

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**

**CONTRIBUCIONES A LA SINTESIS DEL  
ACIDO SIDOWICO**

**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  
**OLIVIA SORIA ARTECHE**  
México, D. F. 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.

Tesis 1977

LIBRO \_\_\_\_\_  
SIGMA \_\_\_\_\_  
PROC \_\_\_\_\_  
# \_\_\_\_\_

376

CONTRIBUCIONES A LA QUÍMICA DE  
ACIDO SÍLVICO



QUÍMICA

LIBRO \_\_\_\_\_  
SIGMA \_\_\_\_\_  
PROC \_\_\_\_\_  
# \_\_\_\_\_

Presidente: PROF. HELIO FLORES RAMIREZ.  
Vocal: PROF. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.  
Secretario: PROF. MARTHA ALBORES VELASCO.  
1er. Suplente: PROF. JOSE ANTONIO NOGUEZ AMAYA.  
2o. Suplente: PROF. ADA MARIA 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:

Olivia Soria Arteche.

*Olivia Soria Arteche.*

---

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel.

---



A MI MADRE

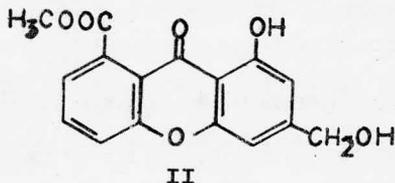
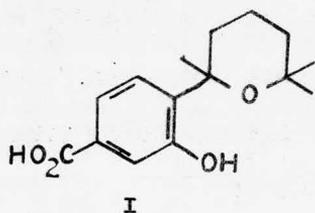
A mi esposo, mis hermanos, mi tío y  
a todas aquellas personas que me han  
ayudado en la vida con su ejemplo y  
cariño.

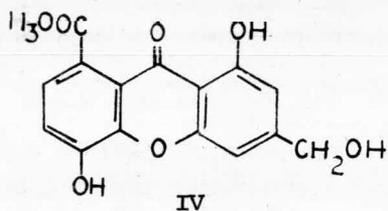
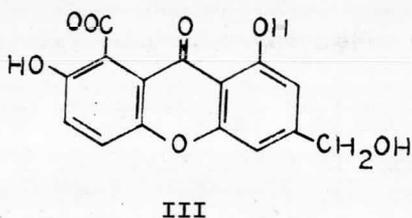
Agradezco sinceramente al  
Dr. Luis Angel Maldonado  
Graniel, por su impulso y  
valiosas enseñanzas.

INTRODUCCION

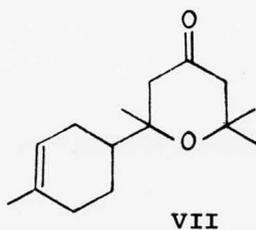
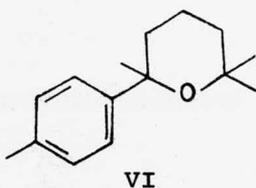
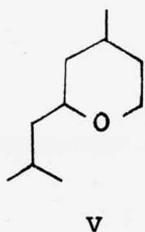
El estudio químico de los productos aislados de hongos representa un campo de gran interés dentro de la química de los productos naturales debido a la actividad biológica que muestran muchos de ellos. Por ej: antibióticos como las penicilinas y cefalosporinas, cancerígenos como las aflatoxinas, amebicidas como la fumagilina, etc.

Dentro de la gran variedad de especies del género *Aspergillus* estudiados, el *Aspergillus sydowi* (que es uno de los hongos contaminantes de productos alimenticios enlatados) ha sido objeto de varios estudios principalmente en relación al aislamiento e identificación de las enzimas presentes en ellos.<sup>1</sup> Recientemente<sup>2</sup> se volvió a estudiar ésta especie proponiéndose las estructuras I-IV para los compuestos aislados, a los cuales se les dió el nombre de Acido Sidówico, Sidowinina A, Sidowinina B y Sidowinol respectivamente.





Debido a la naturaleza terpénica relativamente simple del compuesto I y a nuestro interés sintético en este campo, se exploraron algunas posibilidades de preparar ésta - sustancia en el laboratorio por rutas inequívocas que con firmaran la estructura propuesta. Este punto pareció doble mente interesante ya que por un lado la asignación estructural se hizo en base a los datos de resonancia de carbono 13 y por otro lado debido a la estructura misma de éste - ácido cuya característica principal es el anillo de tetra- hidropirano, sistema relativamente poco frecuente dentro - de los productos naturales (por ej: los óxidos de rosa V, - el éter curcuménico VI y la deodorona VII)<sup>3</sup>



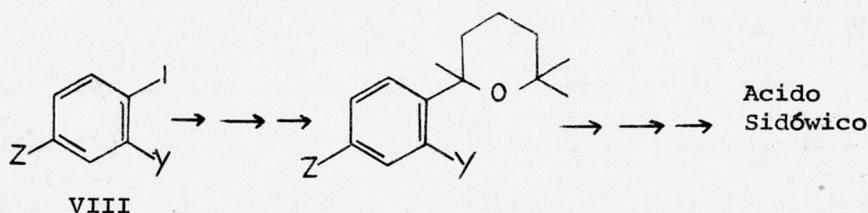
De las diferentes posibilidades estudiadas, una fué - la preferida debido a lo accesible de las materias primas usadas y a lo relativamente corto de los pasos involucrados. Sin embargo, durante la fase final de nuestros estudios se publicó la primera síntesis total de esta sustancia<sup>4</sup>, que al mostrar cierto paralelismo en concepción con la síntesis planeada por nosotros, nos hizo abandonar esta investigación. A continuación se presentan algunos de los resultados obtenidos en ésta ruta hasta el punto en - que se descontinuaron, así como algunas otras posibilidades relacionadas actualmente en proceso.

PARTE TEORICA

a).- METODOLOGIA DE LAS SINTESIS:

La estructura bicíclica monoaromática del ácido sidó-  
wico I sugiere inmediatamente el empleo de un compuesto -  
aromático como materia prima sobre el cuál construir el -  
anillo faltante de tetrahidropirano:

ESQUEMA I



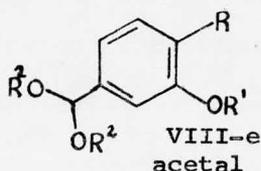
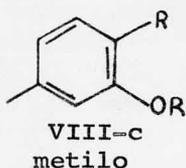
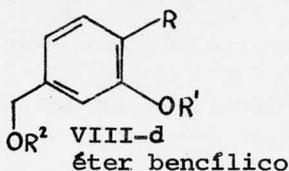
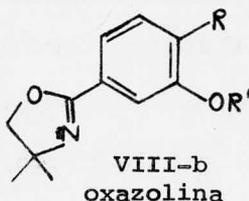
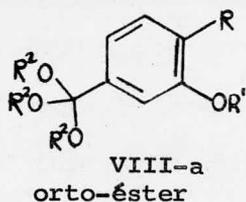
La amplia disponibilidad de compuestos aromáticos substi-  
tuidos apropiadamente (por ej: VIII) elimina casi automati-  
camente la posibilidad alternativa de empezar con un ani-  
llo de tetrahidropirano (el cuál seguramente no sería dis-  
ponible y se tendría que preparar) y construir el anillo -  
aromático.

Aunque la elección de los grupos Z, Y y R van a depen-  
der de la ruta que se elija para construir el anillo tetra-  
hidropirano, es evidente que las posibilidades de  $Z=CO_2H$  y  
 $Y=OH$  (como se requiere para el ácido sidówico) son desde  
un punto de vista práctico poco útiles debido a la alta re-

actividad de esos grupos funcionales a una variedad de reactivos nucleofílicos, básicos, etc. Si a esto le sumamos los problemas que se tendrían con el manejo y purificación de compuestos altamente polares, se hace obvio que en VIII tanto Z como y deben de estar los grupos funcionales  $\text{CO}_2\text{H}$  y  $\text{OH}$  protegidos<sup>5</sup> ó bien como grupos funcionales latentes - de dichas funcionalidades<sup>6</sup>.

Para el caso de el grupo (Y) que es el precursor del fenol no resulta difícil imaginar a un éter como posibilidad, mientras que para el ácido carboxílico (Z) hay varias alternativas según se desee un grupo protector ó un grupo funcional latente. Son pocas las formas que se conocen para proteger eficazmente a un ácido carboxílico, quizás las más útiles sean su forma de un orto éster a como la oxazolina que dejan funcionalidades prácticamente inertes a nucleófilos que es uno de los problemas que generalmente se tienen que resolver en una síntesis. Por otro lado, para el caso particular del ácido aromático que se necesita en Z, el grupo funcional latente que se ha usado más frecuentemente es un grupo  $\text{CH}_3$  aunque estados de oxidación intermedios entre él y el  $\text{CO}_2\text{H}$  (por ej: alcohol protegido acetal, etc.) también se podrían considerar. Con lo antes indi

cado, las posibilidades para Z en VIII serían:



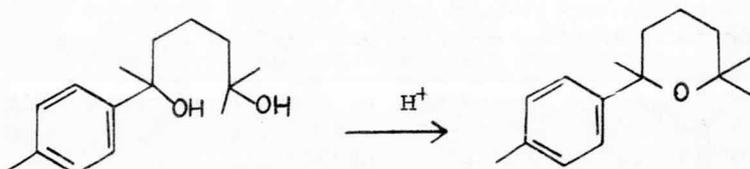
Aunque las posibilidades anteriores no son todas las que se podrían deducir, creemos que son las más representativas dentro de la lógica que se sigue usualmente para considerar las diferentes posibilidades.

La elección de algunos de los cinco compuestos anteriores como materia prima va a depender ahora de: a) su disponibilidad y b) del método que se elija para construir el anillo de tetrahidropirano. Con respecto al punto a) la única posibilidad en que los cinco se hacen casi igualmente disponibles es para el caso de  $R=H$  pues VIII-a y VIII-b vendrían del ácido m-hidroxi benzoico, VIII-c del m-cresol,

VIII-e de m-hidroxi benzaldehido y VIII-d de alguno de los intermediarios anteriores por reacciones apropiadas (por ej: reducción del ácido m-hidroxi benzoico).

Se conocen varios métodos para construir anillos de tetrahidropirano con la substitución en  $\alpha$  y  $\alpha'$  como la presente en el ácido sidóxico. En particular la ruta seguida por Vig<sup>7</sup> para la síntesis del éter curcuménico pareció una analogía apropiada\* para el ácido sidóxico. En ésta síntesis se cicliza el dialcohol terciario IX en medio ácido:

ESQUEMA II



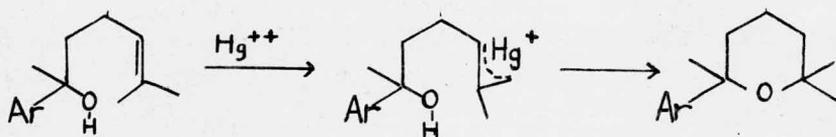
VI éter curcuménico

Sin embargo, a fin de no emplear un síntesis por analogía creíamos conveniente explorar otras alternativas para la formación del anillo de tetrahidropirano. La ruta que

\* En la síntesis total de ácido sidóxico que se describió recientemente por Rao<sup>4</sup> el anillo tetrahidropirano se construyó por ésta reacción.

consideramos fué la ciclización intramolecular de una hidroxí olefina catalizada por sales mercúricas seguido de demercuración<sup>8</sup>.

ESQUEMA III



Por lo tanto nuestra meta fue compuestos como VIII - en la que R sería la cadena de hidroxí olefina necesaria para construir el anillo de tetrahidropirano.

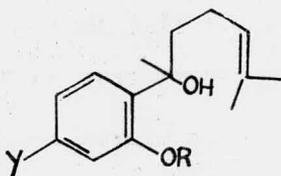
VIII- a Y= orto éster

b Y= oxazolina

c Y= metilo

d Y= éter bencílico

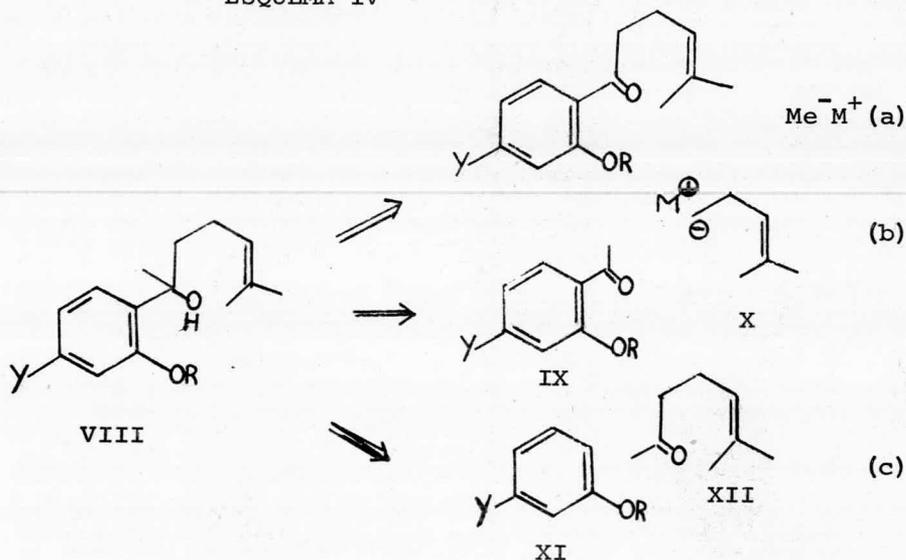
e Y= acetal



VIII-(a-e)

Siendo los compuestos VIII (a-e) alcoholes terciarios en la que los tres substituyentes son diferentes existen - tres posibilidades de su preparación como se muestra a continuación:

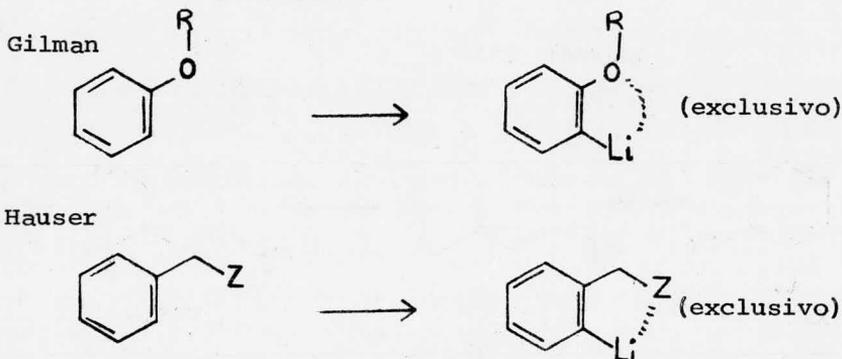
ESQUEMA IV



Por ser las posibilidades (b) y (c) las mas convergentes esas fueron las que se consideraron en éste estudio y - de hecho el uso del método (c) fué el que decidió que materia prima emplear de las cinco posibilidades de VIII (a-e). En efecto se conoce desde las investigaciones clásicas de Gilman<sup>9</sup> sobre metalación litiación que un grupo etéreo aromático facilita la metalación exclusivamente en otro a él (al- go que es general para los cinco compuestos VIII (a-e)). Pos- teriormente primero Hauser<sup>10</sup> y después otros<sup>11</sup> han encontra- do que un efecto similar de metalación orto se presenta cuando existen heteroátomos en una posición bencílica. En am- -

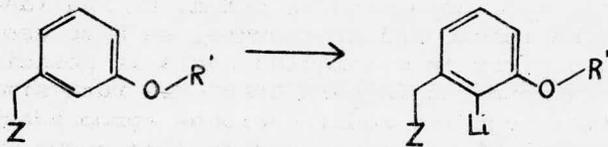
bos casos se han sugerido una combinación de efectos inducivos y participación intramolecular de los heterátomos para explicar esta regioespecificidad:

ESQUEMA V



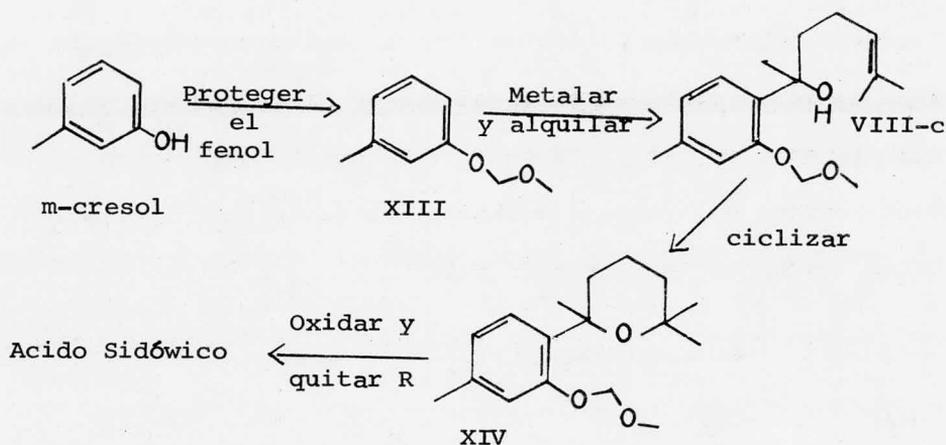
Como de los cinco compuestos VIII solo en VIII-c no se combinan los dos efectos anteriores es de esperar entonces que las metalaciones de VIII-a, VIII-b, VIII-d y VIII-e ocurran hacia la posición 2 no apropiada para nuestros planes.

ESQUEMA VI





ESQUEMA VIII



A continuación se describen los resultados obtenidos al -- tratar de probar experimentalmente esta ruta así como otras relacionadas.

b).- RESULTADOS:

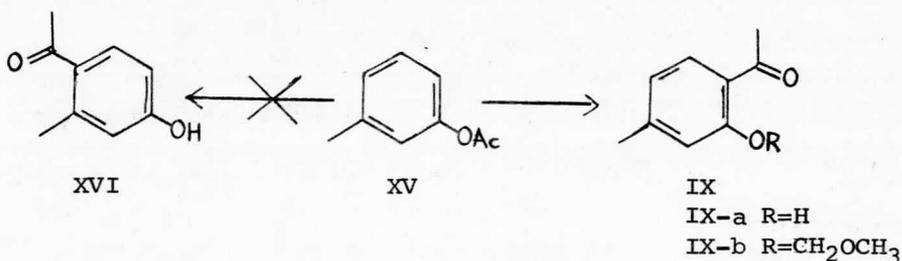
b-1).- RUTA DEL ACIDO CARBOXILICO "LATENTE".

De acuerdo con la discusión anterior y el esquema simplificado ahí indicado, nuestra meta inicial fue el alcohol terciario VIII-c ( donde R es la cadena de hidroxí olefina) para la cuál se consideran los métodos (b) y (c) de la pág. 10.

En un intento para usar el método (b) el acetato de m-cresilo XV se sometió a una transposición de Fries con  $AlCl_3$  -

anhidro a alta temperatura ( 165° ) para dar en buen rendimiento ( 80% ) la 2-hidroxi-3-metil acetofenona<sup>13</sup>IX. La alta regioselectividad observada en la migración del grupo acetilo en este caso está de acuerdo con lo que generalmente ocurre para casos similares, es decir, altas temperaturas favorecen la migración orto<sup>14</sup>.

ESQUEMA IX



La estructura de esta substancia se puede deducir de los datos espectroscópicos siendo especialmente útiles en ir la banda ancha entre 3500-2900 cm<sup>-1</sup> del grupo OH quelatado y la banda en 1650 cm<sup>-1</sup> del grupo carbonilo. Por otro lado en rmp el grupo OH aparece a bajo campo ( 11 ppm ) y se intercambia lentamente con D<sub>2</sub>O lo cuál está también de acuerdo con la presencia del puente de hidrógeno intramolecular en el producto IX-a. Si la migración hubiera sido para ( para dar XVI ) no existiría puente de hidrógeno intramolecular -

en el producto lo cuál se reflejaría en la variación correspondiente de los datos espectroscópicos antes mencionados.

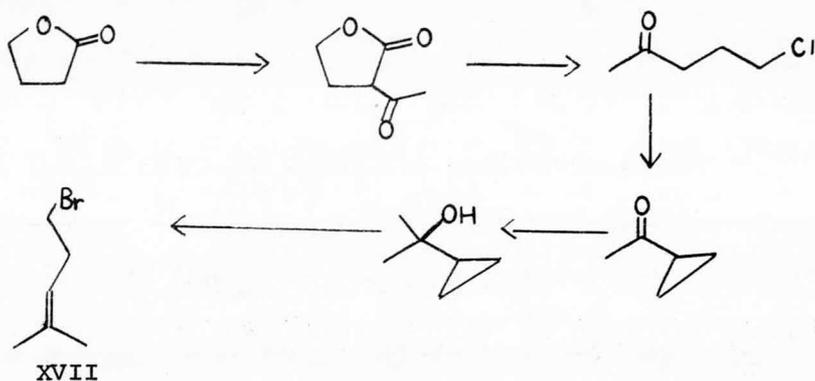
Anticipándonos a los posibles problemas que se tendrían para regenerar el grupo fenólico de un éter común y corriente, se eligió como grupo protector del fenol en IX-a al éter metoxi metílico. Este grupo se puede preparar con cierta facilidad y siendo un acetal su ruptura ocurre en medios ácidos ligeros lo cuál asegura la estabilidad del resto de la molécula. Es conveniente recalcar la importancia de la elección del grupo protector en este caso, pues siendo el ácido sidónico un éter cíclico bencílico las alternativas lógicas de un éter común y corriente (por ej: Metílico) ó un éter bencílico no se pueden usar, debido a la probable competencia de ruptura que se tendrían al tratar de liberar el grupo fenólico con el anillo de tetrahidropirano presente.

El compuesto IX-b se preparó entonces en 83% de rendimiento siguiendo la técnica de Christensen<sup>15</sup> con NaH en DMF ( para general el fenolato sódico ) seguido de tratamiento con éter cloro metil metílico. El que la protección ocurrió de la forma esperada se pudo establecer fácilmente por la -

desaparición en el ir de las bandas debidas al O-H y el corrimiento del grupo carbonilo de 1650 en IX-a a 1690 en IX-b. Por otro lado la presencia en rmp de singuletes en 3.48 (3H) y 5.20 (2H) confirman la presencia del grupo protector OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. Es interesante mencionar que IX-b es más polar que el fenol IX-a, lo cuál junto con el dato del desplazamiento observado para el carbonilo en el ir confirman una vez mas la presencia del puente de hidrógeno intramolecular en IX-a.

El derivado bromado XVII precursor del reactivo de Grignard necesario para adicionarlo a la cetona IX-b se preparó por el método tradicional<sup>16</sup> según se indica a continuación:

ESQUEMA X



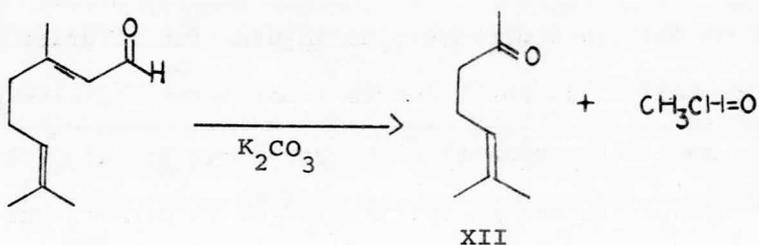
Sin embargo el reactivo de Grignard de XVII preparado de la forma usual (mg, éter seco) no mostró afinidad por la cetona IX-b recuperándose en buen rendimiento en forma de la hidroxí acetofenona IX-a, debido a la ruptura del grupo protector durante el proceso de aislamiento. Aunque no se insistió demasiado en esta reacción para encontrar las causas que la impidieron, muy probablemente la naturaleza impedida del grupo carbonilo de IX-b (debido al grupo protector orto) es uno de los factores importantes. En este punto se suspendió ésta ruta al encontrarse que la ruta (c) (pág. 10) presentaba más posibilidades que la primera que se intentó.

Para usar la ruta (c) se necesitan como reactantes, el anión XI y la metil cetona insaturada XII (Esquema IV pág. 9). Como se indicó en la pág. 11, el trabajo reciente de Ronald sobre éteres del m-cresol nos sugirió éste método para preparar el derivado litiado XIII-a. Por las razones indicadas por Ronald el grupo protector empleado para el m-cresol fué el éter metoxi metílico el cuál se preparó por varias técnicas aunque el método que resultó más eficiente (66% de rendimiento) desde un punto de vista práctico fué aislandola sal de sodio del m-cresol y haciéndola reaccionar posteriormente con el éter cloro metil metílico en  $C_6H_6$

para dar XIII. La caracterización de ésta substancia se hizo por los métodos espectroscópicos usuales los cuales se indican en la parte experimental.

Por otro lado la metil cetona insaturada XII se preparó por retrocondensación aldólica del citral según se ha descrito en 17.

ESQUEMA XI



La metil cetona XII p. eb.  $155-157^\circ$  muestra en ir una banda en  $1725\text{ cm}^{-1}$  del grupo carbonilo. Por otro lado en rmp presenta en  $5.0\text{ ppm}$  una señal ancha (1H) del H vinílico,  $2.04\text{ (3H)}$  - metilo base del carbonilo y en  $1.6\text{ ppm}$  (6H) metilos gem al do ble enlace.

Puesto que ambos reactivos XIII y XII se habían podido preparar en rendimientos razonables y en cantidades apropiadas, el problema de suministro de materias primas parecía estar resuelto. Sin embargo a diferencia de los altos rendimientos reportados por Ronald para la metalación y car

bonatación de XIII, en nuestro caso se obtuvo en las mismas condiciones el aducto VIII-c en solo 34% de rendimiento total recuperándose en gran proporción los reactantes XII y XIII difícilmente separables por destilación. El aducto VIII-c muestra en el ir una banda en 3400 asignada al alcohol terciario, mientras que en rmp presenta además de las señales esperadas para la parte aromática provenientes del m-cresol, singuletes en 1.5 (3H) y 1.62 (6H) asignados al CH<sub>3</sub> base de el alcohol y los dos grupos CH<sub>3</sub> vinílicos de la cadena introducida respectivamente. Estos datos junto con la señal ancha en 6.60 (1H vinílico) y la señal en 3.48 que desaparece con D<sub>2</sub>O son suficientes para establecer la estructura del aducto obtenido como VIII-c (R= hidroxiolefina). La regioselectividad de la metalación hacia la posición prevista se pudo demostrar por el patrón de sustitución aromática 1,2,4 en contraste con el 1,2,3 que resultaría si la metalación hubiera ocurrido hacia la posición alternativa.

Aunque el rendimiento obtenido en este paso era bajo, el hecho que cuando menos el éter XIII se recupera (durante la recuperación y separación se prefirió perder la cetona XII y no el éter XIII) y se pudiera recircular nos hizo con

tinuar en el proyecto a reserva de regresar a investigar mas a fondo esta reacción para establecer cuales eran los motivos del bajo rendimiento.

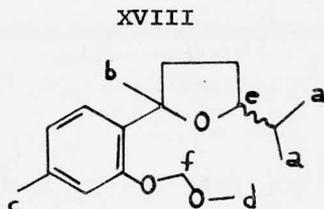
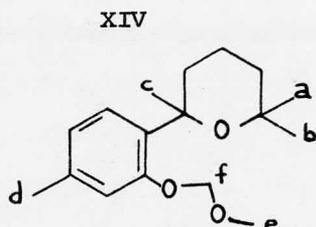
La ciclización de VIII-c se hizo con  $Hg(OAc)_2$  en THF  $H_2O$ , seguido de demercuración del intermediario organomer-cúrico con  $NaBH_4$  alcalino según han informado Brown y Rei<sup>8</sup>, para dar una mezcla de sustancias separadas por cuidadosa cpf preparativa. Los productos principales de esta reacción ( 60% del total) fueron aceites incoloros poco polares obtenidos en una relación de 2:1 del menos al mas polar. El resto del material fué substancia muy polar la cuál no se investi-gó.

Los espectros en el ir de las dos sustancias fueron - muy parecidos no mostrando bandas importantes a las cuales hacer alguna asignación especial aparte de las ya esperadas para la estructura aromática y el grupo cetálico protector.

Por el contrario los datos de rmp que se muestran en - la siguiente tabla permitieron asignar la estructura tetra-hidropiránica deseada XIV al isómero mas polar, mientras - que al isómero menos polar se le asignó la estructura tetra-hidrofuránica XVIII. Las asignaciones hechas a los diferen-tes substituyentes en los dos productos se muestran en las-

fórmulas respectivas.

TABLA I

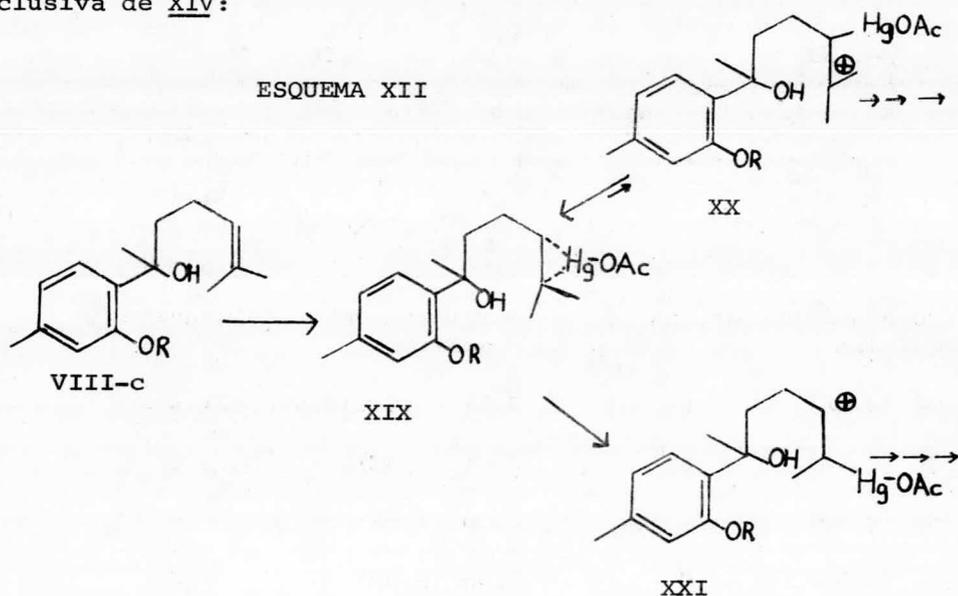


Desplazamiento químico	Asignación	Desplazamiento químico	Asignación
1.06 (s, 3H)	a	0.91 y 1.11 (d, J=6, 6H)	a
1.30 (s, 3H)	b	1.46 (s, 3H)	b
1.46 (s, 3H)	c	2.30 (s, 3H)	c
2.30 (s, 3H)	d	3.46 (s, 3H)	d
3.44 (s, 3H)	e	3.46-3.36 (m, 1H)	e
5.10 (s, 2H)	f	5.10 (s, 2H)	f

Hay que hacer notar que como en XVIII existen dos centros asimétricos ésta substancia es en realidad una mezcla de 2 diastereoisómeros lo cuál se manifiesta por las dos señales dobles en 0.91 y 1.10 (J=6Hz, 6H) asignadas al grupo isopropilo.

La formación de los dos isómeros XIV y XVIII durante la ciclización junto con la mayor proporción en que se obtuvo XVIII parecieron en un principio difíciles de explicar, ya que mecanísticamente se esperaba por la estabilidad re-

lativa de los dos iones carbonio posibles, la formación exclusiva de XIV:



Aparentemente la participación intramolecular del grupo OH ocurre desde el paso del ión mercurinio y siendo más fácil de formar un anillo de 5 miembros que uno de 6<sup>18</sup> se forma XVIII preferentemente a XIV. Este último podría provenir de la ciclización del ión carbonio terciario XX presente en baja concentración.

Posteriormente hemos aprendido que este comportamiento parece ser normal, encontrándose casos similares de ciclización hacia el ión carbonio menos estable aunque inducidos -

por otros electrófilos<sup>19</sup>.

A pesar del bajo rendimiento total con que se llegó a XIV que hacía poco práctica la síntesis, se decidió continuar adelante dado que "solo" faltaba transformar en XIV el grupo  $\text{CH}_3$  a  $\text{CO}_2\text{H}$  e hidrolizar la protección del grupo fenólico.

Sin embargo, los métodos más directos para hacer ésta transformación, que serían por oxidación, no fueron efectivos para XIV. Así, en una gran variedad de condiciones - (cambios de temperatura y disolvente) del tratamiento de XIV con  $\text{KMnO}_4$  acuoso solo se recuperó la materia prima ó no se pudieron aislar productos identificables. Recientemente<sup>20</sup> se ha descrito el uso de éteres corona para acomplejar cationes metálicos lo que permite la disolución en disolventes orgánicos de sales iónicas normalmente insolubles en éstos medios. Así por ej: el  $\text{KMnO}_4$  se disuelve en  $\text{C}_6\text{H}_6$  - en presencia de éter dicitclohexil-18-corona-6 para dar una solución púrpura("benceno púrpura") altamente reactivo como agente oxidante. Aunque no se ha descrito el uso de éste oxidante para transformar hidrocarburos alquil aromáticos la similitud de grupos funcionales que atacan tanto al  $\text{KMnO}_4$  - acuoso como el "benceno púrpura" nos hizo considerar la po-

sibilidad del uso de éste reactivo para conseguir la transformación deseada.

El tratamiento de XIV con  $\text{KMnO}_4$  en  $\text{C}_6\text{H}_6$  en presencia de éter 18-corona-6 (que se sabe también acompleja al catión  $\text{K}^+$ ) a temperatura ambiente por largo tiempo recuperó el - producto inalterado, mientras que a  $60^\circ$  durante 12 horas se pudo aislar una pequeña fracción ácida que no se pudo caracterizar.

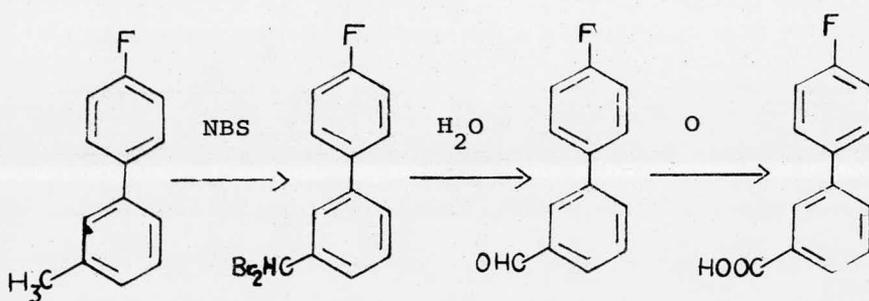
Otro de los oxidantes que se emplearon fué el  $\text{CrO}_2\text{Cl}_2$  (Reacción de Etard)<sup>21</sup> que una vez más dió productos no caracterizables. En la tabla II se muestran en forma resumida los intentos hechos con los diferentes oxidantes y condiciones empleadas.

TABLA II.

XIV + Oxidante	Producto
$\text{KMnO}_4\text{-H}_2\text{O}$ (Te)	XIV
$\text{KMnO}_4\text{-Dioxano-H}_2\text{O}$ (T= $25^\circ$ )	XIV
$\text{KMnO}_4\text{-Dioxano-H}_2\text{O}$ (Te)	Acido no identificado +XIV
$\text{KMnO}_4\text{-éter-18-corona-6/C}_6\text{H}_6$ (T= $25^\circ$ )	XIV
$\text{KMnO}_4\text{-éter-18-corona-6/C}_6\text{H}_6$ (T= $60^\circ$ )	Acido no identificado +XIV
$\text{CrO}_2\text{Cl}_2$	Mezcla compleja de productos

Puesto que los métodos supuestamente "directos" habían fallado se pensó en funcionalizar primero ese grupo metilo de alguna forma apropiada para después hacer las transformaciones que se necesitaran para llevarlo al ácido carboxílico. Siendo la halogenación bencílica una reacción que usualmente procede bien y teniendo a la mano una analogía apropiada<sup>22</sup> (Esquema XIII) se trató de utilizar una secuencia similar para nuestro problema:

ESQUEMA XIII



La irradiación durante 8 hs. con una lámpara de filamento de tungsteno de 150 watts de una mezcla de ebullición de XIV con 2 equivalentes de NBS en CCl<sub>4</sub> seco en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo dió una mezcla inestable de substancias cuya rmp mostró la ausencia casi total del grupo CH<sub>3</sub> aromático (2.3ppm) y la aparición de dos señales sencillas en 4.28. Si bien en ese momento no

se pudo explicar el porque de las 2 señales, por su desplazamiento químico se asignó a la presencia del grupo  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ . Además, erróneamente se pensó que el hecho de que solo se hubiera obtenido el producto monobromado (a pesar de haberse usado 2 equivalentes de NBS) se debía a la parcial destrucción del reactivo y/o a una falta de reactividad en el derivado monobromado. Por lo tanto pudiendo transformarse éste a un alcohol bencílico, el cuál daría el ácido carboxílico por oxidación, se prosiguió con la ruta elegida.

Dada la inestabilidad de los productos de bromación, estos no se trataron de separar y/o purificar en esta prueba sino directamente se hidrolizaron en una mezcla de etanol-agua en presencia de  $\text{CaCO}_3$ . La mezcla compleja de productos así obtenida se oxidó entonces por el reactivo de Jones y la fracción ácida obtenida se hidrolizó en medio ácido para dar un bajo rendimiento (22%) una sustancia cuyo ir confirmó la presencia del ácido carboxílico (bandas anchas en 3500-2250 y banda en 1710 ). El espectro de rmp de éste ácido se comparó con el descrito para el producto natural como se muestran en la tabla III.

TABLA III

Acido obtenido	Acido(Producto natural)
0.98 (s, 3H)	0.95 (s, 3H)
1.30 (s, 3H)	1.28 (s, 3H)
1.50 (s, 3H)	1.5 (s, 3H)
1.5-2.5 (m, 6H)	1.5-1.8 (m, 1H)
	2.2-2.6 (m, 1H)
7.20 (d, 1H, J=3)	7.14 (d, 1H, J=9)
7.36 (s, 1H)	7.57 (d, 1H, J=2)
	7.60 (dd, 1H, J=2 y 9)

Aunque los desplazamientos químicos para la mayoría de las señales concordaban, la comparación de la parte aromática de nuestro producto no se pudo hacer con certeza debido a la pequeña cantidad de muestra de que se disponía y a la relativa baja solubilidad de la sustancia en  $\text{CDCl}_3$  que dieron lugar a un espectro con demasiado ruido en la línea base. Se prepararon entonces los derivados descritos para el ácido sidónico, su acetato (piridina- $\text{Ac}_2\text{O}$ ) y el éster metílico del acetato ( $\text{CH}_2\text{N}_2$  en éter) y se volvieron a comparar los datos de rmp de ambos derivados con los correspondientes al ácido sidónico (Tabla IV).

ESQUEMA XIV

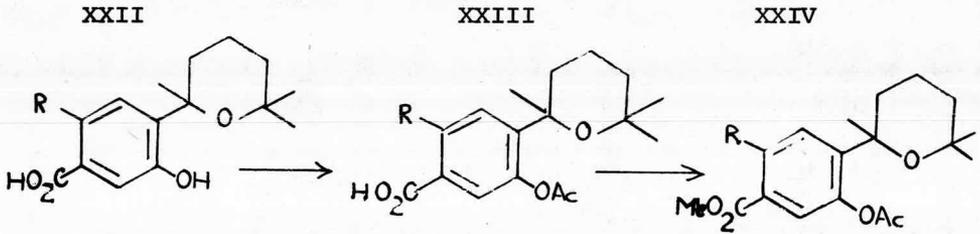


TABLA IV

Acetato Obtenido

0.92 (s, 3H)

1.2 (s, 3H)

1.42 (s, 3H)

1.5-2.2 (m, 6H)

2.39 (s, 3H)

7.7 (s, 1H)

Acetato del producto natural

0.95 (s, 3H)

1.27 (s, 3H)

1.55 (s, 3H)

1.7-1.9 (m, 6H)

2.31 (s, 3H)

7.63 (d, 1H,  $J=9$ ) y

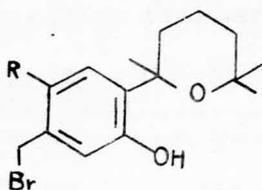
7.88 (dd,  $J=2$  y 9) 1z

Ester metílico Obtenido	Ester metílico natural
0.92 (s, 3H)	0.91 (s, 3H)
1.2 (s, 3H)	1.22 (s, 3H)
1.49 (s, 3H)	1.5 (s, 3H)
1.5-2.2 (s, 3H)	1.68-2.2 (m, 6H)
2.23 (s, 3H)	2.32 (s, 3H)
7.41 (s, 1H)	7.63 (d, 1H, J=9)
7.78 (s, 1H)	7.67 (d, 1H, J=2)
	7.86 (dd, 1H, J=2 y 9)

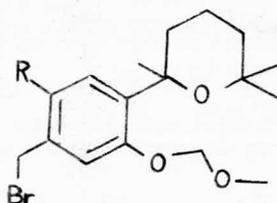
Una vez más se pudo notar una correspondencia aceptable en la parte tetrahidropiránica y substituyentes de la molécula más ahora se hizo claro que diferían en el número, forma y desplazamiento químico de los protones aromáticos. Así mientras que en el ácido sidóxico y sus derivados se observa el sistema bencénico 1,2,4 trisubstituido, los dos singuletes presentes en los derivados XXIII y XXIV solo se pueden acomodar en una estructura bencénica 1,2,4,5,tetrasubstituido, donde el 4° substituyente sería un átomo de Br, es decir se había obtenido el ácido bromo sidóxico (XXII, R= Br).

La caracterización de esta substancia explica entonces la utilización completa de los dos equivalentes de NBS durante la bromación bencílica (veáse pág 25) y hecho ya -

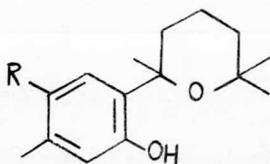
a posteriori permitió identificar a varios de los componentes presentes en la mezcla de bromación bencílica a través del espectro de rmp. Así, las señales repetidas en 4.4 y 4.43 se pueden asignar a las sustancias XXV y XXVI, mientras que la duplicidad de señales en 3.43 y 3.46 a XXVII y XXVIII.



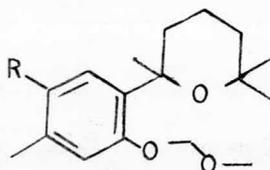
XXV-a R=H  
XXV-b R=Br



XXVI-a R=H  
XXVI-b R=Br



XXVII-a R=H  
XXVII-b R=Br



XXVIII-a R= H  
XXVIII-b R= Br

El que parte de la protección se pierde durante ésta reacción se puede demostrar por las bandas en el ir de la mezcla de productos así como a los singuletes en 8.7 y 8.3 ppm en rmp. Hay que hacer notar que tampoco se puede excluir la presencia de XXV-b y XXVI-b en la mezcla de reacción lo que da una idea de lo complejo que está es.

La bromación iónica de los anillos aromáticos altamente nucleofílicos por la NBS durante intentos de bromación benfílica (por radicales libres) es un proceso ya conocido<sup>23</sup> y nos muestra cuán reactivo es el anillo aromático en el compuesto XIV.

Estudios posteriores mas detallados de la reacción anterior con cantidades variables de NBS han demostrado que la probable secuencia de eventos es (1) Bromación anular, (2) ruptura del grupo protector, y (3) Bromación en la cadena lateral. Esto se pudo determinar porque si se hace la reacción con 1 equivalente de NBS se obtiene el compuesto XXVII-b aceite, rmp: singuletes en 1.15, 1.25, 1.61 y 2.32 (3H cada uno), singulete en 3.42 (OCH<sub>3</sub>), singulete en 5.20 (-OCH<sub>2</sub>O-) y singulete en 6.91 y 7.70 (1 H aromático - cada uno), junto con una pequeña cantidad de XXVIII-b. Por otro lado ésta última substancia se hace el producto principal si se usan 2 equivalentes de NBS, aunque la reacción es bastante complicada como ya se hizo notar. La substancia XXV-b es un aceite que presenta en el ir una banda en 3220 cm<sup>-1</sup> asignados a la vibración del OH del fenol, mientras que en rmp muestra singuletes en 0.90, 1.22 y 1.4 (3H cada uno) un singulete en 4.38 (arCH<sub>2</sub>Br), así como singuletes

en 6.80 y 7.01 (1H aromático cada uno) y en 8.70 que desaparece con  $D_2O$ .

La fácil pérdida del grupo protector durante la bromación bencílica no se ha podido racionalizar, aunque si como parece precede a la bromación del anillo, entonces muy probablemente se formen trazas de HBr que serían los causantes de esa ruptura con la humedad de disolventes, material o del ambiente. El mecanismo detallado de esta ruptura no parece ser sin embargo tan simple por lo que preferimos no proponer ninguna hipótesis.

Utilizando los dos isómeros XIV y XVIII se hicieron una serie de pruebas para ver si se podía invertir el orden de eventos pero en ningún caso se obtuvieron resultados positivos en la dirección buscada. Estas pruebas consistieron en cambios de disolvente ( $CCl_4$ , benceno, hexano), orden de adición de reactivos, cambio de iniciador de radicales libres (peróxido de benzoilo, ABIBN) y agente bromante (NBS,  $BrCCl_3$ )<sup>24</sup>. Es interesante mencionar también que se hizo una prueba de bromación con NBS en presencia de  $K_2CO_3$  sólido anhidro para tomar el posible ácido bromhídrico HBr que se generara, pero en este caso se recuperó totalmente la materia prima aún después de períodos prolongados de calenta--

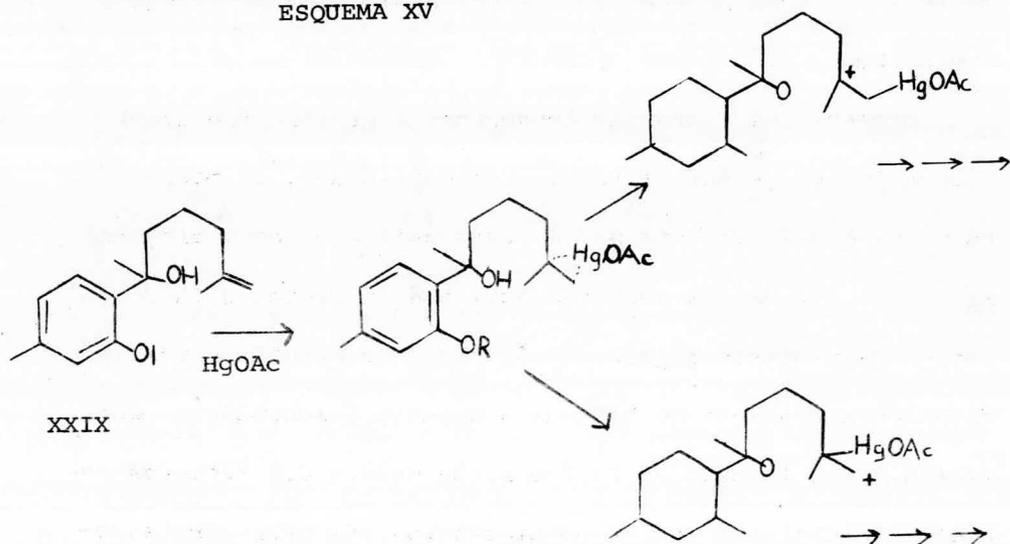
miento.

Finalmente y relacionado con las pruebas anteriores se trató de funcionalizar el grupo  $\text{CH}_3$  con peróxido de benzoilo solo y con perbenzoato de terbutilo<sup>25</sup>, una vez más - sin éxito.

Mientras se fueron haciendo tantas pruebas que consumieron las ya de por sí raquíticas cantidades, al mismo tiempo se hizo más evidente que la ruta utilizada para preparar XIV (pág. 20) no era adecuada debido a la preferencia de formación del isómero XVIII. Por lo tanto se consideró una modificación a esa ruta en base al siguiente razonamiento. Como se indicó en la pág. 22 la formación de los dos isómeros se podía racionalizar por la participación del grupo OH tanto en el paso del ión mercurinio (que da el isómero no deseado XVIII) como en la formación del ión carbonio terciario - más estable (que produce el isómero deseado XIV). Sin embargo, la participación del grupo OH en el paso del ión mercurinio ocurría debido a la facilidad con que se forman los anillos de 5 miembros sobre los de 6. Como esta situación se invierte si compiten en formación los anillos de 6 y 7 miembros, el uso del isómero XXIX del alcohol terciario VIII-c en el paso de ciclización debería dar exclusivamente

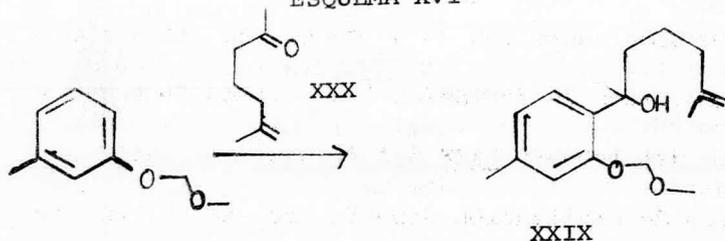
el isómero deseado XIV (Esquema XV) ya que tanto en el paso del ión mercurinio como del ión carbonio el ataque intramolecular del grupo OH debería dar XIV.

ESQUEMA XV



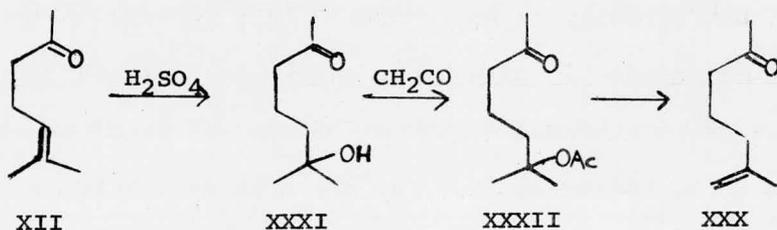
Para preparar el aducto XXIX se uso una técnica similar a la descrita para VIII-c (Esquema IV) cambiando la cetona XII por su isómero XXX (Esquema XVI).

ESQUEMA XVI



La nueva metil cetona se preparó de XII por técnicas conocidas<sup>26</sup> que involucran (1) hidratación de la doble ligadura - ( $H_2SO_4$  acuoso al 25% ), (2) Acetilación ( $CH_2=CO$ , TosOH) y (3) pirólisis ( $450^\circ$ ) (Esquema XVII):

ESQUEMA XVII

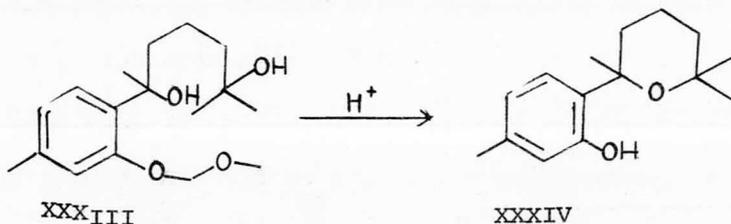


Este aducto también obtenido en bajo rendimiento (25%) como VIII-c se caracterizó por sus datos espectroscópicos ir:  $3450\text{ cm}^{-1}$  debido al grupo OH y rmp singuletes en 1.6, 1.62, 2.3 y 3.5 (3H cada uno), un singulete en 5.2 (2H,  $OCH_2O$ ) y una señal ancha en 4.68 (2H vinílicos).

Desafortunadamente la ciclización del aducto XXIX en las mismas condiciones que fueron efectivas para VIII-c no procedió satisfactoriamente obteniéndose mezclas complejas de productos de donde se pudo aislar en bajos rendimientos (20%) el tetrahidropirano ya descrito XIV. Por otro lado se obtuvieron otros compuestos en rendimientos casi comparables que no se investigaron. En una ocasión se pudo aislar en -

bajo rendimiento (22%) el diol XXXIII que mostraba en ir: una banda ancha en  $3400\text{ cm}^{-1}$  debidas a los grupos OH. Como el diol se pudo convertir en XXXIV en alto rendimiento ( Esquema XVIII) ésta ruta podría haber sido efectiva, sin embargo nunca se pudieron encontrar las condiciones apropiadas para hacer repetitiva esa preparación y como además -- ese es el método de Vig para hacer anillo de tetrahidropirano del éter curcuménico ( pág. 8) método que desde un -- principio no se quería emplear, se abandonó definitivamente esta ruta .

ESQUEMA XVIII



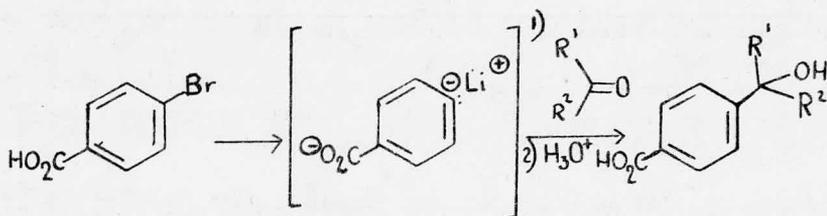
b-2).- RUTA DEL ACIDO CARBOXILICO "PROTEGIDO".

Al encontrarse tantos problemas para transformar el grupo  $\text{CH}_3$  a  $\text{CO}_2\text{H}$  en XIV se empezaron a considerar rutas alternativas para el ácido sidowico. Puesto que se disponía de un método para construir el anillo de tetrahidropirano - (aunque no muy eficiente) se pensó que si se aplicaba este

método a una substancia que ya tuviera el grupo  $\text{CO}_2\text{H}$  la - síntesis se podría completar. Sin embargo a priori eso no parece posible ya que en la ruta empleada para transformar XIII a VIII-c (pág. 13) se hace uso de una metalación, reacción que es incompatible con la presencia del grupo  $\text{CO}_2\text{H}$ .

Aunque una posibilidad de evitar ese problema es por protección del grupo  $\text{CO}_2\text{H}$  como su dimetiloxazolina, nosotros preferimos explorar una ruta reciente introducida por Parham<sup>27</sup> que utiliza bajas temperaturas ( $-100^\circ\text{C}$ ) como medio de protección del anión carboxilato al ataque de nucleófilos (en este caso derivados litiados). Así por ej: Parham en contró que a  $-100^\circ\text{C}$  el ácido p-bromo benzoico se puede meta- lar con n-butil litio y el dianión resultante hacerlo re- accionar con un electrófilo (Esquema XIX).

ESQUEMA XIX

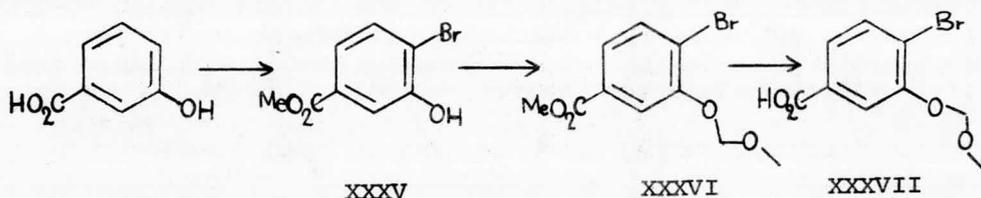


Es evidente que la extrapolación de esa reacción a nuestro caso seguido de la ciclización ya probada en la serie del

m-cresol nos conduciría al ácido sidónico.

El bromo ácido XXXVII requerido para la metalación a baja temperatura se preparó por la secuencia del esquema XX.

ESQUEMA XX

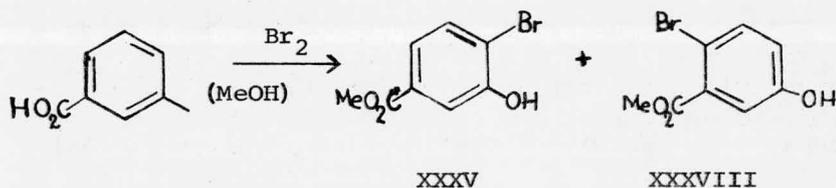


Aunque se ha descrito<sup>28</sup> que la bromación del ácido m-hidroxi benzoico en AcOH gracial da la mezcla de monobromación esperado, de la cuál se puede aislar el bromo ácido requerido por nosotros por cristalización de agua, la alta solubilidad de este ácido en ella hace que los rendimientos sean generalmente bajos. Por otro lado la imposibilidad de poder seguir la pureza del producto por tlc, nos hizo considerar otro método de separación de los isómeros.

La bromación del ácido m-hidroxi benzoico se hizo en MeOH seco dando directamente la mezcla de hidroxi bromo ésteres XXXV y XXXVIII fácilmente distinguibles por tlc (CHCl<sub>3</sub> 100%), debido a la diferencia de polaridades ocasionado por

el puente de hidrógeno intramolecular en XXXV (el producto menos polar). La separación de los dos ésteres en baja escala se puede hacer limpiamente por cpf preparativa aunque en gran escala se usó una combinación de cristalizaciones fraccionadas y cromatografías (veáse la parte experimental). El isómero deseado XXXV p.f 125° (éter-hexano) presenta en rmp un singulete en 3.91 (3H, COOCH<sub>3</sub>), en 7.5 (2H aromáticos), en 7.68 (1H aromático), una señal ancha en 6.2ppm que desaparece con D<sub>2</sub>O.

ESQUEMA XXI



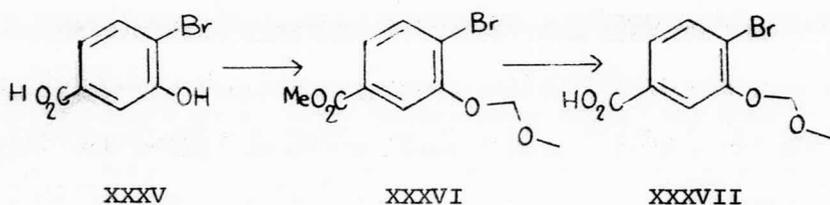
Los datos del otro isómero se encuentran incluidos en la parte experimental.

La protección del grupo fenólico de XXXIV como su éter metoxi metílico se hizo con NaH en DMF, seguido de adición de éter cloro metil metílico. El producto obtenido en 85% de rendimiento muestra en rmp singuletes en 3.55 y 3.9 (3H - cada uno), singulete en 5.3 (2H OCH<sub>2</sub>O), en 7.6 y 7.75 una

señal doble (3H, J=6.2Hz, para 3H aromáticos).

Finalmente la saponificación de XXXVI dió en rendimiento casi cuantitativo el bromo ácido XXXVII, p.f. 170-174°C.

ESQUEMA XXII

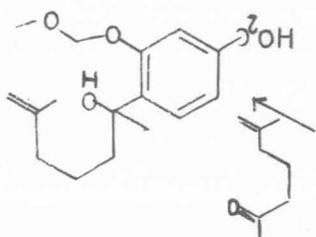


La metalación de XXXVII se hizo lo más apegado posible a la técnica descrita por Parham y Sayed con la metil cetona XXX como electrófilo obteniéndose en buen rendimiento un sólido blanco, p.f.:195-200°. El espectro de esta substancia muestra en rmp los singuletes en 3.5(3H) y 5.25(2H), típicos del grupo metoxi metílico, una señal ancha en 7.8 (1H) que desaparece con D<sub>2</sub>O asignada al grupo CO<sub>2</sub>H y un grupo de señales en 7.6 y 7.8 que se asignan a 4H aromáticos. Puesto que no se observan bandas asignables a alguna cadena alifática y siendo 4 los protones aromáticos presentes, se estableció XXXVIII como la estructura de ésta substancia. Esto se pudo confirmar porque la hidrólisis ácida de XXXVIII dió ácido m-hidroxi benzoico identifica

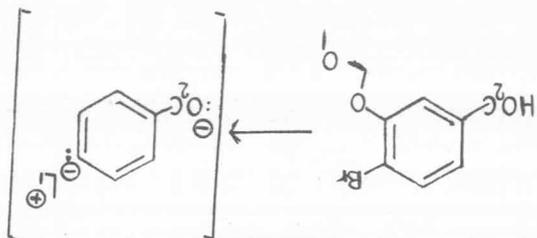
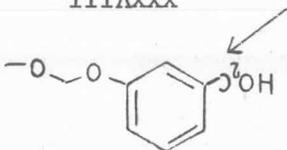
do por los métodos usuales.

El hecho de haber obtenido XXXVIII en la reacción anterior es interesante ya que demuestra que sí se forma el derivado dimetalado intermediario, sin embargo, el que en lugar de atacar a la cetona sólo sea protonado, indica cualquiera de las tres siguientes posibilidades: (a) es tan reactivo - que una vez que se forma substraer un protón del disolvente, (b) la cetona XXX solo actúa como fuente protónica enolizándose y (c) en algún momento interviene la humedad protonando ese anión. La posibilidad (a) no nos parece muy probable pues no parece haber razones especiales por la que debiera ser así. Por otro lado si la cetona XXX se usó satisfactoriamente como electrófilo para XXIX (aunque en bajo rendimiento) no se ve porque deba comportarse en una forma tan diferente con XXXVII. Así pues nos parece que es la última posibilidad la más probable, aunque no se ha podido probar ya que se ha repetido la reacción teniendo los máximos cuidados de secado en los reactivos y disolventes (especialmente en la cetona) obteniéndose en muy bajo rendimiento XXXIX (Esquema XXII).

XIXXX



XIXXXIII



ESQUEMA XIXXXIII

**PARTE EXPERIMENTAL**

NOTAS :

El término "trabajar de la forma usual" significa extraer con el disolvente indicado, lavar con agua salina, secar con 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); El adsorbente empleado en las placas tanto preparativas como cualitativas fue silicagel Merck GF-254. Los reveladores empleados vapores de yodo y solución al 20% de sulfato de cobalto en ácido sulfúrico seguido de calentamiento. La observación en las cromatoplasmas de las sustancias que tenían ultravioleta se hizo con una lámpara UVSL-25. Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Fisher/Johns. Los espectros de infrarrojo(ir) en un aparato Perkin Elmer 337 en película para los líquidos. Los espectros de resonancia magnética de protones en un aparato Varian EM-360 en  $\text{CCl}_4$  a menos que se indique otra cosa y usando TMS como referencia interna. Las unidades en la espectroscopía de las sustancias fue la siguiente: ir en  $\text{cm}^{-1}$  y rmp en ppm (unidades ). Por comodidad se usarán las siguientes abreviaciones para los disolventes empleados (entre paréntesis se indica cual fue el agente deshidratante usado -

para su secado): THF: tetrahidrofurano ( $\text{LiAlH}_4$ ); DMF: dimetil  
formamida ( $\text{CaH}_2$ ); Hex: hexano ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ); TMEDA: N,N'tetrametil etil-  
lendiamina (KOH); AcOEt: acetato de etilo; MeOH: metanol (Ca);  
EtOH: etanol;  $\text{CCl}_4$  ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Substancias: TosOH: ácido p-to-  
luen sulfónico; NBS ( N-Bromo succinimida) ABIBN ( Azo-bis  
Iso Butironitrilo).

Acetato de m-cresilo(XV).- 20 g (0.185 moles) de m-cresol - se disuelven en 25 ml de anhídrido acético, se enfria por medio de un baño de hielo, y se agregan tres gotas de  $\text{HClO}_4$  al 70% (¡PRECAUCION!: reacción exotérmica). Una vez que se modera la reacción, se calienta en un baño de agua caliente durante 1 hora. Se deja enfriar, se agrega hielo y se deja reposar durante 1 hora, se extrae con acetato de etilo, se lava varias veces con una solución de NaOH al 5%, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor, el producto obtenido se purifica por destilación - obteniéndose 25.45 g (92% de rendimiento) p.eb:180/580mm, - prueba de fenoles negativa ( $\text{FeCl}_3$ ).

2-hidroxi-4-metil acetofenona (IX-a).- Siguiendo la técnica de Rosenmund y Schurr<sup>13</sup>, en un matraz erlenmeyer de 200 ml - se colocaron 30.27 g (0.2 moles) de acetato de m-cresilo, y se le fué agregando en pequeñas porciones 36.32g (0.27 moles) de  $\text{AlCl}_3$  anhidro. Después de cada adición se mezclan lo mejor posible los componentes con ayuda de una varilla de vidrio y se coloca el matraz tapado en un baño de aceite calentado a 165°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción - se enfria a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de hielo agua, se agrega suficiente HCl concentrado pa-

ra disolver las sales de aluminio formadas y el producto - se destila por arrastre de vapor hasta que ya no se observe turbidez en el agua que se colecta. Después de saturar el agua con NaCl, se trabaja de la forma usual (AcOEt) para dar 26.38g (87%, p.eb:100°/7mm) de 4-metil-2-hidroxi acetofenona. El producto de prueba positiva de fenoles ( $\text{FeCl}_3$ ).

i.r (película). Bandas entre 2900 y 3000 ( $\nu\text{C-H}$  alcano y aromático); banda ancha entre 2900 y 3500 ( $\nu\text{O-H}$  de fenol - quelatado), banda en 1650 ( $\nu\text{C=O}$  de la cetona).

rmp ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.28 (s, 3H) metilo aromático; 2.5 (s, 3H) metilo base del carbonilo.

En 2.28 (s, 3H) metilo aromático; 2.5 (s, 3H) metilo - base del carbonilo; en 7.4 (d, 1H, J=9Hz), 6.55 (d, 1H, J=9) y en 6.65 (1H) para tres protones aromáticos.

Eter metoxi metílico de la 2-hidroxi-4-metil-acetofenona.

(IX-b).- En un matraz de tres bocas de 100 ml con tubo de entrada para nitrógeno, tubo de  $\text{CaCl}_2$  anhidro y capucha de hule, se lavan por decantación con hexano 0.205 g (4.26 - - moles) de dispersión de NaH al 50% en aceite mineral. Se agregan 10-15 ml de DMF seca, se hace pasar una corriente de  $\text{N}_2$  seco y con agitación magnetica se calienta en un ba-

ño de aceite a 50-60°. Por medio de una jeringa y a través de la capucha se adicionan gota a gota 0.5g(3.3mmoles) de IX-a manteniendo la temperatura hasta que cesa el desprendimiento de H<sub>2</sub>(~ 20 min.) Se baja la temperatura a 30-40° y se agregan lentamente 0.369(4.5mmoles) de éter cloro metil metílico (~ 30 min.). Se deja enfriar a temperatura ambiente y se destruye el exceso de NaH por adición cautelosa de unas gotas de MeOH (!PRECAUCION!). Se diluye en tolueno y luego con agua y se separan las dos fases en un embudo de separación. Después se reextrae la fase acuosa con más tolueno (2\* 30ml), los extractos orgánicos combinados se lavan con solución al 5% de NaOH y agua y se trabaja de la forma usual. El producto crudo se purificó por cpf (Hex5-AcOEt.1) dando 0.54g (83% de rendimiento) de IX-b.

i.r.:Bandas entre 2830 y 3050 (ν C-H alcano y aromático). 1690 (ν C=O de la cetona); en 1610 (ν C=C aromático); 1200 1000 (ν C-O-C del acetal).  
rmp(CDCl<sub>3</sub>) En 2.31 (s, 3H) del metilo aromático; 2.5 (s, 3H) - metilo base del carbonilo; en 3.5 (s, 3H) metoxilo; en 5.2 (s, 2H) de O-CH<sub>2</sub>-O; en 6.7 (d, 1H, J=8Hz), 6.8 (1H) y en 7.5 (s, 1H, J=8Hz) para tres protones aromáticos.

Ciclopropil metil cetona: Se preparó de  $\gamma$  butirolactona si-

guiendo técnicas bien establecidas<sup>16</sup> a través de la 2-acetil  $\gamma$ butirolactona como intermediario.

a) A partir de 43 g (0.5 moles) de butirolactona, 12g (0.52 moles) de sodio en alambre y 66 g (0.75 moles) de AcOEt se obtuvieron 44g (69% de rendimiento) de 2-acetil  $\gamma$ butirolactona.

b) De 43 g (0.33 moles) de 2-acetil  $\gamma$ -butirolactona se obtuvieron por tratamiento con HCl, 27.4 (68% de rendimiento) de 5-cloro-2-pentanona.

c) Tratamiento alcalino (NaOH acuoso al 50%) de la cloro cetona anterior (26g, 0.22 moles) produjeron 12.4g de metil ciclopropil cetona (69% de rendimiento). p.eb: 103°/508 mm.

i.r: Bandas en 3000 ( $\nu$ C-H alcano); 3090 ( $\nu$ C-H de ciclopropilo); en 1710 ( $\nu$ C=O de cetona).

1-Bromo-4-metil-3-penteno (XVII)..- Se preparó siguiendo la técnica ya establecida<sup>16</sup> a través del dimetil ciclopropil carbinol:

a) A partir de 9.24 g (0.11 moles) de metal ciclopropil cetona y por una reacción de Grignard con yoduro de metil magnesio comercial se obtuvieron 6.8g (69% de rendimiento) de dimetil ciclopropil carbinol, p.eb: 90°-92°/100mm.

b) El tratamiento de 7.7g (86mmoles) de dimetil ciclopropil

carbinol con HBr al 48% dió 10.6g (85% de rendimiento) del derivado halogenado X, p.eb:

rmp: En 1.62 (s, 3H) y 1.71 (s, 3H) para 2 metilos vinílicos; 2.46 (c, 2H, J=6Hz) para metileno alílico; en 3.2 (t, 2H) para CH<sub>2</sub>-Br; 5.1 (m, 1H) un protón vinílico.

### Reacción de Grignard

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético, un refrigerante y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.599g (24.0mmoles) de torneadura de magnesio y 30ml de éter anhidro. Por medio de un embudo de adición se añadieron 4 g del derivado bromado XVII hasta disolución total de Mg (con ayuda de un cristal de yodo). Una vez formado el derivado de Grignard, se gotearon 5.1g (26.2 mmoles) de la acetona IX-b agitándose la mezcla durante tres horas, al cabo de las cuales se añadió una solución de ácido sulfúrico al 1%, la mezcla de reacción se dejó agitando durante toda la noche. Se extrajo con éter y después de trabajar en la forma usual se obtuvieron 5.25 g de producto crudo, el cual fue identificado como IX-a por sus datos espectroscópicos en rmp por lo tanto no se llevó a cabo la adición, perdiéndose, el grupo protector al acidular con ácido sulfúrico.

Eter metoxi metílico del m-cresol (XIII). 10g (92.5 mmoles) de m-cresol recién destilado se disolvieron en 50-60 ml de metanol y se le agregó gota a gota con agitación magnética una solución de 3.7g (92.5 mmoles) de NaOH en metanol (50 ml). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 hs., se evaporó el disolvente y el residuo se lavó con éter. Después de secar en la bomba de vacío, se extendió el sólido bien pulverizado en un recipiente grande y se dejó al aire durante una noche.

Se suspendió la sal de sodio en  $C_6H_6$  (80 ml) y con agitación magnética se agregó gota a gota 9.3g (115.7 mmoles) de éter cloro metil metílico recién destilado. Se dejó agitando a temperatura ambiente por 24hs. aproximadamente. Se agregó solución al 20% de NaOH (30ml) y se agitó vigorosamente la mezcla en un embudo de separación por 15-30 min.. Después del trabajo usual se obtuvo un aceite amarillo el cual se purificó por destilación para dar 9.3g (66% de rendimiento) de XIII, p.eb:  $80^\circ/7\text{mm}$ .

ir: Bandas entre 2980 y 3050 ( $\nu$ C-H de alcano y aromático); Bandas anchas intensas entre 1000 y 1200 ( $\nu$ C-O-C, del acetal).

rmp: En 2.3 (s, 3H) para el metilo aromático; 3.38 (s, 3H) para metoxilo, 5.06 (s, 2H) O-CH<sub>2</sub>-O; entre 6.72 y 7.2 una -

señal compleja (4H) para cuatro protones aromáticos.

6-metil-5-hepten-2-ona (XII). - Se preparó por retrocondensación aldólica del citral según la técnica de Domínguez<sup>17</sup>. A partir de 175g de citral se obtuvieron 80g (56% de rendimiento) de producto, p.eb: 155-157°C/580 mm.

i.r: Bandas entre 2960 y 2900 ( $\nu$ C-H alcano); 1725 ( $\nu$ C=O) de la cetona.

rmp: 1.60 una señal intensa y ancha (6H) para los dos metilos vinílicos; en 2.02 (s, 3H) metilo base del carbonilo; entre 2 y 2.5 un multiplete (4H) para los dos metilenos; y en 5.0 una señal ancha (1H) para el protón vinílico.

2(4'-metil-2'-metoxi metoxi fenil)-6-metil-5 hepten-2-ol

(VIII-c). - En un matraz de 100 ml de tres bocas con entrada para N<sub>2</sub> tubo de CaCl<sub>2</sub> anhidro, capucha de hule y agitador magnético se colocaron 3.4 ml de solución hexánica de n-butil litio (471mg=7.3 m moles) bajo atmósfera de nitrógeno.

A través de la capucha y por medio de una jeringa se agregó 0.9 g (7.7 m moles) de TMEDA seca y se enfrió a 0-5°C. Se agregó lentamente (~30 min) 1.1 g (7.2 m moles) de XIII lavando con hexano seco la jeringa y se dejó a esa temperatura durante 30 min. más. Después de ese tiempo se añade 1 g

(7.9 m moles) de XII disuelta en 2 ml de hexano seco, se continua agitando a 0.5°C por 1 hora más y se agrega agua. Después del trabajo usual (AcOEt) se obtuvo un aceite amarillo espeso que es una mezcla de productos, reactantes e impurezas mas polares. La mayor parte de los reactantes recuperados se eliminaron por destilación a presión reducida (Kugelrohr Aldrich), se disolvió el residuo en hexano y se paso por una columna de 10 g de SiO<sub>2</sub>. Después de separar las primeras fracciones que contenían reactantes, eluyó el producto VIII-c como aceite amarillo pálido 0.75 (34%).

i.r: Bandas entre 2800 y 3000 (ν C-H alcano y aromático); 3400 (ν O-H) del alcohol; 1670 (ν C=C de olefina); bandas anchas entre 1000 y 1150 (ν C-O del acetal y alcohol terciario).

rmp: En 1.5 (s, 6H) metilos vinílicos; 1.62 (s, 3H) metilo base del alcohol; 2.3 (s, 3H) metilo aromático; 3.48 (s, 3H) metoxilo; 5.18 (s, 2H) O-CH<sub>2</sub>-O. 5.1 (m, 1H) protón vinílico; en 3.48 (s, 1H) que desaparece con D<sub>2</sub>O para el alcohol; 6.8 una señal doble (2H) y en 7.2 (d, 1H, J=8Hz) para tres protones aromáticos.

2(4'-metil-2'-metoxi metoxi fenil)-2,6,6-trimetil tetrahidropirano (XIV) y 2(4'-metil-2'-metoxi metoxi fenil)2-metil-5-isopropil tetrahidrofurano (XVIII)-En un matraz de bola -

de 25 ml. se disolvieron 1g (3.52 m moles) de VIII-c en 10 ml. de una mezcla 1:1 de THF y agua. Con agitación magnética se agregó 1.14g (3.58 m moles) de  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  sólido y se dejó agitando a temperatura ambiente mientras se controló el progreso de la reacción por cpf ( $\text{Hex}95\text{-AcOEt } 5, \text{CoSO}_4$ ). Generalmente en 20 min. la reacción ya es completa (ausencia de materia prima). Se agregó 3.6 ml de NaOH acuoso 3M y 3.6 ml de  $\text{NaBH}_4$  0.5 M (en NaOH 3M) y se mantuvo la agitación por 2 hs. más. El Hg elemental que se separa se deja asentar, se decanta la solución en un embudo de separación y se extrae con hexano teniendo precaución de lavar el Hg con el disolvente. Alternativamente éste Hg se puede extraer en un Soxhlet con  $\text{CHCl}_3$ . Después del trabajo usual se obtuvo 1 g de una mezcla de sustancias que se separaron por cpf preparativa ( $\text{Hex } 95\text{-AcOEt } 5, 2 \text{ ó } 3$  veces).

Al producto menos polar (0.49g, 49% de rendimiento) se le asignó la estructura tetrahidrofuránica XVIII.

i.r: Bandas entre 2900 y 3000 ( $\nu\text{C-H}$  alcano y aromático); 1580-1650 ( $\nu\text{C=C}$  aromático); doblete muy fino en 1375 y 1400 ( $\nu\text{C-H}$  de isopropilo); Bandas anchas muy intensas entre 1000 y 1150 ( $\nu\text{C-O}$  del éter y acetal).

rmp: En 0.9 (d, 3H) metilos del isopropilo; 1.1 (d, 3H) metilos del isopropilo; 1.45 (s, 3H) metilo base del éter; - 2.3 (s, 3H) metilo aromático; 3.69 (s, 3H) metoxilo; 5.1 (s, 2H) O-CH<sub>2</sub>-O; 3.69 (m, 1H,) para el protón base del éter; entre 1.5 y 2.3 señal compleja; en 6.62 una señal doble (2H) y en 7.4 (d, 1H, J=8Hz) para tres protones aromáticos.

El producto más polar (0.21, 21% de rendimiento) se le asignó la estructura tetrahidropiránica deseada XIV.

i.r: Bandas entre 2920 y 3000 ( $\nu$ C-H alcano y aromático); 1580 y 1530 ( $\nu$ C=C aromático); 1235 ( $\nu$ C-H gem dimetilo); bandas anchas muy intensas entre 1000 y 1150 ( $\nu$ C-O del éter y acetal).

rmp: En 1.30 (s, 3H) y en 1.23 (s, 3H) para los 2 metilos gem; 2.25 (s, 3H) metilo aromático; 3.45 (s, 3H) metoxilo; 5.0 (s, 2H) O-CH<sub>2</sub>-O; señal compleja entre 1.5 y 2.25; en 6.58 (d, 1H, J=8Hz), 6.62 (s, 1H) y en 7.21 (d, 1H, J=8Hz) para tres protones aromáticos.

Secuencia general para la oxidación del metilo aromático al ácido carboxílico.

a) Halo-genación: A una solución que contenía un equivalente de XIV en 20 ml. de CCl<sub>4</sub> seco, se le adicionaron 2 --

equivalentes de NBS y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo, con agitación se coloca la mezcla de reacción a reflujo irradiándose con una lámpara con filamento de tungsteno de 150 watts en un reflector de aluminio, se mantiene el reflujo durante 8 horas, controlando la reacción por cpf (Hex 95-AcOEt 5, CoSO<sub>4</sub>). Cuando ya no se observa materia prima se enfria a temperatura ambiente, se filtra, se lava el precipitado con mas CCl<sub>4</sub> y se evapora a sequedad obteniéndose una mezcla compleja de productos, cuya rmp mostró la presencia de XXV, XXVI, XXVI, XXVII y XVIII, etc.

b) Hidrólisis. - El producto crudo de la reacción anterior se disuelve en etanol (20 ml.) y se le agregan 3 equivalentes de CaCO<sub>3</sub> (recientemente preparado) y 2 ml de agua. La reacción se mantiene a reflujo durante 15 hs. controlando la reacción por cpf, se filtra y la solución se trabaja en la forma usual, obteniéndose nuevamente una mezcla de productos que se usaron en el siguiente paso:

a) Oxidación: El producto obtenido de la hidrólisis se disuelve en acetona, se enfria en un baño de hielo y se le va agregando gota a gota el reactivo de Jones, hasta que persiste su color café característico, se deja en reposo 20 min. en el baño de hielo y si se conserva el color del reactivo, se destruye el exceso de oxidante por adición de iso

propanol. Se elimina el disolvente orgánico en el rotavapor y el sólido verde obtenido se disuelve en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se separa la fase orgánica y la acuosa se acidula con HCl al 10%. Después del trabajo usual (AcOEt) se obtiene una pequeña cantidad de ácido bromo sidónico.

En las reacciones que se llevaron a cabo para la secuencia de oxidación, se obtuvieron los siguientes productos (Tabla V).

TABLA V

Experimento I	Sustrato	Reactivo	Producto Crudo	Producto Purificado
<u>Halogenación:</u>	0.2063	0.262g NBS	0.3931g.	XXV a XXVIII
<u>Hidrólisis:</u>	0.3828	0.28 $\text{CaCO}_3$	0.0987	
<u>Oxidación:</u>	0.0987	R. Jones	0.057	XXI (22%)
Experimento II	Sustrato	Reactivo	Producto crudo	Producto puro
<u>Halogenación:</u>	0.245	0.31g NBS	0.4594	
<u>Hidrólisis:</u>	0.4594	0.5g $\text{CaCO}_3$	0.2973	
<u>Oxidación:</u>	0.2973	R. Jones	0.040 Acido 0.236 Neutro	0.04g ác. 0.23 de XVII-b

Datos espectroscópicos de los productos aislados durante la secuencia de oxidación:

2(5'-bromo-4'-bromometil-2' hidroxifenil)-2,6,6-trimetil tetrahidropirano (XXV-b). rmp: 0.90(s,3H) CH<sub>3</sub> anti al anillo aromático; 1.22(s,3H) CH<sub>3</sub> syn al anillo aromático; 1.4(s,3H)CH<sub>3</sub> base del éter; señal compleja entre 1.5 y 2; 4.38(s,2H) asignado ArCH<sub>2</sub>Br, en 6.8 y 7.0 dos señales simples para 2 protones aromáticos para.

2(5'-bromo-4'-metil-2'-metoximetoxifenil)-2,6,6-trimetil tetrahidropirano (XXVII-b). rmp: 1.15(s,3H) CH<sub>3</sub> anti al anillo aromático; 1.25(s,3H)CH<sub>3</sub>syn al anillo aromático; 1.61(s,3H)CH<sub>3</sub> base del éter; 2.32(s,3H)CH<sub>3</sub> aromático; 3.42(s,3H) metoxilo; 5.1(s,2H) O-CH<sub>2</sub>-O; 6.91 y 7.7 dos señales simples para 2 protones aromáticos en posición para.

2(5'-bromo-4'-metil-2'-hidroxifenil)-2,6,6-trimetil tetrahidropirano (XXVIII-b). rmp: 0.98(s,3H) CH<sub>3</sub> anti al anillo aromático; 1.28(s,3H) CH<sub>3</sub> syn al anillo aromático; 1.47(s,3H) CH<sub>3</sub> base del éter; 1.4 a 2.5 conjunto de señales complejo; en 6.72 y 7.12 dos singuletes para 2 protones aromáticos en posición para.

2(5'-bromo-4'carboxi-2'-hidroxi fenil)-2,6,6-trimetil tetra hidropirano (XXII). rmp: 0.98(s,3H) CH<sub>3</sub> anti al anillo aromá tico; 1.3(s,3H) CH<sub>3</sub> syn al anillo aromático; 1.5(s,3H)CH<sub>3</sub>ba se del éter; conjunto de señales entre 1.5 y 2.5; doblete - en 7.20(1H)J=3,y 7.36(s,1H) para 2 protones aromáticos y en 9.16 una señal que desaparece con D<sub>2</sub>O que corresponde al - protón del ácido carboxílico.

Acetilación de XXII a 2(5'-bromo-4'-carboxi-2'-acetoxi fenil) 2,6,6-trimetil tetrahidropirano (XXIII). Una solución de - - 0.045g de XXII en 1 ml. de piridina y 1 ml de anhídrido acé tico se dejó a temperatura ambiente por dos días, se evaporó la piridina en la bomba de vacío, se le adicionó agua y se - extrajo con AcOEt. Después de lavar la fase orgánica con HCl al 3%, el trabajo usual dió 0.045g de un producto (90%) que presenta las siguientes bandas en rmp: 0.92 (s,3H) CH<sub>3</sub> anti al anillo aromático; 1.2 (s,3H) CH<sub>3</sub> syn al anillo aromático; 1.42 (s,3H) CH<sub>3</sub> base del éter; 2.39 (s,3H) CH<sub>3</sub> del acetato; 7.7 y 7.9 dos singuletes para 2 protones aromáticos en posi ción para; en 8.0 una señal que desaparece con D<sub>2</sub>O que corres ponde al ácido carboxílico.

Esterificación de XXIIIa 2 (5'-bromo-4'-carbometoxi-2'-acetoxi-fenil)-2,6,6-trimetil tetrahidropirano (XXIV). Se adiciona a XXIII gota a gota la solución etérea de diazometano previamente preparada por el método de la N-nitroso-N-metil urea y se mantiene en agitación a temperatura ambiente controlando la reacción por placa, se trabaja de la forma usual obteniéndose 0.045g de el producto (96.4%).

rmp: 0.92 (s,3H) CH<sub>3</sub> anti al anillo aromático; 1.2 (s,3) CH<sub>3</sub> syn al anillo aromático; 1.49 (s,3H) CH<sub>3</sub> base del éter; 2.23 (s,23 (s,3H) CH<sub>3</sub> del acetato; 3.88(s,3H) CH<sub>3</sub> del éster; 7.41 y 7.78 dos singuletes para 2 protones aromáticos en posición para.

6-hidroxi-6-metil-2-heptanona. (XXXI).- Una mezcla de 24.68 (0.195 moles) de 6-metil-5-hepten-2-ona y 264 g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 35% se agitaron bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 9 hs. y luego se dejó reposar en el refrigerador durante 8 horas. Se diluye con una mezcla de hielo-agua (poco) y se neutraliza cuidadosamente por adición de una solución de NaOH 6N, (controlando que la temperatura no exceda de 5°C) por enfriamiento externo con una mezcla de hielo-sal. Se extrajo exhaustivamente con éter y se trabajó de la forma usual para dar 23.75 g (84% de rendimiento) del

alcohol XXX, p.eb: 100/7mm).

i.r: Banda en 3400 ( O-H del alcohol); banda entre 2950 y 2920 ( $\nu$ C-H de alcano); 1375 ( $\nu$ C-H de  $\text{CH}_3$ ); - 1705 ( $\nu$ C=O de la metil cetona ).

rmp( $\text{CDCl}_3$ )En 2.4 (cuatro señales) que corresponden a dos tripletes de los metilenos vecinos al alcohol y al carbonilo; 1.3 a 1.9 una señal compleja; 2.2 (s,3H) $\text{CH}_3$  base del carbonilo; 1.2 (s,6H)  $\text{CH}_3$  vecino a alcohol; 3.62 (s,1H) que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  que corresponde al protón del alcohol.

Acetato de 6-hidroxi-6-metil-2-heptanona (XXXII)..- 23.74 g. (0.164 moles) del cetol XXXI y una cantidad catalítica de p-TosOH se pusieron en un frasco lavador con punto de vidrio sinterizado.El recipiente se enfrió en un baño de hielo y se paso una corriente de cetena por la solución durante aproximadamente 4 horas.La reacción se fué controlando por cpf (Hex 1-AcOEt 1, $\text{CoSO}_4$ ), mientras se agregaba a intervalos de media hora pequeñas cantidades de p-TosOH. Se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  y se lavó con una solución de NaOH 6N (reacción exotémica: enfriar el embudo de separación). Después del tratamiento usual se obtuvo 29.9 g del producto crudo. p.eb: - 102-105°/7mm.

i.r: Bandas entre 2900 y 3000 ( $\nu$ C-H de alcano). -  
1735 (banda ancha ( $\nu$ C=O de los carbonilos); 1375 ( $\nu$ C-H  
de  $\text{CH}_3$ ).

rmp( $\text{CDCl}_3$ ) 2.5 (s, 6H)  $\text{CH}_3$  base del alcohol del éster; 2.1 -  
(s, 3H)  $\text{CH}_3$  base del carbonilo; 1.9 (s, 3H)  $\text{CH}_3$  del acetato;  
1.5 a 2.5 conjunto de señales complejas.

6-metil-6-hepten-2-ona (XXX). -Un refrigerante de aire (py  
rex) 2 cm de diámetro por 75 cm de largo, se empacó con -  
pedazos de vidrio, se puso en posición vertical y se calen  
to a 450°C usando un horno pirolítico.

Se hizo pasar una corriente de  $\text{N}_2$  y se adicionaron -  
lentamente por medio de un embudo de adición ( $\sim 16$  gotas/  
min) una solución de 2 g (10.7 m moles) del acetato XXXII -  
en 5-10 ml. de éter seco. Los productos de la pirólisis se  
colectaron en un recipiente enfriado con una mezcla de hie  
lo-sal. Una vez terminada la adición, se diluyó el produc  
to en hexano y se lavó varias veces con agua y solución sa  
turada de  $\text{NaHCO}_3$ . Después del trabajo usual se obtuvo 1.24g  
(91% de rendimiento) de la cetona insaturada XXX.

i.r: Banda en 2900 ( $\nu$ C-H de alcano); 3050 ( $\nu$ =C-H de -  
alqueno); 1650 ( $\nu$ C=C de alqueno); 882 ( $\nu$ = $\text{CH}_2$  terminal) -

rmp: 1.7 (3H) señal ancha por acoplamiento bencílico -

que se asigna al CH<sub>3</sub> vinílico; 2.05 (s,3H) CH<sub>3</sub> base del carbonilo; entre 1.7 y 2.5 señales complejas; 4.62 un singulete ancho (2H) para los 2 protones vinílicos.

2-(4'-metil-2'-metoxi metoxi fenil)-6-metil-6-hepten-2-ol - (XXIX).- Utilizando una técnica similar a la indicada en la pág. 52 para la cetona XII, se preparó el compuesto XXIX en 25% de rendimiento a partir de 1.58 g ( 10.4 m mol) XIII y 1.5 g ( 11.9 m moles ) de XXX. En este caso la purificación final se hizo por cpf preparativa ( Hex 5- AcOEt 1, - 2-3 eluciones).

i.4: Banda en 3450 (  $\nu$ O-H para alcohol); banda en 2910 (  $\nu$ C-H de alcano) ; 3060 (  $\nu$ =C-H de aromático y alqueno) ; 1600 (  $\nu$ C=Calqueno); 1500-1550 (  $\nu$ C=C aromático); banda anchas entre 1000 y 1150 (  $\nu$ C-O de éter y alcohol); 895 (  $\nu$ =CH<sub>2</sub>; para metileno terminal).

rmp(CDCl<sub>3</sub>) 1.6(s,3H) CH<sub>3</sub> base del alcohol; 1.62 (s,3H) singulete ancho por acoplamiento bencílico para CH<sub>3</sub> vinílico; 2.3 (s,3H) CH<sub>3</sub> aromático; 3.48 (s,3H) metoxilo; 5.2(s,2H) OCH<sub>2</sub>O; 4.68 (s,ancho, 2H) para 2 protones vinílicos; en 6,9 y 7.25 conjunto de señales para protones aromáticos característico de los sistemas 1.2.4 trisulbstituído.

2-metil-6-(4'-metil-2'-metoxi metoxi fenil)-2,6-heptano diol  
por oximercuración demercuración de XXIX. Esta reacción se -  
hizo apeándose lo más posible a la técnica descrita en la -  
pág. 52 para el aducto VIII-c, sin embargo, en casi todos los  
experimentos efectuados se obtuvieron mezclas complejas de--  
productos en su mayor parte no caracterizados. En una de es-  
tas reacciones a partir de 0.6 g de XXIX se pudo aislar - -  
0.134 g. (22%) del diol XXXIII, la preparación sin embargo no  
se pudo repetir en otros lotes.

i.r: Banda ancha en 3400 ( $\nu$ O-H de alcohol); Bandas en-  
2820 a 3060 ( $\nu$ C-H de alcano y aromático); 1500 ( $\nu$ C=C de -  
aromático); un conjunto de bandas anchas e intensas entre -  
1000 a 1200 ( $\nu$ C-O).

El tetrahidropirano XIV se obtuvo en todos los inten--  
tos de ciclización pero en bajos rendimientos ( 18-20%).

2-(4'-metil-2'-hidroxi-fenil)-2,6,6-trimetil tetrahidropira  
no(XXXIV).- Una solución de 120 mg (0.4 m moles) del diol -  
XXXIII en 5-10 ml. de benceno seco se trató con una canti--  
dad catalítica de TosOH y se agitó a temperatura ambiente -  
durante una noche(12-14 hs.).Se diluyó con una solución sa-  
turada de  $\text{NaHCO}_3$  y se trabajó en la forma usual para dar 78

mg. (68% de rendimiento) de XXXIV.

i.r: Bandas entre 2850 a 3020 ( $\nu$ C-H de alcano y aromá tico); 3240 ( $\nu$ O-H de fenol); 1570-1630 ( $\nu$ C=C aromático); - 1375 ( $\nu$ C-H de  $\text{CH}_3$ ).

3-hidroxi-4-bromo-benzoato de metilo(XXXV) y 5-hidroxi-2- - bromo benzoato de metilo (XXXVIII). -1.94 g. ( 4 m moles) de ácido m-hidroxi benzoico crudo( p.f 185°C-195°C) se disolvie ron en 10 ml. de MeOH seco y se fué agregando con agitación y gota a gota una solución de 2.5 g (15.6 m moles) de bromo en 5 ml de MeOH seco ;PRECAUCION! : la disolución del bromo en el MeOH es exotérmica por lo que se recomienda cuando me nos enfriar uno de los componentes, antes de mezclarlos). - La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambien te por 17 hs. Tiempo durante el cuál el color del bromo habí a desaparecido casi totalmente. Se calentó a reflujo por 24 hs., se evaporó el MeOH y el residuo se diluyó con una - solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (;PRECAUCION! : espuma;). Des-- pués del trabajo usual se obtuvo 2.6g de la mezcla de bromo ésteres que se decoloró con carbón activado en MeOH.Por cris talización fraccionada (éter-hexano)se obtuvo 0.9g de produc to p. f: 115-120°C que es el compuesto XXXV ligeramente con taminado con XXVIII( $\text{CHCl}_3$  100%, 2-3 eluciones). Las aguas ma

dres se combinaron (1.6g) se evaporaron a sequedad, se disolvieron en un poco de una mezcla 3:1 de  $C_6H_6$ -hexano y se pasaron por una columna de 30 g de  $SiO_2$ . El isómero menos polar eluido de la columna (0.5g) se mezcló con el antes obtenido y se recristalizó de éter-hexano para dar el bromo éster XXXV puro p.f:125-126°.

rmp: 3.91 (s,3H) para el  $CH_3$  del éster; en 7.5(2H) y - en 7.68(H) para tres protones aromáticos; una señal ancha en 6.2 ppm que desaparece con  $D_2O$ .

El isómero más polar se pudo cristalizar de  $C_6H_6$ -Hex - p.f: 95°.

rmp( $CDCl_3$ ) En 3.96 (s,3H)  $CH_3$  del éster; 6.78 (1H, un doblete de doblete,  $J=8Hz$  y  $J=3Hz$ ), 7.2 (1H, d,  $J=3Hz$ ); 7.39 (1H, d,  $J=8Hz$ ) para tres protones aromáticos.

Las aguas madres de las cristalizaciones de los dos - isómeros se reunieron y se separaron oir cpf en una placa de 1 m 20 cm( $CHCl_3$  100%, 2-3 eluciones).

El rendimiento total del isómero XXXIV fué de 1.3g - (45%) y del isómero XXXVIII fué de 0.9g (30%).

3-metoxi-metoxi)-4-bromo benzoato de metilo. (XXXVI).-En un matraz de tres bocas de 50 ml con tubo de entrada para  $N_2$ , tubo de  $CaCl_2$  anhidro, capucha y barra magnética se lavan - con hexano 39 mg (0.85 m moles) de dispersión al 50% en acei<sup>l</sup>te mineral de NaH. Al NaH lavado se le agregan 5-10 ml de -

de DMF seca, se adicionan 87 mg (0.37 m moles) se XXXV y se calienta en un baño de aceite a 50-60°C hasta que cesa el desprendimiento de H<sub>2</sub> (~ 30 min.). La solución oscura se deja enfriar y se le agrega 45 mg (0.5mmoles) de éter - - cloro metil metílico. Se deja agitando por 30 min, se destruye el exceso de NaH por cuidadosa adición de MeOH, se diluye con agua y con tolueno y se trabaja en la forma usual lavando con abundante agua, obteniéndose 0.087 g (84.8% de - rendimiento).

rmp(CDCl<sub>3</sub>) 3.55 (s, 3H) metoxilo; 3.9 (s, 3H) CH<sub>3</sub> del éster; 5.3 (s, 2H) OCH<sub>2</sub>O; 7.6 y 7.75 (3H) protones aromáticos.

Acido 3 (metoxi-metoxi)-4-bromo-benzoico (XXXVII) Se saponificaron 0.335g (1.21 m moles) del éster XXXVI con NaOH en MeOH acuoso (reflujo de 6 horas) de la forma usual para dar 0.28g del ácido XXXVII (88% de rendimiento), p.f: 174°C.

rmp(CDCl<sub>3</sub>+DMSO) 3.5 (s, 3H) metoxilo; 5.21 (s, 2H) OCH<sub>2</sub>O; un doblete en 7.6 y uno en 7.72, J=10Hz y J=2Hz, y una señal fuera de campo que se intercambia por D<sub>2</sub>O que corresponde al protón del ácido.

#### Metalación de XXXVII

En un matraz de 100 ml de tres bocas y con entrada para N<sub>2</sub>,

tubo de  $\text{CaCl}_2$  anhidro , capucha de hule y agitador magnético , se colocaron 0.28 (1.03 mmoles) de XXXVI en THF bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se colocó en un baño de  $\text{N}_2$  (líquido)-éter a  $-100^\circ\text{C}$  , a través de la capucha se le adicionaron lentamente ( 30 min) 1.51 mg (1.21 ml=2.35 mmoles) de n-butil-litio , terminada la adición se eleva la temperatura a  $+78^\circ$  y se le adicionan lentamente 0.2029 g (1.6 mmoles) de XXX - disuelta en THF, se mantiene la reacción a esta temperatura durante 1 hora aproximadamente y después se empieza a elevar la temperatura hasta  $0^\circ\text{C}$  y se agrega agua, después del trabajo usual (AcOEt) se obtuvieron 0.2182 g de un sólido blanco que presentaba en rmp( $\text{CDCl}_3$ +DMSO) en 3.5(s,3H) de  $\text{CH}_3$  de metoxilo; 5.3(s,2H)  $\text{OCH}_2\text{O}$ ; dos señales en 7.6 y 7.8 para cuatro protones aromáticos , en 7.9 una señal ancha - que se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  para el protón del ácido carboxílico, por lo que se le asignó la estructura XXXVIII.

### CONCLUSIONES

- 1.- Se hace un análisis sintético de tallado del ácido sidóxico para proponer algunas rutas probables de síntesis para él.
- 2.- La primera ruta que se probó experimentalmente se puede considerar como una síntesis total formal del ácido sidóxico ya que se pudo correlacionar con un intermedio de una síntesis reciente para ésta substancia.
- 3.- La seguida ruta probada no se pudo terminar por falta de tiempo aunque los resultados obtenidos permiten considerarla como muy prometedora.
- 4.- Se discuten aspectos mecanísticos de algunas reaccio--nes y la espectroscía detallada de los intermediarios.

BIBLIOGRAFIA:

1. A. Kaji, y J.D. Gregory, J. Biol. Chem. 234, 3007 (1959).
2. a) T. Hamasaki, Y. Sato, Y. Hatsuda, M. Tanabe y L.W. Cary, Tetrahedron Lett. 659 (1975).  
b) T. Hamasaki, Y. Sato y Y. Hatsuda, Agr. Biol. Chem. 39 [12] 2337 (1975).  
c) T. Hamasaki, Y. Sato y Y. Hatsuda, Agr. Biol. Chem. 39- [12] 2341 (1975).
3. T. Devon y A.I. Scott.  
Handbook of Naturally occurring compounds.  
Academic Press
4. P.R. Vijayasathy, R.B. Mane y .G.S. Krishna Rao, J. Chem. Soc. Perkin I, 34 (1977).
5. J. F.W. Mc Omie (editor)  
Protective groups in Organic Chemistry.  
Plenum Publishing Corporation.  
(1973)
6. D. Lednicer .  
"Advances in Organic Chemistry": Methods and Results.  
Vol. 8  
pág. 179  
E. C. Taylor (Editor)  
Wiley Interscience.  
1972

7. O.P. Vig, H. Kumar, J.P. Salota y S.D. Sharma, Indian J. Chem. 11,86 (1973).
8. a) H.C. Brown y M.H. Rei, J. Amer. Chem. Soc. 91, 5646 (1969)  
b) H.C. Brown y P.J. Geoghegan Jr. J. Org. Chem. 35,1844 (1970)
9. a) F.N. Jones y H. Gilman, Chem Rev. 54,835 (1954).  
b) H. Gilman y . Morton, Org. Reactions, 8,258 (1954)
10. F.N. Jones, M.F. Zinn y C.R. Hauser, J. Org. Chem. 28, 663 (1963).
11. Para el caso de la orto metalación de 2-aril oxazolinas veáse: A.I. Meyers y E.D. Mihelich, J. Org. Chem. 40,3158 (1975) y A. Hamdan J. Org. Chem. 40, 2008 (1975).
12. R.C. Ronald. Tetrahedron Lett. 3973 (1975).
13. K.W. Rosenmund y Schurr. Ann 460,56 (1928).
14. Para una revisión sobre reacción de Fries veáse: Organic Reactions, 1,342 (1942).
15. H. Christensen. Synthetic Comm. 5,65 (1975).
16. F. Medina y A. Manjarrez, Tetrahedron ,20[7]1807 (1964)
17. K.A. Domínguez, H. Belmares, S.R. Franco y M. Royo, Rev. Soc. Quim. Mex. 5,16 (1961)  
. E. Cortés y F. Walls, Bol Inst. Quim. UNAM. 17,34 (1965)

18. G.H. Whithan.  
"Alicyclic Chemistry"  
Oldbourne Press.  
London(1963).
19. E. Demole y P. Enggist, Helv. Chim. Acta, 54, 456 (1971).  
J. Levsalles y H. Rudler, Bull. Soc. Chim. France, 2059,  
(1967)  
O. Tonalca et. al, Tetrahedron Lett. 4235 (1968)
20. D. J. Sum, y H. E. Simmons, J. Amer. Chem. Soc. 94, 4024 (1972)
21. I. Necsion, A. T. Balaban, I. Pascarce, E. Sliam, M. Elian  
y A. P. Nenitzescu, Tetrahedron Lett. 19, 1133 (1963).
22. M. J. S. Deward y A. P. Marchand, J. Amer. Chem. Soc. 88,  
63318 (1966).
23. J. S. Pizey.  
"Synthetic reagents"  
Vol. 2  
John Wiley & Sons. Inc. (1975)  
S. Gronowitz y T. Frejd, Synthetic Comm. 6, 475 (1976).
24. S. W. Baldwin y T. H. O'Neil. Synthetic Comm. 6, [2] 109 (1976).
25. Organic Syntheses, Vol Col V, pág. 171.
26. J. Meinwald, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1617 (1955).  
J. Meinwald y J. A. Yankeelov, J. Amer. Chem. Soc. 80, 5266 (1958)

27. W.E. Parham, Y.A .Sayed, J.Org.Chem.39, 14 ,2051(1974)
28. C.A. Buehler, J.O.Harris, C.Shacklett y B.P. Block, J. Amer. Chem. Soc.68,574(1946) .

Agradecimientos:

A la Química Ernestina Cervera F., de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química, por haber determinado los espectros de rmp.

Alas QFB. Graciela Chávez y QFB. Silvia Mendoza de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química por haber realizado los espectros de ir.

Esta edición se imprimió en los talleres de  
**TESIS GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.**  
Av. Cuauhtémoc 1201, Col. Vértiz Narvarte,  
México 13, D. P., Tel. 559-22-77 con tres líneas