

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



ESTUDIO DE MODELOS TENDIENTES A LA
SINTESIS TOTAL DE POTAMOGETONINA



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 :
CARLOS MORALES BERNAL



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.

Tesis 1977
AÑO M-287
FECHA _____
PROC. _____
S. _____



2 1 2 3 4
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
CALLE FRENTE A LA ESTACIÓN DE FERROCARRIL
MÉXICO, D.F.

Presidente: PROF. MARTHA ALBORES VELASCO.
Vocal: PROF. ELVIRA SANTOS DE FLORES.
Secretario: PROF. JOSE ANTONIO NOGUEZ AMAYA.
1er. Suplente: PROF. VICTOR M. CORONADO BRAVO.
2o. Suplente: PROF. ADA CASARES CAMPOS.

Sitio donde se desarrolló el tema:

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

Sustentante:

Carlos Morales Bernal

Carlos Morales Bernal.

Asesor del Tema:

Dr. José Antonio Noguez Amaya

José Antonio Noguez Amaya

A MIS PADRES CON CARINO Y
AGRADECIMIENTO.

A MIS HERMANOS.

A LA MEMORIA DE MI HERMANO
ANGEL ESTEBAN POR LA AYUDA
Y EJEMPLO RECIBIDO.

MI GRATITUD AL
DR. JOSE ANTONIO NOGUEZ AMAYA
POR SU APRECIABLE COLABORACION
Y VALIOSAS ENSEÑANZAS.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
DISCUSION Y PARTE TEORICA	6
PARTE EXPERIMENTAL	38
2METIL-2-CARBETOXI-7-HIDROXIMETIL-CICLOHEXANONA	39
2 CARBETOXI - CICLOHEXANONA	40
2-METIL-2-CARBETOXI-CICLOHEXANONA	42
DIOXOLANO DE LA 2 CARBETOXI-CICLOHEXANONA	43
DIOXOLANO DE 2 HIDROXIMETIL-CICLOHEXANONA	43
DIOXOLANO DE 2 METOXIMETILEN-CICLOHEXANONA	44
2 METOXIMETILEN-CICLOHEXANONA	44
ENAMINA DEL 2-METOXIMETILEN- CICLOHEXANONA	45
2-METOXIMETILEN-6-CARBETOXI-CICLOHEXANONA	45
2-(3 CETO-1'-n-BUTIL)-2 CARBETOXI-CICLOHEXANONA	45
10 CARBETOXI A ^{1,9} -2-OCTALONA	46
10 CARBETOXI A ^{1,9} -2-OCTALONA-2-DIOXOLANO	46
10 HIDROXIMETIL A ⁸ -2-OCTALONA-2-DIOXOLANO	47
10 METOXIMETILEN-A ⁸ -2-OCTALONA-2-DIOXOLANO	48
10 METOXIMETILEN-A ^{1,9} -2-OCTALONA	48
8-BROMO-20-METOXIMETILEN-A ^{1,9} -2-OCTALONA	49
ACILACION DEL 10-METOXIMETILEN-A ^{1,9} -2-OCTALONA	50
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFIA	53

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

Los espectros de IR fueron determinados en un instrumento Perkin Elmer 337. Las frecuencias están especificadas en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Protónica, - RMP, fueron determinados en un Espectrómetro Analítico Varian EM-360, usando como disolvente cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos están expresados en partes - por millón (ppm) utilizando el parámetro delta (δ), usando como referencia interna TMS. Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz. Se utilizan las siguientes abreviaturas para las señales:

s = singulete

d = doblete

t = triplete

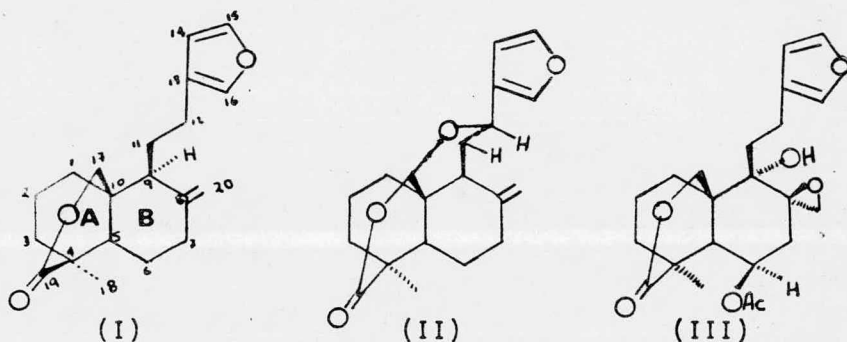
c = cuarteto

m = múltiple

La cromatografía en capa fina que se utilizó para el control, tanto de las reacciones, como de la pureza de los productos y la cromatografía en cf. preparativa, se llevó a cabo usando como adsorbente sílica gel GF 254 - Merck, usando como reveladores vapores de yodo y luz ultravioleta.

La Potamogetonina (I) es un diterpeno furanoide con estructura de labdano extraído de las semillas de la Potamogeton ferrugineus (de la familia de la Potamogetonaceae)¹.

Su estructura fue determinada mediante resonancia magnética nuclear de ^1H (RMP) y de resonancia magnética nuclear de C^{13} , haciendo una correlación de sus desplazamientos químicos con dos diterpenos furanoides de estructura conocida, la sciadina (II) y nepetaefurano (III)².



Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H de las estructuras I, II y III, presentan señales similares para los protones furanoides en C_{14} , C_{15} y C_{16} , así como también en el metilo C_{18} ; el metileno exocíclico C_{20} da señales similares en el espectro de (I) y (II), la señal del grupo metileno C_{17} es comparable para (I) y (II).

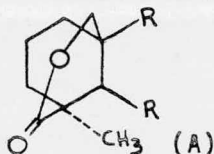
Usando modelos moleculares de (I) se llegó a la conclusión que C_{17} y C_{19} deben ser cis diaxiales como con la sciadina (II) y en el nepetaefurano (III) de tal forma de acomodar el anillo de la lactona sin excesiva tensión.

Hasta la fecha no se han sintetizado ninguno de estos tres compuestos, que presentan arreglos estructurales interesantes.

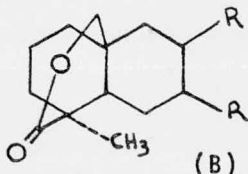
Se tomó como objetivo sintetizar la potamogetonina (I), como inicio de una serie tendiente a resolver el problema estructural que presentan estos compuestos, principalmente la formación de los anillos A, B y lactona.

Los planes de trabajo se subdividieron en dos grandes grupos, la parte estructural y la parte estereoquímica. Aquí se tratará solamente la primera parte (estructural), para lo cual se eligieron modelos (estructurales) con el objeto de encontrar el camino sintético, aplicable posteriormente a la síntesis total.

Primeramente se eligió el modelo más sencillo posible (A).



y después uno más complejo (B), conteniendo ambos el grupo funcional lactona.



Se informan los resultados que se obtuvieron en este intento de encontrar un camino sintético que pueda resolver el problema estructural considerando solamente la posibilidad de formar la lactona como posible paso final.

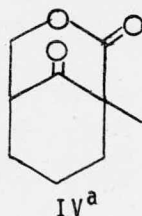
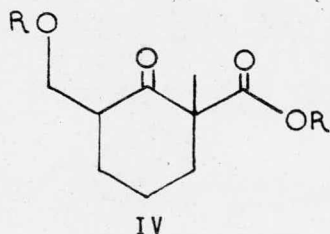
DISCUSION Y PARTE

TEORICA

De los posibles caminos sintéticos lógicos, tendientes a la obtención de compuestos con estructuras complejas, v.gr. Potamogetonina (I), se pueden considerar como más viables:

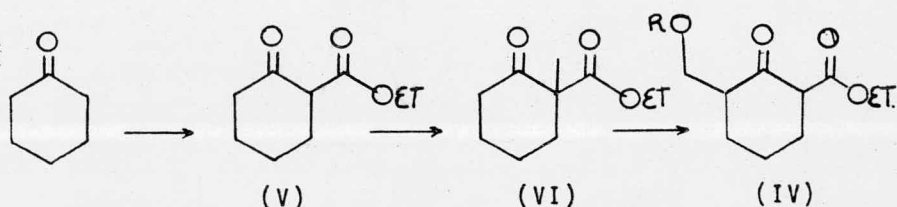
La formación del anillo A, la formación del anillo B, o la formación del "anillo lactónico".

Como parte de un plan a largo plazo, tendiente a resolver el problema sintético que presentan este tipo de estructuras, se eligió arbitrariamente estudiar ésta última posibilidad (formación de un anillo puenteado mediante una reacción de lactonización), para lo cual se consideró como un primer modelo a un monociclo que contenga como grupos funcionales un ester, un metilo y un hidroximetileno (compuesto IV) que podrían generar por ciclización la estructura lactónica deseada. IV^a



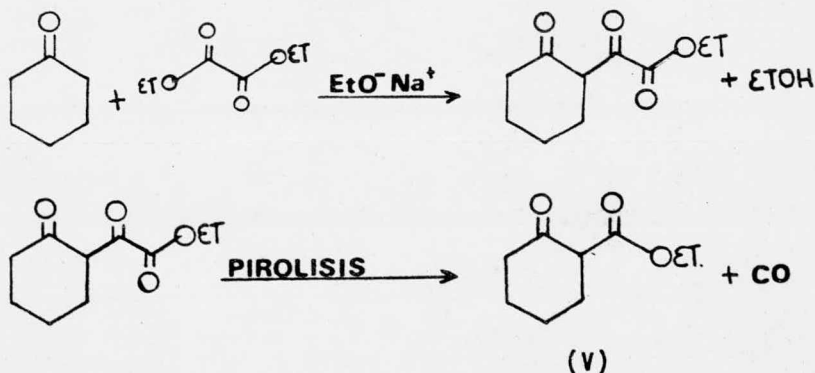
Se pensó que la introducción del grupo funcional hidroximetileno deberá ser la reacción final debido a que - en este paso posiblemente se deba llevar a cabo la anillación simultánea, por otra parte la posición 2 de la ciclohexanona deberá estar "bloqueada" para facilitar la reacción de condensación y evitar la aparición de posibles - subproductos, además que la introducción inicial de esta - funcionalidad deberá generar forzosamente los pasos de - protección-desprotección pues puede ocurrir con mucha facilidad una retroaldolización. La secuencia de reacción - que se siguió para tratar de obtener el compuesto IV fue - la siguiente.

ESQUEMA # 1



Snyder y Brooks³ obtuvieron la 2-carbetoxiciclohexa - nona (V) a partir de ciclohexanona como se indica a conti - nuación.

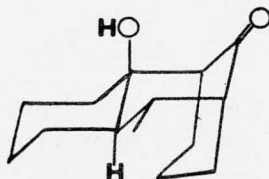
ESQUEMA # 2



Aunque los rendimientos obtenidos en esta secuencia de reacciones no son muy altos (58%), esta reacción sigue siendo muy utilizada pues se pueden obtener con relativa-facilidad grandes cantidades de producto.

L. Ruest, G. Blovin y P. Desbongchamps⁴ informaron una síntesis muy corta (un paso) de 2-carbometoxiciclohexanona por la reacción entre ciclohexanona y carbonato de dimetilo, en la presencia de hidruro de sodio, conteniendo una pequeña cantidad de hidruro de potasio, esta reacción se llevo a cabo en tetrahidrofurano (THF) y con un rendimiento de 93%.


Sin embargo cuando la realizaron con carbonato de dietilo para la obtención de 2-carbetoxiciclohexanona el rendimiento fue de 50%, el rendimiento de esta reacción es bajo debido a reacciones secundarias, el principal producto secundario fue aislado e identificado como el cetol siguiente.



Este compuesto se formó probablemente por la reacción entre el etanol que se forma durante la reacción, con la ciclohexanona. Lo que hace que disminuya el rendimiento.

Una modificación importante que permitió la obtención en muy buen rendimiento, de 2-carbetoxiciclohexanona se basó en la eliminación de etanol, para esto se adaptó un aparato de destilación al matraz de reacción de tal -

forma que cuando se fuera formando etanol se eliminaría de la mezcla de reacción, para esto fue necesario cambiar el medio de reacción (THF), ya que este presenta un punto de ebullición menor que el etanol. El dioxano fue el disolvente adecuado para nuestro fin, obteniéndose así 2-carbetoxiciclohexanona (V) con rendimiento de 90%.

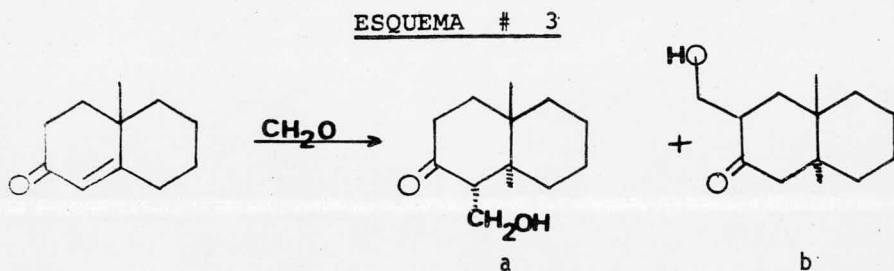
La 2-carbetoxiciclohexanona obtenida por cualesquiera de los dos métodos presenta en el ir* una banda entre 3000-2800 para vibración C-H, una banda a 1745 para (C=O-ester), a 1720 para (C=O) cetona, a 1680 una banda que corresponda a (C=O cetona insaturada) y a 1640 para (C=C-enol) mientras que en el espectro de rmp presenta un cuarteto con $J=4$ a 4.2 para $O-CH_2-CH_3$, un multiplete centrado a 3.3 para () serie de señales entre 2.8-1.5 para los metilenos del anillo y un triplete con $J=4$ a 1.3 para $O-CH_2-\underline{CH}_3$.

La 2-metil 2-carbetoxiciclohexanona (VI) se preparó por la alquilación con yoduro de metilo (CH_3-I) de la 2-carbetoxiciclohexanona (V) por medio de hidruro de sodio en tetrahidrofurano a 0°C durante una noche, obteniéndose en un rendimiento de 80% después de purificar por cromatografía en placa. La principal característica espectroscópica en ir es la desaparición de las señales entre 1745 y 1640 para presentar solamente las bandas características en 1735 para grupo carbonilo de ester y 1715 para carbonilo de cetona, lo que indica que la alquilación se llevó a cabo en el carbono 2, esto se confirmó al analizar el espectro de rmp. que presenta un cuarteto con $J=3.5$ a 4.16 -

* En toda la discusión, las unidades en IR están dadas en cm^{-1} , la RMP en p.p.m. utilizando el parámetro delta (δ) con referencia interna TMS y las cte. de Acoplamiento (J) en HZ.

para $O-\underline{CH_2}-CH_3$, un múltiple a 2.5 para $\overset{O}{\parallel}C-R$ una serie de bandas entre 2 y 1.5 para los metilenos del anillo que integra para 6H, un singulete a 1.3 para el metilo entre los carbonilos que integra para 3H y un triplete a 1.3 para $C-CH_2-\underline{CH_3}$ con $J= 3.5$

Teniendo ya la ciclohexanona disubstituida en la posición 2 (VI) falta solamente introducir una funcionalidad hidroximetileno. Previamente había sido informado por Stork y D'Angelo⁵, esta reacción ya que en muy buen rendimiento obtienen a partir de Iometil 4^{1,9}-2-octalona la mezcla de compuestos hidroximetilados a y b.



Sin embargo, aunque parece una reacción muy simple, el llevarla a la práctica tiene sus problemas, p. ej. la obtención del formaldehído por despolimerización se debe llevar a cabo a una cierta temperatura (140°C) para evitar el formar y arrastrar compuestos protónicos (p. ej. metanol) que bajan el rendimiento, además se debe tener cuidado en la forma de burbujear este gas, pues por la temperatura a la que se encuentra el medio de reacción, inmediatamente se forma el polímero lo cual ocasiona bajo rendimiento, por todo esto se explicará detalladamente la forma en que la hidroximetilación se llevó a cabo: en un matraz de 3 bocas provisto de un tapón de hule, un tapón provisto de una manguera y un tubo (de tal forma que se -

pueda bajar hasta tocar la mezcla de reacción; la manguera conectada a un matraz de dos bocas que contiene p-formaldehído) y una trampa de humedad. Se mantuvo corriente de N_2 en todo el sistema, se adicionó lentamente por medio de una jeringa diisopropilamina diluido en THF seco, el matraz se colocó en baño hielo-sal a temperatura de $0^{\circ}C$ y mediante jeringa se adicionó gota a gota butil litio, la mezcla de reacción se agitó 15 min. aproximadamente y posteriormente la temperatura se bajó a $-66^{\circ}C$ (hielo seco-acetona), se adicionó gota a gota la 2-metil-2-carbetoxiciclohexanona (VI) diluida en THF seco y se dejó en agitación hasta que la temperatura suba a $-20^{\circ}C$ (10 min.) se calentó el matraz que contiene el p-formaldehído por medio de baño de aceite hasta temperatura de $140^{\circ}C$ el formaldehído gaseoso así obtenido es arrastrado por la corriente de nitrógeno, que es burbujeado a la mezcla de reacción ($-20^{\circ}C$) bajando la manguera conectada al tubo hasta que éste llegue a la superficie. Cuando se agota el paraformaldehído (termina la corriente de formaldehído) se saca el tubo de la superficie y se deja agitando la mezcla hasta temperatura ambiente, la reacción es seguida por cromatografía en placa (hasta que no se observa modificación de la relación producto-materia prima), se adiciona solución saturada de cloruro de amonio, se extrae de acetato de etilo, se seca y se evapora.

El producto crudo así obtenido (90%) presenta en ir como principal característica una banda ancha a 3400 asignado al grupo alcohol además de las bandas en 1735 para carbonilo de ester y a 1715 para el carbonilo de acetona.

En cromatografía en placa se observan dos bandas -

una de ellas correspondiente con la materia prima (producto menos polar) que al purificar con ccf preparativa dió (30%) que por los espectros de ir y rmp se caracterizó como materia prima. Y la otra (70%) de producto más polar - cuyo ir y rmp presentan las siguientes bandas y señales - que caracterizan el producto de hidroximetilación; una banda ancha a 3400 para la vibración O-H, banda intensa a 1735 para el grupo carbonilo del ester una banda a 1715 - correspondiente al carbonilo de la cetona, a 1200 una banda ancha para la vibración C-O del ester y a 1050 una banda correspondiente a alcohol primario.

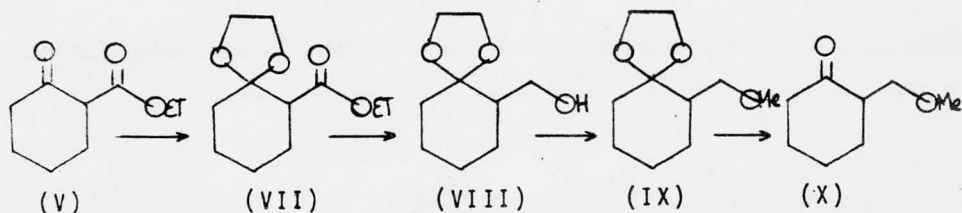
Por rmp se observó que se trata de una mezcla de 2-metil 2-carbetoxiciclohexanona que se comprobó por ccf - por lo que probablemente en la purificación en placa se retroaldolizó.

El experimento se repitió varias veces tratando de mejorar el rendimiento de la reacción, para esto se modificaron las condiciones de reacción (temperatura de pirólisis, temperatura de la mezcla de reacción, tiempo de reacción), sin embargo los esfuerzos para optimizar los resultados no fueron satisfactorios, el mayor rendimiento del producto "purificado" fue de 15%.

Como el problema consistía en la introducción del grupo hidroximetileno, se pensó en obtenerlo en primer paso; pese a que esto implicaría protección-desprotección - para posteriormente introducir los grupos carbetoxi y metilo.

La secuencia de reacción seguida se presenta a continuación.

ESQUEMA # 4



El compuesto (VII) se obtuvo refluendo durante 12 horas una mezcla de 2-carboxiciclohexanona (V), etilenglicol, ptsoH y benceno seco, eliminando el agua formada por medio de trampa de Dean-Stark, después de este tiempo la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10%, obteniéndose un rendimiento de 95%. El compuesto (VII) se caracterizó por ir por la desaparición de las 4 bandas características del β cetoester y la aparición de una sola banda a 1735 del ester.

El grupo ester del compuesto (VII) se redujo utilizando LiAlH_4 /eter. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y el producto de reacción se purificó por ccf, el producto deseado se caracterizó por ir por la aparición de la banda a 3300 para el grupo funcional O-H y desaparición de la banda a 1735 del carbonilo del ester, el compuesto se obtuvo con 90% de rendimiento.

El grupo hidroxilo se protegió en la forma de etermetílico utilizando como base hidruro de sodio y como agente alquilante yoduro de metilo, para esto el compuesto (VIII) se adicionó lentamente a una mezcla de hidruro-

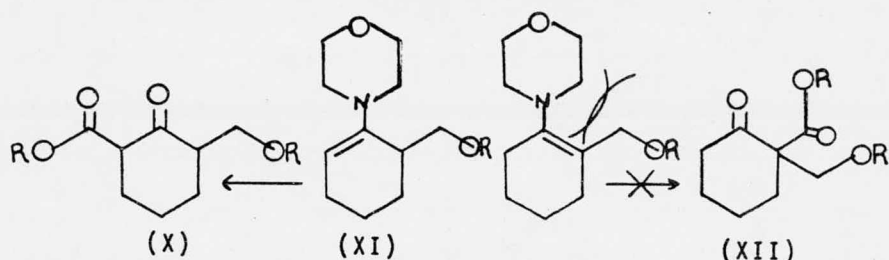
de sodio y THF a 0°C y se dejó agitando 5 min. después de este tiempo el yoduro de metilo se adicionó de la misma manera, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, la reacción se siguió por cromatografía en placa obteniéndose el compuesto IX el cual se purificó por ccf obteniéndose 85% de rendimiento, (IX) se caracterizó en ir por la desaparición de la banda a 3300 del grupo O-H y aparición de la banda a 1100 característica del grupo funcional eter.

Por último el cetal del compuesto (IX) se hidrolizó utilizando THF y ac. clorhídrico al 5% en relación I:I (v/v), la reacción se agitó a temperatura ambiente, seguida por cromatografía en placa, obteniéndose la cetona (X) caracterizada por ir por la aparición de una banda a 1715 para el carbonilo de la cetona y la conservación de la banda a 1100 para el grupo eter.

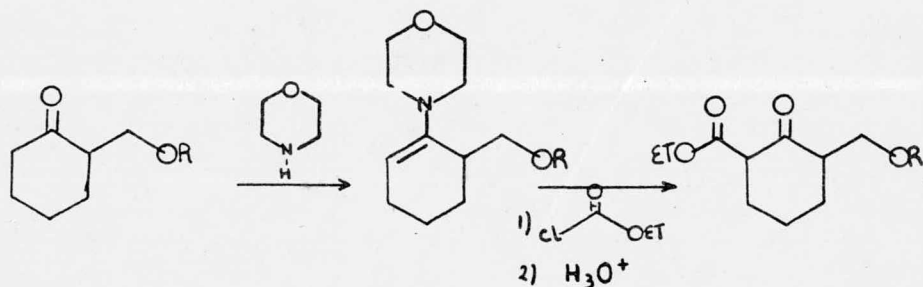
Una vez obtenido el grupo hidroximetileno protegido como eter metilico fue necesario introducir los grupos ester y metilo en la posición 6 de la ciclohexanona (X) para llegar al compuesto (IV), el grupo ester fue primero en introducirse debido a la facilidad de alquilación que presentaría el β ceto ester formado, además de haberse efectuado esta reacción anteriormente.

Como se podrá observar la acilación por medio del cual el grupo ester debe obtenerse es necesariamente mediante el uso de enaminas, debido a que estos compuestos presentan la propiedad de llevar a cabo la alquilación o acilación en posición alfa menos sustituida, en este caso en posición 6. Esto se debe principalmente al efecto estérico como se muestra a continuación.

ESQUEMA # 5



La enamina de (X) se preparó mediante la reacción - de una mezcla de una mol del compuesto (X) con dos moles - de morfolina y 0.1g. de ptsOH a reflujo en benceno duran - te 12 horas eliminando el agua formada mediante una tram - pa de Dean-Stark. La reacción de acilación se llevó a ca - bo con cloroformiato de etilo como se indica a continua - ción.

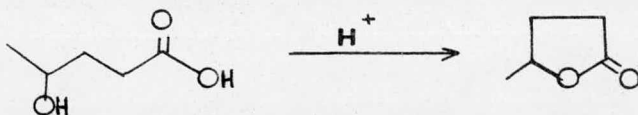


El compuesto (XII) se obtuvo haciendo reaccionar - la mezcla cruda de la reacción entre la cetona (X) y mor - folina con cloroformiato de etilo (en atmósfera de N_2) - añadiéndolo lentamente y con agitación. La mezcla de - - reacción se reflujo durante 12 horas, obteniéndose el pp. de clorhidrato de enamina, el cual se secó en Buchner y - fue hidrolizado con HCl al 10% en un matraz adecuado, el - producto de reacción se lavó con solución de bicarbonato-

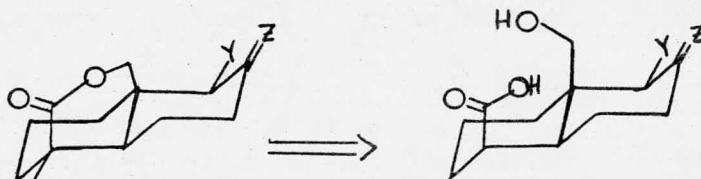
de sodio al 10%, se extrajo con eter y la fase orgánica se purificó por destilación obteniéndose 87% de materia prima recuperada y 23% del producto de acilación impuro que presentó en ir una banda entre 3000-2800 para las vibraciones C-H, así como también las bandas características del sistema beta cetoester que son a 1745 para carbonilo de ester, 1720 banda para carbonilo de cetona, 1680- para cetona insaturada, a 1640 para el enol y la banda para eter a 1100. No se hizo el intento de repurificarlo pues el rendimiento fue bajo.

De acuerdo a los resultados obtenidos con los modelos monocíclicos y considerando que una posible explicación de los bajos rendimientos se deba a la gran volatilidad de estos compuestos, debido a su bajo peso molecular, entre otras cosas, se procedió a seguir el segundo tipo de ruta para la obtención de la estructura B, es decir el biciclo con las funcionalidades adecuadas para la formación de la lactona, que permitiría una mayor facilidad de manejo tanto por su mayor peso molecular como por no tener un producto de aldolización, que hasta aquí nos causó bastantes problemas.

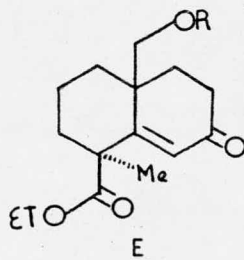
Ha sido informado que los γ y δ hidroxiaácidos son fácilmente lactonizados por tratamiento de ácidos o algunas veces simplemente por agitación.⁷



La lactona que contiene el compuesto (I) es una lactona y por lo tanto el grupo hidroxilo deberá estar en posición delta al grupo carboxilo y de preferencia en posición axial para mayor facilidad de lactonización.



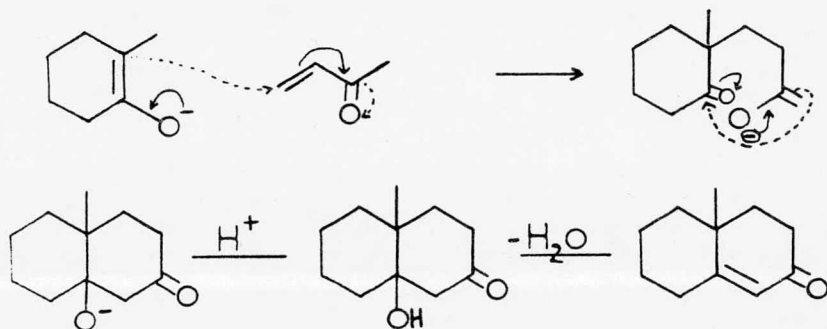
El problema se resume a obtener el compuesto D para lo cual puede considerarse como materia prima el producto de anillación entre 2-carboxiciclohexanona que genera un bicyclo que puede tener un sustituyente en 10, capaz de ser transformado en hidroximetileno y que permita la alquilación para la obtención de los grupos funcionales restantes. Por lo tanto un buen intermediario para la obtención del compuesto (I) es el compuesto E representado a continuación.



Este compuesto consiste de un bicyclo con una cetona α, β insaturada. Este tipo de esqueleto puede ser obtenido por las reacciones conocidas como anillaciones.

La adición conjugada de un agente nucleofílico al alqueno de una enona ha sido llamada la reacción de Michael, cuando el agente nucleofílico es un enolato de una cetona cíclica y la enona, metil vinil cetona o algún otro derivado, ocurre una reacción de ciclización (ver esquema # 7) este proceso es conocido como reacción de anillación de Robinson⁸ y ha sido muy usado para la síntesis de terpenos y esteroides⁹.

ESQUEMA # 7

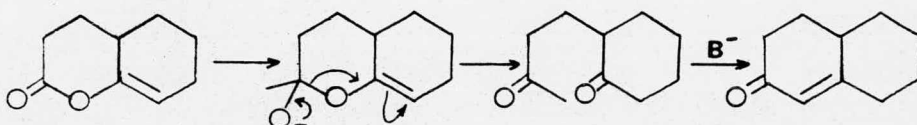


Un problema serio asociado con este método es el bajo rendimiento obtenido, esto se debe generalmente a la facilidad de polimerización de las cetonas α,β insaturadas usadas. Un método para disminuir este problema involucra la obtención in situ del sistema enona.

Otro tipo de anillaciones adecuada para síntesis orgánica es la anillación de Wichterle¹⁰. Su uso es limitado debido que usa ácidos fuertes en condiciones drásticas, una modificación reciente de este método ha eliminado las condiciones ácidas drásticas.

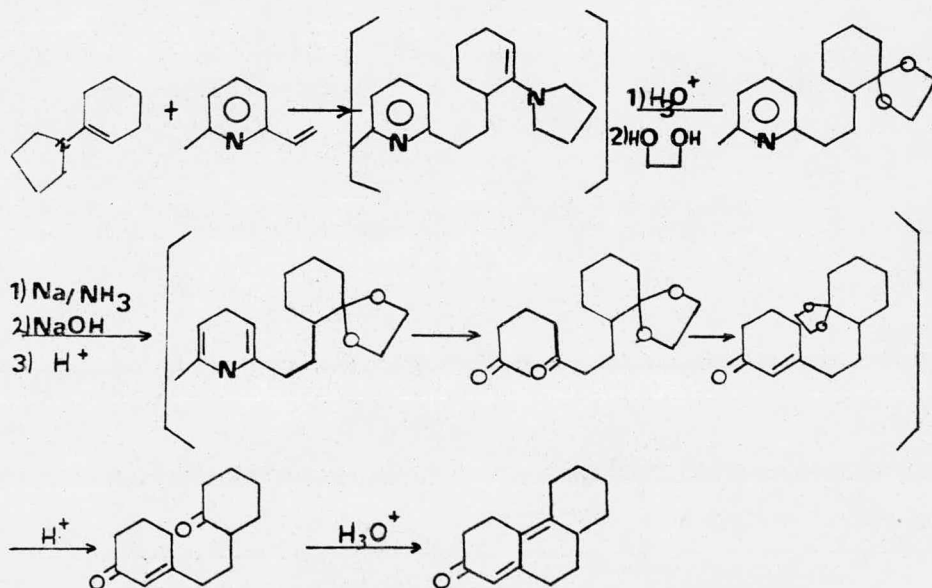
La lactona de enol es entonces tratada con un reactivo de Grignard apropiado.

ESQUEMA # 10

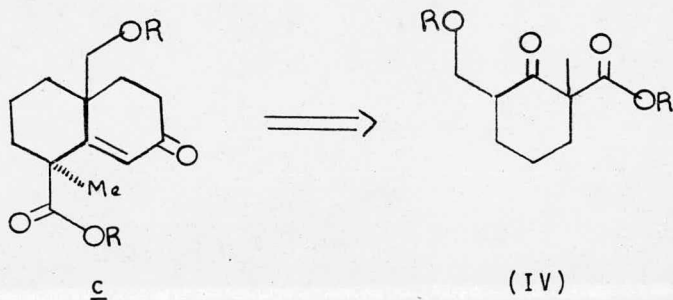


Un método nuevo de aproximación a los intermediarios necesarios para la anillación de Robinson ha sido informada por Danishefsky¹² en este procedimiento una reacción de Birch de un anillo de piridina da lugar a una enamina la cual es fácilmente hidrolizada a una dicetona.

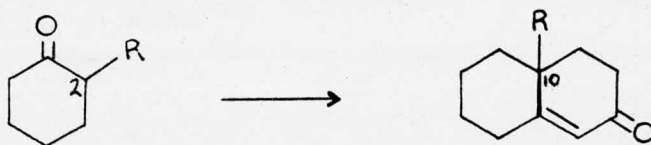
ESQUEMA # 11



La importancia de este tipo de reacciones en este trabajo, radica en el hecho de que si observamos las reacciones anteriores principalmente la de Robinson y Wichterle, podemos tener los sustituyentes adecuados en la posición 2 y 6 de la ciclohexanona de tal forma que cuando se proceda a realizar la anillación nos de lugar a un producto más complejo, que de hecho podría tener la estructura C es decir.

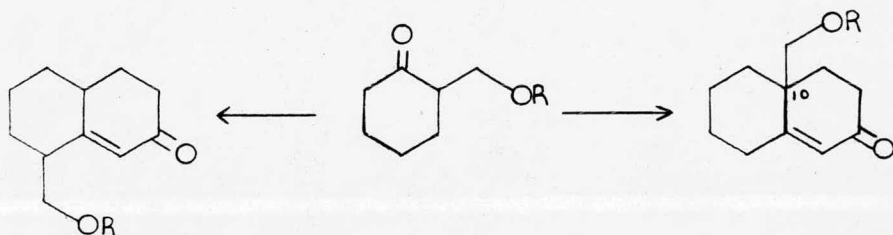


Sin embargo el compuesto (IV) no se pudo obtener de forma satisfactoria. Como ya se mostró anteriormente - cuando hay alguna funcionalidad en posición 2 de la ciclohexanona se podrá obtener durante la anillación un bicyclo con esa funcionalidad en 10 preferentemente.



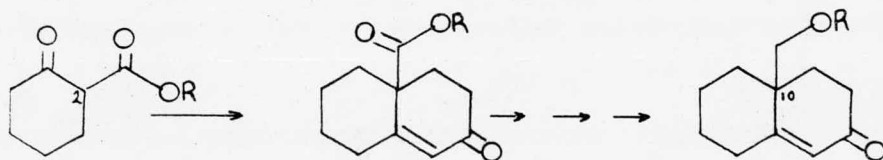
Por lo tanto nuestra funcionalidad teóricamente deberá ser un grupo carbinol protegido como lo demuestra la estructura (X), sin embargo cuando se lleve a cabo la anillación se podrán obtener dos productos por lo menos, debido a que la ciclización se puede realizar en las dos posiciones alfa al carbonilo debido a que no hay mucha diferencia de acidez y la base usada no tendrá selectividad - por ninguno de los hidrógenos alfa, aunque el producto en 10 predominará es decir:

ESQUEMA # 12



Conviene por lo tanto para mayor seguridad diferenciar en reactividad los hidrógenos alfa, mediante un carbetoxi por ejemplo, para así primero realizar la ciclización regioselectivamente y posteriormente reducir el grupo carbetoxi es decir:

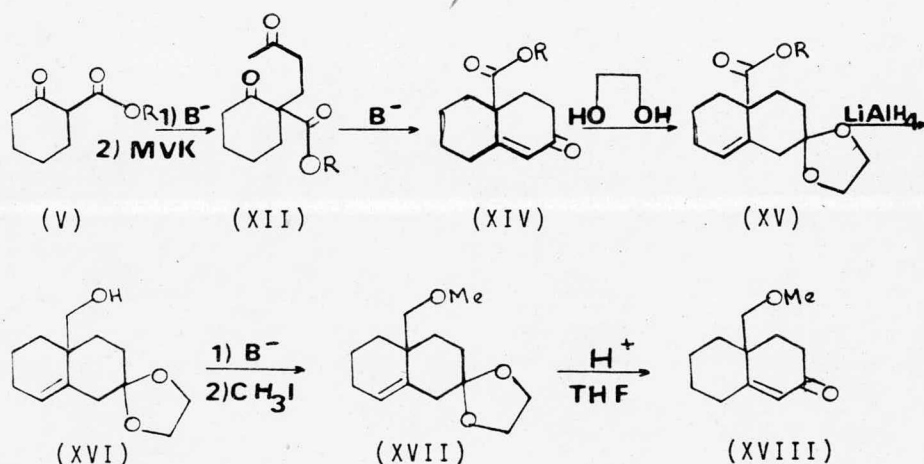
ESQUEMA # 13



En este caso la anillación se llevará a cabo preferentemente en la posición 2 debido a la facilidad de alquilación de un cetoéster, el cual debido a su facilidad de enolización necesitaría una base sumamente débil para formar el enolato que no alteraría la otra posición alfa al carbonilo.

Por consiguiente la secuencia de reacción para obtener nuestra "materia prima" es la siguiente (ver parte experimental).

ESQUEMA # 14



El compuesto (XVIII), 2-(3-ceto-1-n-butyl)2-carbetoxiciclohexanona se preparó añadiendo lentamente (gota a gota) metil vinil cetona a una mezcla fría (hielo/agua) y con buena agitación, formada por 2-carbetoxiciclohexanona y tritón B. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, el producto se extrajo con -

eter y se lavó sucesivamente con agua, HCl al 10%, NaHCO₃ al 10% y solución de cloruro de sodio, el residuo obtenido se destiló a presión reducida 138-140°C (0.5-0.6 mm.)-obteniéndose el dicetoester (XIII) con rendimiento de 90% que presenta en ir una banda a 1740 para el carbonilo del ester, a 1715 banda para el carbonilo de la cetona y una banda ancha entre 1150 - 1250 para la vibración C-O del ester como características principales. Este producto se sometió a ciclización mediante la acción de etoxido de so dio, agitando la mezcla de reacción 2 horas a temperatura ambiente, terminada la reacción se aciduló con ac. acético glacial y el residuo tomado en benceno, se lavó con so lución de NaCl hasta pH 7, se secó con sulfato de sodio y se concentró. La 10-carbetoxi $\Delta^{1,9}$ -2-octalona (XIV) que se purificó por destilación a 125-130°C (1mm) obteniéndose con un rendimiento de 66% como un líquido muy viscoso que en el ir presentó una banda a 1735 para el ester etílico, a 1680 otra banda para la cetona formada y a 1640 para el doble enlace conjugado, mientras que en rmp se ob serva un singute en 5.8 para el protón en C₁ un cuarteto con J=3.5 en 4.2 para el etilo del ester (O-CH₂-CH₃), señal múltiple entre 2 y 2.6 que integra para 12H y que corresponden para los metilenos del anillo y un triplete con J=3.5 en 1.3 del ester etílico (O=CH₂-CH₃).

El grupo carbonilo de 10 carbetoxi $\Delta^{1,9}$ -2-octalona (XIV) se protegió como cetal haciéndolo reaccionar con etilenglicol, ptsOH en benceno a reflujo y eliminando agua con una trampa de Dean-Stark, la reacción se sigue por cromatografía en placa y cuando la reacción se completa, el producto crudo se destila a presión reducida a 11°-120°C (0.7 mm.) informado 115-116°C (0.4 mm), obteniéndose 90% de rendimiento del compuesto 10-carbetoxi- Δ^8 -2--

octalona-2-dioxolano (XV) que presenta como bandas características en el ir una a 1735 para el carbonilo del ester, la desaparición de la banda a 1680, una serie de señales entre 1150-1250 para la vibración C-O del ester y - al 1100 para el cetal, confirman la estructura. Su espectro de rmp presenta un singulete ancho en 5.4 para H del C₈, un cuarteto con J=3 en 4.2 para 0-CH₂-CH₃ del ester, - singulete en 3.8 para metilenos del cetal, serie de señales entre 2 y 2.5 que integra para 12H y que corresponden a los metilenos del anillo y un triplete con J=3 en 1.3 - para 0-CH₂-CH₃ del ester.

Una vez protegida la función cetona se procedió a - reducir el grupo ester para obtener el compuesto 10-Hidro ximetilen- A⁸ -2-octalona-2-dioxolano (XVI) de la siguiente manera: una mezcla del compuesto (XV) en éter anhidro se añadió lentamente sobre una suspensión formada por - LiAlH₄ y éter anhidro, la mezcla se reflujo durante 12 horas, la reacción se siguió por cromatografía en placa y - cuando terminó, se adicionó lentamente (gota a gota) acetato de etilo para eliminar el exceso de LiAlH₄. La solución de eter así obtenida se concentró obteniéndose 90% - de rendimiento de (XVI). En ir se observa la desaparición de la banda a 1735 y la aparición de una nueva banda en 3480 características del grupo O-H, además se conserva la de 1100 del cetal y en rmp además del singulete ancho - en 5.8 para H en C₈ y el singulete en 4.0 para los metilenos del cetal, aparece un nuevo singulete en 3.6 para el metileno en C₁₀ y un singulete en 2.3 ppm para O-H que desaparece con D₂O.

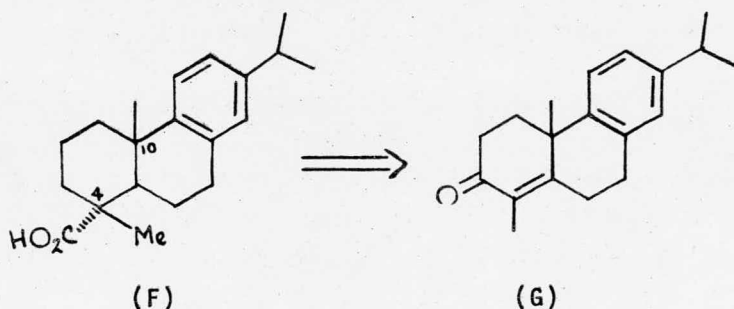
El alcohol así obtenido se protegió por reacción - con NaH y MeI en THF seco y atmósfera de nitrógeno, el -

anión se formó a 0°C e inmediatamente se alquiló siguiéndose el curso por ccf. Aproximadamente 12 horas después se eliminó el NaH con etanol y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose en 80% de rendimiento el 10-Metoximetil-A⁸-2-octalona-2-dioxolano - (XVII) que presenta como característica en el ir la ausencia total de bandas debidas a O-H, y la conservación de la banda a 1100 para el cetal-eter.

El producto (XVII) crudo se hidrolizó a continuación añadiéndole THF y posteriormente lentamente HCl al 10% hasta ligera turbiedad, la mezcla se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 2 horas, siguiéndose el curso por ccf, el THF se evaporó y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y lavada sucesivamente con agua y NaHCO₃ al 10%; la solución se secó y se concentró obteniéndose el compuesto 10-Metoximetil-2octalona - - - (XVIII) en 95% de rendimiento, que presenta en el ir una banda a 1680 para la cetona formada, a 1640 para el doble enlace conjugado y a 1100 para el grupo funcional eter, - mientras que en el espectro de rmp se observa un singulete a 5.8 para H en el C₁, un singulete en 3.4 para el metileno del eter, presenta también un singulete en 5.3 para el metilo del eter así como también una serie de señales que integra para 12H que corresponden a los metilenos del anillo entre 2 y 2.5 ppm.

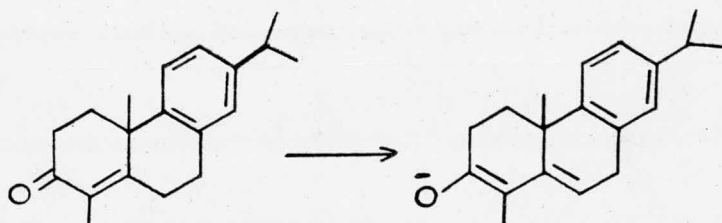
La importancia del compuesto 10-metoximetil-2-octalona (XVIII) radica en el hecho que cuenta con un grupo potencial para la obtención de la lactona y por lo tanto es necesario solo llegar a obtener en posición γ a la cetona el grupo carboxi y el grupo metilo.

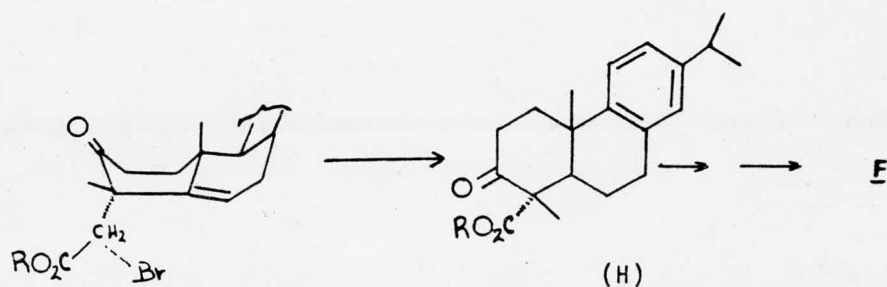
G. Stork¹³ durante la síntesis del ácido dl-dehidroabiético (F) obtuvo el compuesto (G) el cual fue primordial para su obtención.



En la estructura (G) hace falta la introducción de un átomo de carbono en C₄ que pueda ser convertida en una función carboxilo, tal grupo tiene que ser introducido en orientación α , trans al grupo metilo angular en el átomo del C₁₀, este grupo se introdujo transformando la cetona (G) en su anión, por tratamiento con terbutóxido de potasio y adición de bromoacetato de etilo, el producto de alquilación fue el ceto ester esperado (H) como único producto.

ESQUEMA # 15

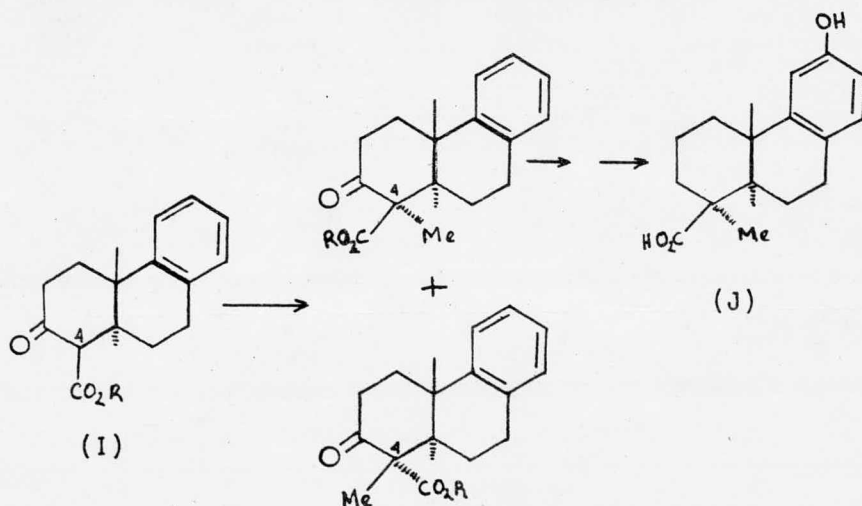




Deberá notarse que utilizando agentes alquilantes - más pequeños y sin tanta rigidez en el estado de transición no puede tenerse tanto control de la estereoquímica, esto se ha comprobado con muchas reacciones una de ellas es la síntesis del ac. podocarpico (J).

Wenkert¹⁴ y sus colaboradores mostraron que la metilación de la estructura (i) por medio de yoduro de metilo, producía los dos posibles epímeros en C_4 , el mejor producto teniendo la estereoquímica del ac. podocarpico (J).

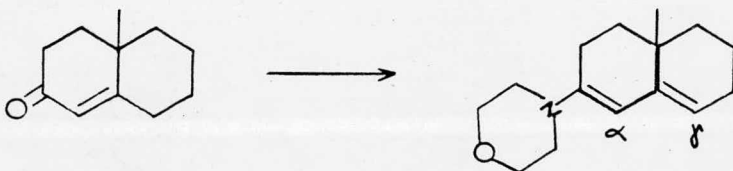
ESQUEMA # 16



Observando lo anterior y conociendo que la potamog_etonina (I) presenta el grupo metilo en C₄ en posición α , es necesario introducir en primer lugar el grupo carboxilo y posteriormente el grupo metilo, confiando que el grupo metoximetilen en C₁₀ dirija la entrada del metilo por la parte α (trans a él).

G. Stork¹⁵ ha reportado varios trabajos sobre alquilaciones y acilaciones partiendo de enaminas sobre cetonas alfa,beta insaturadas como en el siguiente caso:

ESQUEMA # 17



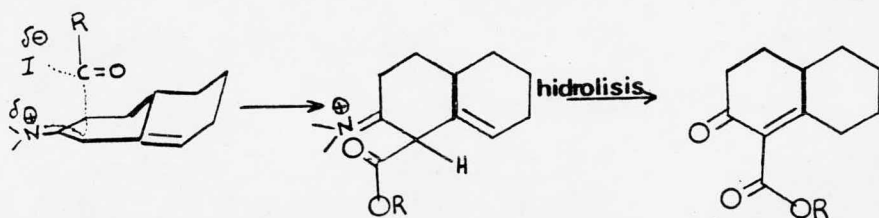
En estos casos existen tres posibilidades de alquilación o acilación:

- Reacción del agente alquilante o acilante sobre el nitrógeno con formación de sal cuaternaria.
- La C-alquilación o acilación sobre el carbono alfa y
- La C-alquilación o acilación sobre el carbono gama.

Stork demostró usando métodos espectroscópicos y -

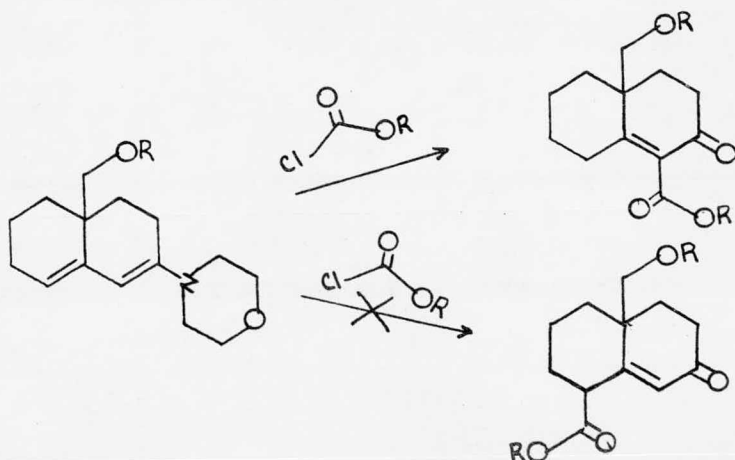
por comparación directa con el compuesto auténtico que la acilación se lleva a cabo en posición alfa. Este resultado sugiere que un factor importante puede ser el bajo valor de la energía del estado de transición como resultado de la liberación del anión haluro en estrecha proximidad al ión amonio cargado positivamente, es decir:

ESQUEMA # 18



Por lo tanto este tipo de reacción no es recomendable para nuestro compuesto (XVIII), ya que se obtendría el grupo carboxilo en posición alfa y no en la gama como quisieramos, es decir:

ESQUEMA # 19

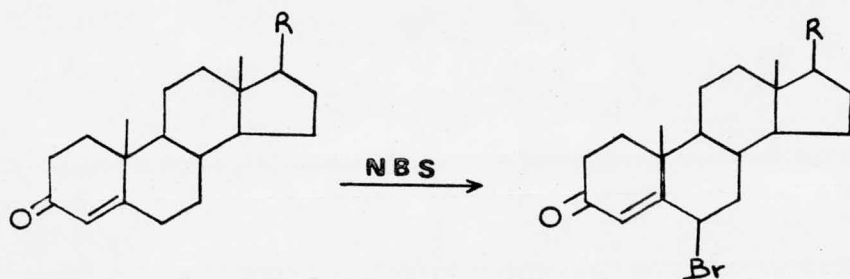


Aunque podría ser de utilidad como un modelo para la formación de la lactona puenteada, llevando a cabo las transformaciones pertinentes (eliminación de la doble ligadura y el carbonilo).

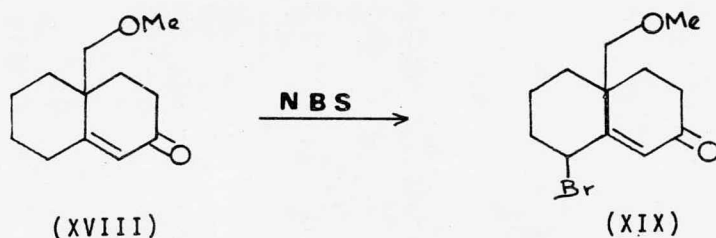
Como se puede observar en la reacción anterior la posición α , debe actuar como nucleófilo, el cual puede atacar directamente a un halogenuro de ácido. Otra de las reacciones en la cual el carbono puede actuar como nucleófilo es la reacción de Grignard. Tomando en cuenta que se trata de una cetona α, β insaturada y que se puede realizar sobre esta una bromación alílica con N-bromosuccinimida y posteriormente transformar el compuesto Bromado en el organomagnesiano correspondiente.

Meystre y Wettstein¹⁶ publicaron la bromación de A^4 -3cetoesteroides con el reactivo N-bromosuccinimida teniendo lugar la bromación en posición 6 que es la posición alílica y no en posición α al grupo cetónico es decir.

ESQUEMA # 20



Basándonos en el antecedente anterior se procedió a efectuar la bromación en δ para lo cual se hizo reaccionar el compuesto 10-metoximetil A^{1,9}-2-octalona (XVIII) - con NBS en tetracloruro de carbono, la mezcla se reflujo durante 20 horas y la succinimida formada se filtró, la solución así obtenida se evaporó.

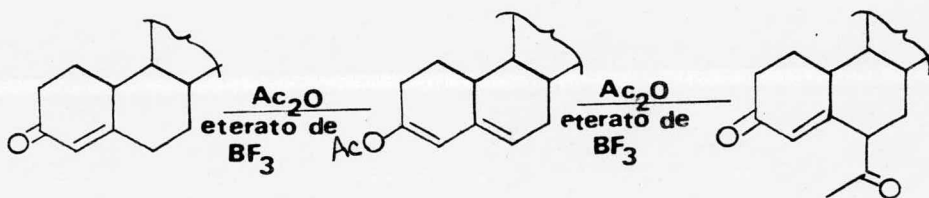


El producto crudo (47% de rendimiento) presenta - en ir un hombro en 1715, una banda a 1680 para cetona insaturada, una banda débil a 1640 para doble ligadura y la banda a 1100 para el eter y en rmp presenta un singlete en 5 para 1H en α a la cetona, un triplete con $J=8.5$ a - 3.9 para 1H en δ a la cetona y las señales características para el metileno y metilo del éter así como también - serie de señales entre 3 y 1 ppm. que integra para 10H para los metilenos del anillo. Se intentó proteger la cetona para después formar el reactivo de Grignard y éste hacerlo reaccionar con CO_2 , pero el producto bromado (XX) - se recuperó en la reacción de protección que se llevó a - cabo en condiciones suaves, pues (XX) fácilmente se des--compone con calor o luz.

Existe otro tipo de reacciones de acilación muy utilizadas en esteroides, principalmente sobre A⁴-3cetonas, - las cuales sufren acilaciones en posición gama utilizando como reactivos anhídrido acético y eterato de trifluoruro de boro.

Gorodetsky¹⁷ y sus colaboradores realizaron este tipo de reacciones en el cual se propone primeramente una 0-acilación, y el producto obtenido atacado directamente en la posición gama con concomitante pérdida de 0-acetilo es decir:

ESQUEMA # 21



Este tipo de reacciones procede axial (β) aunque - una epimerización no es excluida.

Basándonos en estos antecedentes se procedió a efectuar la acilación en gama para lo cual al compuesto 10-metoximetil-A^{1,9}-2octalona (XVIII) en atmósfera de N₂ se le adicionó anhídrido acético y eterato de trifluoruro de boro a una temperatura de 0°C, se mantuvo en agitación 10 min. y a temperatura ambiente durante 5 min. y se vertió la mezcla de reacción en hielo picado, se neutralizó con-

bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo.

Por cromatografía en placa se observaron dos bandas principales y al purificar se obtuvo 66% del producto más polar cuyo ir presenta una banda a 1715 para cetona, a -- 1680 para carbonilo de cetona insaturada, una banda débil para doble ligadura y a 1100 para el eter mientras que en rmp se observó que se trata de una mezcla (1:1) de productos de acilación epiméricos en C_5 pues presenta un singulete en 6.2 para el protón en $1C_4$ del epímero β , un do--blete $J=1.5$ en 5.6 para el protón en C_4 del epímero α , se puede saber cual señal corresponde a cada epímero por el ángulo diedro que forman los hidrógenos en C_4 y C_5 , - siendo para los epímero α de casi 90° mientras que para el β de casi 0° lo cual se observa como una pequeña inte-racción en el primero, y la ausencia absoluta de ella en el segundo, se observa también una serie de señales entre 3 y 3.7 donde destacan un singulete a 3.38 y otro singulete a 3.21 para los metoxilos de los diferentes epímeros, - y una serie de señales entre 1.06 y 2.6 donde destacan un singulete a 2.2 para el epímero α y un singulete a 2.16 para el epímero β del grupo metilcetona.

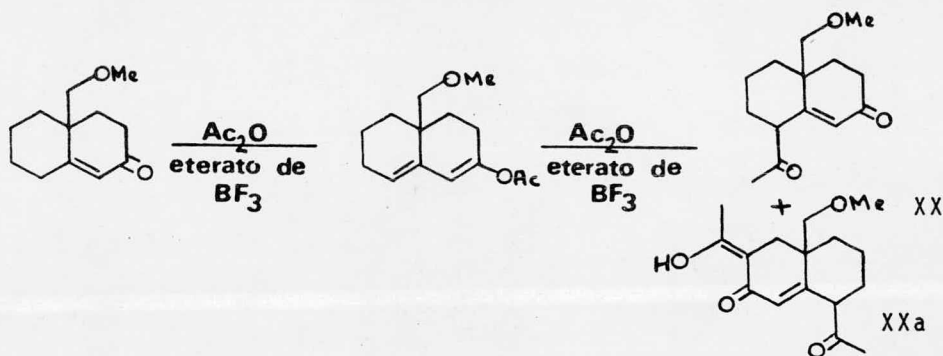
El producto menos polar (12%) presenta en ir y en - rmp bandas y señales que lo caracterizan como materia pri-ma recuperada (XVIII).

La mezcla de epímeros se purificó nuevamente en ccf para intentar separarlos, para lo cual se corre en eluyen-te menos polar varias veces, obteniéndose 3 bandas princi-pales; siendo una de ellas, la misma mezcla de epímeros - (por ir y rmp) pero un poco más impura, una banda más po-lar presenta en ir una banda ancha en 3250, bandas anchas

en 1715, 1650 y 1610; 1190 y 1110, 890, y en rmp un singu-
lete a 6.56 1H, singulete ancho a 3.23 2H, singulete a -
3.16 3H, singulete a 2.13, singulete ancho a 1.26, además
de una serie de bandas entre 2.8 y 0.9 lo cual parece con-
cordar con una doble acilación, según lo informado¹⁶ y -
ser el producto enolizado aunque con bastantes impurezas(XXa)

De los datos expuestos anteriormente podemos escri-
bir la reacción de anillación como:

ESQUEMA # 22



Aunque los rendimientos no son los óptimos parece -
ser que éste es el camino a elegir para la funcionaliza-
ción en δ , quedando solamente transformar la metil ceto-
na en el ácido o ester correspondientes y la desprotec-
ción del alcohol para la formación de la lectona.

Solamente que, se trata de una mezcla de epímeros -
inseparables por las técnicas comunes, lo cual se refleja
rá en un bajo rendimiento en el paso final de esta reac-
ción modelo.

Aunque los resultados hasta aquí han sido negativos
o con bajos rendimientos, ha servido para comprobar que -

la formación de la lactona como último paso para la obtención de la estructura deseada (B) no es el mejor camino puesto que, no obstante que en el papel parece sencillo, - la gran cantidad de dificultades hasta ahora presentadas - indican que éstas deben ser resueltas en un principio, o - sea que los caminos a elegir deben ser ya sea la forma - ción del anillo A o la formación del anillo B, pero con - la función lactona presente en las materias primas.

PARTE EXPERIMENTAL

2-metil-2-carbetoxi-6-hidroximetilciclohexanona - -

(IV).- En un matraz de 100 ml. de 3 bocas equipado con un tapón de hule, un tapón provisto de una manguera y un tubo (de tal forma que se pueda bajar hasta tocar la mezcla de reacción, la manguera estará colocada a un matraz de 2 bocas que contiene p-formaldehído) y una trampa de humedad, se mantiene corriente de N_2 en todo el sistema y se añaden 0.113 ml. a 0.814 mmole de diisopropilamina diluido en 2 ml. de THF, la solución se agita, se enfría (hielo-sal) a $0^\circ C$, y se añaden gota a gota 0.305 ml. - - (0.597 mmol) de BuLi, se mantiene la agitación 15 min. y posteriormente la temperatura es bajada a $-66^\circ C$ (hielo seco-acetona), se adiciona lentamente 100 mg. (0.543 mmoles) de 2-metil-2-carbetoxi ciclohexanona diluida en 3 ml de THF y se mantiene en agitación hasta que la temperatura suba hasta $20^\circ C$ (10 min.). Se calienta el matraz que contiene p-formaldehído en baño de aceite a $140^\circ C$., el formaldehído gaseoso formado se burbujea a la mezcla de reacción ($-20^\circ C$), bajando la manguera conectada al tubo hasta que éste llegue a la superficie de reacción, cuando se agota el p-formaldehído (termina la corriente de formaldehído), se saca el tubo de la reacción y se deja en agitación hasta temperatura ambiente hasta que por ccf no se observe modificación de producto-reactivo, se adiciona solución de cloruro de amonio, se extrae de acetato de etilo, se seca y se evapora, el producto crudo se purifica por ccf para obtener 17 mg. (15%) del compuesto (IV).

ir: bandas en 3400 (✓ O-H alcohol), bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano), 1735 (✓ C=O ester), bandas an

chas entre 1150-1250 (\checkmark C-O ester) 1715 (\checkmark C=O cetona).

rmp: en 4.9 (S, 1H) para protón del alcohol que desaparece con D_2O , en 4.2 (c, 2H, J=10) para metilenos del ester, a 3.6 (m, 2H) para metileno base del alcohol, a 2.4 (m, 1 H) para proton en posición 6, serie de señales entre 2 y 1.5 para metilenos del anillo, a 1.3 (s, 3H) para metilo en posición 2 y en 1.3 (T, 3H, J=7) para metilo del ester.

2-carbetoxiciclohexanona (V).- a). Una solución de etóxido de sodio se prepara por la adición cuidadosa de 23 g (1g mol) de sodio a 300 ml. de alcohol etílico anhidro en un matraz de 1L de 3 bocas equipado con embudo de adición, agitador magnético y refrigerante provisto de trampa de cloruro de calcio. La mezcla se enfría (hielo-sal) a 10°C y se añaden lentamente y con agitación vigorosa una mezcla fría de 100 ml. (1 mol) de ciclohexanona y 135 ml (1 mol) de oxalato de etilo. Cuando la adición termina, se mantiene el baño por 1 hr. y después se agita a temperatura ambiente durante 6 hrs. Se adiciona lentamente y con cuidado 28 ml. de ac. sulfúrico conc. y 215 ml. de agua y se diluye la mezcla hasta 2l. el 2-cetociclohexilglioxolato de etilo se separa como aceite pesado, se extrae varias veces con benceno, se juntan los extractos, se seca y se evapora. El producto crudo se destila a 10-15 mm. y colectado a 110-165°C para obtener 125g --- (64%) de 2-ceto ciclohexilglioxolato de etilo.

ir: bandas entre 2800-3000 (\checkmark C-H alcano), 1745 - (\checkmark C=O ester), 1720 (\checkmark C=O cetona), 1680 (\checkmark C=O cetona insaturada) a 1640 (\checkmark C=C enol) y a 1150-1250 (\checkmark C-O ester).

2-carbetoxiciclohexanona (V).- En un matraz de 250 ml. se colocan 125 g (0.63 moles) de 2-ceto-ciclohexil-glioxolato de etilo, 0.5 mg. de Fe (limadura) y 0.5g. de vidrio finamente dividido, la mezcla se agita y se destila a 40 mm. con la temperatura del baño de aceite mantenida a 165°C y el destilado colectado a 120°C, se necesitan cerca de 3 horas para la pirolisis. Se obtiene 95 g - - (90%) de 2-carbetoxiciclohexanona.

ir: bandas entre 2-00-3000 (✓ C-H alcano), 1745 - (✓ C=O ester), a 1720 (✓ C=O cetona), 1680 (✓ C=O cetona insaturada) a 1640 (✓ C=C enol) y bandas entre 1150--1250 (✓ C-O ester).

rmp: en 4.2 (c, 2H, J-4) para metileno de ester, - multiplete a 3.30 señálese entre 2.8-1.5 para metilenos del anillo y a 1.3 (t, 3H, J-4) para metilo de ester.

2carbetoxiciclohexanona (V).- En un matraz de 50 - ml. de 3 bocas equipado con un embudo de adición, y un - equipo de destilación, y en atmósfera de nitrógeno se añaden 2.95 g (25 mmol) de carbonato de dietilo, 7 ml. de - dioxano seco y 1.53 g (63 mmol) de hidruro de sodio al - 50% (previamente lavado con hexano seco) la mezcla se agita, se calienta a 90°C (temperatura del baño de aceite), - y se le añade goteando 0.97 g (9.90 mmoles) de ciclohexanona diluida en 5 ml. de dioxano seco. Después de dos minutos de adición se añade al matraz de reacción 0.037 g.- (0.92 mmoles) de hidruro de potasio (igualmente lavado - con hexano).

Terminada la adición (aprox. 30 min.) se continúa - la agitación con calor 30 minutos más.

Se enfría (baño de hielo/agua) y se le adicionan 20 ml de Acido Acético 3 M y 20 ml de solución saturada de - sal, se extrae varias veces con cloroformo, se juntan los extractos y se levantan hasta pH neutro, se seca y evapora.- El producto crudo se destila a 75°C (temperatura del baño de aceite) a 1 mm, para dar 1.52 g (91%) de 2-carbetoxiciclohexanona (V).

ir y rmp ver página anterior.

2-metil-2-carbetoxiciclohexanona (VI).- En un matraz de 50 ml. se mantiene atmósfera de nitrógeno y se añaden 0.120g (1.28 mmoles) de hidruro de sodio al 50% (previamente lavado con hexano seco) y 5 ml de THF, la mezcla se agita y se enfría a -66°C (hielo seco-acetona)- y se añade gota a gota 0.2 g (1.17 mmoles) de 2 carbetoxiciclohexanona (V) diluida en 5 ml de THF, terminada la adición se continúa la agitación hasta que la temperatura suba a menos 20°C, posteriormente se añade de la misma forma 0.332 (2.32 mmoles) de yoduro de metilo diluido en 5 ml de THF, se deja con agitación toda la noche, se destruye el exceso de hidruro de sodio (metanol) se evapora el THF, se extrae con cloroformo se seca y evapora, dando lugar a 202 mg. de producto crudo, se purifica por ccf (hexano 90:10 acetato) para dar 184mg (90%) de 2metil 2-carbetoxiciclohexanona.

ir: bandas entre 2800-3000 (\checkmark C-H alcano), 1735 (\checkmark C=O ester) a 1715 (\checkmark C=O cetona), bandas entre 1150-1250 (\checkmark C-O ester).

rmp: en 4.16 (c, 2H, J-3.5) para metileno de ester, a 2.5 (m, 2H) para señales entre 2-1.5 para los metilenos

del anillo, en 1.3 (s, 3H) para metilo entre carbonilos, a 1.3 (t, 2H, J-3.5) para metilo de ester.

dioxolano de la 2 carbetoxiciclohexanona (VII).- En un matraz de 100 ml. equipado con una trampa de Dean-Stark y en atmósfera de nitrógeno se añaden 15 g (0.088 moles) de 2 carbetoxiciclohexanona (V), 70ml de benceno seco, 16.36g (0.264 moles) de etilenglicol y una pizca de ptsOH. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas, la solución de benceno se lava con agua hasta pH neutro, se seca y evapora para dar 18 g (95%) del compuesto (VII).

ir: bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano), 1735 (✓ C=O ester) y bandas entre 1150-1250 (✓ C=O ester).

dioxolano de 2 hidroximetilciclohexanona (VIII).- En un matraz de 250 ml de 3 bocas provisto de un refrigerante, embudo de adición y un tapón, se colocan 5.4g (0.142 moles) de LiAlH_4 en 60 ml de eter anhidro, y se añade gota a gota 19 g (0.089 moles) del compuesto (VII) en 60ml de eter. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 12 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente y se destruye el exceso de LiAlH_4 (acetato de etilo y después agua). La fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se seca y evapora, el producto crudo se purifica por ccf para dar 13.59 g (90% del compuesto VIII).

ir: banda ancha en 3300 (✓ O-H alcohol) bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano), 1100 (✓ C-O cetal) y a 1050 (✓ C-O alcohol).

dioxolano de 2 metoximetilenciclohexanona (IX).- En un matraz de 100 ml se colocan 2.2-g (0.051 moles) de hidruro de sodio al 50% (previamente lavado con hexano seco) y 10ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno. Se enfría el matraz (hielo/agua) y se añaden gota a gota 8 g - (0.046 moles) del compuesto (VIII) diluido en 4 ml de THF, se deja en agitación 5 minutos aproximadamente y se adiciona 13.20 g (0.093 moles) de yoduro de metilo diluido - en 4 ml de THF, la mezcla de reacción se deja en agitación durante 12 horas aproximadamente, se elimina el exceso de hidruro de sodio (metanol), se evapora el THF, se extrae de acetato de etilo, se seca y evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna (benceno 95:5 acetato de etilo) para dar 7.35 g (85%) del compuesto (IX).

ir: bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano), bandas anchas entre 1000-1200 (✓ C-O cetol, eter).

2 metoximetilenciclohexanona (X).- En un matraz - de 100 ml se añaden 7.35 g (39mmoles) del compuesto (IX)- diluido con 10ml de THF, posteriormente se añade lentamente ac. clorhídrico al 5% hasta ligera turbidez y de la misma forma THF hasta generar la aparición de una sola fase, se deja en agitación hasta completa reacción (seguido por ccf), se evapora el THF y se extrae de acetato de etilo, se lava hasta pH neutro se seca y evapora y se obtiene 5.37g (95%) del compuesto (X).

ir: bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano), a 1715- (✓ C=O cetona), banda ancha a 100 (✓ C-O eter).

enamina del compuesto (X).- En un matraz de 250 ml se colocan 5g (35mmoles) del compuesto (X), 6.1g (70 mmoles) de morfolina recién destilada, una pizca de P_2O_5 y 100ml de benceno, se calienta a reflujo eliminando agua por medio de una trampa de Dean-Stark durante aproximadamente 24 horas, la mezcla se lava hasta pH neutro, se seca y se evapora el residuo obtenido se utiliza para la reacción siguiente.

2 metoximetilen 6 carbetoxiciclohexanona (XII).- En un matraz de 250 ml se colocan 5 g (23mmoles) del compuesto (XI) diluido con 50ml de benceno, se agita la mezcla vigorosamente y se añade lentamente 1.19g (11 mmoles) de cloroformiato de etilo en 20ml de benceno, cuando termina la adición se calienta a reflujo durante toda una noche, se obtiene el clorhidrato el cual se agita con 10ml de ácido clorhídrico al 10% durante 30 minutos, se extrae con eter, se lava hasta pH neutro, se seca y evapora. El producto crudo se purifica por destilación para obtenerse 1.16g (23%) del compuesto (XII) impuro.

ir: bandas entre 2800-3000 (\checkmark C-H alcano), a 1745- (\checkmark C=O ester), 1720 (\checkmark C=O cetona), 1680 (\checkmark C=C cetona insaturada) a 1640 (\checkmark C=C enol) banda entre 1150-1250 (\checkmark C-O ester) y a 1100 (\checkmark C-O eter).

2-(3ceto-1'-n-butil)-2carbetoxiciclohexanona (XIII).
A una mezcla fría (hielo/agua) de 18.14g (5mmoles) de 2-carbetoxiciclohexanona (V) y 0.645g (0.19mmoles) de tri-ton B se le añade gota a gota 8.58 g (5.4 mmoles) de metil vinil cetona (30 min. aproximadamente). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante apro

ximadamente 12 horas, el producto se extrae con éter y lavado consecutivamente con agua, ácido clorhídrico, solución de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio hasta pH neutro. El producto crudo se destila y se colecta a 138-140°C (0.4-0.5mm) para obtener 21.24g - (90%) del compuesto (XIII).

ir: bandas entre 2800-300 (✓ C-H alcano), 1740 (✓ C=O ester) a 1715 (✓ C=O cetona), bandas anchas entre 1150-1250- (✓ C-O ester)

10 carbetoxi A^{1,9} 2-octalona (XIV).- Se colocan ---- 100ml de etanol absoluto en un matraz de 25ml de 2 bocas - provisto de un refrigerante y embudo de adición, se añadepoco a poco 2.28 de sodio de tal forma que se mantenga unreflujo constante. Se agregan posteriormente 18.2g (75 -- mmoles) del compuesto (XIII) y se agita en atmósfera de ni trógeno a temperatura ambiente durante 2 horas aproximadamente. El producto se acidula con ácido acético glacial, - se extrae con benceno, se lava hasta pH neutro, se seca yevapora. El producto crudo se purifica por destilación re colectando a 125-130/1mm para obtener 8.3g (66%) del com- puesto (XIV).

ir: bandas entre 2800-3000 (✓ C-H-alcano), 1735 --- (✓ C=O ester), 1680 (✓ C=O cetona conjugada), 1640 ---- (✓ C=C conjugada), 1150-1250 (✓ C-o ester)

rmp: en 5.8 (s,1H,) - para el protón en C₁, a 4.2 (c, 2H,J-3.5) para el metileno de ester, señal múltiple a ---- 2-2.6 para metilenos del anillo, a 1.3 (t,3H,J-3.5) para - el metilo del ester.

10 carbetoxi A^{1,9} -2- octalona-2-dioxolano (XV).---- En un matraz de 250ml equipado con una trampa de Dean-----

Stark y en atmósfera de nitrógeno se colocan 7.6g (34mmoles) del compuesto (XIV), 70ml de benceno 4.47g (72 mmoles) de etilenglicol y una pizca de ptsOH. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas aproximadamente, la solución de benceno se lava hasta pH neutro, se seca y evapora. El producto crudo se purifica por destilación recolectando a 145-150°C (1.5mm), para dar 6.84g ---- (90%) del compuesto (XV).

ir: bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano), 1735 ---- (✓ C=O ester), bandas anchas entre 1150-1250 (✓ C-O ester) y a 1100 (✓ C-O-cetal).

rmp: en 5.4 (s,1H) para 1H en el C8, 4.2 (c,2H,J-3) para metileno de ester, en 3.8 (s,4H) para metilenos del cetal, serie se señales en 2-2.5 para metileno del anillo y en 1.3 (t,3H,J-3) para metilo de ester.

10 hidroximetil A^{8,9}-2-octalona-2 dioxolano (XVI). --
En un matraz de 205ml de 3 bocas provisto de un refrigerante, embudo de adición y un tapón se colocan 1.5g (39.7mmoles) del compuesto (XV) en 80ml de éter. La mezcla de --- reacción se refluja por 20 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente y se destruye el exceso de LiAlH₄ (acetato de etilo y después agua). La fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se seca y evapora, el producto crudo se purifica por ccf (acetato 5:95 benceno para dar 5.28g ---- (90%) del compuesto (XVI).

ir: banda ancha a 3400 (✓ O-H alcohol), bandas entre 2800-3000 (✓ C-H alcano) y a 1100 (✓ C-O-cetal).

rmp: en 5.8 (s,1^H) para H en C₈, 4.0 (s,4H) para metilenos del cetal 3.6 (s,2H) para metileno en C₁₀, y a 2.3

(s.1H) para 0-H que desaparece con D_2O .

10-metoximetilen-A⁸-2-octalona-2-dioxolano (XVII).-

En un matraz de 50ml se colocan 0.646g (14mmoles) de hidruro de sodio al 50% (previamente lavado con hexano seco) y 10ml de THF en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla (hielo/agua) y se añade gota a gota 3g (13mmoles) del compuesto (XVI) diluido en 5ml de THF y se deja agitando 5 minutos aproximadamente, se añade de la misma forma 1.91g (14mmoles) de yoduro de metilo diluido en 3ml de THF, la mezcla se mantiene en agitación 12 horas a temperatura ambiente y el exceso de hidruro de sodio se elimina con etanol, se evapora el THF y se extrae de acetato de etilo, se seca y evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna (benceno 95:5 acetato de etilo) para obtenerse 2.97g (80%) del compuesto (XVII).

ir: bandas entre 2800-3000 (Y C-H alcano), banda ancha a 110 (Y C-O cetal éter).

10 metoximetilen-A^{1,9}-2-octalona (XVIII).- En un matraz de 50ml se colocan 2.97g (12.6mmoles del compuesto (XVIII) diluido en 5ml de THF seco, posteriormente se añade de lentamente ácido clorhídrico al 10% hasta turbidez y de la misma forma THF hasta la formación de una sola fase, se deja en agitación hasta que la reacción se completa (seguido por ccf), se evapora el THF, se extrae de acetato de etilo, se lava hasta pH neutro, se seca y evapora. Se obtienen 2.3g (95%) del compuesto (XVIII).

ir: bandas entre 2800-3000 (Y C-H alcano), 1680 --- (Y C=O conjugado) 1640 (Y C=C conjugado) y a 1100 (Y C-O éter).

rmp: en 5.8 (s,1H) para H en C₁, 3.4 (s,2H) para el metileno del eter 3.3 (s,3H) parametilo de eter y serie - de señales entre 2-2.5 para metilenos del anillo.

8-bromo-10metoximetilen-A^{1,9}-2-octalona (XIX).- En un matraz de 50 ml se colocan 0.1 g (0.515)mmoles) del -- compuesto (XVIII), o.110g (o.618 mmoles) de N-bromosuccinimida y se disuelven con 40 ml de tetracloruro de carbono-- recién destilado, se caliente a reflujo durante 20 horas-- aproximadamente, se filtra la succinimida formada y se -- evapora el tetracloruro de carbono (procurando no calen-- tar a temperatura alta, ni exponer el matraz a la luz). - El producto crudo se purifica por ccf (hexano85:15aceta-- to) para obtener 0.056g (40%) del compuesto XIX).

ir: hombro a 1715, banda en 1680 (Y C=O cetona con-- jugada), banda débil en 1640 (Y C=C doble ligadura) y --- 1100 (Y C-O eter).

rmp: en 5.0 (s,2H) para H α a la cetona, 3.9 (t,1H, J-8.5) para H en γ a la cetona, 3.4 (s,2H) para el meti-- leno del eter, 3.3 (s,3H) para el metilo de la cetona y - serie de señales entre 3 y 1 para metilenos del anillo.

intento de protección del compuesto XIX.- En un ma-- traz de 50ml. provisto de una trampa de Dean Stark y en - atmósfera de nitrógeno, se añaden 0.1g (0.366mmoles) del - compuesto (XX), 0.048g (0.78mmoles) de etilenglicol, 20ml de benceno y una pizca de ptsOh. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas, la reacción se sigue por ccf y se observa que no hay cambio en la misma, la so-- lución de benceno se lava hasta pH neutro, se seca y eva-- pora. Se obtiene la materia prima que por ir y rpm se com-- prueba.

acilación del compuesto (XVIII). - En un matraz de 25ml se colocan 01g (0.515mmoles) del compuesto (XVIII) y se adicionan a 0°C (hielo/sal y con agitación 1.89g (18.5 mmoles) de anhídrido acético y posteriormente 0.39g (2.79 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se mantiene en agitación 10 minutos (0°C) y después 5 minutos a temperatura ambiente, el producto se vierte en hielo, se neutraliza con bicarbonato de sodio (y se extrae de acetato de etilo, se seca y evapora. El producto crudo se purifica por ccf (hexano80:20Acetato de etilo) para obtener 79mg (66%) de la mezcla de compuestos acilados.

ir: bandas entre 2800-3000 (Y C-H alcano), 1715 --- (Y C=O cetona) 1680 (Y C=O cetona conjugada) 1640 (Y C=C conjugado) y a 1100 (Y C-O eter).

rmp: en 6.2 (s,1H) para el H en C₄ del epímero β , 5.6 (d,1H,J=1.15) para H en C₄ del epímero α , singuletes en 3.338 y 3.21 para metoxilos de los epímeros, 2.2 s para el epímero α y en 2.16 para el epímero β .

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

- 1.- Se probaron varios métodos para la obtención - de los grupos funcionales que producirían la - lactona deseada.
- 2.- Se encontró que el mejor método fué la acila-- ción del biciclo (XVIII) para dar la metilce-- tona (XX).
- 3.- Se encontró y optimizó un método para la obten_u ción de 2-carbetoxiciclohexanona obteniéndose- en rendimiento casi cuantitativo.
- 4.- Se concluye, que de los posibles caminos para la obtención del esqueleto tricíclico, el aquí probado no es el óptimo quedando como posibili_u dades cualesquiera de los otros 2, donde ya se tenga el anillo lactónico previamente formado.

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

1. C. R. Smith Jr., R. V. Madrigar, D. Weisleder and K. L. Mikolajczac. J. Org. Chem., 41, 593 (1976).
2. M. Sumimoto. Tetrahedron., 19, 643 (1963).
J. D. White and P. S. Manchand. J. Amer. Chem. Soc., 92, 5527 (1970).
J. D. White and P. S. Manchand. J. Org. Chem., 38, -720 (1973).
3. H. R. Snyder, L. A. Brooks and S. H. Shapiro. "Organic Syntheses" collect. vol. 11, Wiley. N. Y. 1943 --- pag. 531.
4. I. Ruest, G. Blovin and P. Deslongchamps. Synth. Commun., 6, 169 (1976)
5. G. Stork and J. d'Angelo. J. Amer. Chem. Soc., 96, --7114 (1974)
6. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz and R. Terreyl. J. Amer. Chem. Soc., 85, 207 (1963).
7. J. March. Advanced Organic Chemistry., Editorial McGraw-Hill (1968). C. D. Gutsche and D. J. Pasto. Fundamentals of Organic Chemistry., Ed. Prentice-Hall -- (1975).
8. B. P. Mundy. J. Chem. Educ., 50, 110 (1973).
9. J. H. Brewster and E. I. Eliel. Org. React. 7, 99 -- (1953).
E. D. Bergmann, D. Ginsburg and R. Pappo. Org. React. 10, 179 (1959).
10. D. Caine and F. N. Tuller. J. Org. Chem., 34, 222 --- (1969)
11. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler -- and W. M. Lcmore. J. Amer. Chem. Soc., 74, 4223 ---- (1952).
12. S. Danishefsky and R. Cavanaugh. J. Amer. Chem. Soc., 90, 520 (1968).

13. G. Stork and J. W. Schulenberg. J. Amer. Chem. Soc.,
78, 250 (1956).
G. Stork and J. M. Schulenberg. J. Amer. Chem. Soc.,
84, 284 (1962)
14. E. Wenkert and A. Tahara. J. Amer. Chem. Soc., 82, -
3229 (1960).
E. Wenkert and B. G. Jackson. J. Amer. Chem. Soc., -
80, 217 (1958).
E. Wenkert and B. G. Jackson. J. Amer. Chem. Soc., -
81, 5601 (1959).
15. G. Stork and G. Birnbaum. Tetrahedron Lett. 313 ----
(1961).
16. Ch. Meystre and A. Wettstein. Experientia., 2, 408
(1946).
17. M. Gorodetsky, E. Levy, R. D. Youssefyer and Y. Man--
zur., Tetrahedron., 22, 309 (1966)