

00550



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUIMICAS**

**PLANTEAMIENTO DE UNA RUTA DE SINTESIS PARA LA
FORMACION DEL ESQUELETO DE LA (-)-HELIESPIRONA A ,
DANDO COMO RESULTADO LA OBTENCION DE UN DIMERO
DERIVADO DEL 1-OXA-ESPIRO[5.5]UNDECA-8,10-DIEN-7-ONA.**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

RICARDO ALFARO FUENTES



**Ciencias
Químicas**

TUTOR: ANGEL GUZMAN SANCHEZ

AÑO: 2005

m 339739



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

A ti Fabiola, mi compañera de pensamiento, cuerpo y alma.

A ti hijo que día a día me enseñas algo nuevo.

A todos ustedes Padres, Hermanos y Amigos por estar a mi lado.

Gracias, R. A. F.

Aquí se declara que el contenido de las Bibliotecas de la UNAM a través de formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ricardo Altamirano Fuentes

FECHA: 6-Enero-05

FIRMA: [Firma]

AGRADECIMIENTOS

AL DR ANGEL GUZMÁN SÁNCHEZ
POR TODO SU APOYO PARA QUE ESTE PROYECTO SE REALIZARA

AL DR. EDUARDO DÍAZ TORRES
POR SU APOYO EN EL ANÁLISIS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

AL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA (CONACYT)
POR HABER FINANCIADO MIS ESTUDIOS DE MAESTRÍA.

**ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA, LABORATORIO 1-1.
BAJO LA DIRECCION DEL
DR. ANGEL GUZMAN SANCHEZ**

INDICE

Introducción	1
Antecedentes	3
1 Agroquímicos y sus usos	3
1.1 <i>Pesticidas</i>	3
1.2 <i>Herbicidas</i>	4
1.2.1 Características generales	4
1.2.2 Modo de acción	5
1.3 <i>Herbicidas modificados</i>	6
1.4 <i>Problemática de los herbicidas</i>	8
2 Bioherbicidas	8
2.1 <i>Nuevos bioherbicidas</i>	9
2.2 <i>(-)-Hallespirona "A"</i>	10
2.3 <i>Hidantocidina una síntesis microbiana</i>	10
3 Métodos de síntesis	11
3.1 <i>Formación de carbonos espiro</i>	11
3.1.1 Síntesis de alcaloides secundarios del tabaco	11
3.1.2 Ligantes asimétricos. síntesis y aplicaciones	12
3.1.3 Cicloadición formal [3+3]	14
3.1.4 Formación de un compuesto Espiro-bis-acetal	14
3.2 <i>Reacciones de eliminación</i>	15
3.2.1 Eliminación unimolecular (E ₁)	15
3.2.2 Eliminación Bimolecular (E ₂)	15
3.2.3 Eliminación E _{1cb}	16
3.2.4 Regioquímica de las reacciones de eliminación	16

3.2.5	Estereoquímica de las reacciones de eliminación E2	17
3.3	<i>Ciclohexa-2,4-dienonas</i>	18
3.3.1	Formación de Ciclohexanadienonas (CHDN)	18
3.3.2	Reacciones Diels-Alder (D-A)	20
3.3.3	Reacciones de Ciclohexadienonas con diversos Dienofilos	21
3.3.4	Reacciones Retro-Diels-Alder	22
3.3.5	Síntesis de Capneleno	25
4	Ruta de síntesis	26
4.1	<i>Planteamiento del problema</i>	26
4.2	<i>Propuesta de síntesis</i>	26
5	Resultados y Análisis	27
5.1	<i>Síntesis de los Intermedarios para la obtención del 1-oxa-espiro-[5,5]-undec-8-7,10-diona</i>	27
5.2	<i>Formación de un nuevo compuesto</i>	38
5.3	<i>Evaluación Espectroscópica</i>	39
5.3.1	Espectroscopia de Resonancia Magnética	39
5.3.2	Espectroscopia de Infrarrojo, Masas y Ultravioleta	40
5.4	<i>Resultado de la evaluación</i>	41
6	Conclusiones	43
7	Parte Experimental	44
8	Bibliografía	56
9	Anexo	59
10	Apéndice	60

Introducción

En la naturaleza existen una gran cantidad de organismos que ayudan al hombre a mejorar su calidad de vida ya sea obteniendo directamente de ellos un beneficio, como es la piel y carne de bovinos para alimentarse y vestir, o el obtener productos empleándolos como intermediarios, tal es la fabricación de medicamentos a partir de microorganismos (penicilina). Sin embargo existen también una serie de especies que en vez de ayudar, afectan a su entorno y al mismo hombre, un ejemplo de ello son las hierbas que afectan la producción de alimentos de origen agrícola reduciéndola considerablemente o en ocasiones destruyéndola completamente. Es por ello que desde hace mucho tiempo el ser humano a empleado una serie de compuestos químicos denominados herbicidas o agroquímicos para combatir el crecimiento de las hierbas y así impedir pérdidas en las cosechas. Este proceso surtió efecto en un principio; sin embargo el uso indiscriminado de agroquímicos han alterado los mecanismos de defensa de las hierbas. Estas alteraciones aunado una nueva conciencia ecológica, han empezado a desplazar el uso de compuestos sintéticos por otros que sean de origen natural y cumplan con la misma función, inhibidora en el crecimiento de las pestes, a los cuales se les llamó bioherbicidas. La (-)-Heliespirona "A" (HA) es precisamente uno de los nuevos compuestos bioherbicidas el cual fue aislado del girasol y presenta actividad alelopática, este compuesto es un sesquiterpeno con una estructura novedosa, la que representa un reto importante para la síntesis orgánica. Hasta la fecha no existen métodos descritos en la literatura para preparar estos compuestos. En el presente trabajo se planteo como objetivo de sintetizar en el laboratorio el esqueleto padre de la (-)-Heliespirona "A". Para cumplir este objetivo se propuso una ruta sencilla para la síntesis del esqueleto padre de la HA. Aún cuando en el trabajo experimental se emplearon reacciones sencillas y bien documentadas, la síntesis no fue fácil ya que en ocasiones fue difícil encontrar las condiciones de reacción adecuadas y/o en su caso no se lograron obtener los productos deseados. Esto es precisamente lo que obligó a alterar la ruta de síntesis planteada en dos ocasiones, la primer modificación se debió a que no se logró obtener uno de los intermediarios, aún cuando tiempo después se logró obtenerlo ya se había encontrado una forma alterna para continuar con la síntesis; el

segundo cambio se debió a que la última reacción planteada no se logró por lo que se buscaron formas alternas para obtener el esqueleto de HA. Es precisamente en esta segunda ruta que ocurrió algo inesperado ya que en una reacción de saponificación en la que sólo se esperaba eliminar un grupo acetato procedieron dos reacciones consecutivas que dieron como producto un dímero que en un principio se pensó que no era factible de formar debido al impedimento estérico.

Antecedentes

1 Agroquímicos y sus usos

El uso constante de compuestos químicos para el control de plagas y parásitos en la agricultura permitió que el hombre alcanzara una industrialización muy grande y eficiente ya que lograba un excelente control de estos organismos dañinos; sin embargo, el uso indiscriminado de estos compuestos a llevado a generar grandes problemas ambientales por lo que el área de control de plagas esta evolucionando en la búsqueda de mejores compuestos que reduzcan estos problemas ambientales.

1.1 Pesticidas

Existen en la naturaleza una gran cantidad de organismos vivos como son insectos, hongos, bacterias y virus de los cuales el hombre obtiene grandes beneficios. Ejemplos de estos beneficios son el transporte de polen por abejas, la fermentación de cebada y trigo, la obtención de antibióticos y vacunas¹, entre otras. Sin embargo existen especies que son parásitos al ser humano y su entorno, un ejemplo es la destrucción de cosechas, ganado y la salud del hombre, lo que representa enormes pérdidas en el mundo entero, por lo general a cada uno de estos organismos se las denomina plagas o pestes. En el área de la agricultura se ha calculado que al menos el 10% de la cosecha mundial es destruida mientras está almacenada. Para evitar todas estas deficiencias en la producción agrícola se crearon los denominados pesticidas², que son sustancias o mezcla de sustancias que tienen por objetivo prevenir, destruir, repeler o mitigar cualquier peste. La acción de los pesticidas ha permitido que desde 1950 la producción agrícola haya aumentado considerablemente, esta mejora se aprecia en el incremento del nivel de producción por hectárea cultivada. Un pesticida ideal sería aquel que tuviera una acción restringida (la eliminación de la plaga sin afectar a otros organismos), una rápida descomposición (química o biológica, produciendo compuestos inocuos) y una permanencia en el sitio de aplicación, sin embargo esto no sucede, por lo que mas adelante se mencionarán algunos de éstos casos en donde el control no es eficiente. Se

sabe que tanto en la agricultura como en otras áreas no existe un solo tipo de peste; sino que se encuentran una gran diversidad de agentes patógenos, por lo que se ha visto la necesidad de fabricar tantos productos como especies de plagas existan y sea necesario controlar, por ejemplo para hierbas, hongos, ácaros y nematodos existen sus correspondientes pesticidas los cuales se denominan respectivamente herbicidas, fungicidas, acaricidas y nematicidas.

1.2 Herbicidas

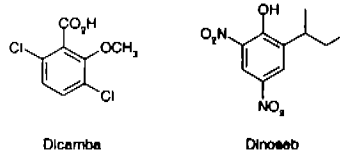
En el capítulo anterior se mencionó cómo un pesticida tiene la capacidad de eliminar una plaga, éste es un nombre genérico para una gran variedad de productos y en el caso muy particular de las plantas no desecadas en un cultivo que se denominan hierbas, las cuales se eliminan empleando sustancias denominadas herbicidas³, las cuales tienen como objetivo principal; la eliminación de malezas, pastos y hierbas que dañan a los cultivos agrícolas.

1.2.1 Características generales

En los tiempos antiguos, tales como la época de los romanos, los primeros productos químicos usados para el control de malezas eran compuestos inorgánicos tales como la salmuera, mezclas de sales y/o ceniza que se usaban para esterilizar los suelos. Posteriormente en 1896 el sulfato de cobre se usaba de manera selectiva para eliminar malezas en campos de granos, y ya para 1906 y hasta 1960 se usaron soluciones de arsenito de sodio como el herbicida estándar. Otros herbicidas⁴ usados para el control de arbustos o malezas fueron el sulfamato de amonio, el tetraborato de sodio, el borato de sodio y el clorato de sodio, por mencionar algunos; sin embargo, debido a la persistencia de estos compuestos en los suelos, han sido desplazados por materiales orgánicos los cuales también en su momento fueron muy importantes.

En el caso de los herbicidas derivados de compuestos orgánicos existe un gran número de clasificaciones químicas⁵, sin embargo para este trabajo mencionaremos una clasificación hecha por la compañía "Herbicide Classification of the Weed Science of America," que se basa en una agrupación del o de los grupos funcionales que tiene

presente la molécula; un ejemplo de esto son los compuestos derivados de ácidos benzoicos como el "Dicamba" que es el ácido 2-metoxi-3,6-diclorobenzoico, empleado contra plántulas y la germinación de semillas. Otro ejemplo de esta clasificación son los derivados de dinitrofenoles, DNOC y DINOSEB, usados por mas de 50 años como herbicidas, ovicidas, fungicidas, insecticidas y reductores de la floración (esquema 1).



Esquema 1

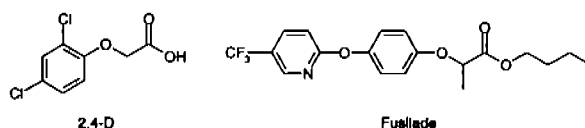
Los agroquímicos de este tipo se encargan de eliminar a las malezas, remplazando los métodos mecánicos de control (eliminación con azadas o directamente con las manos). En la actualidad los países en los cuales se practica una agricultura intensiva y altamente mecanizada, los herbicidas proporcionan una manera más económica y efectiva de controlar las malezas, lo que explica su amplio uso en agricultura.

Existen dos grupos de herbicidas los denominados selectivos y los no selectivos⁶, los del primer grupo se encargan de controlar a las hierbas sin causar daño al cultivo; en el segundo caso eliminan cualquier tipo de vegetación incluyendo la agrícola. De manera independiente a los dos grupos de herbicidas existen diferentes compuestos, que de acuerdo al momento en se aplican al suelo con respecto al desarrollo del cultivo o de la maleza, se denominan productos de presiembra, preemergencia y post-emergencia. En el caso de la presiembra se aplica el herbicida unos pocos días o semanas antes de la siembra; en el caso de la preemergencia se agrega el compuesto en el momento de la siembra y en post-emergencia las aplicaciones se hacen después de que el cultivo o las malezas han emergido del suelo.

1.2.2 Modo de acción

Los procesos de inhibición de las hierbas no tienen un patrón definido de acción debido a que así como existen varias clasificaciones⁷ de productos y formas diversas de aplicar los herbicidas, se presentan también muchas formas de detener el crecimiento de

las pestes por ejemplo: en el caso de malezas de hoja ancha se usa el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) debido a que altera el proceso de la división celular; la manera en que esto ocurre es modificando tanto la activación del metabolismo de obtención de fosfatos, así como el mecanismo de obtención del ácido nucleico. Otra forma de acción de los herbicidas se aprecia con los compuestos derivados de amidas como PROPANIL el cual inhibe la reacción de Hill impidiendo que se lleve a cabo de manera adecuada la reacción iniciada por luz, de generación de oxígeno a partir de agua. Un ejemplo mas es el FUSILADE que pertenece al grupo de los compuestos ariloxifenoxi y se encarga de la inhibición de la biosíntesis de los ácidos grasos (lípidos) y de la carboxilasa acetil-coenzima A (ACCase). Por último los dinitrofenoles (DNOC y DINOSEB) desacoplan la fosforilación oxidativa de las plantas dañinas inhibiendo su crecimiento. Los compuestos antes mencionados son sólo algunos, ya que la lista real de compuestos es muy grande (esquema 2).

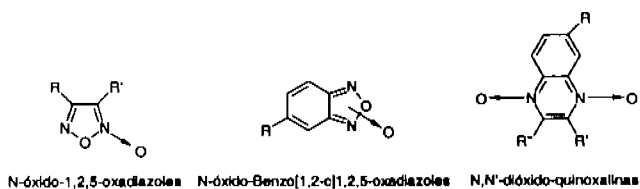


Esquema 2

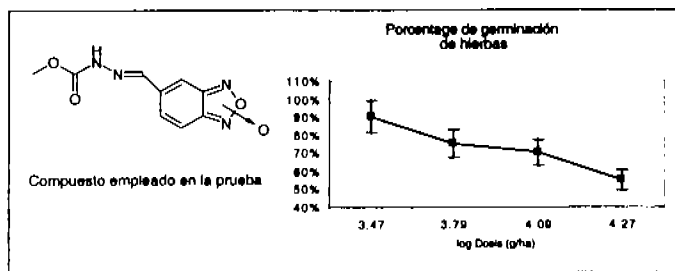
1.3 Herbicidas modificados

Al principio el uso constante de los herbicidas permitió mejorar de forma considerable la producción agrícola, pero al paso del tiempo este mismo uso, que se tornó indiscriminado, tuvo como consecuencia que las hierbas se hicieran más resistentes al ataque de los compuestos agroquímicos⁸. Esta modificación en los mecanismos de defensa en las hierbas obligó a los científicos a realizar estudios con el objeto de encontrar mejores herbicidas. De esta manera se sintetizaron nuevos compuestos similares a los herbicidas conocidos o se alteraron en sus estructuras por medio de reacciones químicas para mejorar su actividad tal y como lo hizo Cerecetto⁹ y colaboradores, al sintetizar diversos compuestos de 1,2,5-oxadiazoles, benzo[1,2-c]1,2,5-oxadiazoles y de quinoxalinas N-oxidados (esquema 3), los cuales son muy

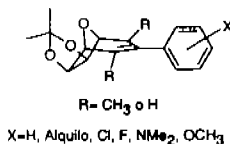
similares a cuatro tipos de agentes de control biológico (ACB) presentes ya en el mercado de los agroquímicos. Los ACB mencionados son las sulfonilureas, imidazolinonas, bipyridinas y pirazol-fenil éteres. Con cada uno de los productos se le hicieron ensayos empleando la especie *Triticum aestivum* L. mostrando una excelente actividad inhibitoria a la especie antes mencionada, con un promedio de 4.1 a 4.3 g/ha, tal y como se aprecia en la gráfica 1. En un trabajo desarrollado por Costa¹⁰ et al. Se realizaron modificaciones a la 2,4-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona que es un regulador del crecimiento de malezas, los cambios realizados a este compuesto llevaron a la obtención de una serie de compuestos con estructura general de 3-aryl-6,7-exo-isopropilidendioxa-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (esquema 4), los cuales presentaron actividad inhibitoria en dos especies de hierbas (*Desmodium tortuosum* y *Pennisetum setosum*).



Esquema (3)



Gráfica 1



Esquema 4

1.4 Problemática de los herbicidas

Actualmente, debido a los problemas generados por el uso de compuestos químicos, se cuestiona el uso de pesticidas químicos para el control de plagas y enfermedades de los cultivos debido a su efecto negativo sobre los seres humanos y el medio ambiente. En un trabajo realizado por Thurman¹¹ y colaboradores se encontraron diversos herbicidas (atrazina, cicacina, EPTC, 2,4-D, etc.) y sus metabolitos en una isla del parque nacional Royale que se encuentra en el lago de Michigan. El trabajo demuestra que la pérdida por volatilización de los agroquímicos, aplicados en sembradíos localizados dentro del región de Midwestern, Estados Unidos es de aproximadamente del 2% de la masa aplicada en los sembradíos, los cuales se encuentra a cientos de kilómetros del parque Royale. Los herbicidas fueron transportados atmosféricamente y depositados fluvialmente en la isla; la investigación se hizo a lo largo de tres años (1992-1994) y en cada año se encontró que la cantidad de atrazina, uno de los herbicidas estudiados iba en aumento, indicando que los tiempos de vida de estos herbicidas es muy amplio. De hecho el tiempo de vida media de la atrazina es mayor a cinco años, por lo que el monitoreo ha sugerido que el incremento de los productos químicos se evalúe por otros cinco años para determinar los posibles daños que se están generando al ecosistema; específicamente al fitoplancton y a las especies acuáticas del parque nacional Royale. Estos mismos resultados fueron encontrados en un trabajo desarrollado de manera independiente por Workman¹² *et al* en suelos, estudiando el desplazamiento pluvial de los herbicidas.

2 Bioherbicidas

Una alternativa para disminuir los cambios y efectos negativos de los herbicidas son los denominados bioherbicidas. Estos nuevos compuestos son productos aislados de plantas, hongos o microorganismos capaces de matar selectivamente las hierbas, sin dañar los cultivos; sus características principales son: su alta especificidad, el respeto al ambiente y el que los patógenos tienden a desarrollar menor resistencia a agentes alelopáticos que a productos químicos. Las desventajas del uso de los bioherbicidas son: la poca cantidad que se presenta de estos compuestos dentro de los organismos que los

1.4 Problemática de los herbicidas

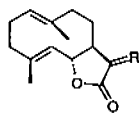
Actualmente, debido a los problemas generados por el uso de compuestos químicos, se cuestiona el uso de pesticidas químicos para el control de plagas y enfermedades de los cultivos debido a su efecto negativo sobre los seres humanos y el medio ambiente. En un trabajo realizado por Thurman¹¹ y colaboradores se encontraron diversos herbicidas (atrazina, cicacina, EPTC, 2,4-D, etc.) y sus metabolitos en una isla del parque nacional Royale que se encuentra en el lago de Michigan. El trabajo demuestra que la pérdida por volatilización de los agroquímicos, aplicados en sembradíos localizados dentro del región de Midwestern, Estados Unidos es de aproximadamente del 2% de la masa aplicada en los sembradíos, los cuales se encuentra a cientos de kilómetros del parque Royale. Los herbicidas fueron transportados atmosféricamente y depositados fluvialmente en la isla; la investigación se hizo a lo largo de tres años (1992-1994) y en cada año se encontró que la cantidad de atrazina, uno de los herbicidas estudiados iba en aumento, indicando que los tiempos de vida de estos herbicidas es muy amplio. De hecho el tiempo de vida media de la atrazina es mayor a cinco años, por lo que el monitoreo ha sugerido que el incremento de los productos químicos se evalúe por otros cinco años para determinar los posibles daños que se están generando al ecosistema; específicamente al fitoplancton y a las especies acuáticas del parque nacional Royale. Estos mismos resultados fueron encontrados en un trabajo desarrollado de manera independiente por Workman¹² *et al* en suelos, estudiando el desplazamiento pluvial de los herbicidas.

2 Bioherbicidas

Una alternativa para disminuir los cambios y efectos negativos de los herbicidas son los denominados bioherbicidas. Estos nuevos compuestos son productos aislados de plantas, hongos o microorganismos capaces de matar selectivamente las hierbas, sin dañar los cultivos; sus características principales son: su alta especificidad, el respeto al ambiente y el que los patógenos tienden a desarrollar menor resistencia a agentes alelopáticos que a productos químicos. Las desventajas del uso de los bioherbicidas son: la poca cantidad que se presenta de estos compuestos dentro de los organismos que los

producen, la acción no inmediata, las dificultades de producción en el ámbito comercial y la sensibilidad de estos a factores ambientales.

Dentro de los bioherbicidas no tan solo se emplean compuestos químicos sino también estructuras más complejas, tales como las esporas^{13a,b} de *Cercospora rodmani* que se emplean para el control de lirio acuático o de la especie *Morrenia odorata*. Estas esporas se encuentran en el mercado bajo el nombre de **DeVine**. Otro ejemplo de organismo empleado como bioherbicida es el hongo *Sphaloteca holci* que inhibe a la hierba *Sorghum halepense* (Zacate Johnson). En el caso de compuestos químicos aislados de plantas u otros organismos, para el control de las hierbas, se tiene como ejemplo a un grupo de lactonas sesquiterpénicas¹⁴ *trans,trans*-germacranolidas las cuales se compararon con un herbicida comercial llamado **Logran**. Los resultados encontrados en esta comparación fueron que tanto el agroquímico como las lactonas muestran una actividad parecida en el control de varias especies de monocotiledonas. En el esquema 5 se presenta el esqueleto padre de las germacranolidas en donde la doble ligadura es exocíclica, el grupo R es un metileno o un enlace sencillo con un metilo en posición alfa, mientras que las dobles ligaduras del anillo pueden estar mono o di epoxidadas.



Esquema 5

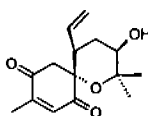
2.1 Nuevos bioherbicidas

Aun cuando los herbicidas naturales han mostrado una mejor actividad existe el problema de su obtención ya que las concentraciones en los organismos que los producen son muy pequeñas que es necesario buscar una forma eficiente de producirlos. Tal es el caso de las cuatro fitotoxinas producidas del hongo *Fusarium nygamai*, que es un patógeno¹⁵ de la especie *Striga hermonthica* comúnmente llamada "witch-weed" la cual causa severas pérdidas en los cultivos de cereales (sorgo y maíz). Las fitotoxinas aisladas del hongo son el ácido fusárico, el ácido dihidrofusárico, el éster metílico del ácido fusárico y el éster metílico del ácido dihidrofusárico. Estas toxinas son las

encargadas de la actividad herbicida, es por esto que los investigadores se dieron a la tarea de obtenerlas en el laboratorio y producirlas en mayor escala.

2.2 (-)-Heliespirona "A"

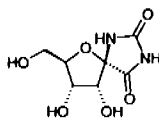
La (-)-Heliespirona "A"¹⁶ es un compuesto de origen natural aislado de girasoles cultivados, específicamente de una variación SH-222 (*Helianthus annuus* L.; esquema 6), el cual presenta una fuerte actividad alelopática sobre especies de hierbas o malezas como la mostaza salvaje, la hoja aterciopelada o la manzana espinosa. Esta estructura además de pertenecer a la familia de los sesquiterpenos presenta un novedoso espiroesqueleto que, junto a la característica de bioherbicida, se plantea como un interesante reto para la síntesis moderna.



Esquema 6

2.3 Hidantocidina una síntesis microblana

En los últimos años la síntesis asistida por microorganismos ha demostrado ser una tecnología muy eficiente para la preparación de un número importante de compuestos. En el caso de la Hidantocidina¹⁷, cuya estructura se observa en el esquema 7, se aisló del hongo *Streptomyces higrscopicus*; esta sustancia presenta una excelente actividad bioherbicida, inhibiendo la sintetasa del adenosilsuccinato e impidiendo el crecimiento de las malezas. Estos hongos son muy eficientes por lo que casas comerciales como Novartis, Mitsubishi y Dow AgroSciences, han investigado y patentado a este tipo de microorganismo y otros de la misma especie. Tal y como se observa, la Hidantocidina presenta un espiroesqueleto similar a la (-)-Heliespirona "A".



Esquema 7

3 Métodos de síntesis

Haciendo un análisis de la estructura de (-)-Heliespirona "A" que es el objeto de estudio en este trabajo, se observa que es bastante compleja destacando el espirosqueleto y el oxígeno unido al carbono espiro. Una revisión bibliográfica, para encontrar algún trabajo que nos permitiera resolver de manera simple revela que no existe una metodología específica para construir el esqueleto de este tipo de compuestos. De hecho no existe una síntesis para la (-)-Heliespirona "A" por lo que resulta importante para nosotros iniciar estudios dirigidos a la construcción del esqueleto base de dicho compuesto, lo cual permitió resaltar la importancia de este proyecto.

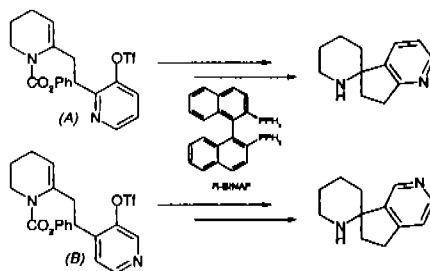
En esta parte de la tesis se discuten algunas técnicas para construir espirosqueletos así como de reacciones de eliminación y procesos Diels-Alder.

3.1 Formación de carbonos espiro

Los métodos de síntesis para obtener carbonos espiro es muy amplia y no existe una forma general de obtenerlos; en cada uno de los ejemplos escritos se usan estrategias muy diferentes tanto en los reactivos, el proceso de obtención, así como el tipo de anillos o estructuras que soportan el carbono espiro.

3.1.1 Síntesis de alcaloides secundarios del tabaco

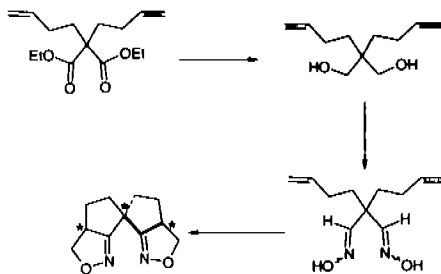
Lindström y colaboradores¹⁸, sintetizaron los espiro-[4-azaindan-1,2'-piperidina] y espiro-[6-azaindan-1,2'-piperidina] que son análogos de la "anabasina" un alcaloide del tabaco que tiene uso terapéutico en enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y otros desordenes. La formación del sistema biciclo-espiro se lleva a cabo mediante una ciclización utilizando un catalizador que es acetato de paladio y un agente proquiral (R)-BINAP (esquema 8), desafortunadamente el rendimiento de la reacción es del 41% con un pobre exceso enantiomérico (40% ee).



Esquema 8

3.1.2 Ligantes asimétricos. Síntesis y aplicaciones

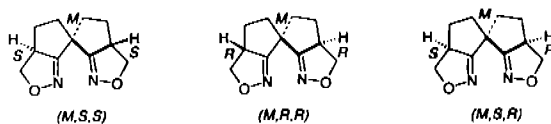
En el Instituto de investigación científica e industrial de la Universidad de Osaka en Japón sintetizaron un ligante quiral que contiene dos anillos de isoxalina¹⁹ unidos por un carbono espiro que se denominan espiro-bis(isoxalinas) (SPRIXs). La formación de este compuesto se muestra en el esquema 9: se emplea dibut-3-enilmalonato de dietilo como materia prima, es una ruta corta con un rendimiento moderado del 74%, sin embargo debido a que el último paso es una cicloadición intramolecular de los óxidos de nitrilo formados, el producto de reacción es una mezcla enantiomérica de las posiciones 3 y 3', lo que indica una baja diastereoselectividad del método.



Esquema 9

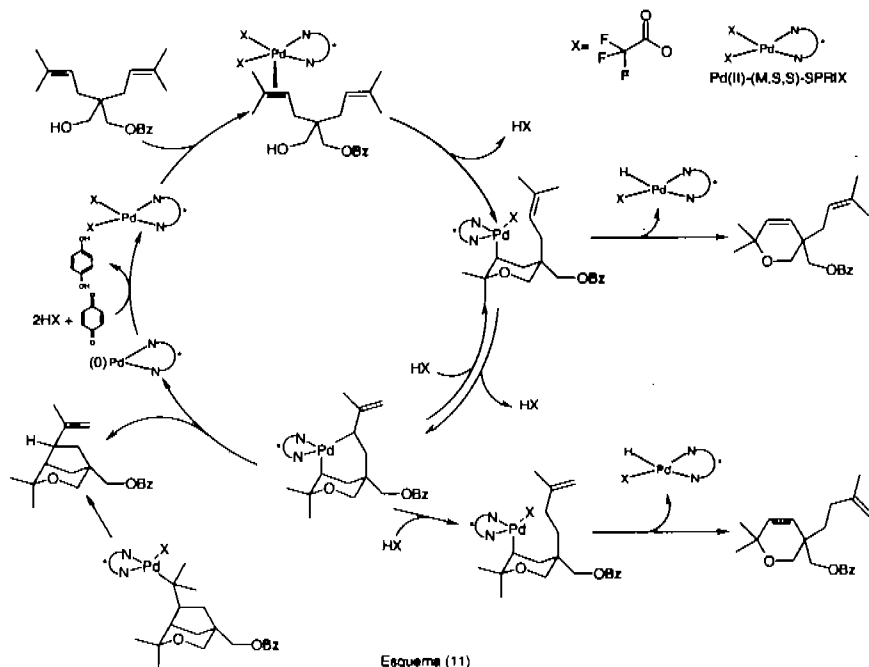
Los isómeros se aislaron y caracterizaron por medio de cristalografía de rayos X (esquema 10). El uso inmediato que se encontró para los SPRIXs fue como agentes proquirales en la adición tipo Michael en un complejo de cobre con el ion acetoacetato; incluso los SPRIXs pueden generar los compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\text{SPRIX})_3]^{2+}$; en cada uno de los complejos formados el único enantiómero es el M,S,S ya que es el

único que tiene una distancia adecuada entre los dos nitrógenos para poder coordinarse con el metal.



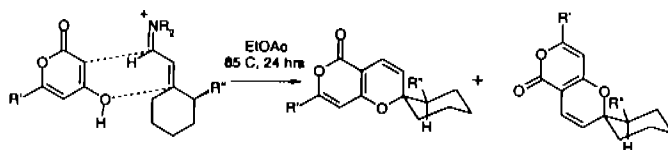
Esquema 10

En otro artículo donde también se empleó el mismo enantiómero de los SPRIXs, se formó un complejo con paladio²⁰ para la reacción de Wacker. La importancia de este trabajo recae en que el complejo de paladio con SPRIXs forma parte de un ciclo catalítico con el trifluoroacetato esquema (11). En esta reacción a pesar de tener una alta enantioselectividad en la reacción, aproximadamente del 85 al 95% de exceso enantiomérico, los rendimientos en general son moderados oscilando entre el 59 y 83%.



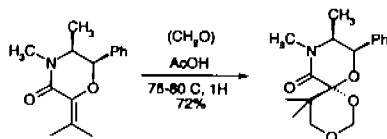
3.1.3 Cicloadición formal [3+3]

McLaughlin²¹ y colaboradores encontraron una reacción "tandem" novedosa para obtener espiroheterocíclicos. El proceso consiste en colocar diferentes cetonas α,β insaturadas con piperidina y anhídrido acético para formar la correspondiente imina α,β insaturada (condensación de Knoevenagel), el siguiente paso ocurrió *in situ* al reaccionar la imina con la 4-hidroxi-6-metil-piran-2-ona en un proceso electrocíclico [3+3] (esquema 12). Este método genera rendimientos moderados y baja regioselectividad debido a que se obtienen dos isómeros en casi igual proporción. La baja regioselectividad del proceso se debe a que en el estado de transición cuando la piranona ataca a la imina, se tiene un fuerte impedimento estérico por parte de los sustituyentes del ciclohexano presentándose un equilibrio entre las dos posibles conformaciones del espiroheterocíclico.



3.1.4 Formación de un compuesto Espiro-bis-acetal

En un trabajo desarrollado por Sunil V. Pensare y Rajendra P. Jain, cuyo objetivo fue la síntesis de la (S)-(+)-Pantolactona²² se puede observar un ejemplo de formación de un espiro-bis-acetal el cual se obtiene a partir de la 2-isopropilen-4,5-dimetil-6-fenil-morfolin-3-ona y de formaldehído acuoso en dioxano utilizando una reacción de Prins. Bajo las condiciones iniciales la reacción dio un rendimiento bajo (41%) debido a la formación de productos no deseados; sin embargo, Sunil logró mejorar la regioselectividad y el rendimiento de reacción (72%) utilizando ácido acético como disolvente.



3.2 Reacciones de eliminación

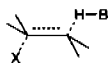
Se le conoce como eliminación al proceso de formación de dobles ligaduras^{23a,b} debido a la pérdida de dos átomos o grupos, las cuales dependiendo de sus características se agrupan en tres formas o tipos de mecanismos, los cuales se describirán brevemente en este capítulo.

3.2.1 Eliminación unimolecular (E₁)

El mecanismo de la eliminación E₁ se caracteriza por tener una cinética de primer orden, en donde la velocidad de la reacción esta determinada por la ionización unimolecular de un sustrato para formar un carbocatión; la cual se genera a partir de la ruptura entre un carbono y un grupo saliente. Este mecanismo consta de dos partes, en donde la primera consiste en la ruptura heterolítica de un enlace para obtener el carbocatión, la cual se ve favorecida con la presencia de grupos electrodonadores que estabilicen la carga del carbocatión intermediario y la presencia de buenos grupos salientes que permitan una ionización rápida, por ejemplo Br⁻, I⁻, AcO⁻, etc. La segunda parte del mecanismo consiste en la sustracción de un protón adyacente al carbocatión con una base.

3.2.2 Eliminación Bimolecular (E₂)

En este mecanismo a diferencia de E₁ en estado de transición se ven involucradas dos especies en vez de una, por lo que para E₂ la velocidad de eliminación esta determinada por las concentraciones tanto del sustrato como de la base, dando una ecuación de segundo orden. El mecanismo típico para esta reacción implica un estado de transición concertado en donde al mismo tiempo que la base extra el protón, el grupo saliente está rompiendo su enlace y se forma la doble ligadura (esquema 14).



Esquema 14

3.2.3 Eliminación E_{1cb}

El mecanismo de eliminación E_{1cb} es muy similar al que se efectúa en la eliminación E_1 , ya que en el estado de transición una especie química es la que determina la velocidad de la reacción, sin embargo en este mecanismo primero se da la ruptura del enlace del carbono-hidrógeno para formar un carbanión y como segundo paso la pérdida del grupo saliente^{23b}. La formación del carbanión en éste mecanismo está determinada por la acidez del protón, el impedimento estérico y los efectos inductivos o resonantes de los grupos cercanos a los carbonos en donde se forma el doble enlace.

3.2.4 Regioquímica de las reacciones de eliminación

En el caso del mecanismo $E_1^{23a,b}$ la dirección de la eliminación depende de la estructura del carbocatión y del tipo de base involucrada en la abstracción del protón. Sin embargo de manera general se forman siempre en las reacciones de eliminación dos tipos de olefinas, una que es la mas sustituida y otra que es menos sustituida; en este caso regularmente se favorece la formación de la doble ligadura mas sustituida debido a que en el estado de transición es la que mejor estabiliza la carga positiva y por lo tanto requiere de menor energía en comparación con el doble enlace menos sustituido. En el caso de la obtención de la doble ligadura mas sustituida se le conoce como regla Saytzev, mientras que cuando se tiene el alqueno menos sustituido se le conoce como regla Hofmann.

En la eliminación E_{1cb} en el mecanismo esta gobernado por la acidez de los protones individuales β , que a su vez esta determinada por los efectos polares y resonantes de los sustituyentes cercanos. Por lo que en este tipo de mecanismo la regioquímica se ve afectada fuertemente por el impedimento estérico de la base o de los sustituyentes del sustrato al acercarse al protón.

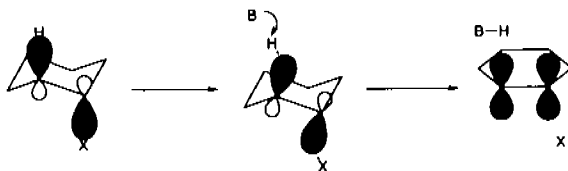
Para el caso de las reacciones E_2 la dirección del mecanismo es un caso más complejo debido a la naturaleza del compuesto en el estado de transición, ya que dependiendo de los reactivos la reacción se puede orientar hacia un proceso E_1 o a un proceso E_{1cb} , y por lo tanto la regioquímica se regirá de acuerdo a la orientación del mecanismo.

3.2.5 Estereoquímica de las reacciones de eliminación E_2

En el proceso de eliminación E_2 existen dos conformaciones posibles para obtener la doble ligadura las cuales se denominan anti y syn^{23a} . Tomando como ejemplo la formación de ciclohexenos en donde se tiene una fuerte preferencia por la eliminación anti debido a que en el anillo una de las conformaciones más estable es la silla de tal manera que tanto el protón como el grupo saliente se ubican en las posiciones axiales del anillo, colocando los orbitales en una conformación anti-periplanar (esquema 15). En el caso de la eliminación syn se necesita una conformación de bote en donde tanto el protón como el grupo se encuentran en el mismo plano, en este caso la conformación de bote es menos estable debido a la repulsión entre los átomos del anillo.

En los sistemas abiertos no existe una predilección en los tipos de eliminación debido a que como las moléculas rotan con mayor facilidad se pueden obtener ambas conformaciones sin problema alguno. Al realizar un análisis mas completo del comportamiento de la estereoquímica se ha encontrado que de manera general la eliminación anti se prefiere en reacciones donde los sustratos presenten buenos grupos salientes y una base fuerte, mientras que los sustratos con malos grupos salientes y bases débiles, prefieren la eliminación syn .

Las eliminaciones syn se ven favorecidas principalmente cuando las bases empleadas en la abstracción del protón se encuentran junto con su par iónico, se emplean bases fuertes y se utilizan disolventes no disociantes (benceno por ejemplo). La importancia del par iónico en la estereoquímica se debe a que en el estado de transición el sustrato, la base y el catión logran establecer una conformación adecuada para la eliminación syn , al establecer un anillo de seis miembros en donde la base y su contra ión interactúan tanto con el protón como con el grupo saliente para formar la olefina. Otro factor importante que favorece este tipo de eliminaciones son los sustituyentes voluminosos en la posición β del sustrato.



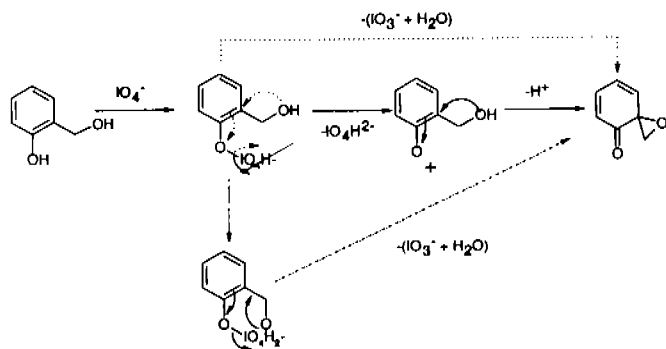
Esquema 15

3.3 Ciclohexa-2,4-dienonas

Desde hace varios años se han realizado una gran cantidad de investigaciones acerca de la formación, usos y características de los derivados de 2,4-ciclohexadienonas debido a que presentan una predilección por generar un sistema biciclo [2.2.2] el cual se emplea en una gran cantidad de reacciones, para formación de sistemas mas complejos como triquinanos o sistemas tricíclicos derivados de ciclopentanos. En este apartado se mostrará de que manera se obtienen las ciclohexadienonas, la reacción de formación de los dímeros, así como la manera en la cual se obtienen tanto los compuestos bicíclicos [2.2.2] y otros compuestos derivados de ciclohexadienonas que se encuentran reportados en la literatura.

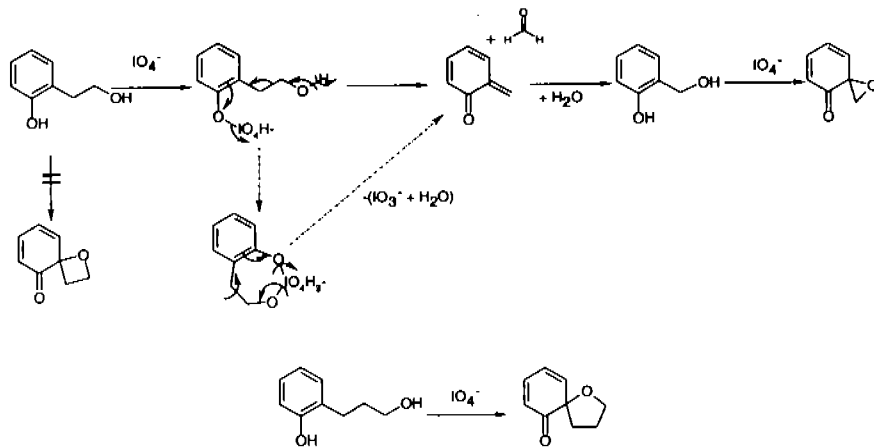
3.3.1 Formación de Ciclohexadienonas (CHDN)

El proceso de obtención de las ciclohexadienonas regularmente es a partir de compuestos fenólicos análogos al alcohol salicílico^{24a} que en presencia de un agente oxidante y un disolvente polar prótico forman un sistema de cetona bi-insaturada. Para obtener las CHDN se han empleado principalmente periodato de sodio, tetracetato de plomo o trinitrato de talio, mientras que los disolventes empleados son agua, etanol, metanol, mezclas de agua-etanol o agua-acetonitrilo. El mecanismo propuesto para la formación de los productos es a partir del alcohol salicílico, usando al periodato de sodio como agente oxidante, para esta reacción se pueden observar tres posibles rutas^{24a} (esquema 16). En el primer caso el oxígeno fenólico ataca al periodato, el cual a su vez abstrae al protón del fenol formando una especie $R-O-IO_4H$ el cual es un excelente grupo saliente que cuando el oxígeno no fenólico ataca al anillo aromático expulsando al IO_4H^2 y formando así el anillo de epóxido y el grupo carbonilo de la CHDN. En el segundo caso se forma un anillo de seis miembros entre los dos oxígenos de la molécula y el periodato, el cual mediante un mecanismo concertado forma el epóxido y la CHDN. Un mecanismo alternativo consiste en que, una vez unido el periodato al oxhidrilo fenólico, ocurra un ataque intramolecular y por desplazamiento de los electrones se forme la CHDN. En todos los casos el producto obtenido es la espiro-oxirano-ciclohexano-2,4-dienona (EOCHDN).



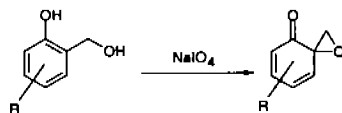
Esquema 16

En este caso la reacción de oxidación se aplica tanto al alcohol salicílico como a otros compuestos homólogos como es el caso del 2-(2-hidroxi-fenil)etanol y del 3-(2-hidroxi-fenil)propanol que en presencia del agente oxidante deberían formar las correspondientes CHDN's, la primera con un anillo de cuatro miembros que corresponde a un oxetano, y la segunda con un anillo de cinco miembros denominado oxolano. Sin embargo para el primer caso esto no ocurre ya que el anillo de cuatro miembros no aparece y en cambio se presenta de nuevo el EOCHDN, encontrando que en el proceso de oxidación hay una eliminación de un metileno (esquema 17). En el caso del 3-(2 hidroxi-fenil)propanol si se logró la reacción de oxidación sin problema alguno obteniéndose la CHDN con el anillo de cinco miembros de un oxolano.



Esquema 17

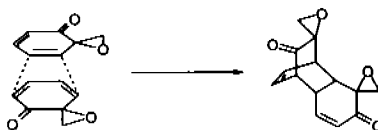
Para la formación de las CHDN's pueden obtenerse a partir de anillos fenólicos sustituidos^{24c} (esquema 18). Ejemplos de estos procesos pueden verse en los esquemas 21 y 22.



Esquema 18

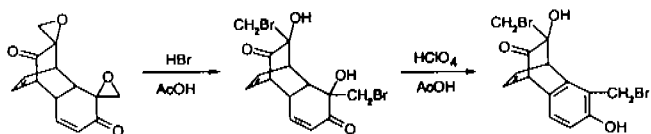
3.3.2 Reacciones Diels-Alder (D-A)

En la reacción de oxidación del alcohol salicílico con periodato de sodio la reacción no se detiene en el primer paso si no que ocurre una reacción Diels-Alder^{24a,b,c} de forma espontánea en donde el producto de oxidación se comporta como un dieno y como dienófilo generando un dímero (esquema 19). En la nueva molécula se encuentran tanto una cetona aislada, como una cetona α - β insaturada las cuales se diferencian perfectamente en infrarrojo con bandas en $1716\pm 7\text{ cm}^{-1}$ y $1677\pm 5\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, mientras que en el caso del ultravioleta se obtiene una señal a 240 nm característica para cetonas α , β -insaturadas este tipo de esqueleto. En estos procesos a pesar del impedimento estérico por parte de los anillos de oxirano todas las adiciones en la dimerización se realizan bajo la regla *endo*.



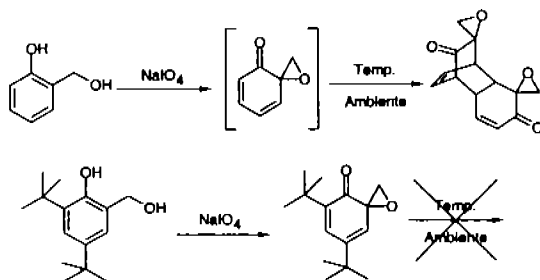
Esquema 19

En un principio la manera como se determinó la existencia de estos dímeros fue empleando la técnica de cristalografía de rayos X, cuando los anillos de epóxido se abrieron con el ácido bromhídrico y ácido acético generando la bromohidrina correspondiente, otra manera de corroborar los productos de dimerización fue con ácido perclórico y ácido acético transformando a la cetona α - β insaturada en un anillo aromático^{24a} (esquema 20).

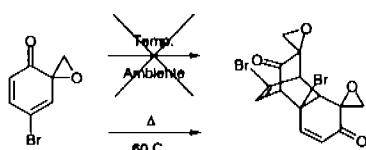


Esquema 20

El proceso de dimerización ocurre *in situ* en la reacción de oxidación aun a baja temperatura,^{24h,j,k,n}, sin embargo se encontró que los sustituyentes voluminosos en las posiciones 2 y 4 del anillo fenólico (esquema 21) generan un alto impedimento estérico entre los orbitales π , inhibiendo la reacción D-A. Cabe aclarar que estos sustituyentes solamente permiten el aislamiento de los EOCHDN a temperatura ambiente ya que si uno aumenta la temperatura aun y con todo el impedimento estérico la reacción de dimerización ocurre, por ejemplo la 7-bromo-1-oxaespiro[2,5]octa-5,7-dien-4-ona se dimeriza si se calienta hasta los 60 °C (esquema 22).



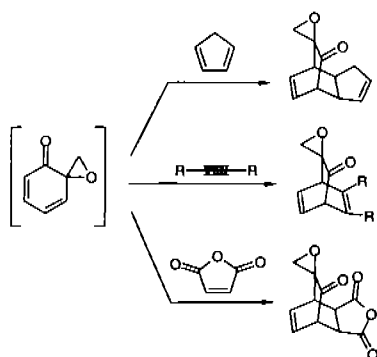
Esquema 21



Esquema 22

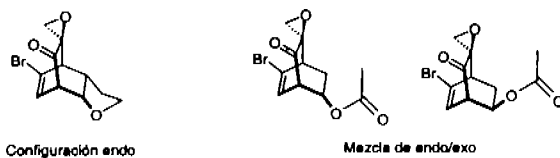
3.3.3 Reacciones de Ciclohexadienonas con diversos Dienófilos

Se ha mencionado en varias ocasiones que la reacción de oxidación de los compuestos fenólicos, similares al alcohol salicílico, genera las correspondientes ciclohexadienonas,^{24c,h,l,m} que a su vez reaccionan consigo mismas para generar como producto final un dímero; sin embargo, se pueden hacer modificaciones para la formación de otros biciclos.



Esquema 23

El proceso de dimerización se puede alterar agregando al medio de reacción diversos dienófilos. Por ejemplo agregando cinco equivalentes por cada equivalente de dienófilo se puede desplazar la reacción de dimerización por la formación de compuestos bicíclicos [2.2.2]²⁴ⁱ tal y como se muestra en el esquema 23. Algunos ejemplos de los dienófilos mas comúnmente usados son anhídrido maleico, ciclopentadieno o acetilendicarboxilato de dimetilo; para este caso dependiendo de cual sea el tipo de dienófilo^{24j} se puede favorecer un tipo de adición, tal es el caso de los dienófilos de enol-éteres o estrenos en donde la adición *endo* es la mas favorecida, mientras que para enol-ésteres la selectividad de la adición disminuye ya que se generan mezclas *endo/exo* (esquema 24).

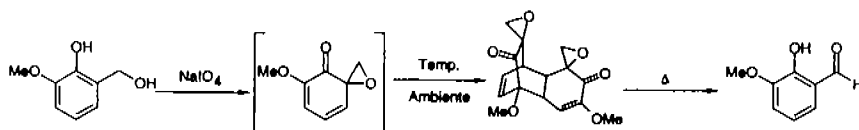


Esquema 24

3.3.4 Reacciones Retro-Diels-Alder

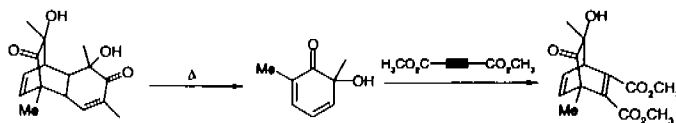
Tal y como se ha mencionado la reacción Diels-Alder es fundamental tanto para el proceso de dimerización, como para la formación de los aductos bicíclicos [2.2.2]^{24g}. De acuerdo con las reglas de conservación de la simetría orbital descritas por Woodward y Hoffmann,^{24o} se sabe que las reacciones pericíclicas pueden ocurrir en ambos sentidos de la reacción. Es en base a esto se puede pensar que los monómeros

pueden ser regenerados ya sea por una reacción fotoquímica o térmica, sin embargo, en ambos casos el resultado no fue el esperado (esquema 25).



Esquema 25

El proceso Retro-Diels-Alder térmico^{24c,h} consiste en calentar los compuestos y así regenerar el monómero; sin embargo, este proceso no se llevaba a cabo debido a que para algunos dímeros se favorece la apertura del anillo de oxirano para generar un aldehído con la consecuente regeneración del sistema aromático, por ejemplo si el dímero provenía del alcohol 3-metoxi-salicílico el producto final después del calentamiento es el 3-metoxi-salicilaldehído (esquema 25). Sin embargo se ha observado que los monómeros sí se pueden regenerar, aún y cuando no fueron aislados. Por ejemplo Becker y Ruge^{24e} describieron que cuando se calentaban los diversos dímeros en presencia de un exceso de acetilendicarboxilato de dimetilo, a una temperatura entre 70 y 160°C, obtuvieron los correspondientes bicyclos [2.2.2] (esquema 26). En otro trabajo realizado por Bates y colaboradores^{24h} se encontró que cuando el dímero de la 2,6-dimetil-6-hidroxiciclohexa-2,4-dienona al se calienta a 160°C, no solo se produce la reacción Retro-Diels-Alder si no que también ocurren dos condensaciones aldólicas y dos adiciones tipo Michael, generando un nuevo compuesto dimérico completamente diferente al inicial (esquema 27).

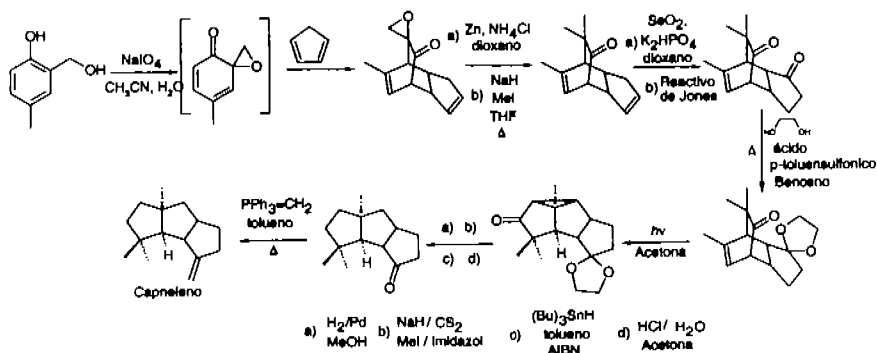


Esquema 26

En las reacciones fotoquímicas de los compuestos dimerizados se encontró que se llevan a cabo una reacción de transposición denominada oxadi- π -metano, lo que permitió llevar a cabo una síntesis rápida de esqueletos de triciclopentanos mejor conocidos como Triquinanos^{24c,d}, los cuales se generan diastereoselectivamente con una geometría *cis:anti:cis*. La reacción de transposición no solo se aplica a los dímeros sino también a los aductos bicyclo[2.2.2]octano (esquema 28).

3.3.5 Síntesis de Capneleno

Una síntesis novedosa hecha por Singh y colaboradores es la formación de (\pm)- $\Delta^9(12)$ -Capneleno²⁵, un sesquiterpeno con un esqueleto de triciclopentanoidal aislado del coral marino blando *Capnella imbricata*. Este compuesto presenta una arquitectura molecular muy importante debido a la disposición de los grupos metilos y la doble ligadura exocíclica. La importancia de este trabajo recae en que es un resumen excelente de los temas mencionados en el presente capítulo ya que emplea como materia prima al 5-metil-2-hidroximetil-fenol, realizan una reacción de oxidación con periodato de sodio, colocan *in situ* ciclopentadieno generando el biciclo [2.2.2]; después la apertura del anillo de oxirano vía metilación, seguido de una hidrogenación selectiva y una reacción de transposición oxadi- π -metano, la cual dio lugar a la obtención del sistema de triciclopentano. Ésto además de generar el esqueleto padre, permite controlar la estereoquímica de la molécula; los últimos pasos fueron la reducción completa de una cetona y la apertura controlada de un anillo de tres miembros (esquema 29).



Esquema 29

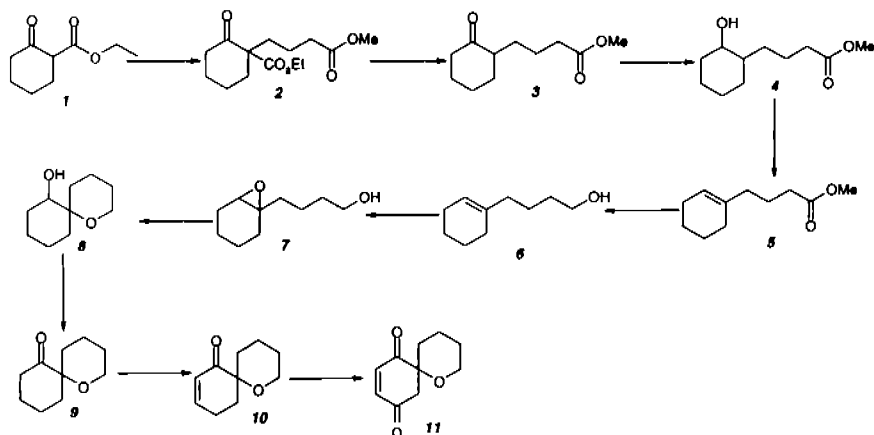
4 Ruta de síntesis

4.1 Planteamiento del problema

El uso desmedido de los compuestos agroquímicos en el control de hierbas y malezas ha causado modificaciones a los procesos metabólicos de las plantas, como medio de supervivencia a este constante ataque, por lo anterior es necesario el desarrollo de nuevos herbicidas más letales y precisos, sin embargo también más resistentes por lo que están afectando al hombre y al medio ambiente. En los últimos años una nueva serie de compuestos denominados bioherbicidas han tenido una mayor aceptación. Son compuestos de origen natural y presentan una actividad inhibitoria en el crecimiento de las hierbas sin afectar el medio ambiente. En el año de 1998 se publicó la identificación de un compuesto aislado de la planta de girasol denominado (-)-Heliespirona A, el cual es precisamente uno de esos nuevos bioherbicidas con actividad inhibitoria en el crecimiento de las hierbas. Macías¹⁶ y colaboradores demostraron que este compuesto es un sequitерpeno con una estructura novedosa de dos anillos de seis miembros unidos por un carbono espiro (esquema 6). Debido a que no existe una ruta de síntesis reportada hasta el momento, el presente trabajo plantea la primera ruta sintética del esqueleto padre.

4.2 Propuesta de síntesis

El primer paso en la investigación fue la búsqueda de algún método que nos ayudara en la obtención del esqueleto de la Heliespirona A, sin embargo debido a que no se encontró método alguno, se hizo una propuesta de síntesis. El método de trabajo que se planteó, parte de una cetona comercial *1* (esquema 30). Esta ruta de síntesis es un camino sencillo y práctico en donde las reacciones de reducción, adición, eliminación y epoxidación, se encuentran reportadas ampliamente en la literatura, todo esto con el objetivo de formar al 1-oxa-espiro-[5,5]-undec-8-en-7,10-diona, *11*.



Esquema 30

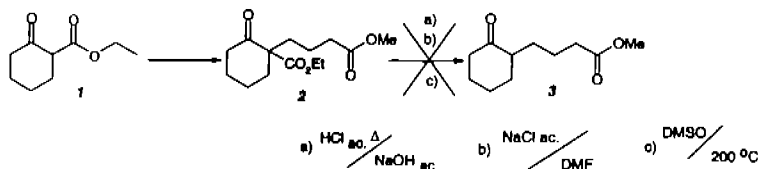
5 Resultados y Análisis

Los resultados se dividen en cuatro partes, la primera corresponde al desarrollo de los experimentos hechos para tratar de obtener al esqueleto de la Heliespirona; mientras las secciones dos, tres y cuatro mostrarán como se determinó la existencia de un compuesto completamente novedoso y que corresponde a un dímero derivado de la 1-oxa-espiro[5.5]undec-8,10-dien-7-ona, compuesto, 21.

5.1 Síntesis de los Intermedarios para la obtención del 1-oxa-espiro-[5,5]-undec-8-en-7,10-diona

La primera reacción que se realizó fue una reacción de alquilación de la 2-etoxicarbonil-ciclohexanona, **1** con 4-bromo-butirato de metilo en dimetilformamida seca usando NaH como base para obtener el compuesto **2** con un rendimiento del 82%, cuidando que cuando se adicione el compuesto bromado la temperatura de reacción no suba de 60°C ya que el rendimiento disminuye, la caracterización de **2** se hizo con resonancia de hidrógeno, infrarrojo y espectrometría de masas; tanto el caso de resonancia como de infrarrojo destacan los ésteres etílico y metílico en 4.21, 1.27 ppm para etilo y 2.56 ppm para el metilo, con infrarrojo 1739 cm⁻¹. Para el caso masas el ión molecular es de 271 umas. La siguiente reacción que se intento fue una

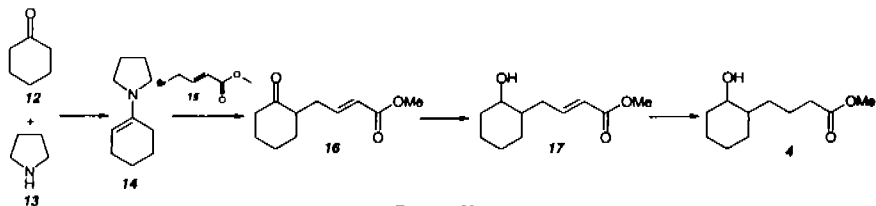
ctoxidecarbonilación para obtener **3**, la cual a pesar de varias pruebas no se logró llevar a cabo, los intentos de estas reacciones se pueden observar en el esquema 31. Debido a esta complicación se buscó una manera alternativa de obtener alguno de los intermediarios propuestos en el esquema 30 para poder continuar con la síntesis de **11**.



Esquema 31

La manera en como se resolvió el problema, fue sintetizando al compuesto **4** y para ello se empleó como primer paso la reacción entre ciclohexanona y pirrolidina seca para obtener el 1-pirrolidin-ciclohexeno²⁸ **14** con un rendimiento del 78%, el cual se destila y se hace reaccionar rápidamente con α -bromo-crotonato de metilo **15**, para obtener al 4-(2'-Oxo-ciclohexil)-but-2-enoato de metilo²⁹ **16** con un rendimiento de 64%, las señales que destacan en la caracterización son 6.2 y 5.85 ppm de la doble ligadura, con masas se tiene el ión molecular de 206 umas.

El siguiente paso para la obtención de **4** fue la reducción del grupo carbonilo de la ciclohexanona del compuesto **16** con borohidruro de sodio en metanol para obtener el correspondiente el 4-(2'-hidroxi-ciclohexil)-but-2-enoato de metilo **17** con un rendimiento de 93%, la señal importante en esta caracterización es la de 4.2 ppm que corresponde al protón del carbono base del alcohol, la señal del ión molecular es de 208 umas. La siguiente reacción fue la hidrogenación catalítica de la doble ligadura a presión ambiente, para esta reacción **4** se obtuvo con un rendimiento del 90%, lo antes mencionado se puede observar en el esquema (32).

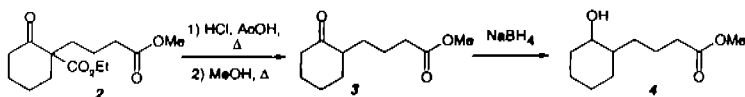


Esquema 32

Al principio de este capítulo se había mencionado que el compuesto **3** no se había logrado sintetizar, sin embargo buscando mas a fondo en la literatura se encontró

un trabajo de Rolf Huisgen y Pawallek³⁰ en donde se mostraba bajo que condiciones se lograba la saponificación y la esterificación para formar **3**; sin embargo, esto no fue tan sencillo ya que indicaban los reactivos a utilizar pero no indicaban con exactitud el tiempo de reflujo de la saponificación. En un primer experimento se agregaron los reactivos y se calentó a reflujo por una hora, monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina. Al término de esta hora toda la materia prima había desaparecido, por lo que para obtener a **3** se agregó metanol y se dejó a reflujo por un día; sin embargo, el resultado de los análisis de resonancia mostraron que la reacción no se había llevado a cabo, ya que se aisló de nuevo la materia prima con la única diferencia del éster etílico por el metílico. El experimento se repitió dejando el doble de tiempo, dando el mismo resultado, sin embargo en este caso se realizó un estudio empleando la técnica de cromatografía de gases-masas en donde se determinó que una pequeña porción de la materia prima si se lograba saponificar. Por lo que se llegó a la conclusión de que para completar la reacción se necesitaban de más tiempo de reflujo (48 horas), el rendimiento global de la reacción fue de 78%. Al observar el tiempo requerido para la saponificación nos da indicio de la estabilidad del compuesto, contraria a lo esperado en una decarbonilación que debería de haber procedido con rapidez. La caracterización se hizo con espectrometría de masas dando un ión molecular de 198 umas, en resonancia magnética solo se observa la señal de 3.66 ppm del éster metílico desapareciendo las señales del éster etílico.

Una vez obtenido **3** se hizo una reducción selectiva del grupo carbonilo con borohidruro de sodio en metanol para formar el alcohol **4** con un rendimiento del 98% (esquema 33). El análisis del compuesto nos permite observar en RMN una señal amplia en 3.89 ppm que corresponde al alcohol, la cual desaparece con agua deuterada. Con infrarrojo se tiene una adsorción simétrica y amplia en 3446cm^{-1} característica de los grupos OH, el ión molecular para masas es de 200 umas.



Esquema 33

Haciendo una pequeña revisión de lo hecho vemos que el esquema (30) sufrió una pequeña alteración al plantearse dos rutas de síntesis que convergen en **4**. Continuando con la síntesis, el alcohol **4** se hizo reaccionar con cloruro de

metansulfonilo en diclorometano y trietilamina para obtener el derivado metansulfonato. Posteriormente **18** se sometió a un proceso de eliminación para este caso se encontró dos formas de abstraer el protón una con la base diazobicliclononano (DBN) y la otra con dimetilsulfóxido para formar el 4-(ciclohex-1-enil)-butirato de metilo **5** con un rendimiento de 87.5 y 68% respectivamente (esquema 34). En ambos casos se obtuvo un buen rendimiento sin embargo para el primer caso en donde se utilizó DBN se obtuvieron la dos dobles ligaduras con una relación de 73:27 para la olefina mas sustituida contra la olefina menos sustituida. Ésto se pudo determinar mediante la integración de las señales de las dobles ligadura en resonancia magnética de hidrógeno. En el segundo caso donde se empleo al dimetilsulfóxido las condiciones fueron mas controladas ya que obtuvo una relación de dobles enlaces 96:4 (valor calculado de la integración de resonancia magnética, figura 1). Para esta última reacción la temperatura es muy dependiente de la relación de dobles enlaces, ya que se observó experimentalmente que si subía la temperatura por arriba de 55°C disminuía la proporción de la olefina mas sustituida.

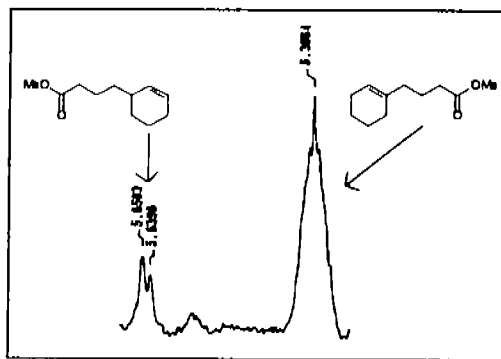
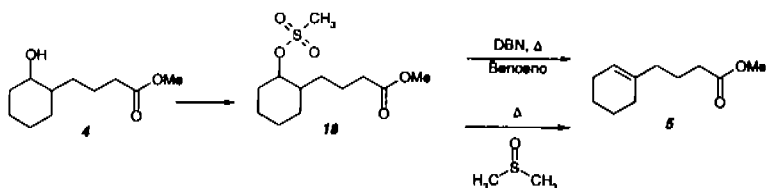
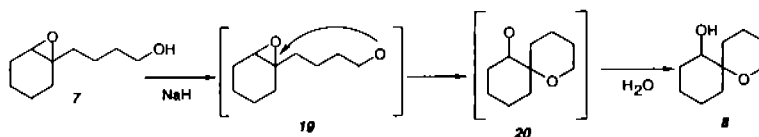


figura 1, El espectro completo se encuentra en el apéndice A1

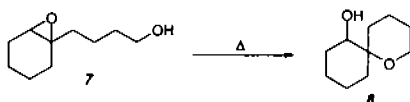
El paso siguiente fue la reducción del éster con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano como disolvente a 0 °C para obtener 4-(ciclohex-1-enil)-butan-1-ol **6** con 87.1% de rendimiento. En la caracterización destaca en infrarrojo la absorbancia del grupo OH en 3337cm^{-1} , en masas el ión molecular de 154 amas y las señales de 5.4 y 3.65 ppm., que son la primera de la doble ligadura y la segunda de metileno unido al alcohol.

Una vez formado **6** se hizo una reacción de epoxidación con ácido meta-cloropercbenzoico y bicarbonato de sodio en diclorometano, en esta reacción fue necesario agregar primero el bicarbonato para evitar la descomposición del 4-(7-oxabicyclo[4,1,0]hept-1-ilo)-butan-1-ol **7**, el rendimiento de la reacción fue del 93.5 %. En este caso la señal de 5.4 ppm desaparece indicando la formación del epóxido y la aparición de una nueva señal en 2.2 ppm del protón del oxirano, el ión molecular de este compuesto es de 170 amas que correspondería a **6** mas un oxígeno.

La siguiente reacción que fue la apertura del epóxido se planteaba como un paso determinante para la ruta de síntesis debido a que no se tenía ningún precedente en la literatura de cómo obtener espirobiciclos. De manera general en la literatura se muestran los procedimientos para la obtención de sistemas espiro son complejos ya sea debido a que requieren de compuestos quirales y/o sustratos muy complicados debido al elevado número de grupos funcionales, así como por la enorme cantidad de pasos que se necesitan para formar estos sustratos. Por lo que para esta síntesis primero se planteó un ataque intramolecular formando el alcoholóxido **19** con hidruro de sodio en dimetilformamida a 60°C por una hora, el rendimiento en esta reacción fue del 30% (esquema 41). La reacción se trató de mejorar destilando a presión reducida a **7**, sin sospechar que con solo este proceso se generaba el 1-oxa-espiro-[5,5]undecan-7-ol **8**, que es el compuesto que se deseaba obtener de acuerdo a la ruta de síntesis plantada, el rendimiento de esta reacción es de 67.5% (esquema 35).

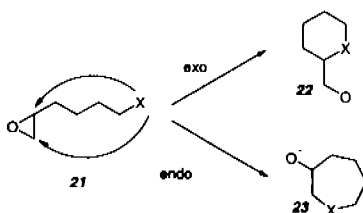


Esquema 35



Esquema 36

El análisis de resonancia de ^1H mostró que había ocurrido una reacción en la cual casualmente se había formado **8**, lo cual fue una sorpresa ya que no se esperaba esto. Es importante destacar que para esta reacción la apertura del anillo del intermediario **19** cumple perfectamente con la regla de Baldwin³², la cual predice que los anillos de tres miembros pueden sufrir un ataque intramolecular del tipo *endo* o *exo* (esquema 37), siendo favorecido el ataque *exo*, compuesto **22**.



Esquema 37

La información antes mencionada concuerda perfectamente con la apertura del epóxido que se dio de forma *exo* ya que de haberse llevado a cabo el ataque *endo* se habría obtenido un biciclo con un alcohol similar a **23**. En el espectro de hidrógeno solo aparece la señal del metileno del pirano, en cambio aparecen dos señales una a 3.69 ppm que corresponde al metileno de éter y otra a 3.5 ppm para el hidrógeno base del OH. Otra señal importante es la aparición del protón del OH en 2.9 ppm característica de alcoholes por su amplitud. En la figura 2 se pueden apreciar las principales señales de hidrógeno las cuales nos permitieron identificar a **8**, para estar seguros de la existencia de este compuesto se realizaron estudios de resonancia de carbono, infrarrojo y masas. En el caso de la espectrometría de masas se presenta un ión molecular de 170 umas que junto con los pesos de los fragmentos se corroboró la estructura de **8**. En infrarrojo se corroboró la presencia del grupo alcohol con la absorbancia de 3409 cm^{-1} . En carbono 13 las señales de 75.7 y 61.1 ppm indican la presencia de un alcohol cíclico y de un carbono unido a oxígeno en forma de éter. El único problema en esta identificación fue que no se observa la señal del carbono espiro, debido a que se encuentra debajo del triplete de cloroformo.

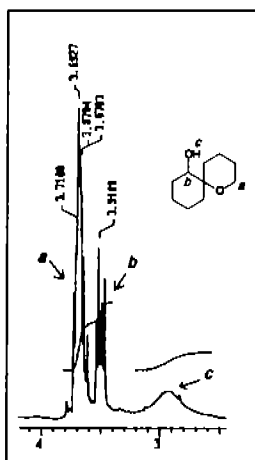


figura (2), apéndice A1

Este novedoso alcohol espiro-bicíclico se trató con clorocromato de piridinio³³ ya que es un oxidante suave; y no presentaron problemas de apertura del anillo de pirano a pesar de la cercanía con el alcohol que se oxida. Esta reacción se realizó controlando la temperatura para evitar la apertura del anillo, el 1-oxa-espiro-[5,5]undecan-7-ona **9** se obtuvo con un rendimiento del 78%. En este compuesto una vez más para no dejar lugar a dudas se hicieron los mismos experimentos espectroscópicos para determinar con exactitud la estructura. En el análisis de **8**, tal y como se había mencionado en carbono 13 no se observaba la señal del carbono espiro, sin embargo en el análisis de la cetona al verse modificado el ambiente del carbono espiro, la señal del carbono se desplazó a campo más débil permitiendo la observación de la señal en 80 ppm (figura 3).

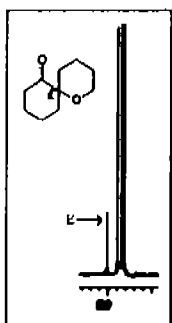


figura (3), apéndice A1

Para la formación de una doble ligadura y generar la cetona α - β insaturada se realizaron dos reacciones consecutivas, la primera fue una reacción de halogenación con bromo elemental y luego una deshidrobromación con bromuro de litio y carbonato de litio, generando el 1-oxa-espiro-[5,5]undec-8-en-7-ona **10**, la reacción tuvo un rendimiento global del 76%. Para el primer paso las mejores condiciones se encontraron en un trabajo desarrollado por Adams³⁴ y colaboradores en donde realizaban esta reacción sobre varios derivados de esteroides parecidos al sustrato **9**. En la reacción subsecuente las mejores condiciones correspondieron a un método en donde se utilizaba al carbonato de litio y bromuro de litio³⁵ en dimetilformamida a 95°C. La reacción permite formar la doble ligadura sin el riesgo de apertura del anillo de pirano, debido a que se tratan de sales inorgánicas que tienen tanto baja nucleofilicidad como basicidad. Precisamente esta baja nucleofilicidad es la que favorece la abstracción del protón y no la competencia por la apertura del heteroanillo, por lo que podemos obtener al compuesto **10** con un buen rendimiento. La cetona α , β insaturada obtenida en el laboratorio también fue sujeta a un extenso análisis espectroscópico, las señales clave en este caso fueron las de la doble ligadura, que de acuerdo a sus desplazamientos químicos y la absorción del grupo carbonilo en infrarrojo (1735 y 1682 cm^{-1}) nos indican la conjugación de un carbonilo con una doble ligadura (figura 4).

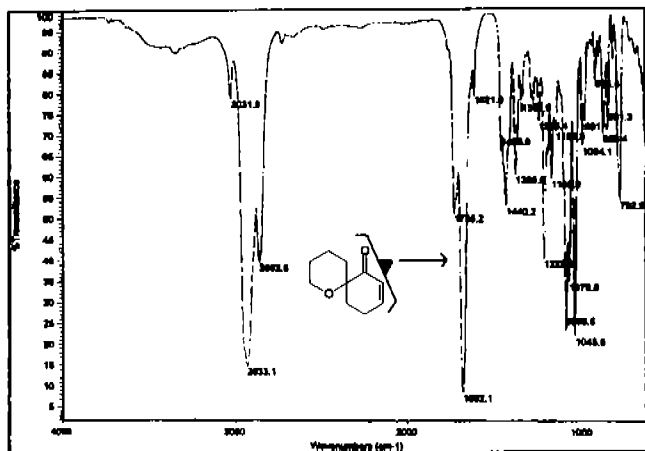
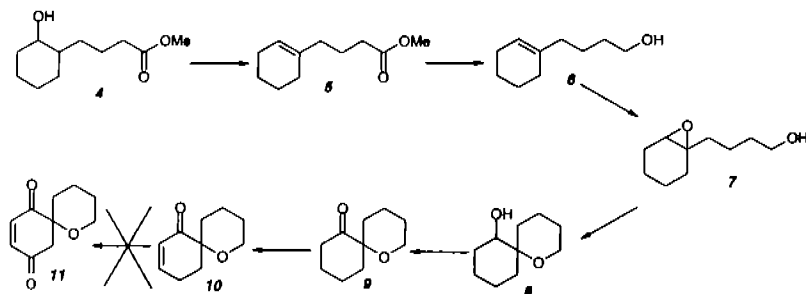


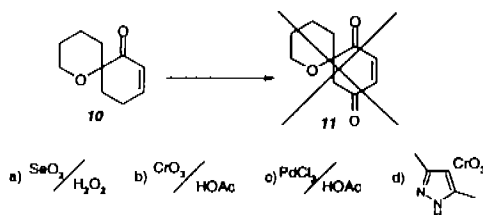
figura (4)

La siguiente reacción de acuerdo a lo que se tenía planeado en el esquema 30 era la inserción directa del oxígeno en el carbono alílico ya sea como grupo carbonilo o como grupo alcohol, sin embargo esto no ocurrió (esquema 38).



Esquema 38

En este punto se realizó una amplia revisión bibliográfica de los métodos que existen para realizar la oxidación y obtener la hemiquinona o en su defecto el alcohol alílico. Los métodos encontrados y que se emplearon en el laboratorio a excepción de uno que empleaba un catalizador de cloruro de rutenio, que no se pudo conseguir, se aplicaron sobre el compuesto **10** y en cada caso el resultado fue negativo, por ejemplo cuando se utilizaba dióxido de selenio y agua oxigenada la reacción no procedió cuando se realizaba a temperatura ambiente, aun con dióxido de selenio recién sublimado, mientras que al calentar la reacción lo que sucedió fue una descomposición total del producto. Esto mismo ocurrió con cada uno de los otros métodos empleados (tríóxido de cromo en ácido acético glacial, cloruro de paladio en medio ácido o un complejo de tríóxido de cromo con 3,5-dimetilpirazol), o no ocurría la reacción o se descomponían los productos (esquema 39).



Esquema 39

Ante esta nueva problemática lo que procedió fue una activación del metileno alílico por medio de una reacción de bromación con N-bromosuccinimida^{36a,b} catalizado

con peróxido de benzoilo y luz para obtener al 10-bromo-1-oxa-espiro-[5,5]undec-8-en-7-ona **24**, con un rendimiento del 59%. Uno de los análisis espectroscópicos claves para la identificación de **24** la espectrometría de masas en donde se observa la presencia del bromo debido a su característica isotópica (figura 5), mientras que en resonancia de protón mostraron la correcta bromación del carbono alílico gracias al desplazamiento de protón del mismo carbono (5.06 ppm) y a los desplazamientos de los protones tanto de la doble ligadura como los del CH₂ vecino. En ambos casos se pudieron comprobar los acoplamientos de los protones antes mencionados, 2Hz para el metileno de la doble ligadura y 5Hz para los protones del metileno. También en este caso se corroboró que el anillo de pirano no se abrió (figura 6).

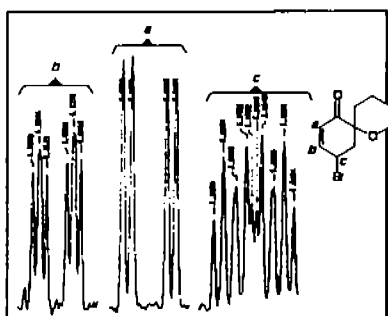


figura (6), apéndice A1

Una vez funcionalizado el carbono alílico la inserción del oxígeno fue muy sencilla ya que se colocó el compuesto bromado junto con acetato de sodio³⁷ para realizar una sustitución nucleofílica. Debido a que el acetato es un nucleófilo débil se adicionó un secuestrador de cationes (éter 18-corona-6), para mejorar su reactividad y sintetizar el acetato de 11-oxo-1-oxa-espiro-[5,5]undec-9-en-8-ilo **25**, se obtuvo con un rendimiento del 30%. En los análisis espectroscópicos las señales más importantes para el compuesto **25** son: la señal del metilo del acetato en 2.13 ppm, en masas la falta de las señales isotópicas del bromo y en ¹³C las señales de los dos carbonilos en 199 ppm para el de la cetona α, β insaturada, 170 ppm para el acetato y la señal del carbono espiro en 76 ppm (figura 7). La misma ocurre en infrarrojo destacando los dos grupos carbonilos en 1743 cm⁻¹ y 1692 cm⁻¹, esto se observa en la figura 8.

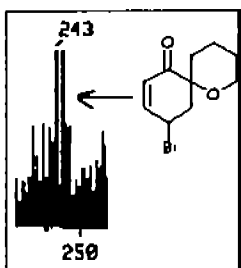


figura 5, Apéndice A1

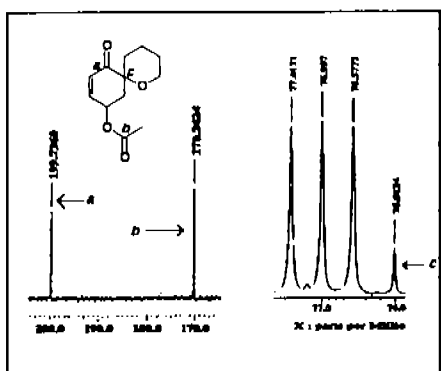


figura (7), Apéndice A1

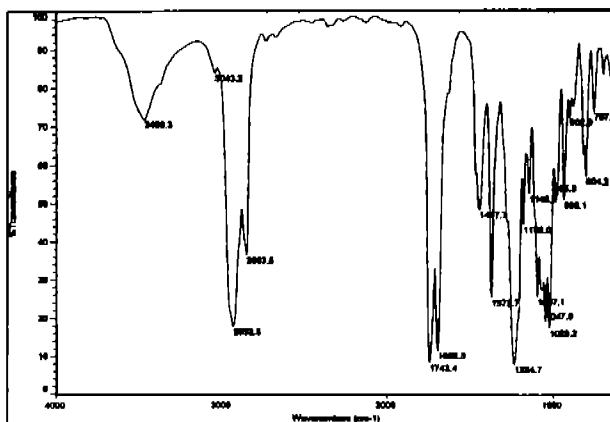
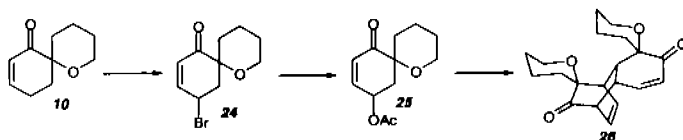


figura (8)

El último paso que se contemplaba para el proyecto era la hidrólisis del grupo acetilo para formar el alcohol y luego la cetona, sin embargo el resultado fue **26** un compuesto completamente diferente al esperado, (esquema 40).

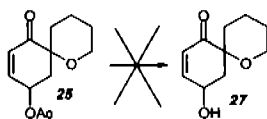


Esquema 40

La importancia de estos productos es muy grande sintéticamente hablando ya que como se observó los métodos de obtención de compuestos bicíclicos con un carbono espiro, son complejos o requieren de sustratos y reactivos muy complejos, en cambio la ruta realizada en este trabajo requiere solo de reacciones sencillas y la mayoría de los casos con muy buenos rendimientos. La ruta completa se puede observar en el anexo 1.

5.2 Formación de un nuevo compuesto

La reacción del compuesto 25 con carbonato de potasio tenía como objetivo la saponificación del grupo acetato para obtener un grupo hidroxilo (esquema 41). De acuerdo a la cromatografía en capa fina el compuesto 25 se transformó en un nuevo compuesto. Sin embargo el análisis de resonancia de ^1H , mostró que la señal correspondiente al grupo acetato había desaparecido, lo cual era lo esperado para la formación del alcohol 27. Pero al hacer un análisis más cuidadoso se encontró que estas señales en realidad no correspondían al compuesto 27. Ya que por un lado, aparecen cuatro señales de doble enlace y otras señales inesperadas en el intervalo de 4.3 a 3.7 ppm, las cuales no se esperaban, tal y como se observa en la figura 9. Esta información nos llevó a la conclusión de que se había formado un dímero. Para corroborar la estructura de este compuesto fue necesario realizar más análisis espectroscópicos.



Esquema 41

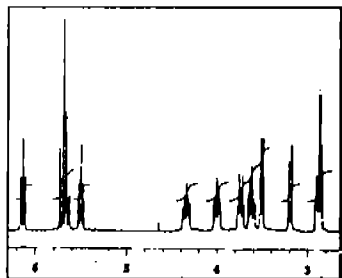


figura (9) En esta parte del espectro se observan el doble de señales de las que se hubieran esperado con la formación del compuesto 27

5.3 Evaluación Espectroscópica

5.3.1 Espectroscopía de Resonancia Magnética

Como ya se mencionó con la reacción de saponificación se pretendía la formación de un alcohol que nos permitiera obtener el esqueleto de la (-)-Heliespirona "A". Sin embargo, debido a que esta reacción se generó un compuesto de menor polaridad con respecto al compuesto 25, se descartó la posibilidad de haber obtenido 27. Para elucidar la estructura correcta se purificó cuidadosamente el compuesto por cromatografía en columna el cual una vez obtenido puro y en suficiente cantidad se hicieron los análisis de espectroscopía de resonancia magnética de hidrógeno, carbono 13, DEPT, COSY y HETCOR.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: El experimento de resonancia magnética nuclear de ^{13}C presentó dos grupos carbonilos en 209 y 201 ppm, y dos pares de señales que corresponden a dobles ligaduras, un par en 6.3 y 5.8 ppm en el espectro de RMN ^1H y otro en 6.2 y 5.9 ppm, el primero presenta una constante de acoplamiento de 10 Hz que fue asignado a los hidrógenos de la cetona α - β insaturada, mientras que la otra con un acoplamiento de 6 Hz a los protones de la doble ligadura aislada. Aparentemente los carbonos espiro se encuentran debajo de las señales de cloroformo pero aun así se observa una señal adicional en 75 ppm en ^{13}C . Las señales de 4.2, 4.0, 3.8 y 3.7 ppm en ^1H , también son dos pares de señales que corresponden a los dos hidrógenos de metilenos unidos a oxígeno del anillo de pirano; en el caso de ^{13}C las señales de 63.7 y 63.2 ppm pertenecen a estos mismos metilenos. Las señales más

difíciles de asignar fueron las del biciclo [2.2.2] debido a que una de las dos señales corresponde a dos protones y tres de los carbonos tienen desplazamientos muy similares, en el valor de 3.56 ppm en ^1H y 39.9 ppm en ^{13}C corresponde a un protón cabeza de puente alfa a la doble ligadura aislada y a uno de los anillos de pirano. La señal de 3.33 ppm corresponde a dos protones de diferentes carbonos uno de estos es el protón alílico de la cetona α - β insaturada (con señal de 39.1 ppm) y el otro protón es el que se encuentra α a otro anillo de pirano y al protón de 3.56 ppm. La última señal de 3.17 ppm en ^1H y 53 ppm en ^{13}C , fue más fácil de resolver ya que no presentaba tantas multiplicidades y corresponde al otro protón cabeza de puente, α a la doble ligadura y a uno de los grupos carbonilo. El resto de las señales debido a su complejidad no pudo ser asignado y solamente se planteó que corresponden a metilenos del anillo de pirano en un intervalo de 2.14 a 1.50 ppm en ^1H y en carbono 40 a 19 ppm. Cada una de las deducciones se comparó con los experimentos bidimensionales de COSY, HETCOR y los monodimensionales de ^{13}C y de ^1H . Para determinar si las señales corresponden a carbonos CH_2 o CH se utilizó el experimento DEPT.

Con estos experimentos se pudo determinar la posición de cada uno de los protones en la molécula, sin embargo faltaba indefinida la geometría espacial de los anillos de pirano por lo que esta determinación se realizó por medio de una resonancia doble de hidrógeno monodimensional y con el experimento COSY. Los resultados de estos dos análisis determinaron que los anillos de pirano se encuentran en posición relativa cis al triciclo [2.2.2]. Se logró determinar estas configuraciones mediante acoplamientos a larga distancia entre los protones de 3.5 y 3.3 ppm y los protones α al oxígeno dentro del anillo de pirano.

5.3.2 Espectroscopia de Infrarrojo, Masas y Ultravioleta

Las determinaciones de resonancia magnética nos permitieron resolver la estructura del compuesto, sin embargo, para corroborar esto fue necesario realizar otros análisis espectroscópicos. En el caso de infrarrojo destacan las señales de 1713 y 1693 cm^{-1} , las cuales corresponden a dos grupos carbonilo, una cetona aislada y otra cetona α - β insaturada respectivamente (figura 10). El ultravioleta presenta un pico máximo con $\lambda=256$ nm, cuyo valor coincide con el de la cetona α - β insaturada del compuesto 26 (figura 11). La espectrometría de masas reportó un ión molecular de 328 u.m.a.

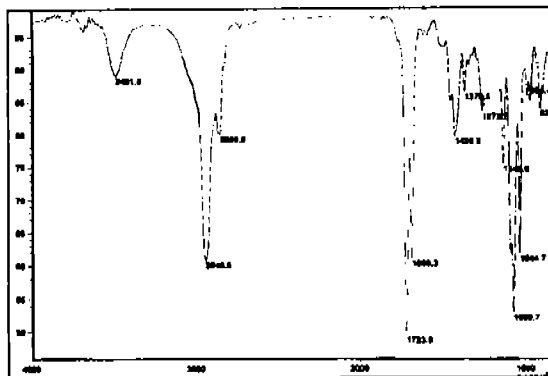


figura (10)

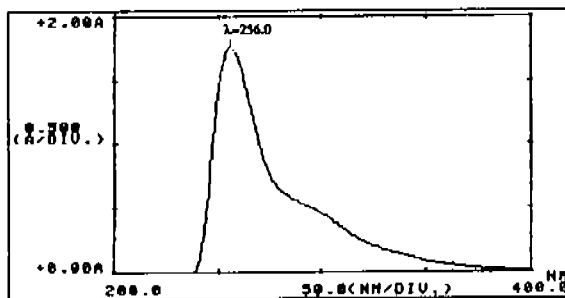
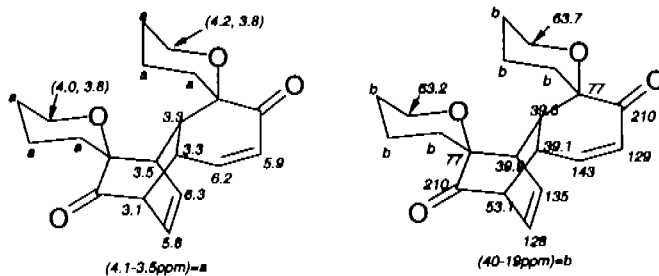


figura (11)

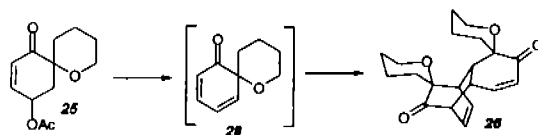
5.4 Resultado de la evaluación



Resultados de los espectros de ^{13}C e ^1H
Esquema 42

La evaluación conjunta de los análisis hechos para determinar la estructura del dímero se pueden ver resumidas en el esquema 42 en donde se presentan los desplazamientos tanto de hidrógeno como de carbono. Ya con la estructura definitiva

del compuesto elucidado se planteó que para haberlo obtenido fue necesario que haya ocurrido una reacción de eliminación para formar una 2,4-ciclohexanodienona **28**, como intermediario y luego una reacción Diels-Alder intermolecular (esquema 43). Ahora debido a que no existe nomenclatura para nombrar a este tipo de sistemas solamente lo nombraremos como espirotricyclodiendiona o ETDD.



Esquema 43

De acuerdo a los datos obtenidos se llegó a la conclusión de que el producto obtenido como **26** corresponde a un biciclo [2.2.2] ciclooctano, el cual de acuerdo a una propuesta de mecanística se debía de haber formado de una reacción de Diels-Alder intermolecular de la 1-oxa-espiro[5.5]undeca-8,10-dien-7-ona, el cual a su vez se debió de haber obtenido por una reacción de eliminación del grupo acetato del compuesto **25**.

Una vez expuesto lo que ocurrió en el seno de la reacción se hizo una revisión bibliográfica con la cual poder argumentar lo que le sucedió a nuestro compuesto **21**. Para fortuna de este trabajo no tan solo se encontraron ejemplos de la formación de ciclohexan-2,4-dienonas **29**, si no que además se encontró que de forma general este tipo de compuestos sufren una dimerización espontánea (reacción Diels-Alder intermolecular), la cual es diastereoselectiva con un acercamiento suprafacial de los orbitales y adición tipo *endo*; tal y como ocurrió en nuestra reacción. En este caso las diferencias que existen entre los ejemplos reportados y **26**; son por un lado la formación de **23** que se hace por un proceso de eliminación de un grupo acetato, mientras que para los ejemplos es la oxidación con periodato de sodio de compuestos análogos al alcohol salicílico.

En el caso de la salida del acetato de la molécula, es importante mencionar que en el caso de la eliminación se esperaba que el carbonato de potasio atacara el carbonilo del éster para dejar libre el oxígeno y así formar **27**, sin embargo lo que ocurrió fue la abstracción de un protón vecino que permitió la formación de la doble ligadura. Este doble enlace se vio favorecido gracias a que el acetato es un buen grupo saliente y a la formación de la α,γ -dienona que es un sistema un conjugado.

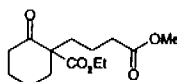
6. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este proyecto muestran una ruta de síntesis sencilla y en general con buenos rendimientos, y aun cuando no se logró formar el esqueleto padre de la (-)-Heliespirona "A," la ruta nos permite obtener compuestos no menos interesantes que la Heliespirona tales como **8**, **9**, **10**, **24** y **25** que son sistemas bicíclicos unidos por un carbono espiro con diferentes grupos funcionales, de los cuales no se tienen ejemplos de síntesis directa en la literatura. La formación del compuesto **26** tal y como se discutió en los resultados y análisis corresponde a dos reacciones; la primera una eliminación generando al 1-oxa-espiro[5.5]undeca-8,10-dien-7-ona, y la segunda una reacción Diels-Alder intramolecular, encontrando además que la formación de **26**, no es un ejemplo aislado, ya que se encuentran en la literatura una gran cantidad de estudios en donde las ciclohexadienonas reaccionan fácilmente para la formación de sistemas bicíclicos, los cuales pueden ser usados como materia prima para otros procesos y así obtener otros sistemas mas complejos.

7. Parte Experimental

Para cada una de las señales de resonancia magnética las multiplicidades se encuentran abreviadas y corresponden a:

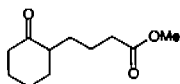
s	Singulete	d	Doblete	t	Triplete
c	Cuarteto	m	Multiplete	sm	Señal múltiple
sxd	Sextuplete dobleteado	sx	Sextuplete	sa	Señal amplia



2, 2-ETOXICARBONIL-2-(3'-METOXCARBONIL-PROPIl)CICLOHEXANONA.

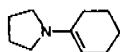
En un matraz de fondo redondo de tres bocas y equipado con un septum, un embudo de adición y un termómetro, se colocaron 200 mg. de hidruro de sodio (5mmol). Para eliminar el aceite mineral del hidruro, se hizo un lavado con hexano. Al matraz se agregaron 5 ml de dimetilformamida seca; todo el sistema bajo atmósfera de argón, después se agregó una disolución de 850 mg. de etoxicarbonilciclohexanona (5mmol.) en 5ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se dejó con agitación constante por espacio de 30 min. Al término de este tiempo se agregó 1.72 g. de 4-bromo-butirato de etilo (5.5mmol). La reacción se calentó por espacio de seis horas a 60 °C. El crudo de la reacción se vertió en 20 ml de agua y se extrajo el producto con una mezcla de éter-hexano (1:1) (3x20 ml); los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por destilación a presión reducida. El 2-etoxicarbonil-2-(3'-metoxicarbonil-propil)ciclohexanona puro destiló a 105 °C a 0.05 mmHg y la cantidad colectada fue 1.17 g. que corresponde a 82.6% de rendimiento

- ❖ IR (pelfcula): 2948, 2867, 1739, 1713, 1439, 1367, 1204, 1174, 1096, 1023.
- ❖ RMN (¹H): δ=4.21 (c, CH₂ J=7.1 Hz), δ =3.65 (s, CH₃), δ = 2.56 (m, CH J=2.12Hz) δ = 2.45 (m, CH₂ J=4.82), δ = 1.3-2.1 (sm, CH₂'s), δ =1.27 (t, CH₃ J=7.1)
- ❖ E. Masas: m/z= 271



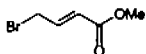
3, 2-(3'-METOXYCARBONIL-PROPIl)CICLOHEXANONA. En un matraz de fondo redondo, equipado con un refrigerante, se colocaron 1.655 g. de 2-etoxicarbonil-2-(3-metoxicarbonil-propil)ciclohexanona (5.8mmol). Seguido de la adición de 1.5 ml de ácido acético y 1.5 ml de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 horas y al finalizar el tiempo indicado, se agregaron 15 ml de metanol, y se continuó el reflujo por 24 horas más. El crudo de la reacción se vertió en 20 ml de diclorometano, se lavó con agua (3x20 ml); la solución orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La 2-(3'-metoxicarbonil-propil)ciclohexanona se purificó por destilación a presión reducida. El producto puro destiló a 80-90 °C y a una presión de 0.1-0.05 mmHg, la cantidad colectada fue de 0.895 g. que corresponde a 78.0 % de rendimiento.

- ❖ IR (película): 2936, 2861, 1738, 1709, 1436, 1448, 1367, 1247, 1197, 1161, 1130.
- ❖ RMN (¹H): δ=3.66 (s, CH₃), δ = 2.5-1.1 (sm, CH₂'s)
- ❖ E. Masas: m/z= 198



14, 1-PIRROLIDIN-CICLOHEXENO. En un matraz de fondo redondo equipado con una trampa Dean-Stark, un refrigerante y una trampa con drierita, se colocaron 9.8 g. de ciclohexanona recién destilada (0.1mol), 9 g. de pirrolidina (0.12 mol) y 80 ml de benceno seco. La reacción se calentó a reflujo por dos horas. La mezcla de agua benceno que se generó en la reacción se separó por la trampa y el crudo se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación a 105-110°C con una presión de 12 mmHg. La cantidad colectada de 1-pirrolidin-ciclohexeno fue 11.9098 g, 78% de rendimiento.

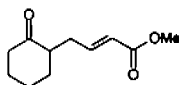
- ❖ RMN (¹H): δ=4.92 (s, CH), δ =3.0 (s, CH₂'s), δ=2.157 (d, CH₂'s) δ=1.843 (s, CH₂'s) δ=1.692 (t, CH₂'s)
- ❖ E. Masas: m/z= 151



15, 4-BROMO-CROTONATO DE METILO. En un matraz de fondo redondo equipado con un refrigerante y una trampa de drierita, se colocaron 59.64 g. de crotonato de metilo (0.5964 mol), 112.12 g. de N-bromosuccinimida (0.5964mol) y 2.357 g. de dibenzoilperóxido (9.7 mmol) en 200 mL de tetracloruro de carbono seco. La reacción se calentó a reflujo por 6 horas. La succinimida que se genera en el seno de la reacción se retira por filtración y el líquido filtrado se concentró al vacío. El producto se destiló a 110 °C a una presión de 15 mmHg. La cantidad de 4-bromo-crotonato de metilo fue de 74.72g. lo que corresponde a un 70% de rendimiento

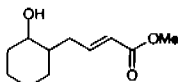
❖ RMN (¹H): δ=7.01 (td, CH, J=15.3, J=7.36), δ= 6.03 (dt, CH J=15.3, J=1.5), δ=4.00 (dd, CH₂ J=7.38, J=1.26) δ=3.75 (s, CH₃)

❖ E. Masas: m/z= 179



16, 2-(3'-METOXCARBONIL-PROP-2-EN-IL)CICLOHEXANONA. En un matraz de fondo redondo equipado con un septum, una trampa con drierita y un tapón esmerilado, se colocaron 11.73 g. de 1'-pirrolidin-1-ciclohexeno (77.8 mmol), en 80 ml de benceno seco. Con agitación constante y bajo atmósfera de argón se agregaron lentamente 20.88 g. de 4-bromo-crotonato de metilo (116.5 mmol). La temperatura de reacción se eleva espontáneamente a 50°C al poco tiempo de adicionar el derivado bromado. La mezcla de reacción se deja por una hora con agitación constante. Una vez terminada la reacción la mezcla resultante se vertió en 50 ml y se agitó durante media hora. El compuesto se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml), los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron al vacío. El compuesto se purificó por destilación a 110-115 °C, a una presión de 0.05mmHg. El 2-(3'-metoxycarbonyl-prop-2-en-yl)ciclohexanona colectada fue 9.759 g. lo que corresponde a un rendimiento de 64 %

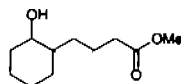
- ❖ IR (película): 2935, 2862, 1713, 1654, 1448, 1163, 1044, 985.
- ❖ RMN (¹H): δ=6.2 (cd, CH J=8.1 Hz), δ =5.85 (dt, CH J=15.6 y 1.5 Hz), δ =4.15 (s, CH₃) δ = 2.60 (td, CH J=14.5 y 7.4), δ = 2.3 (sm, CH₂), δ = 2.1 (sm, CH₂), δ = 1.93-1.36 (sm, CH₂'s)
- ❖ E. Masas: m/z= 206



17, 2-(3'-METOXYCARBONIL-PROP-2-EN-1-IL)CICLOHEXANOL

En un matraz de fondo redondo se colocaron 10.39 g. del compuesto *16* (52.47 mmol), disuelto en 100 ml de metanol, a la disolución se le agregaron lentamente 2.392 g. de borohidruro de sodio (64.96 mmol) cuidando que la temperatura no subiera a más de 25 °C. La reacción se dejó agitando por 2 horas. El crudo se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml); los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto obtenido se purificó por destilación, a 94 °C con una presión de 0.05 mmHg. La cantidad colectada del compuesto *17* fue de 9.66 gramos lo que corresponde a un rendimiento de 93%

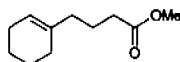
- ❖ IR (película): 3446, 2981, 2930, 2856, 1720, 1652, 1448, 1369 1307 1209 1165, 1045, 982.
- ❖ RMN (¹H): δ=6.9 (sm, CH), δ =5.84 (dc, CH J=15.8 y 1.4 Hz), δ =4.2 (s, CH₃), δ = 3.87 (t, CH J=2.42), δ = 3.25 (sx, CH J=4.76), δ = 2.65 y 2.30 (sm y sxd, CH₂ J=3.68, 1.5 y 7.12, 1.7 Hz), δ = 2.15-1.6 (sm, CH₂), δ = 1.8-1.3 (sm, CH₂'s)
- ❖ E. Masas: m/z= 208



4, 4-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-BUTIRATO DE METILO. Procedimiento A: En un matraz de fondo redondo, equipado con una trampa de drierita, se colocaron 5.5243 g. de 2-(3-metoxicarbonil-propil)ciclohexanona, **3** (27.8 mmol) en 30 ml de metanol. A la disolución con agitación constante se agregaron lentamente y a temperatura ambiente, 1.26g de borohidruro de sodio (33.36mmol, 1.2 equ.). Una vez terminada la adición del reductor, se dejó agitando la reacción por dos horas. El crudo de la reacción se vertió en 20 ml de diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua (3x20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El 4-(2-hidroxi-ciclohexil)-butirato de metilo **4**, se purificó por destilación a presión reducida, destilando **4** a 104-110 °C, a una presión de 0.15 mmHg, colectando 5.5178 g lo que corresponde a 98% de rendimiento.

4, 4-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-BUTIRATO DE METILO. Procedimiento B: En un matraz para hidrogenación se colocaron 9.5 g. del compuesto **17** (47.9 mmol) disueltos en 50 ml de metanol, enseguida se agregaron 0.95 g. de paladio sobre carbono (10%p/p), La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a presión ambiente. Una vez terminada la reacción se filtró el producto sobre celita, y el filtrado se concentró al vacío. El producto se destiló al vacío a una presión de 0.13 mmHg, destilando a 104-110°C. La cantidad de producto **4** colectado fue de 8.63 g, con 90% rendimiento

- ❖ IR (película): 3436, 2929, 2856, 1739, 1440, 1361, 1203, 1162, 1114, 1066, 977.
- ❖ RMN (¹H): δ=3.89 (sa, CH J=2.38 Hz), δ =3.66 (s, CH₃), δ = 3.22 (sx, CH J=4.5) δ = 2.31 (t, CH₂ J=7.28), δ = 2.0-1.1 (sm, CH₂'s)
- ❖ E. Masas: m/z= 200

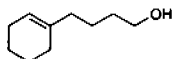


5, 4-(CICLOHEX-1-ENIL)-BUTIRATO DE METILO. Procedimiento A: En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un septum, un embudo de adición y un termómetro, se colocaron 1 g. de 4-(2-hidroxi-ciclohexil)-butirato de metilo, **4** (5.02mmol) disueltos en 10 ml de diclorometano seco; todo el sistema se colocó bajo atmósfera de argón, con agitación constante y con un baño de benceno-hielo seco se

enfrió a 0 °C. A la disolución se agregaron 0.761 g. de trietilamina (1.5 equiv. 7.53 mmol) y 0.8592g. de cloruro de metansulfonilo (1.5 equiv. 7.53 mmol) lentamente. Una vez terminada la adición se retiró el baño frío y se dejó subir la temperatura a 25°C. Media hora después el crudo de la reacción fue lavado con agua destilada (3x20 ml), La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto obtenido se colocó en un nuevo matraz de fondo redondo equipado con un refrigerante y se agregaron 30 ml de benceno seco y 6.22 g. de diazabiclononano, DBN (50.2 mmol, 10 equiv.), calentando a reflujo por 24 horas. El crudo se vertió en 20 ml de diclorometano, se lavó con una solución ácida (HCl al 10%) y por último con agua destilada (2x20 mL). El 4-(ciclohex-1-enil)-butirato de metilo 5, se purificó por destilación a presión reducida en un intervalo de 92-100 °C y a una presión de 0.85 mmHg, la cantidad colectada de 5 fue de 0.8 g. que corresponde a 87.5% de rendimiento.

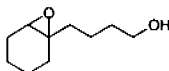
5, 4-(CICLOHEX-1-ENIL)-BUTIRATO DE METILO. Procedimiento B: En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un septum, un embudo de adición y un termómetro, se colocaron 10.38 g. de 4-(2-hidroxi-ciclohexil)-butirato de metilo (51.9mmol), en 50 ml de diclorometano seco; todo el sistema se colocó bajo atmósfera de argón, y se enfrió a 0 °C con un baño de benceno-hielo seco; enseguida se agregaron 6.81 g. de trietilamina (1.3 equiv. 67.5 mmol) y 7.69g. de cloruro de metansulfonilo (1.3 equiv. 67.5 mmol). Se retiró el baño frío y se dejó agitando la reacción por espacio de 30 minutos a temperatura ambiente. El crudo de la reacción fue lavado con agua destilada (3x50 ml), La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto obtenido se colocó en un nuevo matraz de fondo redondo junto con 100 mL de dimetilsulfóxido seco a una temperatura de 55 °C en baño de aceite, con agitación constante por 24 horas. Cuando la reacción terminó se vertió en un embudo de separación y se agregaron 20 mL de agua, el compuesto se extrajo con una mezcla de hexano éter (1:1) (3x20ml), las fracciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto 5 se purificó por destilación a 60 °C con una presión de 0.20 mmHg, la cantidad colectada fue de 6.38 g. que corresponde a 68% de rendimiento.

- ❖ IR (película): 2931, 2857, 1740, 1439, 1362, 1249, 1201, 1163.
- ❖ RMN (^1H): $\delta=5.39$ (sa, CH , $J=1.38$ Hz), $\delta=3.66$ (s, CH_2), $\delta=2.27$ (t, CH_2 , $J=7.6$), $\delta=1.95$ (td, CH_2 , $J_1=5.72$, $J_2=1.22$), $\delta=1.8-1.4$ (sm, CH_2 's)
- ❖ E. Masas: $m/z=182$



6, 4-(CICLOHEX-1-ENIL)-BUTAN-1-OL. En un matraz de fondo redondo equipado con un embudo de adición y un septum, se colocaron bajo una atmósfera de argón 60 mg. de hidruro de litio y aluminio (1.43mmol, 1.1 equiv.) en 5 ml de tetrahidrofurano seco (THF). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con un baño de hielo seco-benceno y a través del embudo se adicionaron 250 mg. de 4-(ciclohex-1-enil)-butirato de metilo (1.3mmol) disueltos en 10 ml de THF anhidro, cuidando de no dejar subir la temperatura. Al final de la adición se retiró el baño frío, con agitación constante durante 60 minutos a temperatura ambiente. Al final de la reacción el hidruro que no reaccionó se eliminó con 5 ml de metanol. Se agregaron 20 ml de agua; las sales de litio y aluminio que se formaron se eliminaron empleando un filtro de celita, y el compuesto se extrajo con cloruro de metileno (3x20 ml). Las fracciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El 4-(ciclohex-1-enil)-butan-1-ol se purificó por destilación a presión reducida, a 72°C y a una presión de 0.1 mmHg, la cantidad colectada fue de 173 mg. que corresponde a 81.7% de rendimiento.

- ❖ IR (película): 3337, 2929, 2855, 1447, 1269, 1132, 1064.
- ❖ RMN (^1H): $\delta=5.40$ (sa, CH_2), $\delta=3.65$ (t, CH_2 , $J=6.5$), $\delta=2.1-1.2$ (sm, CH_2 's)
- ❖ E. Masas: $m/z=154$



7, 4-(7-OXA-BICICLO[4.1.0]HEPT-1-ILO)-BUTANO-1-OL. En un matraz de fondo redondo equipado con una trampa de drierita, se colocaron 129 mg. de 4-(ciclohex-1-enil)-butan-1-ol (0.83mmol) en 8 ml de cloruro de metileno seco. A la disolución se le agregaron 80 mg. de bicarbonato de sodio (0.95mmol, 1.1 equiv.) y 158 mg. de ácido

m-cloroperbenzoico (0.95mmol, 1.1 equiv.), agitando constantemente durante una hora. El crudo se lavó con agua destilada (3x15 ml) para eliminar las sales, el extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La cantidad obtenida del compuesto 7 es de 31 mg, con rendimiento de 93.5%.

- ❖ IR (película): 3386, 2934, 2860, 1720, 1446, 1086, 1073.
- ❖ RMN (¹H): δ=3.65 (t, CH₂, J= 6.42), δ=2.2 (sm, CH₂), δ= 2.0-1.2 (sm, CH₂'s)
- ❖ E. Masas: m/z= 170



8, 1-OXA-ESPIRO-[5.5]UNDECAN-7-OL. En un sistema de microdestilación se colocaron 1.2 g de 4-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-1-ilo)-butano-1-ol (6.89mmol), el cual destiló a 94°C a una presión de 0.8 mmHg. La cantidad obtenida del compuesto 8 es de 0.809g lo que corresponde a un rendimiento del 67.5%. Los análisis de resonancia magnética de protón y de carbono reflejaron de acuerdo a los desplazamientos de las señales que el anillo de oxirano desapareció y en cambio se observaron señales base de OH y éter, de los datos observados además por infrarrojo y espectrometría de masas se dedujo que la estructura del nuevo compuesto es el 1-oxa-espiro-[5.5]undecan-7-ol.

- ❖ IR (película): 3409, 2929, 2859, 1450, 1087, 1047, 771.
- ❖ RMN (¹H): δ=3.69 (sm, CH₂-O J= 4.0, 2.86 y 1.62), δ=3.50 (sm, CH-OH J=13.84, 9.82, 5.78, 4.04), δ= 3.92 (sa, OH), δ=2.17 (td, J=6.6 y 6.0), δ=1.9-1.1 (sm, CH₂'s)
- ❖ RMN (¹³C): δ=75.77, δ=61.15, δ=28.72, δ=28.63, δ=26.10, δ=24.17, δ=23.10, δ=22.12, δ=18.44.
- ❖ E. Masas: m/z= 170



9, 1-OXA-ESPIRO-[5.5]-UNDECAN-7-ONA. En un matraz de fondo redondo equipado con un tubo con drierita, se colocaron 5.5243 g. de 1-oxa-espiro-[5.5]undecan-7-ol (27.8mmol) en 20 ml de diclorometano seco. A la disolución se agregaron 1.26g de

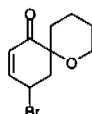
clorocromato de piridinio, (33.36mmol, 1.2 equi.), agitando a temperatura ambiente durante una hora y media. El crudo de la reacción se concentró al vacío y una vez obtenido el residuo, éste se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente hexano acetato de etilo (95:5); la cantidad de 1-oxa-espiro-[5.5]-undecan-7-ona obtenido fue de 4.2582g. lo que corresponde a un rendimiento del 78%.

- ❖ IR (película): 2943, 2862, 1718, 1438, 1083, 1048, 996.
- ❖ RMN (¹H): Las señales de $\delta=3.84$ y 2.20 son hidrógenos del mismo carbono (dt, CH₂, J= 11.56, 5.26), también son señales que corresponden al mismo carbono $\delta=3.37$ y 2.82 (td, CH₂, J=11.88, 5.58), $\delta=2.1-1.8$ (sm, CH₂'s) $\delta=1.7-1.4$ (sm, CH₂'s) $\delta=1.3-1.1$ (sm, CH₂'s)
- ❖ RMN (¹³C): $\delta=215.25$, $\delta=80.23$, $\delta=64.62$, $\delta=41.51$ $\delta=39.07$ $\delta=30.80$, $\delta=29.08$, $\delta=25.64$, $\delta=20.35$, $\delta=19.63$
- ❖ E. Masas: m/z= 168



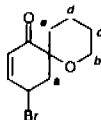
10, 1-OXA-ESPIRO[5.5]UNDEC-8-EN-7-ONA. En un matraz de fondo redondo se colocaron 0.499 g. de 1-oxa-espiro-[5.5]-undecan-7-ona (2.97 mmol) disueltos en 10 mL de ácido acético glacial, a la disolución se agregaron 0.617 g de bromo elemental (3.86 mmol.) gota a gota para evitar que subiera la temperatura a mas de 25°C, una vez agregado el bromo, la reacción se agitó por dos horas a temperatura ambiente. Después de las dos horas el crudo se vertió en hielo agua extrayendo el producto con diclorometano (3x20 ml), los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentro al vacío. El residuo obtenido se colocó en un nuevo matraz de fondo redondo compuesto con 20 ml de dimetilformamida, 1.32 g. de carbonato de litio (17.8 mmol) y 1.54 g. de bromuro de litio (17.8 mmol). La disolución se calentó a 95 °C en un baño de aceite por siete horas con agitación constante. El producto obtenido se vertió en hielo de agua y se extrajo con una mezcla éter-hexano (1:1) (3x30 ml), las fracciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto aislado se purificó por cromatografía en columna. La cantidad colectada de 1-oxa-espiro[5.5]undec-8-en-7-ona fue de 0.380 g. con rendimiento de 76%.

- ❖ IR (película): 3031, 2933, 2862, 1735, 1682, 1440, 1222, 1095, 1045, 792.
- ❖ RMN (^1H): $\delta=6.83$ (dt, CH J= 10.12, 3.8), $\delta=5.91$ (dt, CH J=10.1, 2.04), $\delta=3.81$ (CH_2 J=11.82, 9.86 y 4.74), la señal de los hidrógenos del carbono alílico se desdoblan en señales múltiples $\delta=2.54$ y 2.40 (sm, CH_2 's) $\delta=2.1$ -1.1 (sm, CH_2 's)
- ❖ RMN (^{13}C): $\delta=200.06$, $\delta=140.61$, $\delta=127.93$, $\delta=63.72$, $\delta=33.80$, $\delta=30.16$, $\delta=29.65$, $\delta=25.57$, $\delta=23.79$, $\delta=19.28$
- ❖ E. Masas: m/z= 166

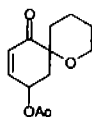


20, 10-BROMO-1-OXA-ESPIRO[5.5]UNDEC-8-EN-7-ONA. En un matraz de fondo redondo equipado con un refrigerante, se colocaron 150 mg. de 1-oxa-espiro[5.5]undec-8-en-7-ona (0.9 mmol.), 176 mg. de n-bromosuccinimida (1.1 mmol) y 20 mg de peróxido de dibenzoilo (0.09 mmol) en 15 mL de tetracloruro de carbono. A la mezcla de reacción se le incide luz con un foco de 1000 w. por media hora. La succinimida que se genera en el seno de la reacción se retira por filtración y el líquido filtrado se concentró al vacío, el producto formado se purificó por cromatografía en columna, la cantidad colectada de 10-bromo-1-oxa-espiro[5.5]undec-8-en-7-ona fue de 130 mg. lo que corresponde a un rendimiento de 59%.

- ❖ IR (película): 3354, 2934, 2863, 1735, 1691, 1468, 1217, 1092, 1043, 824.
- ❖ RMN (^1H): $\delta=6.89$ (dt, CH J=10.14, 1.92, 0.57), $\delta=5.84$ (dt, CH J=10.17, 1.92), $\delta=5.06$ (dt CH alílico, J=8.92, protón axial J=5.22 y 2.19, protón ecuatorial J= 5.49 y 2.49), $\delta=3.73$ y 3.46 (b, protón axial dt $J_{gem}=11.52$, J= 4.41 y J=1.38; protón ecuatorial sm $J_{gem}= 12.6$, J=5.49 J= 6.6 y J=1.38), $\delta=2.90$ y 2.36 (a, protón axial, ddd, J=14.31, J=5.52 Y J= 1.65; protón ecuatorial, dd, J= 14.31, J=9.09), $\delta=2.01$ y 1.36 (sm, d) $\delta=1.64$ (sm, e), $\delta=1.55$ (sm, c).

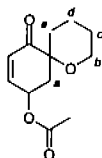


- ❖ RMN (^{13}C): $\delta=197.34$, $\delta=148.17$, $\delta=127.05$, $\delta=76.13$, $\delta=64.25$, $\delta=46.47$, $\delta=42.08$, $\delta=30.43$, $\delta=25.33$, $\delta=19.16$.
- ❖ E. Masas: $m/z= 243$

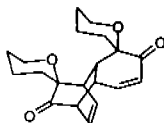


25, 11-ACETATO DE 1-OXA-ESPIRO[5.5]UNDEC-9-EN-8-ILO. En un matraz de fondo redondo equipado con una trampa de drierita se colocaron 194 mg. de 10-bromo-1-oxa-espiro[5.5]undec-8-en-7-ona (0.79 mmol.), 779 mg de acetato de potasio (7.9 mmol) y 0.194 mg de éter 18-corona-6 (1%p/p) en 30 mL de dimetilformamida seca bajo una atmósfera de argón, a cinco grados y con agitación constante por 72 horas. El crudo de la reacción se vertió en 30 g. de hielo y se extrajo con una mezcla 1:1 de éter-hexano (3 x 30 ml), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía en columna, la cantidad colectada de 11- acetato de 1-oxa-espiro[5.5]undec-9-en-8-ilo fue de 54 mg. lo que corresponde a un rendimiento de 30%.

- ❖ IR (pélfcula): 3466, 3043, 2932, 2853, 1743, 1692, 1447, 1372, 1234, 1047, 1023, 936, 804.
- ❖ RMN (^1H): $\delta=6.75$ (dt, CH $J=10.26$, 2.07), $\delta=6.01$ (dd, CH $J=10.26$, 2.34), $\delta=5.59$ (dt CH alílico, $J=9.96$, protón axial $J=5.55$ y 2.34, protón ecuatorial $J=5.55$ y 2.34), $\delta= 4.23$ y 3.73 (b señales múltiples) $\delta=2.72$ y 2.03 (a, protón axial, ddd, $J=12.6$, $J=5.58$ y $J= 1.77$; protón ecuatorial, dd, $J= 12.33$, $J=9.99$), $\delta=2.13$ (s, CH_3), $\delta=1.8-1.5$ (c, d y e, sm).

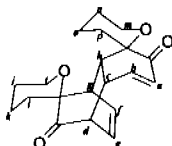


- ❖ RMN (^{13}C): $\delta=199.72$, $\delta=170.24$, $\delta=145.52$, $\delta=129.07$, $\delta=76.01$ $\delta=67.63$, $\delta=63.27$, $\delta=38.49$, $\delta=30.42$, $\delta=25.20$, $\delta=20.96$, $\delta=18.75$.
- ❖ E. Masas: $m/z= 224$



26, ETDD. En un matraz de fondo redondo se colocaron 86 mg. de 11-acetato de 1-oxa-espiro[5.5]undec-9-en-8-ilo (0.38 mmol.) y 135 mg. de carbonato de potasio (1.14 mmol) en 10 mL de metanol, con agitación constante por espacio de dos horas. Al término de este tiempo el crudo de la reacción se vertió en 15 ml de hielo y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 ml), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto que se obtuvo se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente hexano:acetato de etilo (80:20), la cantidad colectada del dímero **21** fue de 51 mg. con un rendimiento del 73%

- ❖ IR (película): 3491, 2946, 2858, 1723, 1693, 1438, 1379, 1273, 1145, 1080, 1044, 924, 844.
- ❖ RMN (^1H): $\delta=6.32$ (td, *f* $J=6.6$, 1.2), $\delta=6.24$ (dd, *b*, $J=9.9$, 3.3), $\delta=5.95$ (dd *a*, $J=10.2$, 1.5), $\delta=5.86$ (td, *e*, $J=6.0$, 1.5), $\delta=4.27$ y 3.80 (*m*, *q*, $J=5.7$, y *q*, $J=5.4$),
- ❖ $\delta=4.02$ y 3.70 (*i*, *q* $J=3.9$ y *t*, $J=8.1$, 3.6) $\delta=3.56$ (dt, *g*, $J=6.9$, 1.5), $\delta=3.3$ (*sm*, *c* y *h*) $\delta=3.17$ (dq, *d*, $J=6.3$, 1.5), $\delta=2.14-1.50$ (*sm*, *j*, *k*, *l*, *n*, *o* y *p*).



- ❖ RMN (^{13}C): $\delta=209.82$, $\delta=201.44$, $\delta=143.59$, $\delta=135.10$, $\delta=129.83$, $\delta=128.53$, $\delta=75.99$, $\delta=63.73$, $\delta=63.21$, $\delta=53.10$, $\delta=39.67$, $\delta=37.14$, $\delta=32.00$, $\delta=25.35$, $\delta=25.06$, $\delta=22.67$, $\delta=19.13$, $\delta=18.81$, $\delta=14.09$.
- ❖ E. Masas: $m/z= 328$
- ❖ Ultravioleta: $\lambda= 256$ (disolvente CHCl_3)

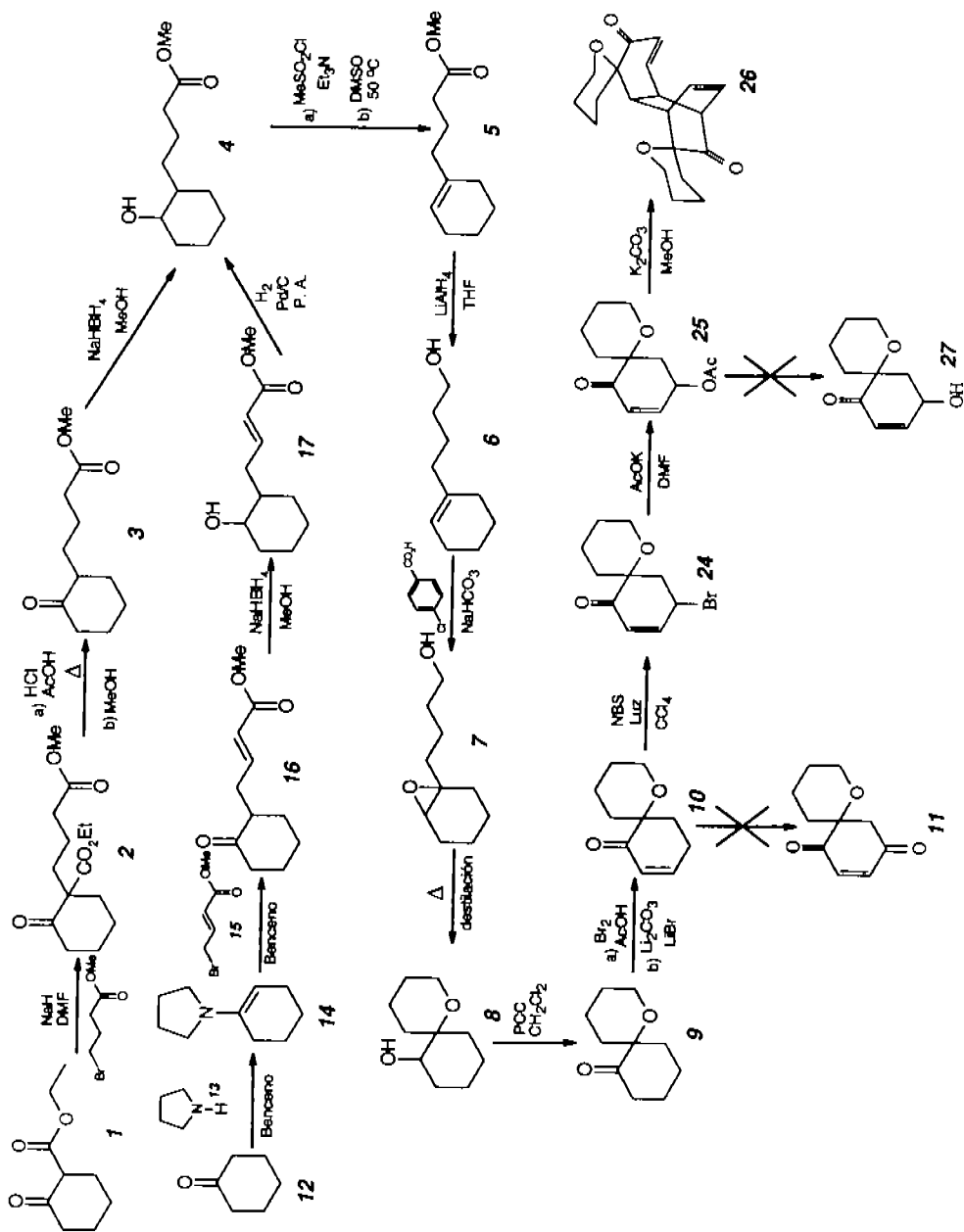
8. Bibliografía.

- 1) <http://www1.ceit.es/Asignaturas/Ecologia/Hipertexto/09ProdQui/110Pestic.htm#Plagas>
- 2) <http://www1.ceit.es/Asignaturas/Ecologia/Hipertexto/06Recursos/120RevVerde.htm>
- 3) <http://edafologia.ugr.es/conta/tema13/herbic.htm>
- 4) http://www.alanwood.net/pesticides/class_herbicides.html
- 5) <http://www.plantprotection.org/HRAC/MOA.html>
- 6) <http://www.inta.gov.ar/bordenave/contactos/autores/vigna/vigna1.pdf>
- 7) idem 5)
- 8) Veldhuis, L. J. Metabolism-Based Resistance of a Wild Mustard (*Sinapis arvensis* L.) Biotype to Ethametsulfuron-methyl *J. Agric. Food Chem.* 2000, **48**, 2986-2990
- 9) Cereceto, H. Dias, E. Di Maio, R. Gonzales, Pacce, M. Saenz, S. P. y Seoane, G. Synthesis and Herbicidal Activity of N-Oxide Derivatives, *J. Agric. Food Chem.* 2000, **48**, 2995-3002
- 10) Costa, A. V. Barbosa, L. C. Demuner, A. J. y Silva, A. A. Synthesis and Herbicidal Activity of 2α , 4α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one Derivatives, *J. Agric. Food Chem.* 1999, **47**, 4807-4814.
- 11) Thurman, E. M. y Cromwell, A. E. Atmospheric Transport, Deposition, and Fate of Triazine Herbicides and Their Metabolites in Pristine Areas at Isle Royale National Park, *Environ. Sci. Technol.* 2000, **34**, 3079-3085.
- 12) Workman, S. R. y Nokes, S. E. Dissipation and Distribution of Herbicides in a Fluventic Hapludoll Soil, *Environ. Sci. Technol.* 1998, **32**, 1462-1465.
- 13)
 - a) Fernández, C. y Juncosa, R. Biopesticidas: ¿la agricultura del futuro?, *Phytoma.* 2002, **141**, 14-19.
 - b) Rojas, Garcidueñas M. y Gamez, González H. Herbicidas de origen natural, *Ciencia UANL*, 2002, Vol. V. No 2, 160-164, Abril-Junio.
- 14) Macías, F. A. Galindo, J. C. Castellano, D. y Velasco, R. F. Sesquiterpene Lactones with Potential Use as Natural Herbicide Models (I): trans,trans-Germacranolides, *J. Agric. Food Chem.* 1999, **47**, 4407-4414.
- 15) Vischetti, C. y Esposito, A. Degradation and Transformation of a Potential Natural Herbicide in Three Soils, *J. Agric. Food Chem.* 1999, **47**, 3901-3904.
- 16) F. A. Macías, R. M. Varela, A. Torres y J. M. Molinillo. Heliespirone A. The First Member of a Novel Family of Bioactive Sesquiterpenes, *Tetrahedron Letters.* 1998, **39**, 427-430.
- 17) Schmitzer, P. R. Graupner, P. R. Chapin, E. L. Fields, S. C. Gilbert, J. R. Gray, J. A. Peacock, C. L. y Gerwick, B. C. Ribofuranosyl Triazolone: A Natural Product Herbicide with Activity on Adenylosuccinate Synthetase Following Phosphorylation, *J. Nat. Prod.* 2000, **03**, 177-181.
- 18) Lindström, S. Ripa, L. y Hallberg, A. Synthesis of Two Conformationally Constrained Analogues of the Minor Tobacco Alkaloid Anabasine, *Organic Letters.* 2000, Vol. 2, No. 15, 2291-2293
- 19) Arai, M. A. Arai, T. y Sacia, H. Design and Synthesis of The First Spiro Bis(isoxazoline) Derivatives as Asymmetric Ligands, *Organic Letters.* 1999, Vol. 1, No. 11, 1795-1797

- 20) Arai M. A. Arai T. y Sasai H. A New asymmetric Waker type cyclization promoted by Pd(II)-spiro bis(isoxazoline), *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 2907-2908
- 21) McLaughlin, M. J. Shen, H. C. y Hsung, R. P. Chiral cycloalkylidene α,β -unsaturated iminium approach to stereoselective formal [3+3] cycloaddition reaction in spiroheterocycle Synthesis, *Tetrahedron Letters*. 2001, **42**, 609-613.
- 22) Pansare, S. V. y Jain, R. P. Enantioselective Synthesis of (S)-(+)-Pantolactone, *Organic Letters*. 2000, Vol. 2, No. 2, 175-177.
- 23)
- a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3era edit. Wiley-Interscience, 1985, 873-901
 - b) Carey, F. y Sundberg R., *Advanced Organic Chemistry*, part A, edición Roseta A Plenum, 1977, 282-291
 - c) Wade, L. G. *Organic Chemistry*, Edit. Pearson, segunda edición, pags 212-231.
- 24)
- a) Alder, E. Bransen, S. y Miyake, H. Periodate Oxidation of Phenols IX. Oxidation of o-(ω -Hydroxyalkyl) phenols, *Acta Chemica Scandinavica*. 1971, **25**, 2055-2069.
 - b) Becker, H. D. Bremholt, T. y Alder, E. Oxidative Formation and Photochemical Isomerization of spiro-epoxy-2,4-cyclohexadienones, *Tetrahedron Letters*. 1972, **41**, 4205-4208.
 - c) Waring, A. J. In *Advances in Alicyclic Chemistry*; Hart, H., Karabatsos, G. J., Eds.; Academic Press; New York, 1966; Vol. 1, 129-256 and references therein
 - d) Alder, E. y Holmberg, K. Diels-Alder Reactions of 2,4- cyclohexadienones. I. Structural and Steric Orientation in the Dimerization of 2,4- cyclohexadienones, *Acta Chemica Scandinavica*. 1974, B 28, No. 4.
 - e) Becker, H. D. y Ruge, B. Photochemical Reactions of Bicyclo[2.2.2]octadienones, *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 2189-2195.
 - f) Gesson, J.-P. Hervaud, L. y Mondon, M. Diels-Alder reaction of cyclopentadiene and Spiroepoxy-2,4-cyclohexadienones, *Tetrahedron Letters*. 1993, **34**, Issue 18, 2941-2944.
 - g) Singh, V. y Thomas, B. Aromatics to Triquinanes. Synthesis and Photoreaction of Triciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecanes Having an α -Methoxy β,γ -Unsaturated Carbonyl Chromophore: A Novel, Efficient, and General Route to Linearly Fused Cis.Anti: Cis Tricyclopentanoids, *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 5310-5320.
 - h) Bates, R. B. Caldera, S. Deota, P. T. Kane, V. V. y Singh, V. Termal Rearrangement of the Diels-Alder Dimer of 2,6-Dimethyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-dienone to a Pentacyclic Dimer, *Tetrahedron Letters*. 1997, **38** No. 14, 2405-2408.
 - i) Afarinkia, K. Daly, N. T. Gomez-Farnos, S. Joshi, S. Unusual Stereoselectivity in Diels-Alder Cycloadditions of 5-bromopyrone, *Tetrahedron Letters*. 1997, **38**, No. 13, 2369-2372.
 - j) Bonnarme, V. Bachmann, C. Cousson, A. Mondon, M. Gesson, J.-P. Diels-Alder reaction of 4-Bromo-6-Spiroepoxycyclohexa-2,4-Dienone with Electrón-Rich and neutral Dienophiles, *Tetrahedron*. 1999, **55**, 433-448.
 - k) Singh, V. Spiroepoxycyclohexa-2,4-dienones in organic Synthesis, *Acc. Chem. Res.* 1999, **32**, 324-333.

- l) Singh, V. Tosh, D. K. Kane, V. V. Ernst, L. Jones, P. Cycloaddition of substituted spiroepoxycyclohexa-2,4-dienones: Synthesis and X-ray crystal structure of the adducts, *Tetrahedron Letters*. 2002, **43**, 5775-5777.
- m) Hui-Fang Hou, Rama Krishna y Chun-Chen Liao, Complete π -Facial Diastereoselectivity in Diels-Alder reactions of Dissymmetric 2,4-Cyclohexadienones, *Organic Letters*. 2002, **4**, No. 15, 2477-2480.
- n) Singh, V. y Lahiri, S. $\pi^s + \pi^s$ Cycloaddition between electron deficient π -systems and photoreaction of β, γ -enones: a novel stereoselective entry into angular triquinanes, *Tetrahedron Letters*. 2003, **44**, 4239-4242.
- o) Woodward, R. B. y Hoffmann, R. Conservación de la simetría orbital, 1972, pags 133-164. Editorial Alambra
- 25) Singh, V. Prathap, S. y Porinchu, M. A Novel, Stereospecific total Synthesis of (\pm)- $\Delta^{9(10)}$ -Cannabinene from p-Cresol, *Tetrahedron Letters*. 1997, **38** No. 16, 2911-2914.
- 26) Chatterjies, A. Reaction of enamines with γ -Bromo- $\alpha\beta$ -unsaturated esters, *Tetrahedron Letters*. 1965, No. 15, 959-961
- 27)
- a) Gream G. E. y Serelis, A. K. The 9-Decalyl and related cations. V* Generation of *cis* and *trans*-2-*t*-butyl-9-decalyl cations through π routes by acetolysis *Aust. J. Chem.* 1978, **31**, 863.
- b) Hasbrouck, R. B. Spielman, M. A. Hamlin, K. E. 7-bromocholesterol esters. *Chemical Abstracts*, 1956, **50**, resumen 10804i, patente US 2727,906
- c) Burton, J. y Ingold, A. The modes of adtion to conjugated unsaturade systems. Part II, The reduction of conjugated unsaturate acids by metals dissolving in aqueous media. *J. Chem. Soc.* 1929, **131**, 2022-2037.
- 28) Ralph A, R. Preparation of enamines. *Advances in organic chemistry*. 1963, **4**, 98-100.
- 29) Raphael, R. A. Taylor, E. C. y Wynberg, H. *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, 1963, Vol. 4, 98-100. Interscience Pulishers.
- 30) Huisgen, R. y Pawllek, D. Zur Darstellung aliphatischer dicarbonsäuren durch nitrosierende spaltung von cyclanon-derivaten *Ann.* 1961, **641**, 71-75.
- 31) Hudrlik, P. F. Peterson, D. Stereospecific synthesis of *cis* or *trans* olefins from β -ketosilanes *Tetrahedron Letters* 1974, 1133.
- 32) Potvin, S. y Canonne, P. The First Enantioselective Synthesis of (-)-Microcionin 2, *Tetrahedron, Asymetry*. 1996, **7**, No. 10, 2821-2824.
- 33) Corey, E. J. y Suggs, J. W. Pyridinium Chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds, *Tetrahedron Letters*. 1975, No. 31, 2647-2650.
- 34) Adams, W. J. Patel, D. K. Petrow. V. 4:4-Dimethylsteroids. Part II. Some Androstane and pregnane derivatives. *J. Pharma and Pharmacol.* 1953, **5**, 861-8.
- 35) Reagents for organic synthesis, vol. 1, Fieser y Fieser, 606-608, John Wiley & Sons Inc.
- 36)
- a) Greenwood, F. L; Kellert, M. D. Sedlak, J., *Org. Synth. Coll.* vol. 4, 1963, 108.
- b) Grob, C. A. Gagneux, A. *Helv. Chim. Acta.* 1957, **40**, 130.
- 37) Greene, T. W. Protective groups in organic synthesis. 1981, pags 50-55. John Wiley & Sons Inc.

ANEXO 1



10. Apêndice A1

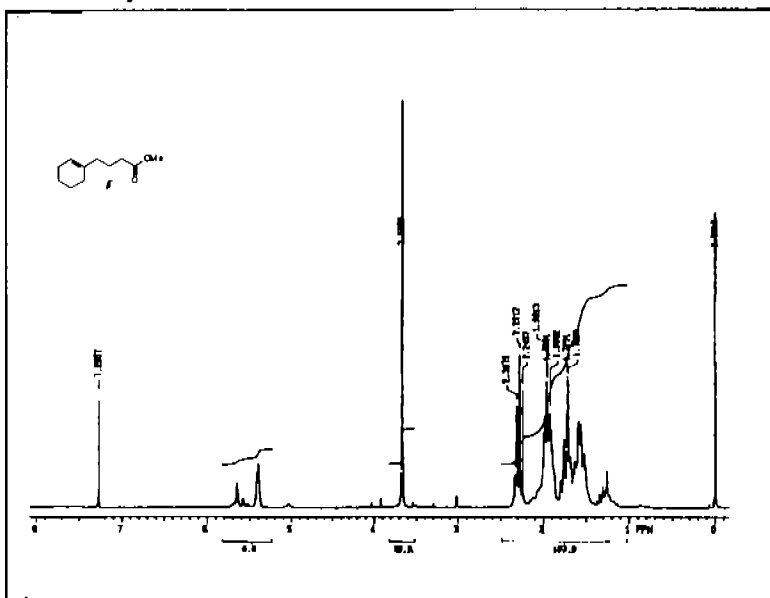


figura 1

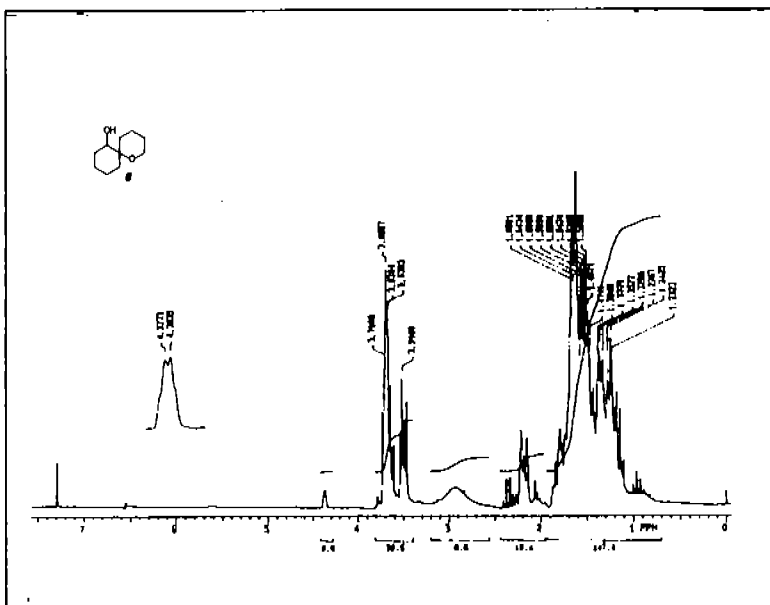


figura 2

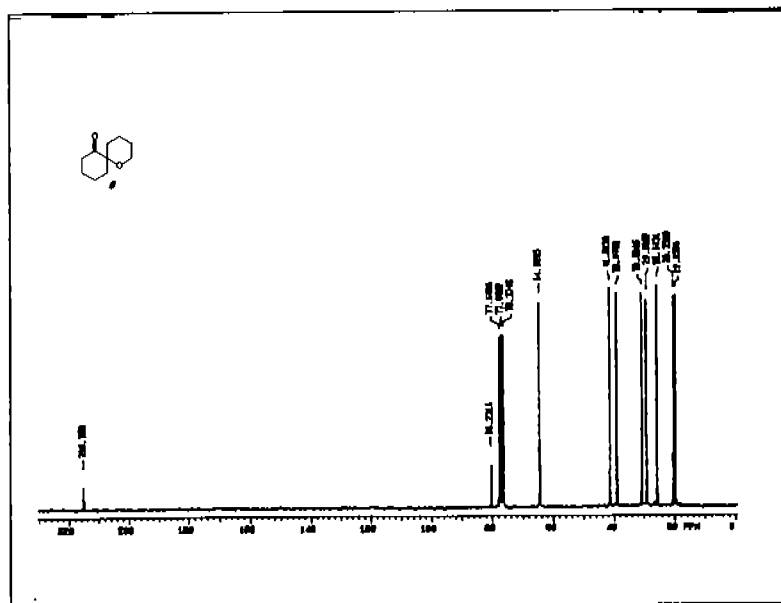


figura 3

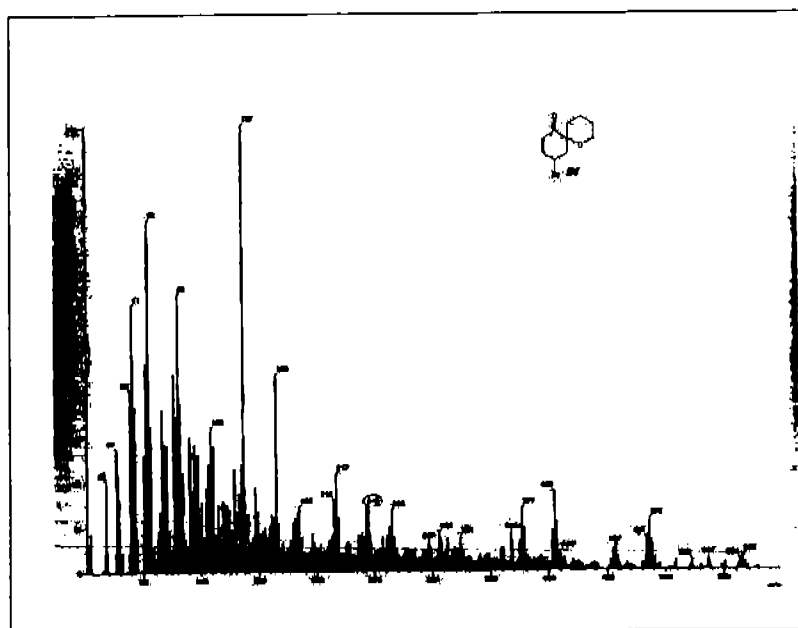


figura 5

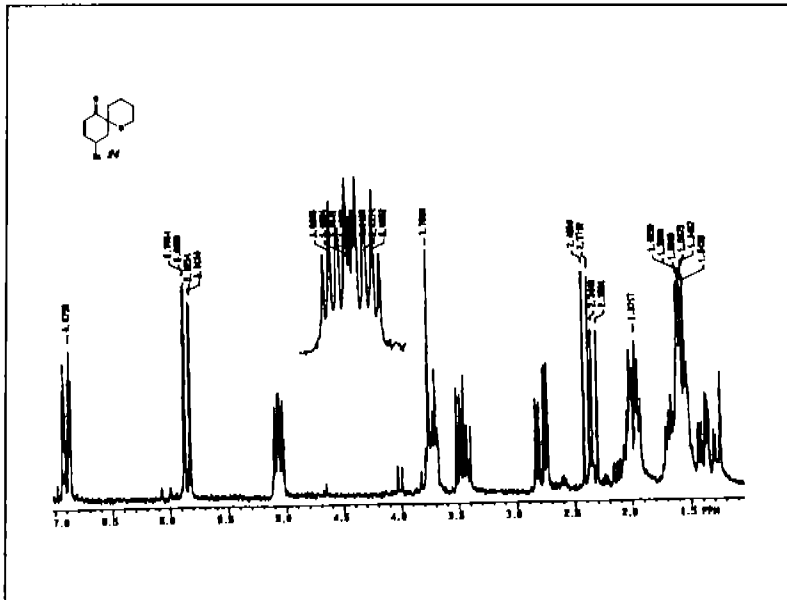


figura 6



figura 7

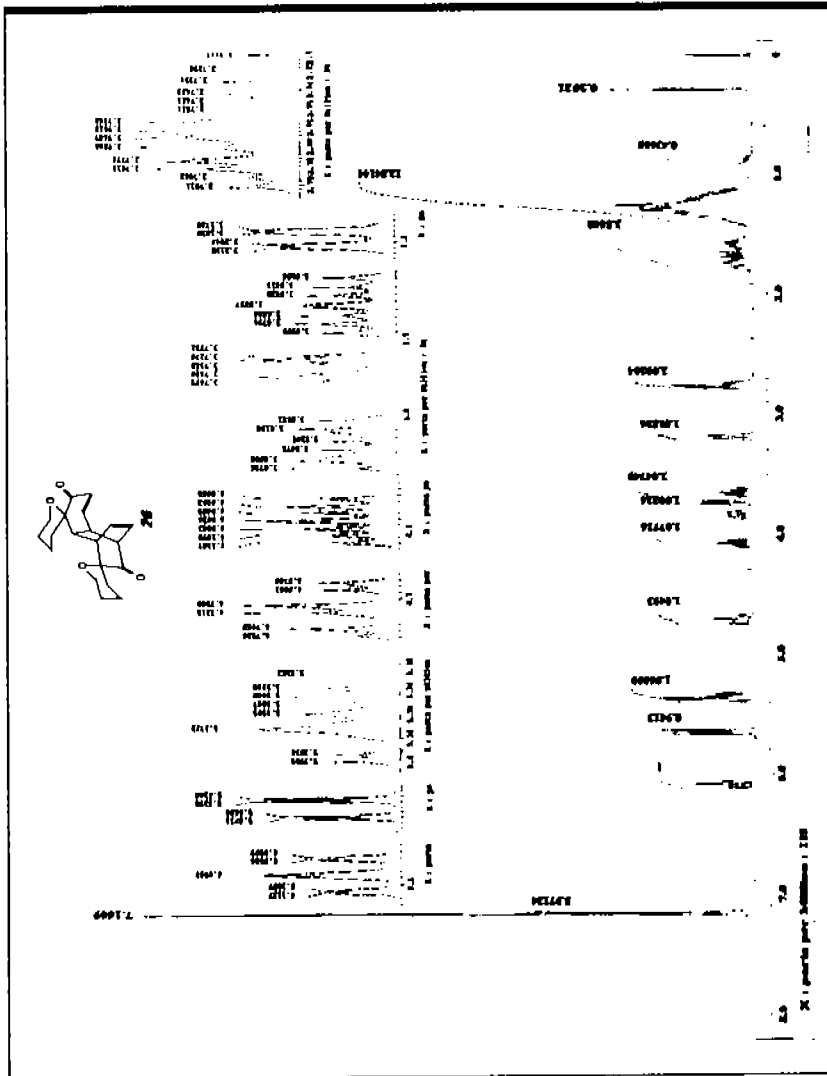


figura 9