

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

**OXIDACION A DISTANCIA EN COMPUESTOS  
CON ESTRUCTURA TERPENOIDES**

**SINTESIS DE DERIVADOS ALQUIL AROMATICOS  
CON COMPUESTOS ORGANO-LITIO**



**INSTITUTO DE QUIMICA  
BIBLIOTECA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS  
PRESENTA LA QUIMICA  
OFELIA COLLERA ZUÑIGA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

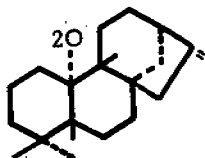
EL TEMA DE TESIS FUE DESARROLLADO EN EL  
INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNAM, BAJO  
LA DIRECCION DE LOS DOCTORES  
FEDERICO GARCIA JIMENEZ Y  
FERNANDO WALLS ARMIJO.

## INTRODUCCION

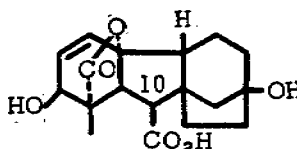
Las giberelinas son ácidos diterpenoides, los cuales fueron aislados originalmente del hongo *Gibberella fujikuroi*, como metabolitos secundarios, que producían un síntoma de sobrecrecimiento en las semillas del arroz infectadas por este hongo. Las giberelinas también se han encontrado en las plantas, afectando muchas fases del crecimiento. El descubrimiento de las giberelinas en el tejido de las plantas, implica que son hormonas naturales cuya función está en el crecimiento y desarrollo de las mismas.

Se encuentran en pequeñas cantidades y todas tienen una acción cualitativamente similar, siendo de gran interés su acción dentro de la agronomía y horticultura, así como su relación con otros compuestos en el control del crecimiento.

Se ha encontrado que el kaureno A, es un precursor en la biosíntesis del ácido giberélico B, <sup>1a</sup> promotor del crecimiento en las plantas.



A



B

En vista de que las giberelinas tienen una función oxigenada

en el átomo de carbono 10,<sup>1b</sup> y han perdido el átomo de carbono en 20, se pensó realizar una oxidación a distancia sobre la 6 $\beta$ -hidroxi-nor-kauranona 1, con la idea de oxidar el átomo de carbono en 20 y lograr así su posible eliminación para estudiar una ruta de síntesis parcial de giberelinas. Con este objeto se preparó la 6 $\alpha$ -hidroxi-nor-kauranona 5 epímera de la obtenida por la oxidación con ácido periódico del corimbol.<sup>2</sup>

La cetona obtenida directamente a partir del corimbol tiene una  $\beta$  configuración en C<sub>6</sub> y por lo tanto no era la apropiada para realizar la oxidación a distancia sobre el metilo apoyado en el átomo de carbono 10, ya que este tiene configuración  $\alpha$ .

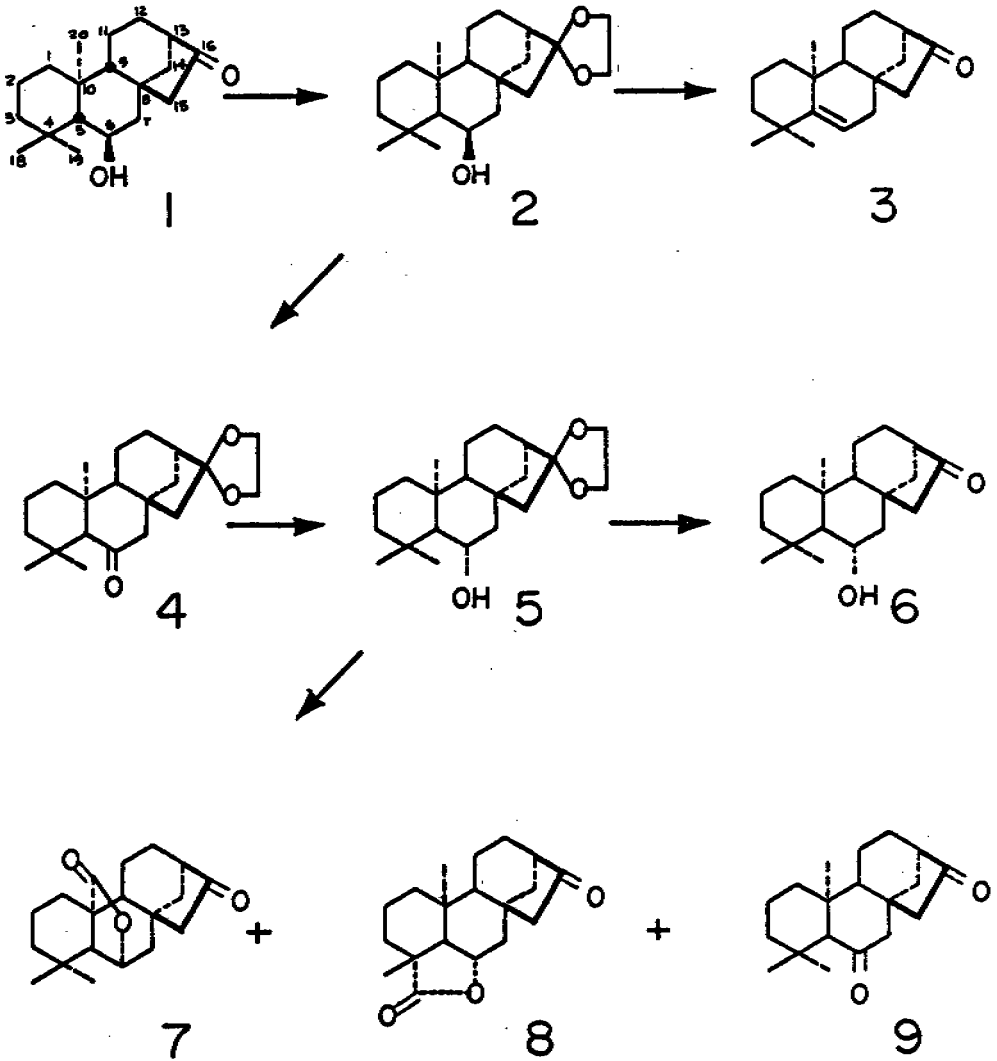
Para obtener el epímero con el oxhidrilo con configuración  $\alpha$  se hizo la secuencia de reacciones del esquema I.

También se trató de obtener el producto de oxidación a distancia partiendo de la 6 $\beta$ -hidroxi-nor-kauranona 1, con el objeto de obtener la lactona por oxidación del metilo en C<sub>18</sub>. Sin embargo, en este caso no se obtiene el producto esperado. Aparentemente la conformación preferida del anillo B, en la 6 $\beta$ -hidroxi-nor-kauranona o el hipoyodito intermediario está en forma de bote deformado y esto explica el resultado obtenido. Más adelante se tratará este punto con mayor amplitud.

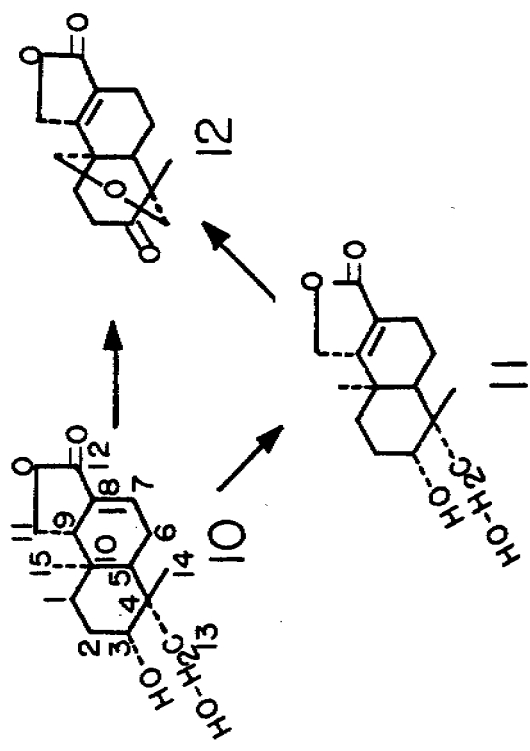
De manera similar se proyectó el esquema II, utilizando como materia prima la resina 10,<sup>3</sup> en la que el metilo angular que soporta el átomo de carbono 10, es  $\alpha$  siendo la fusión de los anillos A y B trans.

El anillo A está en forma de silla y los anillos B y C están casi en el mismo plano, excepto para el átomo de  $C_5$ . El átomo de hidrógeno en  $C_9$  es trans con respecto al metilo en  $C_{15}$ .

## ESQUEMA I



# ESQUEMA II



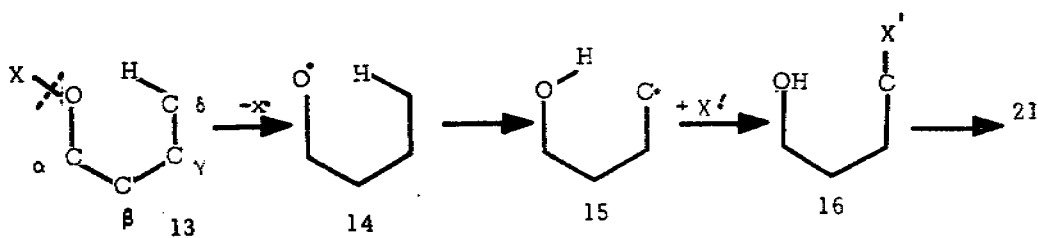


## PARTE TEORICA

## Oxidación con tetracetato de plomo.

Se siguió la técnica descrita por K. Heusler y J. Kalvoda<sup>4</sup> para la oxidación del átomo de carbono en 20 de la 6- $\alpha$ -hidroxi-17-norkauranona 5, con tetracetato de plomo y yodo, en disolventes no polares, ya que es un método adecuado para la oxidación de átomos de carbono no activados.

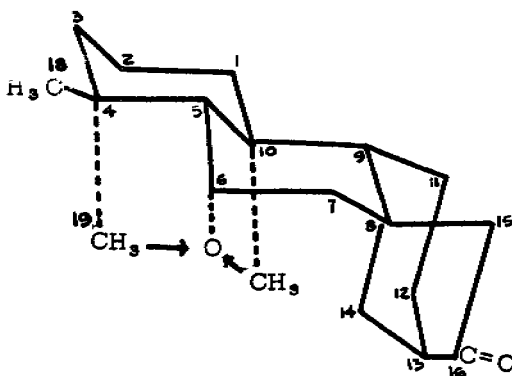
La reacción se efectúa por medio de una ruptura homolítica de la unión O-X, formando un radical oxi, el cual ataca a la unión C-H de un átomo de carbono no activado de un grupo  $\delta$ -metil, metilen o metino por medio de una reacción intramolecular de extracción de hidrógeno, esto es, la transferencia de un átomo de hidrógeno sobre el radical libre atacante en la misma molécula.



El estado de transición más favorable para la transferencia de hidrógeno, es en el que se forma un anillo de seis miembros, por lo que el hidrógeno es preferentemente extraído de un átomo de carbono  $\delta$ .

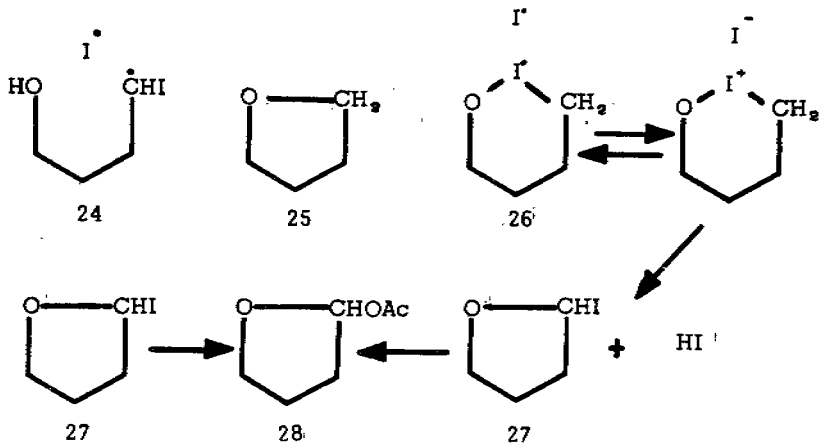
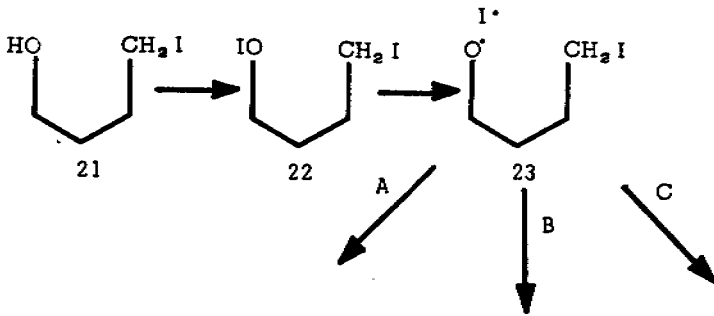
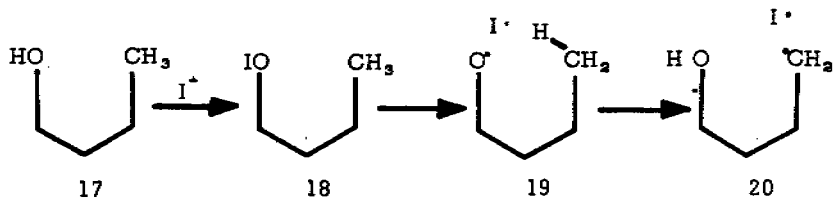
Los requerimientos estéricos son mayores que los energéticos decreciendo la reactividad de los átomos de hidrógeno en el orden ter-

ciario > secundario > primario, además de que es indispensable que tenga la distancia favorable entre el O-radical y el átomo de hidrógeno para la extracción intramolecular y también la orientación adecuada de la unión C-H, con respecto al oxi radical atacante.



En la reacción efectuada con la 6 $\alpha$ -hidroxi-17-nor-kauranona, en la cual el átomo  $\delta$  de carbono es el grupo metilo 20, el hipoyodito formado no se aísla, sino que se prepara en solución, con el tetracetato de plomo y el yodo, usando hexano como disolvente.

La reacción se efectúa de acuerdo con el esquema III.



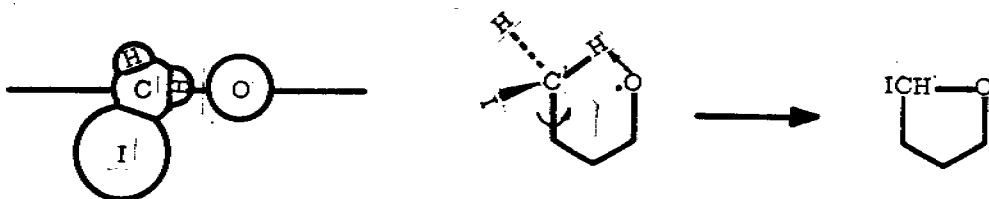
Debido a que la ruptura homolítica de la unión O-H no es posible debido a su gran energía de unión, la reacción se inicia por la homólisis fotolítica de la unión O-I entre 60 y 80°, en átomos de yodo y oxo-radicales, seguida por una transferencia de hidrógeno del C  $\delta$  al oxo-radical del C ( $\alpha$ ), en idéntica manera a la secuencia indicada en el esquema III, en que primero se forma el hipoyodito 18 que por homólisis se transforma en el alcohol 21 a través de la ruptura homolítica 19 y la formación del radical 20 pasa al hipoyodito 22 que por homólisis da 23.

Las reacciones siguientes están determinadas por las disposiciones estéricas de los centros de reacción en 23 al átomo de carbono con el oxo-radical ya que las uniones  $\delta$  y  $\gamma$  son fijas.

Hay tres orientaciones posibles A, B y C para el átomo de oxígeno con respecto al grupo  $\text{CH}_2\text{I}$ , debido a la rotación del grupo  $\text{CH}_2\text{I}$  en la unión  $\gamma$   $\delta$ .<sup>5</sup>

Caso A:

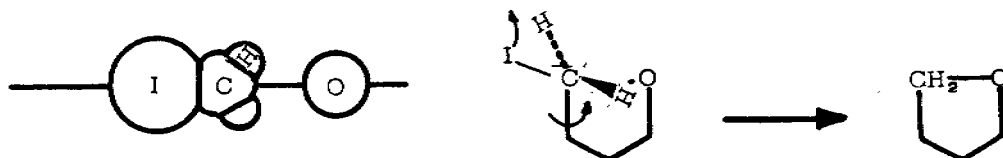
Cuando el oxígeno, hidrógeno y carbono están en línea recta se proyectan en un plano perpendicular a la unión C( $\alpha$ )O. Esta orientación favorece la extracción de hidrógeno.



Caso B:

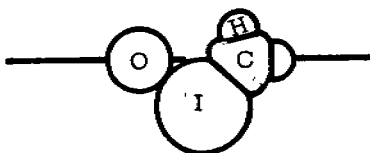
Si el yodo, carbono y oxígeno están en línea recta como en el

dibujo, se reemplaza el yodo por el oxígeno con inversión de la configuración. En este caso se obtiene un éter.



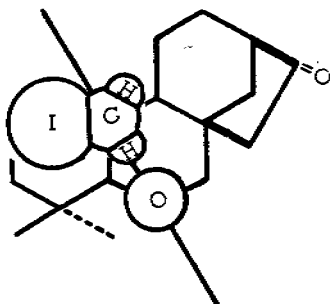
Caso C :

Cuando existe una configuración como la indicada en el dibujo, se tiene una posible extracción o sustitución de hidrógeno, habiendo fuerte interacción entre el radical oxi y el átomo de yodo, que dificulta la expulsión del hidrógeno.



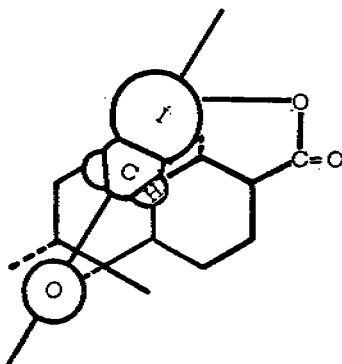
En nuestra reacción para la 6 $\alpha$ -hidroxi-17-nor-kauranona debido a efectos estéricos, la orientación de los centros de reacción se aproximan al caso A. Ocurre la segunda homólisis entre el oxígeno y el yodo en 22 formando el oxiradical 23, hay una substracción de otro hidrógeno, formándose así el radical 24, este pierde un átomo de hidrógeno por reacción con un átomo de yodo eliminándose HI, se forma el yodo éter 27; el acetato d, el hemiacetal 28 se obtiene debido a que la reacción

se efectúa con tetracetato de plomo (IV), finalmente, al oxidar este pro ducto con anhídrido crómico, se obtienen las lactonas 7 y 8.



En el caso de la iresina, la conformación preferente es la seña lada en el caso B, teniendo una linealidad del oxígeno, carbono y yodo. Una segunda extracción de hidrógeno no ocurre, sino que el hipoyodito se forma nuevamente, a través de la yodhidrina intermediaria! <sup>22</sup> El es- tado de transición para la reacción  $\text{SH}_2$  es similar a una sustitución nu cleoflica ( $\text{SN}_2$ ).

En el dibujo se puede apreciar, que la linealidad, facilita la re acción de sustitución homolítica del yodo por el oxígeno, siendo este uno de los pocos casos en que ocurre una reacción  $\text{SH}_2$  en forma prefe- rente en los terpenos cíclicos.



## A N A L I S I S

En el esquema I, el compuesto 2 obtenido a partir de la cetona 1, cuya estructura y estereoquímica fueron determinados por F. García Jiménez.<sup>6</sup> Se sabía que en este compuesto el OH en el átomo de carbono 6 es  $\beta$ . El cetal 2 presentó en el IR, Fig. 1, una banda ancha a  $3.400\text{ cm}^{-1}$  del grupo oxhidrilo de asociación tipo intermolecular, así como en  $1200, 1040\text{ cm}^{-1}$  del grupo cetal y dos bandas angostas a  $1380$  y  $1366\text{ cm}^{-1}$  de los C-CH<sub>3</sub>. La rmn, Fig. 2, presentó tres señales simples en 0.91, 0.99 y 1.13 ppm (correspondiente a los tres C-metilos), dos señales múltiples en 3.91 y 3.95 ppm cuya integración total corresponde a 4H del etilen díoxi. Su EM, cuyos fragmentos principales están contenidos en la figura 3, muestra un ión molecular de m/e 334 y otro a 332 (2%), éste debido a la pérdida del protón y del H del OH, lo cual equivale a una oxidación.

El compuesto 3, se obtiene por deshidratación del alcohol 2, en las condiciones de la reacción, presenta en el IR una banda de absorción a  $1745\text{ cm}^{-1}$  del grupo carbonilo correspondiente a una cetona de cinco miembros, así como una banda pequeña a  $1650\text{ cm}^{-1}$  debida a la doble ligadura. En rmn, se encuentran señales a 0.88, 0.95 y 1.05 ppm y una señal múltiple en 5.36 debida a la presencia del protón vinílico en 5-6. Su EM, presenta un ión molecular de m/e 275.

Se hizo la oxidación del compuesto 2, con ácido crómico en piridina, con el objeto de obtener su epímero con configuración  $\alpha$  al redu

cir la cetona formada. El compuesto 4, presenta en el IR una banda de absorción del grupo carbonilo a  $1725\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a una cetona de seis miembros, además de las bandas correspondientes descritas para 2. La rmn presenta tres señales simples de los metilos en  $C_4$  a 0.86, 0.88 y 1.33, dos señales múltiples centradas en 2.60 debidas a los protones  $\alpha$  al grupo carbonilo, y dos señales múltiples en 3.85 y 3.88 del etilen dioxido. Su EM presenta un ión molecular m/e 332.

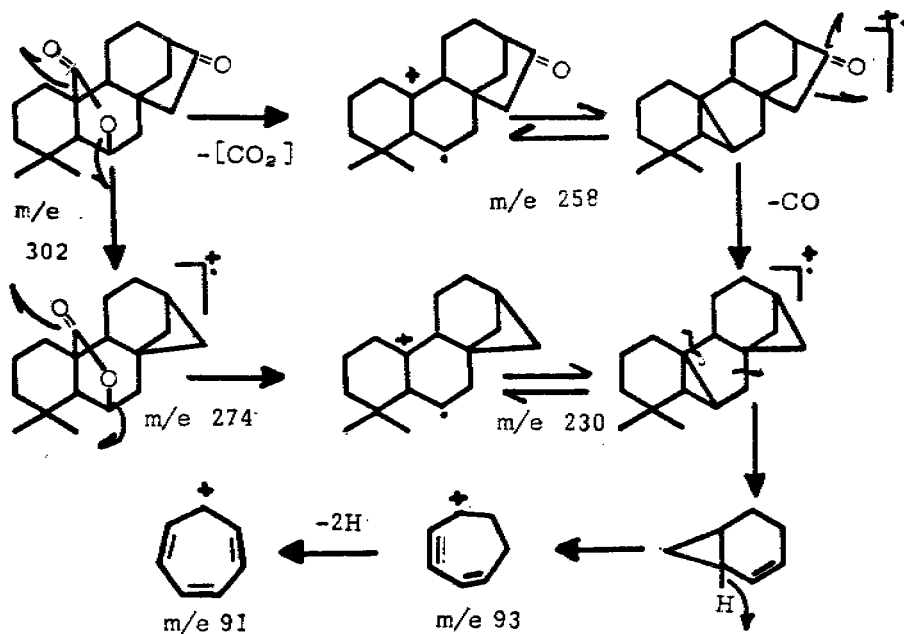
Al hacer la reducción de la cetona 4, con hidruro de aluminio, se obtuvo el epímero 5 del oxhidrilo en  $C_6$ , su espectro en el IR presenta una banda ancha a  $3430\text{ cm}^{-1}$  y a  $3600\text{ cm}^{-1}$  mostrando menor grado de asociación intermolecular que el alcohol 2, con configuración  $\beta$  ecuatorial, ya que es un alcohol con un impedimento estérico mayor. La rmn presentó los siguientes desplazamientos con respecto al alcohol ecuatorial, tres señales simples de los  $C-CH_3$  a 0.96, 1.00 y 1.30 y las señales múltiples correspondientes a un sistema  $A_2 B_2$  del etilen dioxido en 3.88 y 3.90. En EM se tiene un ión molecular de m/e 334.

El compuesto 6 presenta los espectros correspondientes de los que se puede concluir que se ha hidrolizado la función etilen cetal a la cetona correspondiente. El EM tiene un ión molecular con m/e 290.

La lactona 7 presenta en su espectro de IR, Fig.10, la banda de absorción característica para una lactona de cinco miembros a  $1770\text{ cm}^{-1}$ . La rmn, Fig.11, mostró dos señales simples a 1.03 y 1.08 ppm correspondientes a los gem-metilos con un desplazamiento de 6 cps y 7 cps en la otra, al comparar con el espectro de rmn, del alcohol 5



después de oxidar fotoquímicamente al oxhidrilo en C<sub>8</sub>, además desapareció la señal correspondiente al C-CH<sub>3</sub> apoyado en el átomo de C<sub>10</sub>, confirmando así la estructura asignada para esta lactona, presenta una señal múltiple centrada en 4.66 ppm, debida al protón beta de la lactona. Su EM,<sup>12</sup> presenta un ión molecular de m/e 302, cuya fragmentación es típica de hidrocarburos cíclicos, como en el caso de los diterpenos cíclicos, después de perder ciertos grupos funcionales característicos.



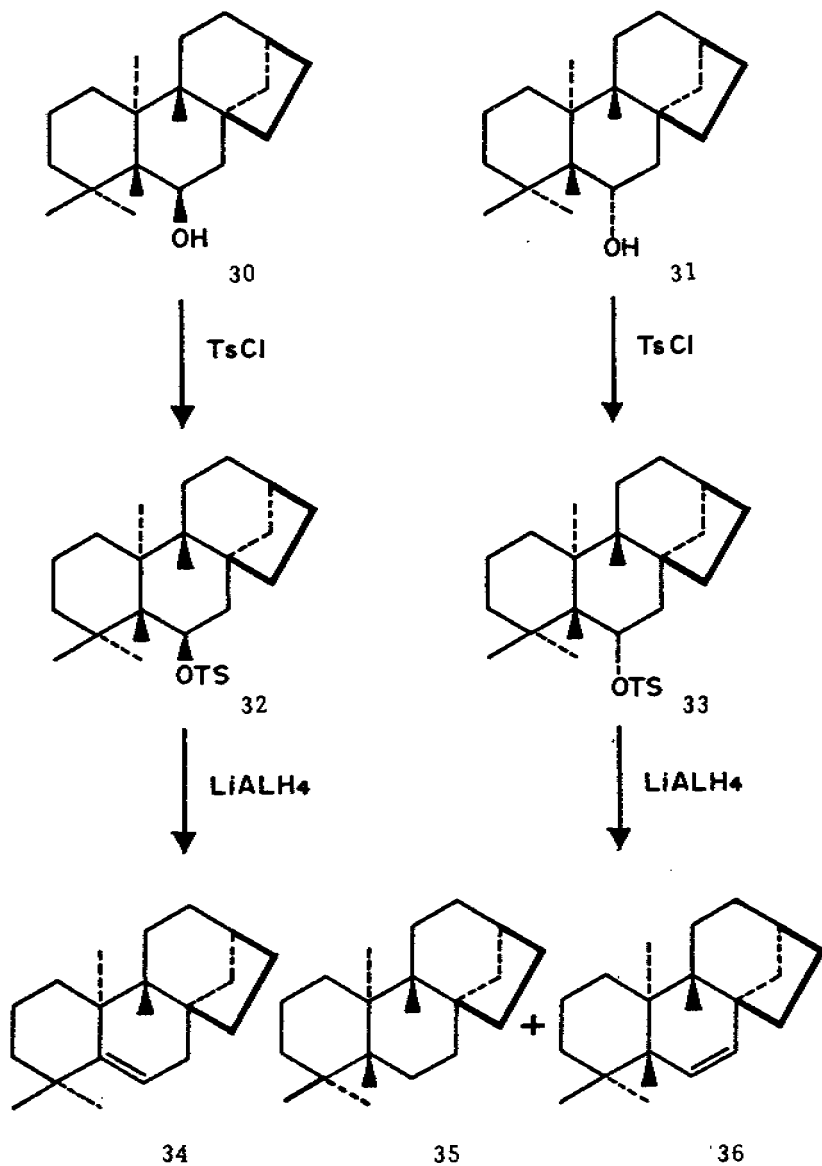
En la lactona 8 su IR, Fig.13, presenta la banda de absorción a 1770 cm<sup>-1</sup> característica de lactona de cinco miembros y una pequeña a 1460 cm<sup>-1</sup> característica de C-CH<sub>3</sub>. Su rmn,<sup>14</sup> presenta una señal simple a 1.06 ppm, desapareciendo la señal correspondiente a uno

de los metilos del gém-metilo, y otra simple del metilo apoyado en C<sub>10</sub>, aparece además una señal múltiple centrada a 4.1 ppm presentando un desplazamiento a campo mayor con respecto a la lactona 7 debido a su conformación ya que aquí el protón es cuasi axial (usando modelos Dreiding). La magnitud de la constante de acoplamiento entre los protones 6 beta 7 alfa y 7 beta de los kaurenólidos sugiere que el anillo B existe en una conformación de bote torcido, con el átomo de carbono 6 en uno de sus puntos,<sup>7</sup> obteniendo de esta manera por medio de una transferencia transanular de hidrógeno la formación de las lactonas 7 y 8, entre C<sub>8</sub> y C<sub>20</sub> y C<sub>19</sub>.

Como se dijo anteriormente, no se obtuvo el producto de oxidación a distancia de la 6β-hidroxi-nor-kauranona con el metilo en C<sub>18</sub>, la explicación de este resultado está relacionada con la configuración del anillo B del kaurano.

#### CONFORMACION DEL ANILLO B DEL KAURANO

La estereoquímica en C<sub>8</sub>, se estudió con algunas reacciones de los tosilatos de los alcoholes 6β-hidroxi-17-nor-kaurano, 30, y de 6α-hidroxi-17-nor-kaurano, 31. En el esquema IV para el tosilato 32, se obtiene una relación entre sustitución y eliminación de (32:68); para el tosilato del alcohol epi 33, la relación es (19:81). Como puede apreciarse la relación de sustitución a eliminación es mayor para el tosilato 32. La explicación de este efecto es que en el caso del tosilato de 6β-hidroxi-17-nor-kaurano 32, la eliminación cis tiene que ocu-



rir con el anillo B en una conformación de bote distorsionado (al menos en el estado de transición).

De hecho es sorprendente que se obtenga un producto de reducción a partir del tosilato 32, al ser tratado con  $\text{LiAlH}_4$ . Al construir los modelos se observa que es prácticamente imposible que haya reducción a menos que la colisión con el reactivo ocurra sobre el anillo B en una conformación de bote distorsionado.

Calculando el valor de las interacciones 1-3 diaxiales, restando este valor de la diferencia de energía entre la forma de silla y la forma de bote distorsionado y haciendo una corrección por los sustituyentes que cambian de ecuatoriales a axiales,<sup>9</sup> se encuentra que la diferencia de energía entre la forma de silla y la forma de bote distorsionado, para el caso presente del anillo B, se reduce hasta alrededor de 0.4 kcal/mol,

	kcal/mol.
Diferencia entre silla y bote distorsionado	+5.5
Cambio del grupo tosiloxi de axial a ecuatorial	+1.7
Interacción 1-3 axial $\text{CH}_3\text{-C}_4/\text{TsO-C}_8$	-3.1
Interacción 1-3 diaxial $\text{CH}_3\text{C}_{10}/\text{CH}_2$ en $\text{C}_{19}$	<u>-3.7</u>
	0.4 kcal/mol

Este cálculo aproximado indica que en el presente caso puede haber alrededor de 33% de la forma distorsionada de bote en equilibrio, es decir, una proporción importante aun a temperatura ambiente.

La dificultad en la obtención de la lactona con  $\text{C}_8$  alfa, hidroxilo, y el  $\text{CH}_3$  del átomo de carbono 18, se puede atribuir a que existe

una contribución importante por parte de una conformación de bote distorsionado en el anillo B, especialmente en el estado de transición. La reacción de fotooxidación requiere cierto grado de compresión estérica que queda liberada al pasar el anillo B a la conformación de bote. A esta misma razón se puede atribuir, el bajo rendimiento obtenido en el caso de la lactona 8.

El éter de la iresina 12 presenta en el IR una banda de absorción a  $1760\text{ cm}^{-1}$  de la lactona alfa, beta-no saturada, otra a  $1710\text{ cm}^{-1}$  de cetona de seis miembros y a  $1620\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{C}$ , Fig.

. En RMN\* presenta una señal múltiple centrada a 4.67 ppm con ocho máximos resueltos que integra para cuatro protones, uno del metileno base del éter apoyado sobre el átomo de  $\text{C}_4$  próximo al carbonilo, otro del hidrógeno del metileno apoyado sobre  $\text{C}_{10}$ , también próximo al grupo carbonilo, y los dos protones del metileno en el anillo de la lactona.

A 3.60 ppm aparece una señal aparentemente doble, pero que tiene un acoplamiento a distancia que integra para un protón correspondiente a otro de los hidrógenos del metileno en  $\text{C}_{10}$ . A 3.28 ppm se tiene otra señal doble para otro de los hidrógenos del metileno apoyado en  $\text{C}_4$ . A 3.13 ppm aparece otra señal que integra para un protón que corresponde a uno de los hidrógenos del metileno vecino al doble enlace en el anillo B en el átomo  $\text{C}_7$  que se encuentra próximo al oxí

\*A  $100\text{ MHz}$  efectuando dobles y triples irradiaciones.

geno del puente eféreo.

Una señal múltiple centrada a 2.53 ppm que integra para tres protones, uno es el otro hidrógeno del metileno en C<sub>7</sub> y los otros dos protones del metileno alfa al carbonilo cetónico en C<sub>8</sub>. A 2.2 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para cinco protones, dos del metileno en C<sub>1</sub>, dos del metileno en C<sub>8</sub> y el hidrógeno metínico en C<sub>8</sub>. A 1.3 ppm se tiene una señal simple que integra para tres protones del metilo en C<sub>4</sub>. Su espectro de masas presentó un tón molecular m/e 262.

Se examinó la geometría de las lactonas 7 y 8 del esquema I usando los modelos Dreiding para ver las distorsiones que ocurren en su conformación en los anillos A y B, así como para predecir el signo del efecto de Cotton.

De acuerdo con un examen efectuado por Jennings<sup>10</sup> y tomando en consideración orbitales moleculares, se ve que la asimetría de un compuesto, conteniendo el grupo carbonilo de una lactona como en A, se tiene que ésta se encuentra como un híbrido de resonancia entre las formas A y B. Por lo tanto, se deben considerar ambas uniones carbón-oxígeno, como poseedoras de cierta cantidad de carácter de doble ligadura. Si se aplica el criterio de octante<sup>11</sup> a cada una de esas dobles ligaduras del grupo C = O, y si se combinan los resultados, se tiene el sistema de sectores, Fig.17, similares aunque no idénticas a las de una cetona,<sup>12</sup> siendo las contribuciones de los grupos alquilo en los sectores, opuestos en signo, a los mismos en cetonas ordinarias.

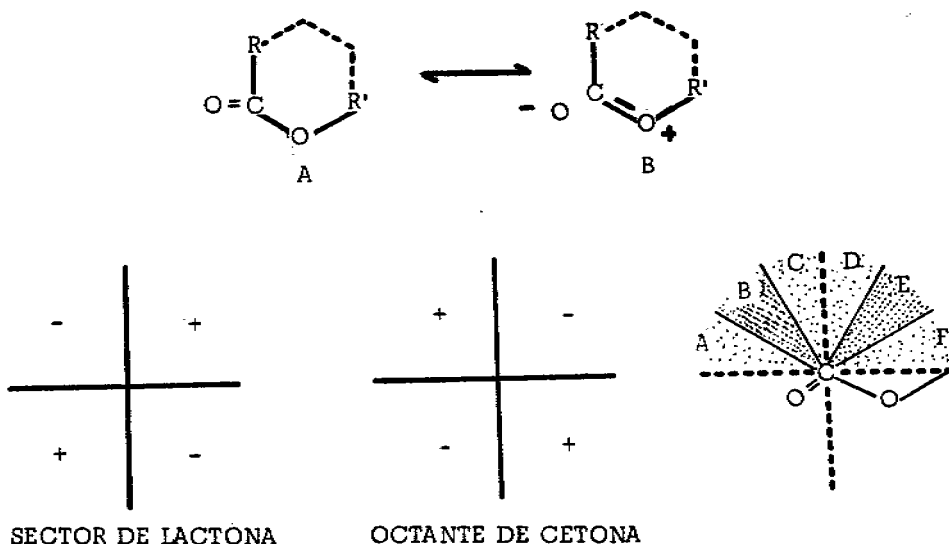


Figura 17

La transición  $n \longrightarrow \pi^*$  del grupo carbonilo da una absorción débil a  $290 \text{ m}\mu$  y los efectos de Cotton asociados con esta banda han sido relacionados con la estereoquímica del grupo carbonilo en base a la regla del octante, que permite predecir la D.O.R. de una cetona saturada tomando en cuenta la geometría del cromóforo asimétrico en sus alrededores. Se mide la rotación óptica a  $210 \text{ m}\mu$  en compuestos que contienen cromóforos carbonílicos en su banda de absorción débil a  $215 \text{ m}\mu$ . Las lactonas tienen un efecto de Cotton a  $225 \text{ m}\mu$ , siendo comparables con las de las cetonas a  $300 \text{ m}\mu$ .

Las lactonas cíclicas tienen una configuración fija en el anillo considerándolas casi planas de acuerdo con los estudios de rayos X efectuados por Mathieson.<sup>13</sup> El espacio alrededor del grupo lactónico se divide en sectores considerando que las dos uniones C-O son equivalentes y que el plano que bisecta el ángulo O-C-O es un plano simé-

trico, y los datos obtenidos se interpretan en términos de la regla del sector de lactona.

Para predecir el signo del efecto de Cotton, en términos de la regla del sector de lactona, la molécula se tiene que ver en dos formas: a través de la bisectriz del ángulo O-C-O, Fig. 18, y viendo a la molécula proyectada sobre el plano del anillo de la lactona, Fig. 19. En las Figs. 18 y 19 se ve que el efecto Cotton negativo obtenido por medio de la regla del sector de lactona coincide con los datos obtenidos. Para la lactona 7 se tiene que el átomo de carbono C<sub>6</sub> cae en un sector de contribución negativa cerca del cromóforo de la lactona y al hacer un balance de la contribución de los otros átomos, se predice un efecto de Cotton negativo.

La DOR de las lactonas 7 y 8, respectivamente, muestra una rotación entre 312 y 320 mμ debida a la transición  $n \longrightarrow \pi^*$  del grupo carbonilo, mostrando un efecto de Cotton positivo. A 222 mμ se tiene el máximo del efecto de Cotton múltiple negativo, debido al grupo lactónico (lactona 7).

Para la lactona 8, se aprecia un efecto de Cotton positivo, con una rotación débil a 309 mμ del grupo carbonilo, y a 220 mμ el efecto de Cotton negativo debido al grupo lactónico. Los efectos de Cotton negativos de las lactonas corresponden efectivamente a lo que

---

\*Agradecemos a la Dra. Concepción Agundis del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, haber determinado estas dispersiones rotatorias.



podría esperarse teniendo en cuenta la estereoquímica de ambos productos. Sin embargo, la amplitud relativa de los efectos en las lactonas no permite llegar a conclusiones muy valiosas, debido a la incertidumbre en la delimitación exacta de los sectores en la regla de Klyne.<sup>11</sup>



Figura 18

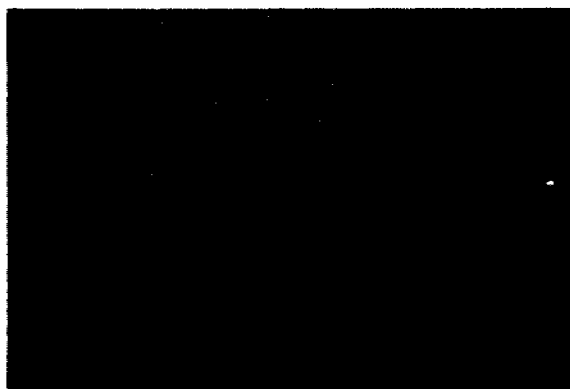
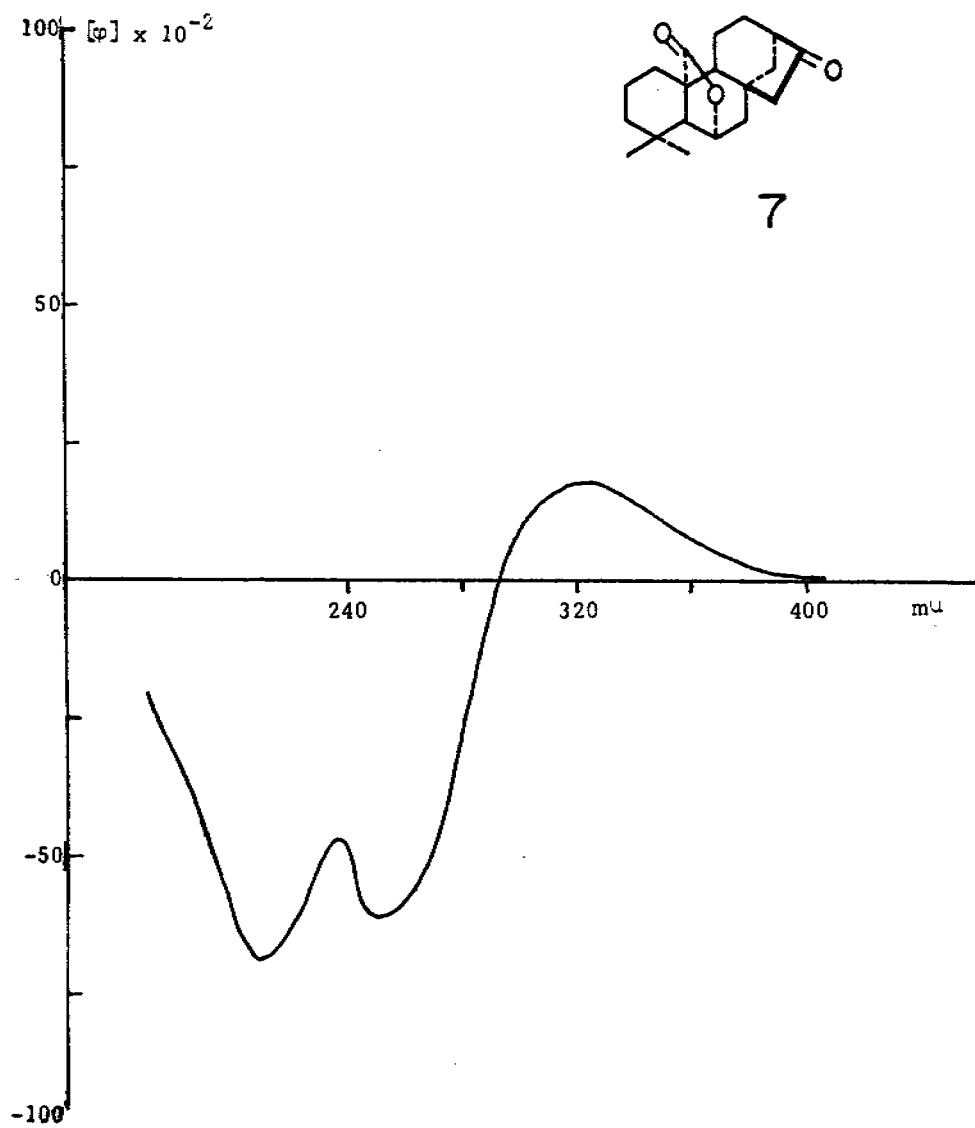


Figura 19



## PARTE EXPERIMENTAL\*

Cetal de 6 $\beta$ -hidroxi (-) 17-nor-kauran-16-ona 2.- Se disolvieron 0.5 g de la 6 hidroxi-cetona 1, en 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 ml de etilenglicol y 0.5 ml de ortoformiato de etilo, pasando una corriente de HCl durante 30 segundos, hasta pH ácido dejando con agitación a temperatura ambiente cinco horas. Se agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, se filtró y evaporó el disolvente obteniéndose 0.51 g de cristales blancos, los cuales se cromatografiaron en 100 g de alúmina, eluyendo con benceno, obteniéndose 0.050 g de 3, idéntico en constantes al reportado.<sup>6</sup> Al eluir con benceno-acetato de etilo 75-25, se obtuvo el producto deseado 2 (0.400 g; R, 88%), después de purificar por sublimación, p. f. 195°; IR, Fig. 1; rmn, Fig. 2; EM, Fig. 3, M<sup>+</sup> 334. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>, PM, 334.48.

6-Ceto (-) 17-nor-kauran-16-ona 4.- A 0.320 g de 2 en piri

---

\* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, la sílice empleada fue gel de sílice Grace Davison grado 222; la alúmina empleada es Alcoa F-20 de 80-200 mallas. Para las cromatoplasmas o cromatoplasmas preparativas se empleó sílice G Merck de 10-40 micras. Las cromatoplasmas se revelaron con yodo, sulfato cérico al 1% en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N, y con solución alcohólica de 2-4-dinitrofenil hidrazina.

Las determinaciones de resonancia magnética nuclear fueron efectuadas por los químicos Eduardo Díaz y Leovigildo Quijano en aparatos Varian A-60A y HA-100, utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

Los espectros de masa fueron determinados por el químico Eduardo Cortés.

La determinación de espectros de infrarrojo fueron determinados por el químico Noé Rosas en espectrofotómetros Perkin-Elmer 521, 337 y 21.

dina (1.6 ml) se les agregó gota a gota con agitación enfriando a  $0^{\circ}$ , 0.296 g de  $\text{CrO}_3$  y unas gotas de agua hasta formar una pasta, se agregaron 5 ml de piridina. Se dejó con agitación 7 horas, se vertió en hielo, extrajo con acetato de etilo, lavó con agua y secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Al evaporar se obtuvieron 0.328 g de producto crudo, el cual se cromatografió en 300 g de alúmina, eluyendo con benceno-acetato de etilo 75-25, de las fracciones 8 a 14 se obtuvieron 0.280 g de 4 (87%); p.f.  $116-117^{\circ}$ , obtenidos por sublimación; IR, Fig. 4; rmn, Fig. 5; EM, Fig. 6;  $M^+$  332, PM, 332.47. Análisis calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ : C, 75.86; H, 9.70; O, 14.44. Encontrado: C, 75.69; H, 9.86; O, 14.53.

Cetal de 6 $\alpha$ -hidroxi (-) 17-nor-kauran-16-ona 5.- A 0.963 g de  $\text{LiAlH}_4$  en éter anhidro (200 ml), con agitación se le adicionan 1.2 g de 4 en 30 ml de éter gota a gota. Después de dejar 5 horas a reflujo se agregó 1 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 ml de  $\text{NaOH}$ , y 3 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , se filtró y trabajó de la manera usual. Al evaporar se obtuvo un aceite, que se cromatografió en 520 g de alúmina, eluyendo con benceno-acetato de etilo 75-25, se obtuvieron 1.02 g (R 85%) de 5, p.f.  $141-142^{\circ}$  después de cristalizar de acetato de etilo

PM 334. Análisis calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ : C, 75.40; H, 10.25; O, 14.35. Encontrado: C, 75.55; H, 10.24; O, 14.26.

6 $\alpha$ -hidroxi (-) 17-nor-kauran-16-ona 6.- A 0.100 g de 5, se les disolvió en 5 ml de  $\text{MeOH}$  y se agregaron 1.2 ml de  $\text{HCl}$  1.2 N, se dejó con agitación a temperatura ambiente 5 horas. El producto obteni-

do se cromatografió en placa preparativa desarrollando con benceno-acetato de etilo 75-25, se obtuvieron 0.095 g de 6, con p.f. 156-157° después de cristalizar de acetona hexano. IR, Fig. 7 ; rnm, Fig. 8 ; EM, Fig. 9 ; M<sup>+</sup> 290. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> : PM

20-6-Lactona del ácido (-) 16-ceto-17-nor-kauranoico 7 y 18-6-lactona del ácido (-) 16-ceto-17-nor-kauranoico 8. - Se colocaron 1.2 g de CaCO<sub>3</sub> y 2.5 g de tetracetato de plomo en 100 ml de hexano en un matraz con corriente de nitrógeno en condiciones anhidras. Se calentó a reflujo 15 minutos y se agregaron 0.5 g de 5, 0.5 g de yodo e irradió con una lámpara Sylvania de 250 vatios durante 6 horas (hasta que desapareció la coloración de yodo). Se dejó enfriar y filtró, lavando el precipitado con hexano, al filtrado se le trató 3 veces con solución de tiosulfato de sodio al 10% (150 ml), 2 veces con H<sub>2</sub>O, se secó y evaporó el disolvente. Se obtuvo un aceite, el cual se disolvió en 5 ml de acetona destilada de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, se agregaron 2 ml del reactivo de Jones<sup>15</sup> a 0°. Se dejó 2 horas a temperatura ambiente y se agregaron 20 ml de solución de acetato de sodio, extrayendo con acetato de etilo, se lavó y evaporó, obteniéndose 0.445 g de un aceite café, el cual mostró 7 manchas en placa. Se cromatografió en 400 g de sílice, eluyendo con benceno, de las fracciones 8 a 11 se obtiene la dicetona 9, descrita por F. García Jiménez,<sup>6</sup> e identificada por constantes y espectros, de las fracciones menos polares se obtuvo el producto deshidratado 3. De las fracciones 16 a 19 se obtuvo un aceite amarillo 0.231 g, el cual se cromatografió sobre placa preparativa de sílice desarrollando con benceno-acetato de etilo 75-25,

separando la fracción principal, y recromatografiando en cromatoplaque preparativa, desarrollando con benceno-acetato de etilo 90-10; dejando secar la placa y volviendo a desarrollarla hasta lograr la separación de la lactona 7 0.203 g (R 45%), p.f. 180-181° después de cristalizar de acetona-hexano. IR, Fig. 10: rnm, Fig. 11; EM, Fig. 12 M<sup>+</sup> 302. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. PM 302.40.

La fracción más polar, fue identificada como la lactona 8, después de recromatografiar sobre placa, eluyendo con benceno-acetato de etilo 50:50 se obtuvieron 0.022 g (R 4%) de un sólido amorfo.

Eter de iresina 12.- A una suspensión de 7 g de tetracetato de plomo y 3 g de carbonato de calcio en 350 ml de benceno, se calentó 20 minutos a reflujo en corriente de nitrógeno y en condiciones anhidras, se agregaron 2 g de yodo y 1 g de iresina\* 10, todo con agitación. Se irradió con una lámpara Sylvania de 275 vatios hasta decoloración del yodo (10 horas). La solución de reacción, después de filtrar y lavar el residuo con benceno, se trató con solución de tiosulfato de sodio al 10%, se lavó 3 veces con H<sub>2</sub>O, se evaporó al vacío. Se obtuvo un aceite amarillo que se disolvió en 75 ml de acetona y se agregaron 2.25 g de acetato de plata, con agitación. Se dejó a temperatura ambiente 13 horas. Se filtró sobre Celita, lavó con acetona y se oxidó con 5.5 ml del reactivo de Jones. Se agregaron unas gotas de etanol, se filtró y evaporó al vacío, el residuo se trató con agua y se extrajo

---

\*Agradecemos al Dr. Alfonso Romo de Vivar la muestra de iresina otorgada.

con  $\text{CHCl}_3$ . A éste se le agregó bicarbonato de sodio,  $\text{HCl}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se obtuvieron 0.5 g de un aceite después de extraer con acetato de etilo. El producto mostró 6 manchas en placa y se guardó, para posterior investigación.

La fase clorofórmica se secó y evaporó al vacío, se obtiene una espuma amarilla (0.98 g) la cual se cromatografió en 300 g de sílice eluyendo con benceno-acetato de etilo 75:25, de las fracciones 10-20 se obtuvieron unos cristales amarillos paja, los cuales después de cristalizar de acetato de etilo son blancos. Se obtuvieron 0.75 g (R 50%) con p.f.  $230^\circ$ ; IR, Fig. 14; rnmn, Fig. 15; EM, Fig. 16;  $M^+$  262. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , PM 262.29.

Obtención de iso-resina 11. - Se obtuvo por isomerización catalítica con Pd/C al 5% en metanol.

## CONCLUSIONES

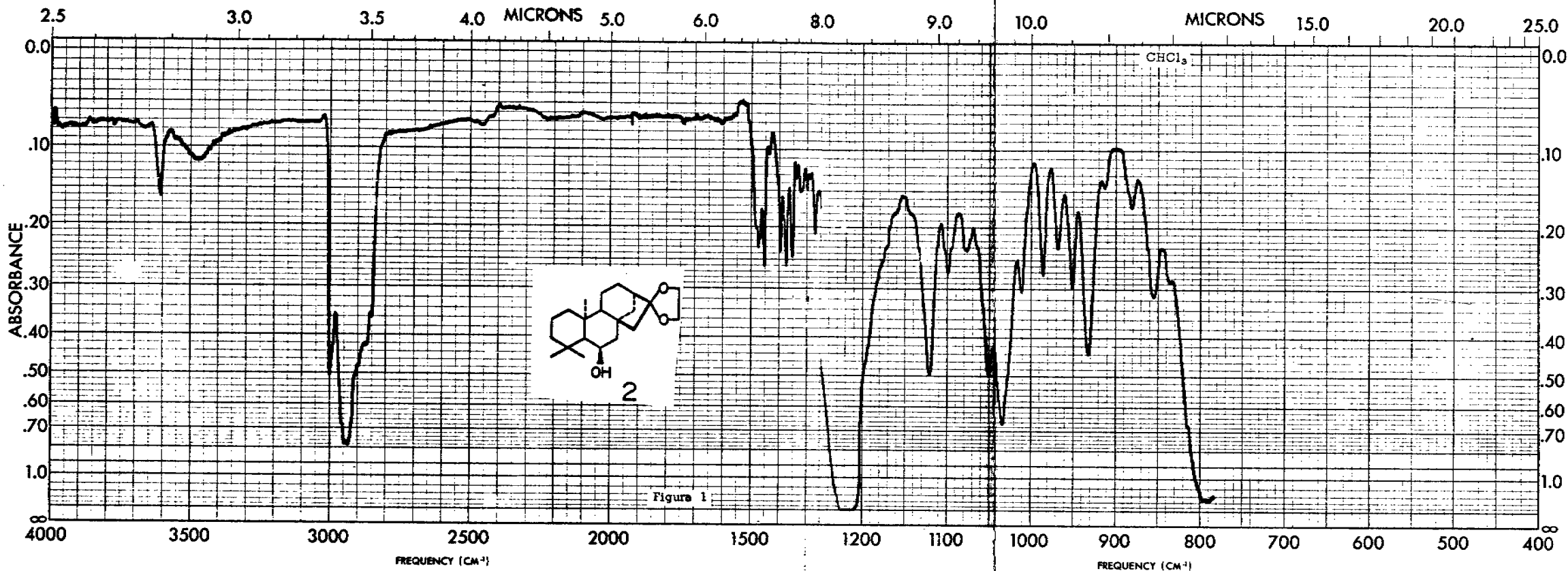
- a) Los resultados obtenidos permiten suponer que la oxidación a distancia de grupos metilo, usando como base para el ataque grupos oxhidrilo, dependen fundamentalmente de factores sutiles como son el grado de compresión estérica que existe entre los sustituyentes.
- b) Al intentar la oxidación del metilo beta en C<sub>4</sub> usando como base el oxhidrilo de la 6- $\beta$ -hidroxi-nor-kaurenona, no se logra obtener la lactona correspondiente, empleando el método descrito.
- c) Las reacciones del tosilato del 6- $\alpha$ -hidroxi-17-nor-kaurano, requieren para su explicación que, para el anillo B la conformación distorsionada de bote esté presente en una proporción importante.
- d) Los antecedentes de compuestos con libertad de interconversión, en los que la conformación de bote distorsionado, tiene una contribución importante, no son muy abundantes, presentándose cuando, como en el caso presente, hay más de una interacción 1-3 diaxial.
- e) Debido a la gran tensión estérica de la lactona 8, el rendimiento obtenido de ésta es muy bajo.
- f) En el caso de la iresina, se obtiene un éter cíclico, y esto se atribuye a una conformación preferente del halo alcohol intermedio, diferente a la conformación preferente del halo alcohol intermedio en el caso de la oxidación de la 6 $\alpha$ -hidroxi-nor-kauranona.



## BIBLIOGRAFIA

- 1a.- B. E. Cross, R. H. B. Galt and J. R. Hanson. J.Chem.Soc., 295 (1969).
- 1b.- J. F. Grove. Quart.Rev., 1961, 16, 56.
- 2.- M. C. Pérezamador, F. García Jiménez, J. Herrán, S. E. Flores. Tetrahedron, 20, 2999 (1964).
- 3.- Rossmann and W. N. Lipscomb. Tetrahedron, 4, 275 (1958).
- 4.- K. Heusler, J. Kalvoda, A. Wettstein. Helv.Chim.Acta., 45, 2161 (1962). Ibid., 2580 (1962).
- 5.- Review: J. Kalvoda, K. Heusler, P. Wieland, G. Anner and A. Wellstein. Gazz.Chim.Ital., 93, 140 (1963).
- 6.- F. García Jiménez. Tesis Doctoral. Instituto de Química (1965).
- 7.- C. Djerassi and W. Klyne. Proc.New York Acad.Sci., 1962, 48, 1093.
- 8.- E. L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compound" Mc Graw-Hill Book Company, Inc., 1962, pág. 236-237, New York.
- 9.- A. Dreiding. Helv.Chim.Acta., 42, 1339 (1959).
- 10.- J. P. Jennings, W. Klyne and P. M. Scopes. Proc.Chem.Soc., December (1964), 412.
- 11.- J. P. Jennings, W. Klyne and P. M. Scopes. J.Chem.Soc., 7211 (1965).
- 12.- W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscovitz, W. Klyne and C. Djerassi. J.Amer.Chem.Soc., 83, 4013 (1961).
- 13.- A. McL. Mathieson, Tetrahedron Letters, 81, 1963.

- 14.- F. García Jiménez, M. C. Pérezamador, S. E. Flores and J. Herrán. Tetrahedron Letters N° 11, pág. 621-626, (1965).
- 15.- Inorganic Synthesis V-I. McGraw-Hill Book Company, Inc., 1939  
Pág. 97. New York.



SAMPLE	CURVE NO. <i>2317</i>	SCAN SPEED <i>Auto</i>	OPERATOR <i>L. J. ...</i>	CURVE NO. <i>2317</i>	SCAN SPEED <i>Auto</i>	OPERATOR <i>R. V. ...</i>
ORIGIN <i>San Gilias</i>	CONC.	SLIT <i>D</i>	DATE <i>10-2-61</i>	CONC.	SLIT <i>D</i>	DATE <i>10-12-61</i>
SOLVENT <i>CHCl<sub>3</sub></i>	CELL PATH	REMARKS		CELL PATH	REMARKS	
	REFERENCE <i>CHCl<sub>3</sub></i>			REFERENCE <i>CHCl<sub>3</sub></i>		

PART NO. 337-1207

PERKIN-ELMER®

7-120B

PERKIN-ELMER®

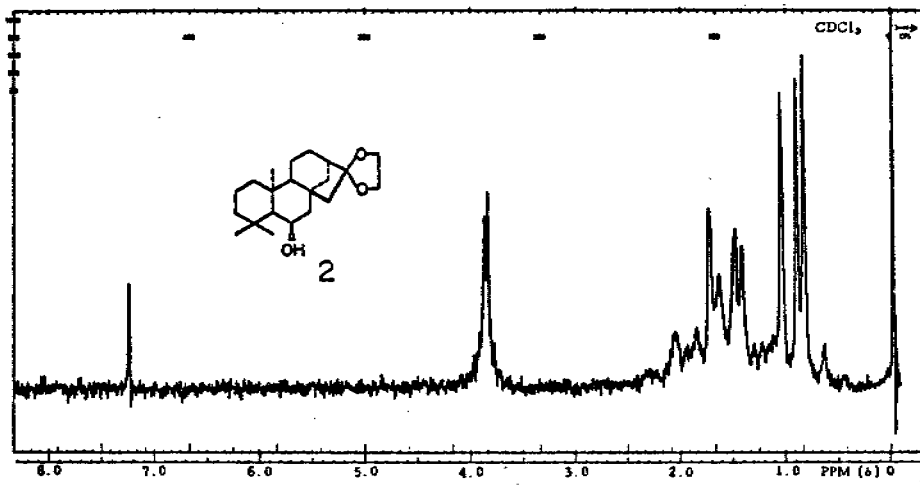


Figure 2

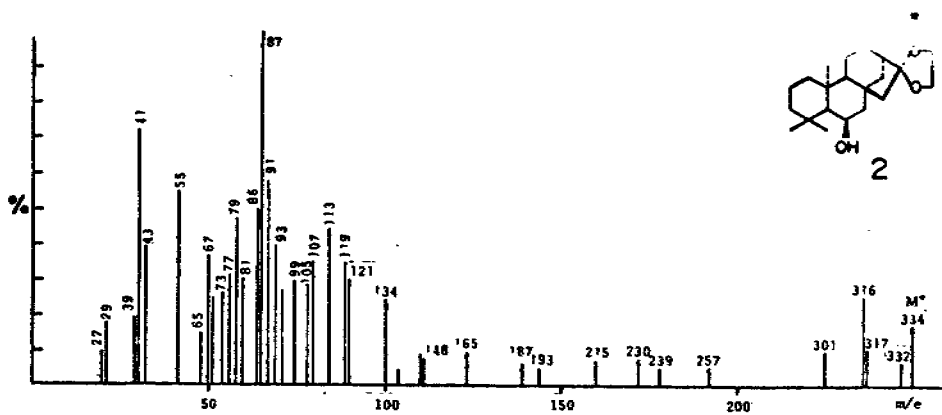


Figure 3

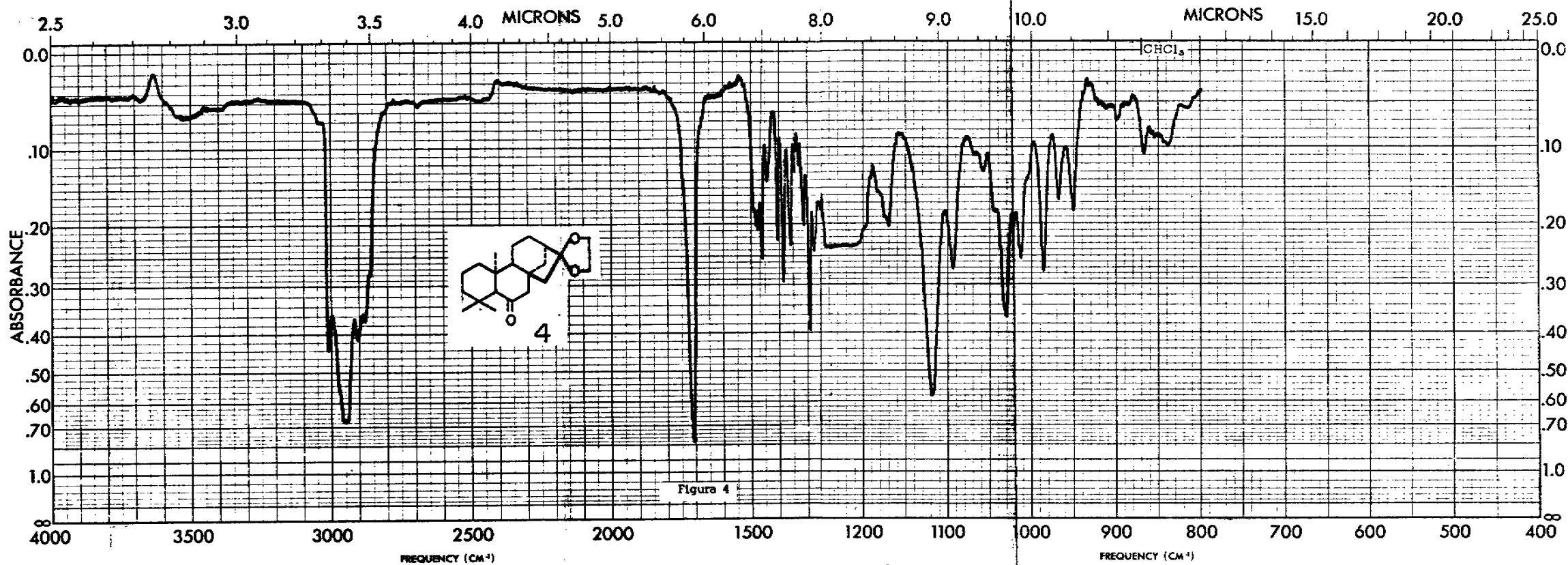


Figura 4

SAMPLE <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>	CURVE NO. 2376	SCAN SPEED <i>fast</i>	OPERATOR <i>R. H. Jones</i>	CURVE NO. 2376	SCAN SPEED <i>fast</i>	OPERATOR <i>R. H. Jones</i>
ORIGIN <i>Rafael Ayuda</i>	CONC.	SLIT <i>D</i>	DATE <i>20-11-64</i>	CONC.	SLIT <i>D</i>	DATE <i>20-11-64</i>
SOLVENT <i>CHCl₃</i>	CELL PATH	REMARKS <i>Infra. Ayuda</i>		CELL PATH	REMARKS	
	REFERENCE <i>CHCl₃</i>			REFERENCE <i>CHCl₃</i>		

PART NO. 337-1207

PERKIN-ELMER®

-1208

PERKIN-ELMER®

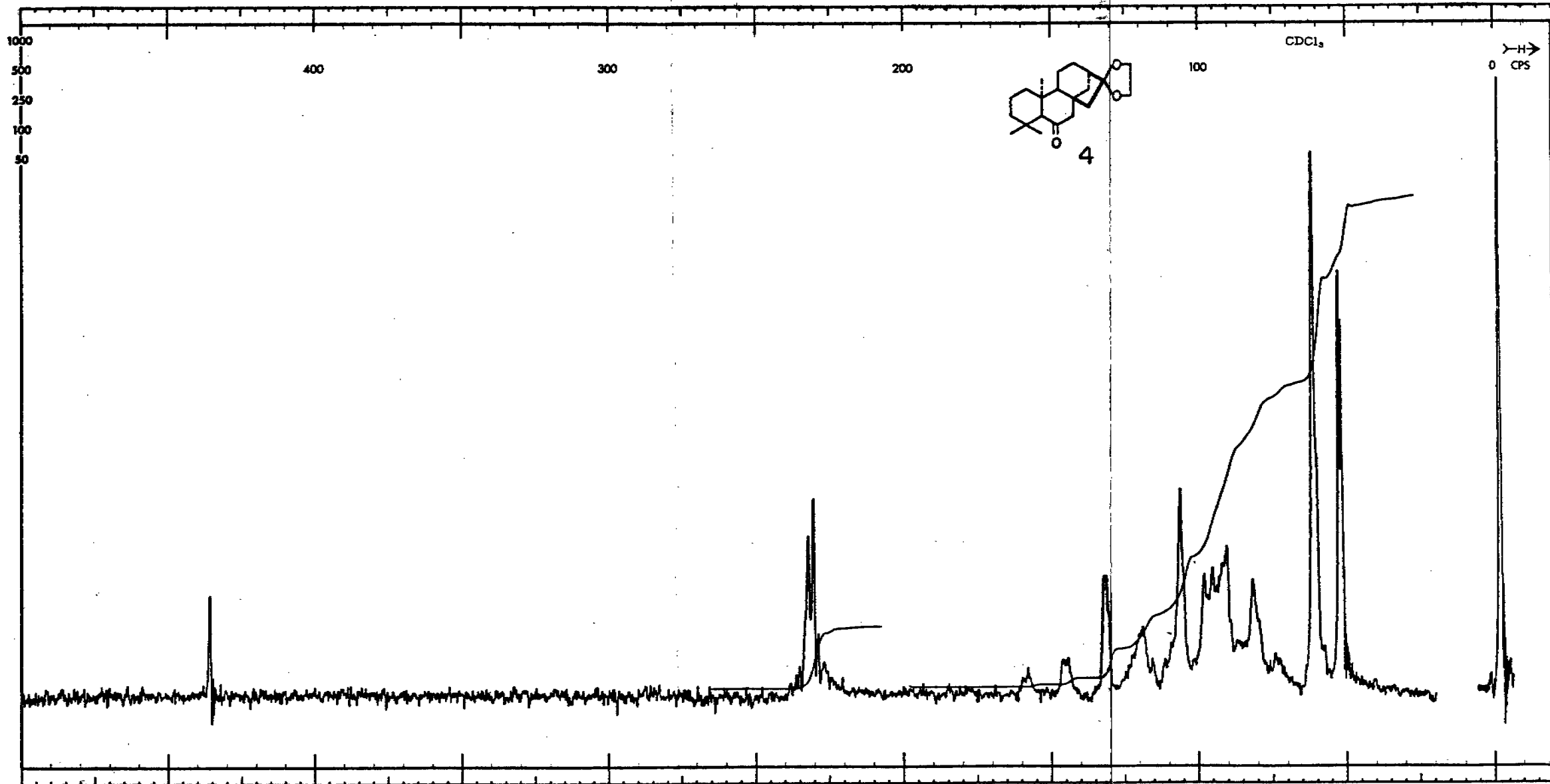


Figura 5

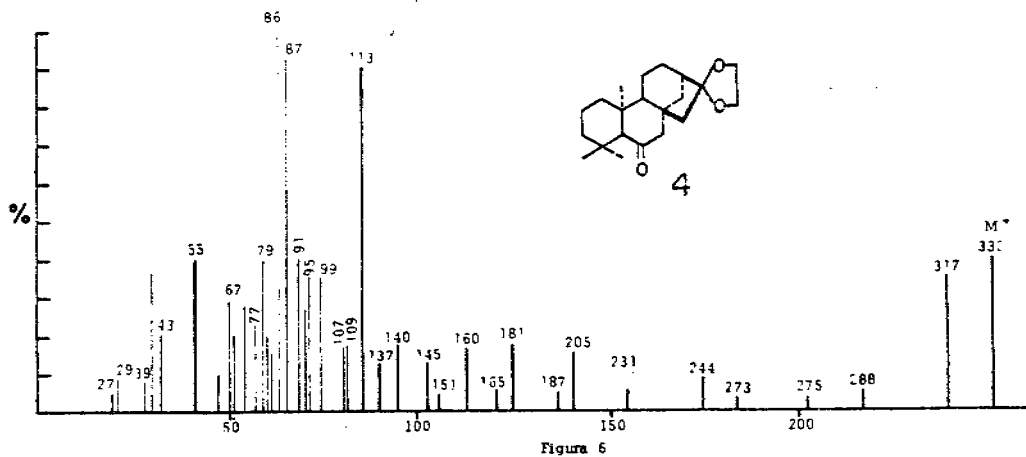
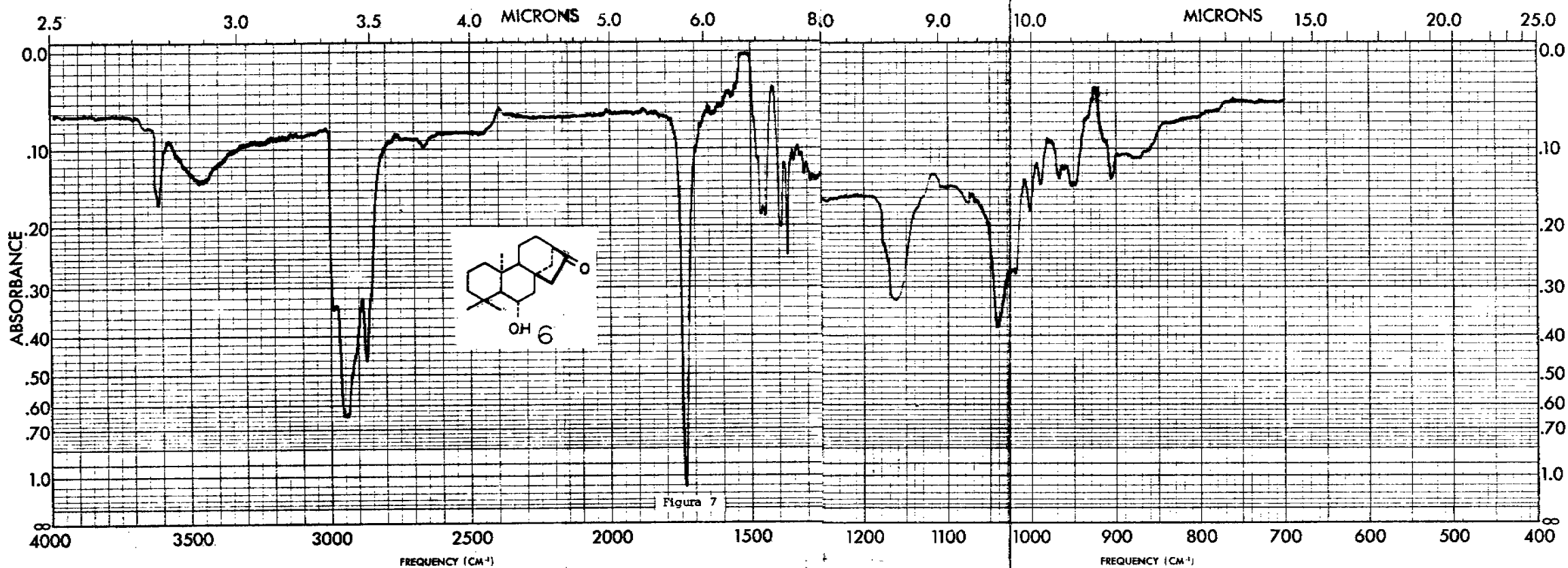
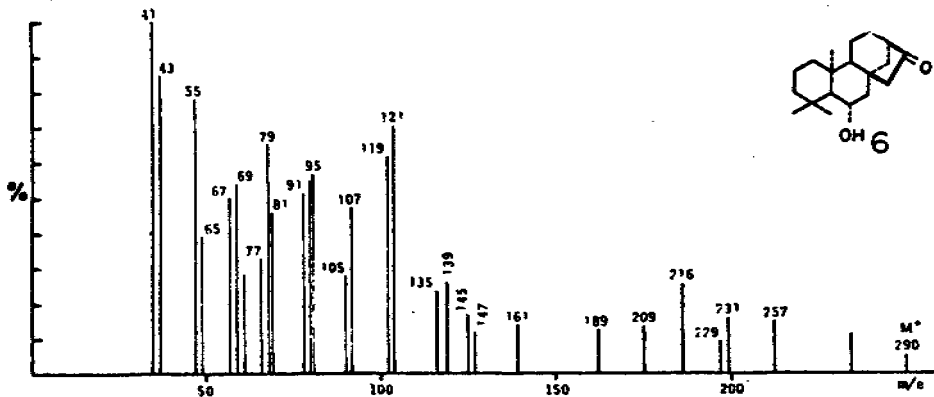
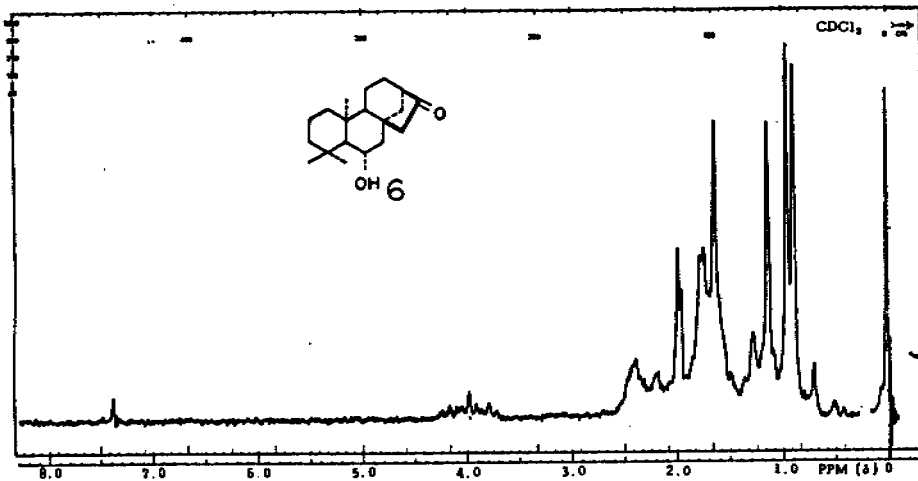


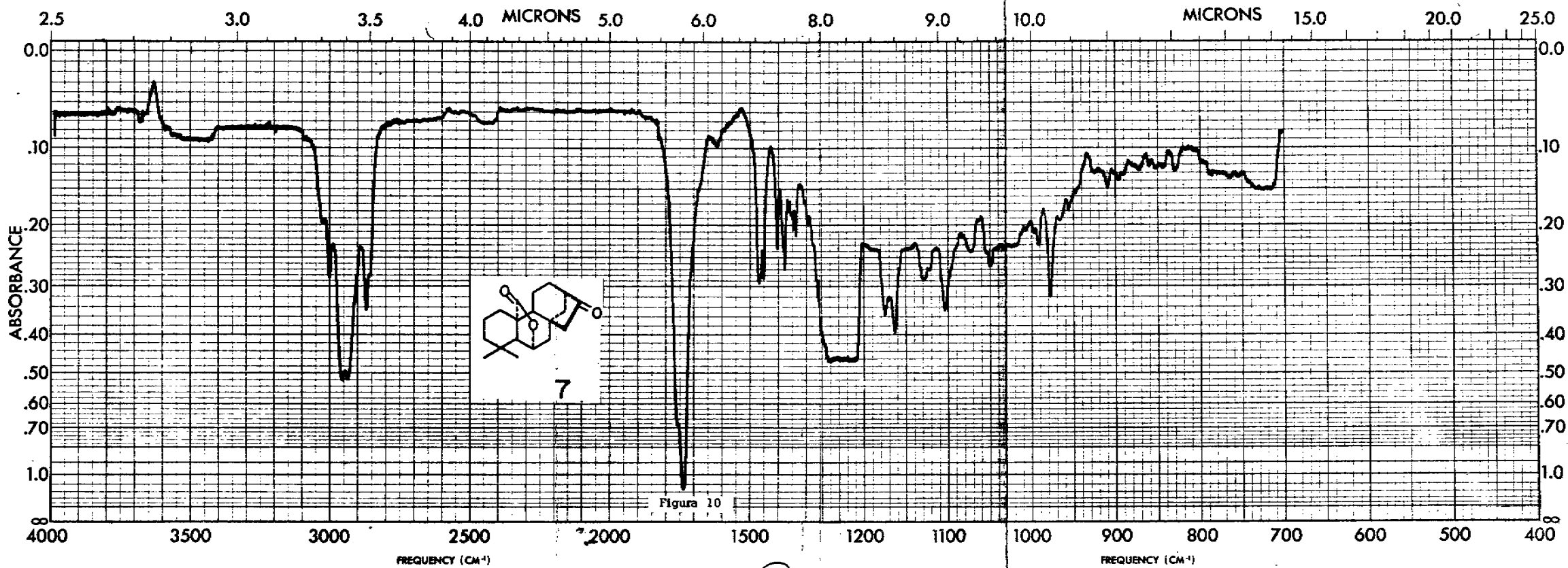
Figure 6



SAMPLE _____	CURVE NO. <u>3757</u>	SCAN SPEED <u>Auto</u>	OPERATOR <u>BB</u>	CONC. <u>50 c.c.</u>	CURVE NO. <u>3757</u>	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
ORIGIN <u>C. Felia Colina</u>	CONC. _____	SLIT <u>A</u>	DATE <u>16-XII-55</u>	REMARKS _____	CONC. _____	SLIT _____	DATE _____
SOLVENT <u>CHCl<sub>3</sub></u>	CELL PATH _____	PERKIN-ELMER®	1208	PERKIN-ELMER®	CELL PATH _____	REMARKS _____	PERKIN-ELMER®
PART NO. 337-1207	REFERENCE <u>CHCl<sub>3</sub></u>				REFERENCE _____		







SAMPLE <u>2424</u>	CURVE NO. <u>2484</u>	SCAN SPEED <u>Low to</u>	OPERATOR <u>Placas 6-9-64</u>	CURVE NO. <u>2484</u>	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
ORIGIN <u>Oflia Colera</u>	CONC. _____	SLIT <u>N</u>	DATE <u>6-11-68</u>	CONC. _____	SLIT _____	DATE _____
SOLVENT <u>CHCl<sub>3</sub></u>	CELL PATH _____	REMARKS _____	<u>Oflia Colera</u>	CELL PATH _____	REMARKS _____	REMARKS _____
REFERENCE <u>CHCl<sub>3</sub></u>				REFERENCE _____		

PART NO. 337-1207

PERKIN-ELMER®

7-1208

PERKIN-ELMER®

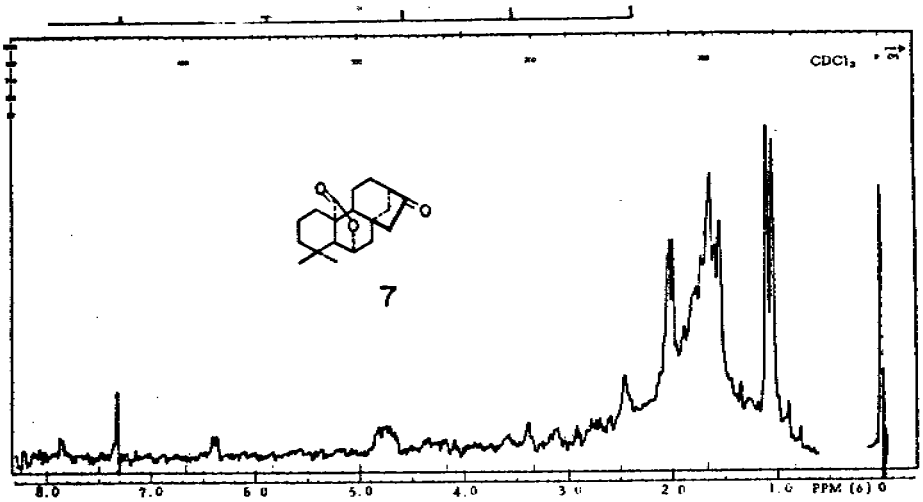


Figure 11

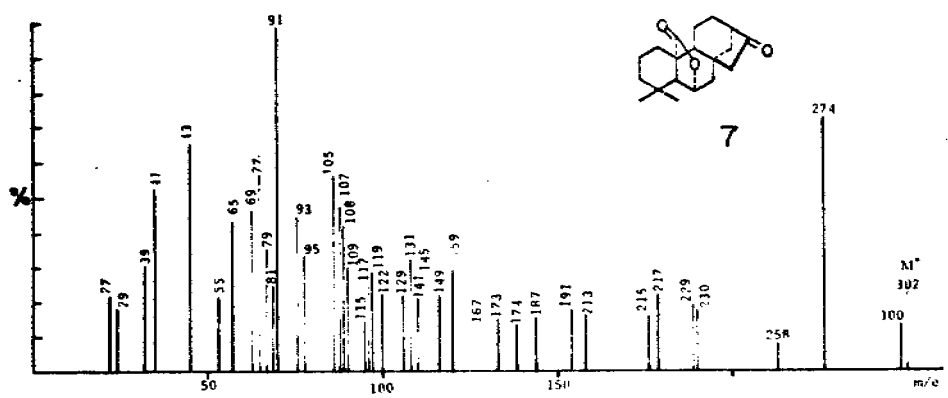


Figure 12

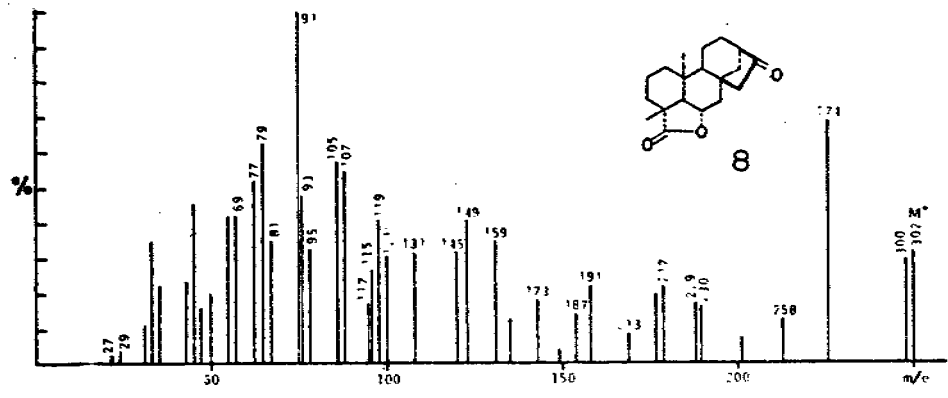
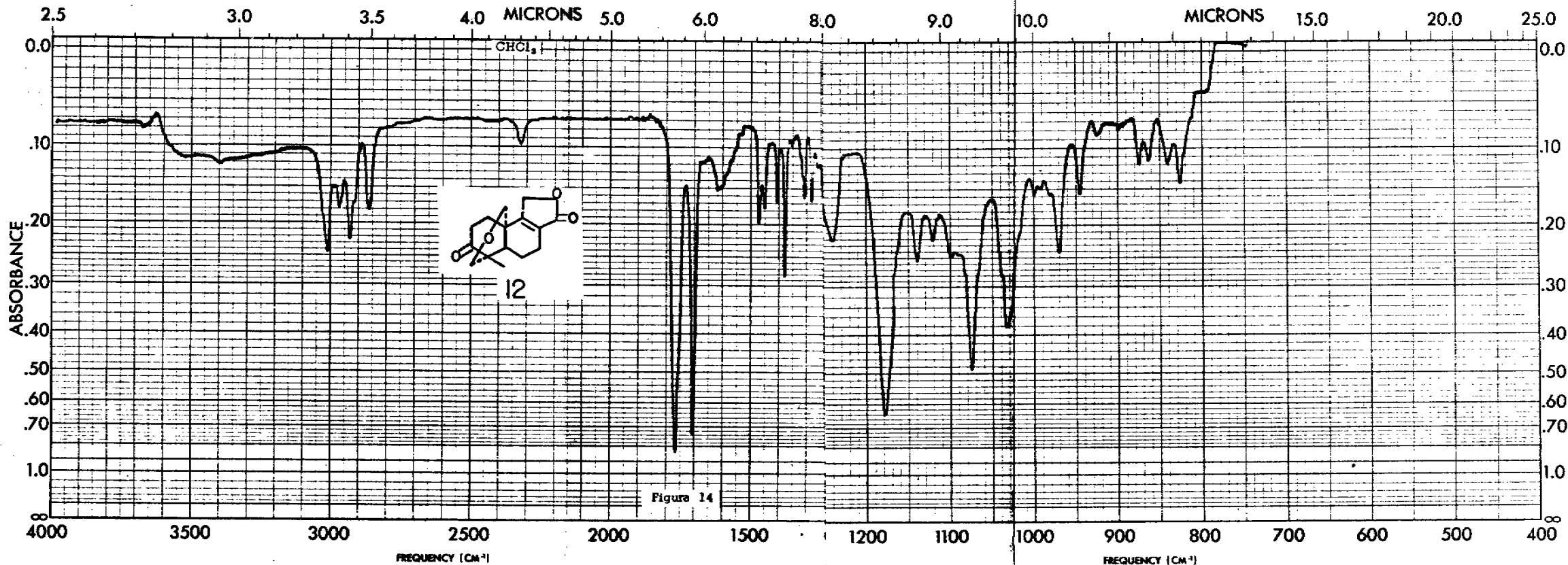


Figure 11



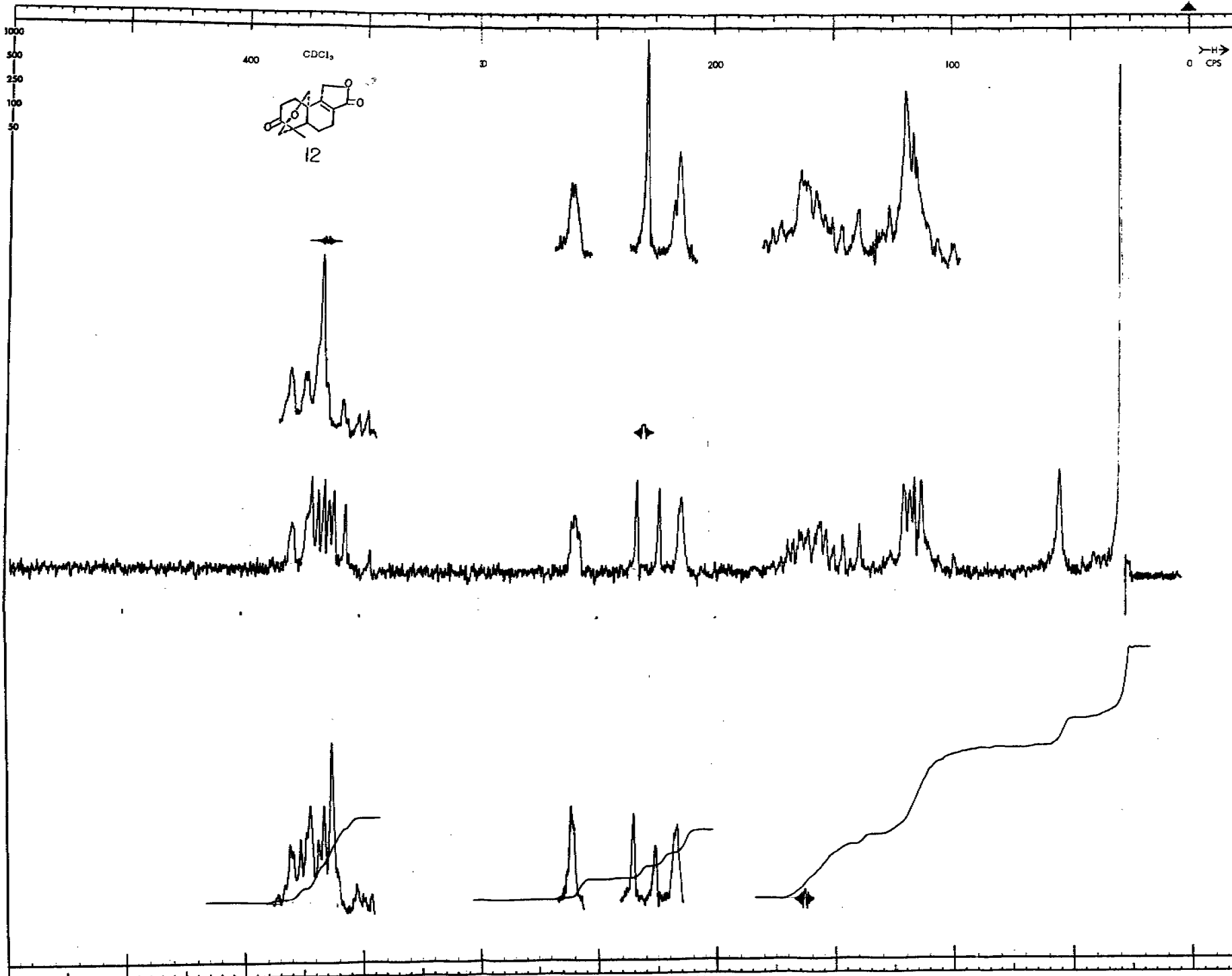
SAMPLE <u>D-9-66</u>	CURVE NO. <u>3335</u>	SCAN SPEED <u>1000</u>	OPERATOR <u>H. Barrios</u>	CURVE NO. <u>3335</u>	SCAN SPEED	OPERATOR
ORIGIN <u>Cofelia Collexa</u>	CONC.	SLIT <u>K</u>	DATE <u>24-VI-70</u>	CONC.	SLIT	DATE
SOLVENT <u>CHCl₃</u>	CELL PATH	REMARKS		CELL PATH	REMARKS	
REFERENCE <u>CHCl₃</u>				REFERENCE		

PART NO. 337-1207

PERKIN-ELMER®

1208

PERKIN-ELMER®



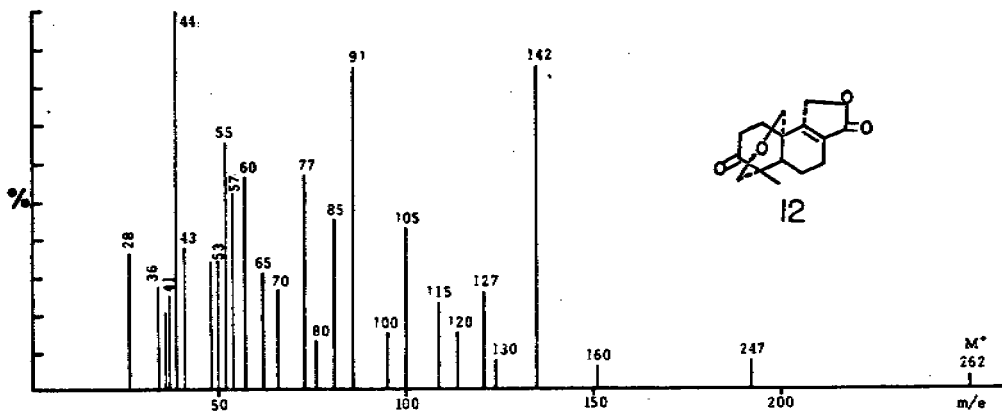


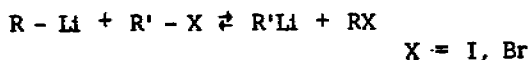
Figure 16

## INTRODUCCION Y PARTE TEORICA

Los compuestos organo metálicos (RLi) son empleados como intermediarios en síntesis orgánicas, utilizándose inmediatamente después de su preparación. Debido a su gran reactividad, estos compuestos son muy usados. La preparación de compuestos organo-lífticos se puede efectuar por medio de la reacción de un haluro orgánico y litio metálico



Debido a que muchos haluros orgánicos no reaccionan con li tío metálico para formar compuestos RLi, el compuesto organo metálico se puede obtener por medio de una reacción de intercambio halógeno metal.<sup>2</sup>

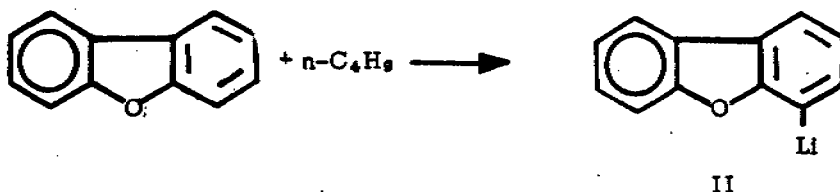


También se pueden obtener estos compuestos por metalación,<sup>3</sup> en que se reemplaza un hidrógeno activo<sup>4</sup> por un metal (Li).



Como ejemplos se tienen el fluoreno, que al hacerlo reaccionar con etil litio se obtiene el 9-fluorenil litio, o el naftaleno<sup>5</sup> que se metala en las posiciones 1 y 2.

Se ha visto que la reacción también se lleva a cabo en compuestos heterocíclicos, que no tienen hidrógenos muy activados, tales como benzofuranos,<sup>6</sup> tiofenos<sup>7</sup> y éteres,<sup>8</sup> teniendo diferentes propiedades activantes, y cuando la molécula contiene dos grupos funcionales diferentes, se metala preferentemente en la posición orto.



La formación del compuesto II, es típica de las metalaciones organo-líticas, con respecto al solvente, condiciones experimentales y agente metalante, así como la orientación, en que se tiene una fuerte tendencia a reemplazar el átomo de hidrógeno orto al hetero átomo, o un hidrógeno lateral de un carbono adyacente al hetero átomo.

Esta particularidad de la reacción en la obtención de productos orto, generalmente sin mezclas del isómero para, se aprovechó para la secuencia de reacciones efectuadas en el trabajo.

Como reactivos se usaron el fenil litio<sup>9</sup> y n-butil litio preparados por la reacción de un haluro orgánico con litio metálico.



Se ha encontrado que las reacciones de intercambio metal halógeno y metalación, se efectúan mejor empleando compuestos alquil litio, siendo el n-butil litio el más usado.

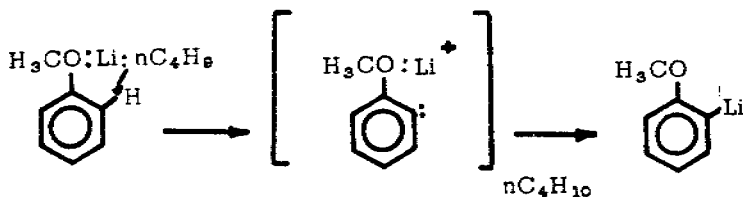


Como disolventes en estas reacciones se han usado el éter-etílico, que es el más empleado, benceno, tetrahidrofurano, ciclohexano y hexano a temperaturas de  $60^{\circ}$  y a bajas temperaturas, a  $10^{\circ}$  y menos, ( $-80^{\circ}$ ).

En este trabajo se emplearon como disolventes, hexano, éter, tetrahidrofurano, a diferentes temperaturas y condiciones de reacción.

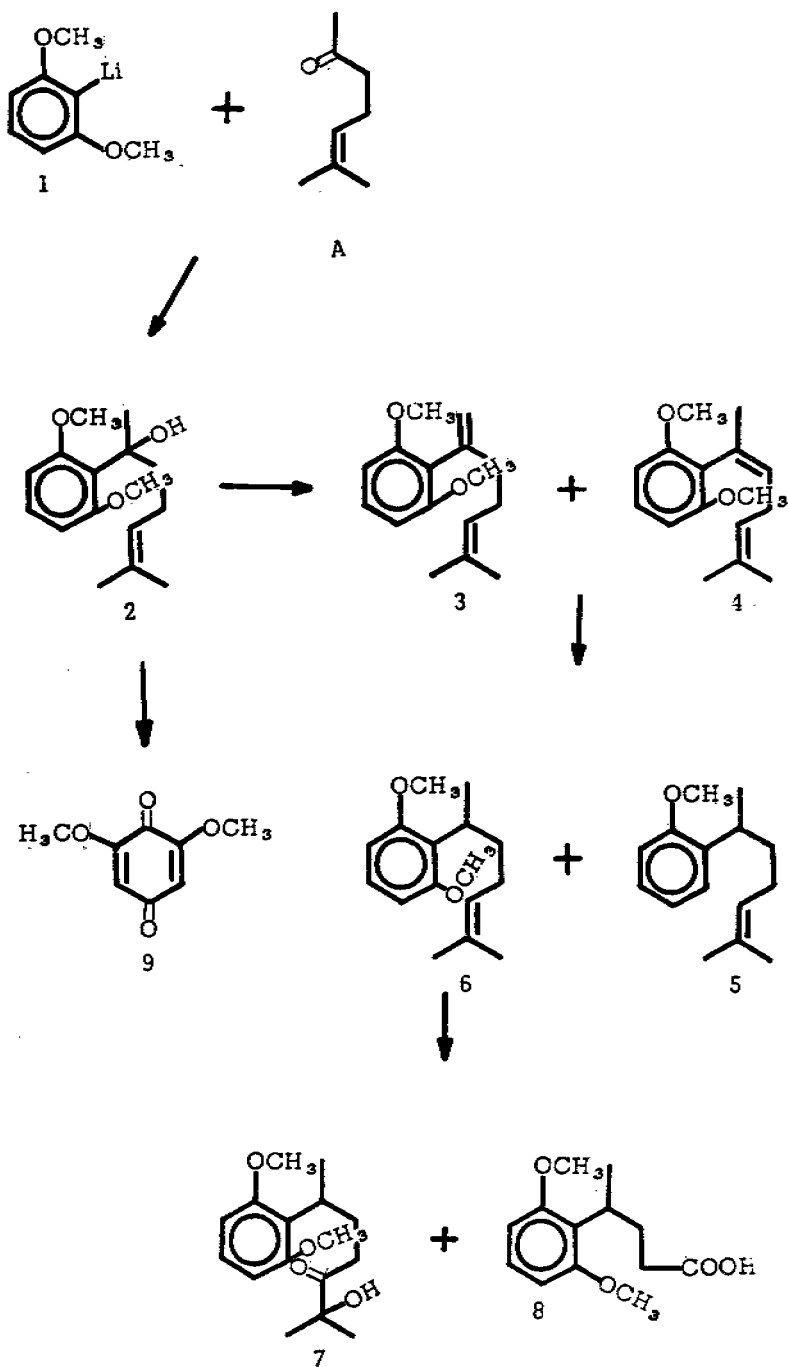
Se emplearon los éteres metílicos, en vez de los fenoles para la metalación, ya que los primeros se metalan más rápidamente, porque las sales de litio de fenoles son más insolubles, obteniendo bajos rendimientos.

La orientación predominante orto que se observa,<sup>10</sup> se debe a que la reacción se inicia formando una unión coordinada entre el par de electrones no compartidos del oxígeno del metoxilo y el metal, seguido por el ataque del ión par de anión del organo lítico sobre el átomo de hidrógeno adyacente, eliminándolo como protón.

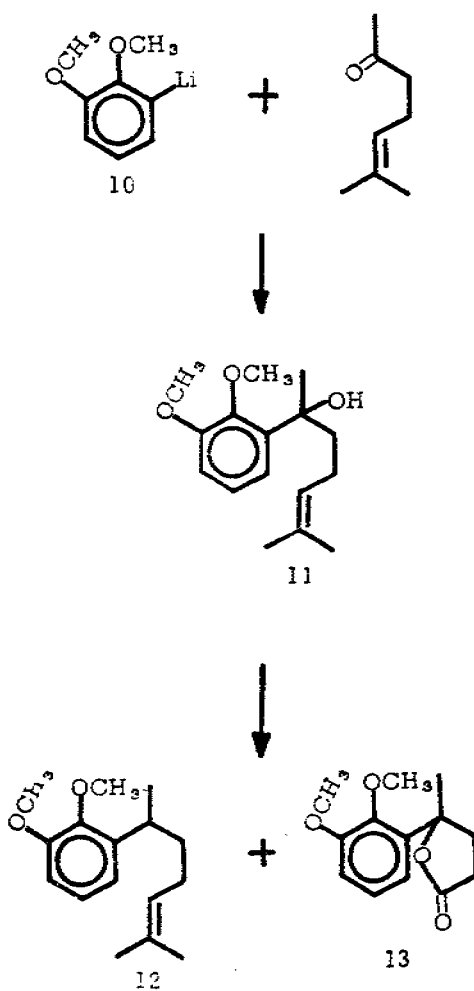


Se obtuvieron los compuestos organo líticos del 1,3-dimetoxi benceno I, 1,2-dimetoxi benceno 10, del anisol, y del m-metoxi tolueno, empleando diferentes condiciones de reacción y sin aislar, se hicieron reaccionar con la 2-metil hept-2-en-6-ona A, obteniéndose los alco

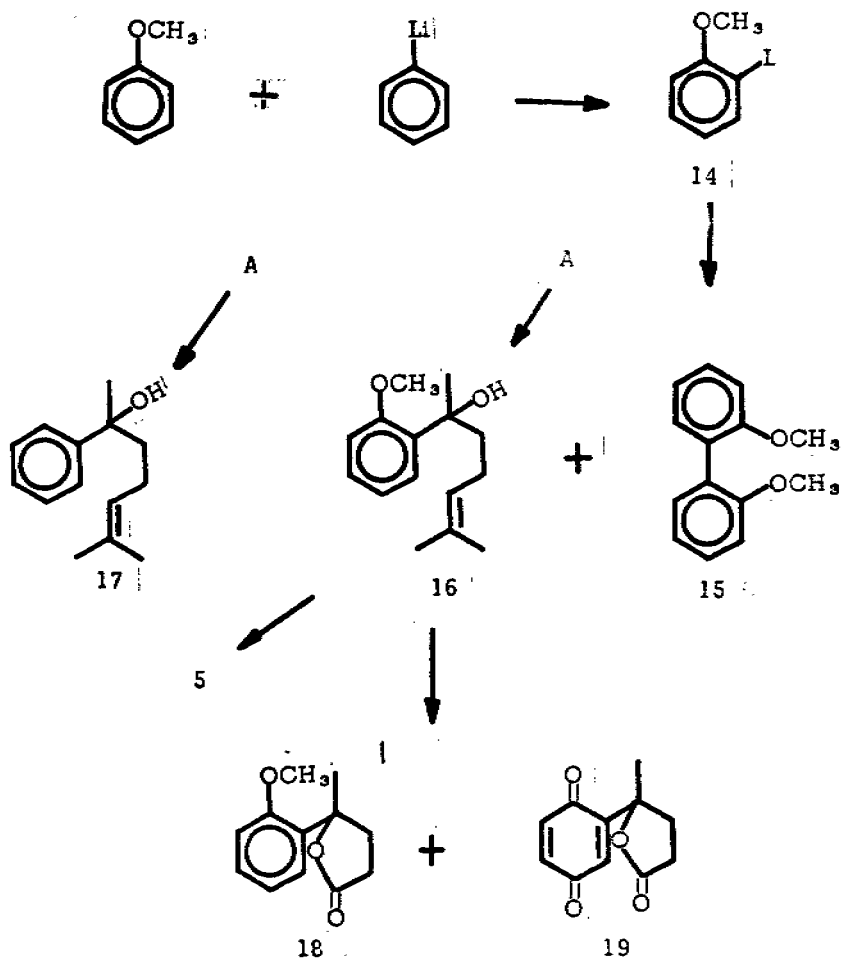
ESQUEMA I



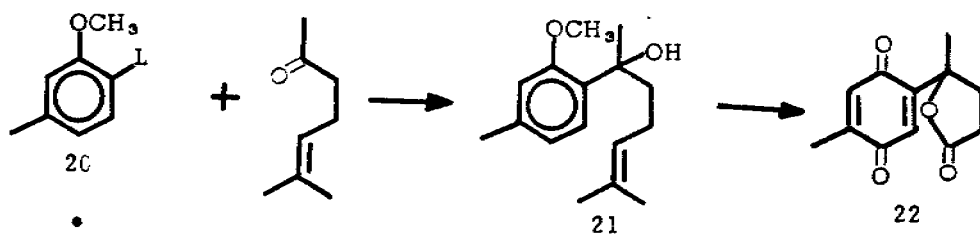
ESQUEMA II



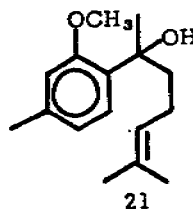
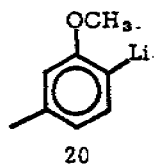
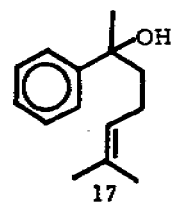
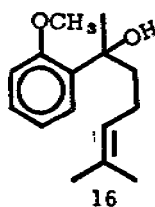
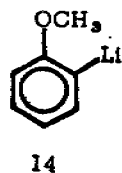
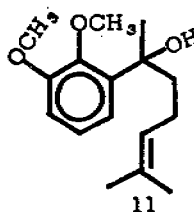
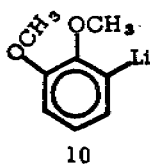
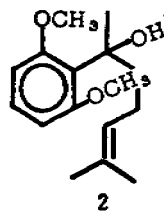
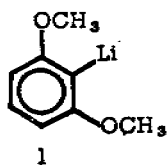
ESQUEMA III



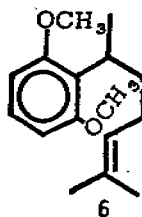
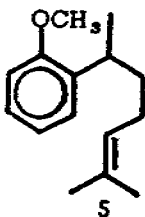
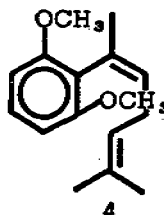
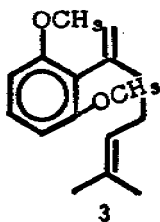
ESQUEMA IV



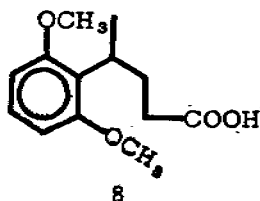
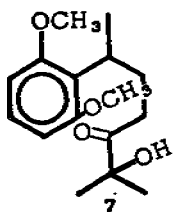
holes correspondientes, el 2-hidroxi-2(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno, 2, 2-hidroxi-2(2',3'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno, 11, 2-hidroxi-2(2'-metoxifenil)-6-metilhept-5-eno, 16, 2-hidroxi-2(1 fenil)-6-metilhept-5-eno, 17, y 2-hidroxi-2(4'-metil-2'-metoxi)-6-metilhept-5-eno, 21.



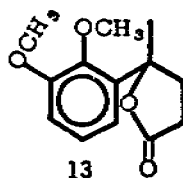
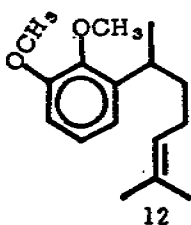
Del esquema I al alcohol 2 se le trató de oxidar con la sal de Fremy con el objeto de oxidar el grupo metoxilo a la quinona, pero se obtuvieron en su lugar los isómeros deshidratados del alcohol, el 2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metil-hepta-1,5-dieno, 3 y 2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metil-hepta-2,5-dieno, 4, los cuales se trataron con sodio en amoníaco líquido, obteniendo los productos reducidos 2-(2'-metoxifenil)-6-metil-hept-5-eno, 5, y 2(2'6'-dimetoxifenil)-6-metil-hept-5-eno, 6.



Los productos 5 y 6 se oxidaron con el reactivo de Jones obteniendo el 2-(2',6'-dimetoxifenil)-5-ceto-6-metil heptano, 7 y el ácido 4-(2',6'-dimetoxifenil)-pentan-1-oico, 8.



En el esquema II, el alcohol obtenido 11, se dividió en dos partes, una se trató con sodio en amoníaco líquido obteniendo el producto reducido 2-(2',3'-dimetoxifenil)-6-metil-hept-5-eno, 12. La otra porción se oxidó con el reactivo de Jones obteniendo la 1-metil-2-(2',3'-dimetoxifenil)-butiro lactona 13.

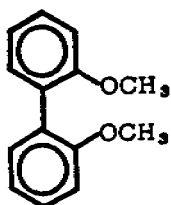


En el esquema III, se usó como materia prima el anisol, usando como disolvente anisol, metalando con fenil litio y calentando a reflujo durante 8 horas. En estas condiciones se obtuvo el compuesto organo-lítico 14 y los alcoholes 2-hidroxi-2-(2'-metoxifenil)-6-metil

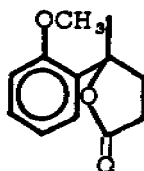


-hept-5-eno, 16 y 2-hidroxi-2-fenil-6-metil-hept-5-eno, 17, además del 2,2'-dimetoxi-bifenilo, 15.

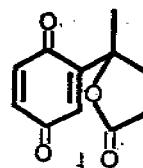
Se hizo la oxidación del alcohol 16, con el reactivo de Jones, obteniendo la 4-metil-4-(2'-metoxifenil)-40-butirolactona, 18. Si se oxida el alcohol 16, usando un exceso del reactivo de Jones, se obtiene la 4-metil-(2'-p-benzoquinona)-40-butirolactona 19.



15

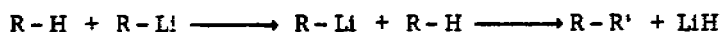


18



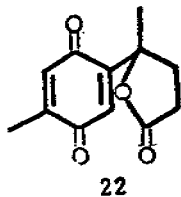
19

Como la reacción se efectuó con fenil-litio, éste, además de reaccionar con el anisol para formar el derivado organo-lítico del anisol 14, se condensa con la 2-metil-hept-2-en-6-ona, A, dando el alcohol 17. La obtención del 2,2'-dimetoxi-bifenilo, 15, se puede explicar a través de una reacción de interconversión en compuestos organo-líticos,<sup>11</sup> considerando las siguientes reacciones:



En el esquema IV, se usó como materia prima m-metoxi tolueno, obteniéndose al tratar con n-butil litio, el 3 metoxi-4-litio tolueno, 20, que al condensarse con la 2-metil-hept-2-en-6-ona, formó el alcohol 2-hidroxi-2-(4'-metil, 2'-metoxi)-6-metil-hept-5-eno, 21, el

cual al oxidarse produjo 1-metil-1-(4-metil-p-benzoquinona)-butirolac  
tona, 22.



## PARTE EXPERIMENTAL

## ESQUEMA I

1,3-Dimetoxi-2-litio-benceno 1. Se metilaron 58 g de resorcinol con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  en hidróxido de sodio al 30%<sup>12</sup> en la forma descrita. Se obtuvieron 50.4 (70%) de 1,3-dimetoxibenceno, 2; aceite que destila a 49° y 0.05 mm. Sus constantes coinciden con las descritas.<sup>13a,b,c</sup> Se disolvieron 24.7 g del producto anterior en 50 ml de hexano anhidro y, con agitación a -75°, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 77 ml de N-butil-litio en hexano al 15%. Se forman cristales blancos del derivado organolítico, 1.

2-Hidroxi-2(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno 2. Sin aislar el producto anterior, se le agregaron a 0°, gota a gota, 22.4 g de 2-metilhept-2-en-6-ona A,<sup>14</sup> pasando una corriente de nitrógeno. Se dejó reposar durante la noche, se aciduló con HCl al 5% y se extrajo con AcOEt. Se obtuvo un residuo café que se destiló fraccionalmente: a 50° y 0.05 mm destilan 15 g de 1,3-dimetoxibenceno recuperado; a 95° y 0.05 mm destilan 5 g de metahidroxianisol (identificado por sus constantes).<sup>15</sup> Finalmente, a 135° y 0.05 mm, destiló un aceite café (10 g) que se purificó en 1 Kg de alúmina. De las fracciones 29 a 39 eluidas con B-H 25-75 (500 ml cada una), se obtuvieron 8.6 g (18%) del compuesto 2 deseado; destila a 150° a 0.05 mm; IR, Fig. 1;

2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metil hepta-1,5-dieno 3 y 2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metil hepta-2,5-dieno 4. A 6.5 g del alcohol 2, en 50 ml de acetona y agitando se le agregaron a temperatura ambiente 22.7 g (3.5 veces) de sal de Fremy disueltos en 75 ml de acetona. Después se calentó a ebullición durante 8 horas. Se obtuvieron 6 g de producto, el cual se destiló y cromatografió en 300 g de sílice y se eluyó con H-B 50-50. De las fracciones 9 a 27 se obtuvo la mezcla aproximadamente 1:1 de los compuestos 3 y 4, purificándolos por medio de placas preparativas se separaron obteniendo 3, rmn (Fig. 4), y el producto 4 que destila a 123° y 0.05 mm; rmn (Fig. 5); EM, Fig. 6, M<sup>+</sup> 246. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>, PM 246.34.

2-(2'-metoxifenil)-6-metilhept-5-eno 5 y 2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno 6. En un matraz Sandoval<sup>18</sup> se disolvió en 250 ml de amoníaco líquido 1 g de sodio y luego se agregaron gota a gota, 2 g del producto anterior, disueltos en 30 ml de éter anhidro. Se dejó reaccionar durante 10 min y se agregaron 5 ml de EtOH absoluto hasta decoloración del color azul. Se obtuvo 1.977 g de residuo que se cromatografió en 200 g de alúmina, eluyendo con B-H 75-25. De las fracciones 5 a 13 se obtuvo un aceite que se purificó en cromatopla<sup>ca</sup>cas de sílice de donde se obtuvieron 0.247 g del producto 5; destila a 110° y 0.1 mm; IR, Fig. 7; rmn, Fig. 8 y EM, Fig. 9, M<sup>+</sup> 218. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O, PM 218.33. De las fracciones 20 a la 27 de la cromatografía anterior, se obtuvieron 0.98 g de aceite que se purificó, también, en cromatopla<sup>ca</sup>cas. La fracción adecuada se destiló a 108° y

0.05 mm; IR, Fig. 10; rmn, Fig. 11; EM, Fig. 12,  $M^+$  248. Calculado para  $C_{18}H_{24}O_2$ , PM 248.35.

2-(2',6'-dimetoxifenil)-5-ceto-6-hidroxi-6-metilheptano 7 y ácido 4-(2',6'-dimetoxifenil)9-pentan-1-oico 8. La oxidación a  $0^\circ$  g del producto 5 disueltos en 7 ml de acetona anhidra, con 3.5 ml de reactivo de Jones,<sup>17</sup> produjo un residuo que en cromatoplaça de sílice mostró 7 manchas al desarrollarlas con B-AEt 93-7. La mancha menos polar, se volvió a cromatografiar, obteniéndose un residuo aceitoso que se destiló a  $110^\circ$  y 0.05 mm, IR, Fig. 13; rmn, Fig. 14; EM, Fig. 15,  $M^+$  380. Calculado para  $C_{14}H_{24}O_4$ , PM 280.37. Se identificó como el ceto alcohol 7.

La otra mancha más importante, que fue la más polar, que por elución dio 0.120 g de residuo, se purificó en cromatoplaça, obteniéndose 0.075 g del ácido 8; IR, Fig. 16; EM, Fig. 17,  $M^+$  208. Calculado para  $C_{12}H_{18}O_3$ , PM 208.25.

2,6-Dimetoxi-1,4-benzoquinona 9. La oxidación de Jones a temperatura ambiente de 150 mg del alcohol 2, produjo, después de purificar en cromatoplaça de sílice, desarrollando con B-AEt 8-20, de la fracción más polar, 45 mg de cristales amarillos, p.f.  $210^\circ$  que se identificó como la quinona 9. IR idéntico al descrito;<sup>18</sup> rmn, Fig. 18; EM, Fig. 19,  $M^+$  168. Calculado para  $C_8H_8O_4$ , PM 168.14.

E una secuencia semejante a la descrita anteriormente, pero ahora utilizando veratrol como materia prima, se prepararon los compuestos que se indican en el Esquema II.

## ESQUEMA II

1,2-Dimetoxi-3-litio-benceno 10. A 0.1 mol de butil litio<sup>9</sup> en hexano, se le agregaron 25 ml de éter anhidro y, gota a gota, a temperatura ambiente, 14 g (0.1 mol) de veratrol en 25 ml de éter anhidro. Se formó el precipitado blanco del compuesto organolítico. Directamente se le añaden a temperatura ambiente 0.1 mol de la cetona A. Se forma un precipitado gelatinoso. Se dejó la mezcla 2 horas a temperatura ambiente, luego se agregó agua y se extrajo continuamente en un extractor Sandoval.<sup>19</sup> Se obtuvieron 27 g de producto líquido, color café oscuro, que se destiló fraccionadamente: la primera fracción dio 13.3 g de veratrol. La segunda fracción, que destiló a 150° y 0.05 mm, dio 11.6 g de aceite que se cromatografió en 1 Kg de sílice, eluyendo con B 100. De las fracciones 10 a 22 se obtuvieron 2.08 g del producto 11, que se destiló a 120° y 0.05 mm; IR, Fig. 20; rmn, Fig. 21. Analiza para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>.

2-(2',3'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno 12. En un matraz Sandoval<sup>18</sup> se colocaron 6.7 g del alcohol 11, disueltos en 20 ml de etanol absoluto y 200 ml de amoníaco líquido. Se agregaron 4 g de sodio. Ya que terminó la reacción se procedió en la forma usual. Se obtuvo un aceite que se cromatografió en sílice, eluyendo con hexano. De las fracciones 41 a 51 se obtuvieron 0.92 g del producto 12; se destiló a 110° y 0.05 mm; IR, Fig. 22; rmn, Fig. 23. Analiza para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>.

1-Metil-2(2',3'-dimetoxifenil)-butirolactona 13, A 0.5 g del alcohol 11 disueltos en 10 ml de acetona anhidra se añadieron, con agitación, 6.5 ml de reactivo de Jones, manteniendo la temperatura a 10°. Se obtuvo un aceite que se purificó en cromatoplasmas, eluyendo con B-AEt 90-10. De la zona principal se obtuvieron 0.04 g del producto 13, que se destiló a 125° y 0.25 mm; IR, Fig. 24; rmn, Fig. 25; EM, Fig. 26, M<sup>+</sup> 236. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, PM 236.26.

### ESQUEMA III

2,2'-Dimetoxi-bifenilo 15 y 2-hidroxi-2(2'-metoxifenil)-6-metilhept-5-eno 16. Se prepara 2-metoxifenil litio como en el caso anterior, pero agregando un exceso de anisol como disolvente (65 g) y se calienta a ebullición a 100° durante 8 horas; al dejar reposar la mezcla durante 48 horas, se forma un precipitado blanco. Se agrega entonces la cetona A (0.2 mol) y se calienta a ebullición durante una hora y media. Se extrae con éter y el residuo se destila fraccionadamente: La fracción 1 fue anisol recuperado (38 g); la segunda (p.e. 50° y 0.05 mm) (5.8 g), se cristalizó de éter-hexano y se identificó como el 2,2'-dimetoxi-bifenilo 15; p.f. 155°; IR, Fig. 27; rmn, Fig. 28; EM, Fig. 29 M<sup>+</sup> 214. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, PM 214.25. La tercera fracción (22.9 g) se cromatografió en 1 Kg de alúmina, eluyendo con B-100. Se obtuvieron 9.1 g (20.2%) del compuesto 16; destila a 113° y 0.25 mm; IR, Fig. 30; rmn, Fig. 31; EM, Fig. 32. M<sup>+</sup> 234. Analiza para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>, PM, 234.33.

Este producto se trató con sodio en amoníaco, siguiendo las condiciones antes descritas y se obtuvo 5.

2-Hidroxi-2-fenil-6-metilhept-5-eno 17. Se preparó 2-metoxifenil-litio haciendo reaccionar 0.2 mol de 9-fenil-litio con un ligero exceso de anisol (5%) en corriente de nitrógeno calentando la mezcla durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y a la mezcla se le agregó la cetona A (22.4 g, 0.2 mol), en condiciones anhidras y corriente de nitrógeno. Se agregó agua, se extrajo con éter y el residuo se fraccionó al vacío. La fracción 1 fue anisol recuperado; la segunda fue una mezcla de productos y la tercera, p.e. 125° a 0.05 mm, fue el producto 17; 5.6 g (12.4%); IR, Fig. 33; rmn, Fig. 34; EM, Fig. 35, M<sup>+</sup> 204. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O, PM 204.30.

4-Metil-4-(2'-metoxifenil)-4-butirilactona 18. Se disolvieron 0.2 g de 16 en 10 ml de acetona y se le agregaron a 10° y con agitación, 6.5 ml de reactivo de Jones. El aceite que se obtiene se cromatografió en 300 g de sílice, eluyendo con H-AEt 60-40. De las fracciones 11 a 16 se obtuvieron 0.035 g de producto, que se destiló a 125° y 0.25 mm, que se identificó como el producto 18; rmn, Fig. 37.

4-Metil-4-(2'-p-benzoquinona)-4-butirilactona 19. Cuando la oxidación de Jones se lleva a cabo como en el caso anterior, pero se agrega un exceso de reactivo de Jones (71.5 ml) a temperatura ambiente, después de purificar en placa preparativa, se obtuvieron 0.03 g de producto 19; IR, Fig. 38; rmn, Fig. 39.



## ESQUEMA IV

2-Hidroxi-2-(1'-fenil-4'-metil-2'-metoxi)-6-metilhept-5-eno

21. Se preparó el 3-metoxi-4-litio-tolueno a partir del m-metoxitolueno (0.2 mol) y 85 ml de butil-litio en hexano al 15%, en atmósfera de nitrógeno y a 0°, y se agitó durante 4 horas. Se formó el precipitado blanco del organolítico. Se decantó el líquido, se añadieron 100 ml de éter absoluto y se enfrió en hielo y agua, pasando nitrógeno todo el tiempo, y se agregó la cetona A (0.2 mol). Se dejó a temperatura ambiente 48 horas. Después se extrajo, lavó, etc. Se obtuvieron 38 g de residuo que se cromatografió en 1.5 Kg de alúmina, eluyendo con benceno. De las fracciones 14 a 27 se obtuvieron 21.5 g (20%) de residuo que destila a 110° y 0.05 mm que se identificó como el producto 21; IR, Fig. 40; rnm, Fig. 41. Analiza para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>.

1-Metil-1-(p-metil-1,4-benzoquinona)-butirolactona 22. A 0.5 g del alcohol 21, disueltos en acetona anhidra, se les añadió, a temperatura ambiente, 26 ml de reactivo de Jones, dejando la mezcla dos días en el refrigerador. Se obtuvieron cristales amarillos que se recristalizaron de acetato de etilo-hexano, obteniéndose 0.18 g (42%); p.f. 150-151°; IR, Fig. 42; rnm, Fig. 43; EM, Fig. 44, M<sup>+</sup> 220. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, PM, 210.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, M. Salmón y J. Romo.  
Bol.Inst.Quím.Univ.Nacl.Autón.Méx., XVII, 3 (1965).
- 2.- Gilman, Langham and Jacoby, J.Amer.Chem.Soc., 61, 106 (1939).
- 3.- Gilman and Young, J.Amer.Chem.Soc., 56, 1415 (1934).
- 4.- Schlenk and Bergman, Ann., 463, 192 (1928).
- 5.- Gilman and Bebb, J.Amer.Chem.Soc., 61, 109 (1939).
- 6.- D. M. Hayes, M. S. Thesis, Iowa State College, 1934.
- 7.- Gilman and Shirley, J.Amer.Chem.Soc., 71, 1870 (1949).
- 8.- S. V. Sunthakar and Henry Gilman, J.Org.Chem., 16, 8 (1951).
- 9.- Organic Reactions, VI, 353. John Wiley and Sons, Inc., 1951.
- 10.- Roberts and Curtin, J.Amer.Chem.Soc., 68, 1658 (1946).
- 11.- Henry Gilman, Wright Langham and Fred W. Moore, J.Amer.Chem.Soc., 62, 2327 (1940).
- 12.- Beilstein 6, 813.
- 13.- Sadtler, Spectros Nos. 11,030, 15,738 y 1891.
- 14.- X. A. Domínguez, H. Belmores, S. R. Franco y M. Roys. Rev.Soc.Quím.Méx. 5, 16 (1961).
- 15.- Sadtler, Espectros No.s 5554, 15571, 259.
- 16.- A. Sandoval. Bol.Inst.Quím.Univ.Nacl.Autón.Méx., XVII (1965).
- 17.- A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. Jones. J.Chem.Soc., 2548 (1953).
- 18.- Sadtler, Espectro No. 10,283.
- 19.- A. Sandoval. Bol.Inst.Quím.Univ.Nacl.Autón.Méx., 25 (1963).

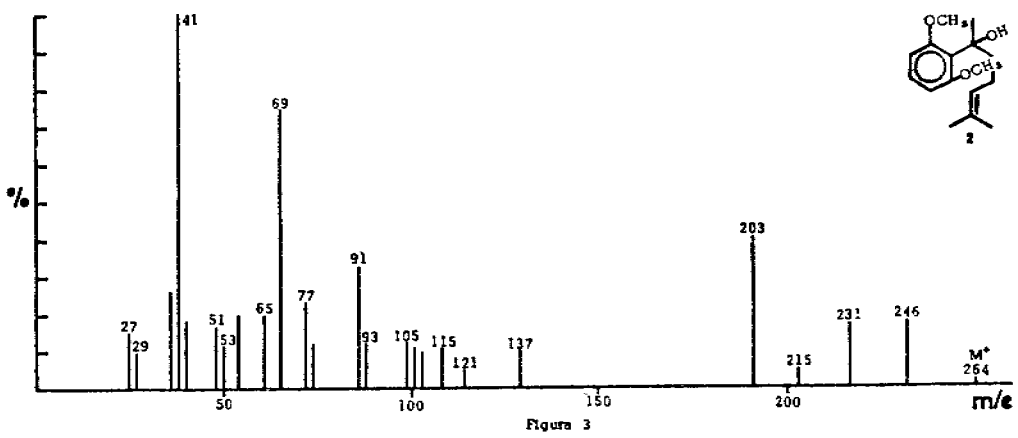
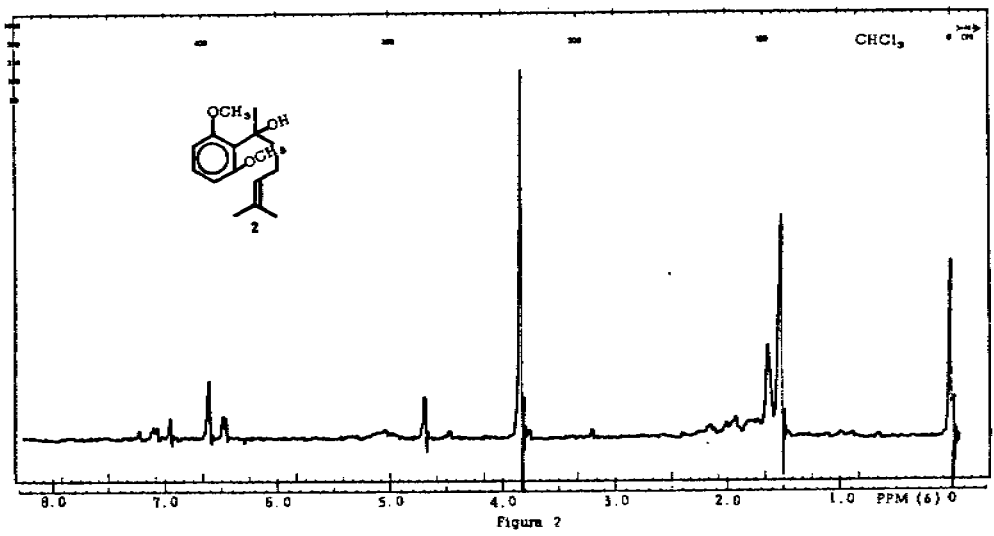
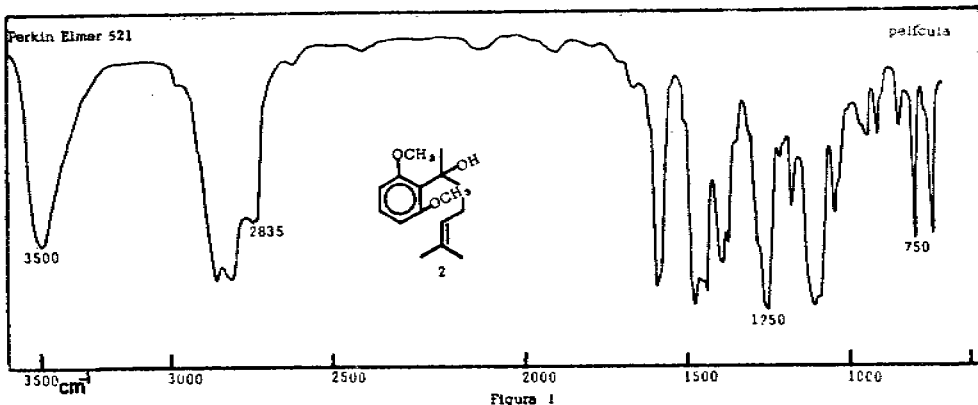




Figure 4

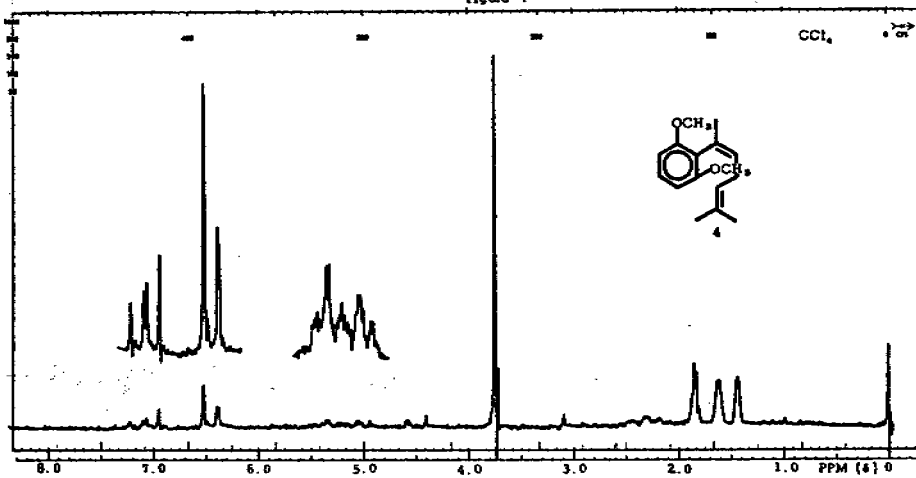


Figure 5

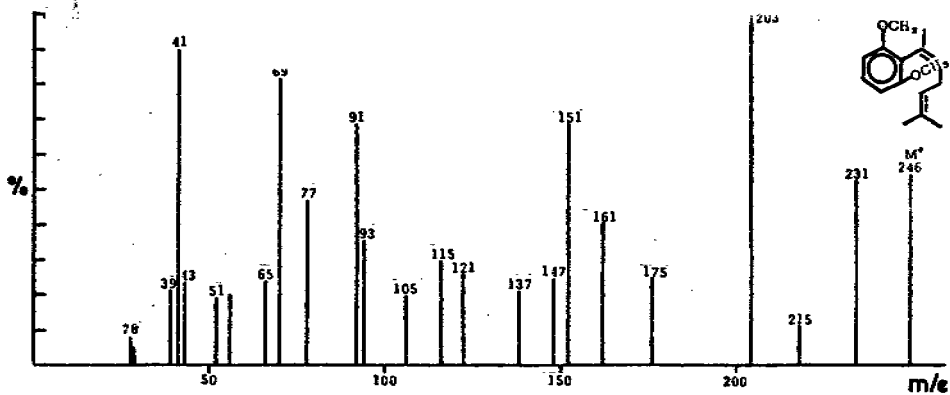


Figure 6

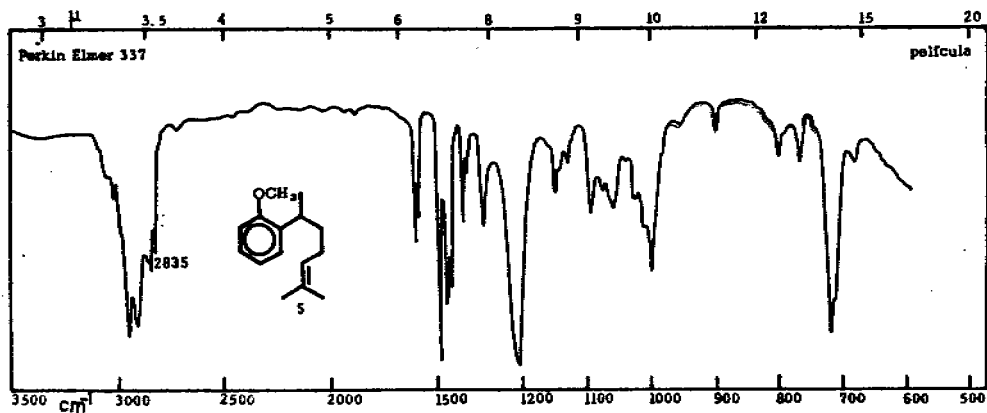


Figure 7

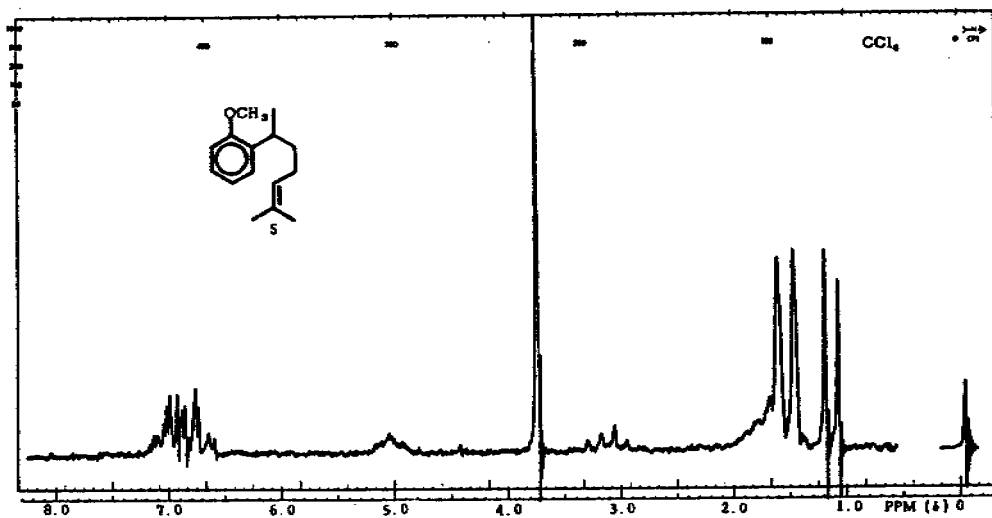


Figure 8

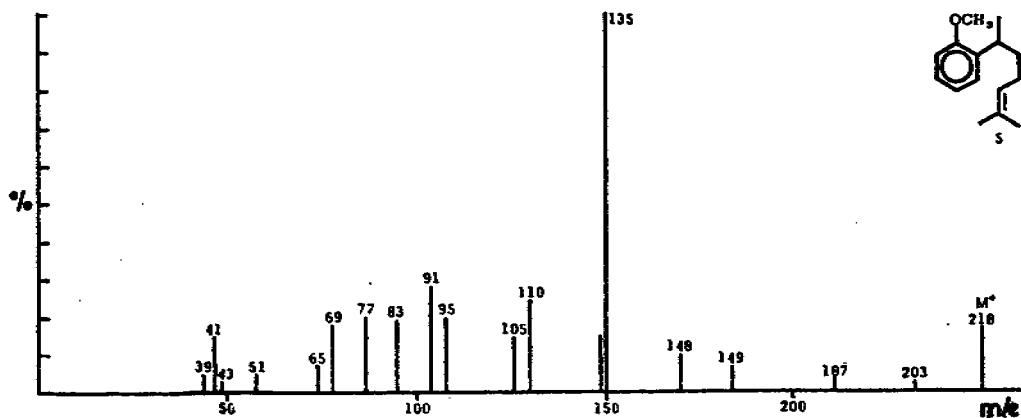


Figure 9

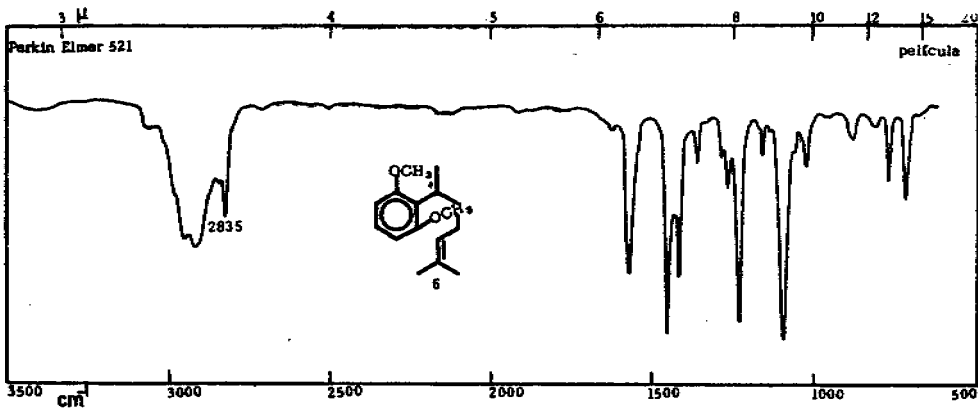


Figure 10

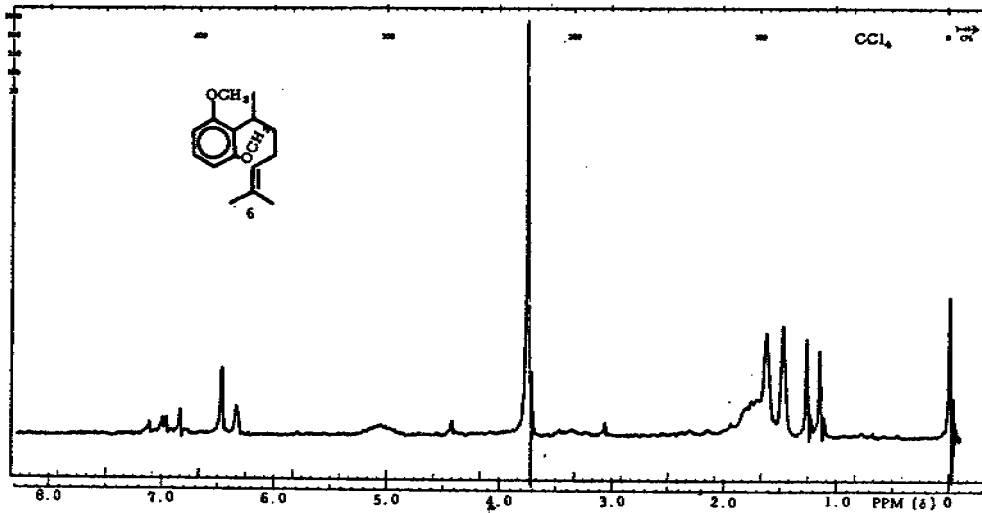


Figure 11

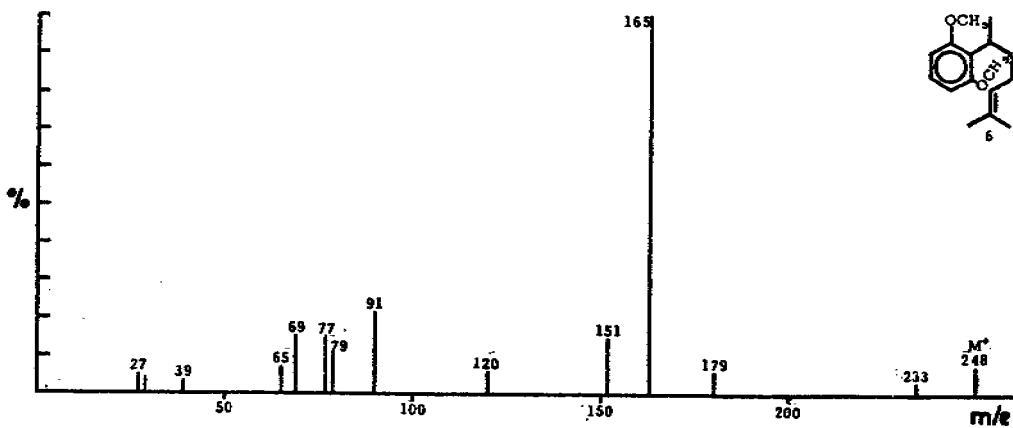


Figure 12

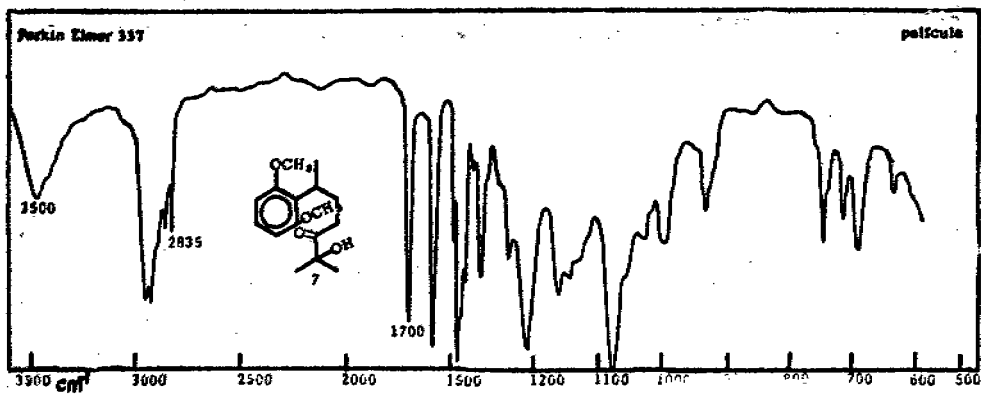


Figure 13

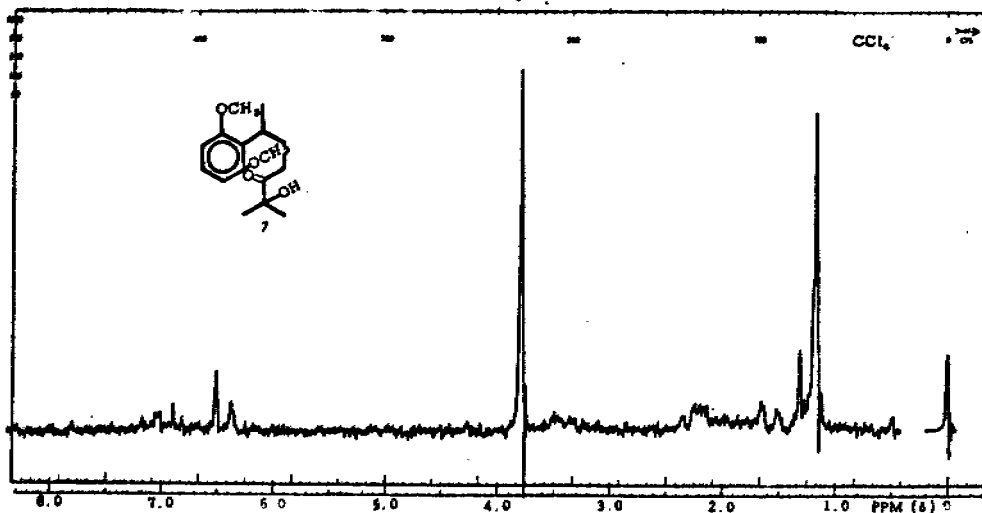


Figure 14

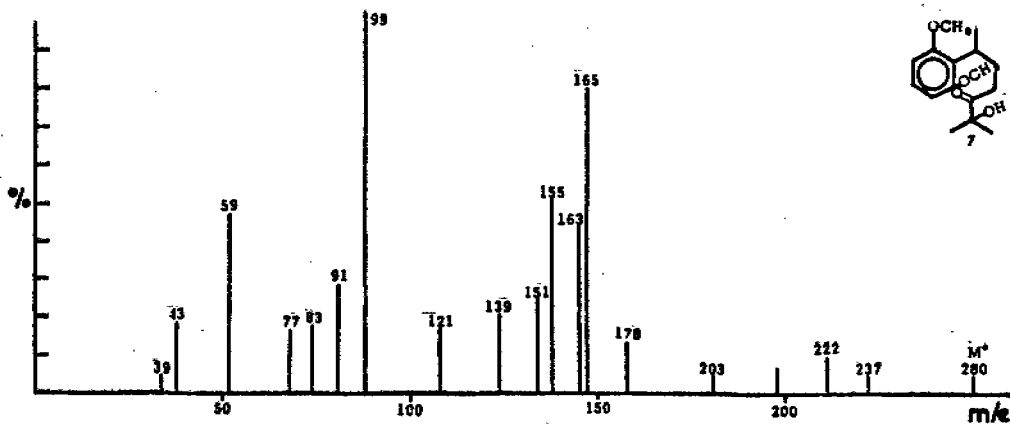


Figure 15

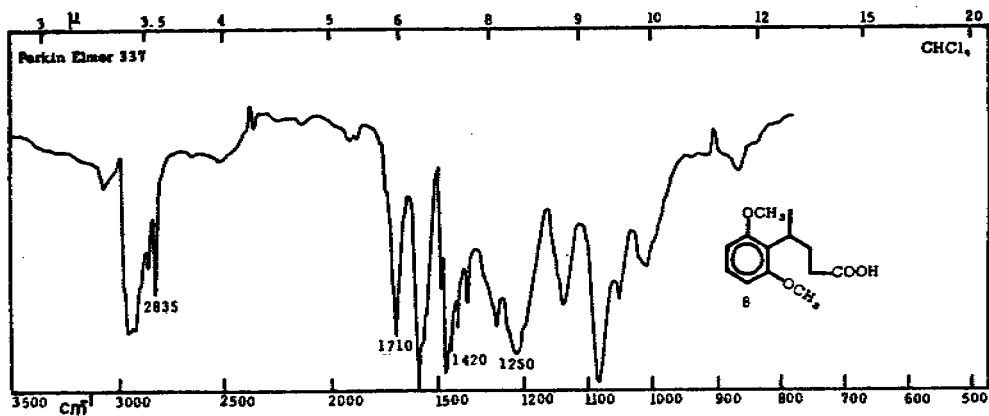


Figure 16

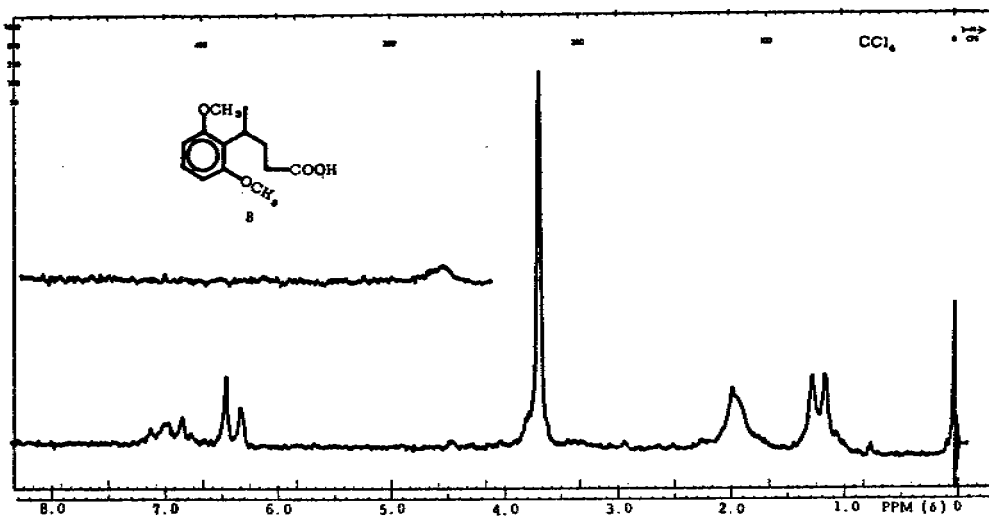
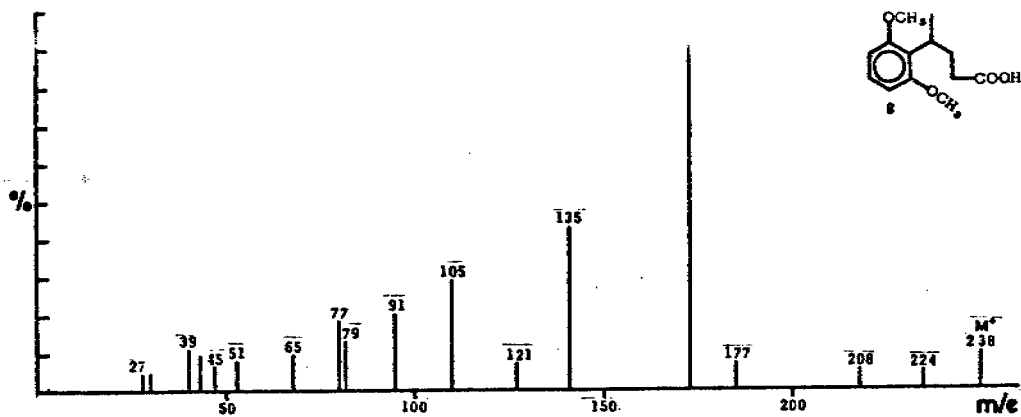


Figure 17





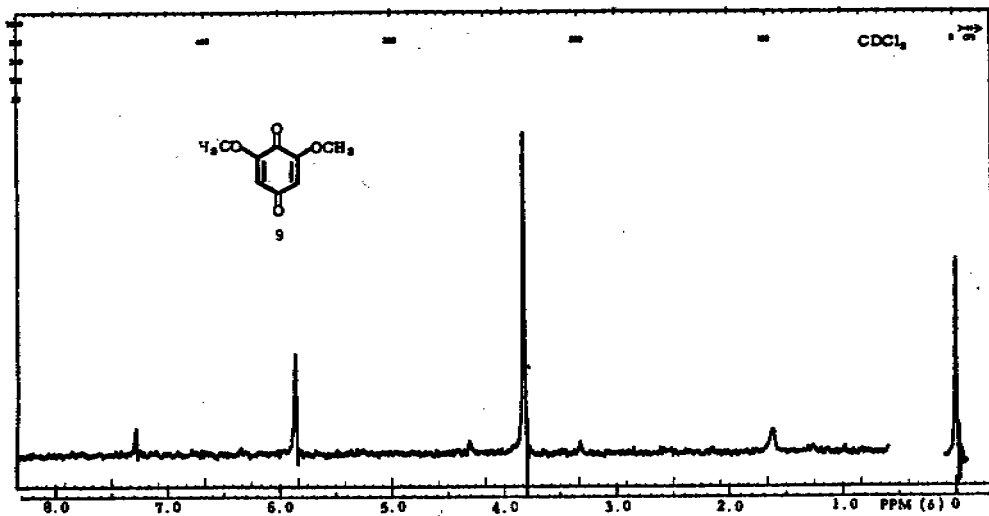


Figure 18

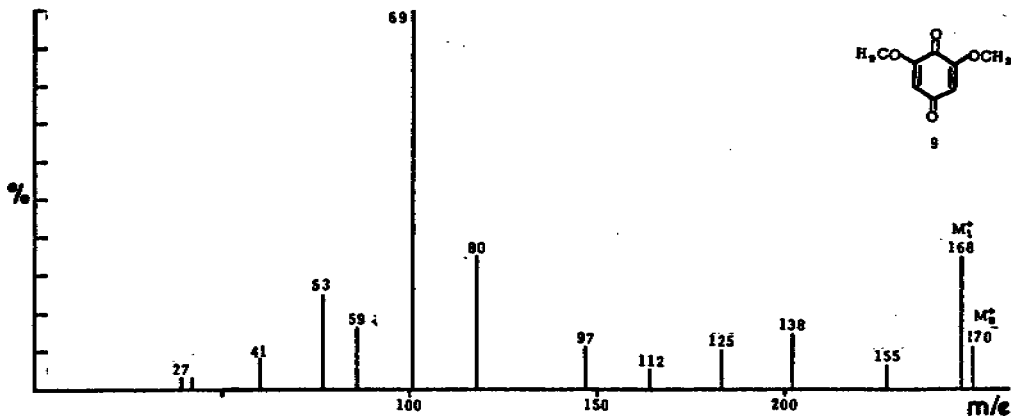


Figure 19

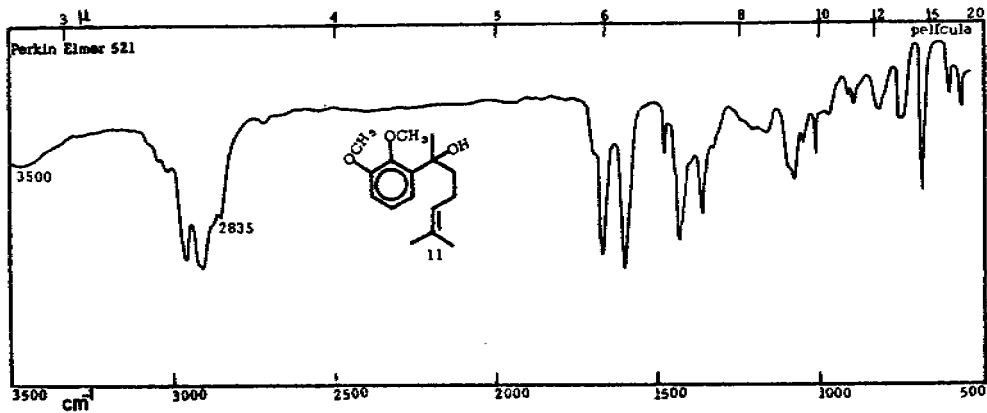


Figure 20

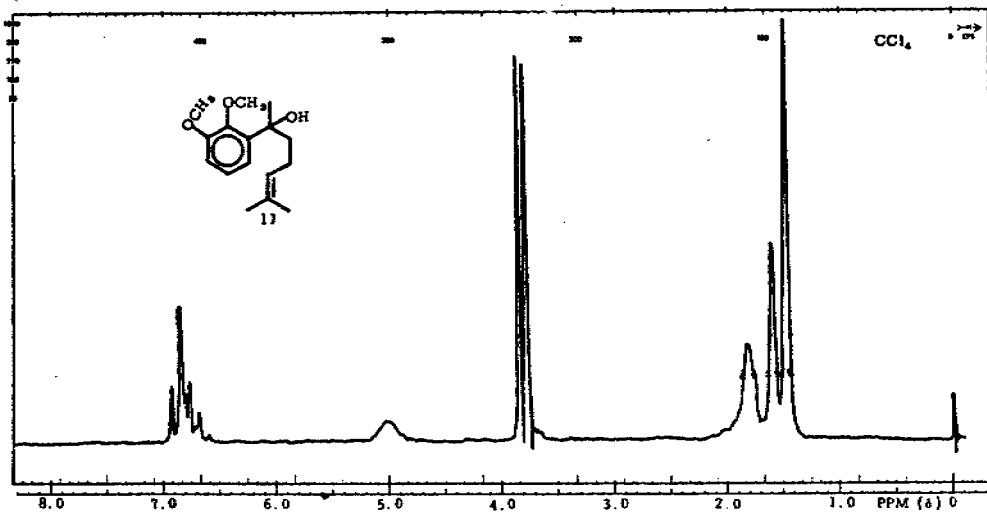


Figure 21

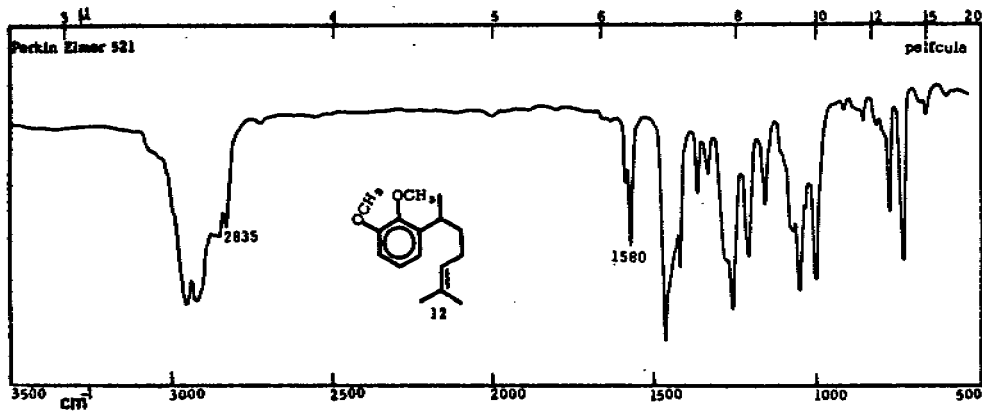


Figure 22

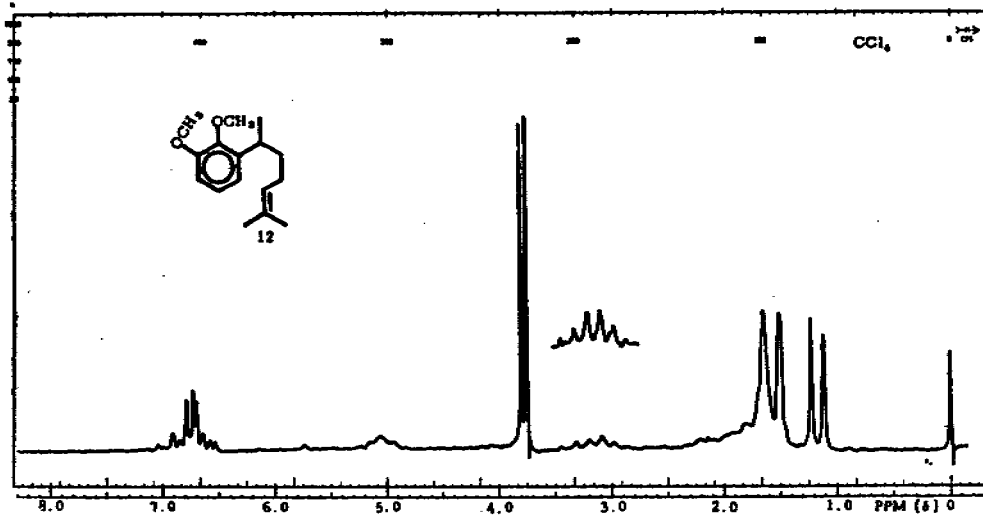


Figure 23

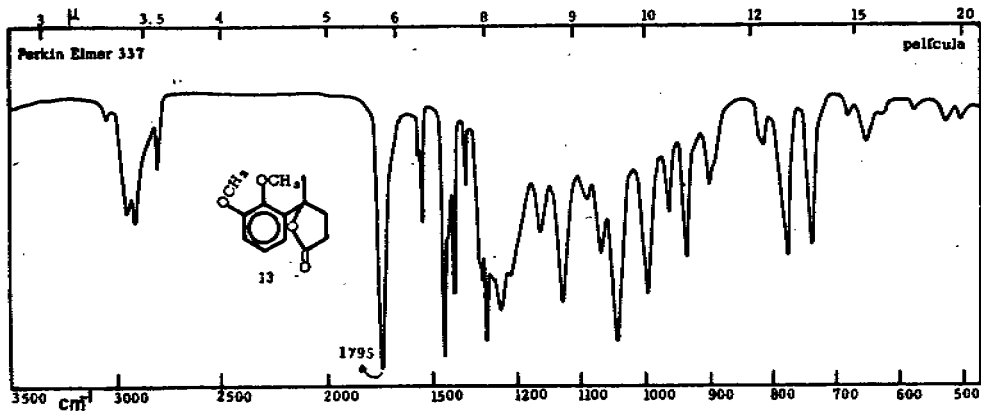


Figure 24

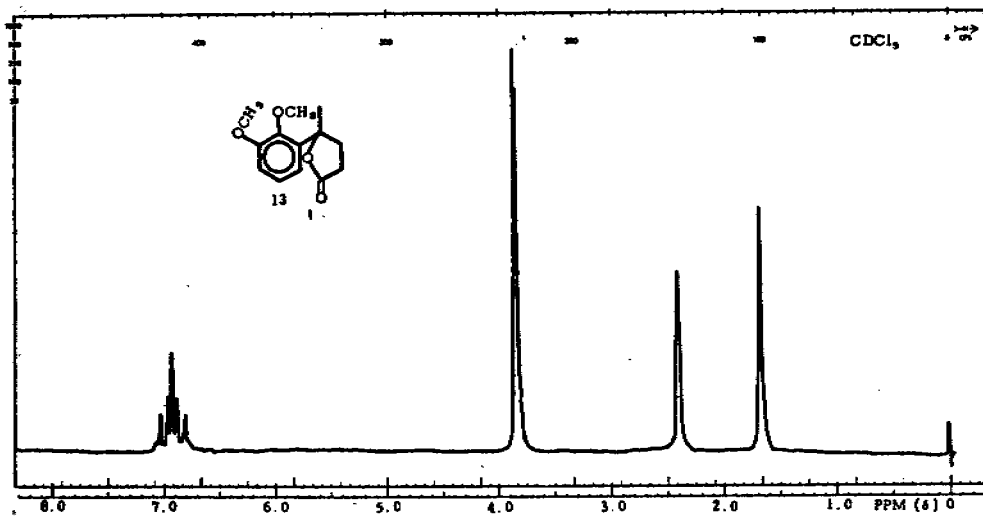


Figure 25

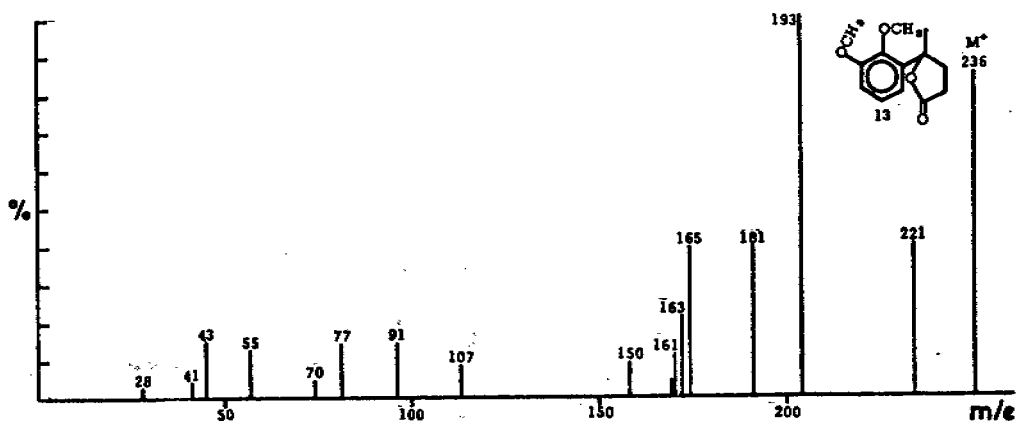


Figure 26

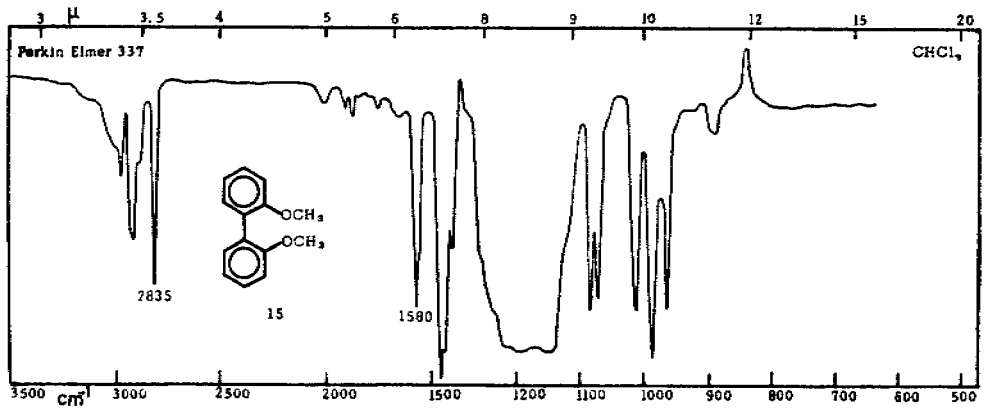


Figura 27

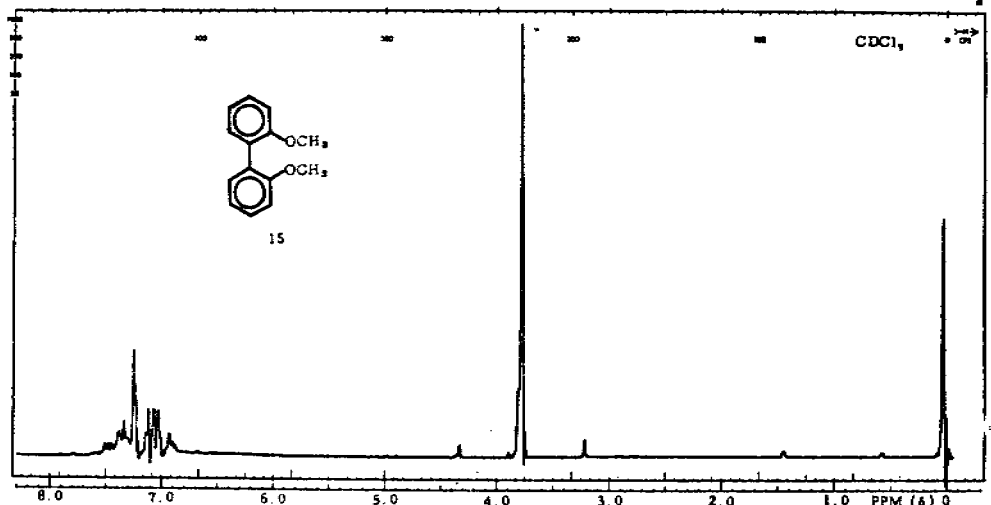


Figura 28

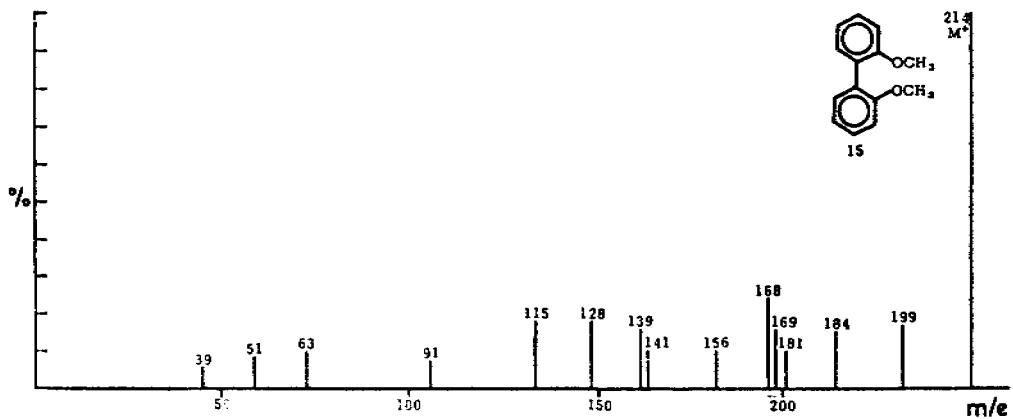


Figura 29

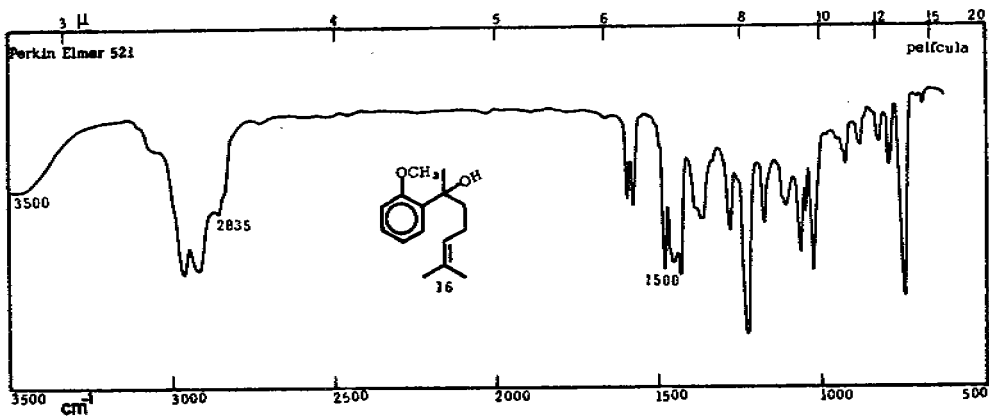


Figure 30

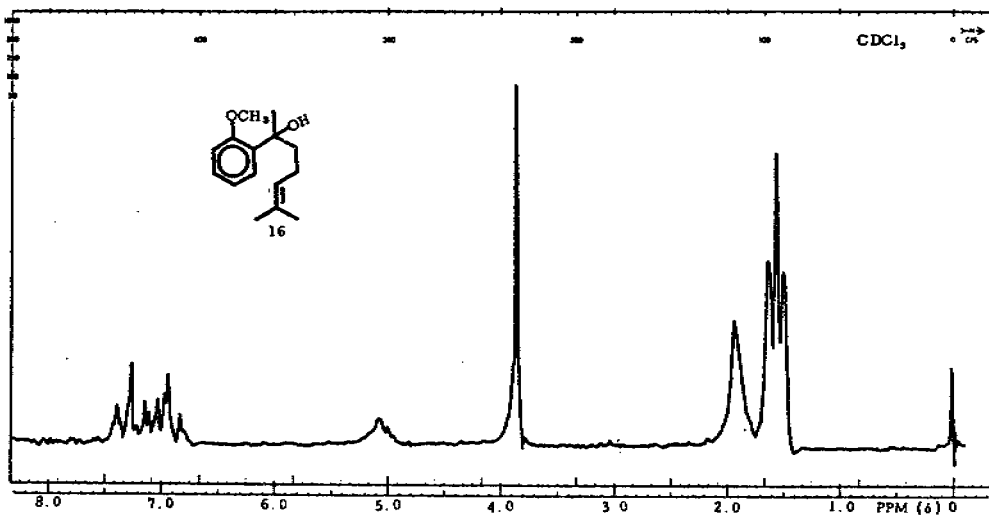


Figure 31

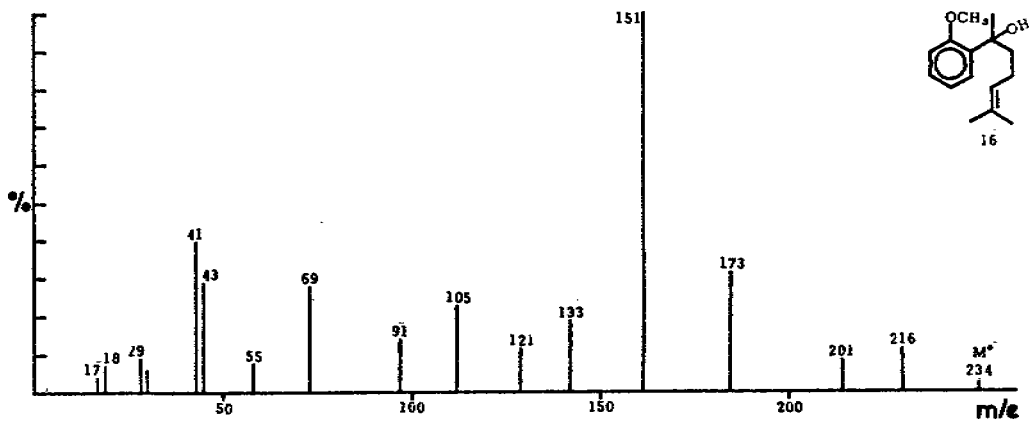


Figure 32

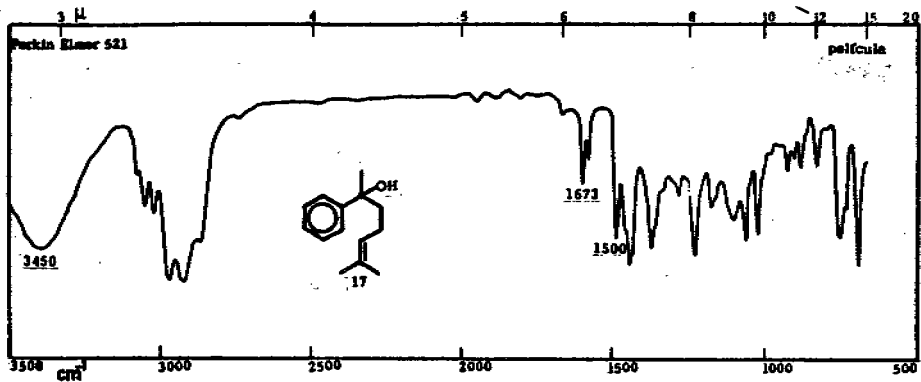


Figure 33

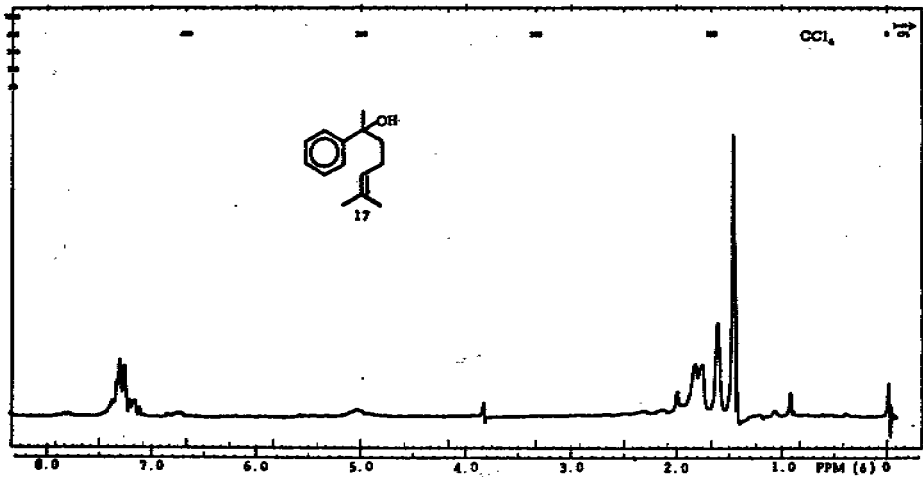


Figure 34

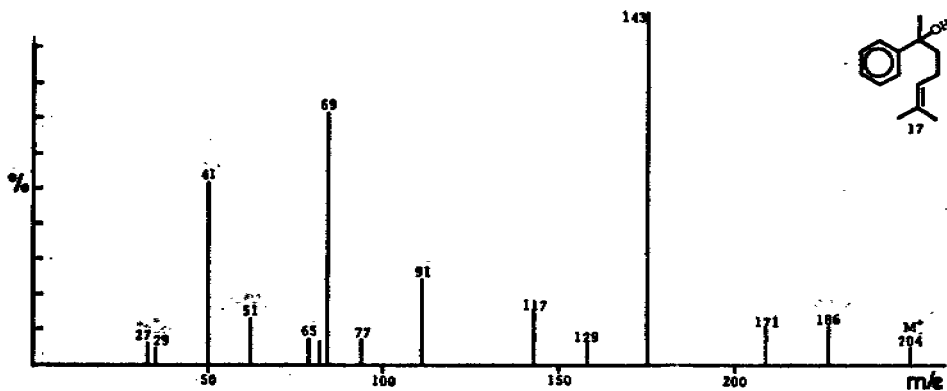


Figure 35

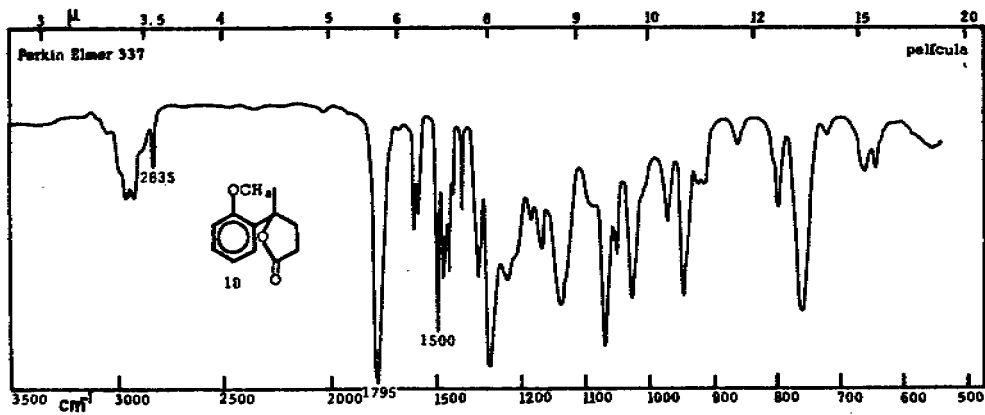


Figure 36

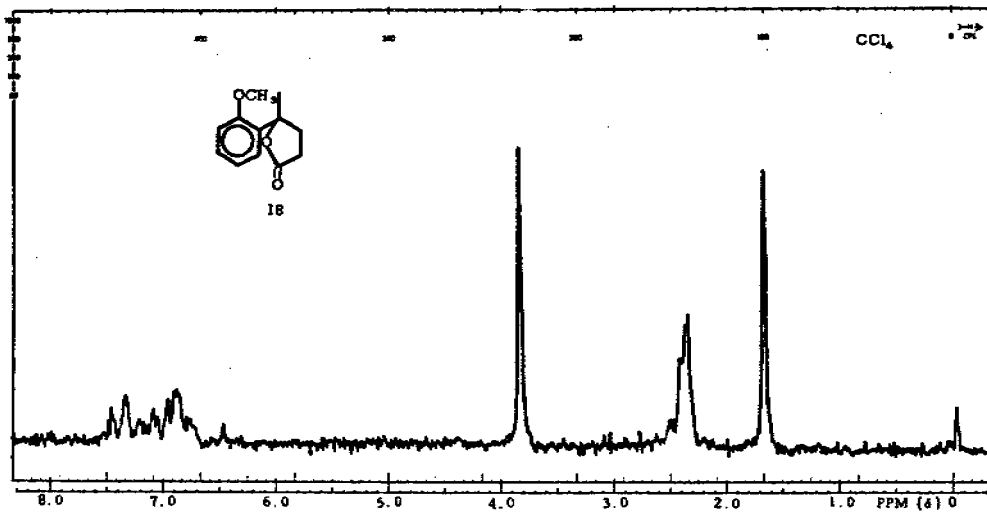


Figure 37



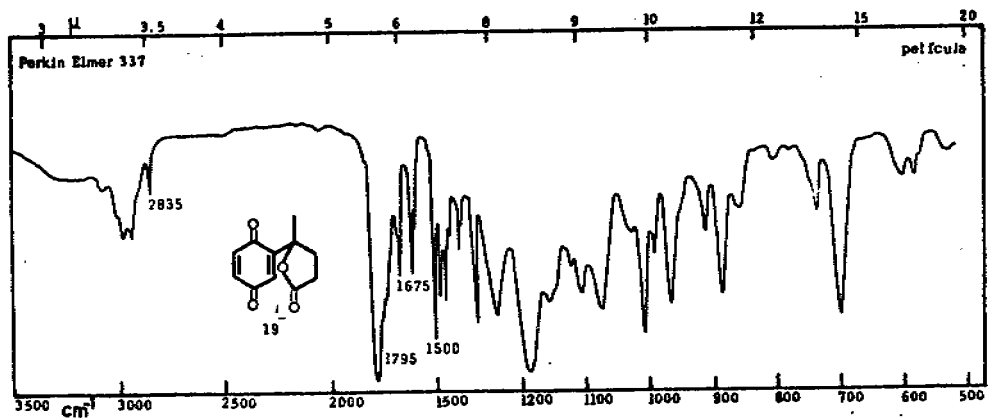


Figure 38

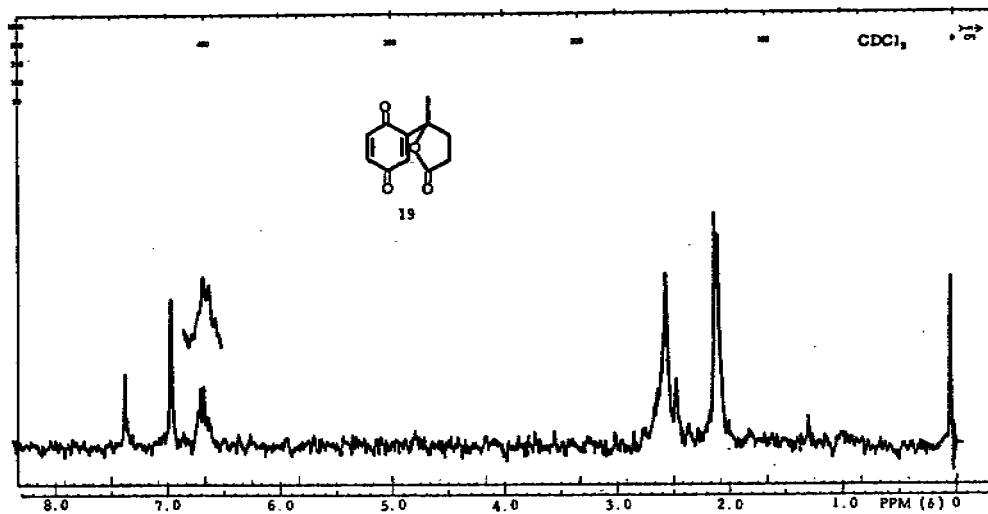


Figure 39

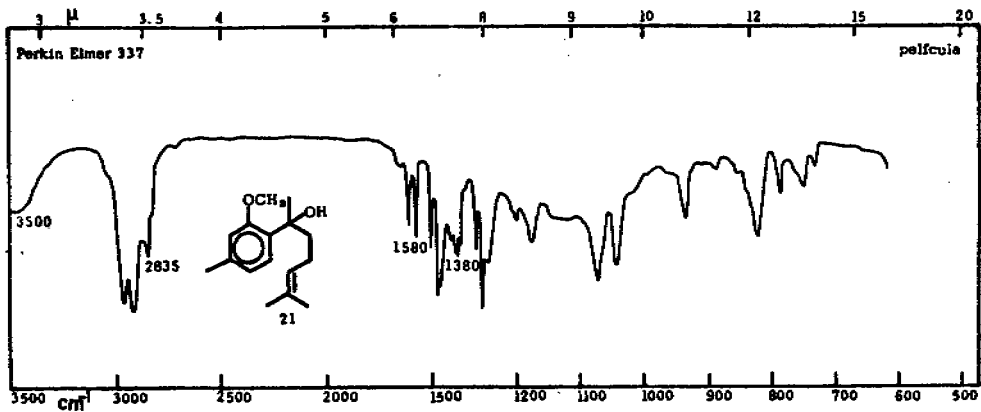


Figure 40

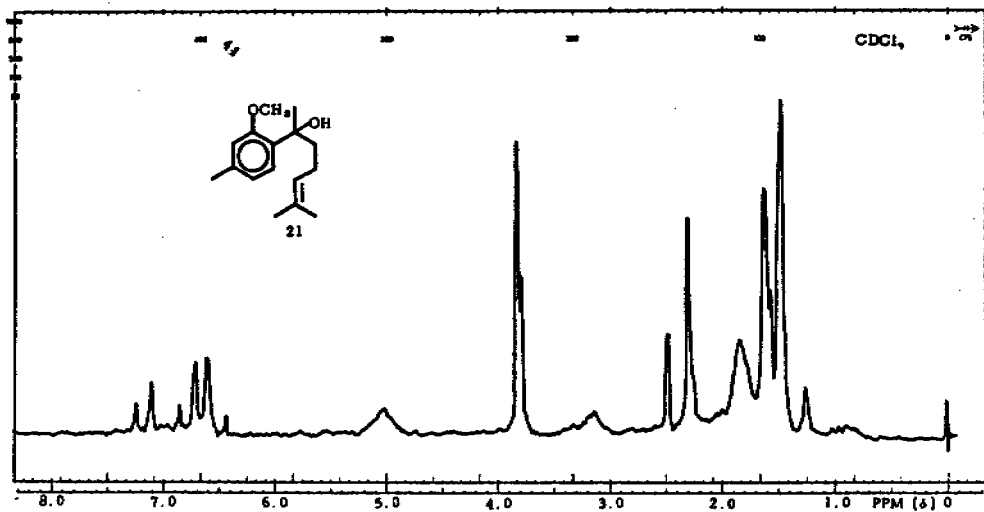


Figure 41

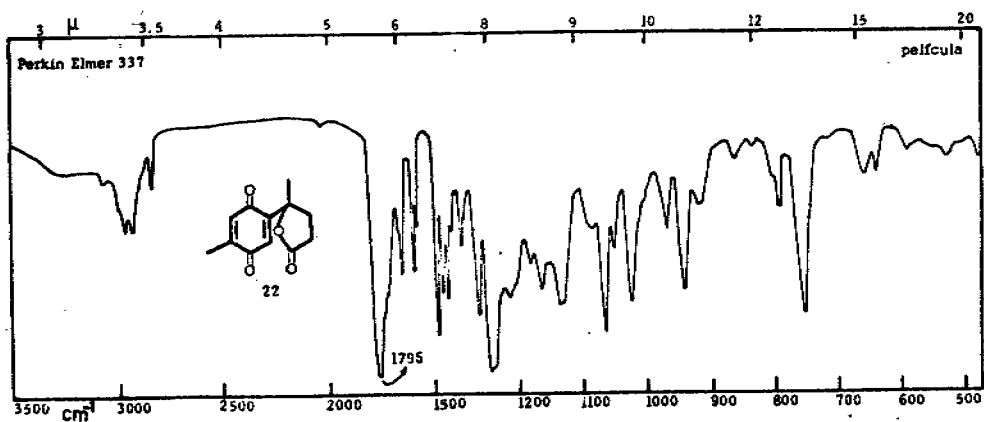


Figura 42

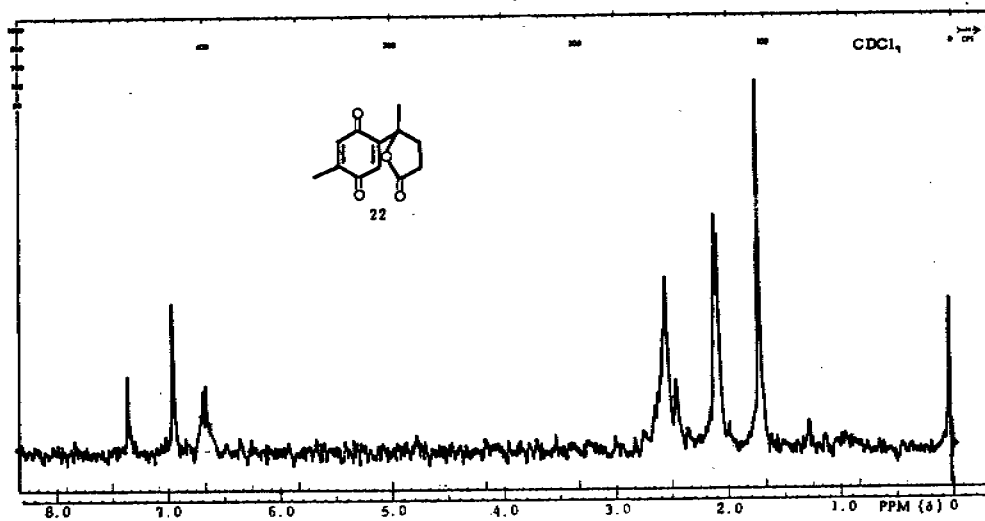


Figura 43

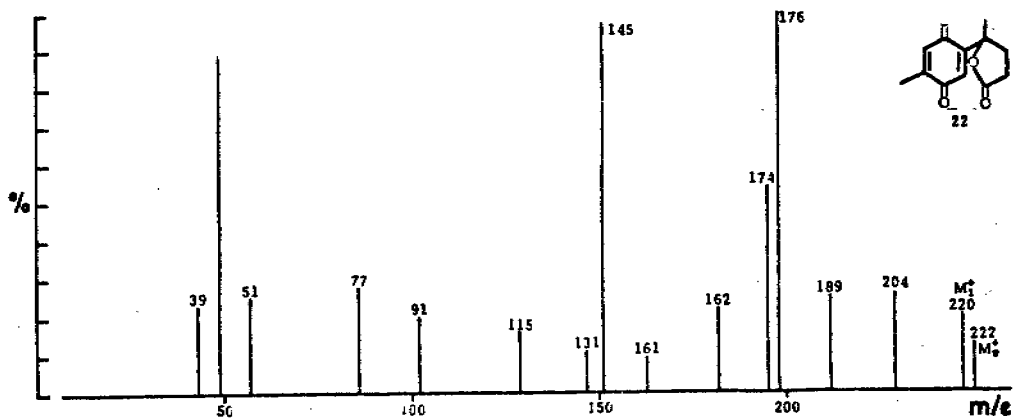


Figura 44