.r. $\bar{\nu}$ máx.: 3020 (ν , C=C-H), 1715 (ν , C=O de ciclohexanona?), 1690 (ν , C-O ciclohexanona?) 1120 y 1050 (ν , -- (, C-O) y 730-690 (δ , -Ar monosust.).

r.m.p.: 1.14 (t, J=7 Hz, -CH₃), 2.28 (s,?), 2.42 (s,?), 3.73 (m, J 7 Hz), 4.48 (s,?), 6.46 (s ancho?), 7.30 (s, H -- aromáticos).

La más polar pesó 123 mg. i.r. 3080 (ν , C=C-H), 1700- (ν , C=O de ciclohexanona?), 1650 (ν , C=O de ciclohexanona), 1220 (ν , C-O sim.) 1090 (ν , C-O asim.) 740 y 690 -- (δ , -Ar monosust)

r.m.p.: 1.10 (dos tripletes sobrepuestos), 1.56 (s ancho ?), 3.20 (m, ?), 4.15 (t, J=5 Hz), 4.55 (s ancho, ?), - 6.30 (s ancho H vinílicos), 7.20 (s, H aromáticos). No -- fue posible asignarle una estructura definida.

CONCLUSIONES

1. Se analiza el problema sintético de los terpenoides con el esqueleto base de 2-oxa-10-alkil-cis-decalina.
2. Se proponen dos rutas diferentes para sintetizar ese sistema, ambas empleando como materia prima los productos de reducción de Birch-alkilación de ácidos aromáticos.
3. Se estudian los principales factores experimentales en la reacción de reducción de Birch-alkilación, para lograr condiciones satisfactorias en la obtención de las materias primas.
4. Se discute la preparación y propiedades espectroscópicas de los diferentes intermediarios y subproductos obtenidos durante el desarrollo de las rutas.
5. Aunque por las dificultades del problema, sólo se han obtenido resultados de valor limitado, lo relativamente corto de las rutas probadas sugieren continuar ensayando en esta dirección.

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

- 1.- A. Casares y L. A. Maldonado, Synthetic Commun. 6, 11 -- (1976); F. L. Malanco y L. A. Maldonado, ibid., 6, 515 -- (1976); Ou-Sook-Park, "Síntesis totales de algunos sesquiterpenoides". Tesis Doctoral (1975).
- 2.- S. M. Kupchan, Ann. N. Y. Acad. Sci. 32, 85 (1970).
- 3.- S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner y A. Karim, -- J. Org. Chem. 34, 3903 (1969).
- 4.- S. M. Kupchan, M. A. Eakin y A. M. Thomas, J. Med. Chem. 14, 1147 (1971).
- 5.- P. A. Grieco, M. Nishizawa, S. D. Burke y N. Marinovic, - J. Amer. Chem. Soc. 98, 1612 (1976)
- 6.- S. Danishefsky, T. Kitahara, P. F. Schuda y S. J. Ethe--
redge, J. Amer. Chem. Soc. 98, 3028 (1976).
- 7.- P. A. Grieco, J. A. Noguez y Y. Masaky, Tetrahedron Lett.,
4213 (1975).
- 8.- H. v. Bekkum, C. B. V. d. Bosch, G. v. Minnen-Pathuis, -
J. C. de Mos y A. M. v. Wijk. Rec. Trav. Chim. 90, 137 -
(1971); M. D. Bachi, J. W. Eptein, Y. Herzberg-Minzly y
H. J. E. Loewenthol, J. Org. Chem. 34, 126 (1969); A.J.-

- Birch y J. Slobbe, Tetrahedron Lett., 2079 (1976).
- 9.- D. Lednicer, Advan. Org. Chem, Methods and Results. 8, 197 (1972).
- 10.- A. J. Birch, Quart. Rev. 4, 69 (1950); A. J. Birch y H. Smith, ibid., 12, 17 (1958); G. W. Watt, Chem. Rev. 46, 317 (1950); A. J. Birch y G. Subba Rao, Advan. Org. Chem., Methods and Results. 8, 1 (1972).
- 11.- M. E. Kuehne, Org. Synth. Vol. Coll. V, pág. 400 (1973).
- 12.- Técnica por U. Koelliker, J. Neuffer y R. K. Varma según fue proporcionada a los laboratorios Syntex, S.A.
- 13.- C. M. Mc Closkey, Adv. Carbohidrate Chem. 12, 137 (1957).
- 14.- E. J. Reist, V. J. Bartusha y L. Goodman, J. Org. Chem. 29, 3725 (1964).
- 15.- G. Stork y R. L. Dauheiser, J. Org. Chem. 38, 1775 - - (1973); R. A. Lee, C. Mc Andrews, K. M. Patel y W. Reusch, Tetrahedron Lett., 965 (1973).
- 16.- F. Kienzle, G. W. Holland, J. L. Jernow, S. Kwoh y P. Rosen, J. Org. Chem. 38, 3440 (1973).
- 17.- L. F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" Vol. I, pág. 256, John Wiley and Sons. Inc. (1967).

- 18.- G. Stork, M. Tomasz, J. Am. Chem. Soc. 84, 310 (1962).
- 19.- J. M. Conia y F. Rouessac, Tetrahedron. 16, 45 (1961).
- 20.- Org. Synth. Vol. Coll. II, pág. 165 (1943).