



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

**ALCALOIDES DEL SCELETIUM (AIZOACEAE).
SINTESIS TOTAL DE LA TORTUOSAMINA
Y DEL ALCALOIDE SCELETIUM A₄.**

**QUINONAS SESQUITERPENICAS
SINTESIS TOTAL DE LA LAGOPODINA A.**

T E S I S

Que para obtener el Grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

(Química Orgánica)

Presenta la Maestra en Ciencias

MARIA ISABEL LARRAZA HERNANDEZ



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.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE: Dr. Alfonso Romo de Vivar
1er. Vocal: Dra. Gloria Pérez de Guzmán
2do. Vocal: Dr. Luis Angel Maldonado Graniel
3er. Vocal: Dra. Rocío Pozas Horcasitas
Secretario: Dr. José Antonio Noguez Amaya

1er. Suplente: Dr. Ignacio H. Sánchez Flores
2do. Suplente: Dr. Eduardo Díaz Torres

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

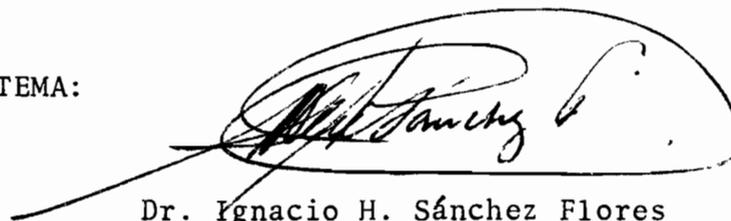
Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

SUSTENTANTE:



M. en C. María Isabel Larraza Hernández

ASESOR DEL TEMA:



Dr. Ignacio H. Sánchez Flores

A MI ESPOSO

Cuya orientación, ayuda
y dedicación hicieron po
sible la realización de
este trabajo de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A Fernando Walls Armijo, por las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis.

A Humberto J. Flores, por su apoyo y ayuda durante todo el desarrollo del presente trabajo.

A K. Jankowski y A. Aumelas, por haber efectuado la serie espectroscópica de R.M.P. de alta frecuencia para la Mesembranona (I) y para el compuesto bicíclico 10.

A Eduardo Díaz, por su orientación en la interpretación de los espectros de R.M.P. de alta frecuencia.

A Jorge Cárdenas, René Villena, Humberto Bojórquez, Luis Velasco y Alfredo Toscano, por haber determinado, siempre amablemente, el gran número de espectros requeridos en este trabajo de investigación.

De manera especial, a Irma Camelo por haber mecanografiado el trabajo presente.

A Rosalía Garibay y Ma.Elena Ortega, quienes contribuyeron de manera esencial a la culminación de esta tesis.

Resumen.

La primera parte de esta Tesis se refiere a la síntesis total de la Tortuosamina (IV) y del Alcaloide Sceletium A₄ (III), dos miembros representativos de las bases piridínicas de la familia del Sceletium. La transformación clave de nuestro enfoque sintético consistió de una pirólisis de las O-aliloximas sustituidas 24 y 27, para dar lugar a la N-Bencénsulfoniltortuosamina (25) y al Alcaloide A₄ (III), respectivamente. El derivado 25, a su vez se transformó hasta Tortuosamina (IV) mediante una desulfonación reductiva, haciendo uso del anión-radical de sodio del naftaleno.

Por otro lado, la segunda parte de este trabajo de Investigación, describe la primer síntesis total de la Lagopodina A (VI), una quinona sesquiterpénica natural aislada del hongo Coprinus lagopus Fr. El intermediario clave usado, el éter dimetílico de la leucolagopodina A (51), se preparó de acuerdo a dos rutas alternativas: a) mediante la adición conjugada de dimetilzinc, bajo catálisis de Ni(acac)₂, sobre la ciclopentenona 19 y b) según la metodología clásica de Norin-Dauben. A su vez, la enona 19 se sintetizó bien a partir de la dicetona 49 o bien usando intermediarios del tipo alilsilano como 14. Asimismo, se reporta una nueva metodología para la síntesis de tetrahidrofuranos polisustituídos, obtenidos del tratamiento del sililalquenol 20 con diferentes ácidos de Lewis.

Abstract.

The first part of this Thesis deals with the total synthesis of Tortuosamine (IV) and the Sceletium alkaloid A₄ (III), two representative members of the pyridine-fused bases of the Sceletium family. The key synthetic transformation depicted in our approach, consists on the pyrolysis of the substituted O-allyl oximes 24 and 27 to generate N-Benzenesulfonyltortuosamine (25) and the alkaloid A₄(III), respectively. The former was readily transformed into Tortuosamine (IV) via a reductive desulfonylation using the sodium naphthalene anion-radical.

On the other hand, the second part of this work describes the first total synthesis of Lagopodin A (VI), a naturally occurring sesquiterpene quinone isolated from Coprinus lagopus Fr. The key intermediate, leucolagopodin A dimethyl ether (51) was prepared by two alternative routes: a) by the Ni(acac)₂ catalyzed 1,4-conjugate addition of dimethylzinc on cyclopentenone 19 and b) by "classical" methodology based on the Norin-Dauben sequence. Moreover, the relevant enone 19 can be prepared from either diketone 49 or by the use of allylsilane intermediates such as 14. Furthermore, a new synthetic entry into polysubstituted tetrahydrofurans, obtained by reacting silylalkenol 20 with various Lewis acids, is also described.

PRIMERA PARTE

ALCALOIDES DEL SCELETIUM (AIZOACEAE)

Síntesis Total de la Tortuosamina
y del Alcaloide Sceletium A₄

INDICE

	Pags .
INTRODUCCION	1-9
DISCUSION	10-61
PARTE EXPERIMENTAL	62-75
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFIA	187-194

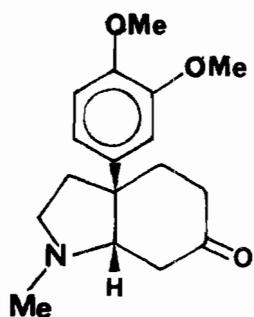
INTRODUCCION

Las plantas del género *Sceletium* (fam. *Aizoaceae*) están representadas por aproximadamente 20 especies que se encuentran distribuidas en las regiones del sudoeste de Africa. Durante los últimos años se han aislado de esta familia más de 25 alcaloides, cuyas estructuras han sido ampliamente caracterizadas por métodos espectroscópicos y químicos.¹

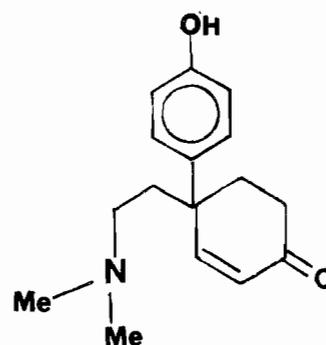
A la fecha, dentro de los alcaloides del *Sceletium* se han reconocido cuatro sistemas anulares diferentes,¹ los cuales están referidos como del tipo de la Mesembranona (I),² del subgrupo de la Joubertiamina (II),³ de la clase del Alcaloide A₄ (III)⁴ y por último de la serie de la Tortuosamina (IV).^{4b}

El subgrupo de la Mesembranona (I), con dicho alcaloide como representante, es el más abundante al contener 15 bases de estructura conocida que se caracterizan por presentar un núcleo 3a-aril-cis-octahidroindólico. El grupo de los alcaloides seco-mesembránicos, ejemplificado por la Joubertiamina (II), se constituye de aproximadamente 8 compuestos en donde se ha roto la unión C_{7a}-N del esqueleto perhidroindólico antes mencionado. Tanto el Alcaloide A₄ (III), como la Tortuosamina (IV) difieren de los anteriores en cuanto a que poseen un anillo adicional de piridina 2,3-fusionado al esqueleto básico y la relación estructural entre estos dos compuestos dibásicos es la misma que guardan los alcaloides de la serie de la Joubertiamina con los de la Mesembranona.

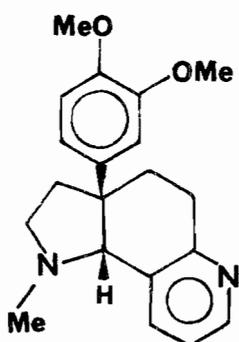
En el Esquema I se muestran las estructuras representativas de los 4 subgrupos mencionados de los alcaloides del *Sceletium*.



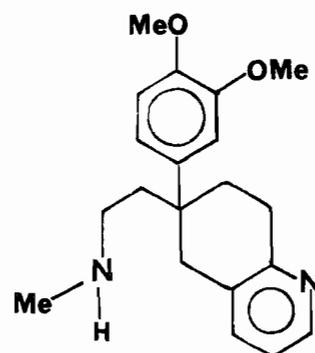
Mesembranona (I)



Joubertiamina (II)



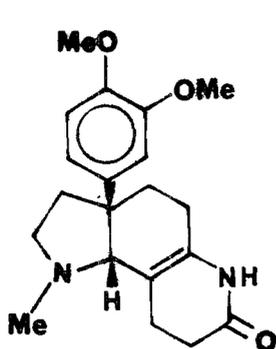
Alcaloide A₄ (III)



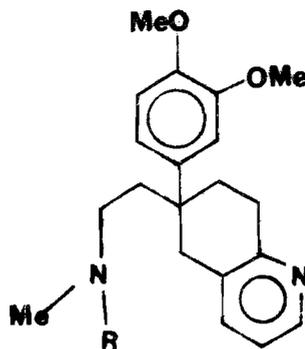
Tortuosamina (IV)

Esquema I. Estructuras representativas de los alcaloides pertenecientes a los cuatro sistemas anulares básicos del Sceletium.

Dentro del grupo del Alcaloide A₄, sólo se conoce otro miembro, la piridona(V),⁵ por lo que frecuentemente a este subgrupo se le denomina como los alcaloides de la clase "piridina-dihidropiridona". En la serie de la Tortuosamina se han aislado además sus N-formil (VI) y N-acetil (VII) derivados.⁶



V



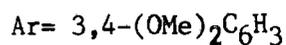
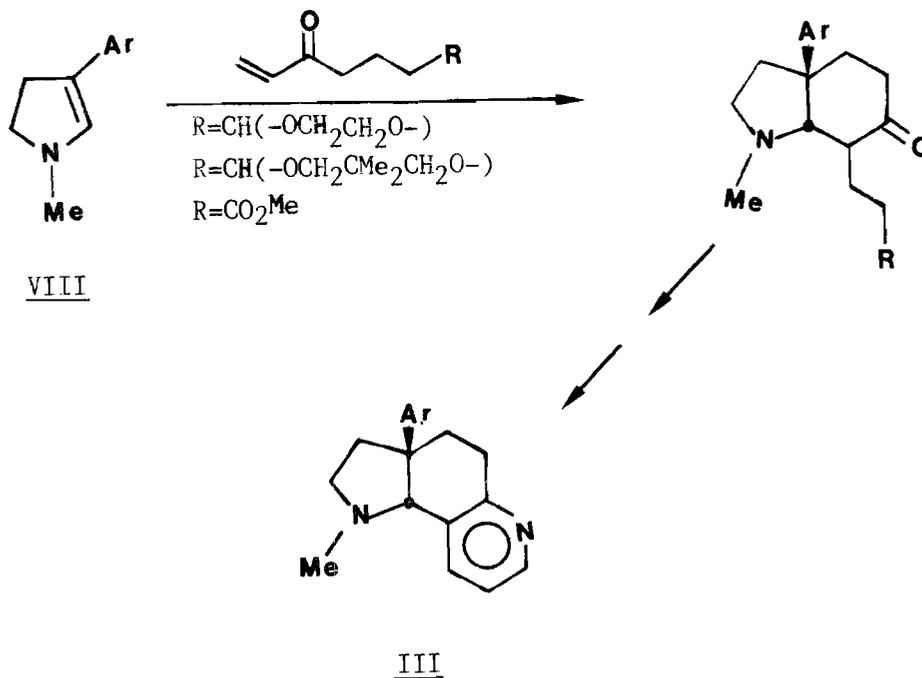
VI, R= CHO

VII, R= COCH₃

Aunque se ha reconocido un alto interés farmacológico en los alcaloides del *Sceletium*, basado tanto en sus efectos de tipo narcótico y estimulante parecidos a los de la cocaína,⁷ como en su utilidad potencial como agentes atarácticos,⁸ las cantidades tan pequeñas en las que normalmente se aíslan no permiten una evaluación biológica adecuada de los mismos. Esto, aunado al atractivo sintético derivado de sus rasgos estructurales, ha motivado el desarrollo de múltiples programas de investigación cuyo objetivo fundamental ha sido el establecimiento de métodos sintéticos totales para dichas bases nitrogenadas.^{1,9}

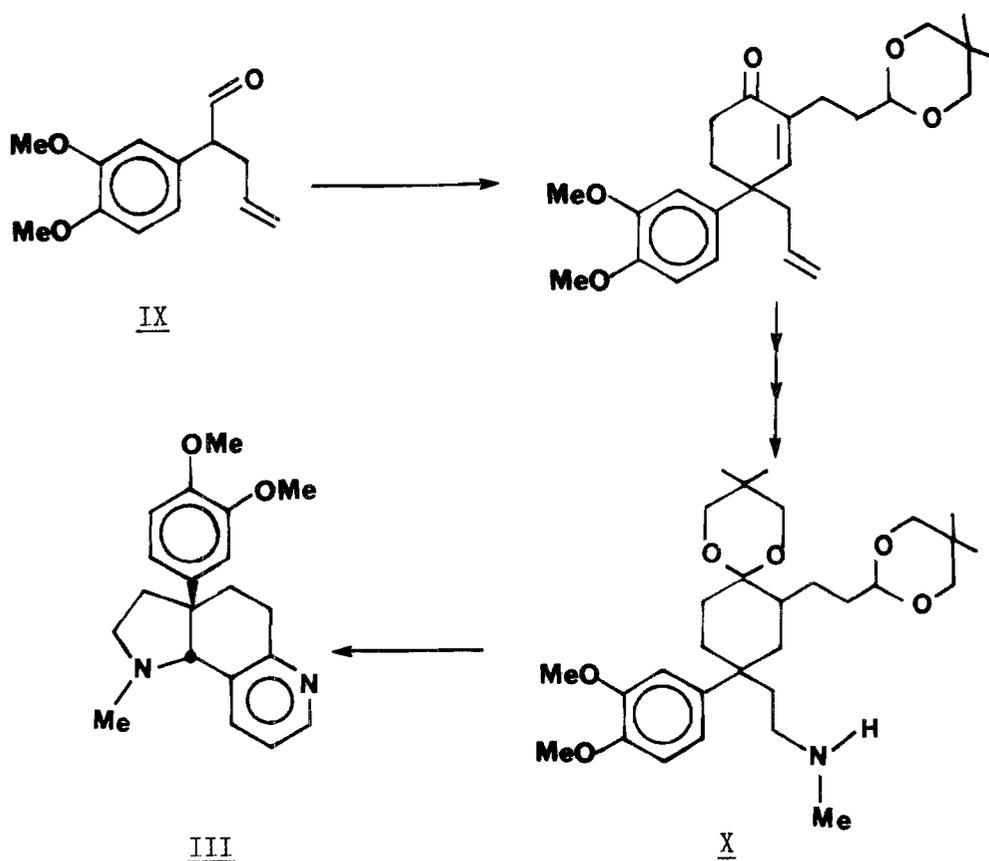
Con particular interés para nuestros laboratorios destaca el presente estudio sintético sobre los alcaloides piridínicos *Sceletium* A₄ (III) y Tortuosamina (IV), aislados de *S. namaquense* y *S. tortuosum* y que como se mencionó anteriormente, están caracterizados por presentar un sistema de 5,6,7,8-tetrahydroquinolina fusionado o simple, respectivamente.

En cuanto a las síntesis previas del Alcaloide A₄, se puede decir que éstas se han desarrollado en base a tres metodologías diferentes. A saber: a) La primera de ellas,¹⁰ implica la anillación de 3-aryl-2-pirrolinas (VIII) con vinilcetonas modificadas que cuentan ya con los elementos necesarios para la posterior construcción del anillo faltante de piridina:

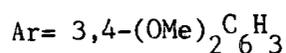
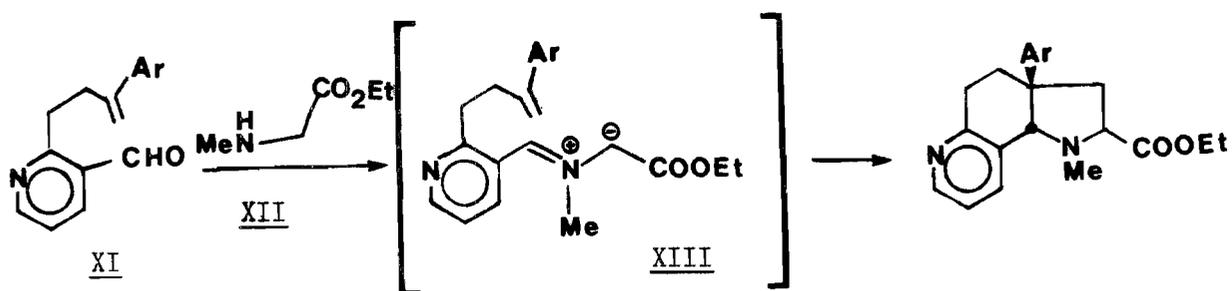


Como se puede observar, cada anillo del alcaloide se construye en una transformación independiente.

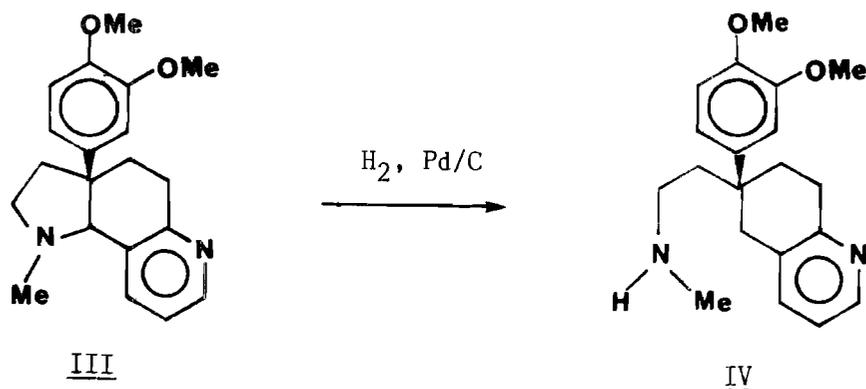
b) Posteriormente, Forbes¹¹ desarrolla la segunda ruta sintética que toma como materia prima al alilarilacetaldehído IX y primeramente construye el anillo ciclohexánico del alcaloide mediante una anillación de Robinson con el mismo tipo de vinil cetonas del caso anterior. La parte clave de esta secuencia radica en la formación de los núcleos nitrogenados de 5- y 6- miembros del alcaloide en un solo paso, a partir del precursor 1,5-dicarbonílico protegido X.



c) Por último, Confalone¹² construye el esqueleto completo de III al hacer reaccionar la piridina disustituida XI con el éster etílico de la sarcosina (XII), bajo condiciones deshidratantes. Esta transformación probablemente ocurre a través del iluro de iminio estabilizado XIII, que sufre una cicloadición [3+2] intramolecular posterior.



Por lo que respecta a la Tortuosamina (IV), cabe indicar que a la fecha sólo existe un pequeño reporte de sus síntesis total.^{39d} Prácticamente, en la totalidad de los casos, este alcaloide se ha obtenido, sintéticamente hablando, por hidrogenólisis catalítica del Alcaloide A₄ (III).^{4b,6a}



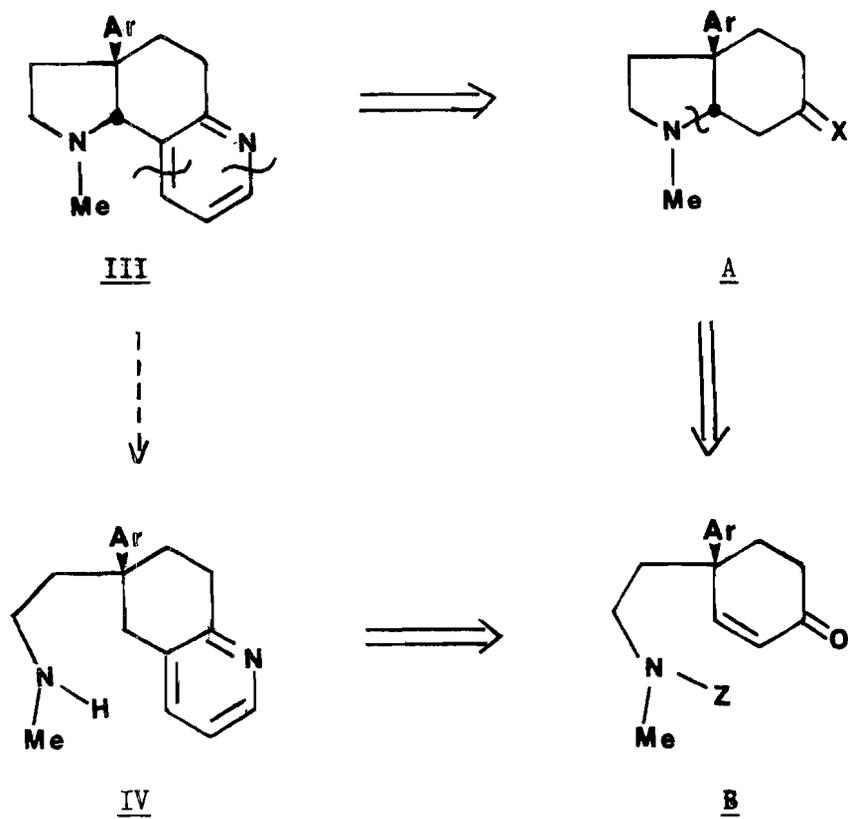
Por lo tanto, el proyecto presente tuvo como objetivo el diseñar una nueva ruta sintética que no solamente condujera al Alcaloide A_4 (III), sino que también proporcionara acceso a la síntesis total de su seco-análogo, la Tortuosamina (IV) y que, al emplear intermediarios sintéticos de carácter general, pudiera aplicarse incluso al resto de los alcaloides de la familia del *Sceletium*.

Después de un análisis cuidadoso de las características estructurales del Alcaloide A_4 (III), se observa que puede partirse de un sintón adecuado A, que ya posea 3 de los anillos del sistema tetracíclico del alcaloide. Restaría únicamente la construcción del núcleo de piridina, que se lograría al utilizar los métodos reportados en la literatura para la preparación de 5,6,7,8-tetrahidroquinolinas a partir de los derivados de las ciclohexanonas correspondientes. De esta manera, si en A, $X=0$, el precursor del Alcaloide A_4 sería la Mesembranona (I) misma.

Por otro lado, los estudios sintéticos previos efectuados en nuestros laboratorios,¹³ han demostrado que las ciclohexenonas 4,4-disustituidas del tipo de B, donde la cadena nitrogenada se encuentra protegida en forma de arilsulfonamida ($Z=SO_2\phi$), pueden usarse como intermediarios eficientes para la síntesis de alcaloides tanto mesembránicos como seco-mesembránicos. Por tanto, el problema de síntesis de A ($X=0$, I) está resuelto.

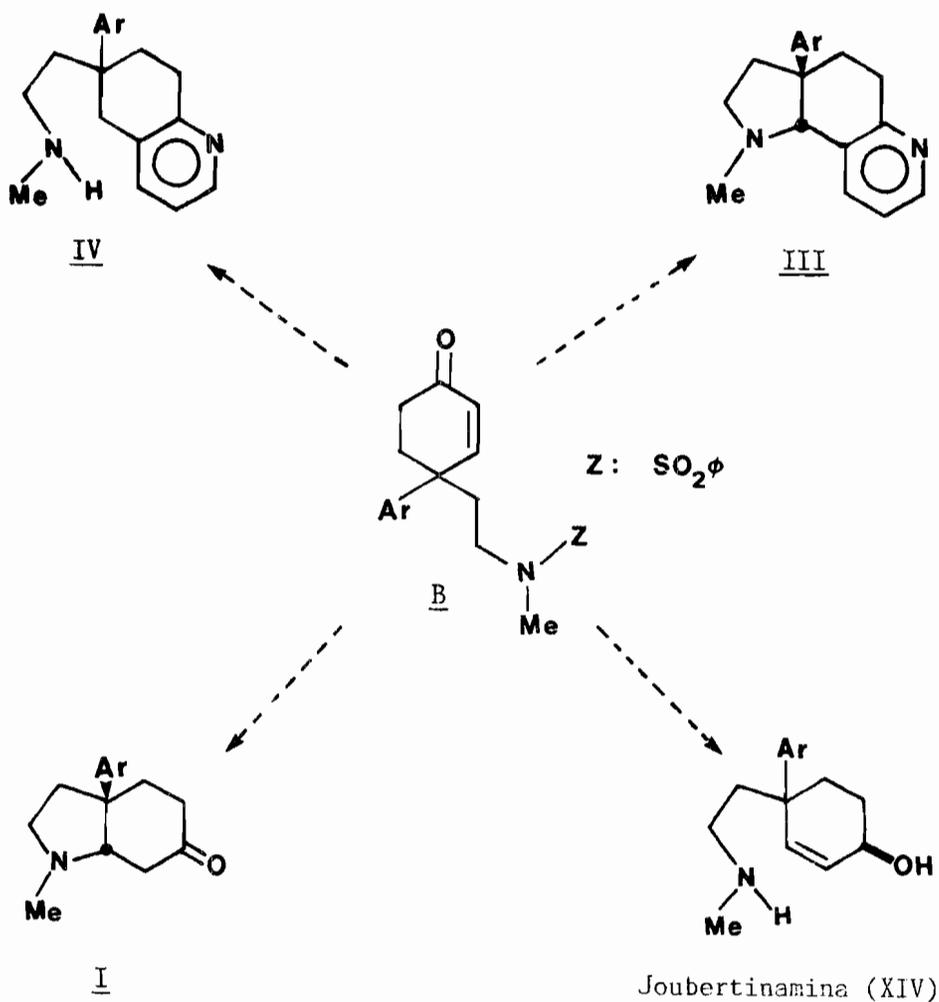
En base a un razonamiento análogo al del Alcaloide A_4 , para la elaboración del anillo piridínico de la Tortuosamina (IV) se tomaría a la ciclohexenona B como el precursor cetónico requerido.

El análisis antitético propuesto de acuerdo a las consideraciones anteriores se muestra en el Esquema II.



Esquema II. Análisis Antitético propuesto para la Síntesis Total del Alcaloide Sceletium A_4 (III) y de la Tortuosamina (IV).

Según lo anterior, se propone pues, que la ya conocida utilidad sintética de ciclohexenonas sustituidas del tipo B puede fácilmente extrapolarse a los alcaloides piridínicos, Tortuosamina (IV) y Alcaloide A₄ (III), lo que las convierte en sintones versátiles ideales para la elaboración de todas las bases de Sceletium (ver Esquema III).



Esquema III. Posibilidades Sintéticas de una ciclohexenona 4,4-di-sustituída (B) en los Alcaloides del Sceletium



DISCUSION

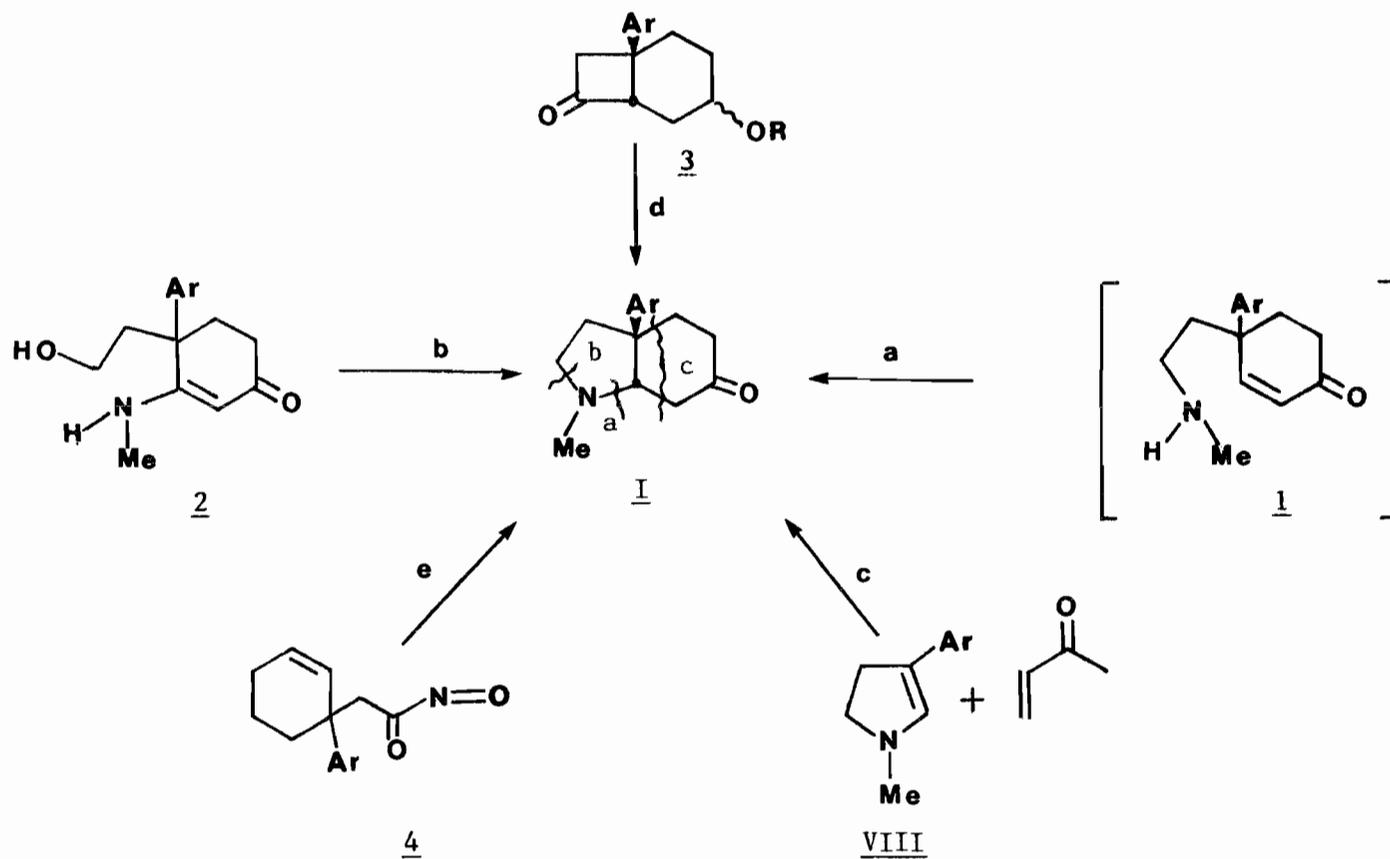
Como se mencionó en la Introducción, la síntesis total del Alcaloide A₄ (III) requiere primeramente de la preparación de la Mesembranona (I).

La Mesembranona ha sido el objetivo sintético de numerosas investigaciones, no tanto porque algunos de sus derivados exhiben actividad sobre el sistema nervioso central,¹⁴ sino porque se ha reconocido su gran semejanza estructural con los alcaloides más complejos de las Amarilidáceas, en cuanto a que algunos de ellos también poseen un núcleo de tipo cis-3a-ariloctahidroindólico. Por lo tanto, cualquier enfoque sintético para los alcaloides del Sceletium o de las Amarilidáceas, debe incorporar una metodología eficiente para la construcción de esta unidad estructural.

De hecho, a pesar del extenso número de rutas sintéticas reportadas en la literatura para la Mesembranona (I), la mayoría de ellas se pueden agrupar dentro de 5 estrategias generales, mostradas en el Esquema IV.

En la metodología a,¹⁵ que es la más recurrida, se reconoce a la Mesembranona (I) como una β -aminocetona de tal manera que la desconexión primaria implica una retroadición conjugada para dar lugar a la 4-(2-aminoetil)-4-arilciclohexenona 1. Los precursores inmediatos de esta enona se han sintetizado de acuerdo a varios procedimientos diferentes.

En el caso del enfoque b,¹⁶ se toma a la enamino-cetona 2 como el intermediario clave, que a diferencia de 1 tiene incorpora-



Esquema IV. Metodologías generales utilizadas para la Síntesis Total de Mesembranona (I).

do el átomo de nitrógeno en el anillo de ciclohexenona más que en la cadena etílica de la posición 4. Posteriormente, una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular, sobre un derivado activado del alcohol primario de la enamina 2, genera el esqueleto completo de la Mesembranona (I).

Para la alternativa c,¹⁷ se construye primeramente el anillo nitrogenado de 5 miembros y a través de una especie reactiva del mismo, como lo es la enamina endocíclica VIII, se elabora el anillo ciclohexánico del alcaloide según la modificación de Stork a la reacción de anillación de Robinson.¹⁸ Dentro de esta categoría también se han agrupado aquellos métodos que emplean derivados pirrolidínicos en donde ya se cuenta con la cadena precursora de la ciclohexanona y cuya reacción de ciclización final ocurre a través de intermediarios estrechamente relacionados.¹⁹

La importancia de la metodología d,²⁰ desarrollada por P.W. Jeffs, radica en la formación de la cis-biciclo[4.2.0]octanona 3 y en la aza-expansión del anillo de cuatro miembros de la misma, en forma unidireccional, para generar el núcleo octahidroindólico deseado.

Por último, en el caso de la estrategia e,²¹ la formación del esqueleto de la Mesembranona implica una reacción de ciclización intramolecular tipo "eno" de la acilnitroso-olefina 4 apropiadamente funcionalizada.

En nuestro laboratorio se han desarrollado varias síntesis del alcaloide Mesembranona (I).^{9c,15d} Una de ellas,^{13,22} la más eficiente, hace uso de la ciclohexenona 4,4-disustituida mencionada en la Introducción. Dicha síntesis, que podría incluirse dentro del lineamiento sintético a, *vide supra*, se caracteriza por ser la más corta de todas las que caen en esta

categoría y por presentar rendimientos bastante altos en cada una de sus etapas (ver Esquema V).

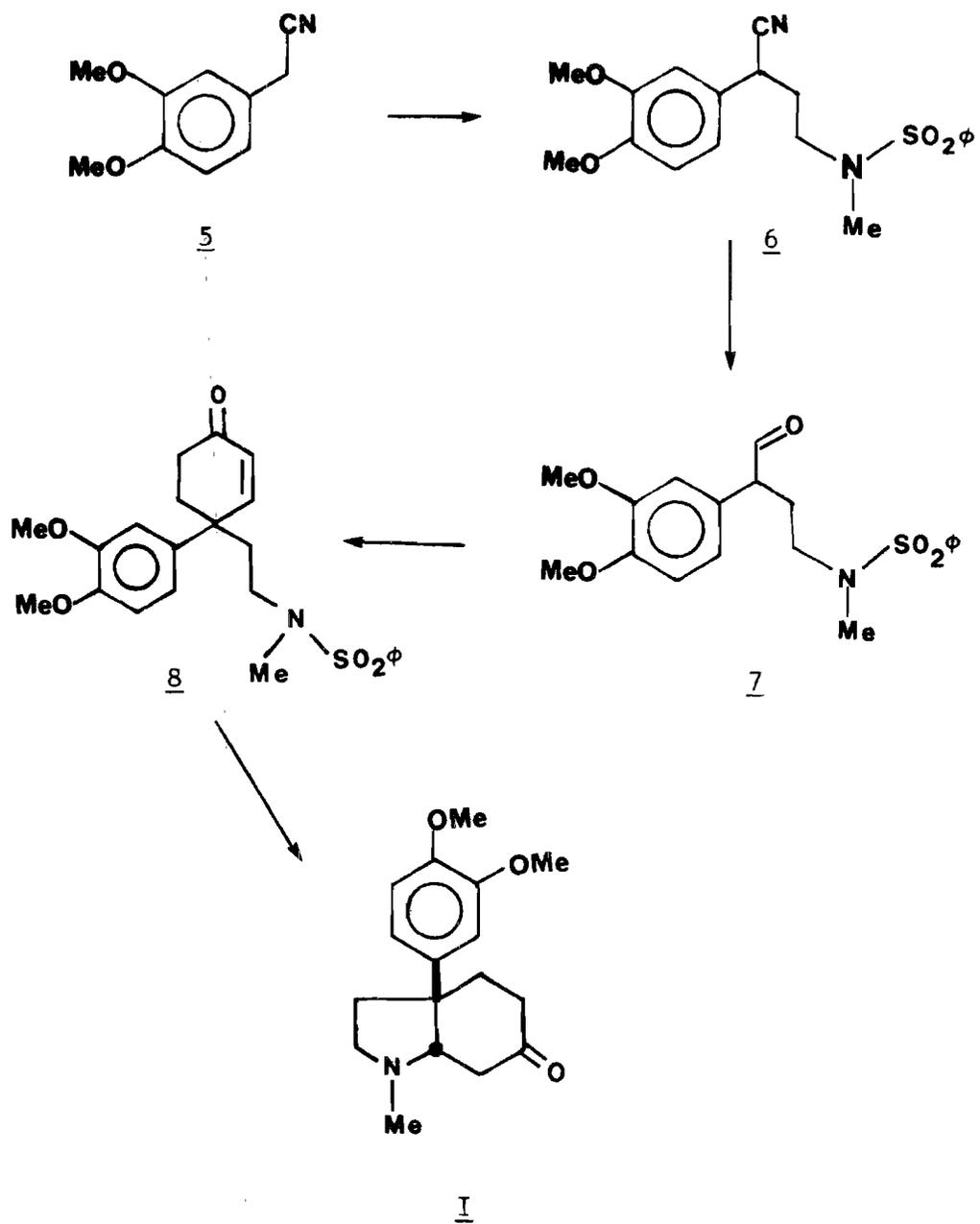
Nuestra ruta toma como materia prima al 3,4-dimetoxifenilacetoneitrilo (5)²³ e introduce primeramente la cadena nitrogenada que formará posteriormente el anillo de pirrolidina característico del alcaloide. Con el objeto de contar con un grupo funcional que resistiera las transformaciones sintéticas subsiguientes, el átomo de nitrógeno de dicha cadena se encuentra protegido en forma de bencénsulfonamida. A continuación, sobre el aldehído 7, proveniente de la reducción parcial del nitrilo monoalquilado 6, se construye el núcleo de ciclohexenona mediante un proceso de anillación de Robinson con metilvinil cetona, para generar de esta manera el intermediario deseado 8. La remoción del grupo bencénsulfonilo de la sulfonamida, bajo las condiciones de la reacción de reducción tipo Birch,²⁴ conduce finalmente al alcaloide (I).

La síntesis, si se observa, consiste de tan sólo 4 pasos a partir del arilacetoneitrilo y se consiguió en un rendimiento global de 41.6%.

De hecho, la importancia de esta ruta radica en la última transformación sintética, específicamente una reducción con adición conjugada consecutiva de la N-bencénsulfonil-4-(3,4'-dimetoxifenil)-4-metilaminoetil-ciclohex-2-en-1-ona (8), haciendo uso de metales alcalinos en disolución, para generar directamente la Mesembranona (I).

Un tanto por curiosidad mecanística, como por accesibilidad de reactivos, se decidió estudiar más a fondo esta última reacción.²⁵

Cuando la reducción de la enona 8 se efectuó bajo condiciones

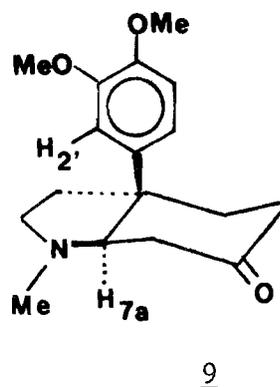
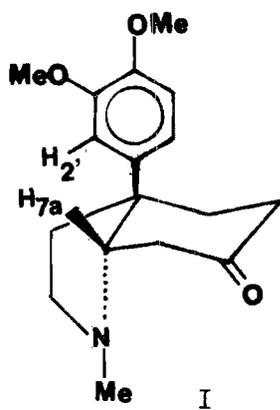


Esquema V . Síntesis de Mesembranona (I), efectuada en nuestros laboratorios

controladas en el punto de ebullición del amoníaco líquido, usando 1,2-dimetoxietano anhidro (DME) como codisolvente, se obtuvo Mesembranona (I) en un 82% de rendimiento. La purificación por cromatografía en capa preparativa indicó la presencia de un segundo compuesto con características básicas, mismo que se aisló en un 5% de rendimiento y en forma de prismas incoloros, p.f.= 104-105°C (Me₂CO-hex). Los datos de análisis elemental y de espectrometría de masas de alta resolución indicaron una fórmula molecular C₁₇H₂₉NO₃ (peso molecular exacto= 289.1676) para este subproducto, idéntica a la de (±)-Mesembranona (I).

Cuando se sustituyó el DME por tetrahidrofurano (THF) anhidro se obtuvo una mezcla similar de dichos compuestos, constituida por I y el mismo subproducto en una relación de 5:1, respectivamente y en un 87% de rendimiento global.

Se pensó que para conseguir mayor información sobre el mecanismo de esta interesante transformación sería conveniente caracterizar adecuadamente dicho subproducto. Experimentos de tipo Efecto Nuclear Overhauser (ENO)²⁶ realizados a alta frecuencia (500 MHz) sobre el compuesto desconocido no mostraron ENO entre el átomo de hidrógeno de la fusión y los átomos de hidrógeno del anillo aromático, hecho que en principio sugirió una relación trans entre ambos sustituyentes. Sin embargo, la posibilidad de tener un sistema de trans-mesembrano, como en 9, se descartó rápidamente al comparar sus datos de ¹H-RMN (a 80- y 100-MHz) con los reportados²⁷ a 60 MHz para la trans-Mesembranona (9).



Los experimentos comparativos de tipo ENO a alta frecuencia, efectuados sobre (\pm)-Mesembranona (I) mostraron las siguientes características: (a) un marcado efecto entre el hidrógeno de la fusión H_{7a} y el hidrógeno aromático $H_{2'}$. La rotación sobre el enlace C_{3a} -arilo es tal que ambos átomos están bastante cercanos entre sí y por tanto el ENO es fuerte al irradiar la señal aromática, misma que puede distinguirse fácilmente del multiplete aromático. Además, un exámen de los modelos moleculares correspondientes claramente confirma la gran proximidad entre dichos átomos;¹ (b) como era de esperarse, el tiempo de reorientación (τ_c) depende de la temperatura. A 297°K el espectro muestra sólo un ENO fuerte, mientras que a 308°K el aumento en movilidad conformacional del sistema anular permite que se manifiesten otros ENO's aunque en forma más débil (Figura 1). También se efectuaron experimentos de desacoplamiento homonuclear selectivo con el objeto de localizar y asignar, en forma exhaustiva y definitiva, cada uno de los átomos de hidrógeno de la molécula (Tabla I y Figura 2).

Por otro lado, con el mismo tipo de experimentos ENO de alta

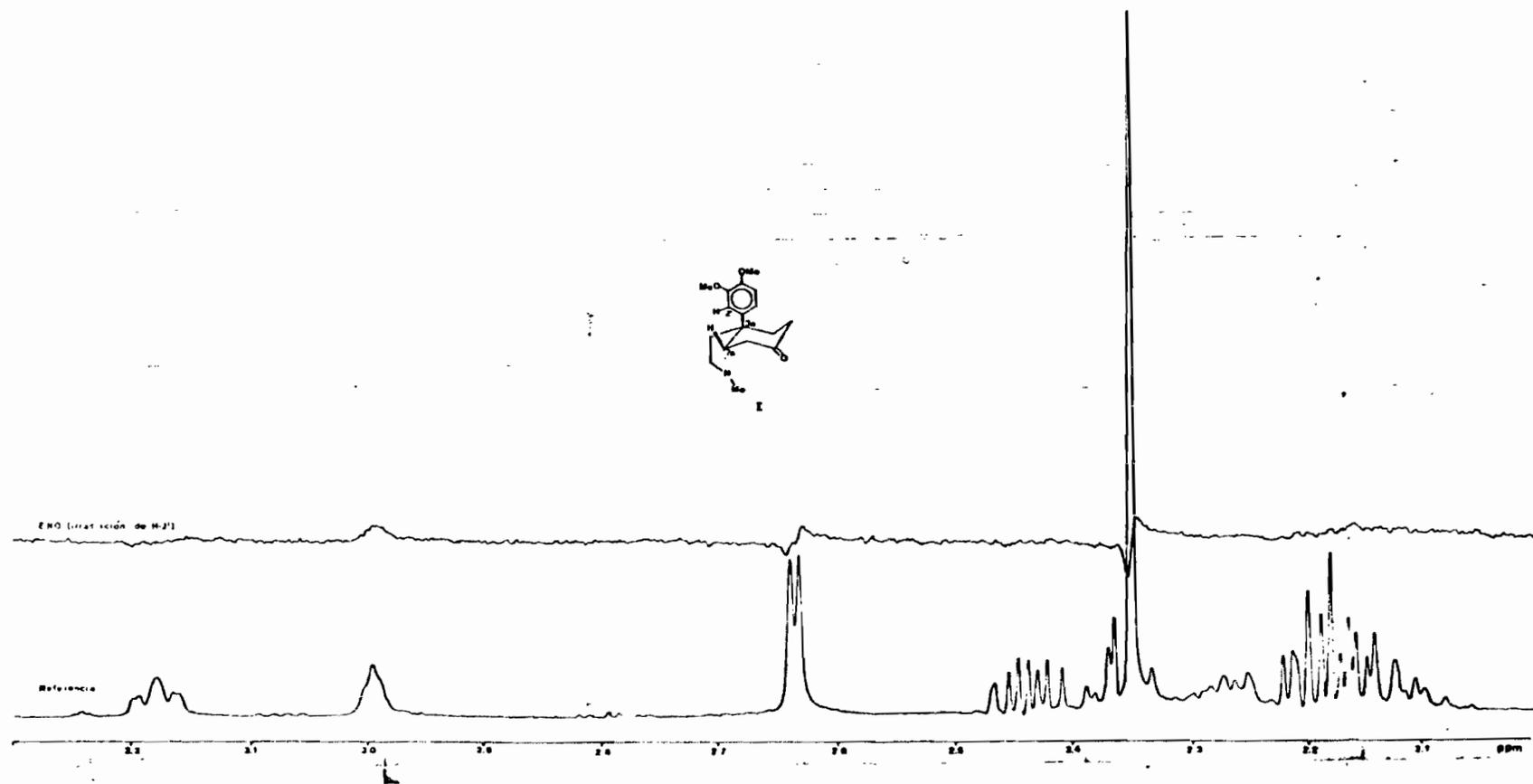


Figura 1a. Estudio del ENQ de Mesembranona (I), realizado a 500 MHz y 297°K .
 Nota: Señal presente = ENQ positivo

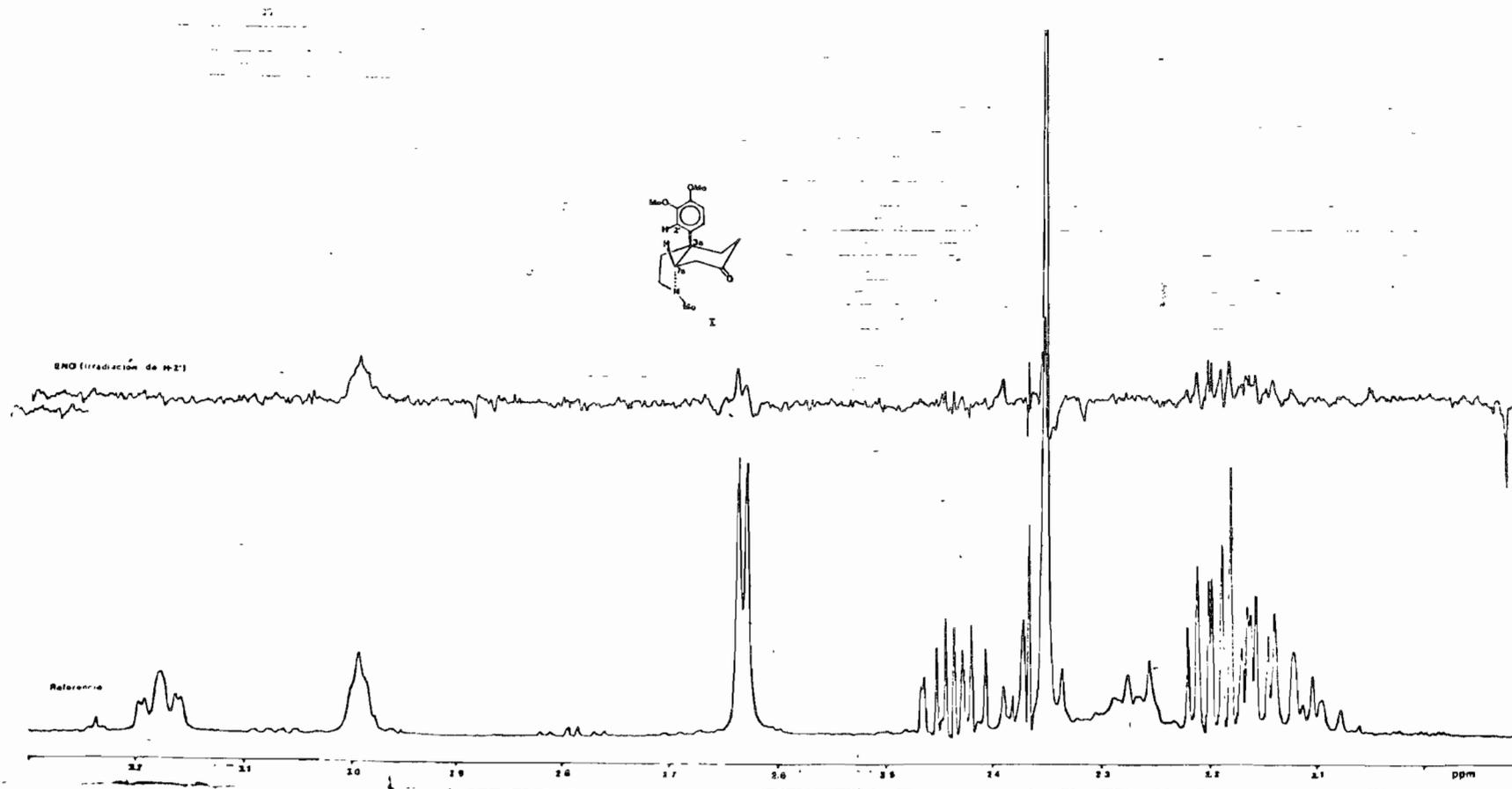


Figura 1b. Estudio del ENQ de Mesembranona (I), realizado a 500 MHz y 308°K. Compárese con el estudio respectivo efectuado a 297°K (Fig. 1a).
 Nota: Señal presente = ENQ positivo

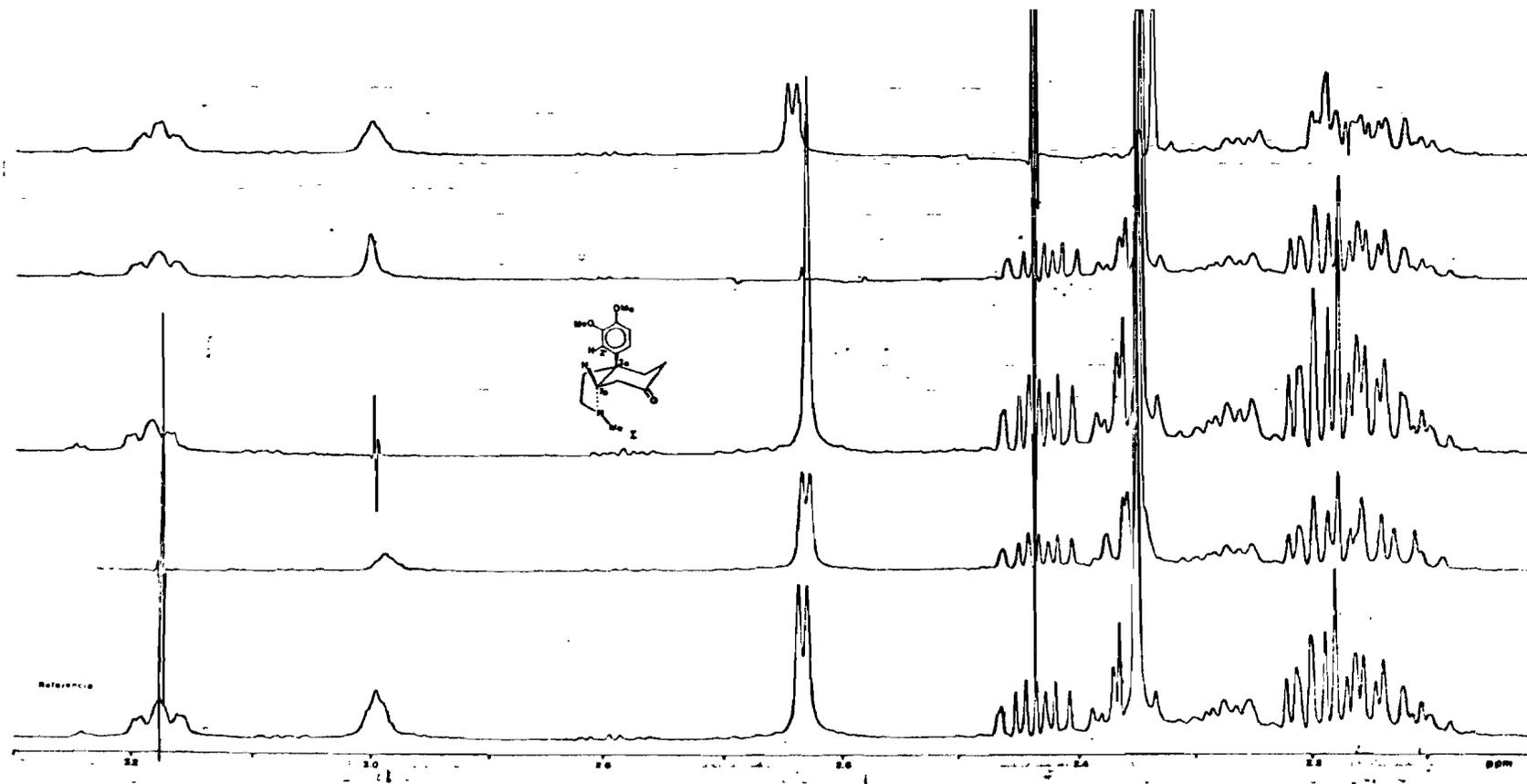


Figura 2. Experimentos de Desacoplamiento Homonuclear Selectivo, realizados a 500 MHz sobre la Mesembranona (I).

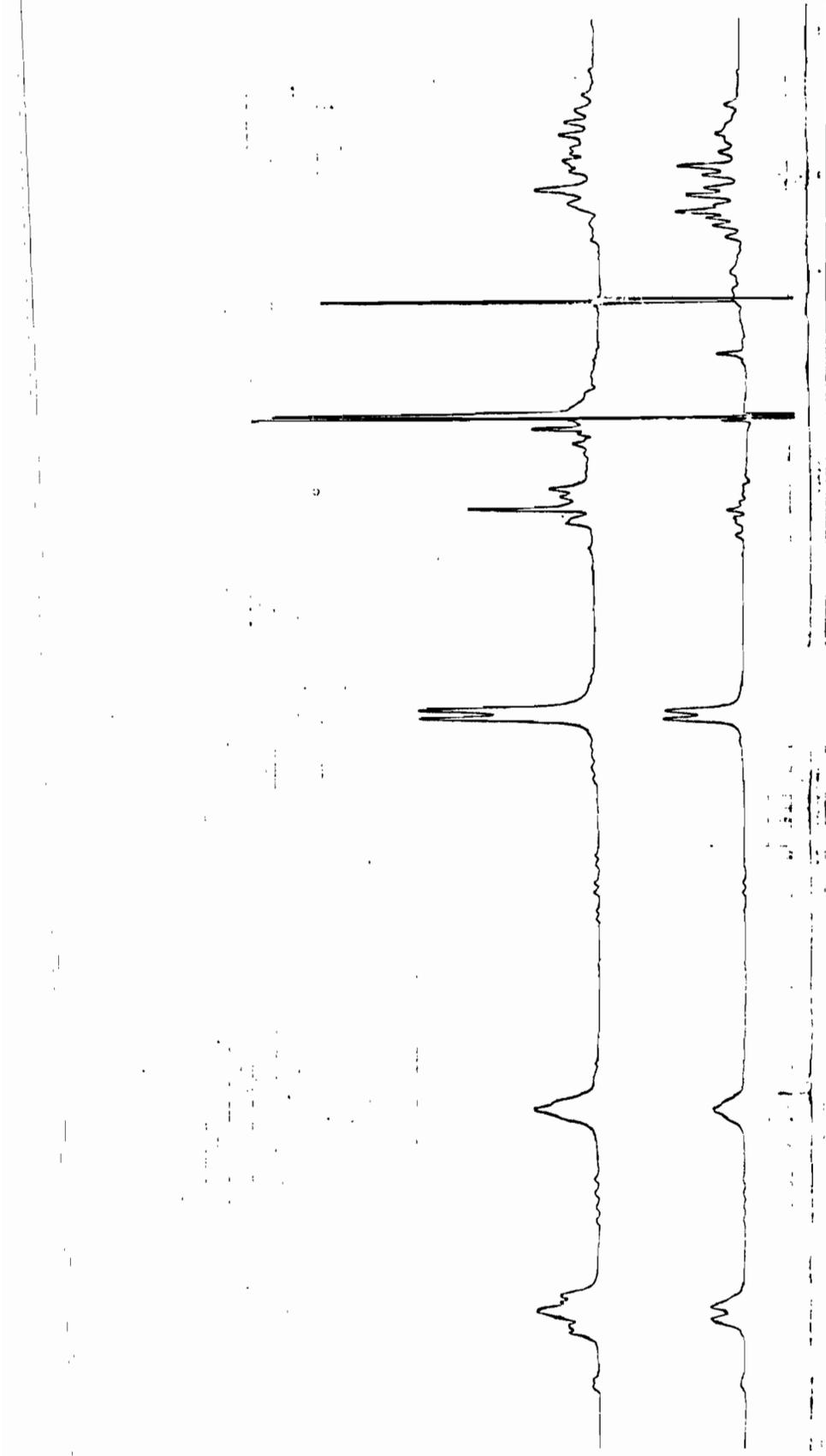


Figura 2. Continuación

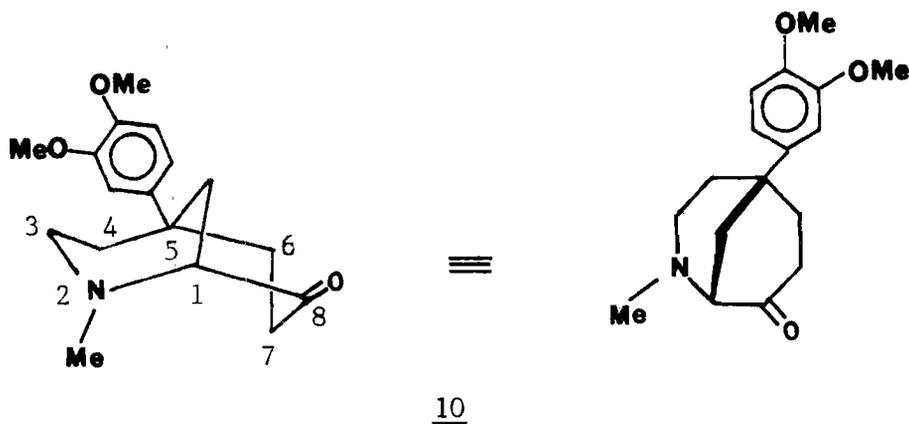
TABLA I. Espectro de ^1H -RMN a 500 MHz de (\pm) Mesembranona (I)

Asignación	Desplazamiento Químico (δ) ppm	Multiplicidad ^b	Constantes de Acoplamiento (J), Hz
H _{2β}	3.18	ddd	J _{2β,3β} =8.5; J _{2α,2β} =9.8; J _{2β,3α} =2.8
H _{2α}	2.36	c	J=9.2
H _{3β}	2.11	ddd	J _{3α,3β} =12.9; J _{2α,3β} =9.3
H _{3α}	2.16	ddd	J _{3α,3β} =12.9; J _{2α,3α} =9.2; J _{2β,3α} =2.8
H _{4β}	2.27	ddd	J _{4β,5α} =4.8; J _{4β,5β} =5.4; J _{4α,4β} =9.8
H _{4α}	2.18	m	Oscuro
H _{5β}	2.44	ddd	J _{4α,5β} =9; J _{5α,5β} =14.1
H _{5α}	2.20	ddd	J _{4α,5α} =4.3
H _{7α} ,H _{7β}	2.63	d	J _{7,7a} =3.7
H _{7a}	3.00	t	J _{7,7a} =3.7
N-Me	2.35	s	
3'-OMe	3.88	s	
4'-OMe	3.90	s	
H _{2'}	6.89	d	J _{2',6'} =2.3
H _{5'}	6.84	d	J _{5',6'} =8.4
H _{6'}	6.92	dd	

(a) Se usó tetrametilsilano (TMS) como ref. interna.
Espectrómetro Bruker WM-500.

(b) s=singulete; d=doblete; t=tripleto; c=cuarteto; m=multipléte.

frecuencia, se pudo postular la estructura 10 para el subproducto básico, es decir, la N-metil 5-(3',4'-dimetoxifenil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-8-ona, ya que: (a) no hay efecto de este tipo entre el H_{2'}-aromático y el hidrógeno de la fusión (H₁); (b) hay un fuerte ENO entre H₁ y ambos hidrógenos del metileno C-9 (H₉, syn al grupo N-metilo y H_{9'}, anti). Aunque H₁ muestra ciertas interacciones débiles de tipo ENO con los otros átomos cis a él (por ejemplo, en C₄ y C₆), los modelos moleculares muestran que sólo en la estructura 10 la distancia entre H₁ y H₉,H_{9'} es de hecho la más corta comparada con todos los otros hidrógenos-cis (Figura 3).



Como en el caso de la Mesembranona (I), los experimentos de doble resonancia permitieron la asignación de todos los átomos de hidrógeno de la molécula (Tabla II y Figura 4). Así, se observa como el protón H_{3β}, del metileno vecino al nitrógeno, aparece en δ2.78 como un triplete doble, con constantes de acoplamiento de J=12.6 Hz y J=4.6 Hz, debido a su interacción con los protones H_{4α}-axial y H_{3α}-geminal y con el hidrógeno H_{4β}-ecuatorial, respectivamente, de donde se infiere fácilmente la configuración axial para dicho protón. El correspondiente nú-

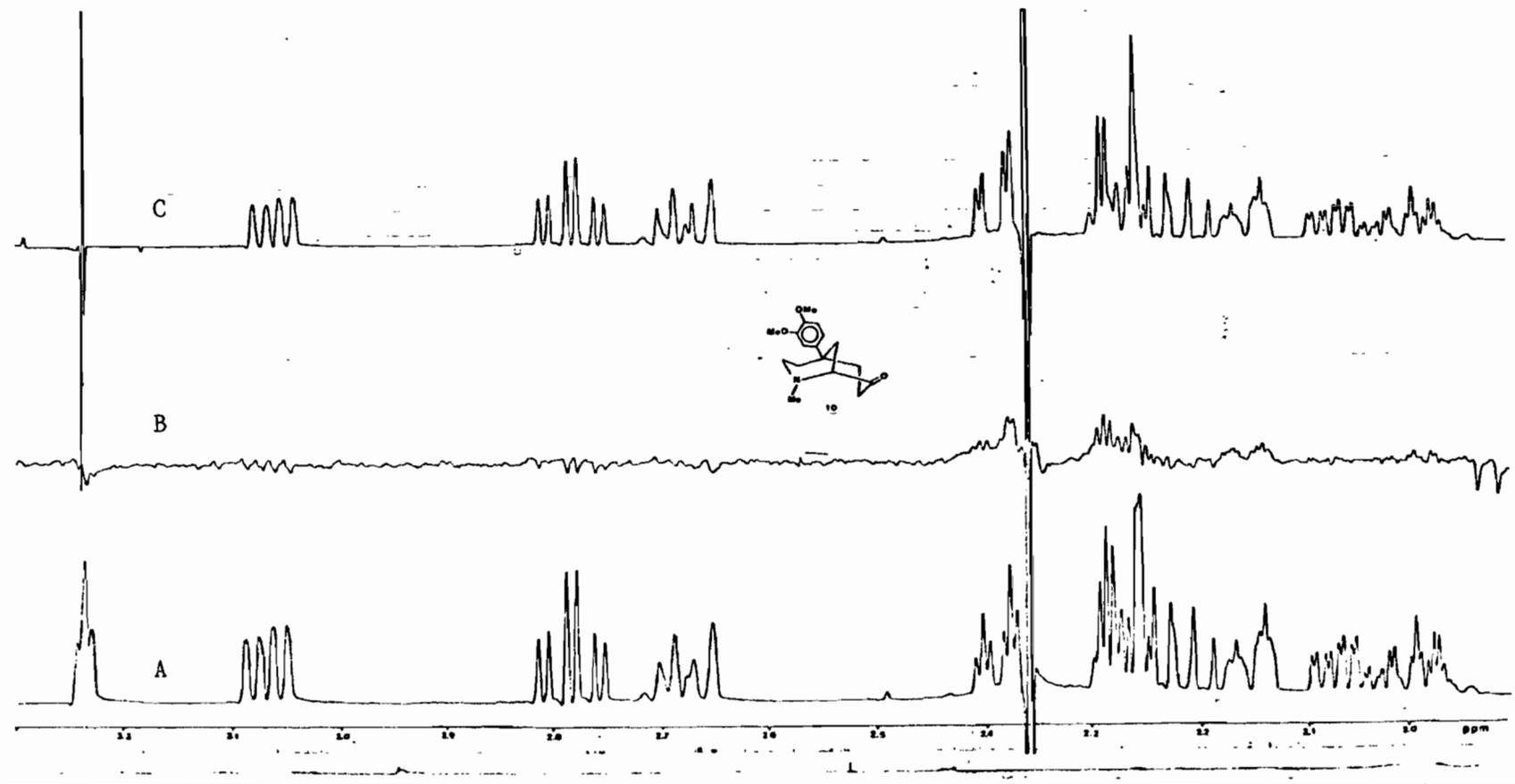


Figura 3. Resonancia Magnética Protónica del Compuesto Bicíclico 10 (realizada a 500 MHz).
 A= Espectro Normal
 B= Experimentos de ENO. Nota: señal presente = ENO positivo
 C= Experimentos de Desacoplamiento Homonuclear

cleo $H_{3\alpha}$ se presenta en 3.07 ppm como un doble de dobles do-
bleteado en donde se corrobora su constante de acoplamiento
gem y además se distinguen las siguientes: $J_{3\alpha,4\alpha} = 6.7$ y
 $J_{3\alpha,4\beta} = 1.5$ Hz.

Si se observa la Tabla I, se aprecia que las señales del me-
tileno sobre nitrógeno de la Mesembranona (I) difieren
grandemente con las antes mencionadas, no sólo en cuanto al
desplazamiento químico de las mismas sino también en la for-
ma y constantes de acoplamiento. Por ejemplo, éstas últimas
indican un sistema anular de 5 miembros para I, mientras que
para el biciclo 10 definen claramente un anillo nitrogenado
de 6 miembros con acoplamientos vicinales típicos axial-axial,
axial-ecuatorial y ecuatorial-ecuatorial.

Mientras que para la Mesembranona el H_{7a} de la fusión se ob-
serva como un triplete en δ 3.00, con $J_{7,7a} = 3.7$ Hz (con-
figuración ecuatorial) debido a su acoplamiento con el meti-
leno vecino, el hidrógeno correspondiente del biciclo 10, H_1 ,
se presenta en 3.24 ppm como un triplete doble debido a su
interacción con el metileno puente C-9 y con el protón $H_{7\beta}$
($^3J = 3.0$ Hz y $^4J = 1.0$ Hz, respectivamente).

Cabe indicar, que una estructura como la propuesta para este
subproducto permite la manifestación de acoplamientos a larga
distancia, de tipo W,²⁸ con valores apreciablemente grandes
para ciertos protones. Por ejemplo, el metileno puente está
representado por dos dobletes triples para cada uno de sus
hidrógenos: H_9 (syn) en δ 2.39 y $H_{9'}$ (anti) en 2.27. El do-
blete se origina por su acoplamiento geminal $J_{9,9'} = 13$ Hz,
mientras que la triplicidad se explica por la interacción con
el proton vicinal H_1 y con los protones localizados a 4 liga-
duras, $H_{6\alpha}$ y $H_{4\alpha}$, respectivamente, con la misma constante de

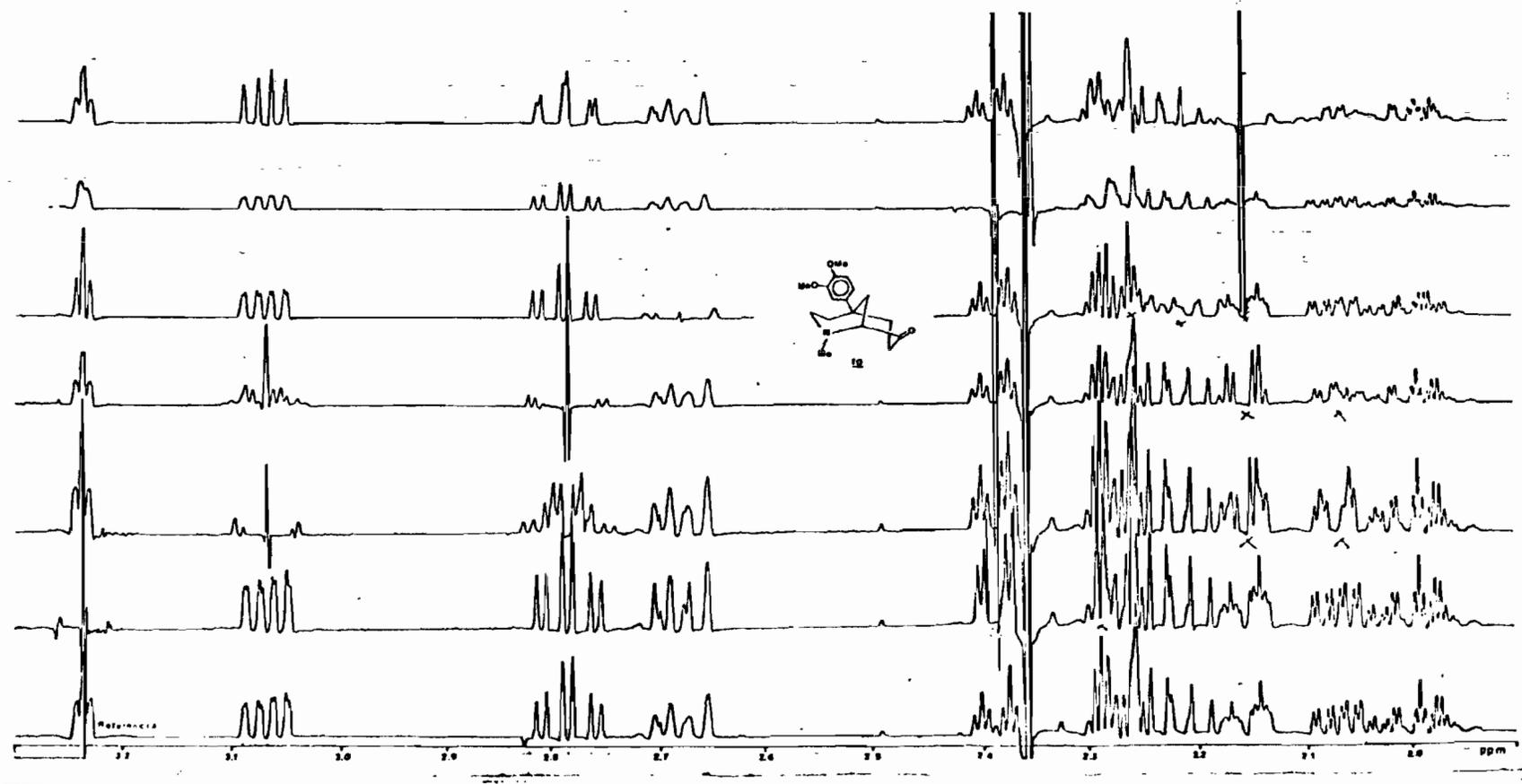


Figura 4. Experimentos de Desacoplamiento Homonuclear Selectivo, realizados a 500 MHz sobre el Compuesto Bicíclico 10

TABLA II. Espectro de ^1H -RMN a 500 MHz de 10

Asignación	Desplazamiento Químico ^a (δ) ppm	Multiplificidad ^b	Constantes de acoplamiento (J), Hz
H _{3β}	2.78	td	$J_{3\beta, 4\alpha} = 12.6$; $J_{3\beta, 4\beta} = 4.6$; $J_{3\alpha, 3\beta} = 12.6$
H _{3α}	3.07	ddd	$J_{3\alpha, 4\alpha} = 6.7$; $J_{3\alpha, 4\beta} = 1.5$
H _{4β}	2.16	m	$J_{4\alpha, 4\beta} = 13.3$; $J_{4\beta, 6\beta} = 2.9$
H _{4α}	2.06	m	$J_{4\alpha, 9'} = 2.4$
H _{6β}	1.99	m	$J_{6\alpha, 6\beta} = 10.9$; $J_{6\beta, 7\alpha} = 10.6$; $J_{6\beta, 7\beta} = 2.7$
H _{6α}	2.28	m	Oscuro
H _{7β}	2.22	m	$J_{7\alpha, 7\beta} = 17.6$
H _{7α}	2.68	m	$J_{7\alpha, 7\beta} = 17.6$
H ₁	3.24	td	$J_{1, 7\beta} = 1$; $J_{1, 9} = 3.0$; $J_{1, 9'} = 3.0$
H ₉ (syn)	2.39	dt	$J_{9, 9'} = 13$; $J_{6\alpha, 9} = 2.9$; $J_{1, 9} = 3.0$
H _{9'} (anti)	2.27	dt	$J_{1, 9'} = 3.0$; $J_{4\alpha, 9'} = 2.4$
3'-OMe	3.87	s	
4'-OMe	3.89	s	
N-Me	2.35	s	
H _{2'}	6.88	d	$J_{2', 6'} = 2.0$
H _{5'}	6.83	d	$J_{5', 6'} = 9.1$
H _{6'}	6.87	dd	

(a) Se usó TMS como referencia interna. Espectrómetro Bruker WM-500

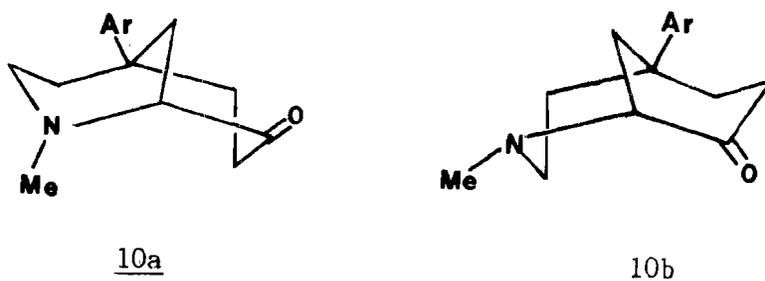
(b) s=singulete; d=doblete; t=tripleto; m=multiplote.

acoplamiento (${}^3J_{1,9} \approx {}^4J_{6\alpha,9} \approx 3 \text{ Hz}$ y ${}^3J_{1,9'} \approx {}^4J_{4\alpha,9'} \approx 3 \text{ Hz}$). También se observa un acoplamiento, $J = 2.9 \text{ Hz}$, entre los hidrógenos $H_{4\beta}$ y $H_{6\beta}$.

Es sabido²⁹ que los biciclo[3.3.1]nonanos prefieren la conformación b, donde uno de los anillos ciclohexánicos está como silla y el otro como bote, sobre aquella que mantiene ambos anillos como sillas, por ejemplo a, debido a que en esta última hay una fuerte interacción transanular entre los hidrógenos axiales en C_3 y C_7 (distanciados aproximadamente 1 Å).



En el caso del azabicyclo 10 se pueden presentar 2 alternativas, según el anillo de ciclohexanona se presente como silla 10a ó como bote 10b.



Tomando el modelo de la piperidina, donde los protones axiales del heterociclo absorben a campo más alto que los correspondientes ecuatoriales y el modelo de la ciclohexanona, donde se invierte este orden,²⁸ se puede intentar una correlación entre los desplazamientos químicos de los protones de 10 y su configuración relativa. En ambas estructuras 10a y 10b, es posible saber por tanto cuál es el protón axial y cuál el ecuatorial de cada metileno, apoyado esto por las constantes de acoplamiento respectivas que puedan leerse directamente del espectro. Sin embargo, para decidir cuál de las dos conformaciones corresponde al biciclo 10, las constantes de acoplamiento a larga distancia son las que proporcionan mayor información. De esta manera, basados en los experimentos de desacoplamiento selectivo, que permitieron identificar exactamente dichas interacciones, la conformación más probable para la estructura 10 es la representada por la fórmula 10a.

Bajo el mismo criterio, el espectro de ¹³C-RMN, a 25.1 MHz, corrobora la estructura bicíclica propuesta para 10 (Tabla III). Así, la señal a δ 208.3 es fácilmente asignada al carbonilo de tipo ciclohexanona, mientras que las 2 señales a 147.2 y 148.5 corresponden a los carbonos aromáticos que sustentan los metoxilos. Similarmente, la señal a 141.9 se atribuye al C₁₁, -aromático y el correspondiente C₁ (la cabeza de puente) aparece como un doblete en 65.8, debido a la influencia del átomo de nitrógeno y del carbonilo vecinos. El otro átomo de la fusión anular (C₅, tetrasustituído) se presenta claramente en 33.6. Los dos átomos de carbono protonados en 108.4 y 110.9 pueden asignarse a los átomos de carbono bencenoides orto a los metoxilos, que a su vez absorben en 55.7 y 55.8. El grupo N-metilo se observa como un cuarteto en 42.9 ppm. Finalmente, los 5 metilenos restantes pueden caracterizarse por comparación con los sistemas bien conocidos³⁰ de piperidina y ciclohexanona.

TABLA III. Espectros comparativos de ^{13}C -RMN de I³¹ y 10^a

Desplazamiento Químico/Multiplicidad ^b (δ) ppm		Asignación	
<u>I</u>	<u>10</u>	<u>I</u>	<u>10</u>
35.3(t)	33.6(s)	C ₄	C ₅
36.3(t)	36.4(t)	C ₃	C ₆
39.0(t)	37.4(t)	C ₅	C ₉
40.0(c)	38.1(t)	N-Me	C ₄
40.6(t)	40.8(t)	C ₇	C ₇
47.8(s)	42.9(c)	C _{3α}	N-Me
54.9(t)	49.8(t)	C ₂	C ₃
56.1(c)	55.7(c)	*OMe	*OMe
56.3(c)	55.8(c)	*OMe	*OMe
70.5(d)	65.8(d)	C _{7α}	C ₁
110.8(d)	108.4(d)	C _{2'}	C _{2'}
111.8(d)	110.9(d)	C _{5'}	C _{5'}
118.3(d)	116.4(d)	C _{6'}	C _{6'}
140.4(s)	141.9(s)	C _{1'}	C _{1'}
148.0(s)	147.2(s)	C _{3'}	C _{3'}
149.5(s)	148.5(s)	C _{4'}	C _{4'}
210.8(s)	208.3(s)	C ₆	C ₆

(a) Referencia interna: Tetrametilsilano (TMS)

(b) s=singlete; d=doblete; t=tripleto; c= cuarteto.

Con el objeto de obtener una prueba más rigurosa de la estructura 10, se llevaron a cabo dos tipos de estudios de RMN de alta resolución:³²

- i) Experimentos de correlación de desplazamiento químico 2D heteronuclear ^1H , ^{13}C y de INEPT*;
- ii) Cinética de la deuteración de los protones enolizables de 10, en D_2O y con catálisis básica.

Cuando las asignaciones de los carbonos de una cierta molécula se conocen (a través de su espectro de ^{13}C -RMN) con relativa precisión y se desea saber cuáles son las asignaciones correctas para los átomos de hidrógeno unidos a cada uno de dichos carbonos, se recurre al experimento de RMN denominado "correlación heteronuclear bidimensional".³³ El resultado es un diagrama de contorno, con el espectro de protón sobre un eje y el de carbono sobre el otro. En dicho formato de contorno las "manchas" muestran la correlación deseada.

El espectro de correlación 2D heteronuclear protón-carbón para el biciclo 10 se muestra en la Figura 5, junto con los 2 espectros de referencia 1D para δ_{C} 35-70 y δ_{H} 1.8-4.5 ppm. Las señales de los carbonos de los 5 metilenos, el N-CH_3 , dos O-CH_3 y el metino C-1 son igualmente intensos en el área de δ_{C} 35-67 ppm. Aunque la identificación de los metilos y el metino en C-1 del espectro normal de ^{13}C no es difícil, la asignación correcta de los metilenos es mucho más exacta a partir del espectro de 2D. Primero, la señal del C-7 (40.8 ppm) corresponde a dos señales bien separados de los hidrógenos sobre el mismo carbón (uno en el plano y el otro fuera del plano del carbonilo). El carbón C-3 (a 49.8 ppm), adyacente al grupo N-metilo, se correlaciona con los dos protones que aparecen a campo bajo. Los tres metilenos a campo alto,

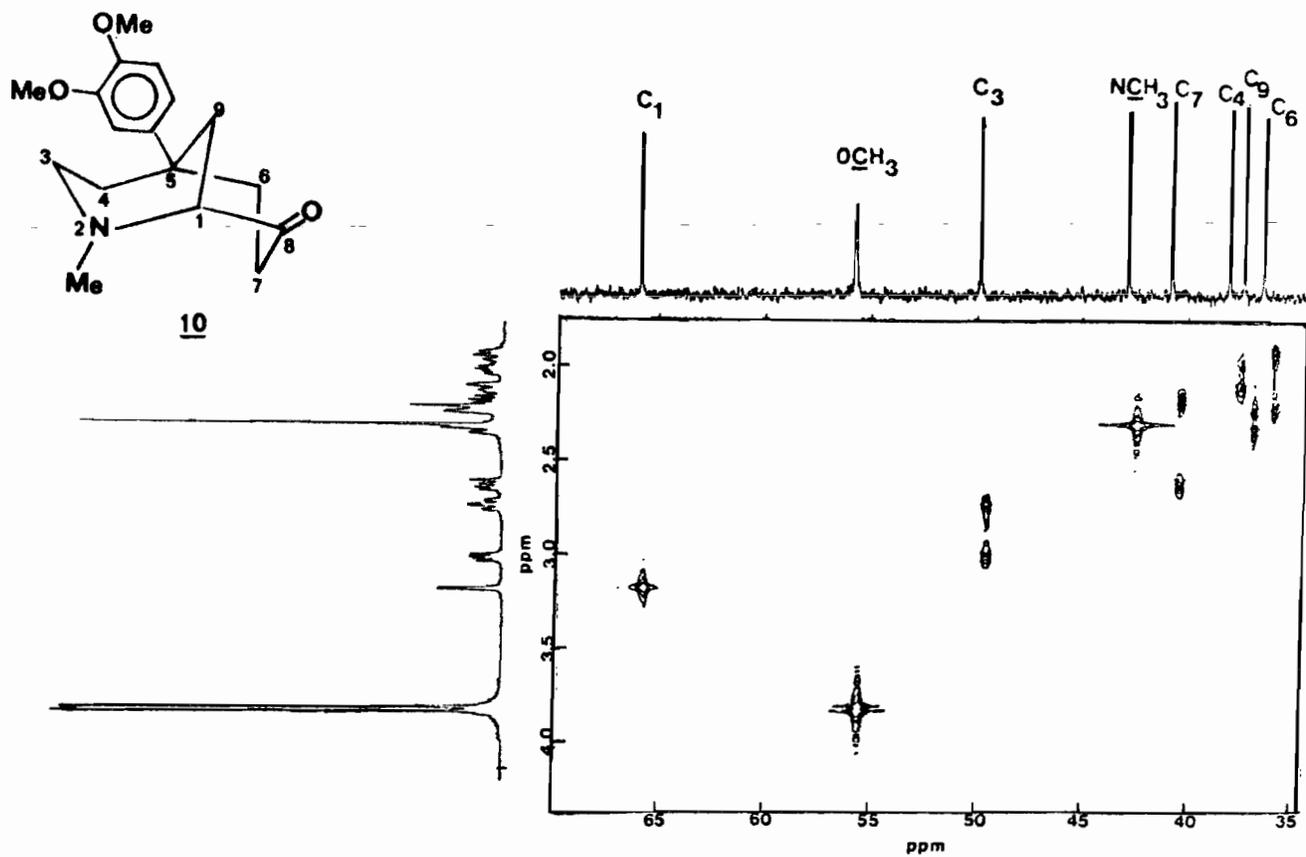


Figura 5. Experimentos de Correlación de Desplazamiento químico 2D Heteronuclear ^1H , ^{13}C del Compuesto Bicíclico **10**. Los espectros 1D de protón y carbón se muestran en ambos ejes.

específicamente a δ_C 38.1, 37.4 y 36.4 ppm, han sido ampliamente identificados y corresponden a las señales de C-4, C-9 y C-6, respectivamente. Este experimento resuelve completamente el problema de asignación y corrobora los datos de las Tablas II y III.

Una confirmación adicional de las asignaciones se obtiene de los estudios de sección cruzada ("cross-section"). Por ejemplo, los protones de C-6 en δ 1.99 y 2.28 se correlacionan al carbón en 36.4, los protones de C-9 dan señales estrechamente relacionadas en 2.27 y 2.39 y corresponden al carbón en 37.4. Por último, los protones de C-4 se han identificado como las señales en 2.06 y 2.16 y se correlacionan con el carbón en 38.1 ppm (Figura 6).

Estos espectros permiten la caracterización inambigua propuesta para 10 y eliminan cualquier otra estructura isomérica posible, como por ejemplo la de trans-Mesembranona (9).

Cuando las regiones de los grupos CH y CH₂ en el espectro de ¹³C están sobrepuestas o muy cercanas entre sí, para identificar cada señal en forma exacta, se recurre al experimento denominado INEPT.*³³ (Insensitive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer). Este estudio se basa en la transferencia de polarización (o polarización cruzada) entre los protones (núcleos abundantes) y los ¹³C (núcleos raros), observándose los átomos de ¹³C directamente. Una selección apropiada de los tiempos de decaimiento en la secuencia de pulsos permite la inversión selectiva de los diferentes tipos de carbón. Así, con la técnica INEPT, se identifican todos los carbonos protonados al separarse los metilenos que aparecen orientados normalmente, es decir hacia arriba de la línea base, de los metilos y metinos que se presentan invertidos (orientados ha-

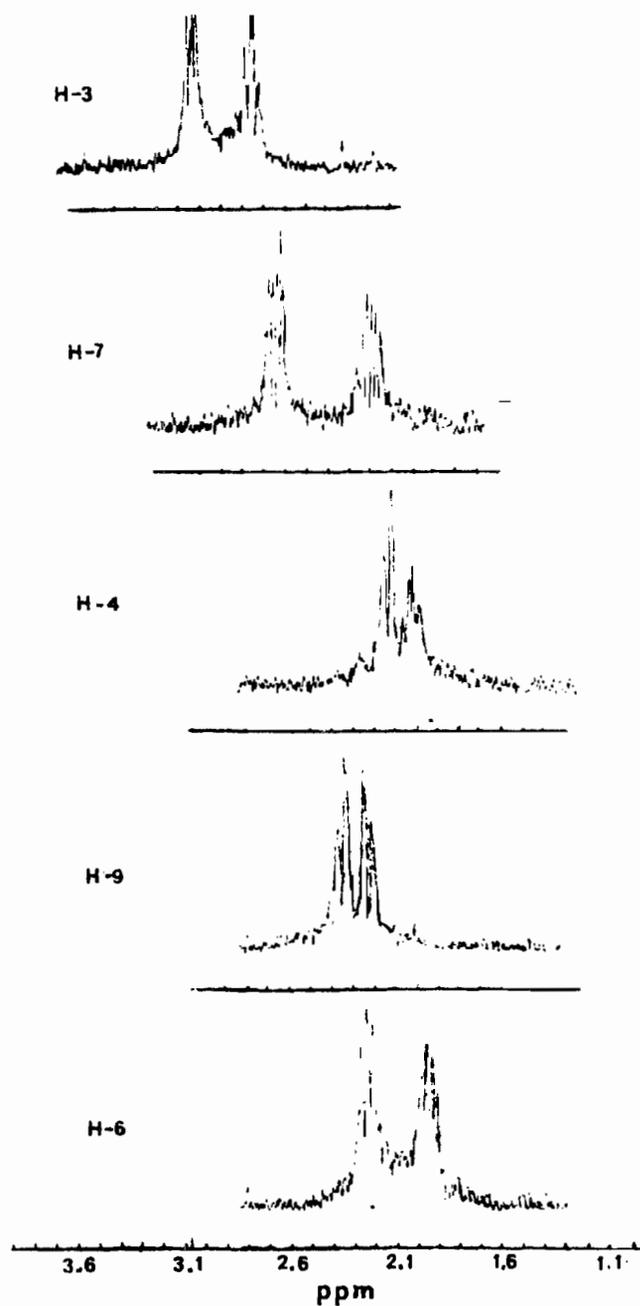


Figura 6. Estudios de Sección Cruzada 2D Heteronuclear para la región de δ_C 35-50 ppm, del Compuesto Bicíclico 10

cia abajo de dicha línea). Los carbonos cuaternarios no aparecen en el espectro.

El experimento de INEPT efectuado sobre el biciclo nitrogenado 10 (Figura 7), apoyó nuevamente las asignaciones antes mencionadas (Tabla III). Los 5 metilenos de la molécula, como se esperaba, aparecen con orientación normal (hacia arriba) en el espectro, mientras que los 3 metilos (el N-CH₃ y los 2 O-CH₃) y el metino C-1 caen hacia abajo de la línea de referencia.

Para efectuar el estudio de la cinética de deuteración, unos cuantos mg. de 10 y 2-3 cristales de K₂CO₃ anhidro se disolvieron en 2 ml de dioxano anhidro y 1 ml de D₂O. La solución se reflujo a 100°C durante 20 horas y después de efectuar el trabajo de reacción apropiado, se registraron los espectros de la muestra deuterada así obtenida, en forma de solución al 10% (w/v) en CDCl₃, adicionando una traza de acetona como referencia interna, con el fin de establecer exactamente los desplazamientos químicos en la zona de δ_{H} 2-2.5 ppm, la más poblada del espectro.

En la Figura 8 se muestra el espectro de ¹H-RMN de la muestra no deuterada y en la Figura 9 el espectro de la muestra deuterada, ambos determinados en un espectrómetro Nicolet a 360 MHz. Después de 20 horas de deuteración del compuesto se observan los siguientes hechos. Primeramente cabe señalar que sólo los dos protones de C-7 son fácilmente susceptibles del intercambio catalizado por base. El tercero, el del átomo C-1, es una cabeza de puente y por tanto no puede intercambiarse debido a la violación a la regla de Bredt. Uno de los protones en C-7 se intercambia mucho más lentamente que el otro; esta observación significa que la señal a campo bajo

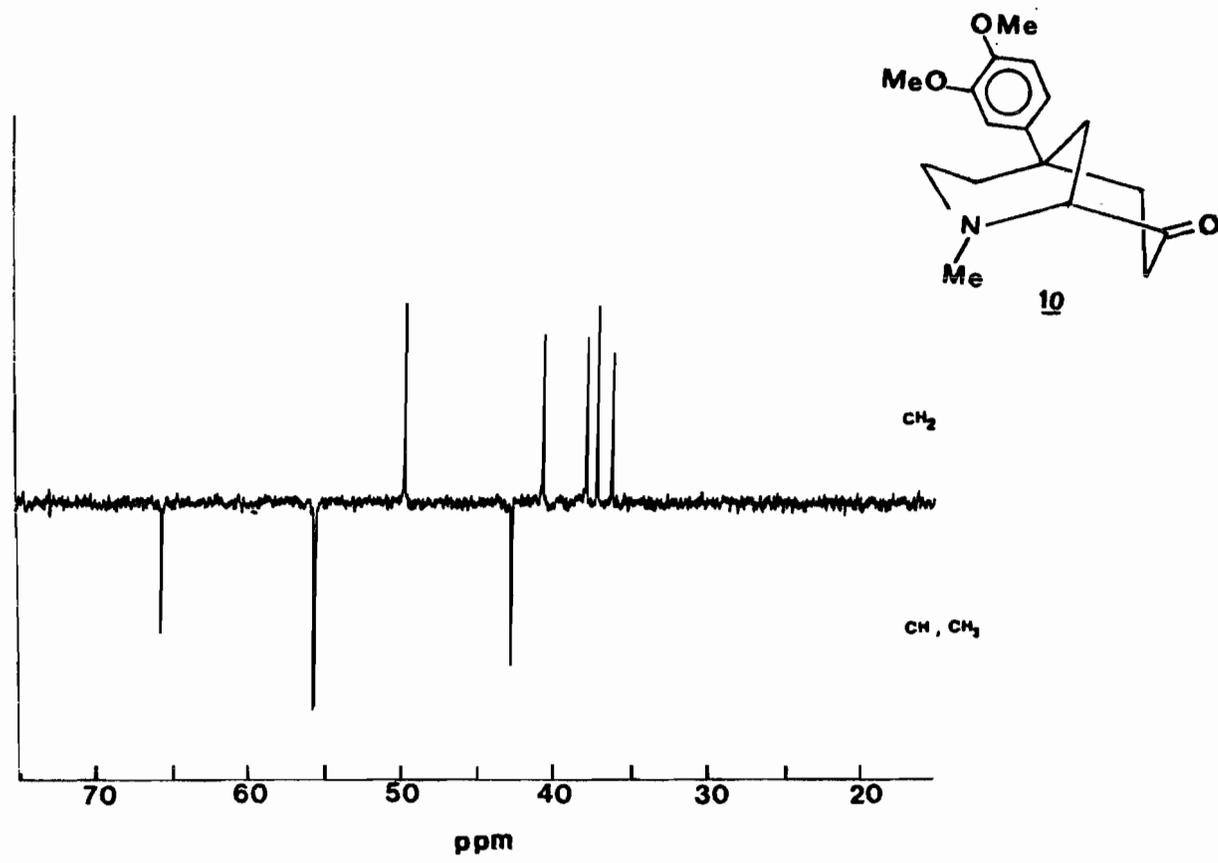


Figura 7. Experimentos de INEPT del Compuesto Bicíclico 10

(2.68 ppm), que desaparece casi por completo en el producto deuterado, corresponde al protón axial y la otra señal en 2.22 ppm (mostrada como parte de un multiplete complejo) al ecuatorial, misma que se ve afectada al desaparecer su acoplamiento con el protón geminal. Lo anterior está de acuerdo con las reglas de enolización generalmente observadas para sistemas de tipo ciclohexanona o para cetonas esteroidales.³⁴

La serie de desacoplamientos efectuados en las muestras deuterada y no-deuterada confirma la asignación protónica previa. Por ejemplo, se modifican las señales de H-6 (la $J_{6,7}$ ha desaparecido) y la deuteración también elimina el pequeño acoplamiento de tipo-W ($J_{1,7} = 1$ Hz) entre H-1 y el protón ecuatorial H-7, observándose ahora la señal de H₁ como un triplete fino.

Es interesante hacer notar que bajo las mismas condiciones de deuteración, la Mesembranona (I) con 4 protones intercambiables, da lugar a una compleja mezcla de compuestos, algunos de los cuales han sufrido probablemente una transposición catalizada por base de todo el esqueleto bicíclico. Concomitantemente, el intercambio se presenta en cierto grado en el núcleo aromático y aparece una señal de metilo bien resuelta en 2.30 ppm (δ 2.35 para el N-CH₃ original), junto con alteraciones series de los protones metilénicos restantes. Los desplazamientos químicos observados con anterioridad confirman esta hipótesis (ver Tabla I).

Una comparación entre estos dos tipos de experimentos muestra claramente las ventajas del método 2D sobre el que podríamos llamar clásico de deuteración. Los estudios de 2D efectuados en las zonas altamente pobladas de δ_{H} 1.9-2.4 y 2.6-2.8 ppm, constituyen una demostración espectacular de la utilidad de

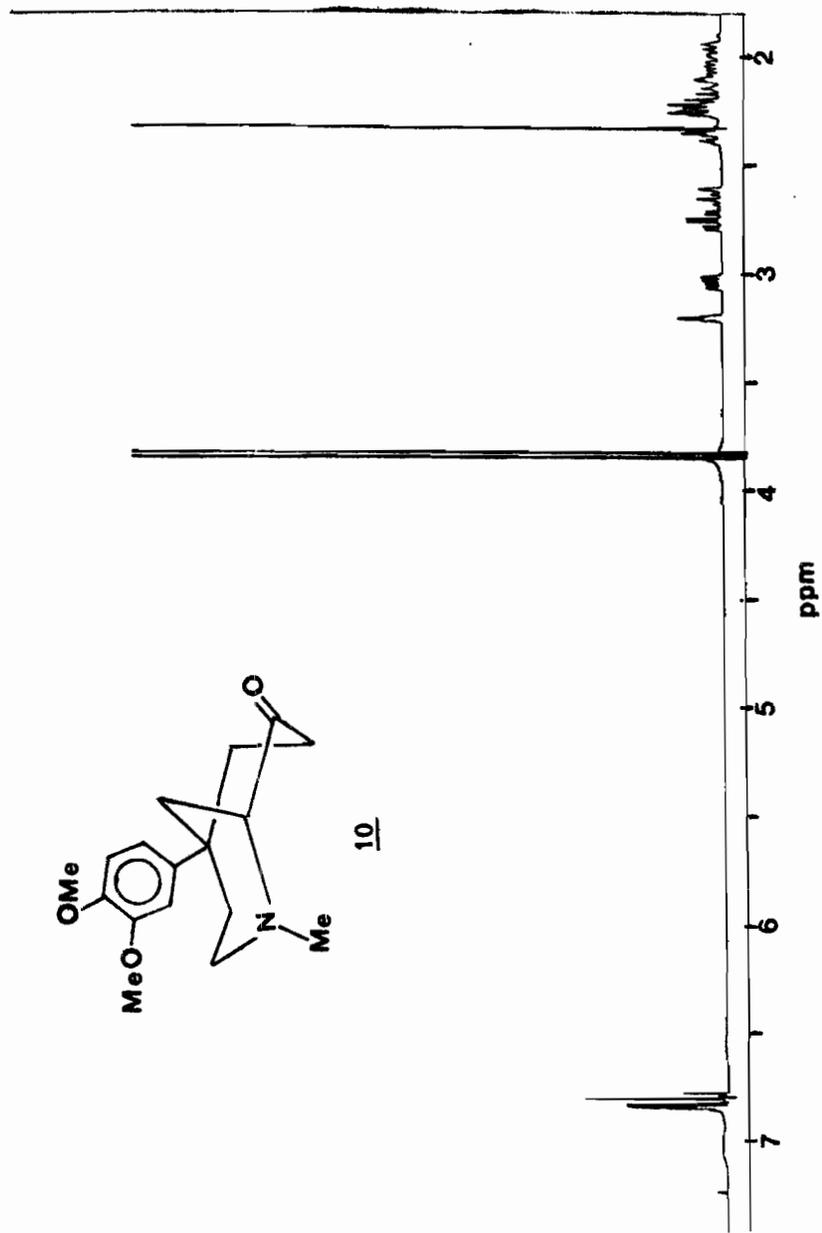


Figura 8. $^1\text{H-NMR}$ a 360 MHz del Compuesto Bicíclico 10.

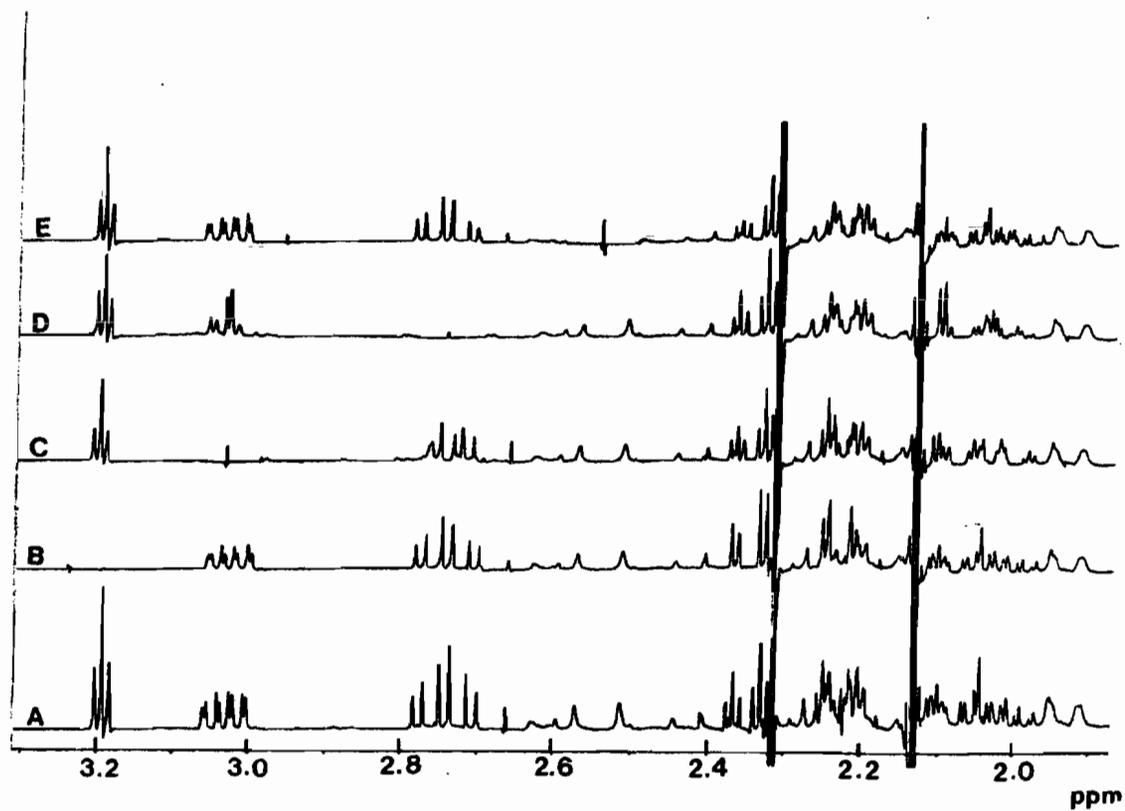


Figura 9. ^1H -RMN a 360 MHz del Compuesto Bicíclico deuterado 10
A= Espectro Normal
B-E= Experimentos de Desacoplamiento

esta nueva técnica para el análisis completo de problemas estructurales complejos, al eliminar cualquier asignación errónea en las señales de RMN.

Por último, el espectro de masas de 10 (Tabla IV) termina por soportar plenamente la estructura bicíclica propuesta. Los rasgos principales del patrón de fragmentación, que se muestran en el Esquema VI son: (a) la ausencia del fragmento $M^+ - 1$, característico de los alcaloides mesembránicos;³⁵ (b) la pérdida consecutiva de monóxido de carbono (para dar A, $C_{16}H_{23}NO_2$) y etileno, del anillo que contiene el grupo carbonilo, para así generar el radical iminio B ($C_{14}H_{19}NO_2$) que consiste de un sistema nitrogenado de 6 miembros soportando al sustituyente 3,4-dimetoxifenilo en la posición 4. Una fragmentación posterior de tipo retro Diels-Alder da lugar al ión azadieno D (C_4H_8N). Al perder B un átomo de hidrógeno se genera el pico base C ($C_{14}H_{18}NO_2$). Otros fragmentos se indican en la Tabla IV.

Desde el punto de vista mecanístico, la transformación que ha ocupado este estudio parecer ser bastante interesante. En el Esquema VII presentamos un mecanismo de reacción posible que incorpora todas las observaciones registradas a la fecha.

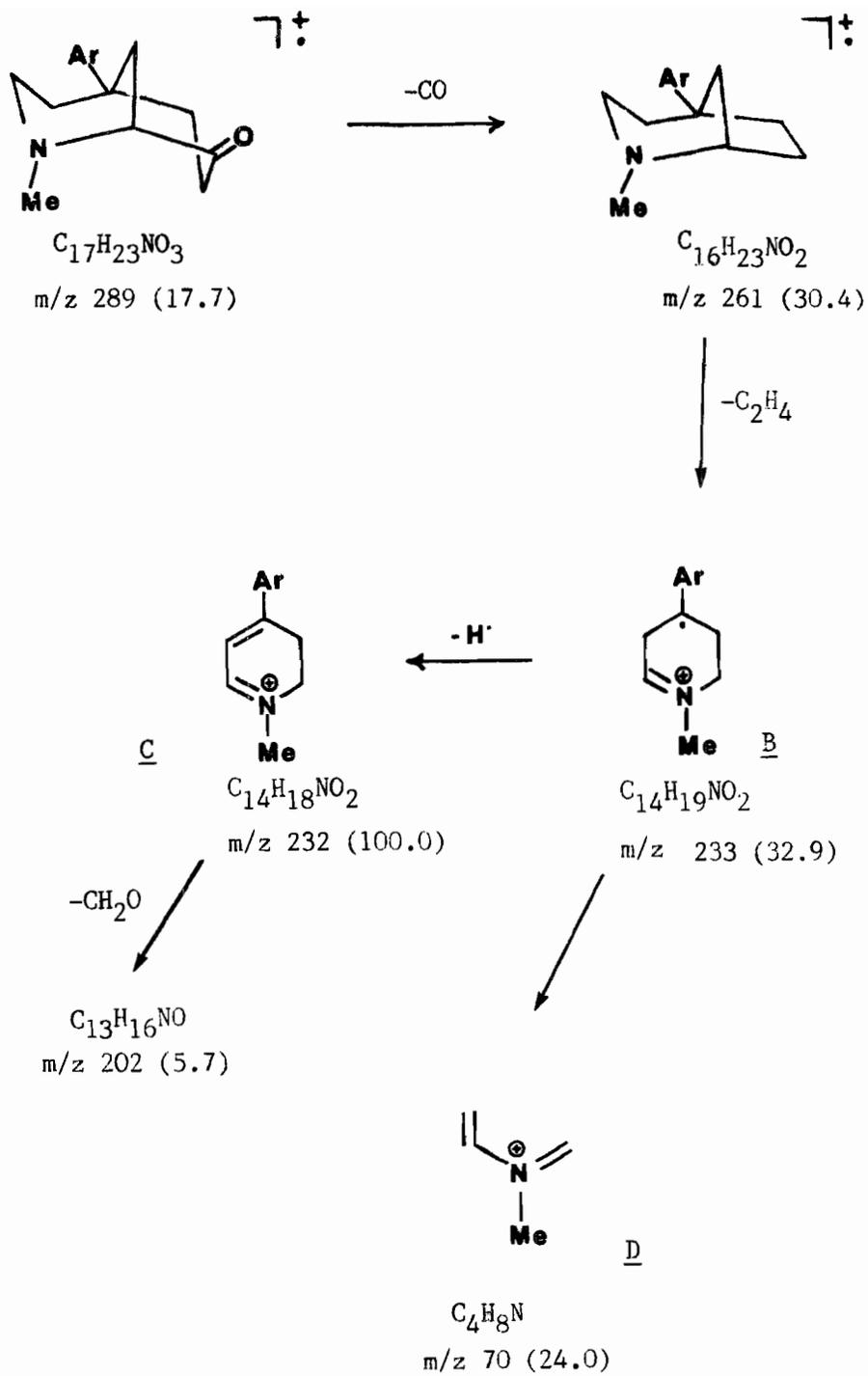
Después de un análisis de los potenciales pico de reducción (Ep)polarográficos³⁶ y electroquímicos³⁷ de los dos grupos funcionales presentes en 8, esto es, una ciclohexenona y una dialquil sulfonamida, se puede asumir con seguridad una reducción quimoselectiva inicial sobre la unidad enónica para generar el anión-radical A, que es rápidamente atrapado en forma intramolecular por la sulfonamida vecina. El intermedio cíclico de 6 miembros resultante B sigue reduciéndose al dianión C, que en turno puede fragmentarse a través de dos

TABLA IV. Espectro de Masas de 10.

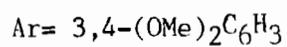
m/z	Intensidad Relativa, %	Masa Exacta
289	17.7	289.1676
261	30.4	261.1727
233	32.9	233.1415
232	100.0	232.1336
202	5.7	- - - -
109	9.5	- - - -
85	45.6	- - - -
83	41.8	- - - -
71	43.0	- - - -
70	24.0	- - - -
69	50.0	- - - -
57	74.8	- - - -
56	25.3	- - - -
55	50.6	- - - -
51	11.4	- - - -

rutas diferentes. Por un lado, se postula una descomposición irreversible asistida por el enolato para regenerar el sistema carbonílico α,β -insaturado y el ión dialquil amiduro (intermediario D), con la expulsión simultánea de bencesulfinato de sodio (Ruta a). El intermediario D sufre entonces una rápida adición de tipo Michael intramolecular, resultante en la elaboración del esqueleto de cis-mesembrano completamente funcionalizado.

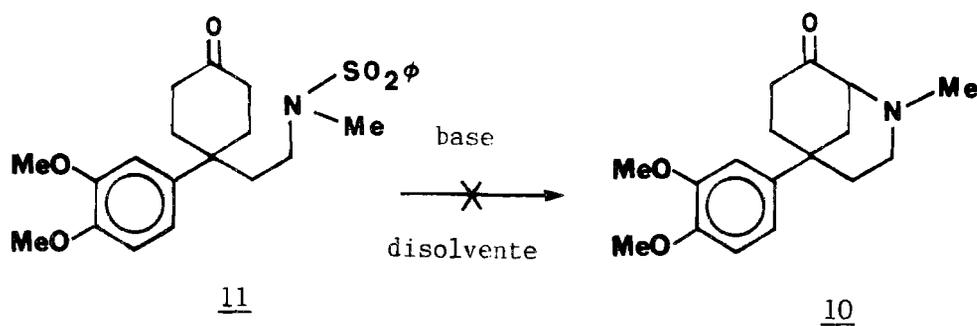
Por otro lado, en el intermediario C se puede presentar una apertura anular, asistida bien sea por el átomo de nitrógeno o por el sulfoanión, para dar lugar al dianión E que puede



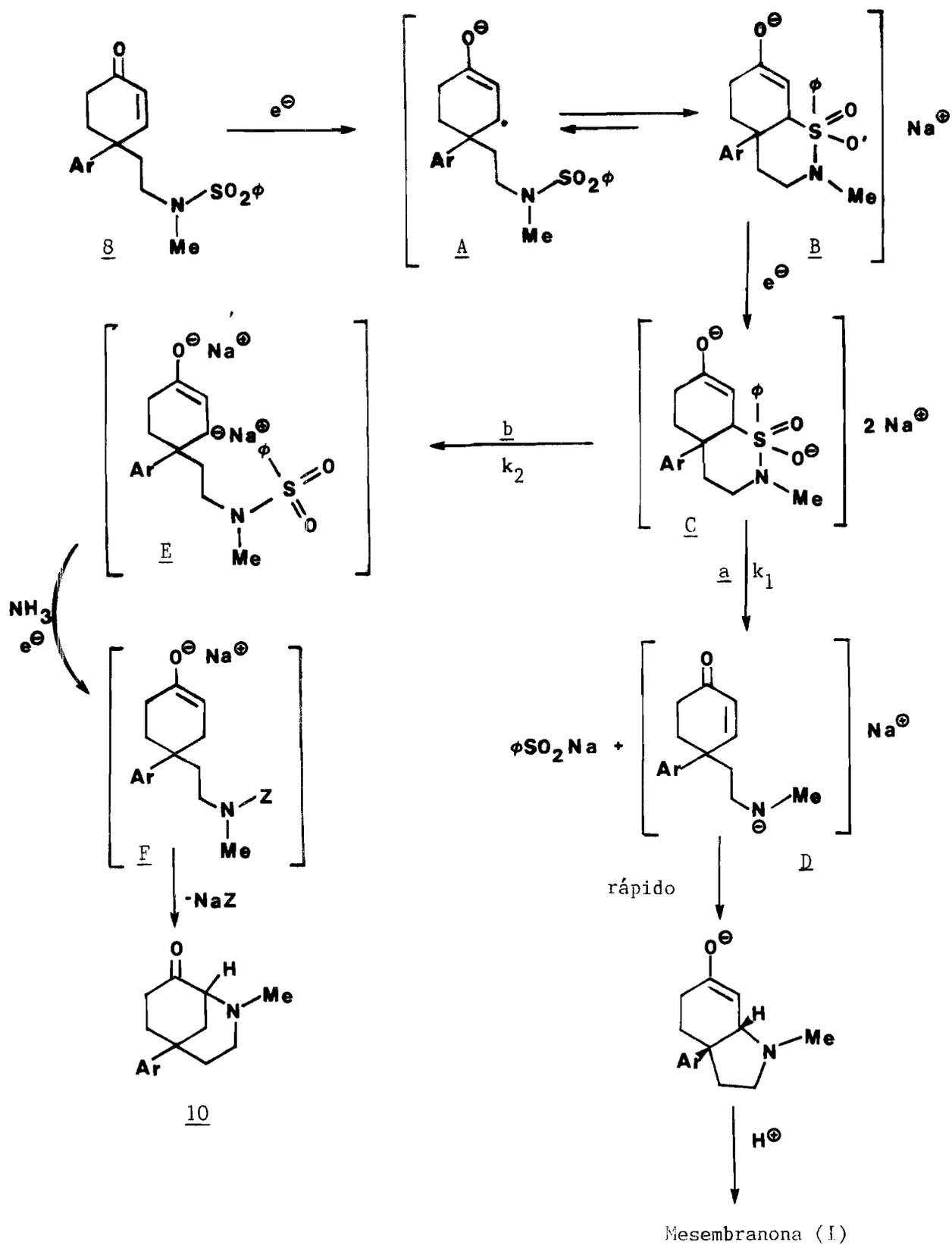
Esquema VI. Patrón de Fragmentación propuesto para el Biciclo 10



protonarse (por el NH_3) y posteriormente reducirse a F. Aunque la naturaleza exacta de la entidad Z no puede asegurarse completamente en este momento, ésta deberá sin embargo, presentar propiedades de buen grupo saliente ya que el ataque nucleofílico por parte del enolato lleva a la formación del análogo bicíclico 10 (Ruta b). Además, una unidad de tipo N-bencensulfonilo en sí no es el nucleóforo real, como lo demuestra el hecho de que el dihidro-derivado 11 no genera compuestos bicíclicos bajo ninguna de las condiciones de formación de enolato estudiadas.²²



Los efectos del disolvente observados en los experimentos iniciales (*vide supra*) pueden ahora explicarse fácilmente en términos del intermediario C (Esquema VII). Así, el uso de un disolvente quelatante de iones metálicos,³⁸ como el 1,2-dimetoxietano (DME), acelerará el camino a ($k_1 \gg k_2$) al aumentar la fuerza electrodonadora del enolato "no asociado". En cambio, el uso de THF conduce a una situación más competitiva ($k_1 > k_2$), donde co-ocurren las 2 rutas de fragmentación postuladas.



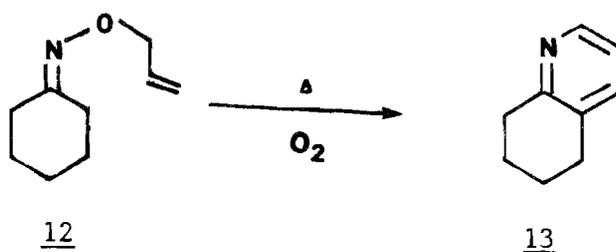
Esquema VII. Mecanismo propuesto para la formación del compuesto bicyclico **10** y de la Mesembranona (I).

Una vez estudiada a fondo nuestra ruta sintética a Mesembranona (I), se procedió a efectuar la síntesis total de Tortuosamina (IV) y del Alcaloide A₄ (III).

Como se estableció en el Análisis Antitético postulado en la Introducción de esta Tesis (ver Esquema II) la estrategia para la preparación de estos 2 alcaloides tiene como etapa clave la construcción del núcleo piridínico a partir de un precursor ciclohexanónico simple o fusionado.

En la literatura se encuentra descrito que la termólisis de éteres O-alílicos de oximas de cicloalcanonas, con grupos metílicos en posición α , da lugar a las 2,3-cicloalquenopiridinas correspondientes.³⁹

Así, al calentar la O-aliloxima de la ciclohexanona (12) a 180°C, en presencia de aire, se obtiene la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina (13) en 50% de rendimiento.^{39b}



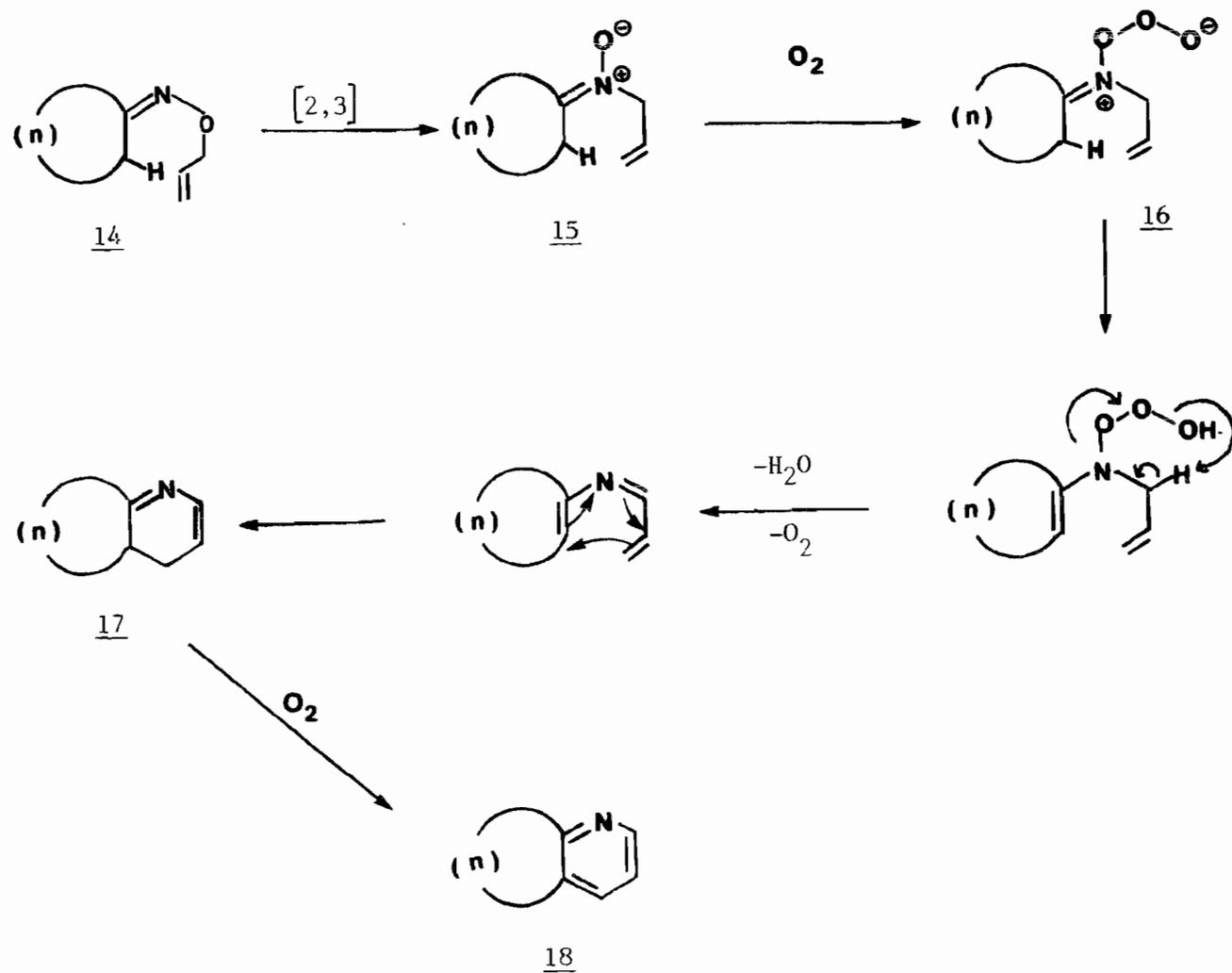
La reacción puede efectuarse calentando en un tubo sellado la O-alil oxima pura (sin disolvente) o como una solución en benceno.³⁹

Aunque el mecanismo de esta transformación no está del todo claro, Koyama^{39c} ha sugerido la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema VIII, basándose en ciertas observaciones e inferencias.

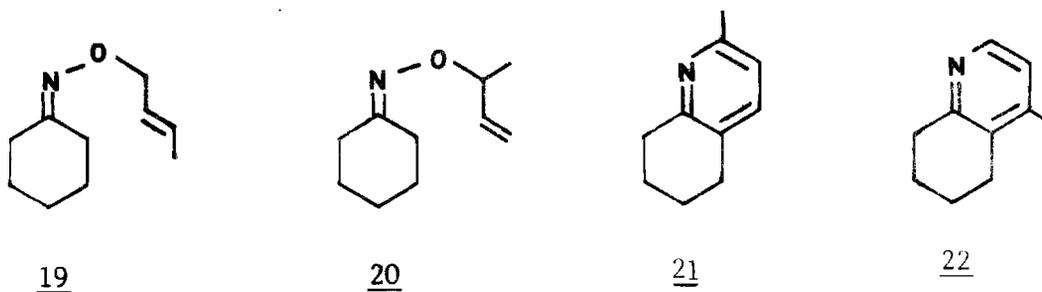
Según el mecanismo del Esquema VIII primeramente se efectúa una transposición sigmatrópica [2,3] para generar la nitrona correspondiente 15.⁴⁰ A nivel de este derivado es donde participa el oxígeno en forma iónica, dando lugar al oxiperoxi intermediario 16 que después de enolizarse sufre una pérdida simultánea de H₂O y O₂. La dienimina así formada conduce, mediante una reacción electrocíclica de tipo 4_q+2, a la dihidropiridina 17 que por oxidación atmosférica genera la tetrahydroquinolina 18.

Cabe mencionar que cuando Koyama calienta el éter crofílico 19 y el éter α-metilalílico 20 bajo las condiciones descritas, aísla una mezcla de la 2-metil-(21) y 4-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (22) en proporciones de 40:17 y 36:10, respectivamente. Esto sugiere que la reacción de formación de la nitrona procede, al menos en parte, por un mecanismo de tipo ruptura homolítica-recombinación "en caja". De hecho esta sugerencia se ve apoyada por estudios de Resonancia de Spin Electrónico (RSE)⁴¹ y como se verá mas adelante, para el caso del Alcaloide A₄, ayuda a explicar los resultados obtenidos.

El método de síntesis de derivados cicloalquenopiridínicos antes mencionado se estudió primeramente con miras a la preparación de la Tortuosamina (IV).



Esquema VIII. Mecanismo de Reacción propuesto por Koyama para la preparación de cicloalquienopiridinas a partir de O-aliléteros de oximas de cicloalcanonas.

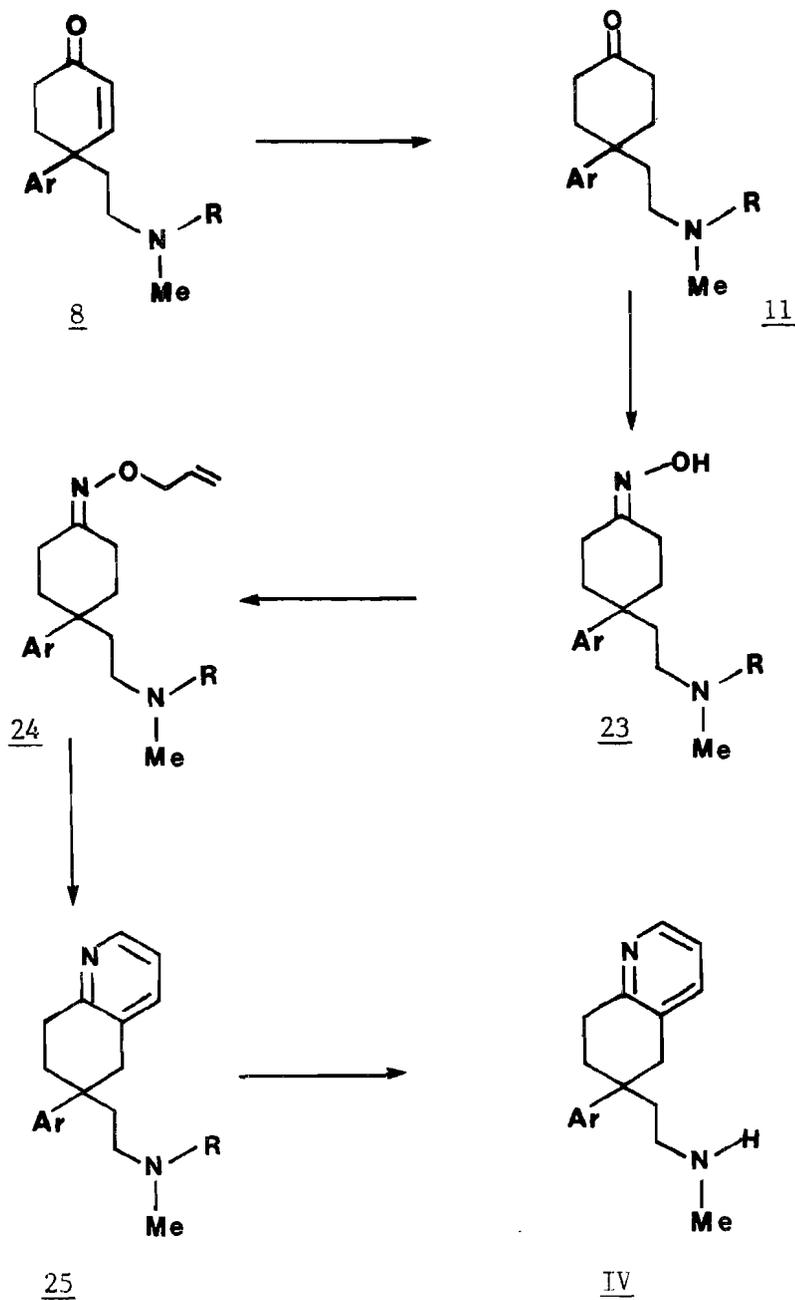


La secuencia de reacciones efectuada en el laboratorio se muestra en el Esquema IX.

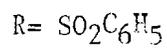
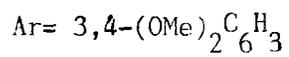
Se partió de la ciclohexenona 8, la que se sintetizó según el método reportado previamente.^{13,22} En primer lugar la enona 8 se sometió a una hidrogenación con Pd/C al 10% como catalizador.⁴² La cetona saturada 11 se obtuvo en 93% de rendimiento como un sólido cristalino blanco con p.f.= 109-111° C (acetato de etilo-hexano). Su estructura se corroboró por los datos espectroscópicos de I.R. y R.M.P. que se indican en la Parte Experimental de este trabajo.

Para la obtención del éter O-alílico de oxima 24 deseado, se preparó primeramente la oxima de la cetona 11 al tratarla con clorhidrato de hidroxilamina e hidróxido de sodio acuoso, a reflujo de isopropanol. De esta manera, la oxima 23 se obtuvo en un 96% de rendimiento, después de purificar por cromatografía, como un sólido cristalino blanco con p.f.=134-136°C (éter-hexano).

La oxima 23 se caracterizó por sus datos espectroscópicos. En I.R. se observa a 3460 la absorción debida a la vibración O-H de la oxima y en 1650 cm^{-1} la correspondiente a la doble ligadura C=NOH. En R.M.P. se aprecia en δ 2.83 una señal múltiple



Esquema IX. Ruta sintética efectuada en el laboratorio para la obtención de Tortuosamina (IV).



que integra para 3H, dos del metileno vecino a la sulfonamida y uno del hidróxilo antes mencionado, que se intercambia rápidamente por tratamiento con agua deuterada.

El uso de isopropanol como medio de reacción para la preparación de 23 fue necesario al observar que los disolventes más convencionales, como el etanol o el metanol, promovían la formación concurrente del acetal respectivo, en proporciones casi equivalentes a la de la oxima.²²

En seguida la oxima 23 fue sometida a una reacción de O-alquilación,^{39a} usando hidróxido de sodio como base y bromuro de alilo como agente alquilante, en isopropanol a reflujo. La O-aliloxima deseada 24 se aisló en rendimiento cuantitativo como un aceite ligeramente amarillo de alto grado de pureza, por lo que fue usada directamente en la siguiente etapa de la síntesis. Aunque demostró ser una sustancia lábil, fácilmente hidrolizable a la cetona inicial 11, se pudo obtener en forma analítica pura (por cromatografía), ofreciendo los siguientes datos.

En I.R. muestra en 1645 la banda correspondiente a la funcionalidad C=N-OR y en 1610, 1000 y 920 cm^{-1} las absorciones debidas a la función alilo. En R.M.P. se observa al mismo grupo aliloxi en δ 5.98 (m, $J_{\text{trans}} = 18 \text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 10.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H; $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.21 y 5.16 (2m, $J_{\text{trans}} = 18 \text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 10.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{al}} = J_{\text{gem}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2H; $-\text{CH}=\text{CH}_2$) y 4.47 (dt, $J_{\text{vic}} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{al}} = 1.3 \text{ Hz}$, 2H; N-O- CH_2 -). El N-metilo y los metoxilos aromáticos se presentan como 2 singuletes en 2.58 y 3.86 ppm, respectivamente. En espectrometría de masas se obtiene al ión molecular en m/z 486 (29.7%).

Nuevamente, el empleo de isopropanol como disolvente no obe-

dece a razones meramente circunstanciales. Así pues, cuando la reacción de alquilación se efectúa en metanol, se aislan la O-aliloxima 24 y el dimetilacetal de la ciclohexanona 11 en 61% y 33%, respectivamente. Aunque hay reportes⁴³ sobre el uso de oximas como intermediarios en la preparación de acetales de compuestos sensibles a ácido, la fácil hidrólisis de la O-aliloxima 24 a la cetona correspondiente 11, impide cualquier conclusión sobre el posible precursor de dicho acetal.

Obtenida la O-aliloxima requerida, se procedió a elaborar la piridina correspondiente mediante la transposición térmica de la primera según las condiciones antes descritas. Así, cuando se calentó 24 como una solución en benceno anhidro, a 200°C en tubo sellado durante 43 horas, se aisló la N-bencénsulfoniltortuosamina (25) en 59% de rendimiento, después de su purificación por cromatografía.

La estructura de la tetrahydroquinolina 25 se confirmó en I.R. por sus absorciones en 1609, 1590 y 1520 debidas a los núcleos aromático y de piridina, mientras que en 1337 y 1165 cm^{-1} todavía se aprecia el grupo bencensulfonamido intacto. Por R.M.P. se observa el anillo de piridina 2,3-disustituído como un sistema AMX a campo bajo: en δ 8.30 aparece un doble de dobles con $J_{\text{orto}}=5.3$ y $J_{\text{meta}}=2.1$ Hz, que corresponde al protón en la posición 2; en 7.50, dentro del multiplete de grupo aromático del bencénsulfonilo aparece el protón en C-4 y en 7.02, como otro doblete doble con $J_{2,3}=5.3$ y $J_{3,4}=8$ Hz, se destaca el protón H_3 . En 3.81, 3.77 y 2.60 ppm se distinguen tres singuletes, de 3 hidrógenos cada uno, correspondientes a los dos metoxilos aromáticos y al N-metilo, respectivamente. En espectrometría de masas el ión molecular se presenta en m/z 466, como era esperado y con una abundancia relativa

del 30%. Cabe mencionar que el patrón de fragmentación de 25 guarda una gran analogía con el reportado para la N-formiltortuosamina (VI);^{6a} algunos fragmentos importantes se muestran en el Esquema X.

Para la obtención de la Tortuosamina (IV) era necesario remover en forma selectiva el grupo bencénsulfonilo del precursor 25. Esta remoción se ha realizado eficientemente en nuestros laboratorios haciendo uso de metales alcalinos en disolución de amoníaco líquido (por ejemplo, en la reacción de la ciclohexenona-sulfonamida 8 para obtener Mesembranona (I)). Sin embargo, bajo estas condiciones era factible que se afectara también el núcleo piridínico. Por lo tanto, la liberación de la amina se llevó a cabo bajo condiciones reductivas más suaves, como las implicadas en el tratamiento de sulfonamidas con el anión radical del naftaleno.⁴⁴

Así, cuando se trató la N-bencénsulfoniltortuosamina (25) con el sistema sodio-naftaleno, en 1,2-dimetoxietano y a temperatura ambiente,^{44b} se consiguió una reducción quimoespecífica de la sulfonamida para dar lugar a la (\pm)-Tortuosamina (IV) en 60% de rendimiento. La caracterización del alcaloide se hizo en base a sus datos espectroscópicos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas y están de acuerdo con los reportados en la literatura.^{44b, 6a} Se agradece al Profesor P. W. Jeffs el habernos proporcionado el espectro original de R.M.P. de la (\pm)-Tortuosamina (y del Alcaloide A₄), el cual coincide exactamente con el determinado en nuestros laboratorios.

En I.R. muestra máximos de absorción en 1608, 1590, 1580, 1520 y 1455, confirmando la presencia de los anillos aromático y heteroaromático. No se observan las señales caracte-

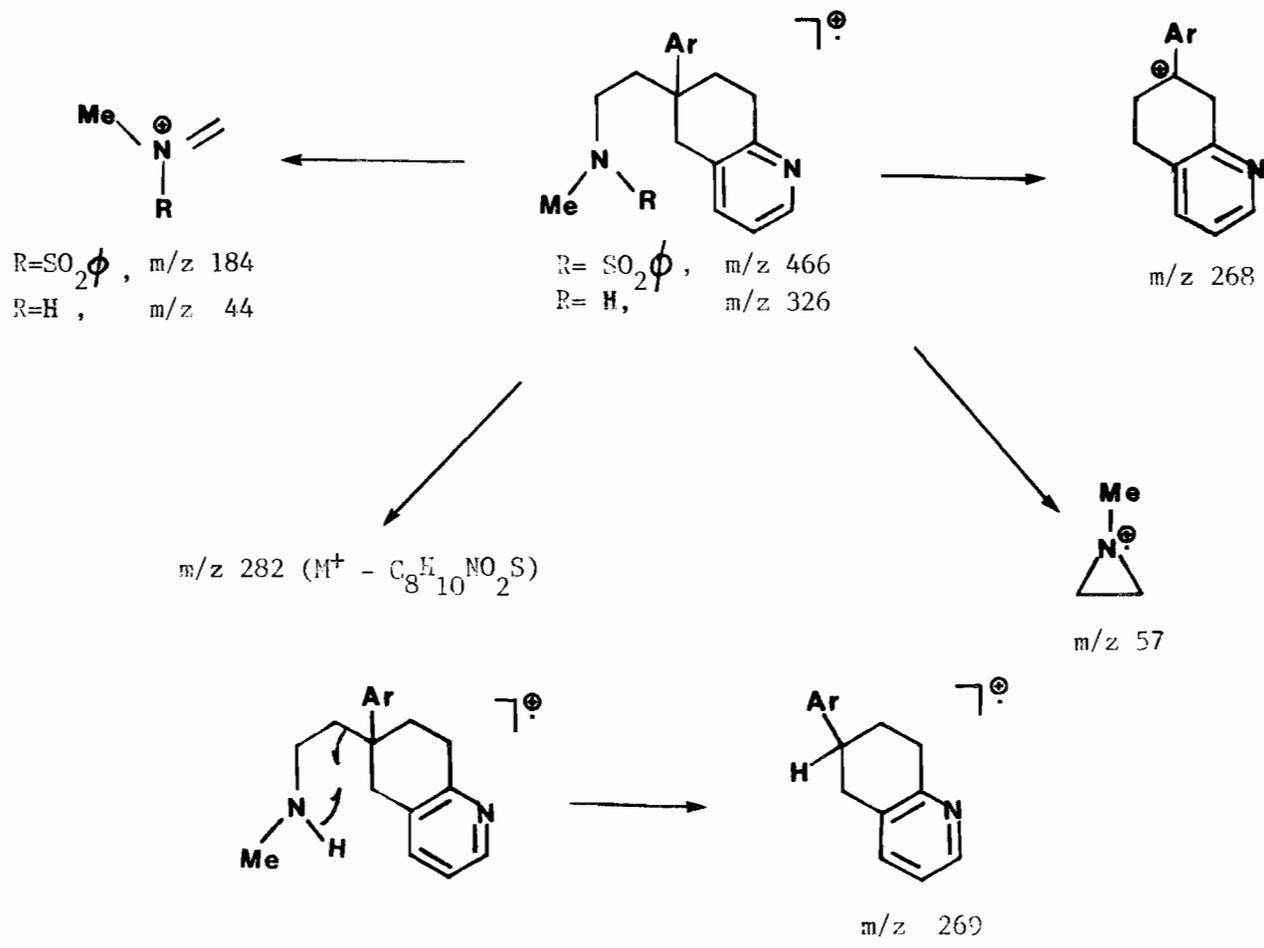
rísticas del grupo sulfonamido del precursor 25 que le dio origen, en cambio ahora aparece una señal en 3370 cm^{-1} correspondiente a la vibración N-H.

En R.M.P. muestra nuevamente un sistema de tipo AMX a campo bajo, correspondiente al anillo de piridina 2,3-fusionado, en δ 8.28 (dd, $J=5.3$ y 2 Hz , pir- \underline{H}_2), 7.40 (dd, $J=8$ y 2 Hz , pir- \underline{H}_4) y 7.00 (dd, $J=8$ y 5.3 Hz , pir- \underline{H}_3), mientras que en 6.73 se aprecia el multiplete debido a los tres protones aromáticos. En 3.80, 3.78 y 2.35 se observan tres singuletes, cada uno para 3H, y que representan a los dos metoxilos aromáticos y al N-metilo, respectivamente. Por último, en 3.35-2.43 y de 2.28 a 1.83 ppm aparecen dos multiplètes que contienen al resto de los hidrógenos. Dentro de la segunda señal múltiple se distingue el protón del N- \underline{H} (intercambiable con agua deuterada).

El espectro de masas muestra el ión molecular en m/z 326 y los demás fragmentos mostrados en la Tabla V.

TABLA V. Espectro de Masas de la Tortuosamina (IV).

m/z	% Abundancia
326	12
269	100
268	70
254	23
151	19
132	22
130	19.5
57	17
44	26.6



Esquema X. Patrón de Fragmentación de la N-Bencénsulfoniltortuosamina (R=SO₂ϕ, 25) y de la Tortuosamina (R=H, IV)
 Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃

Las principales rutas de fragmentación del espectro de masas de la Tortuosamina (IV) y de la N-Bencénsulfoniltortuosamina (25) se muestran en el Esquema X.

Una vez que se efectuó exitosamente la construcción del anillo de piridina como paso clave en ésta, una de las primeras síntesis totales de Tortuosamina, a continuación se intentó la extrapolación de dicha metodología a la síntesis total del Alcaloide A₄ (III).

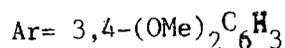
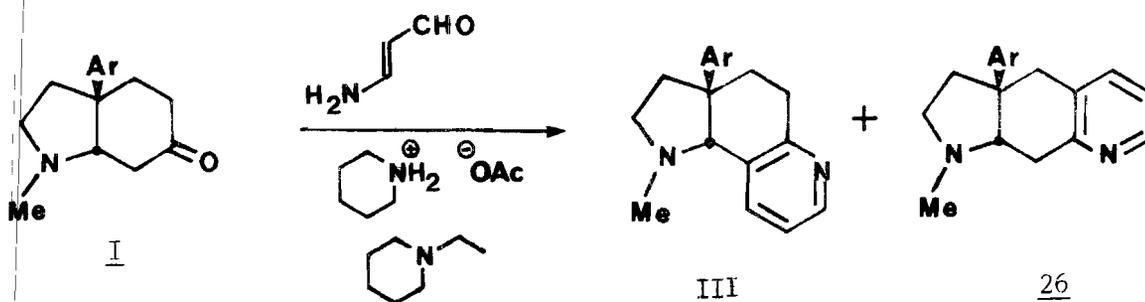
Como ya se había mencionado y en base a los resultados observados para Tortuosamina (IV), el precursor cetónico adecuado para la síntesis del Alcaloide A₄ (III) lo constituye la Mesembranona (I), que se obtuvo en cantidades significativas de acuerdo a la metodología ya descrita (vide supra).^{13,22}

De hecho Stevens y Lesko,^{10a,45} basados en la síntesis catalizada por ácido de piridinas 2,3-disustituidas a partir de β-aminoacroleína y cetonas con grupos metilenos en α,⁴⁶ son los primeros en realizar la preparación directa del Alcaloide A₄ partiendo de Mesembranona. Sin embargo, ellos obtienen principalmente el isómero estructural 26 del Alcaloide A₄ y rendimientos de tan sólo 2% para A₄ (III).

Dichos autores suponen que la dirección de alquilación observada indica que la reacción está controlada primariamente por factores estéricos, ya que el anillo adyacente de la pirrolidina ocasiona que el metileno C-7 esté más impedido que el C-5.

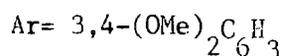
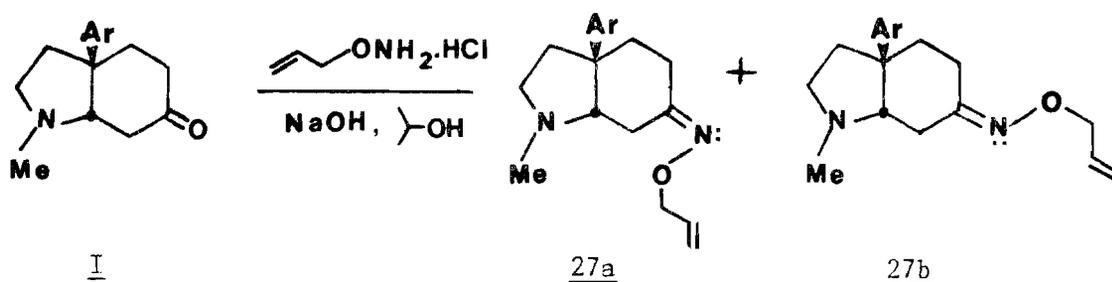
A diferencia de Stevens, la metodología aquí implicada se caracteriza por un enfoque de reactividad intramolecular, que alentó la posibilidad de obtener a III en rendimientos más acep-

tables y con mejor selectividad.



De esta manera, se procedió a la elaboración de la O-aliloxima de la Mesembranona (27). Debido a que el núcleo de pirrolidina de la Mesembranona podría interferir durante la etapa de alquilación de la oxima correspondiente con bromuro de alilo (*vide supra*), la formación de 27 se efectuó directamente al hacer reaccionar I con el clorhidrato de la O-alilhidroxilamina⁴⁷ bajo las mismas condiciones de reacción ya estudiadas. Así, se obtuvo la O-aliloxima 27, en 83% de rendimiento, la cual se presentó como una mezcla de isómeros *syn*-(27a) y *anti*-(27b) fácilmente separables por cromatografía y en una relación de 1:2.45, respectivamente.

La caracterización de cada isómero se basó en sus datos espectroscópicos, principalmente de R.M.P. Así, como era de esperarse, el espectro del compuesto *anti*-27b guarda una gran semejanza con el correspondiente de la Mesembranona (I), por lo que se refiere a las señales del metileno en C-7 y del metino en C-7a. Estas se presentan como un doblete en δ 2.60

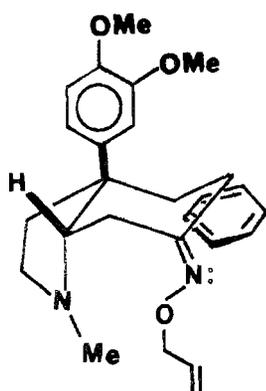


($J = 5.5$ Hz) y como un triplete en 2.95 ($J = 5.5$ Hz), respectivamente. El grupo aliloxi se distingue por sus absorciones en 5.94 (m, $J_{\text{trans}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10$ Hz, $J_{\text{vic}} = 5.5$ Hz, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.19, 5.14 (2m, $J_{\text{trans}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10$ Hz, $J_{\text{gem}} = J_{\text{al}} = 1.5$ Hz, 2H; $\text{CH}=\text{CH}_2$) y 4.49 (dt, $J_{\text{vic}} = 5.5$ Hz, $J_{\text{al}} = 1.5$ Hz, 2H; $\text{O}-\text{CH}_2$). En 3.88, 3.87 y 2.42 ppm se observan tres singuletes debidos a los dos metoxilos aromáticos y al N-metilo, respectivamente.

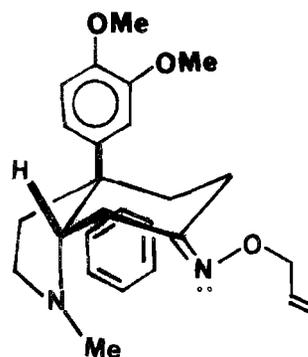
Por otro lado el isómero syn-27a muestra a los protones de C-7 y C-7a como una serie compleja de señales, debido a la cercanía del grupo aliloxi. Además, uno de los protones del metileno en C-7 (el ecuatorial) aparece ahora a campo más bajo (3.39) respecto a Mesembranona, denotando el efecto anisotrópico causado por el mismo grupo aliloxi.²⁸ Este último se caracteriza por las siguientes señales: 5.99 (m, $J_{\text{trans}} = 18$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10$ Hz, $J_{\text{vic}} = 5.5$ Hz, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28, 5.23 (2m, $J_{\text{trans}} = 18$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10$ Hz, $J_{\text{gem}} = J_{\text{al}} = 1.5$ Hz, 2H; $\text{CH}=\text{CH}_2$) y 4.53 (dt, $J_{\text{vic}} = 5.5$ Hz, $J_{\text{al}} = 1.5$ Hz, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2$). Para los metoxilos aromáticos se observan dos singuletes en

3.89 y 3.88, mientras que para el N-metilo se distingue otra señal simple en 2.36 ppm.

Con el objeto de corroborar la identidad de cada isómero, se registraron los espectros correspondientes de R.M.P. en deuterobenceno. La diferencia más representativa se observa a nivel de la señal del N-metilo. Así, para el caso del isómero anti se aprecia un efecto diamagnético mayor ($\Delta\delta = 0.27$ ppm) que para el isómero syn ($\Delta\delta = 0.08$ ppm). Este resultado es consistente con la posible formación de un complejo de colisión⁴⁸ en la zona respectiva de manera más efectiva para el isómero anti, el menos impedido, como se muestra a continuación :



27a



27b

En cuanto al espectro de I.R. el isómero syn manifiesta la vibración del grupo C=N-OR en 1645 mientras que el anti en 1647 cm^{-1} . Ambos isómeros muestran en su espectro de masas el ión molecular en m/z 344 y un patrón de fragmentación idéntico.

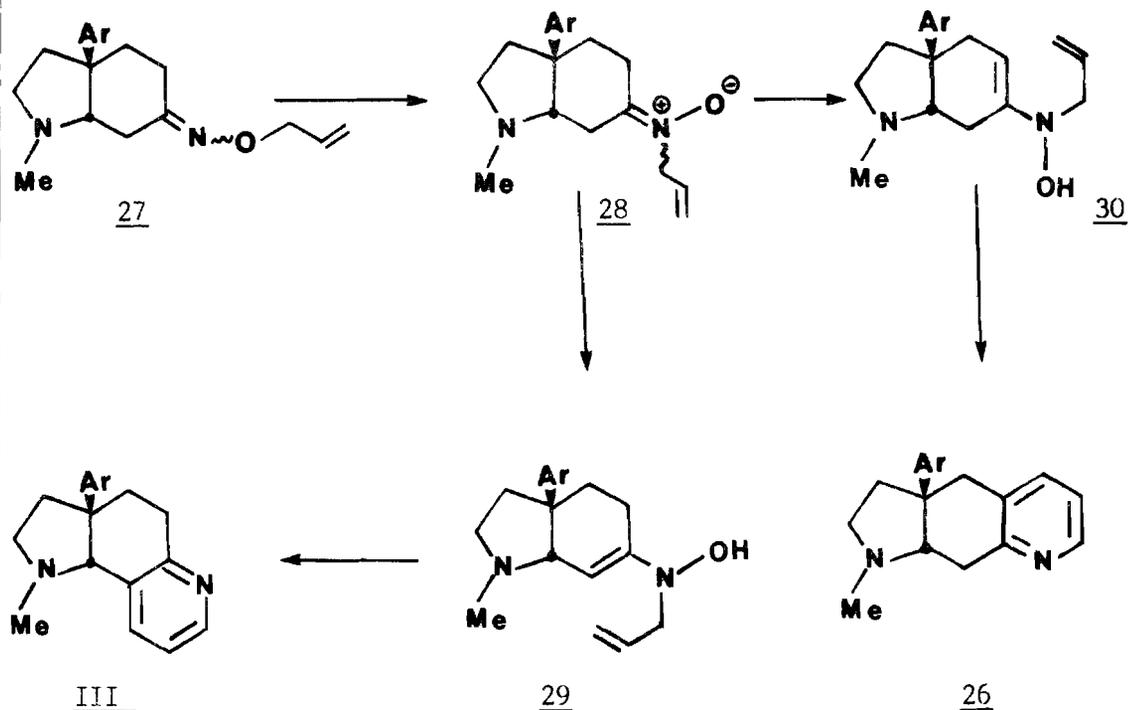
Para completar la síntesis del Alcaloide A₄ (III), en este momento bastaba con efectuar la pirólisis del intermediario 27.

Al aplicar el mecanismo de reacción propuesto por Koyama^{39c} (ver Esquema VIII) al compuesto 27, se pueden visualizar también, como en el caso de Stevens, dos alternativas en cuanto a la regioquímica de esta transformación ya que dicho precursor posee metilenos en ambos lados del grupo oximino. Sin embargo, Koyama no postula una abstracción de hidrógeno intramolecular por parte de la nitrona durante la etapa de enolización. Esta sugerencia, aludida por Kakisawa^{39a} y propuesta en el Esquema XI explica cómo la formación de las piridinas isoméricas, *Sceletium* A₄ (III) y 26, va a estar controlada durante dicha etapa de enolización de la nitrona 28 a las enaminas 29 y 30 y en última instancia la regioselectividad de la reacción podría ser dirigida por la estereoquímica de la misma nitrona intermediaria 28:

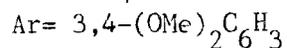
Cuando se efectuó la termólisis de la O-aliloxima 27, bajo las condiciones de reacción mencionadas para el caso de la Tortuosamina (IV), se obtuvieron los siguientes resultados.

Si se calienta en tubo sellado a 215°C durante 43-44 horas una mezcla de los O-alil isómeros syn-27a y anti-27b en una relación de 1:2.45, respectivamente, se aísla en 36% de rendimiento la mezcla de A₄ y su isómero 26, en una proporción de 61:39, después de su purificación por cromatografía. Por otro lado, el calentamiento del isómero anti-27b, a una temperatura y período de tiempo análogos, conlleva a la misma mezcla en 33% de rendimiento pero en una relación de 67:33 para A₄ e iso-A₄, respectivamente.

En base a lo anterior, se puede decir que la metodología aquí descrita constituye una alternativa mucho más eficiente que la de Stevens^{10a} para la síntesis total del Alcaloide A₄ a partir de Mesembranona.



Esquema XI. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de A_4 (III) e Iso- A_4 (26).



Terminado nuestro estudio,^{4,9} apareció en la literatura,⁵⁰ a mediados de 1984, el trabajo del mismo Profesor Koyama en el cual describe una síntesis sumamente similar a la aquí reportada para el Alcaloide A_4 , lo que confirma aún más la generalidad de nuestra metodología.

Aunque dicho trabajo procede bajo intermediarios semejantes, esto es, la O-aliloxima de la Mesembranona (27), Koyama no informa haber aislado ambos isómeros como en nuestro caso, ni

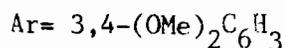
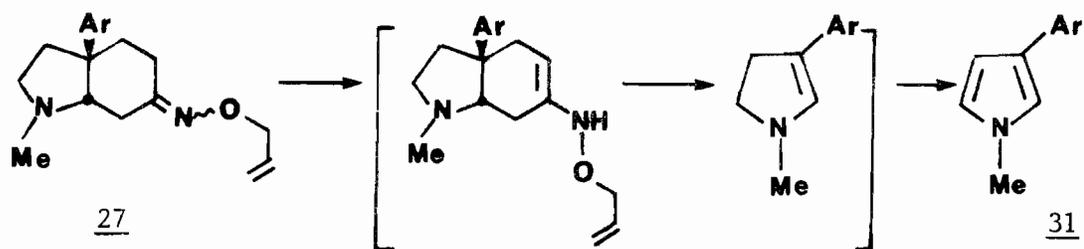
las condiciones detalladas para la formación de 27. No obstante, de la comparación de los datos espectroscópicos de su producto con los aquí obtenidos 27a y 27b, al parecer él únicamente aisla el isómero syn-27a en un 75% de rendimiento.

Sin embargo, al efectuar la termólisis (170-180°C) en presencia de aire de 27a, en forma pura y no en solución de benceno como en el caso presente, logra aislar por cromatografía nuevamente la mezcla de A_4 (III) e iso- A_4 (26) en 38% de rendimiento global y con una relación de 47:53, favoreciéndose ahora el isómero 26.

A pesar de las diferencias en las condiciones de esta última reacción, nuestros experimentos se ven complementados por los de Koyama y en conjunto coinciden en apoyar la sugerencia de que la primera etapa de reacción, esto es la formación de la nitrona, procede en parte a través de un proceso de homólisis-recombinación en caja. Desafortunadamente, la falta de mayor evidencia que fundamente en su totalidad el mecanismo propuesto para esta transformación, limita cualquier interpretación segura del curso estereoquímico de la misma.

Cabe indicar, que como subproducto de la pirólisis de 27 y en rendimientos de aproximadamente 8% se obtuvo al pirrol 3-sustituído 31. Su origen podría explicarse en términos de una retroadición [4+2] tipo Diels-Alder de la O-aliloxima 27, seguido de oxidación de la pirrolina resultante al pirrol 31.

Para la síntesis del Alcaloide A_4 (III), Koyama prepara la (+)-Mesembranona a partir del 3,4-dimetoxifenilacetonitrilo según el método original reportado por Stevens y Wentland,^{17c} por lo que el rendimiento global obtenido por Koyama para el Alcaloide A_4 es tan sólo de 0.47%.



Por otra parte, tomando en cuenta la utilización de ambas O-aliloximas para el proceso pirolítico, el rendimiento global alcanzado en nuestro laboratorio a partir de la misma materia prima es del 7.6%, varias veces mayor que el anterior. Dado que las transformaciones subsecuentes efectuadas por Koyama a partir de Mesembranona, caen dentro de un intervalo de rendimientos muy cercano al nuestro, el más alto valor obtenido para esta síntesis refleja entonces la mayor eficiencia de nuestra preparación de Mesembranona.

La caracterización del (\pm)-Alcaloide A₄, que se presentó como un sólido cristalino con p.f.=148-150°C (AcOEt), (lit.^{4a,b} p.f.=153.5-154.5°C para (\pm)-A₄ y 132-134°C para A₄ parcialmente racémico), se basó en sus datos espectroscópicos que concordaron con los reportados en la literatura^{4a,b,6a} y con espectros de comparación amablemente proporcionados por P. W. Jeffs y J. Koyama.

Para efectos comparativos en la Tabla VI se muestran los datos de R.M.P. del Alcaloide A₄ reportados por P.W. Jeffs,^{6a} por J. Koyama⁵⁰ y por nuestro laboratorio.

Tabla VI. Asignación de desplazamientos de $^1\text{H-NMR}$ para el Alcaloide *Sceletium A₄*.

δ^a	δ^b	δ^c	Multi- plicidad		J, Hz	Asignación
1.91	1.90	1.90	1H	m	$W_{\frac{1}{2}}=13.0$	H-3 α
2.27		2.25	2H	m		H-4 α ,H-3 β
2.34	2.35	2.34	3H	s		NMe
2.50		2.47	3H	m		H-4 β ,H-2 α ,2 β
2.94		2.95	1H	m	$W_{\frac{1}{2}}=16$	H-5 β
3.30		3.30	2H	m		H-7 α ,H-5 α
3.71	3.72	3.69	3H	s		OMe
3.78	3.80	3.78	3H	s		OMe
6.56		6.50	1H	dd	8.0,2.0	H-6'
6.65	6.51-6.60 (m)	6.58	1H	d	2.0	H-2'
6.70		6.67	1H	d	8.0	H-5'
7.15	7.17	7.15	1H	dd	8.0,5.0	Pir H-3
7.56	7.56	7.50	1H	dd	8.0,2.0	Pir H-4
8.48	8.47	8.40	1H	dd	5.0,2.0	Pir H-2

Todos los valores están referidos al TMS.

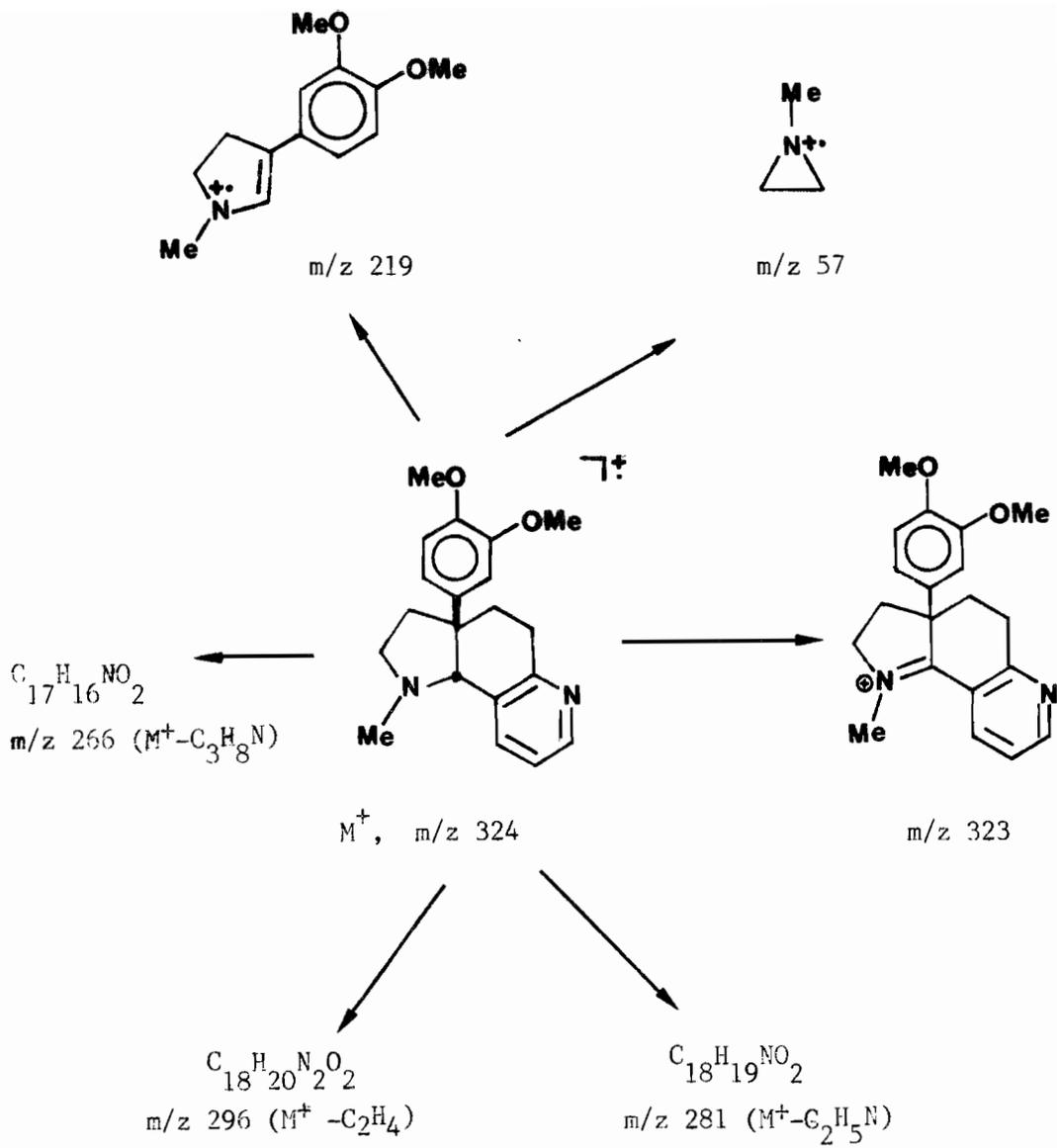
- (a) P. W. Jeffs, ref. 6a; espectro obtenido a 220-MHz.
- (b) J. Koyama, ref. 50.
- (c) Nuestro laboratorio; espectro obtenido a 80-MHz.

En cuanto al espectro de I.R. el Alcaloide A₄ muestra máximos de absorción en 1608 y 1590 cm⁻¹, debidos a las vibraciones de alargamiento C=N y C=C de los anillos aromático y heteroaromático.

Por último, en la Tabla VII se muestran los fragmentos más abundantes obtenidos del análisis del espectro de masas del Alcaloide A₄ y en el Esquema XII el patrón de fragmentación correspondiente.^{4b, 6a}

Tabla VII. Espectro de Masas del
Alcaloide A₄ (III)

m/z	% abundancia
324	100.0
323	83.0
309	57.5
296	37.5
281	45.0
280	62.5
266	71.5
219	80.5
57	7.5



Esquema XII. Patrón de Fragmentación del Alcaloide Scaletium A₄.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de resonancia magnética de protón (R.M.P.) para el caso de Mesembranona (I) y para el biciclo 10 fueron determinados en un espectrómetro Bruker WM-500. Se agradece al Dr. F. Toma y a A. Aumelas, del Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, France, el haber realizado los estudios de ENO a 500 - MHz de dichos compuestos. Los experimentos de 2D y de INEPT para el biciclo 10 se efectuaron en un espectrómetro Bruker WM-360 y los correspondientes sobre la cinética de deuteración en un Nicolet 360.

Tanto el resto de los espectros de R.M.P. como los respectivos de ^{13}C -R.M.N. reportados en este trabajo (Primera y Segunda Parte), se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A, en CDCl_3 , teniendo al tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros representan lo siguiente: s=singulete, d=doblete, t=tripleto, c=cuarteto, m=multiplete, sa=singulete ancho.

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se realizaron en espectrofotómetros Nicolet FT-5X de un solo haz ó Perkin-Elmer 283-B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, con aire como referencia. Los espectros de masas (E.M.) se efectuaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B y los correspondientes de ultravioleta (U.V.) en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 552.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se llevó a cabo por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.) desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF₂₅₄, de

dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100 cm, según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM) ó alúmina neutra Merck 90. En la observación de las sustancias en las placas se usó una lámpara UVGL-58, en el caso de que absorbieran en el U.V. y como reveladores vapores de iodo o una solución de sulfato cérico amoniacoal al 1% en H_2SO_4 2N, seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Elmer and Amend de la Fischer Scientific Co. y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semi-micro se llevó a cabo en un aparato Kugelrohr Aldrick tipo Westben.

(±)-N-Bencénsulfonil-4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-(N-metilamino-etil)-ciclohex-2-en-1-ona. (8).

A una solución de 1.033 g (0.0027 m) de (±)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-bencénsulfonilamido)-butiraldehido (7)²² en THF anhidro (15 ml), con agitación magnética y a 0°C, se adicionaron 0.378 g (0.0054 m, 2 eq.) de metil-vinil cetona (MVC) recién destilada y 8 gotas de 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Después de 2.0 hs a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua y con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados después de lavarse con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 1.185 g de un aceite amarillo-rojizo.

El crudo de reacción anterior se disolvió en 130 ml de una solución metanólica al 20% (v/v) de HCl conc. y se calentó a reflujo, bajo agitación magnética, durante 1.0 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se evaporó a presión reducida el metanol y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se eliminó el acetato de etilo para dar lugar a un aceite café que se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 50:50. De esta manera, 8 se presentó en forma pura (0.781 g, 0.0018 m; 66%) como un aceite incoloro.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3060, 3020, 3000 (Ar-H y C=C-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1680 (C=C-C=O), 1605, 1590, 1515 (C=C, en Ar) y 1335, 1160 cm⁻¹ (N-SO₂-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.60 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 7.06 (d, J=9.5 Hz, 1H; -CO-CH=CH), 6.83 (s, 3H; Ar-H), 6.16 (d, J=9.5 Hz, 1H;

-CO-CH=CH), 3.90, 3.87 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H; -CH₂-N), 2.71 (s, 3H; -N-CH₃) y 2.33-2.00 ppm (m, 6H; -CO-CH₂-CH₂ y -CH₂-CH₂-N).

(±)-Mesembranona (I).

(±)-N-Metil 5-(3',4'-dimetoxifenil)-2-azabicyclo[3.3.1]-nonan-8-ona. (10).

A 116.3 mg (0.271 mm) de la enona 8, en 3.0 ml de dimetoxietano anhidro, se destilaron 3.0 ml de amoníaco líquido. Bajo agitación se añadió sodio finamente picado hasta mantener una coloración azul. La agitación se continuó a -36°C 5 minutos más y entonces se añadió lentamente un exceso de acetato de amonio, seguido de agua. Por arrastre con vacío se eliminó el amoníaco, se añadió una solución de NaOH al 20% (2.0 ml) y se extrajo exhaustivamente con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el cloroformo a presión reducida. El crudo resultante, al purificarse por alúmina con cloroformo como eluyente dió lugar a 64.24 mg (0.222 mm; 82%) de (±)-Mesembranona (I) y 3.92 mg (0.013 mm; 5%) del bicyclo 10, el cual se presentó como un sólido cristalino en forma de prismas incoloros con p.f.=104-105°C (acetona-hexano).

1.4794 g de enona 8 (0.0034 m), bajo un tratamiento similar al antes descrito, pero usando THF anhidro como disolvente, dieron lugar a 0.7225 g (0.0025 m; 72.5%) de (±)-Mesembranona (I) y 0.1445 g (0.0005 m; 14.5%) del bicyclo 10.

(±)-Mesembranona (I):

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2840 (Ar-O-CH₃ y N-CH₃), 1720 (C=O) y 1600, 1500 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.92 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{6'}$); 6.89 (d, $J=2.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{2'}$), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H; H_5), 3.90 (s, 3H; 4'-OMe), 3.88 (s, 3H; 3'-OMe), 3.18 (ddd, $J=9.8$ Hz, $J=8.5$ Hz, $J=2.8$ Hz, 1H; $\text{H}_{2\beta}$), 3.00 (t, $J=3.7$ Hz, 1H; H_{7a}), 2.63 (d, $J=3.7$ Hz, 2H; 2H; $\text{H}_{7\alpha, 7\beta}$), 2.44 (ddd, $J=14.1$ Hz, $J=9.0$ Hz, $J=5.4$ Hz, 1H; $\text{H}_{5\beta}$); 2.36 (c, $J=9.2$ Hz, 1H; $\text{H}_{2\alpha}$), 2.35 (s, 3H; N-Me), 2.27 (ddd, $J=9.8$ Hz, $J=5.4$ Hz, $J=4.8$ Hz), 2.20 (ddd, $J=14.1$ Hz, $J=4.8$ Hz, $J=4.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{5\alpha}$), 2.18 (m, 1H; $\text{H}_{4\alpha}$), 2.16 (ddd, $J=12.9$ Hz, $J=9.2$ Hz, $J=2.8$ Hz, 1H; $\text{H}_{3\alpha}$) y 2.11 ppm (ddd, $J=12.9$ Hz, $J=9.3$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H; $\text{H}_{3\beta}$).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ 210.8 (s; C_6), 149.5 (s; $\text{C}_{4'}$), 148.0 (s; $\text{C}_{3'}$), 140.4 (s; $\text{C}_{1'}$), 118.3 (d; $\text{C}_{6'}$), 111.8 (d; $\text{C}_{5'}$), 110.8 (d; $\text{C}_{2'}$), 70.5 (d; C_{7a}), 56.3 (c; OMe), 56.1 (C; OMe), 54.9 (t; C_2), 47.8 (s; C_{3a}), 40.6 (t; C_7), 40.0 (c; N-Me), 39.0 (t; C_5), 36.3 (t; C_3) y 35.3 ppm (t; C_4).

E.M. m/z (%): 289 (M^+ , 100), 288 (38.21), 274 (17.83), 232 (65.6), 219 (47.4), 218 (66.2), 204 (28.9), 151 (30.6), 109 (21.0), 96 (43.9), 70 (45.5), 57 (41.4), 51 (62.4).

Biciclo 10:

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2830 (ArOCH_3 y NCH_3), 1687 ($\text{C}=\text{O}$) y 1600, 1585, 1510 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$, en Ar).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{2'}$), 6.87 (dd, $J=9.1$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{6'}$), 6.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H; $\text{H}_{5'}$), 3.89 (s, 3H; 4'-OMe), 3.87 (s, 3H; 3'-OMe), 3.24 (td, $J=3.0$ Hz, $J=1.0$ Hz, 1H; H_1), 3.07 (ddd, $J=12.6$ Hz, $J=6.7$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H; $\text{H}_{3\alpha}$), 2.78 (td, $J=12.6$ Hz, $J=4.6$ Hz, 1H; $\text{H}_{3\beta}$), 2.68 (m, $J=17.6$ Hz, $J=10.6$ Hz, 1H; H_{7a}), 2.39 (dt, $J=13.0$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1H; H_9 syn), 2.35 (s, 3H; N-Me), 2.28 (m, 1H; $\text{H}_{6\alpha}$), 2.27 (dt, $J=13.0$ Hz, $J=3.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H; H_9 anti), 2.22

(m, J=17.6 Hz, 1H; $J_{7\beta}$), 2.16 (m, J=13.3 Hz, J=4.6 Hz, J=2.9 Hz, J=1.5 Hz, 1H; $H_{4\beta}$), 2.06 (m, J=13.3 Hz, J=12.6 Hz, J=6.7 Hz, J=2.4 Hz, 1H; $H_{4\alpha}$) y 1.99 ppm (m, J=10.9 Hz, J=10.6 Hz, J=2.7 Hz, 1H; $H_{6\beta}$).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ 208.3 (s; C_8), 148.5 (s; $\text{C}_{4'}$), 147.2 (s; $\text{C}_{3'}$), 141.9 (s; $\text{C}_{1'}$), 116.4 (d; $\text{C}_{6'}$), 110.9 (d; $\text{C}_{5'}$), 108.4 (d; $\text{C}_{2'}$), 65.8 (d; C_1), 55.8 (c; OMe), 55.7 (c; OMe), 49.8 (t; C_3), 42.9 (c; N-Me), 40.8 (t; C_7), 38.1 (t; C_4), 37.4 (t; C_9), 36.4 (t; C_6) y 33.6 ppm (s; C_5).

E.M. m/z (%): 289 (M^+ , 17.7), 261 (30.4), 233 (32.9), 232 (100.0), 202 (5.7), 109 (9.5), 85 (45.6), 83 (41.8), 71 (43.0), 70 (24.0), 69 (50.0), 57 (74.8), 56 (25.3), 55 (50.6), 51 (11.4).

N-Bencénsulfonil-4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexanona (11).

A 373.9 mg (0.89 mm) de la enona 8, en acetato de etilo (15 ml) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10%, se pasó una corriente de hidrógeno a 40 lb/in² a temperatura ambiente, durante toda una noche. Terminada la reacción (I.R.) se filtró el catalizador sobre celita y se evaporó el acetato de etilo a presión reducida. El residuo resultante se purificó por c.c.p. usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 60:40, para así generar 348.7 mg (0.81 mm; 93%) de la cetona 11 como un sólido cristalino con p.f. = 109-111°C (acetato de etilo-hexano).

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3060, 3010 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1710 (C=O), 1605, 1585, 1510 (C=C, en Ar) y 1335, 1155 cm⁻¹ (N-SO₂).

R.M.P. (CDCl_3) δ 7.54 (m, 5H; $-\text{SO}_2-\text{Ar}-\text{H}$), 6.90 (s, 3H; $\text{Ar}-\text{H}$), 3.89 (s, 6H; $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ en 3' y 4'), 2.76 (m, 2H; $-\text{N}-\text{CH}_2$), 2.57 (s, 3H; $-\text{N}-\text{CH}_3$) y 2.37-1.75 ppm (m, 10H; anillo ciclohexánico y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$).

Oxima de la N-bencénsulfonil-4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexanona (23).

Una mezcla constituida por 0.847 g (0.002 m) de la cetona 11, clorhidrato de hidroxil amina (0.396 g, 0.0057 m, 3 eq.) y 0.266 g (0.0066 m, 3.5 eq) de hidróxido de sodio acuoso (3.0 ml de H_2O), en isopropanol (40.0 ml), se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se evaporó a presión reducida el isopropanol y el residuo se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml); los extractos clorofórmicos combinados se lavaron con H_2O , se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente nuevamente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 50:50, para dar lugar a 0.846 g (0.0019 m; 96.0%) de la oxima 18, como un sólido blanco con p.f.=134-136°C (éter-hex).

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3460, 3240 (OH, asociado), 3060, 3010 (Ar-H), 2830 (Ar- OCH_3 y N- CH_3), 1650 (C=NOH), 1610, 1590, 1520 (C=C, en Ar) y 1335, 1155 cm^{-1} (N- SO_2 -).

R.M.P. (CDCl_3) δ 7.56 (m, 5H; $-\text{SO}_2-\text{Ar}-\text{H}$), 6.83 (s, 3H; $\text{Ar}-\text{H}$), 3.86 (s, 6H; $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$ en 3' y 4'), 2.83 (m, 3H; $-\text{N}-\text{CH}_2$ y $-\text{OH}$), 2.56 (s, 3H; $-\text{N}-\text{CH}_3$) y 2.33-1.60 ppm (m, 10H; anillo ciclohexánico y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$).

O-Aliloxima de la N-bencénsulfonil-4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexanona (24).

A una solución de 125.7 mg (0.28 mm) de la oxima 23 y 67.7 mg (0.56 mm) de bromuro de alilo, en isopropanol (15.0 ml), enfriada a 0°C, se añadieron 12.8 mg (0.32 mm, 1.15 eq) de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se filtró el bromuro de sodio formado y se evaporó el isopropanol a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó repetidamente con la mínima cantidad de H₂O. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para generar 136.0 mg (0.28 mm; 99.0%) de la O-aliloxima 19 como un aceite ligeramente amarillo.

La obtención de una muestra analítica se consiguió al purificar por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 60:40, el aceite crudo (Rendimiento en la purificación: 82%).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3070, 3010 (Ar-H y C=CH₂), 2840 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1645 (C=N-OR y C=C), 1610, 1590, 1520 (C=C, en Ar), 1340, 1165 (N-SO₂-) y 1000, 920 cm⁻¹ (-CH=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.51 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 6.82 (s, 3H; Ar-H), 5.98 (m, J=18 Hz, J=10.6 Hz, J=5.3 Hz, 1H; -CH=CH₂), 5.21 (cd, J=18 Hz, J=1.3 Hz, 1H; -CH=CH trans), 5.16 (cd, J=10.6 Hz, J=1.3 Hz, 1H; -CH=CH cis), 4.47 (td, J=5.3 Hz, J=1.3 Hz, 2H; -O-CH₂), 3.86 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 2.71 (m, 2H; N-CH₂), 2.58 (s, 3H; N-CH₃) y 2.35-1.60 ppm (m, 10H; anillo ciclohexánico y -CH₂-CH₂N).

E.M. m/z (%): 486 (M⁺, 29.7), 429 (17.1), 288 (56.3), 232 (30.6), 220 (36.7), 184 (69.2), 151 (51.4), 141 (100) y 77 (89.7).

(±)-N-Bencénsulfonil-tortuosamina (25).

212.1 mg (0.44 mm) de la O-aliloxima 24, en 3.0 ml de benceno anhidro (destilado primeramente de sodio y después de hidruro de calcio) se calentaron en un tubo sellado de vidrio a 200°C (temperatura de un cañón) durante 43.0 hrs. La evaporación del benceno a presión reducida dio lugar a un aceite café que se purificó por c.c.p. usando hexano-acetato de etilo 50:50 como mezcla eluyente y una solución clorofórmica de trimetilamina metanol al 20% (v/v) como sistema de extracción. De esta manera se obtuvieron 61.0 mg (0.13 mm; 59% en base a material inicial e hidrolizado recuperado) de la N-bencénsulfonil-tortuosamina, en forma pura como un aceite amarillo viscoso, 66.1 mg (0.15 mm) de material hidrolizado y 30.5 mg (0.06 mm) de materia prima recuperada.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3060, 3020, 3000 (Ar-H y Pir-H), 2840 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1609, 1590, 1520 (C=C, en Ar y en Pir) y 1337, 1165 cm⁻¹ (N-SO₂-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 8.30 (dd, J=5.3 Hz, J=2.1 Hz, 1H; 2-Pir-H), 7.50 (m, 6H; -SO₂-Ar-H y 4-Pir-H), 7.02 (dd, J=8.0 Hz, J=5.3 Hz, 1H; 3-Pir-H), 6.72 (m, 3H; Ar-H), 3.81, 3.77 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 3.37-2.65 (m, 6H; -N-CH₂ y 2-CH₂- en 5 y 8 del anillo tetrahydroquinolínico), 2.6 (s, 3H; -N-CH₃) y 2.25-1.75 ppm (m, 4H; -N-CH₂-CH₂ y -CH₂- en 7 del anillo de tetrahydroquinolina).

E.M. m/z (%): 466 (M⁺, 30.3), 283 (27.8), 282 (100), 269 (12.1), 268 (37.2), 184 (33.9), 151 (33.9), 141 (54.5), 130 (21.8), 77 (74.6).

(±)-Tortuosamina (IV).

Se preparó una solución de sodio-naftaleno agitando (con una barra de vidrio) 192 mg (1.5 mmoles, 10 eq) de naftaleno y 34.5 mg (1.5 mmoles, 10 eq) de sodio finamente picado, en dimetoxietano (DME) anhidro (3 ml, ~0.5 M) previamente degasificado, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 1 hora 15 minutos. La mezcla se torna con el tiempo verde oscura. En seguida se agregó una solución concentrada de N-bencensulfoniltortuosamina (25) (70.9 mg, 0.15 mmoles) en DME (1 ml), también degasificada. Se observa como desaparece inmediatamente el color verde oscuro del anión radical del naftaleno y la mezcla se vuelve café. La agitación se continuó a temperatura ambiente por una hora. Se enfrió a 0°C, se agregó hidróxido de amonio al 35% e hidróxido de sodio acuoso al 20% y se evaporó el DME a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo exhaustivamente con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por c.c.p. usando como sistema eluyente una solución 94:6 de cloroformo-trimetilamina/metanol al 25% para dar lugar a 29.8 mg (0.09 mm; 60%) de (±)-Tortuosamina (IV) como un aceite ligeramente amarillo.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3370 (-NH), 3055, 3000 (Ar-H y Pir-H), 2840 (Ar-OCH₃ y N-CH₃) y 1608, 1590, 1580, 1520, 1455 cm⁻¹ (C=C, en Ar y Pir).

R.M.P. (CDCl₃) δ 8.28 (dd, J=5.3 Hz, J=2 Hz, 1H; 2-Pir-H), 7.40 (dd, J=8 Hz, J=2 Hz, 1H; 4-Pir-H), 7.00 (dd, J=8 Hz, J=5.3 Hz, 1H; 3-Pir-H), 6.73 (m, 3H; Ar-H), 3.80, 3.78 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 3.35-2.43 (m, 6H; N-CH₂-, 2-CH₂- en 5 y

8 del anillo tetrahydroquinolínico), 2.35 (s, 3H; N-CH₃) y 2.28-1.83 ppm (m, 5H; N-CH₂-CH₂-, -CH₂- en 7 de la tetrahydroquinolina y -NH).

E.M. m/z (%): 326 (M⁺, 12.2), 269 (100), 268 (70.0), 254 (23.2), 151 (19.5), 132 (22.0), 130 (19.5), 57 (17.0), 55 (12.2), 44 (26.6).

(±)-O-Aliloxima de la Mesembranona (27).

Una mezcla constituida por 0.796 g (0.0027 m) de Mesembranona (I), 0.903 g (0.008 m, 3.0 eq.) de clorhidrato de O-alilhidroxilamina y 0.385 g (0.0096 m, 3.5 eq) de hidróxido de sodio acuoso (10.0 ml H₂O) en isopropanol (50.0 ml), se calentó a reflujo durante 21.3 hs. La reacción se dejó enfriar, se evaporó a presión reducida el isopropanol, se diluyó con agua y extrajo con CHCl₃ (3 x 75). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo-metanol 49:49:2 como eluyente y una solución clorofórmica de trimetilaminametanol al 25% como sistema de extracción. De esta manera se obtuvieron 0.7858 g (0.0023 m; 83.0%) de (±)-O-aliloxima 27, como una mezcla de isómeros syn-anti en una relación 1:2.45, respectivamente.

Isómero syn (27a) :

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3075 (Ar-H y C=C-H), 2850 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1645 (C=N-OR y C=C), 1605, 1590, 1520 (C=C, en Ar), 1255, 1027 (Ar-O-C) y 1000, 920 cm⁻¹ (-C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.87 (m, 3H; Ar-H), 5.99 (m, J=18 Hz, J=10 Hz, J=5.5 Hz, 1H; -CH=CH₂), 5.28 (m, J=10 Hz, J=1.5 Hz, 1H; -CH=CH cis), 5.23 (m, J=18 Hz, J=1.5 Hz, 1H; -CH=CH trans), 4.53 (dt, J=5.5 Hz, J=1.5 Hz, 2H; -O-CH₂), 3.89, 3.88 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 3.39 (m, 1H; H_{7α}) y 2.36 ppm (s, 3H; -N-CH₃).

E.M. m/z (%): 344 (M⁺, 36.5), 303 (26.5), 287 (100.0), 273 (24.1), 232 (28.9), 219 (88.7), 218 (28.9), 204 (30.1), 96 (40.9), 70 (51.0), 41 (45.4).

Isómero anti (27b):

I.R. (película) ν_{máx} 3070, 3000 (Ar-H), 2835 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1647 (C=N-OR y C=C) 1590, 1520 (C=C, en Ar), 1255, 1030 (Ar-O-C), y 1005, 920 cm⁻¹ (-C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.80 (s, 3H; Ar-H), 5.94 (m, J=17.5 Hz, J=10.0 Hz, J=5.5 Hz, 1H; -CH=CH₂), 5.19 (m, J=17.5 Hz, J=1.5 Hz, 1H; -CH=CH trans), 5.14 (m, J=10 Hz, J=1.5 Hz, 1H; -CH=CH cis), 4.49 (dt, J=5.5 Hz, J=1.5 Hz, 2H; -O-CH₂), 3.88, 3.87 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 2.95 (t, J=5.5 Hz, 1H; H_{7a}), 2.60 (d, J=5.5 Hz, 2H; H_{7α,7β}) y 2.42 ppm (s, 3H; -N-CH₃).

E.M. m/z (%): 344 (M⁺, 33.5), 303 (21.9), 287 (100.0), 273 (29.2), 232 (36.5), 230 (26.8), 219 (78.8), 218 (39.0), 204 (31.7), 96 (45.3), 70 (32.9), 41 (41.6).

(±)-Alcaloide A₄ (III).

356.2 mg (1.13 mm) de una mezcla de los isómeros 27a y 27b en una relación 1:2.45, respectivamente, en 10.0 ml de benceno anhidro, se calentaron en tubo sellado de vidrio a 215°C

(temperatura de un cañón de calentamiento) durante 43-44 hs. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida dando lugar a un aceite residual que se purificó por c.c.p. con una mezcla 96:4 de cloroformo y una solución de trimetilamina-metanol al 25%. De esta manera se obtuvieron 73.7 mg (0.22 mm; 22.0%) del Alcaloide A₄ (III), como un sólido cristalino con p.f.=148-150°C (AcOEt) y 47.10 mg (0.14 mm; 14.0 %) del iso-A₄ (26).

La pirólisis de 383 mg (1.1 mm) de la O-aliloxima anti-27b, a una temperatura y tiempo análogos, condujo a 79.8 mg (0.24 mm; 22.0%) del Alcaloide A₄ (III) y 39.5 mg (0.12 mm; 11.1%) del isómero 26.

Alcaloide A₄ (III):

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3060, 3000 (Ar-H y Pir-H) y 1608, 1590, 1580, 1522.5, 1520, 1450 cm^{-1} (C=C, en Ar y Pir).

R.M.P. (CDCl₃) δ 8.40 (dd, J=5 Hz, J=2 Hz, 1H; 2-Pir-H), 7.50 (dd, J=7.5 Hz, J=2.0 Hz, 1H; 4-Pir-H), 7.15 (dd, J=7.5 Hz, J=5.0 Hz, 1H; 3-Pir-H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1H; Ar-H en 5'), 6.58 (d, J=2 Hz, 1H; Ar-H en 2'), 6.50 (dd, J=8.0 Hz, J=2.0 Hz, 1H; Ar-H en 6'), 3.78, 3.69 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4'), 3.30 (s, 1H; H_{7a}), 3.27 (m, 1H; H_{5 α}), 2.95 (m, W_{1/2} = 16.0 Hz, 1H; H_{5 β}), 2.47 (m, 3H; H_{4 β} , H_{2 α} y H_{2 β}), 2.34 (s, 3H; N-CH₃), 2.25 (m, 2H; H_{4 α} y H_{3 β}) y 1.90 ppm (m, 1H; H_{3 α}).

E.M. m/z (%): 324 (M⁺, 100.0), 323 (83), 309 (57.5), 296 (37.5), 281 (45), 280 (62.5), 266 (71.5), 219 (80.5), 57 (7.5).

Iso-A₄ (26):

I.R. (CHCl_3) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ 1610, 1590 cm^{-1} (C=C, en Ar y Pir).

R.M.P. (CDCl_3) δ 8.41 (dd, J=5 Hz, J=2 Hz, 1H; 2-Pir-H), 7.27 (dd, J=8 Hz, J=2.0 Hz, 1H; 4-Pir-H), 7.03 (dd, J=8 Hz, J=5 Hz, 1H; 3-Pir-H), 6.79-6.72 (m, 3H; Ar-H), 3.83, 3.79 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4') y 2.35 ppm (s, 3H; -N-CH₃).

Tambi3n se aisl3 como subproducto de la pir3lisis al 3-(3',4'-dimetoxifenil)-1-metilpirrol (31), en aproximadamente 8.0%, como un s3lido con p.f. = 80-82°C (3ter-hexano). Sus datos espectrosc3picos son los siguientes:

I.R. (KBr) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ 3120, 3090 (C-H pirrol), 3010 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃ y -N-CH₃) y 1605, 1580, 1550, 1500 cm^{-1} (C=C, en Ar y pirrol).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.97 (m, 3H; Ar-H), 6.77 (dd, J=2.6 Hz, J=2.1 Hz, 1H; H₅), 6.57 (t, J=2.1 Hz, 1H; H₂), 6.32 (dd, J=2.6 Hz, J=1.6 Hz, 1H; H₄), 3.90, 3.87 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3' y 4') y 3.66 ppm (s, 3H; N-CH₃).

E.M. m/z (%): 217 (M⁺, 100.0), 202 (60.0), 174 (42.0), 159 (17.0) y 130 (28.5).

CONCLUSIONES

- 1.- La desulfonación reductiva de la enona-sulfonamida 8 condujo a la Mesembranona (I) y a la N-Metil 5-(3',4'-dimetoxifenil)-2-azabicyclo[3.3.1.]nonan-8-ona (10) en un 87% de rendimiento global, en relación 16.4:1, cuando se usa DME como disolvente ó 5:1, respectivamente, cuando se emplea THF. En el Esquema VII se propone un mecanismo de reacción posible que incorpora todas las observaciones registradas.
- 2.- Por estudios de desacoplamiento homonuclear selectivo, ENO, 2D e INEPT, realizados a alta frecuencia, se logró asignar plenamente la estructura propuesta para el bicyclo 10.
- 3.- Se describe una de las primeras síntesis totales de Tortuosamina (IV). Dicha síntesis implica como pasos clave: a) la pirólisis de la O-aliloxima 24 para dar lugar a la N-Bencén sulfoniltortuosamina (25) y b) la reducción quimoespecífica de ésta última, haciendo uso del anión-radical del naftaleno.
- 4.- Se consiguió efectuar exitosamente la síntesis del Alcaloide Sceletium A₄ (III) a partir de la Mesembranona (I), basada en la termólisis de la O-aliloxima correspondiente.
- 5.- Se reconoció a la ciclohexenona 8, como el sintón ideal para la elaboración de todas las bases del Sceletium.

SEGUNDA PARTE

QUINONAS SESQUITERPENICAS

Síntesis Total de la Lagopodina A

INDICE

	Pags.
INTRODUCCION	78 - 88
DISCUSION	89 - 155
PARTE EXPERIMENTAL	156 - 184
CONCLUSIONES	185 - 186
BIBLIOGRAFIA	194 - 201

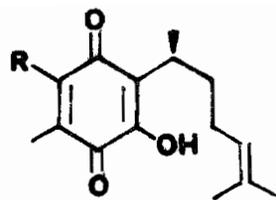
INTRODUCCION

Las quinonas naturales son compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos principalmente en plantas superiores, hongos y bacterias y en el reino animal, en artrópodos, equinodermos y en el hombre mismo.⁵¹

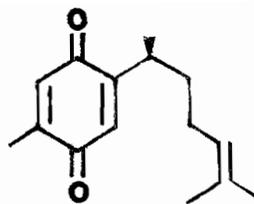
Estos productos naturales han llamado la atención no sólo por su gran variedad estructural sino también por la diversidad de sus propiedades. Así, desde hace mucho tiempo se ha reconocido en algunas de ellas su poder colorante, en otras se ha comprobado su participación en mecanismos de defensa de ciertas especies; muchas tienen asociadas propiedades tóxicas o de tipo antibiótico, otras, como las bioquinonas, están involucradas en la respiración celular y en la fotosíntesis, etc.

De acuerdo a su esqueleto constitucional las quinonas naturales se han clasificado en varios grupos.⁵¹ Uno de ellos, el de las benzoquinonas, incluye una serie de derivados denominados quinonas sesquiterpénicas. Estas se caracterizan por contener 15 átomos de C, 7 de los cuales forman un núcleo de toluoquinona mientras que el resto de los mismos se presenta en forma de un arreglo lineal, como en el caso de la Perezona (I) y la Curcuquinona (III), ó cíclico como en la Helicobasidina (IV) y en las lagopodinas, indicadas por las fórmulas VI, VII y VIII, respectivamente (Esquema I).

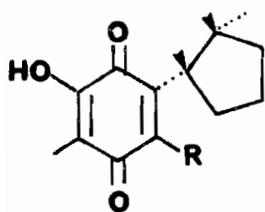
En nuestros laboratorios se ha desarrollado un programa de in-



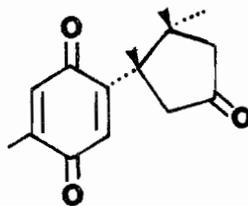
I, R= H
II, R= OH



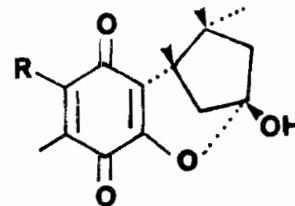
III



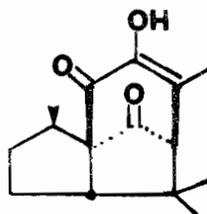
IV, R= OH
V, R= H



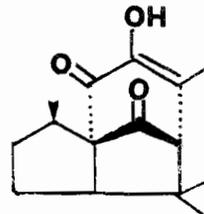
VI



VII, R= H
VIII, R= OH



IX



X

Esquema I. Quinonas Sesquiterpénicas.

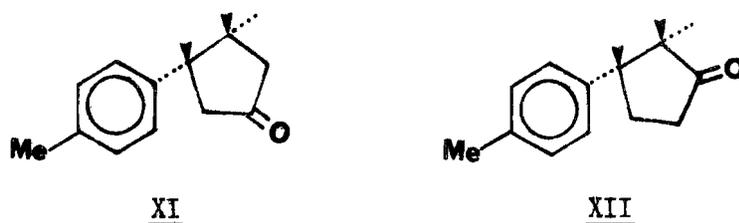
investigación resultante en la síntesis total de las benzoquinonas sesquiterpénicas de cadena abierta como la Perezona (I)⁵² y la Curcuquinona (III),⁵³ así como en la síntesis total formal de los derivados cedrénicos de la Perezona, el α -(IX) y β -Pipitzol (X).⁵⁴ Tanto la Perezona (I), como la Curcuquinona (III) presentan actividad farmacológica de tipo purgante⁵¹ y antibacterial,⁵⁵ respectivamente.

Dentro de esta área y como objetivo de la Segunda Parte del presente trabajo de Tesis, se realizaron estudios encaminados al desarrollo de métodos de síntesis total de las quinonas sesquiterpénicas cíclicas, del tipo de las lagopodinas, específicamente sobre la Lagopodina A. Estos análogos benzoquinoides, la Lagopodina A (VI), Lagopodina B (VII) y la Hidroxilagopodina B (VIII), se han aislado de cultivos de los hongos *Coprinus lagopus* Fr.,⁵⁶ *C. macrorhizus* var. *microsporus*⁵⁷ y *C. cinereus*⁵⁸ y al parecer poseen cierta actividad antibiótica.

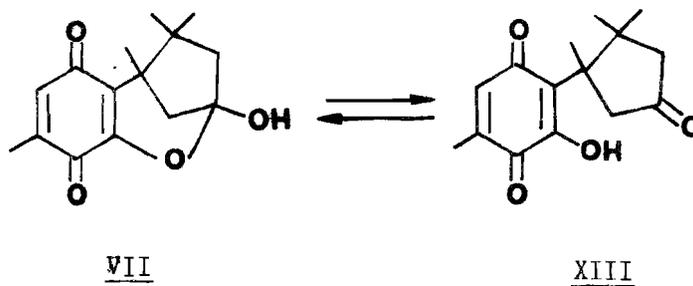
Las lagopodinas muestran una gran semejanza estructural con la Helicobasidina (IV), uno de los pigmentos producidos por el potente patógeno vegetal *Helicobasidium mompa*⁵⁹ y que podría considerarse como el isómero cíclico de la Hidroxiperezona (II).⁵¹ De hecho, la Lagopodina A también guarda cierta analogía con la Curcuquinona, en cuanto a que poseen la misma unidad benzoquinoide y a que la cadena lateral de ésta última contiene ya todos los átomos de carbono necesarios para generar el anillo de 5 miembros de las lagopodinas, mediante una ciclización del extremo de la cadena hacia la posición bencílica (activada).

Por otra parte, también es patente su gran similitud con las β - y α -Cuparenonas (XI) y (XII), respectivamente, las cuales han sido aisladas del aceite esencial "mayur pankhi".⁶⁰ Todos

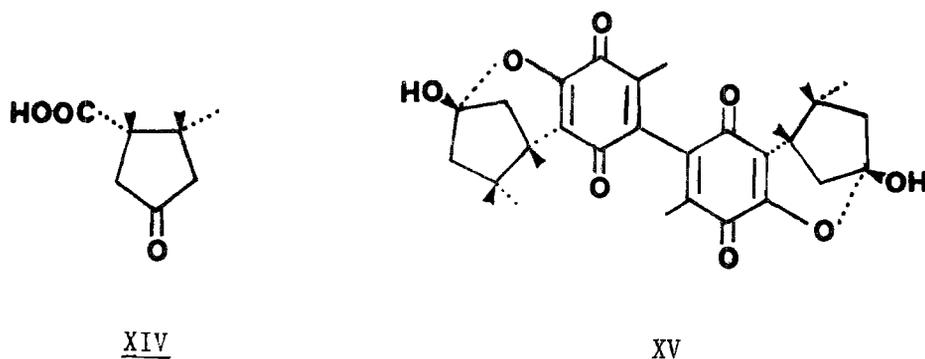
estos compuestos al igual que la Helicobasidina (IV), poseen dos átomos de carbono cuaternarios adyacentes en un arreglo cíclico de 5 miembros, lo que los convierte en una empresa sintética atrayente. De ahí el interés derivado en nuestros laboratorios para el presente proyecto.



Por estudios espectroscópicos^{51, 56} se han podido asignar las estructuras mostradas para las Lagopodinas A (VI) y B (VII) (Esquema I). Así, presentan absorciones en el ultravioleta-visible típicas para una 2,5-dialquil- y 2,5-dialquilhidroxi-benzoquinona, respectivamente. Por I.R. se ha establecido que la Lagopodina B posee la estructura hemiacetálica VII, aunque en solución existe predominantemente en la forma abierta XIII.^{57, 58}



Tanto en el caso de la Lagopodina A (VI), como para la Lagopodina B (VII), los experimentos degradativos han confirmado sus características estructurales. Cuando se someten a tratamientos de ozonólisis o a oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino, ambas dan lugar al ácido XIV, enantiómero del ácido derivado del (+)-alcanfor, asegurándose de esta manera la naturaleza y patrón de sustitución del anillo de ciclopentano-
na.^{51,56}



Cuando la Lagopodina B (VII) se trata con hidróxido de sodio acuoso, bajo condiciones muy suaves, se convierte parcialmente al dímero, la Lagopodina C (XV).⁵¹ De hecho, tanto VI como VII son compuestos relativamente lábiles en soluciones acuosas y especialmente a pH neutro o ligeramente alcalino. Bajo estas condiciones, hay una conversión considerable de la Lagopodina A (VI) a otros productos, incluyendo la Lagopodina B (VII).⁵⁸

Cabe indicar que a la fecha no se encuentran reportados estudios sintéticos sobre las lagopodinas. Por tanto, éste constituye el primer trabajo en síntesis total de las mismas.

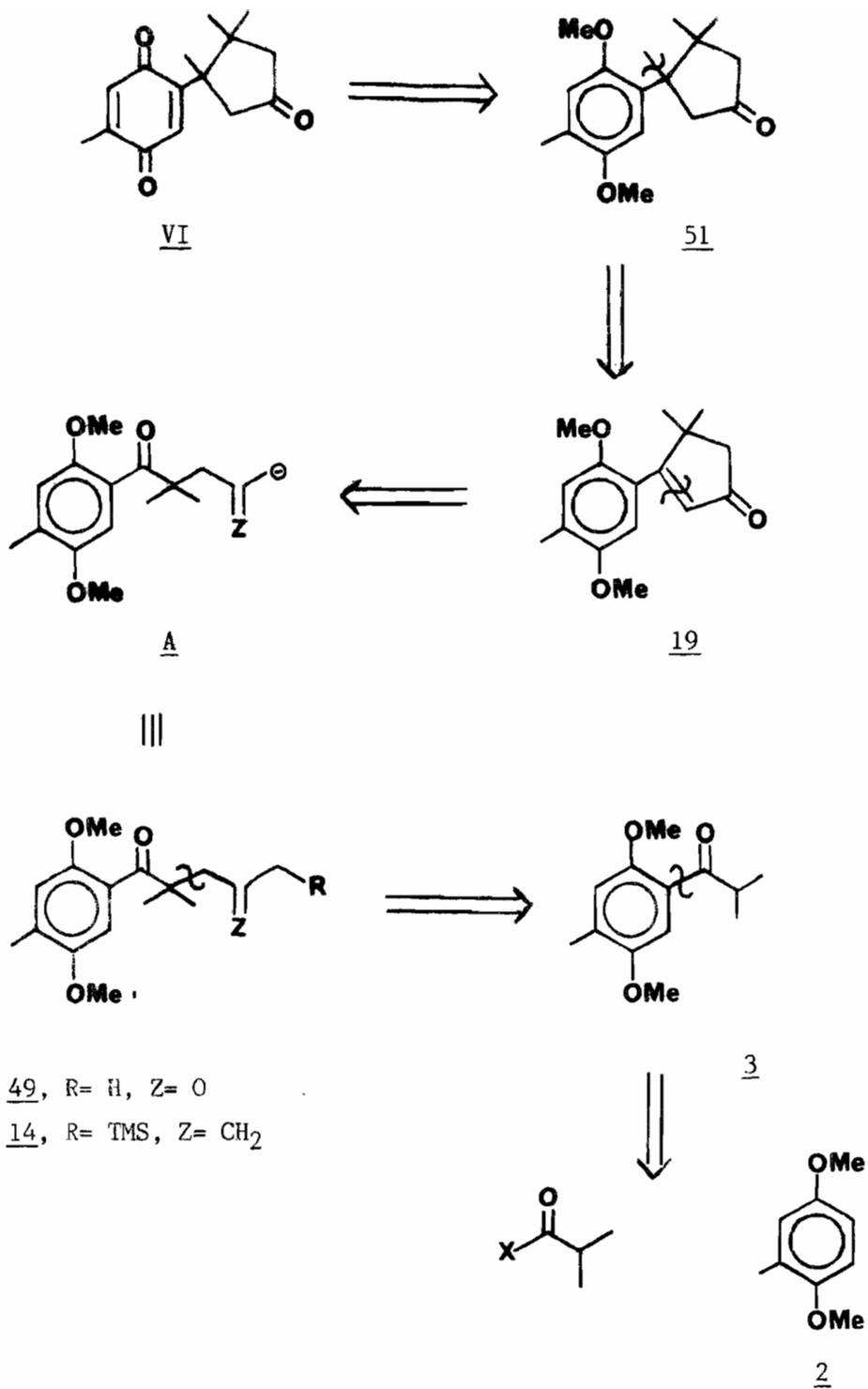
El proyecto de investigación propuesto para la síntesis de la Lagopodina A (VI) se basa en el Análisis Antitético mostrado en el Esquema II.

Debido a las propiedades químicas características de las quinonas, éstas pueden elaborarse fácilmente a partir de intermediarios aromáticos adecuadamente funcionalizados como son las hidroquinonas respectivas (o los derivados tipo éter o éster de las mismas).⁶¹ Esto permite trabajar una secuencia sintética con especies aromáticas estables que resistan todas las transformaciones químicas necesarias y en las últimas etapas de dicha secuencia desenmascarar el sistema quinoide requerido mediante una reacción de oxidación adecuada. De esta manera, se postuló como precursor inmediato de la Lagopodina A, al éter dimetílico de la hidroquinona correspondiente, es decir, el éter dimetílico de la leucolagopodina A (51).

Una vez analizada la estructura del leuco-derivado 51, se reconocen dos problemas sintéticos primarios por resolver : a) la formación del anillo de ciclopentanona, y b) la creación de dos centros cuaternarios vecinos.

Si se toma como precursor de 51 a la ciclopentenona 19, que ya cuenta con el esqueleto completo de la Lagopodina A, restaría únicamente la generación del segundo centro cuaternario, lo que se lograría ya sea por la adición conjugada de un grupo metilo a la posición bencílica β a la enona⁶² o bien por cualquier otro método (indirecto) alternativo.⁶³ De esta forma, se resuelve el segundo problema sintético antes mencionado.

La síntesis de la ciclopentenona 19, con lo cual se cumple con el primer objetivo (*vide supra*), se efectuaría a través de una reacción de ciclización intramolecular de la especie A, que



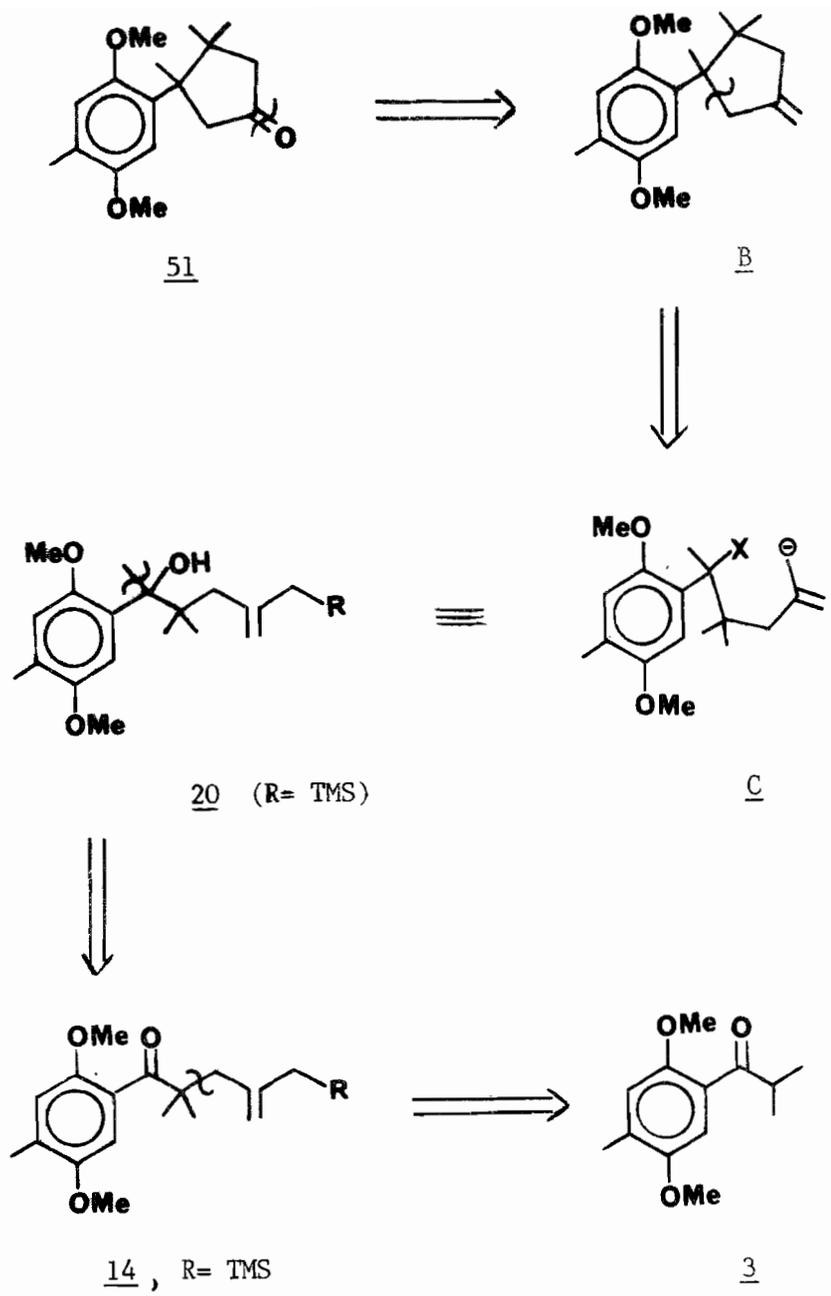
Esquema II. Análisis Antitético propuesto para la Lagopodina A (VI).

posee una entidad nucleofílica en el carbono terminal de la cadena. Los posibles sintones que representarían a dicha especie serían, entre otros, el enolato correspondiente de la 1,4-dicetona 49 (R=H, Z=O) o el carbanión generado a partir del alilsilano 14 (R=Si(CH₃)₃, Z=CH₂).⁶⁴ El primero de ellos, mediante una condensación aldólica simple produciría directamente la enona 19, mientras que el segundo, a través de una ciclización catalizada por ácido o por base daría lugar al 3-exometilenciclopentanol respectivo, que por oxidación y deshidratación subsecuentes conduciría a 19.

Tanto 49 como 14 podrían considerarse como provenientes de un precursor común y de fácil preparación, la isobutirofenona 3. Esta al alquilarse con la cadena apropiada genera el primer carbono cuaternario, éste es, el del gem-dimetilo.

Por último, la isobutirofenona 3 se prepararía simplemente a partir del 2,5-dimetoxitolueno (2)⁶⁵ y el cloruro de isobutiroilo, mediante una reacción de acilación clásica tipo Friedel-Crafts.

En el Esquema III se muestra una segunda alternativa que también se estudió en el laboratorio para la síntesis del éter dimetílico de la leucolagopodina A (51). Realizadas las desconexiones apropiadas, el intermediario C constituiría el punto clave de la síntesis, ya que por una sustitución nucleofílica interna por parte del donador alílico hacia el aceptor bencílico X, generaría en un solo paso no sólo el anillo característico de 5 miembros, sino también el centro cuaternario faltante, para dar así lugar a B. Este último, por una oxidación degradativa^{42a} del metileno exocíclico a la ciclopentanona correspondiente produciría el leuco-análogo 51.



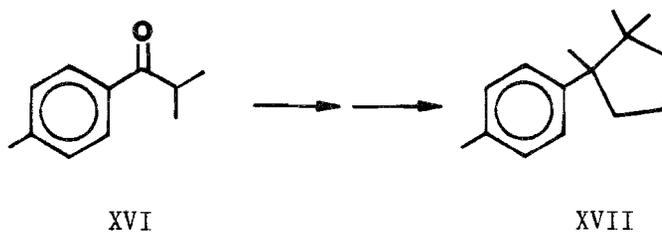
Esquema III. Alternativa al Análisis Antitético propuesto para la Lagopodina A.

El intermediario C estaría representado, por ejemplo, por el sintón 20, donde el aceptor es un alcohol bencílico ($X=OH$) y el donador el alilsilano correspondiente ($R=Si(CH_3)_3$), lo que nos lleva en último término al precursor 14.

De lo anterior puede apreciarse fácilmente que en las dos alternativas antitéticas propuestas se tiene un intermediario común, la alilsilil-cetona 14.

Al analizar detalladamente los estudios antitéticos mostrados en los Esquemas II y III, se observa como partiendo de una isobutirofenona apropiadamente sustituida, las estrategias descritas pueden aplicarse no sólo a la Lagopodina A sino también al resto de las lagopodinas y a toda la serie de compuestos ciclopentanoides análogos de tipo cupareno.⁶⁶

De hecho, a pesar del gran número de síntesis reportadas de α - y β -cuparenonas,⁶⁷ así como de compuestos relacionados, únicamente De Mayo,⁶⁸ en la preparación de Cupareno (XVII), toma como materia prima inicial a una isobutirofenona, específicamente a la fácilmente asequible 4-metilisobutirofenona (XVI).



Cabe señalar que a la fecha se conocen muy pocos enfoques sin-

téticos eficientes que conduzcan a este tipo de compuestos aparentemente "sencillos". Por lo tanto, cualquier metodología de carácter general, que emplee un número reducido de transformaciones sintéticas que procedan con rendimientos aceptables, como la que se describirá a continuación, adquiere especial importancia dentro de esta área de productos naturales.

DISCUSION

Como se estableció en el análisis antitético del Esquema II, el éter dimetílico de la leucolagopodina A (51), requiere para su síntesis del precursor ciclopentenoide 19. La preparación de éste se postuló a través de los intermediarios abiertos: la 1,4-dicetona 49 y el alilsilano 14. Dado que éste último también participa en la segunda alternativa sintética propuesta (ver Esquema III), los estudios experimentales iniciales se basaron en dicho derivado.

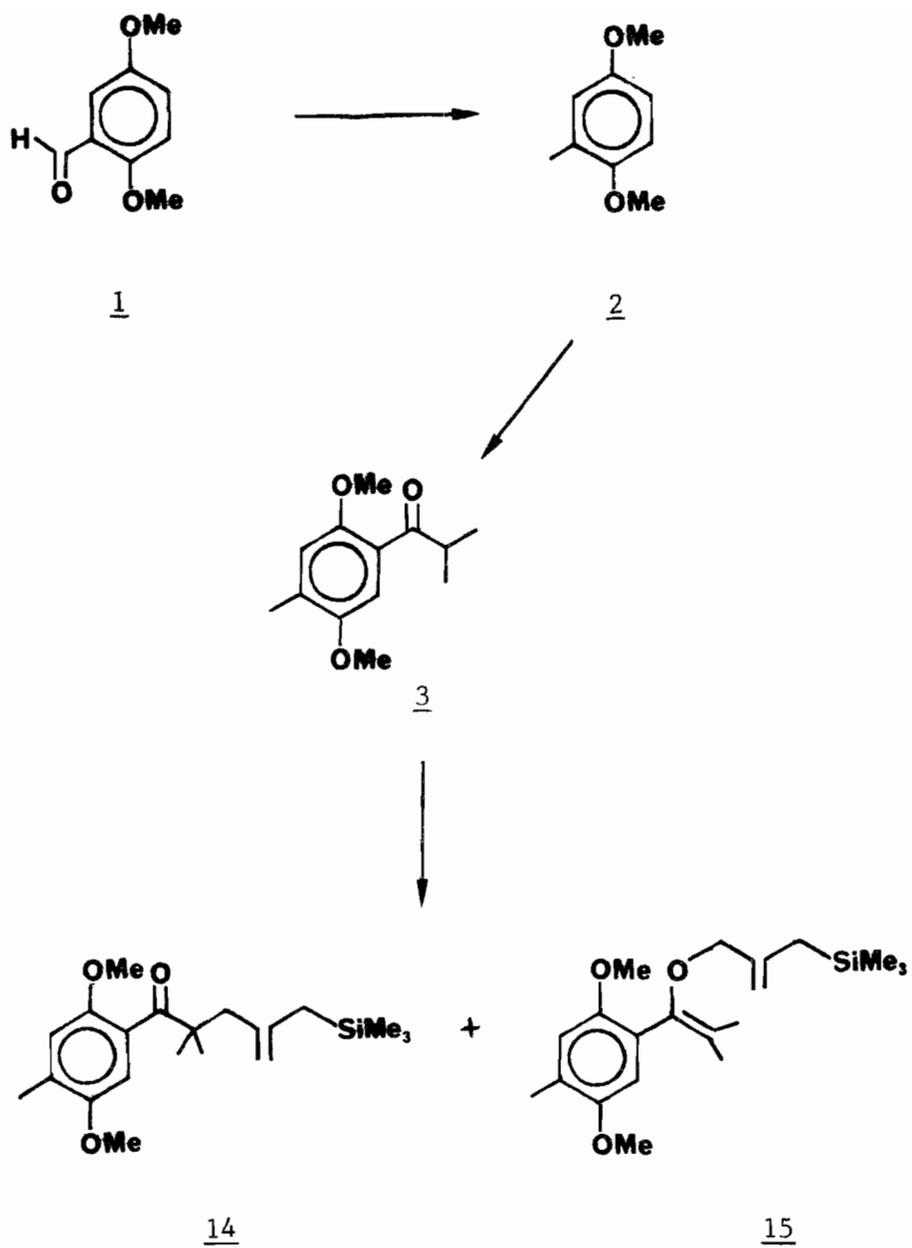
Estudios Sintéticos con Alilsilanos.

En el Esquema IV se muestra la secuencia sintética seguida en el laboratorio para la obtención de la β -alilsilil cetona 14.

Primeramente se preparó el 2,5-dimetoxitolueno (2) por hidrogenación catalítica⁴² (Pd/C, ácido acético glacial) del 2,5-dimetoxibenzaldehído (1), con un rendimiento del 92-99%. El tolueno 2 se presentó como un líquido incoloro con p.eb. = 95-97°C/3 mm (lit.⁶⁵ p.eb. = 214-218°C) y se caracterizó por sus datos espectroscópicos.

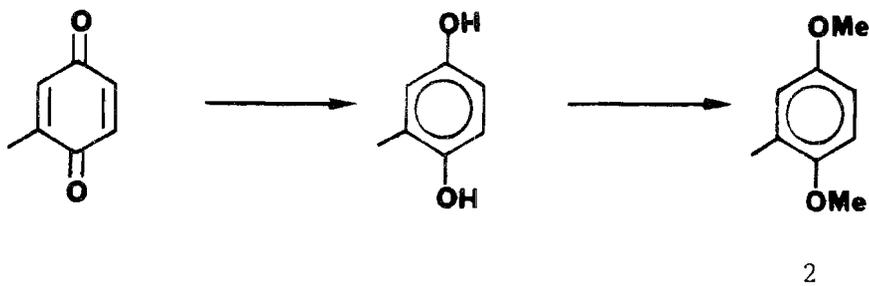
En I.R. no se observa la banda de aldehído del precursor original, mientras que en R.M.P. se aprecia un nuevo singulete (3H) en δ 2.22 correspondiente al metilo aromático.

Aunque el método anterior es el más directo para preparar 2, ya que el 2,5-dimetoxibenzaldehído (1) es un producto de carácter comercial, en nuestros laboratorios también se ensayó el procedimiento clásico que consiste en tomar a la p-toluquinona (metil-1,4-benzoquinona), también accesible comercialmente y reducirla hasta la hidroquinona correspondiente (toluo-



Esquema IV. Ruta sintética seguida en el laboratorio para la preparación de la β -alilsililcetona 14.

quinol) según los métodos usuales (por ejemplo, hidrogenación catalítica). La reacción con sulfato de dimetilo o con yoduro de metilo del quinol resultante, genera el éter dimetílico respectivo 2:⁶⁹



A continuación el compuesto 2 se sometió a una reacción de acilación de Friedel-Crafts con cloruro de isobutiroilo y AlCl_3 anhidro,⁷⁰ para obtener la isobutirofenona deseada 3 en 93% de rendimiento; ésta se presentó como un líquido ligeramente amarillo (p.eb. = 129-131°C/3 mm) que cristalizó durante la destilación para dar un sólido blanco en forma de agujas, p.f. = 37-38°C (hex.).

El alto rendimiento obtenido se debió a un estricto control tanto de la temperatura como del tiempo de reacción y en ninguna de las pruebas ensayadas se detectó el isómero proveniente de ataque a la posición 3 respecto al metilo ni la presencia de productos fenólicos derivados de una ruptura de los éteres metílicos presentes en la molécula.⁷¹

La isobutirofenona presenta en I.R. la absorción debida al grupo carbonilo conjugado con el anillo en 1670 cm^{-1} . En R.M.P. se distinguen dos singuletes en la región aromática, en δ 7.10 y 6.75 cada uno con integración para 1H, con lo que se confir-

ma la relación para entre ambos y se asegura la posición relativa del grupo isobutiroilo en C-4 respecto al metilo aromático. El grupo isobutiroilo presenta en 3.65 una señal múltiple proveniente del hidrógeno metínico alfa al carbonilo, con $J=6.6$ Hz debida a su interacción con el par de metilos vecinos, caracterizados a su vez por un doblete (6H) en 1.14 ppm con la misma constante de acoplamiento.

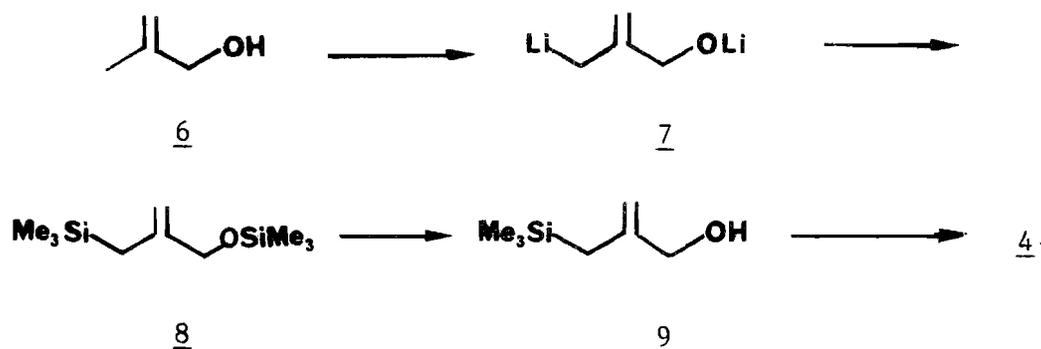
Una vez preparada la isobutirofenona 3, a continuación se estudió la introducción de la cadena adecuada que completara el número de carbonos necesarios para la formación ulterior del anillo de 5 miembros. Esta cadena debe reunir el requisito de contener una entidad nucleofílica potencial de tipo alilsilano en su término, de manera que promueva la reacción de ciclización deseada.

Según lo anterior, se tiene que disponer de un agente alquilante bifuncional que cuente tanto con un centro electrofílico como con uno nucleofílico y cuyas reactividades estén ajustadas de tal manera que no halla problemas por auto-destrucción.⁷²

El mesilato del 2-hidroximetil-3-aliltrimetilsilano (4)⁷³ cuenta con las características anteriores, esto es, se puede considerar como el equivalente dipolar 5, pues posee en la misma molécula al sintón de un carbanión alílico nucleofílico (el grupo trimetilsililo) y al sintón de un catión alílico electrofílico (el grupo mesiloxi).

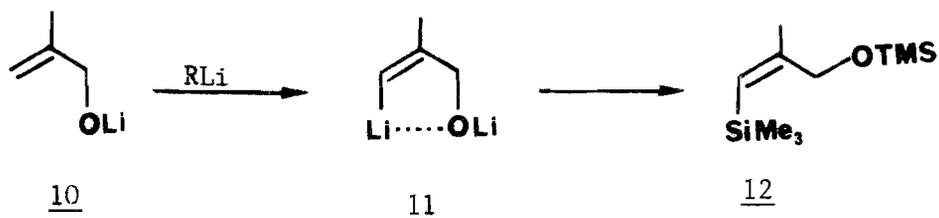


Para la síntesis de 4 nos basamos en el procedimiento descrito por Trost, quien fue el primero en introducir este tipo de agentes anillantes en síntesis orgánica.⁷⁴



Así pues, el método^{74e,75} consiste en una bis-sililación del dianión del alcohol metálico (7), para producir el (2-((trimetilsililoxi)metil)-3-alil) trimetilsilano (8). La hidrólisis quimoselectiva de 8 proporciona el (2-(hidroximetil)-3-alil) trimetilsilano (9), que por una mesilación simple conduce al derivado deseado 4.

El éxito de la primera etapa de la secuencia, esto es la formación del dianión del alcohol metálico, depende grandemente de las condiciones de reacción, siendo la variante crítica la polaridad del medio.^{74e} En disolventes como éter o hexano, se pueden generar cantidades sustanciales (15-50%) del vinilsilano 12. Aparentemente, en este medio relativamente no polar, el acomplejamiento del alcóxido 10 inicialmente formado con el agente litiante (n-BuLi) aumenta la acidez cinética del protón vinílico syn del grupo metileno, formándose así el dianión vinílico 11 en lugar del dianión alílico más



estable (termodinámico) 7. La solvatación del alcóxido de litio 10 con disolventes más polares suprime la activación interna y consecuentemente la cantidad del dianión no deseado 11. Sin embargo, al usar dimetoxietano (DME) o hexametilfosforamida (HMPA), los rendimientos del bis-silil derivado 8 son bastante bajos, debido a la descomposición de estos disolventes bajo las condiciones ensayadas.^{74 e} Después de cierta experimentación, Trost⁷⁵ encuentra que las condiciones óptimas consisten en reemplazar el hexano del n-BuLi, por una solución 1.4:2.2 (v/v) de THF: éter, utilizando adicionalmente dos equivalentes de N,N,N',N'-tetrametiletiléndiamina (TMEDA). De esta manera, una vez formado el dianión 7, el tratamiento con exceso de cloruro de trimetilsilano da lugar a 8 en rendimientos del 50-60%.

La hidrólisis quimoselectiva del grupo sililoxi de 8, se consiguió por tratamiento con H₂SO₄ 1N, en rendimientos del 88 al 90%.⁷⁶

Por último, el mesilato 4 se obtuvo al someter a 9 a las condiciones usuales de mesilación (CH₃SO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C). El rendimiento alcanzado en esta última operación fue práctica-

mente cuantitativo (99%).

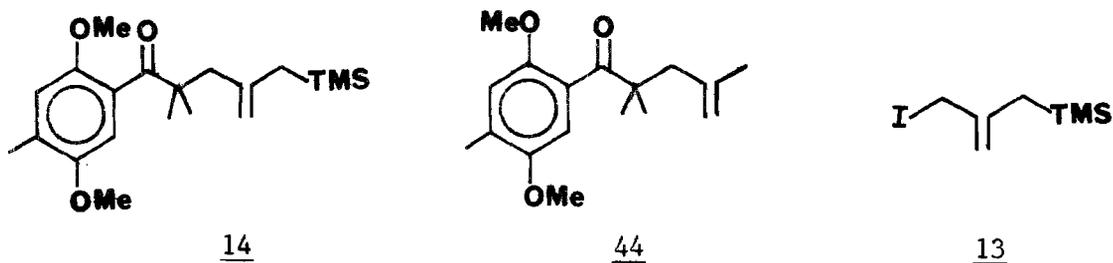
Tanto el éter 8, como el alcohol 9, se purificaron por destilación y su caracterización espectroscópica coincidió con los datos reportados por Trost.^{74e} En el caso del mesilato 4, se obtuvo con una gran pureza por lo que se usó directamente en las siguientes operaciones sintéticas. Dicho mesilato 4 presenta en I.R. absorciones en 1360 y 1175, así como en 1250 cm^{-1} , debidas al grupo metansulfonato y a la función trimetilsililo, respectivamente. En R.M.P. muestra en δ 4.99 y 4.80 dos multipletes, asignados a los protones vinílicos; en 4.51 se observa el metileno base del grupo mesilato como un singulete ancho, mientras que en 2.98 aparece la señal simple del metilo del mismo grupo. El metileno adyacente al trimetilsililo se observa en 1.56. A su vez, éste último grupo resuena a 0.031 ppm.

Una vez preparado el agente alquilante 4, se procedió a efectuar la reacción correspondiente de alquilación sobre la isobutirofenona 3.

Para ello, se tomaron en cuenta los reportes de Trost⁷³ sobre la alquilación de β -ceto sulfonas con el mesilato 4, quien emplea cantidades catalíticas de yoduro de sodio (formándose el yoduro correspondiente 13, *in situ*)⁷⁷ utilizando hidruro de sodio (NaH) como base en DME a 65°C. Por otro lado, Jackman describe la formación cuantitativa del enolato de sodio de la isobutirofenona, haciendo uso de la misma base en DME a reflujo.⁷⁸

De esta manera, primeramente se formó el enolato de sodio de la isobutirofenona 3, de acuerdo con Jackman y se sometió a las condiciones de alquilación reportadas por Trost. Desafortunadamente,

tunadamente, el compuesto deseado 14 se obtuvo en muy bajo rendimiento y junto con cantidades equiparables del derivado alquilado protodesililado 44.



Una variación en cuanto a la base (KH) condujo a los mismos resultados.

Aparentemente la naturaleza voluminosa del enolato tetrasustituido de 3 le resta poder nucleofílico como para tener un ataque rápido sobre el yoduro 13 (formado *in situ*), favoreciéndose, por lo tanto, la desililación de éste último.

Después de cierta experimentación, se observó que las condiciones óptimas para la obtención del producto alquilado 14, consistían en usar directamente el yoduro 13 sobre el enolato de litio de la isobutirofenona 3 (preparado con diisopropilamido de litio), en una mezcla de THF-HMPA 15:1.

El yoduro de 2-(trimetilsilil) metalilo (13)^{74d, 76, 79} se preparó a partir del mesilato 4 con NaI anhidro en acetona, en un 77% de rendimiento después de una rápida purificación por cromatografía. Este derivado es muy inestable y tiende a descomponerse al permanecer tiempos prolongados a temperaturas

arriba de -20°C . Por lo tanto, una vez preparado se usó inmediatamente.

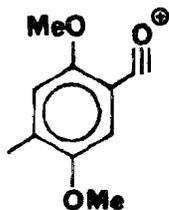
Es sabido que disolventes altamente ionizantes como la HMPA, al solvatar cationes metálicos a través de mecanismos de donación π , favorecen que los enolatos estén presentes en forma de pares iónicos separados por disolvente.³⁸ Dichas especies son altamente nucleofílicas, de tal manera que reaccionan con agentes alquilantes a velocidades muy rápidas. Sin embargo, los factores que tienden a aumentar la velocidad de alquilación de enolatos metálicos también incrementan el grado de O-alquilación. Por otro lado, la O-alquilación también se ve influenciada por la estructura del enolato, favoreciéndose cuando éste está altamente congestionado.³⁸

Por las consideraciones anteriores, se anticipó que la reacción de alquilación entre la isobutirofenona 3 y el yoduro 13, bajo las condiciones antes mencionadas, daría lugar a una mezcla de productos resultantes de C- y O-alquilación. Efectivamente, una vez efectuada la reacción, se aisló tanto el producto deseado de C- alquilación 14 como el de O-alquilación 15, en una relación de 2.8:1, respectivamente y en un rendimiento global del 70%. El primero de ellos se presentó como un sólido cristalino incoloro con p.f.= $60-62^{\circ}\text{C}$ (éter-hex), mientras que el segundo como un aceite ligeramente amarillo. Cabe hacer notar la estabilidad de 15, que a pesar de ser un éter de enol, permitió su aislamiento y purificación por cromatografía en capa preparativa en gel de sílice (c.c.p.).

Ambos derivados, 14 y 15, se caracterizaron por sus datos espectroscópicos. La cetona 14 muestra en I.R. bandas a 1681 y 1245 cm^{-1} , características del carbonilo conjugado con el anillo y del grupo trimetilsililo, respectivamente. En R.M.P.

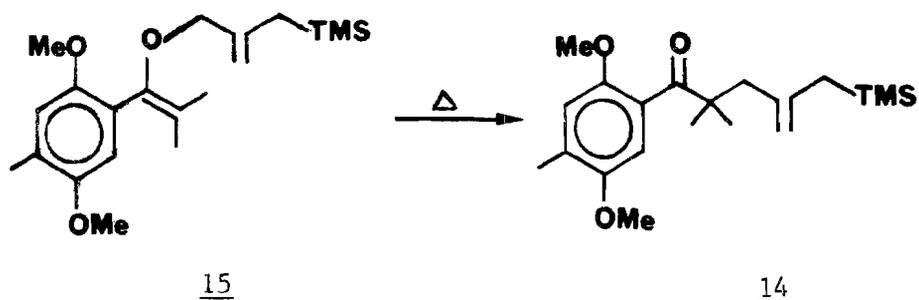
aparecen en δ 4.64 y 4.58 los dos multipletes debidos a los protones olefínicos, en 2.32 se distingue el metileno alílico vecino al gem-dimetilo, mientras que en 1.54 y también como singulete, se manifiesta el otro metileno alílico, base del grupo trimetilsililo. Este último se observa a 0.006 ppm.

El éter de enol 15 carece en I.R. de la vibración de alargamiento del grupo carbonilo, pero presenta en 1630 la correspondiente al doble enlace C=C tetrasustituído y en 1250 cm^{-1} la señal debida al grupo Si-CH₃. En R.M.P. muestra en δ 4.86 y 4.60 las señales múltiples de la olefina terminal, en 3.73 se aprecia un singulete, con integración para 8 hidrógenos, asignado al par de metoxilos aromáticos y al metileno alílico unido a oxígeno. Mientras que en la cetona 14 la señal de los protones del gem-dimetilo resuena en el campo esperado (1.20 ppm), la naturaleza alílica de los mismos en el éter de enol 15 los desplaza a 1.47 ppm. Por Espectrometría de Masas ambos derivados (14 y 15) no sólo mostraron el mismo ión molecular (M⁺, m/z 348), sino también el mismo pico base (m/z 179), representado por el ión oxonio 16:

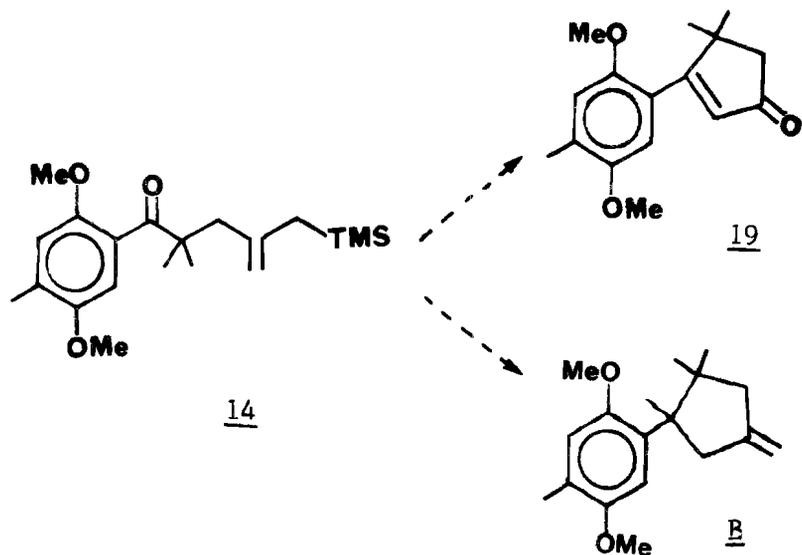


16

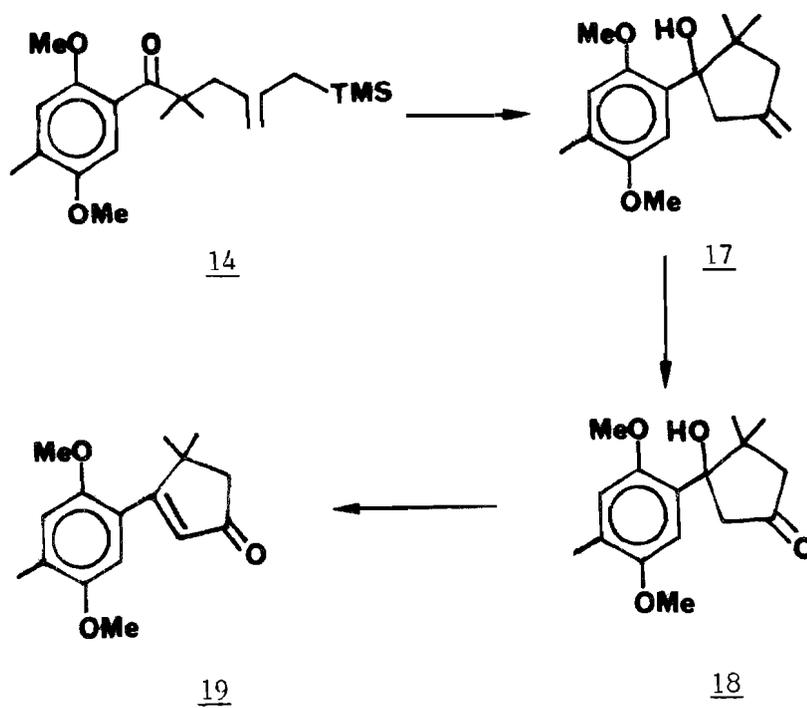
Al observar la naturaleza química del producto de O-alkilación 15, se distinguen las características de un éter alilvinílico, que mediante una transposición de Claisen debe generar el producto de C-alkilación correspondiente.^{73,80} De hecho, se logró efectuar esta transformación en un 89% de rendimiento al calentar a reflujo de xileno el derivado 15. De esta manera, el rendimiento neto de la reacción de C-alkilación fue del 68%. Aunque los datos espectroscópicos de 15 ya confirmaban su obtención con cierta seguridad, la transformación química aquí mencionada apoya plenamente la asignación estructural propuesta para dicho compuesto.



Como se mencionó anteriormente, esta última cetona constituye de hecho el intermediario común a las dos secuencias sintéticas propuestas que hacen uso de derivados β -alil sililados.



A continuación se ensayó primeramente la ruta a la ciclopentenona 19. Las transformaciones efectuadas se muestran en el Esquema V.



Esquema V. Preparación de la ciclopentenona 19 a partir de la cetona 14.

La alta nucleofilia asociada al doble enlace de un alilsilano se manifiesta cuando hay electrofilos reactivos presentes o bien cuando se desenmascara el carbanión alílico al hacer reaccionar el grupo sililo alílico con especies que tengan afinidad extrema por el átomo de silicio, como el ión fluoruro.^{64,81}

En base a la segunda alternativa, la cetona 14 se sometió a una reacción de ciclización inducida por iones fluoruro ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, 60-70°C)^{73,74d,82} para dar lugar al 3-exometilenciclopentanol 17, ocurriendo dicha reacción a través del anión intermediario A propuesto en el análisis antitético (Esquema II). El alcohol 17 se presentó en un 82% de rendimiento en forma de sólido cristalino blanco con p.f. 59-60°C.

Su caracterización se basó en los siguientes datos espectroscópicos: En I.R. presenta a 3514 cm^{-1} la vibración de alargamiento del grupo OH terciario y ya no se aprecia la banda del grupo trimetilsililo. En R.M.P. se distingue en δ 5.15 una señal ancha intercambiable con agua deuterada, debida al protón hidroxílico y en 4.94 un multiplete que integra para dos hidrógenos asignado al metileno exocíclico. Centrados en 2.96 y 2.35, se observan dos sistemas AB atribuidos a los metileno alílicos α al carbono bencílico ($J= 17.5$ Hz) y α al gem-dimetilo ($J= 16$ Hz), respectivamente. Cada una de las ramas de ambos sistemas AB presenta una pequeña multiplicidad que se simplifica al irradiar los protones olefínicos pero que no desaparece completamente. Con esto se manifiesta no sólo su interacción alílica con éstos últimos, sino también un acoplamiento a larga distancia entre ellos mismos. Por otro lado, las señales para el dimetilo geminal, que en el precursor abierto se observaban en forma equivalente como un solo singulete en 1.20, ahora se diferencian como dos señales

simples bien separadas en 1.08 y 0.74 ppm. Mediante un análisis de modelos moleculares respectivos, se aprecia como uno de ellos, el cis al arilo, cae en el cono de protección de este grupo y por lo tanto estaría representado por la señal a campo más alto (0.74). El otro, al resonar al valor normal esperado, no se ve aparentemente afectado.

Como subproducto de la reacción de ciclización anterior, se logró aislar en 13% de rendimiento la cetona protodesililada 44 y por facilidad descriptiva sus constantes físicas se proporcionarán más adelante.

Para la construcción de la enona 19 deseada se tenía que oxidar la olefina exocíclica de 17 al carbonilo correspondiente, seguido de una deshidratación de la β -hidroxicetona resultante.

Para la primera operación se sometió la olefina-alcohol 17 a las condiciones de oxidación degradativa de tipo Lemieux,⁸³ que hacen uso del sistema oxidante $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$ a pH~7.7, en una mezcla de dioxano-agua. Debido al pH ligeramente alcalino el producto resultante consistió de una mezcla de la β -hidroxicetona 18 y de la enona 19, con un gran predominio de la primera. Puesto que el pH se controla por la adición de K_2CO_3 , se pensó que un medio francamente alcalino, (pH~8-9) favorecería directamente la formación de la enona 19 como único producto. Sin embargo, en este caso también se obtuvo una mezcla de productos cuyo análisis indicó una mayor relación de 18 que de 19. Por lo tanto, ésta se usó directamente en la siguiente reacción de deshidratación sin previa purificación.

Una muestra analítica de 18, ofreció los siguientes datos.

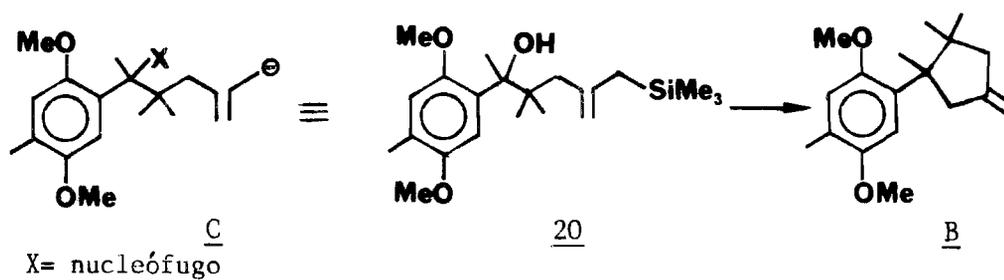
En I.R. presenta en 3490 la absorción debida al grupo hidroxilo y en 1740 cm^{-1} la del carbonilo correspondiente a una cetona cíclica de 5 miembros. En R.M.P. ya no se observan las señales características de los protones olefínicos, en tanto que en δ 5.00 permanece el singulete ancho del hidroxilo terciario. El par de metilenos adyacentes al grupo carbonilo resuenan nuevamente en forma de dos sistemas AB centrados en 2.91 y 2.36 con constantes de acoplamiento de 17.5 y 18 Hz, respectivamente. Los metilos del grupo gem ahora se hayan desplazados ligeramente a campo más bajo respecto al precursor olefínico 17, específicamente en 1.18 y 0.86 ppm.

La reacción de deshidratación (crotonización) antes mencionada se practicó sobre el cetol 18 bajo las condiciones usuales (MeONa cat./MeOH, temperatura ambiente), para dar lugar finalmente a la ciclopentenona 19 en un rendimiento global del 70% a partir del alcohol-olefina 17. La enona 19 se presentó en forma de un sólido blanco cristalino con p.f. = $81-83^{\circ}\text{C}$ (éter-hex), con las siguientes características espectroscópicas: En I.R. la absorción del carbonilo, ahora conjugado, se manifiesta en 1714, mientras que en 1689 aparece una resonancia de Fermi correspondiente a la vibración de deformación del hidrógeno vinílico, localizada en 861 cm^{-1} . En R.M.P. se distingue en δ 6.01 el singulete debido al protón olefínico y en 2.25 se aprecia otra señal simple, la del metileno α a la cetona (originalmente en forma de sistema AB). Igualmente, los protones del gem-dimetilo ahora resuenan como una señal sencilla en 1.29 ppm. En espectrometría de masas el ión molecular (m/z 260) se presenta como el pico base, mientras que el espectro de U.V. indica tres máximos de absorción en $\lambda_{\text{máx}}$ 223 ($\epsilon = 18,638$), 287 ($\epsilon = 4784$) y 335 nm ($\epsilon = 2121$).

Una vez lograda la síntesis deseada de la ciclopentenona 19 a

partir de derivados alilsilanos, se continuó el estudio de la otra alternativa sintética antes mencionada que emplea el mismo tipo de intermediarios.

Esta nueva secuencia consiste en elaborar el compuesto 20, sintón representativo de C y someterlo a una reacción de ciclización adecuada que conduzca al derivado B, el cual posee el esqueleto completo de la Lagopodina A con los dos centros cuaternarios ya presentes.



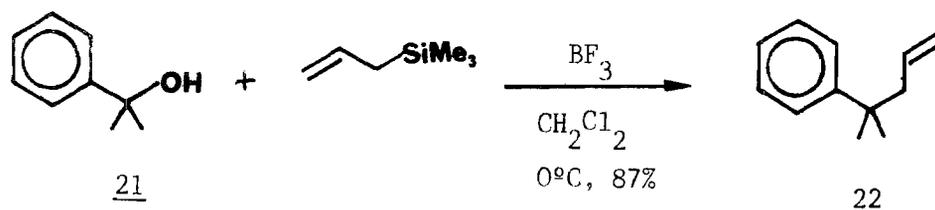
Para la síntesis del carbinol 20, basta adicionar sobre el carbonilo de la alilsilil-cetona 14 el derivado organometálico correspondiente. Esto se consiguió al hacer reaccionar a 14 con aproximadamente 7 equivalentes de bromuro de metil magnesio (MeMgBr) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El exceso de MeMgBr requerido deja ver la congestión estérica que rodea al carbonilo reaccionante. Después de su purificación por cromatografía, 20 se obtuvo en un 85% de rendimiento como un aceite incoloro.

En I.R. ya no se observa la absorción carbonílica del precursor 14 y en cambio se distingue en 3515 la correspondiente al hidroxilo terciario (no asociado); en 1245 cm^{-1} permanece la

vibración de alargamiento del grupo Si-CH₃. En R.M.P. muestra en δ 1.56 una señal simple que integra para los tres hidrógenos del metilo recién introducido, así como otro singulete (9H) en -0.02 ppm debido al grupo trimetilsililo .

Para efectuar la reacción de ciclización sobre 20, se contaba con varios antecedentes de acoplamiento de alilsilanos con sistemas bencílicos activados en presencia de ácidos de Lewis.

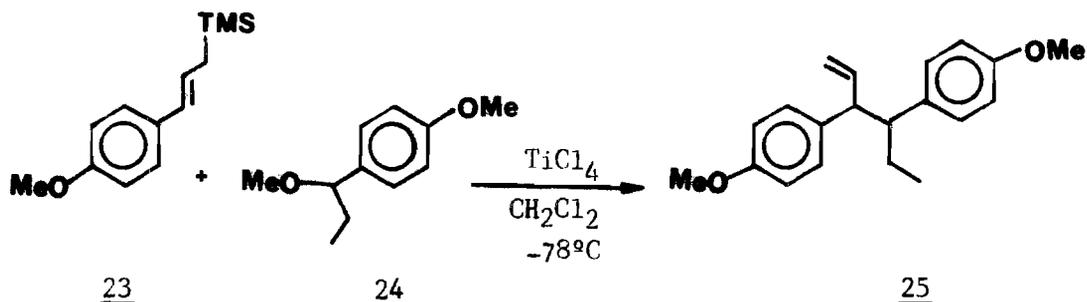
Así, por ejemplo Cella⁸⁴ reporta como los aril- y alilsilanos reaccionan en medio ácido (BF₃/CH₂Cl₂) con carbinoles fácilmente ionizables para dar lugar a los productos resultantes de la transferencia de un grupo alilo o arilo del silicio al ión carbonio generado en el proceso de ionización. Esta transformación de hecho constituye una alilación (o arilación) reductiva del carbinol:



El éxito de esta reacción depende de la estabilidad del ión carbonio generado, de su propensión a oligomerizarse y de la reactividad del silano empleado.

Por otro lado, Katzenellenbogen⁸⁵ en la síntesis de derivados de tipo del hexestrol, efectúa una reacción de acoplamiento entre el alilsilano 23 y el metoxilo bencílico 24, en presen-

cia de tetracloruro de titanio (TiCl_4) para dar lugar a 25 con un rendimiento aceptable del 76%.



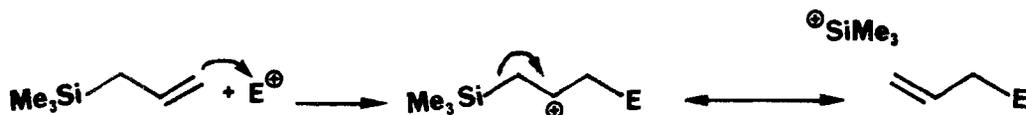
Aunque los trabajos anteriores no incluyen casos de ciclización como el presente, es conocido que ciertas reacciones utilizadas en la formación intermolecular de ligaduras C-C, pueden también aplicarse con éxito a las de tipo intramolecular con el objeto de preparar anillos de 5 ó 6 miembros. Además, nótese la gran semejanza estructural entre el tipo de sustratos ensayados por Cella o por Katzenellenbogen, como 21 y 24 con nuestro alcohol terciario 20.

Según lo anterior, se intentó la reacción de acoplamiento intramolecular sobre 20, en presencia de BF_3 y de TiCl_4 . De gran interés fue el observar que en ambos casos no se detectó el derivado deseado B y que más bien los productos principales consistieron de especies de naturaleza tetrahidrofuránica (ver Esquema VI).

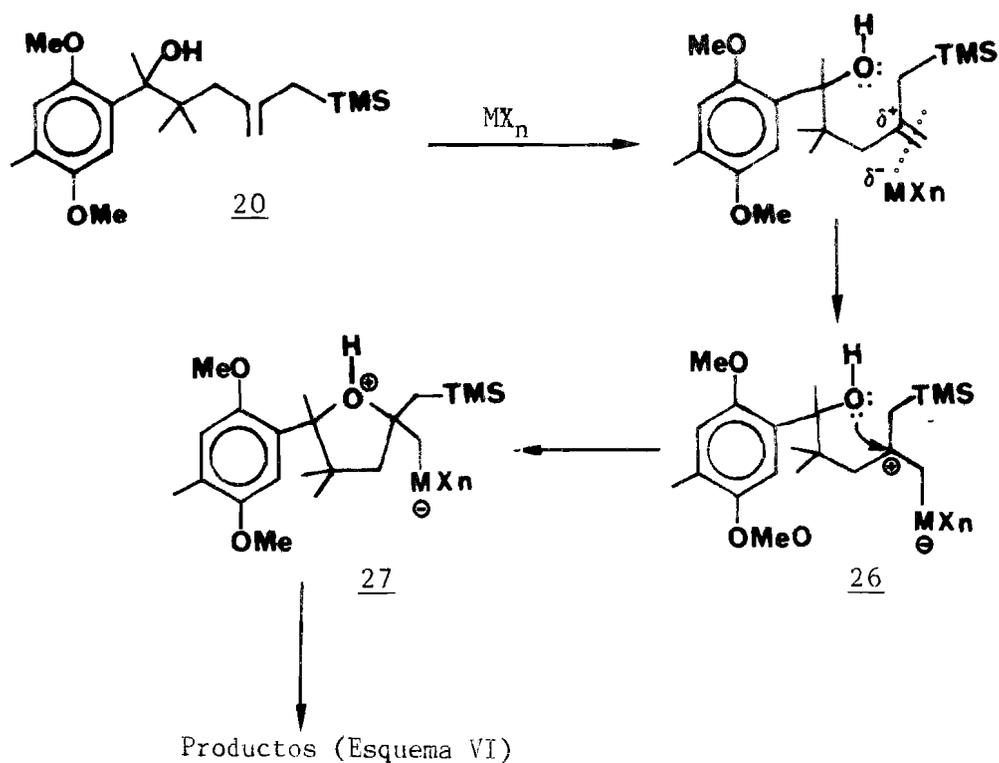
Para explicar el resultado obtenido, se efectuó un análisis de los modelos moleculares de 20. Se encontró que alrededor de la función carbinol terciario existe un ambiente estérico altamente congestionado, lo que impide un acercamiento efectivo

del ácido de Lewis y en consecuencia esto retarda e incluso inhibe la ionización esperada del hidroxilo bencílico. Al mismo tiempo, se observa una mejor accesibilidad (por parte de cualquier electrófilo) hacia el grupo alilsilano del mismo derivado 20.

Por otro lado, los estudios mecanísticos realizados por Eaborn y Traylor,⁸⁶ revelan como la reacción entre reactivos funcionalizados organometálicos del grupo IV A (Si, Sn) de tipo alilsilanos y una variedad de electrófilos procede por pasos, sin implicar la ruptura directa del enlace C-M (v.g., C-Si) y que el intermediario clave es una especie β -sililcarbocatiónica, la cual se estabiliza por la misma unión C-Si a través de un mecanismo de conjugación σ - π (hiperconjugación):

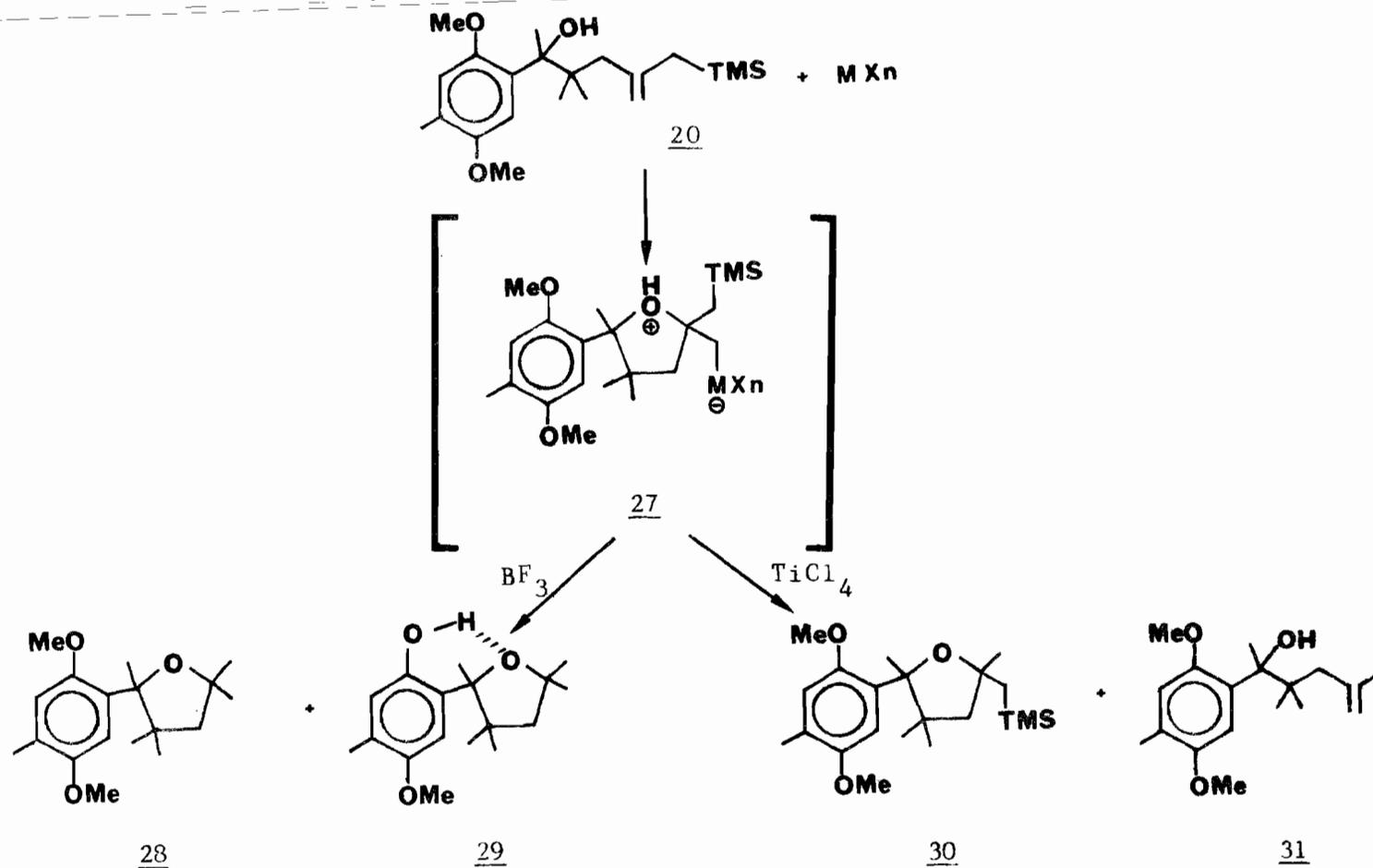


En base a lo anterior y para el caso específico del carbinol 20, proponemos que primeramente se presenta la interacción mencionada entre el ácido de Lewis y el alilsilano terminal, para generar el ión carbonio estabilizado 26. Esta especie, una vez formada y antes de sufrir una eliminación (espontánea),⁸¹ es rápidamente interceptada en forma intramolecular por el grupo alcohólico para así dar lugar al intermediario común 27, como se muestra a continuación:



Si se observa detenidamente lo anterior, el curso de esta reacción se ha invertido respecto al reportado por Cella:⁸⁴ en nuestro caso es el carbinol el agente nucleofílico y el β -sililcarbocación proveniente del alilsilano la especie electrofílica correspondiente. De esta manera el intermediario propuesto **27** ayuda a explicar la naturaleza de los productos finales observados en cada caso (Esquema VI).

Así, del primer tratamiento de **20** con trifloruro de boro gaseoso en diclorometano a 0°C , se aisló el tetrahydrofurano **28**



Esquema VI. Productos resultantes del tratamiento del carbinol 20 con diferentes Acidos de Lewis

en 66% de rendimiento. Su estructura se confirmó con los siguientes datos espectroscópicos. En I.R. no presenta la absorción debida al grupo hidroxilo del precursor 20 y en cambio en 1089 cm^{-1} se aprecia la señal debida a la vibración C-O-C. En R.M.P. se distingue un sistema AB centrado en δ 1.98 con $J=14\text{ Hz}$, asignado al metileno del anillo tetrahydrofuránico. Además de las señales simples de los dos metoxilos (3.80 y 3.72) y de los metilos aromáticos (2.20) y bencílico (1.58), se observa en 1.40 un singulete que integra para los 6 protones del gem-dimetilo vecino al oxígeno, mientras que el grupo análogo en C-3 se manifiesta como dos singuletes en 1.28 (del metilo anti al anillo aromático) y en 0.75 ppm (del metilo syn al anillo aromático). En espectrometría de masas se observa el ión molecular esperado (m/z 292) el cual presenta una abundancia relativa de 13.5%. Los estudios de ^{13}C -RMN (Tabla II), basados en modelos de tetrahydrofuranos sustituidos, igualmente confirman la estructura asignada a 28.⁸⁷

También por modelos moleculares se aprecia que una vez formado el tetrahydrofurano 28, la accesibilidad del trifloruro de boro hacia el oxígeno heterocíclico se ve incrementada debido a la posibilidad de formación de un complejo bidentado con el metoxilo aromático en posición orto. Una confirmación a esta observación lo constituye el otro producto aislado de la reacción, el tetrahydrofurano monodesmetilado 29, resultante de la ruptura quimoselectiva por parte del BF_3 del éter metílico antes mencionado.

El compuesto 29 presenta en I.R. la vibración del fenol altamente asociado en 3260 cm^{-1} . El protón correspondiente en R.M.P. aparece a campo extremadamente bajo en δ 9.93, mientras que sólo se aprecia un metoxilo aromático en 3.72. La estructura quelatada de 29 hace ver ahora los protones del gem-dime-

tilo vecinos al oxígeno como dos singuletes diferentes en 1.47 y 1.42 ppm (en 28 dichos hidrógenos resonaban como una sola señal simple (6H) en 1.40 ppm).

Por otro lado, en el tratamiento del alcohol 20 con 1 equivalente de TiCl_4 a -78°C y durante 15 minutos,⁸⁵ del intermediario propuesto 27 se formó el tetrahidrofurano sililado 30 en un 49% de rendimiento, el cual se presentó como un sólido cristalino blanco con p.f. = $80-81^\circ\text{C}$. El compuesto 30 presenta en I.R. la absorción debida a la funcionalidad Si- CH_3 en 1248 cm^{-1} . En E.M. se observa el ión molecular esperado, m/z 364, con una abundancia relativa del 18.3% y el pico base lo constituye el mismo grupo trimetilsilicio. Los datos de R.M.P. que confirman la estructura de 30 se presentan en la Tabla I.

Asimismo, se lograron aislar como subproductos de esta reacción el tetrahidrofurano desililado 28 en un 8% y al alcohol proto-desililado 31 en un 22% de rendimiento.

La caracterización de 31 se basó en sus datos espectroscópicos, que se asemejan en alto grado a los correspondientes del alcohol sililado 20. En I.R. se observa la absorción del carbinol en 3509 cm^{-1} y en R.M.P. se aprecia ahora en $\delta\ 1.75$ un singulete que integra para los tres hidrógenos del metilo vinílico y que reemplaza la señal simple del metileno base del trimetilsilicio de 20, originalmente en 1.52 ppm.

A diferencia del tratamiento con BF_3 , en el caso de TiCl_4 la reacción produce predominantemente el tetrahidrofurano sililado 30, en lugar del análogo no-sililado 28, en parte debido a las condiciones de reacción utilizadas. En el primer caso se trabajó con un exceso de ácido de Lewis y a 0°C , mientras que en este último caso se empleó sólo un equivalente de TiCl_4 y la temperatura fue de -78°C .

Es sabido que compuestos altamente sensibles al TiCl_4 pueden reaccionar más eficientemente si se adiciona una cierta cantidad de tetraisopropóxido de titanio, $\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$, al medio de reacción.⁸⁸

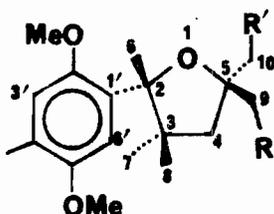
En base a lo anterior, se pensó que el sistema menos reactivo, TiCl_4 - $\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$ podría cambiar el curso regioquímico de la ciclización de 20 para formar el derivado deseado B, pues una disminución en la velocidad relativa de formación del ión carbono β -silílico (vg., a partir de la olefina) daría tiempo a la formación del carbocatión bencílico requerido.

Cuando el carbinol 20 se hizo reaccionar con una mezcla 1:1 de TiCl_4 - $\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$ en diclorometano anhidro de -78 a -50°C , durante 2.5 horas, se aisló en 49% de rendimiento, junto con el tetrahydrofurano sililado 30 (14%) y el alcohol protodesililado 31 (20%), un compuesto menos polar, homogéneo en cromatografía en capa preparativa.

Dicho compuesto, 32, se presentó también como un sólido cristalino blanco con p.f. = 32 - 33°C . Sus datos espectroscópicos guardan una gran analogía con el tetrahydrofurano sililado 30. En I.R. mantiene en 1248 cm^{-1} la vibración de alargamiento Si- CH_3 y en E.M. muestra el ión molecular en m/z 364 y un patrón de fragmentación idéntico al de 30. En R.M.P. el único cambio notorio lo constituye la señal del metileno base del trimetilsilicio: mientras que en el derivado 30 éste aparece como un singulete (2H) en δ 1.31, en 32 dichos protones se localizan en 1.27 ppm, colapsados con la señal simple correspondiente a uno de los metilos del grupo gem-dimetilo y que por lo tanto integra para 5 hidrógenos (ver Tabla I).

Una inspección cuidadosa de la estructura del tetrahydrofurano

TABLA I. ESPECTROS COMPARATIVOS DE ^1H -RMN DE LOS
TETRAHIDROFURANOS SILILADOS 30 Y 32

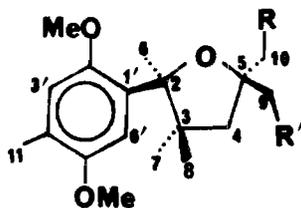


Desplazamiento Químico, ^a (δ) ppm	Multiplicidad ^b	Integración	Asignación	
<u>30</u> (R=H, R'=TMS)	<u>32</u> (R=TMS, R'=H)	<u>30</u>	<u>32</u>	
1.99 (d, J=13 Hz)	1.99 (d, J=13 Hz)	2H	2H	H ₄
1.55 (s)	1.53 (s)	3H	3H	H ₆
0.75 (s)	0.75 (s)	3H	3H	H ₇
1.27 (s)	1.27 (s)	3H	5H	H ₈
1.43 (s)	1.27 (s)	3H		H ₉
1.31 (s)	1.40 (s)	2H	3H	H ₁₀
2.20 (s)	2.19 (s)	3H	3H	Ar-Me
3.79 (s)	3.78 (s)	3H	3H	OMe
3.71 (s)	3.70 (s)	3H	3H	OMe
6.60 (s)	6.59 (s)	1H	1H	H _{3'}
7.40 (s)	7.42 (s)	1H	1H	H _{6'}
0.075 (s)	0.075 (s)	9H	9H	Si-Me ₃

(a) Todos los valores están referidos al tetrametilsilano.

(b) s=singulete, d=doblete.

TABLA II. ESPECTROS COMPARATIVOS DE ^{13}C -RMN DE LOS
TETRAHIDROFURANOS 28, 30 Y 32



Desplazamiento Químico ^a /Multiplicidad ^b			Asignación
<u>28</u> (R=R'=H)	<u>30</u> (R=H, R'=TMS)	<u>32</u> (R=TMS, R'=H)	
-	0.56 (c)	0.60 (c)	Si(CH ₃) ₃
15.85 (c)	15.87 (c)	15.84 (c)	C ₁₁
26.06 (c)	26.00 (c)	26.24 (c)	C ₇
25.44 (c)	25.58 (c)	25.79 (c)	C ₈
28.39 (c)	28.49 (c)	28.30 (c)	C ₆
30.73 (c)	34.69 (t)	30.93 (c)	C ₉
33.12 (c)	33.64 (c)	37.44 (t)	C ₁₀
46.06 (s)	46.16 (s)	45.89 (s)	C ₃
55.16 (c)	55.06 (c)	55.11 (c)	OCH ₃
56.04 (c)	56.23 (c)	55.91 (c)	OCH ₃
56.15 (t)	56.93 (t)	58.54 (t)	C ₄
77.28 (s)	79.88 (s)	80.05 (s)	C ₅
89.66 (s)	89.07 (s)	89.13 (s)	C ₂
111.73 (d)	112.09 (d)	111.61 (d)	C _{6'}
114.06 (d)	113.94 (d)	113.91 (d)	C _{3'}
124.88 (s)	124.85 (s)	124.67 (s)	C _{4'}
133.37 (s)	133.56 (s)	133.77 (s)	C _{1'}
149.87 (s)	149.78 (s)	149.79 (s)	C _{2'}
151.53 (s)	151.48 (s)	151.42 (s)	C _{5'}

(a) Todos los valores están referidos al tetrametilsilano.

(b) s=singulete, d=doblete, t=tripleto, c=cuarteto.

30.93, casi equiparable al de 30.73 del mismo metilo de 28 y el metileno base del trimetilsilano resuena como un triplete en 37.44. Por otro lado, para el isómero cis-(30) el metilo C-10 (anti al anillo aromático) se observa como un cuarteto en 33.64 (vs. 33.12 en 28), mientras que la compresión estérica debida a una interacción gauche hace que ahora el metileno base del TMS (syn al anillo aromático) se manifieste a campo más alto (34.69 ppm) respecto a su isómero 32.

Una posible explicación sobre la formación de dichos isómeros 30 y 32 puede encontrarse al analizar las condiciones de reacción ensayadas para cada uno de ellos. El uso de un ácido de Lewis muy reactivo (TiCl_4), baja temperatura (-78) y un tiempo corto de reacción (15 min), para el caso del isómero cis-(30), refleja condiciones de tipo cinético, mientras que, un sistema "activador" menos reactivo como $\text{TiCl}_4\text{-Ti(O-i-Pr)}_4$, mayor temperatura (-78° a -50°C) y tiempos de reacción más largos (2.5 h) propone condiciones termodinámicas para el caso del isómero más estable, el trans-(32).

Como era de esperarse el tratamiento del alcohol 20 exclusivamente con tetraisopropóxido de titanio (un ácido de Lewis extremadamente débil), conduce a la recuperación íntegra de la materia prima, aún bajo condiciones forzadas de reacción como lo es a la temperatura de reflujo del disolvente (diclorometano).

Con el objeto de determinar si el tetrahydrofurano cis podría ser el precursor del isómero trans, se sometió el primero a las condiciones de reacción utilizadas para la formación de este último ($\text{TiCl}_4\text{-Ti(O-i-Pr)}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78 \rightarrow 0°C). Sólo se consiguió recuperar materia prima en un 49% de rendimiento y aislar el alcohol protodesililado 31 en 29.5% de rendimiento. Este

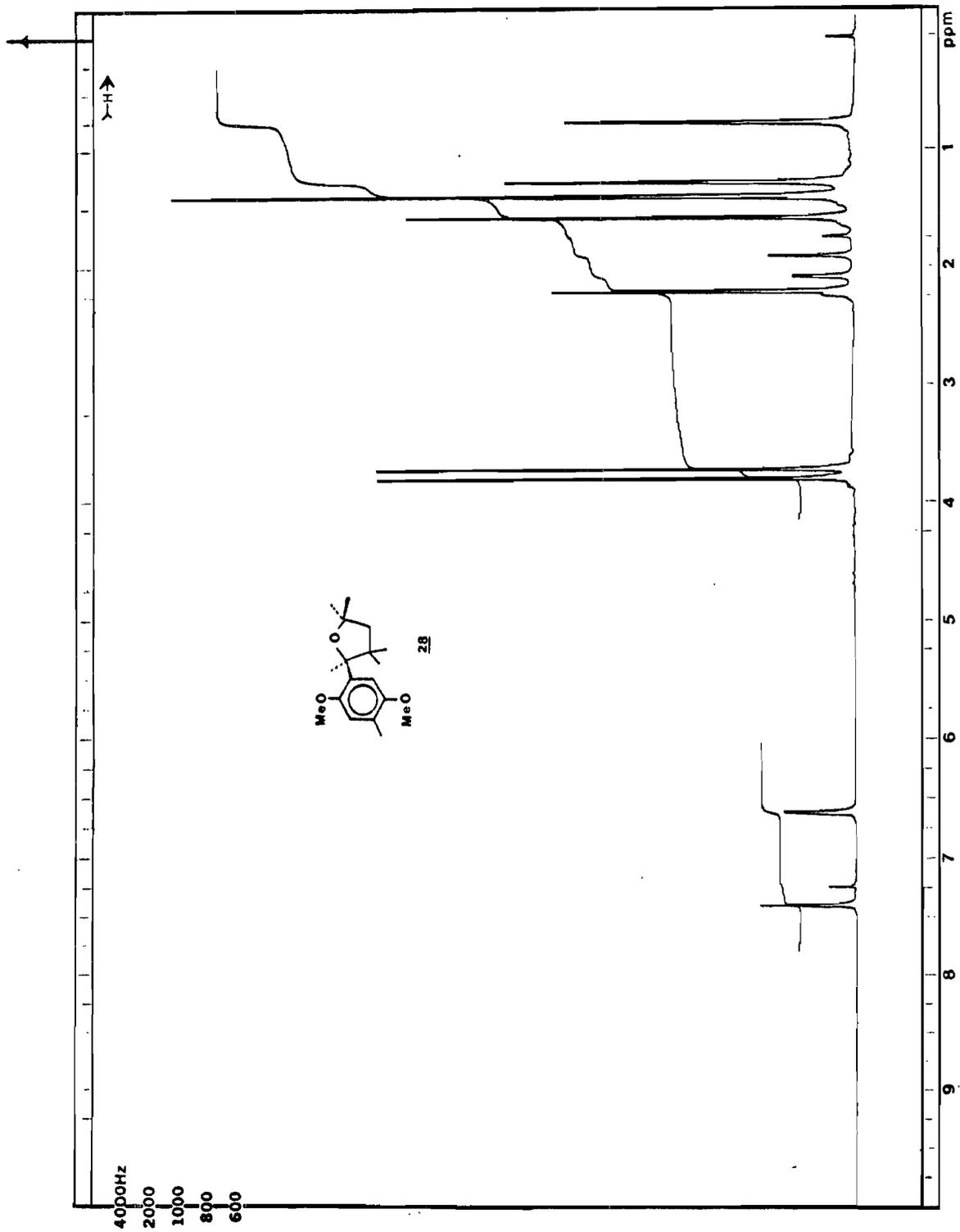


Figura 1a. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del Tetrahidrofurano **28**.

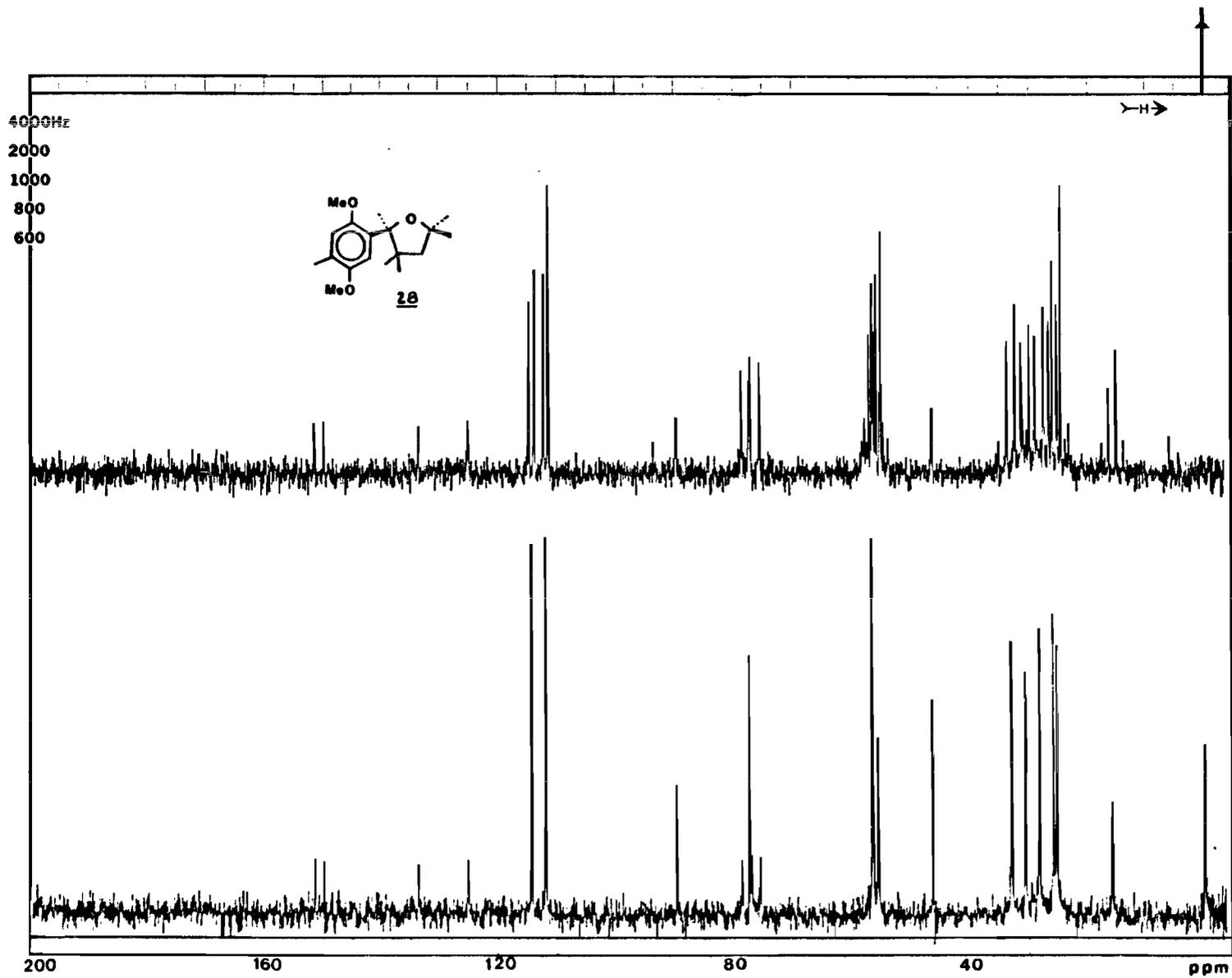


Figura 1b. Espectro de ^{13}C -RMN del Tetrahidrofurano **28**.

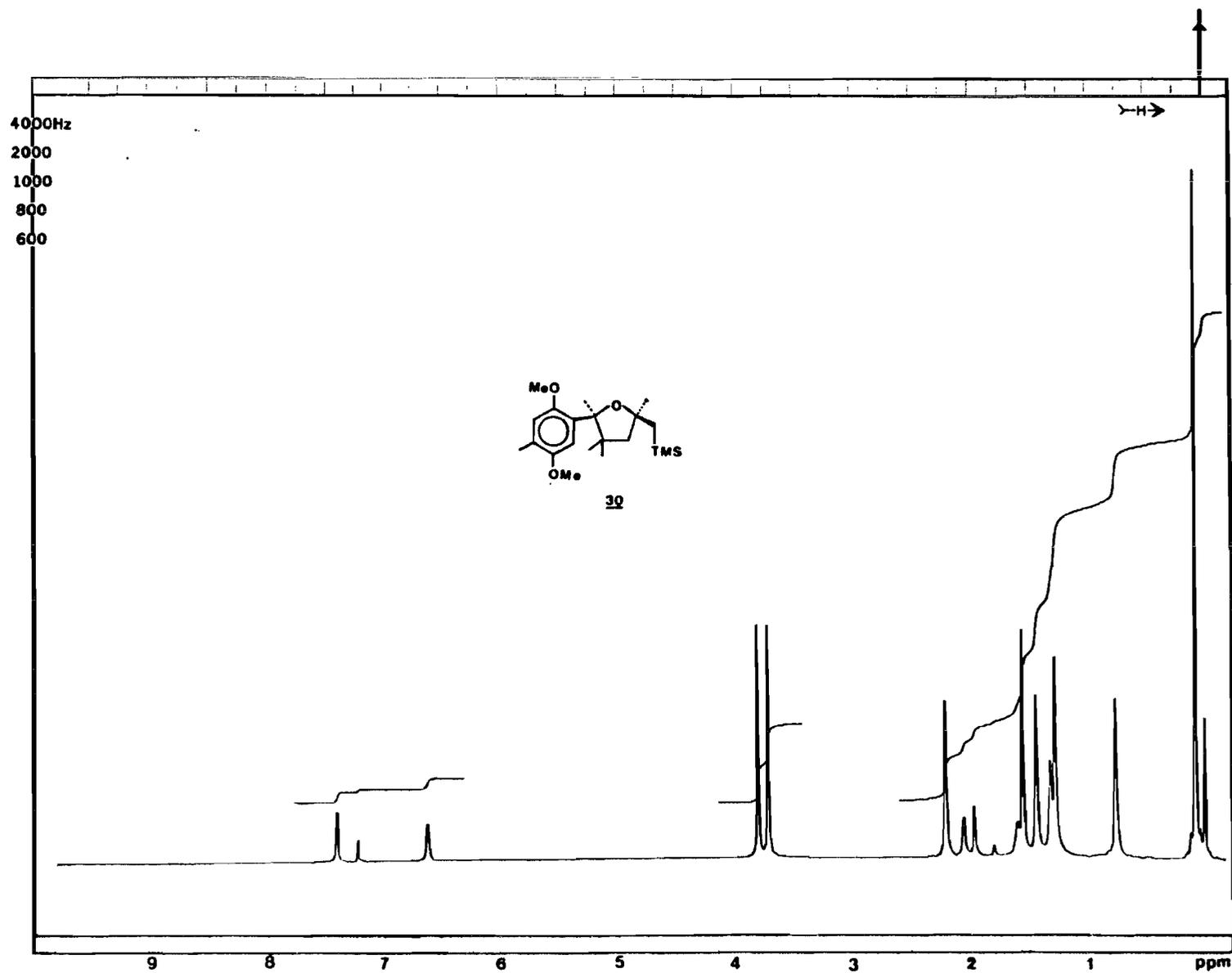


Figura 2a. Espectro de ^1H -RMN del Tetrahidrofurano 30

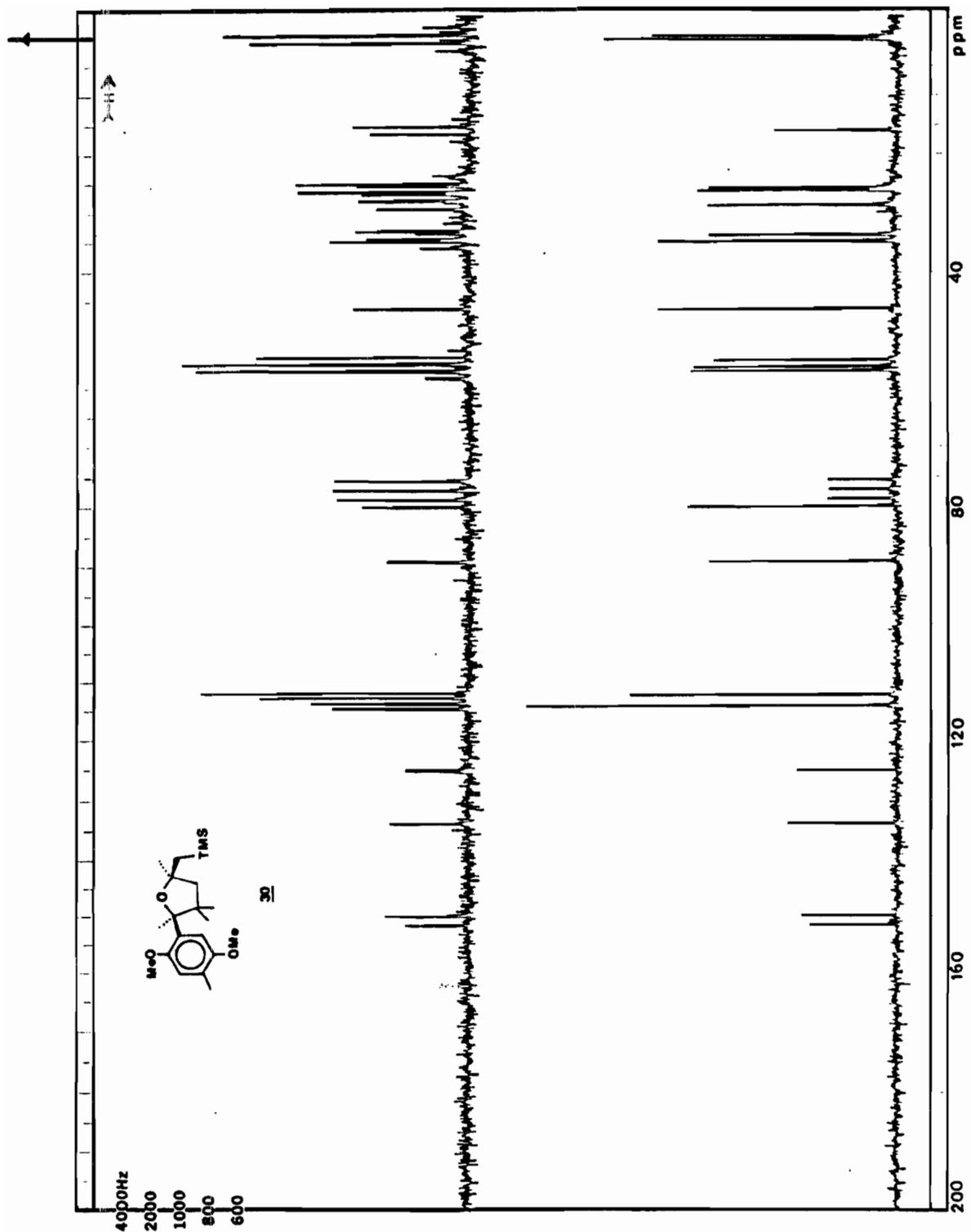


Figura 2b. Espectro de ^{13}C -RMN del Tetrahidrofurano 30

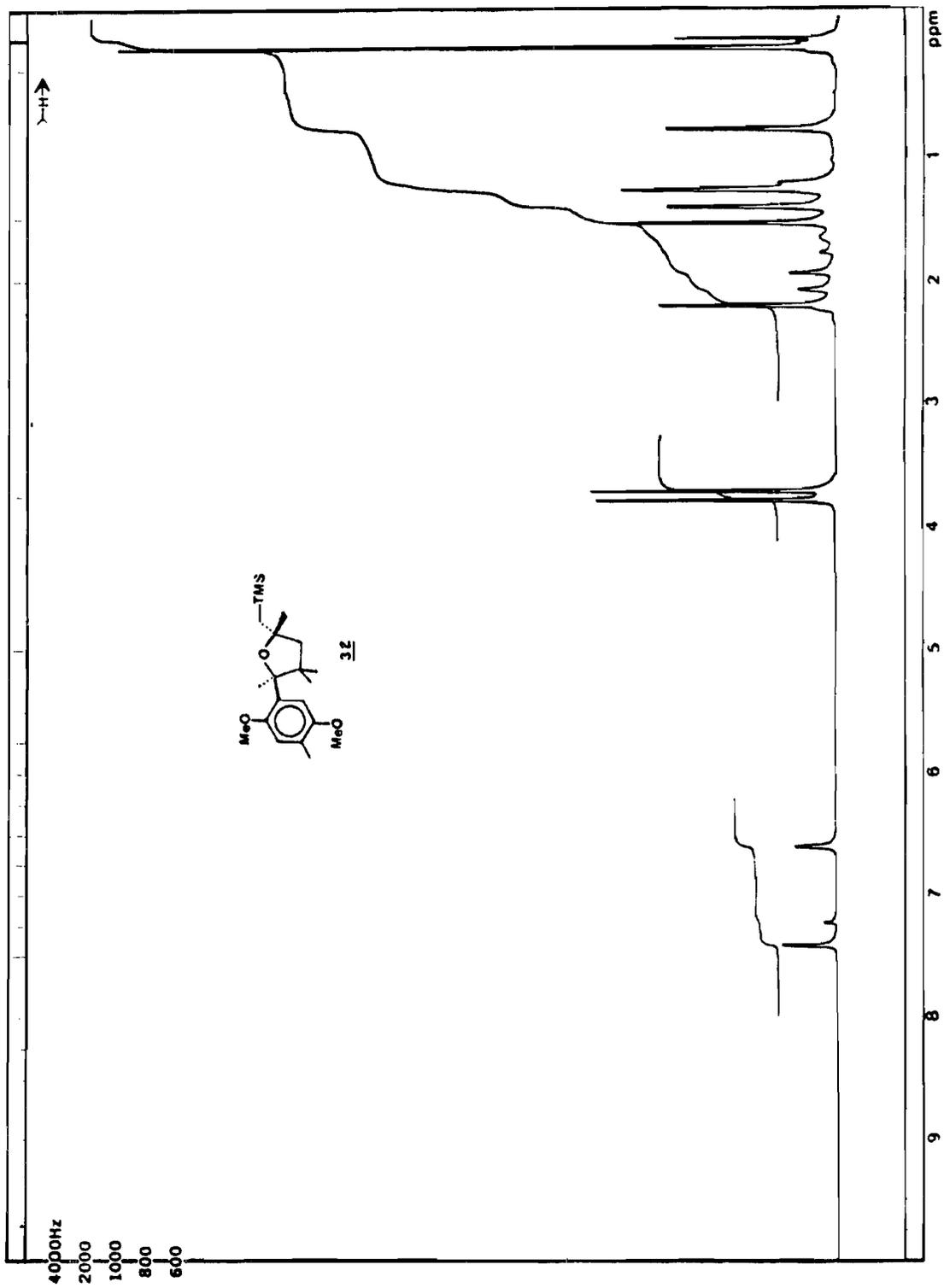


Figura 3a. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ del Tetrahidrofurano 32.

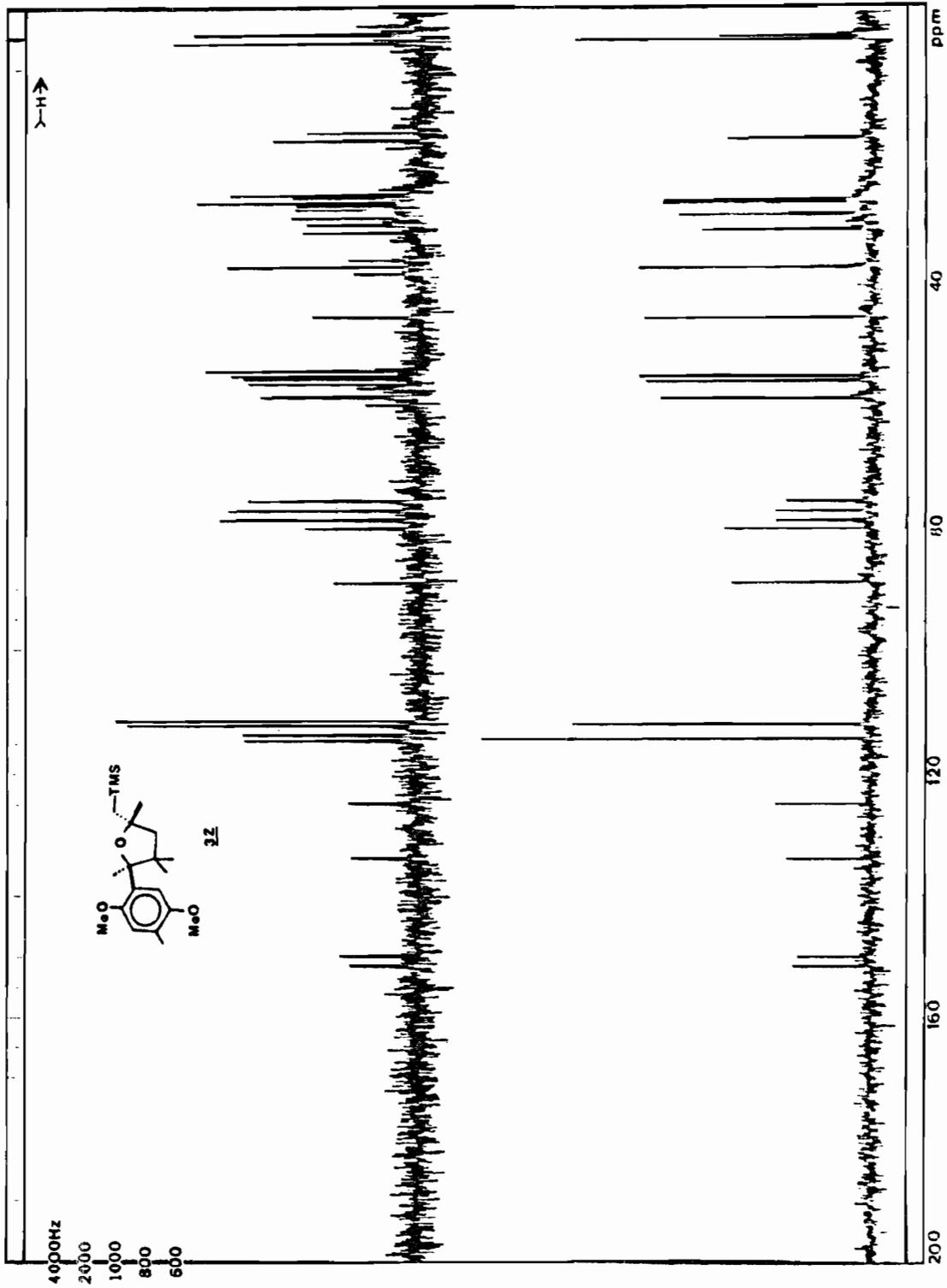
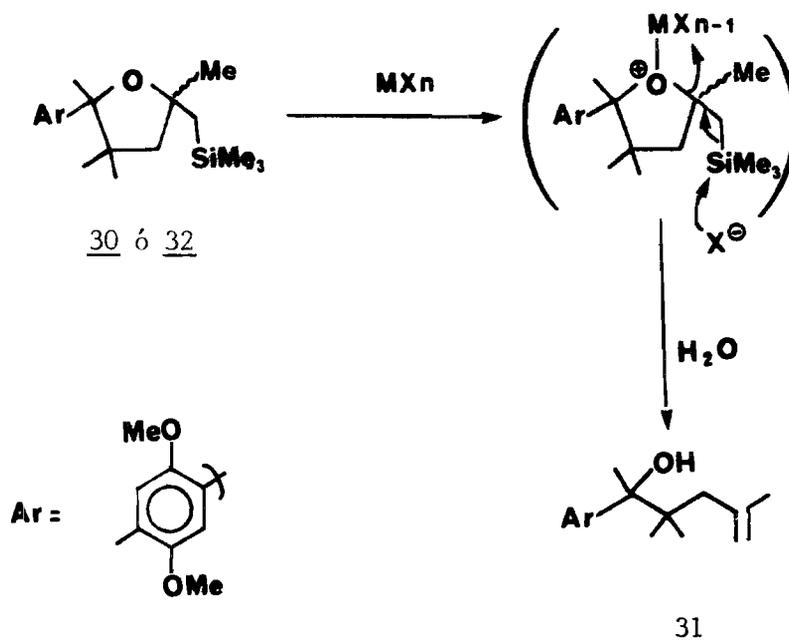


Figura 3b. Espectro de ^{13}C -RMN del Tetrahidrofurano 32.

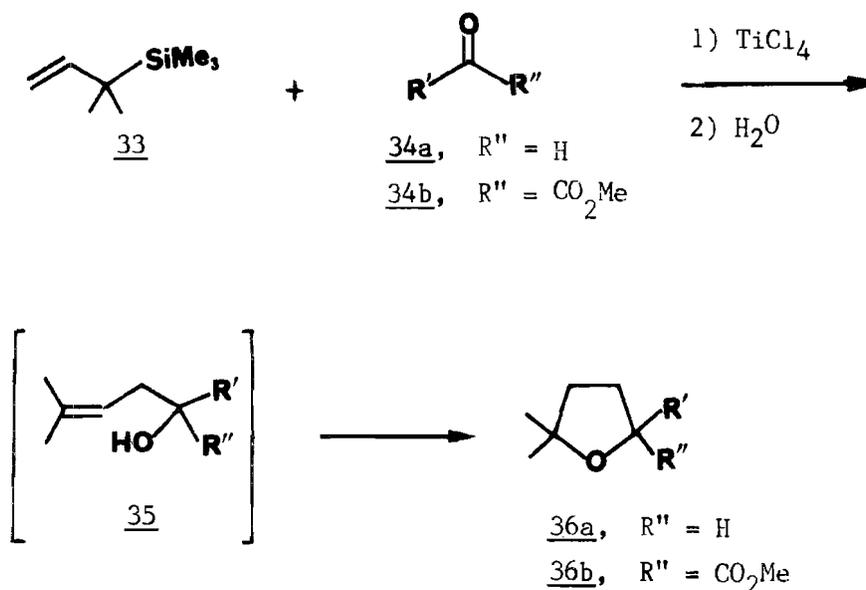
resultado, además de indicar una formación irreversible de cada isómero, hace pensar que el derivado abierto 31 proviene del tetrahidrofurano sililado (30 ó 32) más que del carbinol 20, de acuerdo a lo postulado a continuación:



El tratamiento del alcohol 20 con otros ácidos de Lewis, como tetracloruro de estaño,⁸⁹ condujo nuevamente a las especies tetrahidrofuránicas como 28 (27%) y al alcohol desililado 31 (20%). Asimismo, los intentos de deshidratación del carbinol 20 con cloruro de tionilo en piridina o con resina ácida (Amberlyst-15), generan una serie de compuestos no identificables en bajo rendimiento.

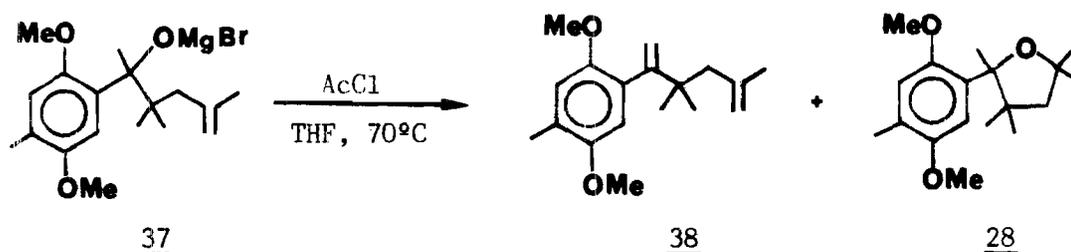
Cabe indicar que el comportamiento sistemático del alcohol insaturado 20 frente a diferentes ácidos de Lewis para generar invariablemente anillos tetrahidrofuránicos, cuenta con un an-

tecedente similar reportado por Sakurai.⁹⁰ En este caso, cuando él trata el alilsilano 33 con derivados carbonílicos de tipo 34 y en presencia de tetracloruro de titanio, obtiene los tetrahidrofuranos 36a y b en 16-81% de rendimiento, muy probablemente vía el alquenol correspondiente 35.



De hecho, cuando se trató en nuestro laboratorio al alcóxido de magnesio 37 con cloruro de acetilo (AcCl),⁹¹ en un intento de formar el acetato correspondiente, se aislaron como productos principales el dieno 38 y nuevamente el tetrahidrofurano 28 en 34 y 40% de rendimiento, respectivamente.

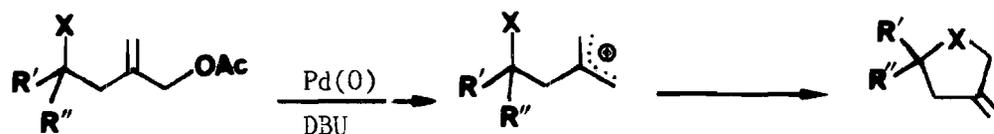
En general podemos decir que los sustratos bifuncionales de tipo alcohol en posición γ a una olefina que pueda generar iones carbonio estables mediante interacción con electrófilos adecuados como los ácidos de Lewis, pueden ser considerados como pre-



cursores ideales para la obtención de tetrahidrofuranos poli-sustituídos y permite a este método ser una alternativa interesante para la síntesis de dichos heterocícl_os.

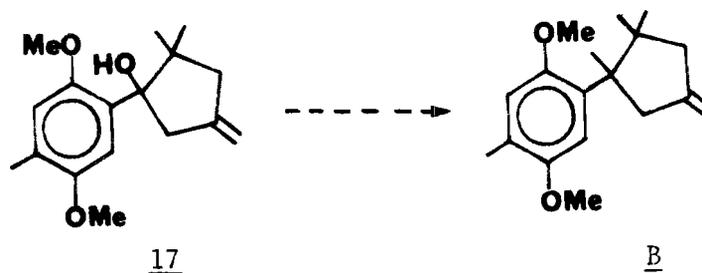
Debe hacerse notar, sin embargo, la influencia ejercida por el grupo trimetilsililo. Así, mientras que el alcóxido 37 requirió condiciones drásticas (10 eq. de AcCl, 10 hs de reflujo de tetrahidrofurano) para generar el heterociclo 28, el alcohol sililado análogo 20 condujo al mismo tipo de productos bajo condiciones mucho más suaves lo que lo convierte en el tipo de sustrato idóneo para la elaboración de dichos tetrahidrofuranos.

Cabe también indicar, que recientemente Trost⁷⁴⁸ y colaboradores han desarrollado una metodología para la síntesis de tetrahidrofuranos⁹² y pirrolidinas, cuyo enfoque de reactividad es muy similar al antes expuesto, con lo que aumenta la generalización de nuestros resultados. Dicha metodología se basa en la intercepción de iones carbonio alílicos (generados a partir de los acetatos correspondientes con especies de Pd(0)) por parte de grupos hidroxilo o amino localizados en posición γ :



X= OH, NHR

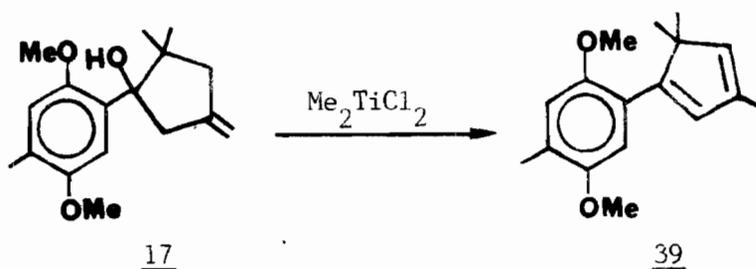
Una vez que se comprobó exhaustivamente como el alcohol abierto 20 no constituía el precursor adecuado del intermediario deseado B, nuestra atención se dirigió al derivado 17, esto es, al alcohol cíclico correspondiente:



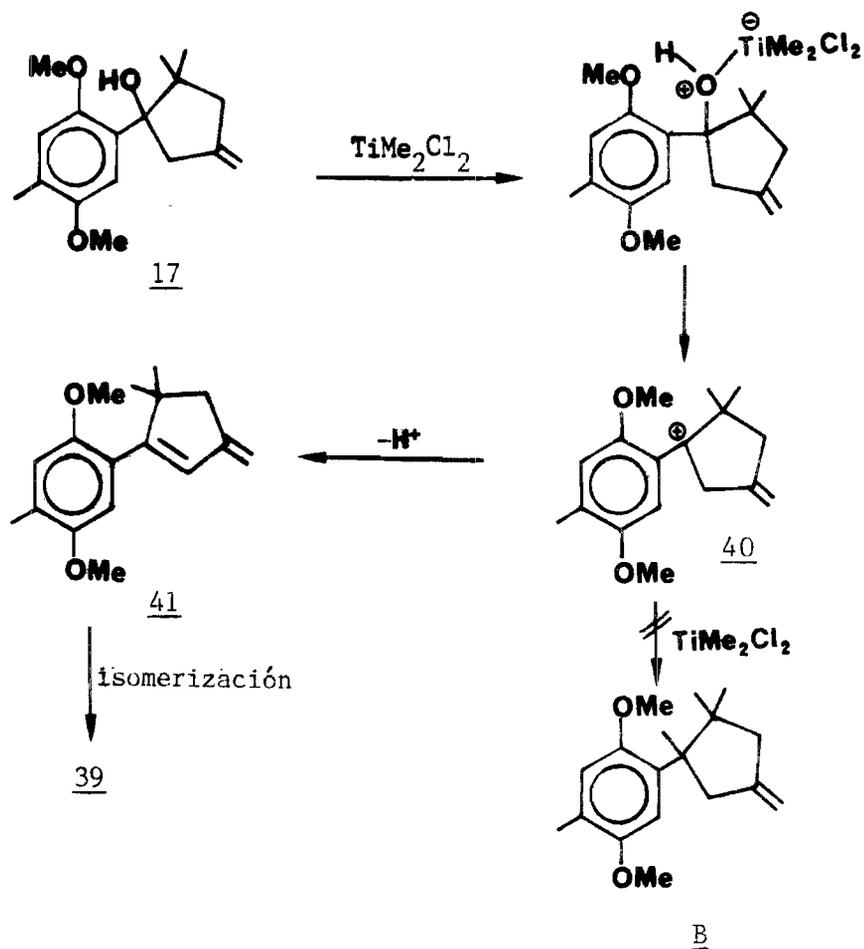
La síntesis de B, a partir de 17, implica únicamente la sustitución del grupo hidroxilo por un metilo. Para ello, se contaba con el antecedente de Reetz,⁹³ quien reporta la metilación de alcoholes terciarios con dicloruro de dimetiltitanio (Me_2TiCl_2), como el agente metilante empleando cloruro de metileno como disolvente.

En el caso presente, el Me_2TiCl_2 se preparó de acuerdo a dos técnicas diferentes. En una de ellas se reemplazó el éter de una solución etérea de bromuro de metilmagnesio por diclorometano anhidro y se añadió a baja temperatura (-30°C) 0.5 equivalentes de TiCl_4 .⁹⁴ En la otra se hicieron reaccionar, en diclorometano y a -30°C , cantidades equimolares de TiCl_4 y dimetilzinc, Me_2Zn (preparado según el método de Hurd,⁹⁵ a partir de bromuro de metilmagnesio y cloruro de zinc, seguido de una destilación fraccionada). En ambos casos muy probablemente se cuenta con el biseterato correspondiente, $\text{Me}_2\text{TiCl}_2 \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$, más que con el reactivo organometálico libre.

El tratamiento de una solución del alcohol 17 en diclorometano a -78°C , con el Me_2TiCl_2 así obtenido, dio lugar a los mismos resultados, independientemente del método utilizado para su preparación. En ambos casos se recuperó en 30-39% la materia prima inicial y se aisló como producto principal el ciclopentadieno 39, en 41-47% de rendimiento. Esto es, se obtuvo al producto resultante de deshidratación seguida de migración interna de la doble ligadura exocíclica.



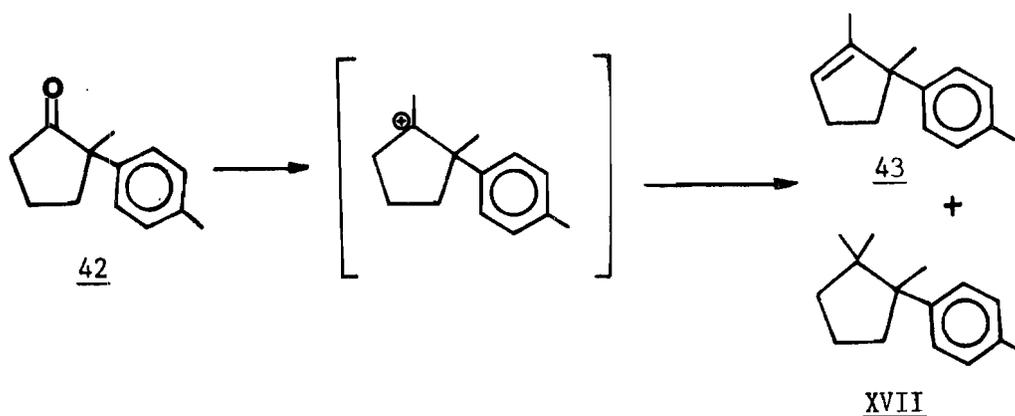
El resultado obtenido apoya el mecanismo de Reetz,^{93c} quien propone la formación de iones carbonio durante el proceso.



De esta manera, ya que el enlace O-Ti es termodinámicamente muy fuerte (~ 115 kcal/mol), puede esperarse que la primera reacción de formación del alcóxido de titanio terciario tenga una pronunciada fuerza directriz. En seguida, mediante un proceso SN^1 se genera el ión carbonio bencílico terciario postulado 40, que debido a la congestión estérica sufre una eliminación rápida antes de ser atrapado por el agente metilante, para así generar el ciclopentadieno 41. A continuación, las propiedades de tipo ácido de Lewis del Me_2TiCl_2 muy probable-

mente promueven una isomerización de la doble ligadura exocíclica, dando lugar al ciclopentadieno 39.

Cabe indicar que el mismo Reetz obtiene resultados similares a los nuestros cuando trata de preparar el (+)-Cupareno (XVII).^{93c} Durante la reacción de dimetilación geminal de la ciclopentanona 42 con Me_2TiCl_2 , él obtiene una mezcla 1:1 de XVII y del ciclopenteno 43:



A pesar de la reconocida inestabilidad de los ciclopentadienos, 39 pudo aislarse y caracterizarse espectroscópicamente sin problema alguno. En I.R. presenta las absorciones típicas de un doble enlace conjugado bistrisustituído en 1623, 1571 y 859 cm^{-1} . En R.M.P. se aprecia en δ 6.31 la señal correspondiente al hidrógeno olefínico vecino al arilo como un doblete ($J=2$ Hz) debido a su interacción con el otro protón vinílico (el vecino al gem-dimetilo). Este último, a su vez se manifiesta como un multiplete en 5.85 denotando así su acoplamiento adicional con el metilo olefínico, el cual aparece en 1.92 como una señal doble con $J=2$ Hz. Por último, en 1.20 ppm se distingue un singulete que integra para los 6 hidrógenos del gem-dimetilo. En

espectrometría de masas el ión molecular esperado m/z 258 aparece con 100% de abundancia relativa, mientras que en U.V. se observan tres máximos de absorción en $\lambda_{\text{máx}}$ 203 ($\epsilon = 15,528$), 293 ($\epsilon = 5298$) y 325 nm ($\epsilon = 3518$).

La sustitución del hidroxilo terciario de 17 por un grupo metilo también se estudió intentando formar, primeramente, el cloruro correspondiente con PCl_3 , seguido de una alquilación con MeMgBr .⁹⁶ Nuevamente, además de materia prima recuperada, el único producto adicional observado fue el ciclopentadieno 39, aislado en un 18% de rendimiento.

Por último, se ensayó una reacción de acetilación del alcohol 17 con anhídrido acético y trietilamina en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP),⁹⁷ para después efectuar una alquilación reductiva del acetato resultante con el sistema sodio-naftaleno/yoduro de metilo.⁹⁸ Otra vez, como resultado del primer tratamiento de acetilación sólo se consiguió aislar materia prima recuperada en 43% y una mezcla de los ciclopentadienos 39 y 41 en 37% de rendimiento.

Con esta serie de experimentos concluyó el estudio que hace uso de derivados sililados.

Estudios Sintéticos con Derivados no-Sililados.

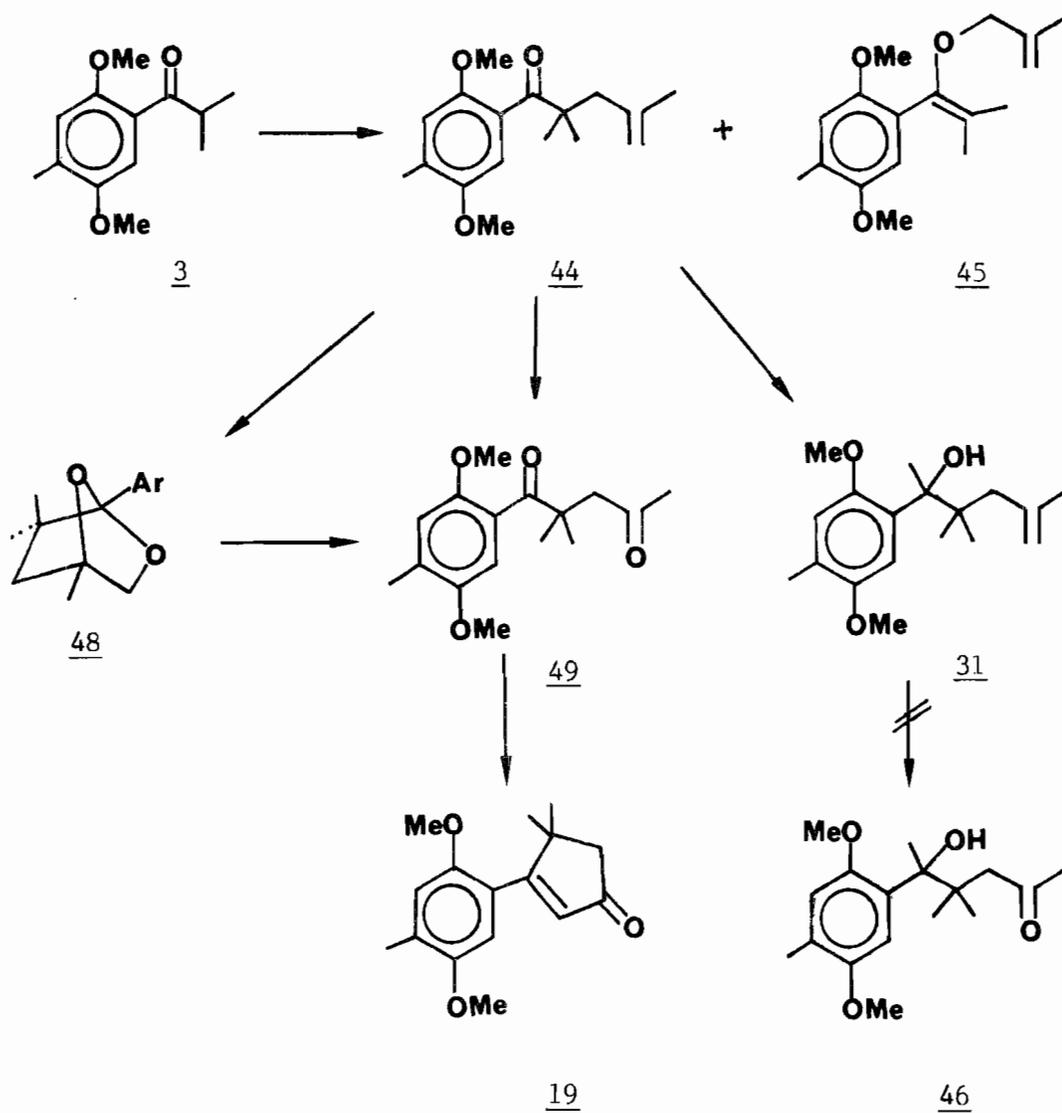
En la Introducción se mencionó como la ciclopentenona 19 podía constituir uno de los precursores del éter dimetílico de la leucolagopodina A (51). Para la obtención de 19 se postularon dos alternativas sintéticas; una vía derivados organosililados, la cual se discutió en la sección anterior y otra a través de la 1,4-dicetona 49.

Esta segunda alternativa que también se estudió para 19 se muestra en el Esquema VII.

Así, primeramente se efectuó una reacción de alquilación sobre la isobutirofenona 3, usando cloruro de metalilo como agente alquilante. Se observó que al trabajar bajo las condiciones convencionales, usando el enolato de litio correspondiente, generado con diisopropilamido de litio en THF, la reacción sólo procedía adicionando 1.5 equivalentes de yoduro de sodio anhidro para formar *in situ* el yoduro de metalilo respectivo, y si se hacía más polar el medio de reacción con aproximadamente 8% de HMPA. Aún bajo estas condiciones, la ceto-olefina 44 se aisló en tan sólo 45% de rendimiento, junto con el producto de O-alquilación esperado 45 (15%). La relación de C- vs. O-alquilación en este caso es de 3:1, muy semejante a la obtenida en la reacción de alquilación de la misma isobutirofenona 3 con el yoduro sililado 13 (*vide supra*), denotando una reactividad consistente del enolato de litio de 3.

Debido al bajo rendimiento alcanzado para 44, se buscó optimizar esta reacción de alquilación ensayando otros sistemas de base-disolvente.

C. A. Brown reporta⁹⁹ como una gran variedad de cetonas pueden



Esquema VII. Síntesis de la ciclopentenona 19, a partir de la 1,4-dicetona 49.

metalarse en altos rendimientos, dando los enolatos de potasio correspondientes, al usar hidruro de potasio en THF. Incluso, él logra formar en un 97% de rendimiento y en tan sólo 12 minutos de reacción a temperatura ambiente el enolato de potasio de la isobutirofenona misma.

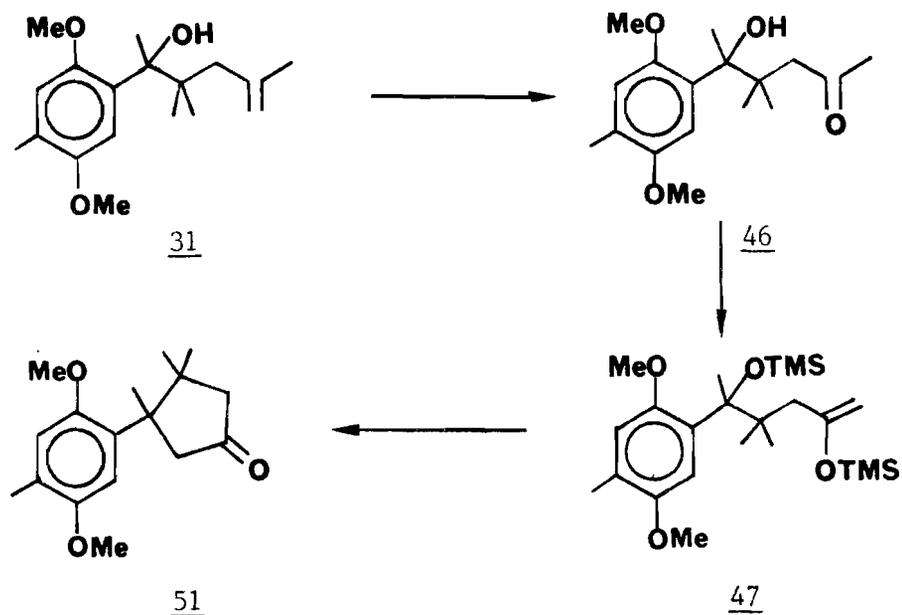
Según lo anterior, al tratar a la cetona 3 con 1.2 equivalentes de hidruro de potasio a 20°C durante 30 minutos, seguido de la adición de cloruro de metalilo, se consiguió obtener el producto de C-alquilación deseado 44 en un 70% de rendimiento. En este caso sólo se aisló un 3% del producto respectivo de O-alquilación y no fue necesaria la presencia de aditivos como HMPA ó yoduro de sodio.

La cetona γ, δ -insaturada 44 presenta en I.R. absorciones en 1693 para el carbonilo conjugado con el anillo y en 1641 y 893 cm^{-1} para la olefina disustituída. En R.M.P. se aprecian en δ 4.86 y 4.71 dos multipletes asignados a los protones vinílicos y en 2.41 (s) el metileno base del grupo alilo, mientras que el metilo olefínico resuena en 1.77 ppm también como una señal simple.

Antes de elaborar la 1,4-dicetona requerida 49, se estudió la posibilidad de aprovechar el alcohol 31 como un intermediario para la obtención del éter dimetílico de la leucolagopodina A (51). Este alcohol, que es el equivalente al obtenido en la protodesililación de 20, se obtuvo en un 88% de rendimiento al hacer reaccionar la cetona 44 con aproximadamente 7 equivalentes de MeMgBr en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Su caracterización espectroscópica ya se mencionó con anterioridad.

En base a los resultados obtenidos durante la reacción de ciclización del alcohol sililado 20, en donde se encontraban in-

vertidas las entidades nucleofílica (alilsilano terminal) y electrofílica (alcohol terciario), en el caso del análogo protodesililado 31 se pensó en generar formalmente la especie nucleofílica requerida en el extremo final de la cadena lateral. Así pues, la estrategia sintética prevista implicaba la oxidación degradativa de la olefina terminal de 31 a la cetona correspondiente 46. Enseguida y basados nuevamente en los estudios de condensación de Katzenellenbogen⁸⁵ entre sililcéténacetales y metoxilos bencílicos en presencia de tetracloruro de estaño, se pensaba en generar primero el éter de enol de silicio cinético 47 e inducir finalmente la ciclización a la leucolagopodina A (51), como se muestra a continuación:



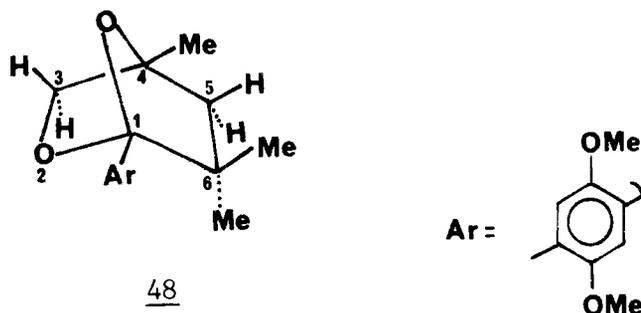
Sin embargo, al ensayar diferentes sistemas oxidantes,^{100a} como NaIO₄/KMnO₄ en terbutanol, NaIO₄/KMnO₄ en dioxano ó NaIO₄/OsO₄ en dioxano-agua, sobre el alcohol-olefina 31 sólo se consiguió obtener productos de naturaleza desconocida y en bajo rendimiento. Similarmente, la ozonólisis^{100b} de 31 condujo a intermediarios en donde se vio afectado el anillo aromático. Al parecer, la presencia del grupo oxhidrilo de 31 precluye la oxidación correcta de la olefina de la cadena.

A continuación, se intentó ahora la oxidación de la ceto-olefina 44, con el fin de obtener la 1,4-dicetona 49. En nuestro laboratorio se ha ensayado con mucho éxito la epoxidación de dobles ligaduras, seguida del tratamiento del epóxido resultante con ácido peryódico para obtener los compuestos carbonílicos correspondientes.¹⁰¹ Este método oxidativo es particularmente atractivo para sustratos insolubles en agua puesto que el ácido peryódico es un dihidrato (HIO₄·2H₂O) que puede trabajarse en forma de su solución etérea ó en THF.

En base a dichas observaciones, se estudió primeramente este método de oxidación. Al efectuar la reacción de epoxidación de la cetona γ,δ -insaturada 44 con ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano en presencia de bicarbonato de sodio acuoso,¹⁰⁰ se obtuvo como producto principal, en 50% de rendimiento, el 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano 48 en lugar del epóxido esperado (ver Esquema VII).

Aunque el resultado obtenido es poco usual, existen antecedentes^{102a} sobre la formación de acetales bicíclicos en preferencia a los oxiranos correspondientes durante la epoxidación de cetonas γ,δ -insaturadas, dependiendo la proporción de cada uno de ellos de la naturaleza propia de la cetona etilénica.

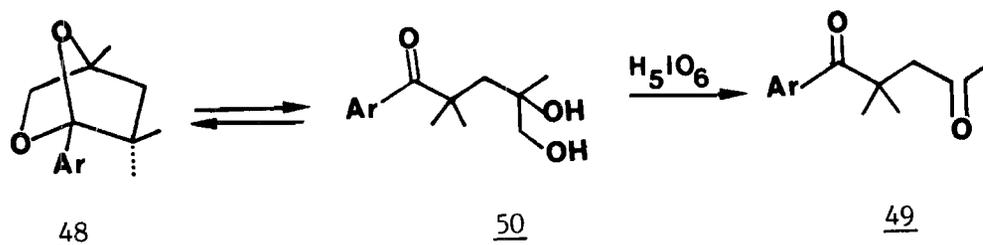
A apoyados en el estudio de R.M.P. de este tipo de sistemas dioxabíclicos, realizado por Gaoni,^{102b} se pudo confirmar plenamente la estructura de 48.



Así, se puede observar centrada en δ 3.76 la señal del protón endo en C-3 como un doblete con constante de acoplamiento de 6.0 Hz. El valor pequeño de esta constante de acoplamiento geminal se debe, según Gaoni,^{102b} a la electronegatividad del oxígeno adyacente y más particularmente al eclipsamiento de los enlaces C-3-H con los pares de electrones del heteroátomo. El correspondiente protón exo en C-3 se aprecia como un doblete tripleteado en 3.46; el doblete es debido a su interacción gem ($J=6.0$ Hz) mientras que la triplicidad es el resultado de un acoplamiento a larga distancia con el protón C-5 exo y de un acoplamiento virtual^{28, 103} con el protón C-5 endo. Esta triplicidad de C-3 exo tiene un valor de 1.5 Hz, que equivale a la media aritmética de $J_{3\beta, 5\beta}$ (3 Hz) y $J_{3\beta, 5\alpha}$ (0 Hz). A su vez, los dos protones en C-5 se muestran fuertemente acoplados entre sí y presentan el mismo desplazamiento químico en δ 1.5, en forma de un doblete perturbado hacia campo bajo con $J=1.5$ Hz. Por último, los metilos en C-6 absorben en forma de dos singuletes en 1.24 y 0.77 ppm y han sido asignados como endo y exo, respectivamente.

El biciclo 48 muestra en espectrometría de masas el ión molecular esperado m/z 292 con un 7% de abundancia.

Como era de esperarse, el tratamiento del acetal bicíclico 48 con un ligero exceso de ácido peryódico (THF, buffer de fosfatos, temperatura ambiente) generó en 79% de rendimiento la 1,4-dicetona requerida 49, via el ceto-diol correspondiente 50. Este resultado confirma aún más la estructura asignada a 48. El rendimiento global alcanzado en esta oxidación fue del 39.5%.



La dicetona 49 muestra en I.R. al carbonilo de la metil cetona y al conjugado con el anillo en 1715 y 1692 cm^{-1} , respectivamente. En R.M.P. se distinguen dos singuletes en δ 2.9 y 2.10 ppm, asignados al metileno de la cadena y a la metil cetona, respectivamente. La sustitución de la olefina por un grupo carbonilo hace que ahora dichas señales aparezcan a campo más bajo con respecto a las de la materia prima 44.

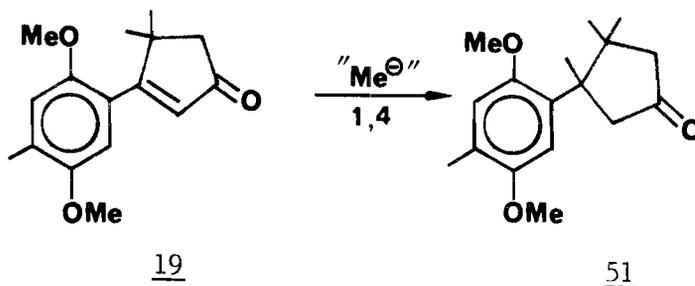
La dicetona 49 se obtuvo directamente y con mayor rendimiento (78.5%) al tratar a la misma ceto-olefina 44 con el sistema oxidante $OsO_4/NaIO_4$,¹⁰⁴ en dioxano acuoso a temperatura ambiente. Debido a que el producto resultante de la reacción primaria

entre la olefina 44 y el OsO₄, lo constituye el ceto-diol 50, se anticipó que esta técnica de oxidación también procedería a través del acetal bicíclico intermediario 48. De hecho, éste se observó en forma transitoria por c.c.f., consumiéndose en favor de la γ -dicetona 49 al proceder la reacción y hasta llegar a un equilibrio en el que se apreciaba aproximadamente un 5% remanente del mismo. Para llevar la reacción a su totalidad fue necesario agregar, en las últimas etapas, una cantidad catalítica de H₅IO₆ y calentar a 80-90°C durante 1 hora.

Una vez obtenida la 1,4-dicetona 49, ésta se sometió a las condiciones típicas de una condensación aldólica (KOH, EtOH a reflujo),¹⁰⁵ para dar lugar a la ciclopentenona esperada 19 en 93% de rendimiento.

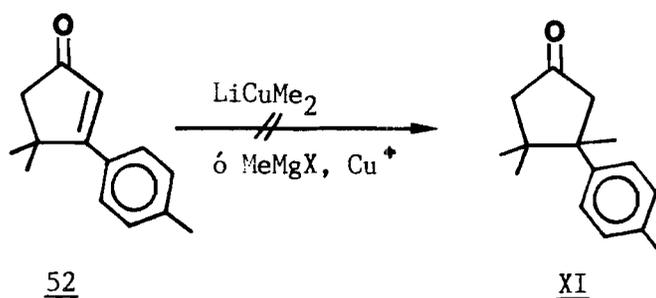
El rendimiento global obtenido en la síntesis de la enona 19, a partir de la isobutirofenona 3, es del 39% para la ruta que emplea derivados sililados y del 51% para la última ruta. A pesar del menor rendimiento de la primera, su versatilidad en la síntesis de otros compuestos de tipo tetrahidrofurano le confiere un alto atractivo sintético.

Para la síntesis del éter dimetílico de la leucolagopodina A (51) bastaba, en este momento, con efectuar la adición conjugada de un grupo metilo sobre la ciclopentenona 19.



Como antecedente para esta reacción se contaba con los estudios sintéticos sobre β -cuparenona (XI) basados en adiciones conjugadas y realizadas por Maldonado⁶³ y por Luche-Greene.⁶²

Maldonado⁶³ reporta como la 4,4-dimetil-3-p-tolilciclopentona (52) es inerte a adiciones de dimetilcuprato de litio así como a adiciones - 1,4 de metil Grignard catalizadas con sales de cobre.



Sus resultados no son sorprendentes ya que además de que se trata de una enona β,β -disustituída, la congestión estérica impuesta por los dos centros cuaternarios vecinos de XI, restringe el uso de cualquier reactivo organometálico voluminoso como los antes mencionados.

Esto obliga a Maldonado a recurrir al método indirecto de Norin-Dauben,¹⁰⁶ para la adición de un grupo metilo en la posición β de un sistema carbonílico α,β -insaturado. Dicho método implica la formación de una α,β -ciclopropil cetona seguido de su apertura en forma regioespecífica mediante tratamiento con metales alcalinos en amoníaco líquido.

Por otro lado, el grupo de Greene-Luche,⁶² en base a estudios previos sobre la adición conjugada a α,β -enonas de reactivos de zinc preparados por sonicación,^{107a} logra efectuar exitosamente la síntesis de β -cuparenona (XI). Dicho grupo hace reaccionar la ciclopentenona 52 con dimetil zinc, Me_2Zn (preparado a partir de Li , CH_3I , ZnBr_2 , en éter etílico, mediante el uso de radiación ultrasónica y a temperatura ambiente), en presencia de una cantidad catalítica de acetilacetato de níquel (II), para obtener XI en 84% de rendimiento. Con este resultado Luche contrasta a los organocupratos¹⁰⁸ con los derivados de tipo organozinc (térmicamente más estables) y reconoce la potencialidad de dichos reactivos organometálicos en síntesis orgánica.

Dada la gran analogía que guarda la ciclopentenona 52 con nuestra enona 19, se decidió ensayar sobre esta última la adición -1,4 de dimetilzinc, según las condiciones reportadas por Luche.⁶² Así, en intentos iniciales se sonicó en un baño ultrasónico,¹⁰⁹ una mezcla de yoduro de metilo, bromuro de zinc y litio, en éter etílico anhidro durante 1 hora y a temperatura ambiente, para enseguida adicionar la ciclopentenona 19 y 2 mol % de acetilacetato de níquel (II). Sin embargo, después de varias horas de reacción sólo se logró recuperar materia prima inicial.

Recientemente Luche^{107b} reporta como en ciertos casos su método no es reproducible e indica algunas modificaciones necesarias para lograr la generalización del procedimiento, advirtiendo que es esencial un control adecuado en las condiciones de sonicación (energía y temperatura). Al mismo tiempo propone ahora como disolvente una mezcla de tolueno y THF (aproximadamente 85:15 v/v), lo que permite una más rápida transformación a las especies organometálicas deseadas, dado que los disolventes de

reacciones sonoquímicas deben reunir ciertas especificaciones de volatilidad, viscosidad, tensión superficial, etc.,¹¹⁰ para obtener rendimientos óptimos. Además trabaja a 0°C en vez de a temperatura ambiente.

Según lo anterior, cuando se aplicaron las modificaciones sugeridas por Luche a la ciclopentenona 19, se logró aislar en 75% de rendimiento un compuesto homogéneo por c.c.p. cuyas características espectroscópicas concordaban con las esperadas para el éter dimetílico de la leucolagopodina A (51). Este compuesto se aisló como un sólido blanco con p.f.= 66-68°C (éter-hexano) que en I.R. presenta en 1739 la absorción típica de una cetona saturada de 5 miembros y que sustituye a la de 1714 cm^{-1} de la enona precursora 19. En espectrometría de masas se observa el ión molecular esperado (m/z 276) con una abundancia relativa de 27.5%. En R.M.P. ya no se distinguen protones vinílicos y en cambio aparece en δ 1.5 un singulete que integra para los tres protones del metilo recién introducido. En 1.18 y en 0.83 se aprecian las señales correspondientes al gem-dimetilo, con desplazamientos químicos consistentes con los observados para los otros derivados cíclicos obtenidos anteriormente. Mientras que el metileno vecino al anillo aromático se manifiesta como un sistema AB definido (2.86) con una constante de acoplamiento de 18 Hz, el metileno adyacente al gem-dimetilo muestra una señal confusa y en parte enterrada en la base del singulete del metilo aromático, a su vez localizado en 2.20 ppm (Ver. Figura 4).

Las señales protónicas del anillo de 5 miembros de la leucolagopodina A (51) guardan una gran semejanza con las respectivas de la β -Cuparenona (XI)^{62,63} a excepción del metileno antes mencionado, que para XI se presenta como un singulete definido en 2.16 ppm.

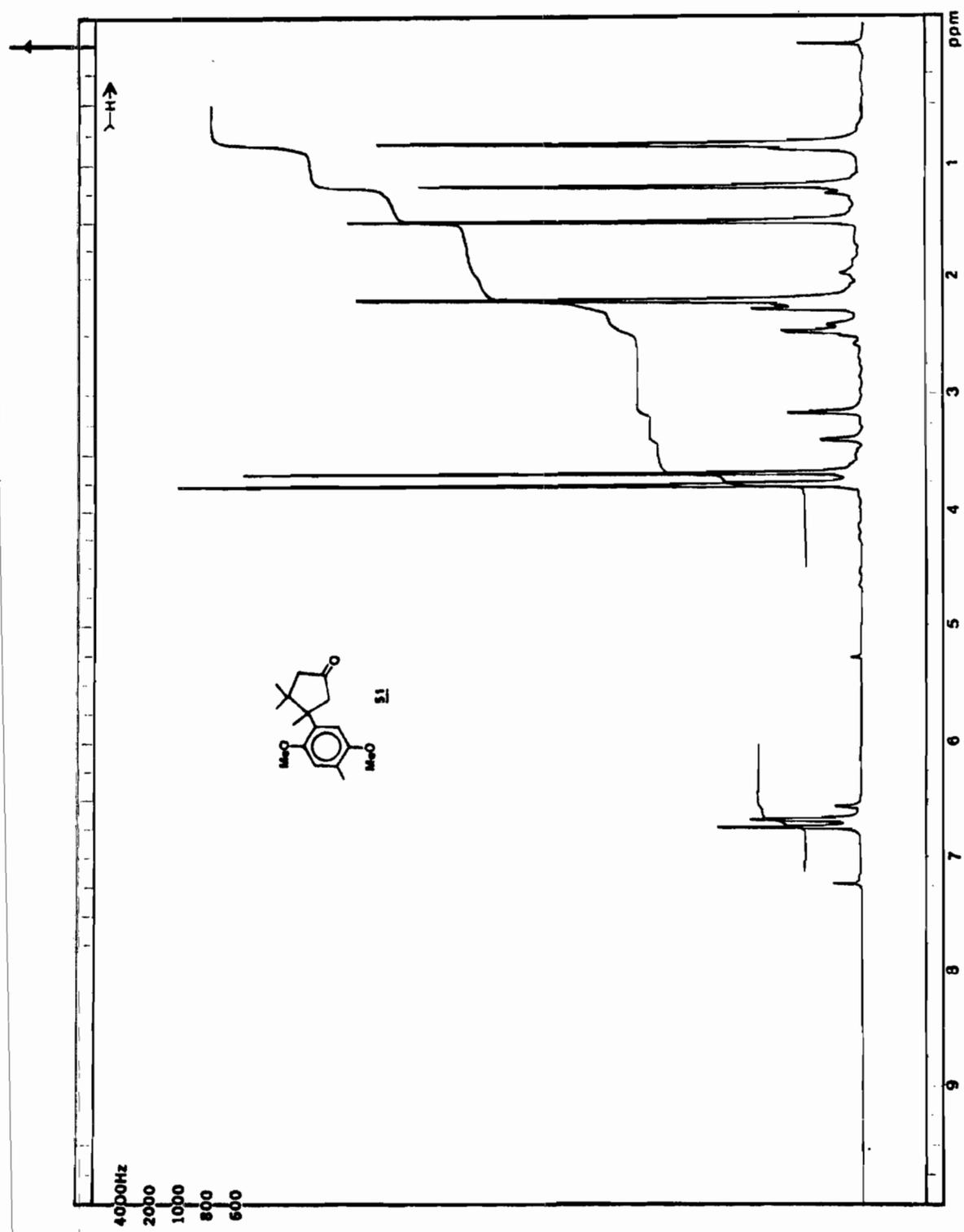


Figura 4. Espectro de ¹H-RMN de la Ciclopentanona 51.

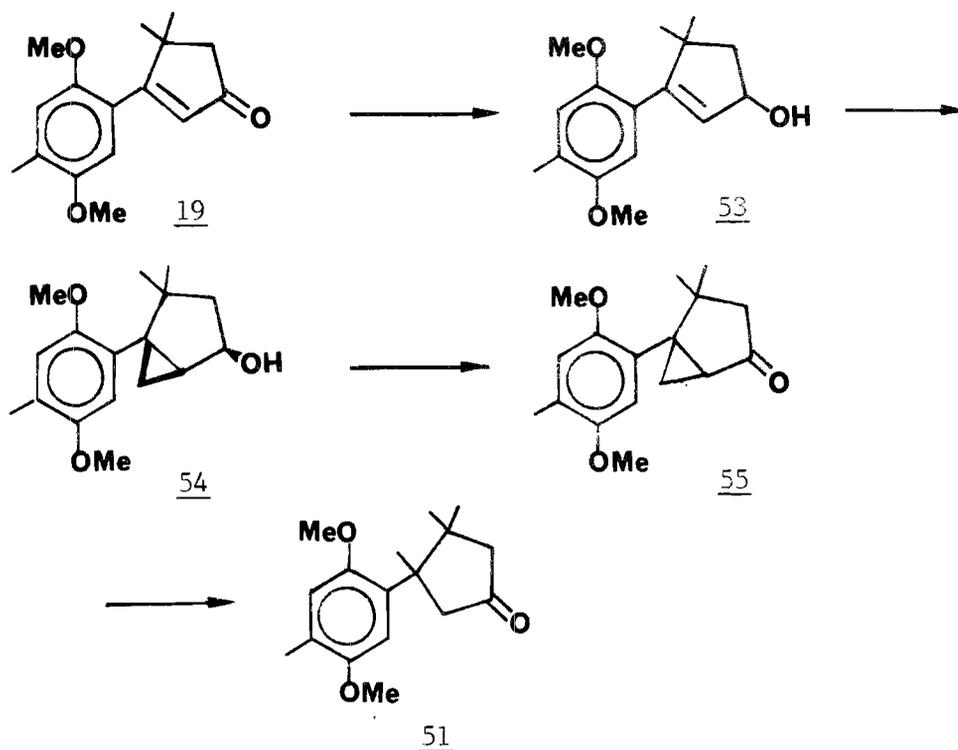
Para aclarar la definición de este punto se realizaron estudios comparativos adicionales determinando el espectro de R.M.P. en benceno deuterado o haciendo uso de reactivos de desplazamiento. Desafortunadamente, no se obtuvieron conclusiones definitivas.

A pesar de que era bastante alta la probabilidad de contar realmente con el éter dimetílico deseado, la ambigüedad resultante de su espectro de R.M.P. nos llevó a estudiar también el otro método alternativo para su síntesis, específicamente el empleado con anterioridad por Maldonado⁶³ y así poder garantizar plenamente la estructura 51.

La secuencia de reacciones efectuada a continuación, se muestra en el Esquema VIII.

Como ya se ha mencionado, el método de Norin-Dauben¹⁰⁶ se basa en la generación inicial de una cetona α,β -ciclopropílica, que mediante una apertura reductiva da lugar a la β -metilcetona correspondiente. Dado que los procedimientos más directos para la preparación de cetonas α,β -ciclopropílicas a partir de cetonas α,β -insaturadas involucran reactivos de alto requerimiento estérico,¹¹¹ no aplicables a enonas congestionadas como 52 (ó 19), Maldonado emplea la reacción de Simmons-Smith para alcoholes alílicos,¹¹² generando un alcohol α,β -ciclopropílico intermediario que por oxidación de Jones produce la cetona respectiva.

En base a lo anterior, primeramente se efectuó una reacción de reducción sobre la ciclopentenona 19 empleando borohidruro de sodio (NaBH_4) en presencia de sales de cerio (III). Es ya bien conocido que este sistema reductor es altamente regio- y estereo selectivo.¹¹³ De esta manera, se obtuvo el alcohol alílico 53 en excelente rendimiento (98%) después de su purificación por c.c.p. No se detectó el alcohol saturado correspondiente (que

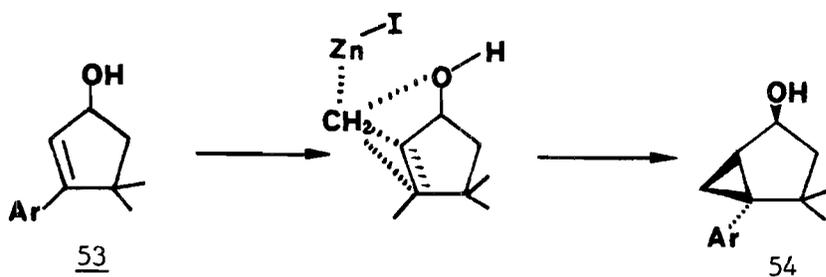


Esquema VIII. Método alternativo efectuado en el laboratorio para la síntesis del éter dimetílico de la Leucolagopodina A (51).

vendría de la reducción alternativa tipo 1,4), con lo que se confirma la alta selectividad de este método. Cabe indicar que Maldonado¹⁵ emplea solamente NaBH₄, obteniendo mezclas de los productos resultantes de reducción - 1,2 y 1,4.

El ciclopentenol 53 muestra en I.R. la vibración de alargamiento del grupo OH en 3369 y en 1653 cm^{-1} la correspondiente al doble enlace endocíclico. En R.M.P. se distingue en δ 5.62 la señal del protón olefínico como un doblete con $J=2.5$ Hz, debido a su acoplamiento con el protón vecino, base del alcohol. Este último resuena en 4.89 en forma de un doble de dobles dobleteado, resultante de su interacción con el protón vinílico ($J=2.5$ Hz) y con cada uno de los protones del metileno adyacente ($J=7.0$ Hz y $J=5.5$ Hz). Centrados en 2.30 y 1.73, los hidrógenos de dicho metileno se manifiestan cada uno como un doblete doble con constantes de acoplamiento gem de 13.0 Hz y vic de 7.0 Hz y 5.5 Hz, respectivamente. Por comparación con sistemas anulares de 5 miembros semejantes,²⁸ se ha asignado la señal a campo alto para el protón syn al grupo oxhidrilo y la de campo bajo para el correspondiente anti. Por último en 1.74 ppm se aprecia la absorción debida al grupo oxhidrilo en forma de un singulete intercambiable con agua deuterada. En espectrometría de masas el ión molecular m/z 262, se presentó con 100.0% de abundancia.

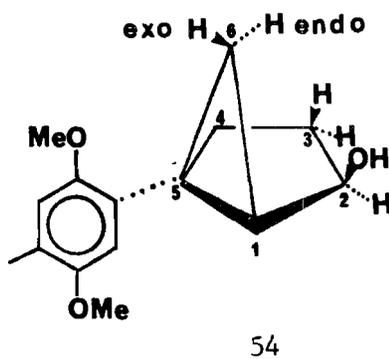
A continuación el alcohol alílico 53 se trató con un exceso de reactivo de Simmons-Smith (CH_2I_2 , par Zn-Cu,¹¹⁴ éter-THF a reflujo), para dar lugar al alcohol α,β -ciclopropílico 54 en 63% de rendimiento. Como era de esperarse, según la conocida estereoespecificidad en la adición del reactivo de Simmons-Smith sobre alcoholes alílicos, 54 se presentó como un sólo compuesto homogéneo, es decir sólo se aisló el isómero syn proveniente de una transferencia intramolecular del metileno por parte del grupo alcohólico:



Aquí cabe indicar que el tiempo de reacción y por tanto el rendimiento y la calidad del producto resultante, dependen en alto grado del par Zn-Cu usado en la generación de la especie carbenoide. Así, el empleo de un par altamente reactivo como el aquí ensayado,¹¹⁴ condujo al alcohol ciclopropílico 54 en tan sólo 3.0 horas de reacción (vs. 60 h para sustratos similares, como el de Maldonado).^{63, 115}

La estructura de 54 se derivó de sus datos espectroscópicos. En I.R. muestra en 3359 cm^{-1} la absorción debida al grupo oxhidrilo. En el espectro de R.M.P. se aprecia en δ 4.77 la señal del protón base del alcohol como un multiplete; la presencia del anillo de 3 miembros hace que ahora la zona a campo alto manifieste mayor complejidad respecto al precursor 53. Así, en 1.75 y 1.13 ppm se distinguen dos multipletes cada uno con integración de dos protones. Por estudios de desacoplamiento homonuclear así como por comparación con el espectro de 53 se ha asignado el de campo bajo al protón base del ciclopropano y al hidrógeno anti al grupo OH del metileno vecino, mientras que el de campo alto al correspondiente protón syn del mismo metileno y al hidrógeno exo del metileno del ciclopropano (ver figura). El protón endo, afectado por el mismo grupo oxhidrilo,²⁸

se manifiesta en 0.5 ppm como un doblete doble con constantes de acoplamiento gem de 10 Hz y vicinal de 5.5 Hz. En espectrometría de masas el ión molecular (m/z 276) constituye también el pico base del espectro.



La obtención de la ciclopropil cetona deseada 55 se consiguió mediante un tratamiento oxidativo del alcohol 54. Mientras que una oxidación tipo Jones condujo a la cetona 55 en 62% de rendimiento, el empleo de otro agente oxidante mas suave como es el clorocromato de piridinio, en presencia de acetato de sodio,¹¹⁶ dio lugar a un mayor rendimiento (81.5%).

La ciclopropil cetona 55 se presentó como un sólido cristalino blanco con p.f. = 98-100°C (éter-hexano), con las siguientes características espectroscópicas: En I.R. ya no se observa la señal del grupo oxhidrilo y en cambio aparece en 1721 cm⁻¹ la absorción del carbonilo de la cetona. En R.M.P. se aprecia un efecto paramagnético de los protones en C-1 y C-3 (es decir, los α al carbonilo), respecto al antecesor 54, así en δ 2.15 el metino de C-1 se caracteriza por una señal múltiple, mientras que el metileno en C-3 ahora se muestra como un sistema AB definido con una constante de acoplamiento de 18 Hz en 2.02. La sustitución del grupo oxhidrilo por el grupo carbonilo hace que ahora los hidrógenos del metileno del ciclopropano resuenen a campos muy similares dentro de un multiplete localizado de

1.6 a 1.25 ppm. Por último, en espectrometría de masas se aprecia claramente el ión molecular esperado (m/z 274) con una abundancia relativa del 81.5%.

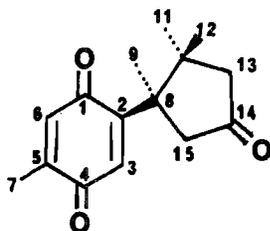
Dada la longitud de la secuencia seguida hasta ahora para la obtención de la ciclopropil cetona 55 a partir de la enona 19, es decir: reducción al alcohol-ciclopropanación-oxidación, se buscó en la literatura un método para la ciclopropanación directa de cetonas α,β -insaturadas. Así, Conia¹¹⁷ reporta la reacción de Simmons-Smith con olefinas funcionalizadas, como α,β -enonas, usando CH_2I_2 y un par de Zn-Ag, en lugar de Zn-Cu. Indica como el par Zn-Ag es mucho más reactivo frente al diyodometano, reduciéndose considerablemente el tiempo de reacción comparado con el par Zn-Cu. Desafortunadamente, al aplicar el método de Conia a la enona 19 sólo se consiguió recuperar materia prima inicial; nuevamente consideraciones de tipo estérico pudieran explicar los resultados negativos obtenidos.

La apertura reductiva de la ciclopropil cetona 55 se llevó a cabo con exceso de litio en amoníaco líquido, obteniéndose la β -metilcetona deseada 51 en 76.5% de rendimiento, después de su purificación por c.c.p. Tanto el valor del p.f. del material obtenido en esta reacción, como los espectros correspondientes de I.R., R.M.P. y E.M., se correlacionan exactamente con los mostrados por el compuesto resultante de la adición conjugada de dimetilzinc sobre la enona 19, con lo que se confirma plenamente la asignación estructural previa.

La transformación química final requerida para completar la síntesis de Lagopodina A (VI), consistía en el desenmascaramiento oxidativo de la toluohidroquinona protegida 51.^{61,118a} Siguiendo las condiciones de reacción desarrolladas en nuestro laboratorio para la obtención de Curcuquinona (III),⁵³ el

derivado 51 se trató con óxido de plata (II) fresco¹¹⁹ en dioxano libre de peróxidos y con una pequeña cantidad de ácido nítrico 7N, para dar lugar a la Lagopodina A (VI) en 69% de rendimiento, como un sólido amarillo-naranja con p.f. = 95-97°C (hexano), (lit.⁵¹ 96-97°C).

A continuación se dan los datos espectroscópicos detallados para la Lagopodina A (VI). La numeración empleada está basada en la correspondiente de la Curcuquinona (III).⁵³



VI

Así en I.R. se distingue en 1742 la vibración de alargamiento del carbonilo de la ciclopentanona, mientras que en 1665 y 1600 cm^{-1} se aprecia la absorción correspondiente a la p-quinona.

En R.M.P. se observan a campo bajo un singulete en δ 6.63 asignado al protón quinoide en C-3 y en 6.53 el correspondiente en C-6 en forma de un cuarteto, debido a su acoplamiento ($J=1.5$ Hz) con el metilo adyacente; éste último se manifiesta en 2.03 como un doblete con la misma constante de acoplamiento alílica ($J=1.5$ Hz). Centrado en 2.67 se aprecia un sistema de tipo AB con una constante de acoplamiento de 18 Hz y que corresponde al metileno en C-15, mientras que en 2.28 aparece la señal simple respectiva al metileno en C-13. En 1.39, 1.22 y 0.93 ppm se

distinguen tres singuletes, cada uno con integración de 3H, atribuidos a los metilos bencílico, C-11 (anti al anillo quinoide) y C-12 (syn al anillo quinoide), respectivamente. (Ver Figura 5a).

El espectro de ^{13}C -R.M.N. se muestra en la Tabla III y en la Figura 5b. En la asignación de cada señal se tomó como modelo a la Curcuquinona.⁵³

El espectro de Masas se indica en la Tabla IV. El patrón de fragmentación propuesto se muestra en el Esquema IX.

Por último, en U.V. se distinguen 3 máximos de absorción en 256 ($\epsilon = 17782.8$), 310 ($\epsilon = 354.8$) y 435 nm ($\epsilon = 35.5$).

Cabe indicar que tanto los datos de I.R. como de U.V. concuerdan favorablemente con los reportados por Thomson.⁵¹ Por otro lado, el espectro de R.M.P. coincide con el descrito por Bu'Lock,⁵⁸ quien amablemente al comparar las características espectroscópicas de la Lagopodina A por él aislada, con nuestro compuesto sintético, constató plenamente su identidad.

En cuanto al espectro de ^{13}C -R.M.N. no se cuenta con ningún antecedente.

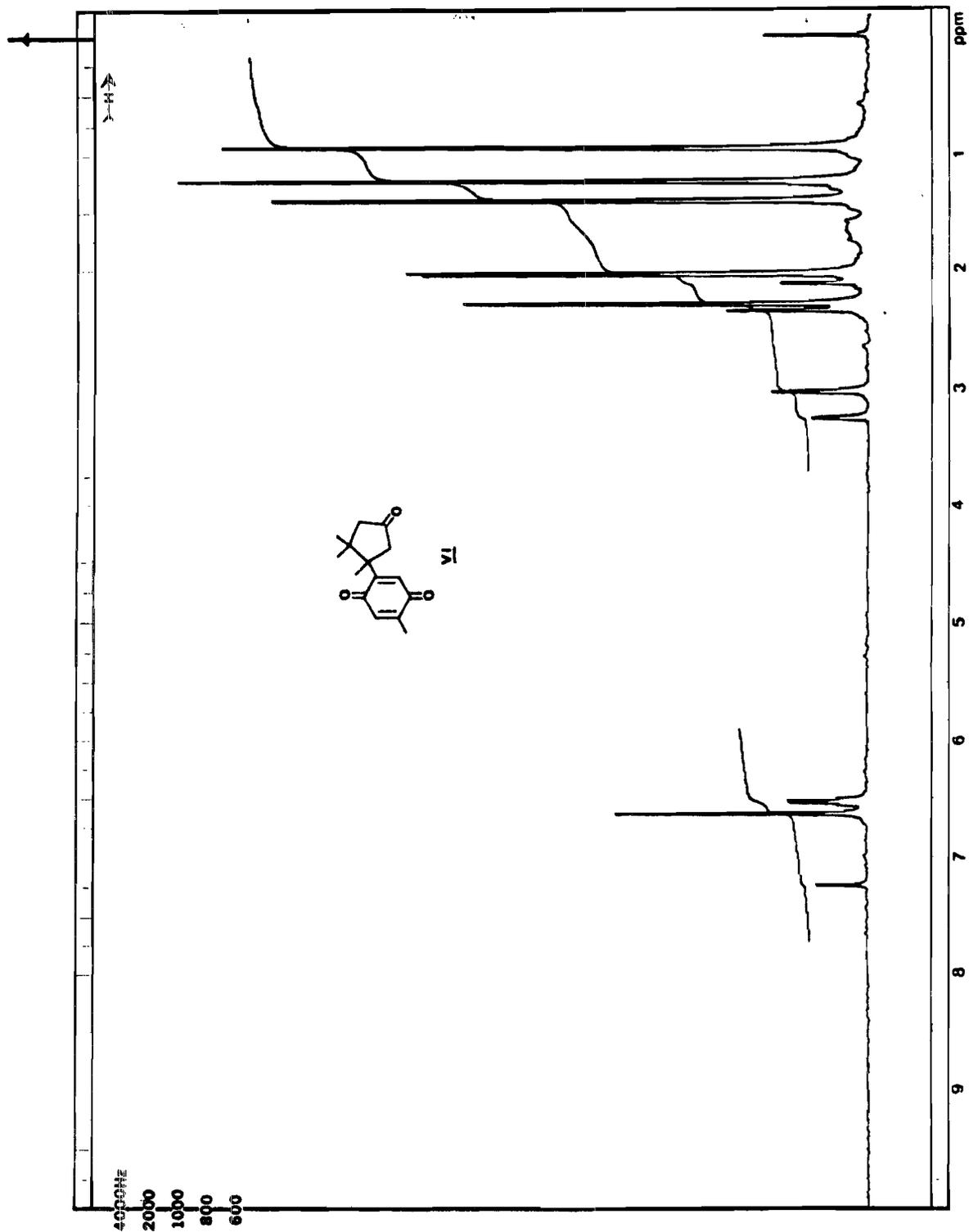


Figura 5a. Espectro de ^1H -RMN de la Lagopodina A (VI).

TABLA III. Espectro de ^{13}C -R.M.N.
de la Lagopodina A (VI)

Desplazamiento ^a Químico, (δ) ppm	Multiplicidad ^b	Asignación
14.7	c	C ₇
23.8	c	C ₁₂
25.2	c	C ₁₁
27.0	c	C ₉
41.9	s	C ₁₀
48.5	s	C ₈
50.9	t	C ₁₃
52.7	t	C ₁₅
134.9	d	C ₃
135.4	d	C ₆
144.4	s	C ₅
151.7	s	C ₂
187.7	s	C ₁
188.0	s	C ₄
214.9	s	C ₁₄

(a) Todos los valores están referidos al tetrametilsilano (TMS).

(b) s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto.

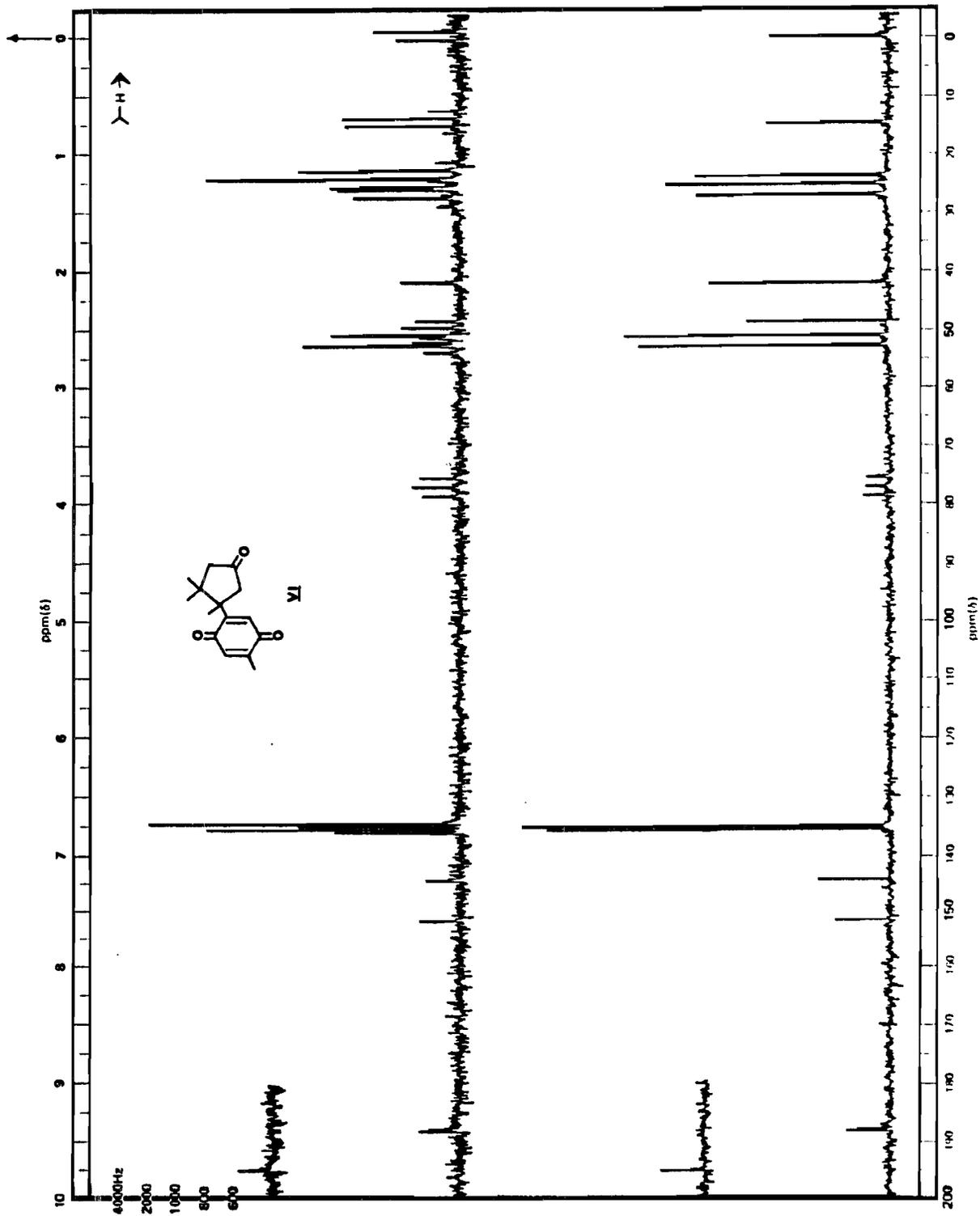
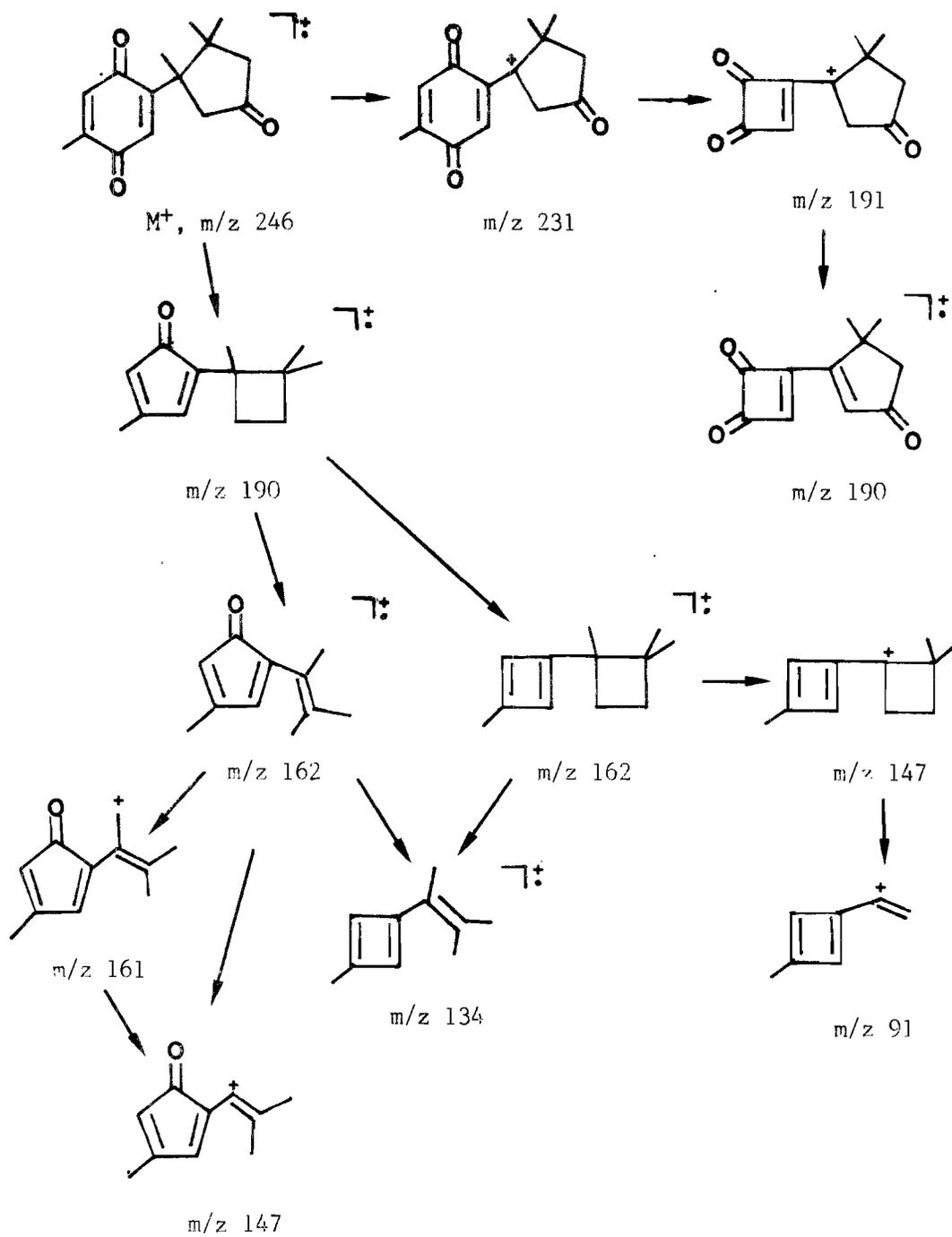


Figura 5b. Espectro de ^{13}C -RMN de la Lagopodina A (VI).

TABLA IV. Espectro de Masas de la
Lagopodina A (VI)

m/z	Abundancia Relativa, %
246	7.3
231	4.9
191	32.1
190	85.0
164	39.5
162	63.0
161	72.2
147	100.0
134	23.4
91	67.7
39	65.4



Esquema IX. Patrón de Fragmentación propuesto para la Lagopodina A

PARTE EXPERIMENTAL

2,5-Dimetoxitolueno (2).

A 26.24 g (0.16 m) de 2,5-dimetoxibenzaldehído (1) en 60.0 ml de ácido acético glacial se agregó 1.0 g de Pd/C al 10%. La mezcla se hidrogenó a 60-65°C y 58-60 lb/in² durante 24.0 hs. Se filtró sobre celita y se lavó el catalizador con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad, se diluyó con acetato de etilo y lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml), a continuación con agua, y finalmente con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con hexano-acetato de etilo 95:5 para dar lugar a 23.06 g (0.15 m; 96%) de 2, que se presentó como un líquido amarillo claro que destiló con un p.eb. = 95- 97° C/3 mm Hg.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3050, 3012, 3000 (Ar-H), 2832 (Ar-OCH₃), 1570, 1503 (C=C, en Ar), 1465 (CH₃) y 1225, 1052 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.70 (s, 3H; Ar-H), 3.77, 3.75 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5) y 2.22 ppm (s, 3H; Ar-CH₃).

E.M. m/z (%): 152 (M⁺, 67.8), 137 (100), 109 (13.3), 77 (10).

2,5-Dimetoxi-4-metil-isobutirofenona (3).

A 2.45 g (0.023 m, 1.2 eq) de cloruro de isobutiroilo, enfriados a 5°C, se agregaron 2.81 g (0.021 m, 1.1 eq) de AlCl₃ anhidro. La mezcla resultante después de agitarse 10 min, se enfrió a -5°C (baño de hielo-sal) y entonces se adicionó lentamente una solución de 2.916 g (0.019 m) de 2,5-dimetoxitolueno (2) en 7.0 ml de disulfuro de carbono (CS₂). La agita-

ción se continuó a -5°C durante 30 min. Después de remover el CS_2 por decantación, el residuo viscoso café resultante se hidrolizó con una mezcla de 3.62 ml HCl conc. en 25.0 ml de agua-hielo y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. La purificación por columna con hexano-acetato de etilo 95:5, dio lugar a 3.969 g (0.018 m; 93%) de 3 como un aceite amarillo ligero, que al destilarse (p.eb. = $125-126^{\circ}\text{C}/3$ mm Hg) cristalizó como un sólido blanco cristalino con p.f. = $37-38^{\circ}\text{C}$ (hex.).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3020, 3010 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH₃), 1670 (Ar-C=O), 1612, 1505 (C=C, en Ar), 1380 (CH₃) y 1220, 1045 cm^{-1} (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl_3) δ 7.10 (s, 1H; Ar-H en 6), 6.75 (s, 1H; Ar-H en 3), 3.82, 3.79 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5), 3.65 (m, J=6.6 Hz, 1H; -CHMe₂), 2.25 (s, 3H; Ar-CH₃) y 1.14 ppm (d, J=6.6 Hz, 6H; -CH (CH₃)₂).

E.M. m/z (%): 222 (M^+ , 12.1), 179 (100.0), 136 (8.75), 121 (11.0), 91 (12.1).

(2-((Trimetilsililoxi) metil)-3-alil)-trimetilsilano (8).

Un matraz redondo de 2.0 l de 3 bocas, se equipó con un agitador mecánico, un embudo de adición con rama lateral (tapado con un septum de hule) y con un refrigerante. Arriba del refrigerante se conectó una llave de 3 pasos con una rama hacia una fuente de N_2 y la otra a una bomba de vacío con una trampa de hielo seco (para condensar el hexano del $^n\text{BuLi}$). El

aparato se flameó bajo una corriente continua de N_2 . Se cargaron entonces 304.6 ml (0.713 m) de una solución al 15% de nBuLi en hexano. El contenido de hexano se removió a vacío con agitación hasta obtener un aceite denso (se empleó un baño de agua tibia para facilitar la operación). El sistema se recargó con N_2 y se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 333.0 ml de éter anhidro, seguido de 106.6 ml de TMEDA (previamente destilada de hidruro de calcio). Después de agitar por unos minutos, se añadieron gota a gota a través de una jeringa durante 20 min, 19.4 g (0.266 m) de alcohol metálico (secado previamente con K_2CO_3). El alcóxido de litio precipita como un sólido blanco. En seguida se adicionaron 233.3 ml de THF anhidro y la solución ligeramente nebulosa resultante se dejó entibiar hasta temperatura ambiente (aprox. 4 hs). La reacción se agitó entonces por 32 hs, tiempo en el cual el dianión se separó como un material resinoso rojo oscuro de la solución naranja. La mezcla se enfrió a $-30^\circ C$ y se agregaron 153.3 ml (1.206 m) de $ClSiMe_3$ de una sola vez, en 20 segs. La reacción se tornó blanca lechosa y después café. Después de 5 min a $-30^\circ C$, se continuó la agitación 15 min a temperatura ambiente. La mezcla café se diluyó con 2.0 l de éter y después se añadió cuidadosamente 666.0 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$ para destruir el exceso de $ClSiMe_3$. La fase orgánica se lavó con 666.0 ml de agua, con 2 porciones cada una de 666.0 ml de una solución saturada de $CuSO_4$ y con 266.0 ml de H_2O . La solución se secó sobre K_2CO_3 anhidro y el disolvente se removió por destilación a presión reducida.

El aceite residual obtenido se destiló a presión reducida y usando una columna Vigraeux para generar 1.1422 g de una primera fracción con p.eb.= $25^\circ C/9$ mm Hg y 24.4658 g (42%) del producto deseado como un aceite incoloro con p.eb.= $62-65^\circ C/6.5$ mm.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2955 (C-H), 1641 (C=C), 1245 (Si-CH₃), 1081 (C-O) y 877, 836 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 4.85, 4.56 (2 m, 2H; C=CH₂), 3.90 (sa, 2H; -CH₂-OTMS), 1.45 (sa, 2H; -CH₂-TMS), 0.11 (s, 9H; -O Si(CH₃)₃) y 0.01 ppm (s, 9H; C-Si(CH₃)₃).

E.M. m/z (%): 216 (M⁺, 2.5), 147 (65.5), 113 (16.4), 73 (100), 45 (28.2).

2-(Hidroximetil)-3-aliil)trimetilsilano (9).

A un matraz redondo de 500.0 ml, provisto de agitación magnética, se cargaron 25.408 g (0.1176 m) de 8, 205.0 ml de THF seco y 53.0 ml de H₂SO₄ IN. La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1.5 hs. Se agregó entonces K₂CO₃ sólido hasta parar el burbujeo. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con 120.0 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre K₂CO₃ y se destilaron a presión reducida para remover el disolvente.

El líquido residual se purificó por destilación a presión reducida para dar 0.4174 g de la primera fracción con p.eb.=25-48°C/1.2 mm Hg y 12.06 g (71%) de 9 como un líquido incoloro con p.eb.=48-51°C/1.2 mm Hg.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3560-3200 (OH), 2955 (C-H), 1638 (C=C), 1249 (Si-CH₃), 1050 (C-O) y 857 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 4.88, 4.65 (2m, 2H; C=CH₂), 3.95 (sa, 2H; -CH₂-OH), 1.75 (sa, 1H; -OH), 1.52 (s, 2H; -CH₂-TMS) y 0.04 ppm (s, 9H; -Si(CH₃)₃).

(2-((Mesiloxi) metil)-3-alil) trimetilsilano (4).

A una solución de 770.1 mg (5.3 mm) del alcohol 9 en 20.0 ml de diclorometano anhidro, a 0°C, se agregaron 1.082 g (10.7 mm, 2 eq) de trietilamina, seguido de 918.8 mg (8.02 mm, 1.5 eq) de cloruro de metánsulfonilo gota a gota. La mezcla de reacción se agitó 3 hs a 0°C y 5.5 hs a temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (2 x 25), con HCl acuoso 1:20 (2 x 10) y nuevamente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose en forma cuantitativa el derivado 4, que se presentó como un aceite de alta pureza y por tanto se usó crudo en la siguiente reacción.

Para contar con una muestra analítica se realizó en 86% una percolación a través de sílica gel con hexano-acetato de etilo 9:1.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3030 (C=H), 2955 (C-H), 1640 (C=C), 1360, 1175 (-OSO₂CH₃), 1250 (-Si CH₃) y 850 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 4.99, 4.80 (2m, 2H; C=CH₂), 4.51 (sa, 2H; -CH₂-OMs), 2.98 (s, 3H; -SO₂CH₃), 1.56 (sa, 2H; -CH₂-TMS) y 0.031 ppm (s, 9H; -Si (CH₃)₃).

(2-(Yodometil)-3-alil) trimetilsilano (13).

A 1.381 g (6.22 mm) del mesilato crudo 4, en acetona anhidra (47.0 ml), se agregaron 1.12 g (7.46 mm, 1.2 eq) de yoduro de sodio (previamente secado bajo vacío y a la flama). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad, durante 5 horas. Se filtró el mesilato de sodio formado y se lavó con

acetona. El filtrado se evaporó cuidadosamente a sequedad y se purificó mediante una rápida cromatografía en columna (con sílica gel) usando hexano como eluyente, para dar lugar a 1.212 g (4.77 mm; 77%) del yoduro 13.

4-((2',2'-Dimetil-1'-oxo-4'-trimetilsililmetil)-4'-penten-1'-il)-2,5-dimetoxitolueno. (14).

A 217.0 mg (2.144 mm, 1.2 eq) de diisopropilamina en THF anhidro (5.0 ml), a 0°C y bajo atmósfera de N₂, se agregaron 1.76 ml (2.144 mm, 1.2 eq) de una solución 1.22 M de n-BuLi en hexano. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se enfrió entonces a -78°C y se añadieron 396.7 mg (1.787 mm) de la isobutirofenona 3 en 5.0 ml de THF. Inmediatamente se observa la aparición de un color amarillo. La metalación se efectuó agitando 10 min a -78°C y 3.0 hs a temperatura ambiente. Se reenfrío a -78°C para adicionar una solución de 594.0 mg (2.34 mm, 1.3 eq) del yoduro alílico 13 en 5.0 ml de THF. Terminada la adición se retiró el baño de hielo seco-acetona y se agregó 1.0 ml de HMPA, continuando la agitación a temperatura ambiente por 3.5 hs. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución saturada de NH₄Cl, se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó repetidamente con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para dar lugar a 320.22 mg (0.92 mm; 51.5%) del producto de C-alquilación 14, que se presentó como un sólido cristalino blanco con p.f.=60-62°C (éter-hex) y 113.79 mg (0.327 mm; 18.3%) del producto de O-alquilación 15, que se caracterizó por ser un aceite ligeramente amarillo.

Cetona 14 :

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3010, 3065 (C=C-H), 2850 (Ar-OCH₃), 1681 (Ar-C=O), 1624 (C=C), 1501 (C=C, en Ar), 1245 (Si-CH₃) y 1210, 1040 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H; Ar-H en 6), 6.53 (s, 1H; Ar-H en 3), 4.64, 4.58 (2m, 2H; C=CH₂), 3.73 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5), 2.32 (s, 2H; C₃, -H), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.54 (s, 2H; -CH₂-TMS), 1.20 (s, 6H; 2CH₃ en 2') y 0.006 ppm (s, 9H; -Si (CH₃)₃).

E.M. m/z (%): 348 (M⁺, 3.0), 317 (5.0), 278 (6.25), 180 (8.4), 179 (100.0), 73 (19.7).

Eter de enol 15:

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3070, 3010 (C=C-H), 2845 (Ar-OCH₃), 1630 (C=C), 1500 (C=C, en Ar), 1250 (Si-CH₃), 1215, 1050 (Ar-O-C) y 850 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H; Ar-H en 6), 6.64 (s, 1H; Ar-H en 3), 4.86, 4.60 (2 m, 2H; C=CH₂), 3.73 (s, 8H; Ar-OCH₃ en 2 y 5 y -O-CH₂), 2.22 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.85 (s, 2H; -CH₂-TMS), 1.47 (s, 6H; C=C-(CH₃)₂) y -0.08 ppm (s, 9H; Si(CH₃)₃).

E.M. m/z (%): 348 (M⁺, 5.8), 310 (10.0), 278 (13.75), 205 (16.2), 193 (30.1), 190 (16.6), 180 (13.75), 179 (100.0), 73 (92.7).

Transposición de Claisen del Eter de enol 15.

Una solución de 282 mg (0.8 mm) del éter de enol 15, en xileno anhidro (30.0 ml), se calentó a reflujo bajo atmósfera de N₂, durante 22.0 hs. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para dar lugar a 251.0 mg (0.72 mm; 89%) de la cetona 14, que resultó ser idéntica (p. f., c.c.p., I.R., R.M.P., E.M.) a una muestra analítica de comparación.

1-(2',5'-Dimetoxi-4'-metilfenil)-2,2-dimetil-4-metilén-ciclopentan-1-ol (17).

A una solución de 406.4 g (1.167 mm) de la cetona 14 en THF anhidro (8.0 ml), y bajo atmósfera de N₂, se agregaron 0.467 ml (0.467 mm, 0.4 eq) de una solución 1M en THF de fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción se agitó a 60-70°C durante 3.0 hs. Se vertió sobre una mezcla de hielo y solución saturada de NaHCO₃ (25.0 ml) y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo; el extracto orgánico se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad en rotovapor. Se obtuvieron así 314.0 mg de un crudo que se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para dar lugar a 264.1 mg (0.957 mm; 82%) de 17 en forma de un sólido blanco cristalino con p.f. = 59-60°C y 41.87 mg (0.15 mm; 13%) de la cetona proto-desililada 44.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3514 (OH), 3069 (C=C-H), 2840 (Ar-OCH₃), 1655 (C=C), 1584, 1508 (C=C, en Ar), 1210, 1044 (Ar-O-C) y 872 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.73 (s, 1H; Ar-H; Ar-H en 6'), 6.70 (s, 1H; Ar-H en 3'), 5.15 (sa, 1H; -OH), 4.94 (m, 2H; C=CH₂), 3.81,

3.74 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.96 (AB, J=17.5 Hz, 2H; C₅-H), 2.35 (AB, J=16 Hz, 2H; C₃-H), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.08 (s, 3H; C₂-CH₃ anti a Ar) y 0.74 ppm (s, 3H; C₂-CH₃ syn a Ar).

E.M. m/z (%): 276 (M⁺, 29.1), 261 (7.5), 245 (56.3), 189 (18.7), 179 (100.0), 121 (10.0).

3-(2',5'-Dimetoxi-4-metilfenil)-4,4-dimetil-ciclopent-2-en-1-ona. (19).

A una solución de 126.9 (0.46 mm) del alcohol-olefina 17 en 40.0 ml de dioxano, se agregó una solución de 786.6 mg (3.677 mm, 8 eq) de NaIO₄ y 19.4 mg (0.123 mm, 0.27 eq) de KMnO₄ en 60 ml de agua. Se agregó K₂CO₃ sólido hasta obtener un pH=7. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 hs. Se enfrió a 0°C y se adicionó H₂O₂ al 5% para descomponer el exceso de reactivo oxidante. El dioxano se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor, para generar 127.8 mg de un residuo aceitoso.

Una muestra analítica de la β-hidroxi-cetona intermediaria 18, ofreció los siguientes datos.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3490 (OH), 2846 (Ar-OCH₃), 1740 (C=O de 5 miembros), 1507 (C=C, en Ar) y 1210, 1043 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.75 (s, 1H; Ar-H en 3'), 6.65 (s, 1H; Ar-H en 6'), 5.00 (sa, 1H; -OH), 3.83, 3.75 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.91 (AB, J=17.5 Hz, 2H; C₂-H), 2.36 (AB, J=18.0 Hz, 2H; C₅-H), 2.22 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.18 (s, 3H; C₄-CH₃ anti a

Ar) y 0.86 ppm (s, 3H; C₄-CH₃ syn a Ar).

E.M. m/z (%): 278 (M⁺, 23.4), 247 (24.2), 194 (56.3), 179 (100.0).

Los 127.8 mg del crudo anterior se disolvieron en 2.0 ml de metanol y se adicionaron a 5.0 ml de una solución de metóxido de sodio (catalítico) en metanol. La mezcla se agitó bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente durante 40 min. Se neutralizó con HCl acuoso 1:10, se diluyó con agua y se evaporó el metanol a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50) y el extracto orgánico resultante se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. La purificación por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 80:20, ofreció a la ciclopentenona 19 (83.8 mg, 0.322 mm) en 70% de rendimiento a partir de 17 y como un sólido cristalino blanco con p.f.=81-83°C (éter-hexano).

I.R. (película/CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 2847 (Ar-OCH₃), 1714 (C=O), 1689 (Fermi de 861), 1624 (C=C), 1601, 1505 (C=C, en Ar), 1216, 1043 (Ar-O-C) y 861 cm⁻¹ (C=C-H).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.76 (s, 1H; Ar-H en 3'), 6.56 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.01 (s, 1H; C=CH), 3.77, 3.72 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.45 (s, 2H; C₅-H), 2.25 (s, 3H; Ar-CH₃) y 1.29 ppm (s, 6H; C₄-(CH₃)₂).

E.M. m/z (%): 260 (M⁺, 100.0), 245 (35.7), 176 (31.7), 161 (27.9).

U.V. (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 223 ($\epsilon = 18,638$), 287 ($\epsilon = 4784$) y 335 nm ($\epsilon = 2121$).

4-((3',3'-Dimetil-2'-hidroxi-5'-trimetilsilmetil)-5'-hexen-2'-il)-2,5-dimetoxitolueno. (20).

A 216.5 g (0.622 mm) de la cetona 14 en THF anhidro (7.0 ml), bajo atmósfera de N₂ y en un baño de hielo-metanol, se adicionaron 1.32 ml (4.1 mm, 6.6 eq) de una solución 3.1M en éter de bromuro de metil magnesio. Terminada la adición se removió el baño y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 3-4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó 10.0 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad a presión reducida. El crudo resultante se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 9:1 para dar lugar a 193.1 mg (0.53 mm; 85%) del alcohol 20 que se presentó como un aceite ligeramente amarillo.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3515 (OH), 3070, 3020 (C=C-H), 2835 (Ar-OCH₃), 1625 (C=C), 1505 (C=C, en Ar), 1245 (Si-CH₃), 1207, 1045 (Ar-O-C) y 850 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H; Ar-H en 3), 6.61 (s, 1H; Ar-H en 6), 4.61, 4.43 (2m, 2H; C=CH₂), 3.79, 3.75 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.02 (s, 2H; C₄, -H), 1.56 (s, 3H; C₁, -H), 1.52 (s, 2H; -CH₂-TMS), 0.9 (s, 6H; C₃, -(CH₃)₂) y -0.02 ppm (s, 9H; -Si(CH₃)₃).

E.M. m/z (%): 364 (M⁺, 0.1), 196 (21.9), 195 (100), 73 (22.4), 43 (25.3).

2-(2',5'-Dimetoxi-4'-metilfenil)-2,3,3,5,5-pentametil-
tetrahidrofurano. (28).

A una solución de 143.2 mg (0.39 mm) del alcohol 20 en 10.0 ml de diclorometano, a 0°C y bajo atmósfera circulante de N₂, se burbujeó una corriente de trifloruro de boro hasta que por c.c.f. se observó completa desaparición de la materia prima (20 min). La solución se virtió sobre agua-hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 50). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo obtenido después de remover el disolvente a presión reducida, se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para dar lugar a 76.2 mg (0.261 mm; 67%) de 28 y 29.0 mg (0.104 mm; 20.5 %) del tetrahidrofurano desmetilado 29.

28:

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3095, 3045 (Ar-H), 2845 (Ar-OCH₃), 1501 (C=C, en Ar), 1368 (CH₃), 1209, 1047 (Ar-O-C) y 1089 cm⁻¹ (C-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.62 (s, 1H; Ar-H en 3'), 3.80, 3.72 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.98 (AB, J=14.0 Hz, 2H; C₄-H), 1.58 (s, 3H; C₂-CH₃), 1.40 (s, 6H; C₅-(CH₃)₂), 1.28 (s, 3H; C₃-CH₃ anti a Ar) y 0.75 ppm (s, 3H; C₃-CH₃ syn a Ar).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ 151.53 (s; C_{5'}), 149.87 (s; C_{2'}), 133.37 (s; C_{1'}), 124.88 (s; C_{4'}), 114.06 (d; C_{3'}), 111.73 (d; C_{6'}), 89.66 (s; C₂), 77.28 (s; C₅), 56.15 (t; C₄), 56.04, 55.16 (2c; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 46.06 (s; C₃), 33.12 (s; C₅-CH₃ anti a Ar), 30.73 (c; C₅-CH₃ syn a Ar), 28.39 (c; C₂-CH₃), 26.06 (c; C₃-

$\underline{\text{CH}_3}$ anti a Ar), 25.44 (c; C_3 - $\underline{\text{CH}_3}$ syn a Ar) y 15.85 ppm (c; Ar- $\underline{\text{CH}_3}$).

E.M. m/z (%): 292 (M^+ , 13.5), 195 (35.7), 194 (100.0), 179 (69.2), 83 (22.0), 43 (25.0).

29:

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3260 (Ar-OH), 3030 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH₃), 1505 (C=C, en Ar), 1205, 1060 (Ar-O-C) y 1150 cm^{-1} (C-O-C).

R.M.P. (CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H; Ar-OH), 6.56 (s, 1H; Ar-H), 6.57 (s, 1H; Ar-H), 3.72 (s, 3H; Ar-OCH₃), 2.13 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.97 (AB, $J=13.5$ Hz, 2H; C_4 -H), 1.57 (s, 3H; C_2 -CH₃), 1.47 (s, 3H; C_5 -CH₃), 1.42 (s, 3H; C_5 -CH₃), 1.18 (s, 3H; C_3 -CH₃ anti a Ar) y 0.90 ppm (s, 3H; C_3 -CH₃ syn a Ar).

E.M. m/z (%): 278 (M^+ , 20.1), 264 (1.3), 181 (17.5), 180 (100.0), 165 (60.1), 91 (12.5), 83 (22.0), 55 (20.0), 43 (17.5).

cis-2-(2',5'-Dimetoxi-4'-metilfenil)-2,3,3,5-tetrametil-5-trimetilsililmetil-tetrahidrofurano. (30).

Una solución de 193.1 mg (0.53 mm) del alcohol 20 en 4.0 ml de diclorometano se enfrió a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Se adicionaron entonces 100.6 mg (0.53 mm) de TiCl_4 en 1.2 ml de diclorometano, gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Se virió sobre 24.6 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió a presión reducida y el aceite residual resultante se purificó por c.c.p. con

hexano-acetato de etilo 95:5. Así, se aislaron 94.2 mg (0.26 mm; 49%), del cis-tetrahydrofurano 30, que se presentó como un sólido cristalino blanco con p.f.=80-81°C, 33.5 mg (0.11 mm; 22%) del alcohol protodesililado 31 y 12.2 mg (0.04 mm; 8%) del tetrahydrofurano 23.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3010 (Ar-H), 2845 (Ar-OCH₃), 1500 (C=C, en Ar), 1248 (Si-CH₃), y 1209, 1047 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.60 (s, 1H; Ar-H en 3'), 3.79, 3.71 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.99 (AB, J=13 Hz, 2H; C₄-H), 1.55 (s, 3H; C₂-CH₃), 1.43 (s, 3H; C₅-CH₃), 1.31 (s, 2H; -CH₂-TMS), 1.27 (s, 3H; C₃-CH₃ anti a Ar), 0.75 (s, 3H; C₃-CH₃ syn a Ar), y 0.075 ppm (s, 9H; -Si(CH₃)₃).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ 151.48 (s; C_{5'}), 149.78 (s; C_{2'}), 133.56 (s; C_{1'}), 124.85 (s; C_{4'}), 113.94 (d; C_{3'}), 112.09 (d; C_{6'}), 89.07 (s; C₂), 79.88 (s; C₅), 56.93 (t; C₄), 56.23, 55.06 (2c; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 46.16 (s; C₃), 34.69 (t; -CH₂-TMS), 33.64 (c; C₅-CH₃), 28.49 (c; C₂-CH₃), 26.00 (c; C₃-CH₃ anti a Ar), 25.58 (c; C₃-CH₃ syn a Ar), 15.87 (c; Ar-CH₃) y 0.56 ppm (c; Si-CH₃).

E.M. m/z (%): 364 (M⁺, 18.3), 349 (7.5), 267 (68.4), 237 (17.5), 195 (25.0), 194 (35.4), 179 (35.0), 170 (50.0), 155 (30.0), 73 (100.0).

trans-2-(2',5'-Dimetoxi-4'-metilfenil)-2,3,3,5-tetrametil-5-trimetilsililmetil-tetrahydrofurano. (32).

55.6 mg (0.294 mm) de TiCl₄ en diclorometano anhidro (1.0 ml), se mezclaron bajo atmósfera de Ar y a -78°C, con 83.4 mg

(0.294 mm) de $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_4$. A la solución resultante, se añadieron a $-78^\circ C$, 106.9 mg (0.294 mm) del alcohol 20 en 5.0 ml de diclorometano. La reacción se agitó a $-78^\circ C$ por 2.5 horas y de $-78^\circ C$ a $-50^\circ C$ durante 0.5 horas. Se vertió sobre 50.0 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo-solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo exhaustivamente la fase acuosa con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad en rotavapor. El crudo resultante se purificó por c.c.p. (hexano-acetato de etilo 97.5:2.5) para dar lugar a 52.36 mg (0.143 mm; 49%) del trans-tetrahydrofurano 32, como un sólido blanco con p.f. = $32\text{-}33^\circ C$, 14.96 mg (0.041 mm; 14%) del cis-tetrahydrofurano 30 y 17.15 mg (0.059 mm; 20%) del alcohol protodesililado 31.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3090, 3046 (Ar-H), 2845 (Ar-OCH₃), 1501 (C=C, en Ar), 1248 (Si-CH₃), 1210, 1047 (Ar-O-C) y 1069 cm^{-1} (C-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.59 (s, 1H; Ar-H en 3'), 3.78, 3.70 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.19 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.99 (AB, J=13.0 Hz, 2H; C₄-H), 1.53 (s, 3H; C₂-CH₃), 1.40 (s, 3H; C₅-CH₃), 1.27 (s, 5H; C₃-CH₃ anti a Ar y -CH₂-TMS), 0.75 (s, 3H; C₃-CH₃ syn a Ar) y 0.075 ppm (s, 9H; -Si(CH₃)₃).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ 151.42 (s; C_{5'}), 149.79 (s; C_{2'}), 133.77 (s; C_{1'}), 124.67 (s; C_{4'}), 113.91 (d; C_{3'}), 111.61 (d; C_{6'}), 89.13 (s; C₂), 80.05 (s; C₅), 58.54 (t; C₄), 55.91, 55.11 (2c; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 45.89 (s; C₃), 37.44 (t; -CH₂-TMS), 30.93 (c; C₅-CH₃), 28.30 (c; C₂-CH₃), 26.24 (c; C₃-CH₃ anti a Ar), 25.79 (c; C₃-CH₃ syn a Ar), 15.84 (c; Ar-CH₃) y 0.60 ppm (c; -Si(CH₃)₃).

E.M. m/z (%): 364 (M^+ , 7.0), 349 (3.75), 267 (23.9), 237 (6.25), 195 (8.75), 194 (25.0), 179 (17.1), 170 (23.4), 155 (8.75), 73 (100.0).

1-(2',5'-Dimetoxi-4'-metilfenil)-3,5,5-trimetil-1,3-ciclopentadieno. (39).

Método A.

A un matraz de 250 ml se adaptó un nopal con una llave de paso integrada en el codo. La rama vertical se tapó con un septum y en la lateral se colocó un refrigerante. Dentro del matraz se colocaron 60 ml de una solución etérea 2.9 M de MeMgBr (0.174 m), a los que se adicionaron 31.0 ml de una solución en éter de 20.44 g de ZnCl₂ anhidro (0.15 m). La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de N₂ estática durante 1 hora. A continuación se efectuó una destilación desechando la primera fracción (éter) que destiló a 28°C. La fracción colectada a una temperatura mayor de 28°C se redestiló bajo atmósfera de N₂ circulante en un equipo integral, colectándose a 35-37°C, 1.174 g de Me₂Zn. Inmediatamente después, el dimetilzinc obtenido se diluyó con 10.0 ml de diclorometano anhidro.

Para preparar el Me₂TiCl₂ se tomaron 0.7 ml de la solución anterior (0.347 mm, considerando el eterato correspondiente) y se mezclaron a -30°C y bajo N₂ con 0.347 mm de TiCl₄. La reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos.

A 76.6 mg (0.277 mm) del alcohol 17 en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro, a -78°C y bajo atmósfera de N₂ se agregaron 0.6 ml (0.277 mm) de la solución preparada de Me₂TiCl₂. Inmediatamente después de la adición, la mezcla presentó una coloración violeta. Se

agitó a -78°C durante 55 minutos. La reacción se vertió entonces sobre hielo-agua y se extrajo exhaustivamente con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con agua, con bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro para finalmente evaporar el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para dar lugar a 30.1 mg (0.109 mm; 39%) de materia prima recuperada y 29.7 mg (0.115 mm; 41.5%) del ciclopentadieno 39 en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Método B.

A 10 ml de una solución etérea 2.9 M de MeMgBr bajo N_2 , se agregaron 10 ml de CH_2Cl_2 . Bajo agitación magnética, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se agregaron 10 ml más de CH_2Cl_2 y se eliminaron nuevamente. La operación se repitió por tercera vez, y por último se adicionaron 15 ml de CH_2Cl_2 al residuo obtenido.

La solución anterior se enfrió a -30°C y bajo N_2 se agregaron 2.75 g (14.5 mm) de TiCl_4 . La mezcla se agitó a -30°C durante 1.0 hora. Se consideró un 90% de conversión.^{93a}

Una solución de 76.6 mg (0.277 mm) del alcohol 17 en CH_2Cl_2 (5 ml), bajo N_2 y a -78°C se trató con 0.29 ml (0.277 mm) de la solución de Me_2TiCl_2 anterior, de la misma forma que en el Método A. Se obtuvieron 22.7 mg (0.082 mm; 30%) de materia prima recuperada y 33.6 mg (0.13 mm; 47%) de ciclopentadieno 39.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3031 (Ar-H), 2859 (Ar-O-CH₃), 1623, 1571 (C=C), 1509 (C=C, en Ar), 1212, 1047 (Ar-O-C) y 859 cm^{-1} (C=C-H).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H; Ar-H en 3'), 6.67 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.31 (d, J=2.0 Hz, 1H; Ar-C=C-H), 5.85 (m, 1H; CH₃-C=CH), 3.77 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.72 (s, 3H; Ar-O-CH₃), 2.23 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.96 (d, J=2.0 Hz, 3H; C=C-CH₃) y 1.20 ppm (s, 6H; C(CH₃)₂).

E.M. m/z (%): 258 (M⁺, 100.0), 243 (48.4), 228 (13.0), 213 (13.8), 176 (9.9), 165 (13.6), 115 (16.4).

U.V. (MeOH) λ_{máx} 203 (ε=15,528), 293 (ε=5298) y 325 nm (ε = 3518).

4-((2',2'-Dimetil-1'-oxo-4'-metil)-4'-penten-1'-il)-2,5-dime-
toxitolueno. (44)

Una muestra pesada de hidruro de potasio (~800.0 mg) como dispersión en aceite, se colocó en un matraz de 100 ml de dos bocas, equipado con agitación magnética y refrigerante. El sistema se purgó con N₂ y se agregaron 10 ml de hexano seco. La mezcla se agitó brevemente, permitiendo después, que se asentara el hidruro de potasio sólido; el sobrenadante se removió con ayuda de una jeringa y se destruyó virtiéndolo en metanol. La operación anterior se repitió 2 veces más (con lo que se remueve todo el aceite de la dispersión original). Finalmente el disolvente residual se eliminó con una corriente de N₂, para dar lugar a 125.9 mg de hidruro puro.

Una solución de 572.2 mg (2.577 mm) de la isobutirofenona 3 en 1.0 ml de THF seco, se agregaron a una suspensión de 125.9 mg de hidruro de potasio (3.14 mm, 1.2 eq) en 10.0 ml de THF, a 20°C y con agitación vigorosa. La agitación se continuó por 30 minutos, y entonces se enfrió a -78°C para agregar 466.7 mg (5.15 mm, 2 eq) de cloruro de metalilo recién destilado. La

reacción se mantuvo a -78°C durante 30 min y 20 horas a temperatura ambiente. Se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota agua (10 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La fase acuosa se extrajo repetidamente con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida condujo a un aceite que se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 97.5:2.5, obteniéndose así 500.8 mg (1.81 mm; 70.4%) de la ceto-olefina 44 y 22.9 mg (0.083 mm; 3.2%) del producto de O-alquilación 45, ambos como aceites incoloros.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3074 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH₃), 1693 (Ar-C=O), 1641 (C=C), 1611, 1502 (C=C, en Ar), 1214, 1045 (Ar-O-C) y 893 cm^{-1} (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H; Ar-H en 6), 6.53 (s, 1H; Ar-H en 3), 4.86, 4.71 (2 m, 2H; C=CH₂), 3.73, 3.72 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5), 2.41 (s, 2H; C_{3'}-H), 2.22 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.77 (s, 3H; C=C-CH₃) y 1.21 ppm (s, 6H; 2 CH₃ en 2').

E.M. m/z (%): 276 (M⁺, 4.3), 220 (3.65), 180 (10.6), 179 (100.0), 136 (2.7), 121 (4.3), 91 (5.9).

4-((3',3'-Dimetil-2'-hidroxi-5'-metil)-5'-hexén-2'-il)-2,5-dimetoxitolueno. (31).

A 574.6 mg (2.08 mm) de la ceto-olefina 44 en THF anhidro (15 ml) bajo atmósfera de N₂ y en un baño de hielo-metanol, se adicionaron 4.74 ml (13.73 mm, 6.6 eq) de una solución 2.9 M en éter de MeMgBr. Terminada la adición se removió el baño y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se trabajó de la misma manera,

que para el alcohol 20. El crudo obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para dar lugar a 535 mg (1.83 mm; 88%) del alcohol 31 en forma de aceite.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3509 (OH), 3068 (Ar-H), 2842 (ArOCH₃), 1623 (C=C), 1503 (C=C, en Ar), 1208, 1045 (Ar-O-C) y 889 cm⁻¹ (C=CH₂).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H; Ar-H en 6), 6.63 (s, 1H; Ar-H en 3), 5.32 (sa, 1H; OH), 4.82, 4.57 (2m, 2H; C=CH₂), 3.80, 3.76 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.13 (d, J=1.5 Hz, 2H; C₄'-H), 1.75 (s, 3H; C=C-CH₃), 1.57 (s, 3H; C₁'-H), y 0.90 ppm (s, 6H; C₃'-(CH₃)₂).

E.M. m/z (%): 292 (M⁺, 0.2), 196 (14.7), 195 (100.0), 177 (7.5), 165 (10.0), 153 (12.5), 138 (10.0), 43 (22.7).

1-(2',5'-Dimetoxi-4'-metilfenil)-4,6,6-trimetil-2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano. (48).

A una mezcla de 104.8 mg (0.379 mm) de la ceto-olefina 44 en CH₂Cl₂ (5 ml) y 5 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se agregaron 84.8 mg (0.417 mm, 1.1 eq) de ácido m-cloroperbenzoico al 85% como su solución en CH₂Cl₂ (4 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, hasta observar por c.c.f. desaparición de la materia prima. Se diluyó entonces con CH₂Cl₂ y se separó la fase acuosa. La porción orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 95:5, para obtener 55.4 mg (0.19 mm; 50%) del bicyclo 48, que se presentó en forma de un aceite incoloro.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2830 (ArOCH₃), 1509 (C=C, en Ar) y 1215, 1045 cm⁻¹ (C-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.05 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.71 (s, 1H; Ar-H en 3'), 3.80, 3.77 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 3.76 (d, J=6.0 Hz, 1H; C₃-H endo), 3.46 (dt, J=6.0 Hz, J=1.5 Hz, 1H; C₃-H exo), 2.21 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.63 (d, J=1.5 Hz, 2H; C₅-H), 1.53 (s, 3H; C₄-CH₃), 1.24 (s, 3H; C₆-CH₃ endo) y 0.77 ppm (s, 3H; C₆-CH₃ exo).

E.M. m/z (%): 292 (M⁺, 6.7), 196 (25.6), 179 (100.0), 121 (17.0), 91 (14.6), 77 (17.0), 55 (30.4), 43 (42.5), 41 (44.8).

4-((2',2'-Dimetil)-1',4'-dioxopentan-1'-il)-2,5-dimetoxitolueno. (49).

A partir del Biciclo 48:

A una mezcla de 115.9 mg (0.397 mm) del biciclo 48 en 4.0 ml de THF destilado y 0.125 ml de buffer de fosfatos, a 0°C, se adicionaron 100.4 mg (0.44 mm, 1.1 eq) de ácido peryódico como una solución en 5.0 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas y a temperatura de reflujo 1 hora. Se diluyó con agua y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 9:1 para generar 87.17 mg (0.313 mm; 79%) de la 1,4-dicetona 49, como un aceite ligeramente amarillo.

A partir de la ceto-olefina 44:

A una solución de 1.524 g (5.52 mm) de la ceto-olefina 44 en 33.0 ml de dioxano destilado, se agregaron 23.7 ml (0.475 mm, 0.086 eq) de una solución 0.02 M de OsO₄ en terbutanol. La mezcla resultante se agitó en la oscuridad durante 20 minutos. Enseguida se diluyó con 11.0 ml de agua destilada y se agregaron durante 2 horas, 2.751 g (12.86 mm, 2.3 eq) de NaIO₄ acuoso (19.5 ml H₂O). Se continuó la agitación en la oscuridad durante 25 horas a temperatura ambiente. Para completar la reacción, se añadió una cantidad catalítica de ácido peryódico y se calentó a 80-90°C por 1.5 horas. Se filtraron las sales presentes y el residuo sólido se lavó con acetato de etilo. Al filtrado se agregó bisulfito de sodio al 10% (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo y el extracto orgánico resultante se lavó nuevamente con bisulfito al 5% (2 x 25), a continuación con agua y con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 9:1, para dar lugar a 1.205 g (4.33 mm; 78.5%) de la 1,4-dicetona 49.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2849 (ArOCH₃), 1715 (metilcetona), 1692 (Ar-C=O), 1612, 1503 (C=C, en Ar) y 1215, 1044 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.90 (s, 1H; Ar-H en 3), 6.67 (s, 1H; Ar-H en 3), 3.80, 3.73 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2 y 5), 2.90 (s, 2H; C_{3'}-H), 2.22 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.10 (s, 3H; -CO-CH₃) y 1.26 ppm (s, 6H; C_{2'}-(CH₃)₂).

E.M. m/z (%): 278 (M⁺, 9.1), 180 (11.3), 179 (100.0), 136 (4.3), 121 (7.0), 91 (5.2), 43 (7.0).

Ciclopentenona 19, a partir de la 1,4-dicetona 49.

Una mezcla de 861.6 mg (3.1 mm) de la dicetona 49 y 1.217 g (21.69 mm, 7 eq) de hidróxido de potasio, en etanol al 90% (36 ml), se calentó a reflujo bajo atmósfera de N₂ durante 23 horas. Se dejó enfriar la reacción y se virtió sobre agua; se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1:10, se eliminó el metanol a presión reducida y se extrajo repetidamente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. El material crudo obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 8:2, para dar lugar a 749.4 mg (2.88 mm; 93%) de la ciclopentenona 19. Sus datos espectroscópicos ya se indicaron anteriormente.

3-(2',5'-Dimetoxi-4-metilfenil)-4,4-dimetil-ciclopent-2-en-1-ol (53).

776.4 mg (2.986 mm) de la ciclopentenona 19, se disolvieron en una solución metanólica 0.4 M de CeCl₃·6 H₂O (7.46 ml, 1.06 g, 2.986 mm). A la solución resultante se añadió durante 5 minutos y bajo agitación, 112.9 g (2.986 mm) de NaBH₄. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos; a continuación se diluyó con agua y se eliminó el metanol a presión reducida. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 100) y el extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. El aceite residual se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 70:30, para dar lugar a 764.7 mg (2.92 mm; 98%) del alcohol 53 como un aceite ligeramente amarillo.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3369 (OH), 3042 (Ar-H), 1653 (C=C), 1509 (C=C, en Ar) y 1211, 1045 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.70 (s, 1H; Ar-H en 3'), 6.52 (s, 1H; Ar-H en 6'), 5.62 (d, J=2.5 Hz, 1H; C₂-H), 4.89 (m, J=7.0 Hz, J = 5.5 Hz, J=2.5 Hz, 1H; C₁-H), 3.77, 3.72 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.30 (dd, J=13.0 Hz, J=7.0 Hz, 1H; C₅-H), 2.23 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.74 (s, 1H; OH), 1.73 (dd, J=13.0 Hz, J=5.5 Hz, 1H; C₅-H), 1.16 (s, 3H; C₄-CH₃ anti a Ar) y 1.09 ppm (s, 3H; C₄-CH₃ syn a Ar).

E.M. m/z (%): 262 (M⁺, 100.0), 247 (37.0), 231 (64.8), 219 (29.6), 205 (45.3), 189 (41.9), 175 (33.3), 164 (34.5), 115 (27.2), 91 (24.7).

4,4-Dimetil-5-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-biciclo[3.1.0]hexan-1-ol (54).

A una suspensión de 1.547 g de par Zn-Cu¹¹⁴ en 42.0 ml de éter anhidro, se agregaron 2.072 g (7.734 mm, 2.65 eq) de yoduro de metileno y un cristal de yodo. La mezcla se calentó ligeramente hasta que se inició una reacción vigorosa y entonces se adicionó en porciones una solución de 764.7 mg (2.92 mm) del alcohol alílico 53 y 4.413 g (15.47 mm, 5.3 eq) de yoduro de metileno, en 14.0 ml de THF anhidro. La reacción se calentó a reflujo por 3 horas. Se dejó enfriar y se filtró sobre celita, lavando el residuo inorgánico con acetato de etilo. El filtrado se lavó también, primeramente con solución saturada de cloruro de amonio (3 x 50 ml), después con bicarbonato de sodio acuoso (3 x 50 ml) y finalmente con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad con presión reducida. El crudo resultante se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 85:15, para obtener 510.0 mg (1.84 mm; 63%) del ciclopropil alcohol 54, como un aceite viscoso incoloro.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3359 (OH), 2828 (ArOCH₃), 1505 (C=C, en Ar) y 1210, 1048 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.61 (s, 1H; Ar-H en 3'), 4.77 (m, 1H; C₂-H), 3.76, 3.72 (2s, 6H; Ar-O CH₃ en 2' y 5'), 2.19 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.75 (m, 3H; C₁-H, C₃-H anti a OH y OH), 1.13 (m, 2H; C₃-H syn a OH y C₆-H exo), 1.02 (s, 3H; C₄-CH₃ anti a Ar), 0.84 (s, 3H; C₄-CH₃ syn a Ar) y 0.5 ppm (dd, J=10.0 Hz, J=5.5 Hz, 1H; C₆-H endo).

E.M. m/z (%): 276 (M⁺, 100.0), 261 (8.6), 220 (46.9), 189 (34.6), 165 (28.3), 115 (30.8), 91 (39.5), 77 (32.1), 57 (41.9), 41 (42.4), 29 (43.9).

4,4-Dimetil-5-(2',5'-dimetoxi-4'-metilfenil)-biciclo [3.1.0] hexan-1-ona (55).

En 2.0 ml de diclorometano anhidro, se suspendieron 329.1 mg (1.526 mm, 1.5 eq) de clorocromato de piridinio y 25 mg (0.305 mm, 0.3 eq) de acetato de sodio. De una sola vez, se agregó rápidamente una solución de 280.9 mg (1.017 mm) del ciclopropil alcohol 54 en 1.5 ml de CH₂Cl₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.0 hora, se agregaron 40 ml de éter anhidro y el supernadante se decantó. El sólido negro residual se lavó exhaustivamente con éter. Se combinaron las porciones orgánicas y se filtraron por Florisil, para eliminar completamente residuos de oxidante. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 8:2, para dar lugar a 227.2 mg (0.829 mm; 81.5%) de la ciclopropil cetona, que se presentó como un sólido cristalino blanco con p.f.=98-100°C (éter-hex).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3071 (C-H, ciclopropano), 3049 (Ar-H), 2831 (ArOCH₃), 1721 (C=O), 1508 (C=C, en Ar) y 1211, 1046 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.65 (s, 2H; Ar-H en 3' y 6'), 3.76, 3.73 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.21 (s, 3H; Ar-CH₃), 2.15 (m, 1H; C₁-H), 2.02 (AB, J=18.0 Hz, 2H; C₃-H), 1.60-1.25 (m, 2H; C₆-H), 1.20 (s, 3H; C₄-CH₃ anti a Ar) y 0.96 ppm (s, 3H; C₄-CH₃ syn a Ar).

E.M. m/z (%): 274 (M⁺, 81.5), 259 (9.7), 218 (48.8), 187 (43.9), 175 (100.0), 115 (56.4), 91 (51.1), 77 (41.5).

Eter dimetílico de la Leucolagopodina A (51).

A partir de la ciclopropil cetona (55).

A una solución de 129.1 mg (0.471 mm) de la ciclopropil cetona 55 en THF anhidro (7 ml), se destilaron aproximadamente 20.0 ml de amoníaco líquido (previamente secado de sodio). La solución se enfrió a -78°C y se agregó en porciones litio finamente picado hasta obtener un color azul permanente. La mezcla entonces se reflujo (-36°C) durante 0.5 horas. Para destruir el exceso de litio, a -36°C se agregó cuidadosamente cloruro de amonio sólido seguido de agua y salmuera. Se evaporó el amoníaco (con ayuda de vacío) y se extrajo repetidamente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo obtenido, después de evaporar el disolvente, se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 9:1, para así obtener 99.5 mg (0.36 mm; 76.5%) de la leucolagopodina A (51), como un sólido cristalino blanco con p.f.=66-68°C (éter-hexano).

A partir de la ciclopentenona 19.

Una mezcla de 1.115g (5.0 mm) de $ZnBr_2$, 1.42g (10.0 mm) de yoduro de metilo y 140.0 mg de alambre de litio, en 20.0 ml de tolueno y 3.0 ml de THF, se sonicó (en un lavador ultrasónico Cole-Parmer de 40KHz) a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno durante 25.0 minutos. Se adicionaron entonces 1.30g (5.0 mm) de la ciclopentenona 19 y 20.0 mg de acetil-acetonato de níquel (II), como una solución en 1.0 ml de THF. La mezcla se agitó magnéticamente a 0°C hasta que se observó por c.c.f. completa desaparición de la materia prima (~ 5.0 h). Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (15.0 ml) y la fase acuosa resultante se extrajo (3X50 ml) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 9:1, para dar lugar a 1.035g (3.75 mm; 75%) del derivado 51.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3065 (Ar-H), 2842 (Ar-OCH₃), 1739 (C=O), 1579, 1508 (C=C, en Ar) y 1212, 1044 cm⁻¹ (Ar-O-C).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.75 (s, 1H; Ar-H en 6'), 6.67 (s, 1H; Ar-H en 3'), 3.78, 3.67 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 2' y 5'), 2.86 (AB, J= 18.0 Hz, 2H; C₂-H), 2.24 (m, 2H; C₅-H), 2.20 (s, 3H; Ar-CH₃), 1.50 (s, 3H; C₃-CH₃), 1.18 (s, 3H; C₄-CH₃ anti a Ar) y 0.83 ppm (s, 3H; C₄-CH₃ syn a Ar).

E.M. m/z (%): 276 (27.5), 192 (57.5), 178 (24.7), 177 (100.0), 149 (26.4), 119 (13.5), 115 (14.8), 91 (23.4).

Lagopodina A (VI).

412.4 mg (3.33 mm, 4.0 eq) de óxido de plata (II) recién preparado y 0.965 ml de HNO₃ 7N, se agregaron, en ese orden, a una solución de 229.5 mg (0.831 mm) del éter dimetílico de la leucolagopodina A (51) en 10 ml de dioxano (libre de peróxidos). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y en seguida se agregaron 10 ml de una mezcla 9:1 de CH₂Cl₂:H₂O. Se diluyó con más agua y se extrajo exhaustivamente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 85:15, para generar 141.3 mg (0.574 mm; 69%) de la Lagopodina A, como un sólido amarillo con p.f.=95-97°C (hexano).

I.R. (solución) $\nu_{\text{máx}}$ 3000 (Ar-H), 2965, 2930 (C-H), 1742 (C=O, anillo de 5) y 1665, 1600 cm⁻¹ (p-quinona).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.63 (s, 1H; C₃-H), 6.53 (c, J=1.5 Hz, 1H; C₆-H), 2.67 (AB, J=18.0 Hz, 2H; C₁₅-H), 2.28 (s, 2H; C₁₃-H), 2.03 (d, J=1.5 Hz, 3H; C₇-H), 1.39 (s, 3H; C₉-H), 1.22 (s, 3H; C₁₁-H) y 0.93 ppm (s, 3H; C₁₂-H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ 214.9 (s; C₁₄), 188.0 (s; C₄), 187.7 (s; C₁), 151.7 (s; C₂), 144.4 (s; C₅), 135.4 (d; C₆), 134.9 (d; C₃), 52.71 (t; C₁₅), 50.92 (t; C₁₃), 48.53 (s; C₈), 41.97 (s; C₁₀), 27.01 (c; C₉), 25.19 (c; C₁₁), 23.78 (c; C₁₂) y 14.67 ppm (s; C₇).

E.M. m/z (%): 246 (M⁺, 7.3), 231 (4.9), 191 (32.1), 190 (85.0), 164 (39.5), 162 (63.0), 161 (72.2), 147 (100.0), 134 (23.4), 91 (67.7), 39 (65.4).

U.V. (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 256 (ϵ =17,782.8), 310 (ϵ =354.8) y 435 nm (ϵ =35.5).

CONCLUSIONES

1. Se demuestra la utilidad de la 3-aryl-4,4-dimetil-ciclopentenona 19 en la síntesis de quinonas sesquiterpénicas cíclicas como las lagopodinas.
2. La síntesis de 19 se describe en base a dos rutas alternativas: a) haciendo uso de intermediarios sililados, como la alilsilil-cetona 14 y b) a partir de derivados no-sililados como la 1,4-dicetona 49.
3. Se describe un nuevo método alternativo para la síntesis de diferentes tetrahidrofuranos sustituidos, a partir del tratamiento del silil-alqueno 20 con varios ácidos de Lewis.
4. Se reconoce al éter dimetílico de la leucolagopodina A (51), como el precursor directo apropiado en la síntesis de la Lagopodina A (VI).
5. Se reporta la síntesis exitosa de 51 a partir de la ciclopentenona 19 según dos métodos sintéticos. El primero, más directo, a través de la adición conjugada de dimetilzinc bajo catálisis de Ni(acac)₂, comprobándose la potencialidad de este tipo de reactivos organometálicos. El segundo, indirecto, que emplea el método de Norin-Dauben.
6. Se describe la primer síntesis total de la Lagopodina A (VI) y se realiza su caracterización espectroscópica completa.
7. Con los resultados obtenidos se demuestra la versatilidad de los enfoques sintéticos aquí reportados no sólo para la pre-

paración de la Lagopodina A sino también para el resto de las lagopodinas, así como para los derivados de tipo cuparenoide.

BIBLIOGRAFIA

1. Para una revisión reciente sobre la química de los alcaloides del *Sceletium*, véase: P. W. Jeffs, "Sceletium Alkaloids" en "The Alkaloids", R. G. Rodrigo ed., Vol. XIX, pp. 1-80, Academic Press, N. Y., 1981 y referencias ahí citadas.
2. A. Popelak, E. Haack, G. Lettenbauer and H. Spingler, Naturwissenschaften, 1960, 47, 156 .
3. R. R. Arndt and P.E.J. Kruger, Tetrahedron Lett., 1970, 3237-3240.
4. a) P. W. Jeffs, P. A. Luhan, A. T. McPhail and N. H. Martin, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 1466-1467; b) F.O. Snyckers, F. Strolow and A. Wiechers, ibid, 1971, 1467-1469.
5. P. W. Jeffs, and T. M. Capps, Tetrahedron Lett., 1979, 131-132.
6. a) P. W. Jeffs, T. Capps, D. B. Johnson, J. M. Karle, N. H. Martin and B. Rauckman, J. Org. Chem., 1974, 39, 2703-2710; b) T. M. Capps, Tesis Ph. D., Duke University, Durham, North Carolina, 1977.
7. C. F. Juritz, Rep. Jt. Meet. Br. Assoc. S. Afr. Assoc. Adv. Sci., 1905, 1, 216.
8. A. Popelak and G. Lettenbauer, U. S. Patent 3,028,394; Chem. Abstr. 1962, 57, 8549 f.

9. Para métodos generales de síntesis en la serie de los alcaloides del *Sceletium*, véase: a) R. V. Stevens, "Alkaloid Synthesis" en "The Total Synthesis of Natural Products", J. Apsimon, ed., Vol. 3, pp. 439-554, Wiley-Interscience, N. Y., 1977; b) A. J. Pearson, I. C. Richards and D. V. Gardner, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 807-809; c) I. H. Sánchez, M. I. Larraza, H. J. Flores, I. Rojas and R. Alcalá, Synth. Commun., 1983, 13, 35-41 y referencias ahí citadas. Para la síntesis del fosfo-análogos del esqueleto de cis-mesembrano, véase: J. E. MacDiarmid and L. D. Quin, J. Org. Chem., 1981, 46, 1451-1456.
10. a) R.V. Stevens, P. M. Lesko and R. Lapalme, J. Org. Chem., 1975, 40, 3495-3498; b) C. P. Forbes, G. L. Wenteler and A. Wiechers, Tetrahedron, 1978, 34, 487-490.
11. C. P. Forbes and G. L. Wenteler, J. Chem. Soc., Perkin I, 1981, 29-32.
12. P. N. Confalone and E. M. Huie, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 7175-7178.
13. I. H. Sánchez, J. J. Soria, M. I. Larraza and H. J. Flores, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 551-554.
14. A. Ohishi and H. Kugita, Japanese Patents 7143538 (Chem. Abstr., 1972, 76, 59442 t) and 7143539 (Chem. Abstr., 1972, 76, 59443 u).
15. a) M. Shamma and H. R. Rodríguez, Tetrahedron, 1968, 24, 6583-6589; b) G. Otani and S. Yamada, Chem. Pharm. Bull., 1973, 21, 2130-2135; c) H. F. Strauss and A. Wiechers,

- Tetrahedron Lett., 1979, 4495-4496; d) S. F. Martin, T. A. Puckette and J. A. Colapret, J. Org. Chem., 1979, 44, 3391-3396; e) I. H. Sánchez and F. R. Tallabs, Chem. Lett., 1981, 891-894.
16. a) S. Takano, Y. Inamura and K. Ogasawara, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4479-4482; b) S. Takano, C. Murakata and Y. Inamura, Heterocycles, 1981, 16, 1291-1294; c) S. Takano, Y. Inamura and K. Ogasawara, Chem. Lett., 1981, 1385-1386.
17. a) T. J. Curphey and H. L. Kim, Tetrahedron Lett., 1968, 1441-1444; b) S. L. Keely, Jr. and F. C. Tahk, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5584-5587; c) R. V. Stevens and M. P. Wentland, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5580-5583. Para el procedimiento mejorado de Stevens, véase la referencia 10a; d) K. S. Kochhar and H. W. Pinnick, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4785-4788. Ver también la ref. 9c.
18. a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrell, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 207-222. Para revisiones sobre la anillación de Robinson, ver: b) M. E. Jung, Tetrahedron, 1976, 32, 3-31; c) R. E. Gawley, Synthesis, 1976, 777-794.
19. Por ejemplo, ver: a) H. Taguchi, T. Oh-ishi and H. Kugita, Chem. Pharm. Bull., 1970, 18, 1008-1014; b) J.B.P.A. Wijnberg and W. N. Speckamp, Tetrahedron, 1978, 34, 2579-2586; c) A. S. Howard, R. B. Katz and J. P. Michael, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 829-830.
20. a) P. W. Jeffs, N. A. Cortese and J. Wolfram, J. Org. Chem., 1982, 47, 3881-3886; b) P. W. Jeffs, R. Redfearn and J.

- Wolfram, J. Org. Chem., 1983, 48, 3861-3863.
21. G. E. Keck and R. R. Webb II, J. Org. Chem., 1982, 47, 1302-1309.
22. M. I. Larraza, "Síntesis Total de la (\pm)-Mesembranona. Estudios Tendientes a la Síntesis del Alcaloide A₄", Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, 1982.
23. a) E. R. Shepard and J. F. Noth, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4364-4368; b) F. Leonard, A. Wajngurt, M. Kleim and C. M. Smith, J. Org. Chem., 1961, 26, 4062-4065.
24. a) J. Kovacs and U. R. Ghatak, J. Org. Chem. 1966, 31, 119-121; b) A. J. Birch and H. Smith, Quart. Rev. (London), 1958, 12, 17-33.
25. I. H. Sánchez, M. I. Larraza, H. J. Flores, E. Díaz and K. Jankowski, Heterocycles, 1985, 23, 593-602.
26. F. A. L. Anet and A. J. R. Bourn, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 5250-5251.
27. T. Oh-ishi and H. Kugita, Tetrahedron Lett., 1968, 5445-5448.
28. L. M. Jackman and S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd. Edition, Pergamon, N. Y., 1969.
29. E. L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", pp. 295-296, McGraw-Hill Book Company, Inc., N. Y., 1962.
30. a) J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic

Press, New York, 1972; b) G. C. Levy and G. L. Nelson, "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists", Wiley-Interscience, 1972.

31. El Profesor H. W. Pinnick, ver ref. 17b, reportó recientemente el espectro de ^{13}C -RMN de la (\pm)-Mesembranona (I), sin la asignación de señales correspondiente.
32. I. H. Sánchez, M. I. Larraza, A. Aumelas and K. Jankowski, "Structure of the N-Methyl-5-(3',4'-dimetoxyphenyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-8-one, Isomer of Mesembranone", Rev. Latinoamer. Quím., enviada a publicación (1985).
33. L. W. Jelinki, Chem. Eng. News, 1984, Nov. 5, 26-46.
34. a) C. Djerassi, D. H. Williams, H. Budzikiewicz and J. M. Wilson, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2071-2105; b) K. Jankowski and J. Israeli, Bull. Soc. Chim. Pol., 1974, 22, 3-5.
35. Para una completa discusión de los espectros de masas de los alcaloides del *Sceletium*, ver: N. H. Martin, D. Rosenthal and P. W. Jeffs, Org. Mass Spectrom., 1976, 11, 1-19.
36. Aunque se dispone de varias compilaciones de potenciales de reducción polarográficos, entre otros: a) M. Kotake, Ed., "Constants of Organic Compounds", pp. 680-693, Asakura Publ. Co., Ltd., Tokyo, 1963; b) L. Meites, "Polarographic Techniques", 2nd. ed., pp. 671-711, Wiley-Interscience, N. Y., 1965, la mayoría de los datos corresponden a reducciones efectuadas en medios próticos (ej., etanol ó 1,4-dioxano acuoso), donde los potenciales de reducción de carbonilos insaturados son sustancialmente

- menos negativos que en medio aprótico. Para la determinación de potenciales de reducción polarográfica (vs.SCE) en medios apróticos dipolares, ver: c) H. O. House and M. J. Umen, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 5495-5497; d) H. O. House, L. E. Huber and M. J. Umen, ibid., 1972, 94, 8471-8475.
37. a) P. T. Cottrell and C. K. Mann, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 3579-3583; b) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, S. T. Nugent, R. D. Little and M. M. Baizer, J. Org. Chem., 1983, 48, 3306-3308. Para una revisión general sobre reducción electroquímica de grupos protectores, véase: c) V. G. Mairanovsky, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1976, 15, 281-292 y referencias ahí citadas. También ver: d) K. Oda, T. Ohnuma and Y. Ban, J. Org. Chem., 1984, 49, 953-959; e) L. Horner and R. J. Singer, Tetrahedron Lett., 1969, 1545-1547.
38. R. L. Augustine "Carbon-Carbon Bond Formation", Vol. 1, Marcel Dekker, Inc., N. Y., 1979.
39. a) T. Kusumi, K. Yoneda and H. Kakisawa, Synthesis, 1979, 221-223; b) H. Inie, J. Koyama and Y. Mizuno, Heterocycles, 1979, 12, 771-773; c) J. Koyama, T. Sugita, Y. Suzuta and H. Irie, Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 2601-2606; d) idem, Heterocycles, 1984, 21, 644.
40. S. Ranganathan, D. Ranganathan, R. S. Sidhu and A. K. Mehrotra, Tetrahedron Lett., 1973, 3577-3578.
41. A. Eckersley and N. A. Rogers, Tetrahedron Lett., 1974, 1661-1664.

42. a) H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd. edition, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1972; b) P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", Academic Press, New York, 1979; c) M. Freifelder "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1978.
43. a) Z. V. Zaitseva, A. V. Upadysheva, Z. I. Zel'manova and A. P. Znamenskaya, Zh. Anal. Kim., 1978, 33, 1608-1611; b) P. Choay and C. Monneret, J. Chem. Res. Synop., 1979, 298-299.
44. Para la reducción de sulfonamidas y tosilatos con aniones-radicales arénicos, véase: a) W. D. Closson, P. Wriede and S. Bank, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 1581-1583; b) S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Batlisti, S. Bank, W. D. Closson and P. Wriede, ibid., 1967, 89, 5311-5312; c) W. D. Closson, S. Ji and S. Bank, ibid., 1970, 92, 650-657.
45. P. M. Lesko, Tesis Ph.D., Rice University, Houston, Texas, 1974.
46. E. Breitmaier and S. Gassenmann, Chem. Ber., 1971, 104, 665-667.
47. Aldrich, No. catálogo Para su
preparación, ver 39c y referencias ahí citadas. También
véase: A. Rougney et M. Daudon, Bull. Soc. Chim. Fr.,
1976, 833-838.
48. N. S. Bacca and D. H. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Chapter 7, pp. 159-182, Holden-Day, Inc., San Francisco, 1964.

49. I. H. Sánchez, I. Larraza and H. J. Flores, Rev. Soc. Quím. Méx., 1982, 26, 290.
50. J. Koyama, T. Sugita, K. Tagahara, Y. Suzuta and H. Irie, Heterocycles, 1984, 22, 1973-1974.
51. R. H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones", 2nd. Ed., Academic Press, New York, 1971.
52. I. H. Sánchez, S. Mendoza, M. Calderón, M. I. Larraza and H. J. Flores, J. Org. Chem. 1985, en prensa.
53. I. H. Sánchez, C. Lemini and P. Joseph-Nathan, J. Org. Chem., 1981, 46, 4666-4667.
54. a) I. H. Sánchez, R. Yáñez, R. Enríquez and P. Joseph-Nathan, J. Org. Chem., 1981, 46, 2818-2819; b) I. H. Sánchez, F. Basurto and P. Joseph-Nathan, J. Nat. Prod., 1984, 47, 382-383; c) I. H. Sánchez, M. I. Larraza, F. Basurto, R. Yáñez, S. Avila, R. Tovar and P. Joseph-Nathan, Tetrahedron, 1985, 41, 2355-2359.
55. F. J. McEnroe and W. Fenical, Tetrahedron, 1978, 34, 1661-1664.
56. P. Bollinger, "Über die Konstitution und Konfiguration der Lagopodine A, B und C", Ph.D. Thesis, Erdgenössischen. Technischen Hochschule, Zürich, 1965.
57. C. B. Bottom and D. J. Siehr, Phytochemistry, 1975, 14, 1433.
58. J. D. Bu'Lock and J. Barbyshire, Phytochemistry, 1976, 15, 2004.

59. a) S. Natori, H. Ogawa, K. Yamaguchi and H. Nishikawa, Chem. Pharm. Bull., 1963, 11, 1343-1345; b) S. Natori, H. Nishikawa and H. Ogawa, Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 236-243.
60. a) G. L. Chetty and S. Dev, Tetrahedron Lett., 1964, 73-77; b) T. Irie, T. Suzuki, S. Itô and E. Kurosawa, ibid., 1967, 3187-3189; c) V. Benesova, Collect. Czech. Chem. Commun., 1976, 41, 3812-3814.
61. Para revisión general sobre desmetilación oxidativa de dimetil éteres de hidroquinona, ver: O. C. Musgrave, Chem. Rev., 1969, 69, 499-531.
62. A. E. Greene, J. P. Lansard, J. L. Luche and C. Petrier, J. Org. Chem., 1984, 49, 931-932.
63. Por ejemplo, haciendo uso de especies carbenoides: A. Cásares and L. A. Maldonado, Synth. Commun., 1976, 6, 11-16.
64. H. Sakurai, Pure and Appl. Chem., 1982, 54, 1-22.
65. R. Nietzki, Chem. Ber., 1878, 11, 1278-1283.
66. C. Enzell and H. Erdtman, Tetrahedron, 1958, 4, 361-368.
67. Por ejemplo, véase: a) M. T. Reetz, J. Westermann and R. Steinbach, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 237-239; b) A. E. Greene, J. P. Lansard, J. L. Luche and C. Petrier, J. Org. Chem., 1983, 48, 4763-4764; c) G. H. Posner, T. P. Kogan and M. Hulce, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 383-386; d) P. Eilbracht, E. Balß und M. Acker, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 1131-1132; e) D. F. Taber, E. H. Petty and K. Raman, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 196-199; f) R. C.

- Anand and H. Ranjan, Indian J. Chem., Sect. B, 1984, 23B, 1054-1057, y referencias ahí citadas. También véase las refs. 62 y 63.
68. P. De Mayo and R. Suau, J. Chem. Soc., Perkin I, 1974, 2559-2561.
69. S. Avila, "Síntesis Total Formal de Curcuquinona", Tesis, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México, 1986.
70. H. Nakao, M. Arakawa, T. Nakamura and M. Fukushima, Chem. Pharm. Bull., 1972, 20, 1968-1972.
71. M. V. Bhatt and S. U. Kulkarni, Synthesis, 1983, 249-282.
72. B. M. Trost, Chimia, 1984, 38, 319-320.
73. B. M. Trost and J. E. Vincent, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5680-5683.
74. a) B. M. Trost and D. M. T. Chan, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 6429-6432; b) B. M. Trost and D. M. T. Chan, ibid., 6432-6433; c) B. M. Trost and D. M. T. Chan, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 5972-5974; d) B. M. Trost and D. P. Curran, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7380-7381; e) B. M. Trost and D. M. T. Chan, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 2315-2325 y 2326-2335; f) B. M. Trost and T. N. Nanninga, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 1293-1299; g) B. M. Trost and P. J. Bonk, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 1778-1781; h) B. M. Trost and T. N. Nanninga, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 1075-1076.
75. B. M. Trost, D. M. T. Chan and T. N. Nanninga, Org. Synth., 1984, 62, 58-66.

76. Se agradece al Dr. G. Majetich por habernos proporcionado la técnica detallada para la preparación de 9 y 13.
77. J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 2nd. Ed., pp. 391-392, McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., New York, 1977
78. a) L. M. Jackman and R. C. Haddon, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 3687-3692. Véase también, b) L. M. Jackman and B. C. Lange, J. Org. Chem., 1983, 48, 4789-4792 y c) L. M. Jackman and T. S. Dunne, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 2805-2806.
79. G. Majetich, R. Desmond and Ada M. Cásares, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1913-1916.
80. F. E. Ziegler, S. I. Klein, U. K. Pati and T. F. Wang, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 2730-2737.
81. E. Colvin, "Silicon in Organic Synthesis", Butterworths and Co. Ltd., London, 1981.
82. B. M. Trost and R. Remuson, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1129-1132.
83. a) R. U. Lemieux and E. von Rudloff , Can. J. Chem., 1955, 33, 1701-1709 y 1710-1713; b) E. von Rudloff, Can. J. Chem., 1955, 33, 1714-1719; c) S. W. Pelletier, K. N. Iyer and C. W. J. Chang, J. Org. Chem. 1970, 35, 3535-3538.
84. J. A. Cella, J. Org. Chem., 1982, 47, 2125-2130.
85. R.M. Mohan and J. A. Katzenellenbogen, J. Org. Chem., 1984, 49, 1238-1246.

86. a) C. Eaborn, J. Organometal. Chem., 1975, 100, 43-57;
b) T. G. Traylor and J. C. Ware, J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 2304-2316; c) A. Hosomi and T. G. Traylor, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 3682-3687; d) G. D. Hartman and T. G. Traylor, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6147-6151.
87. "Sadtlter Standard Carbon-13 NMR Spectra", Nos. 426 C, 2897 C, 4195 C, 5327 C y 9690 C, Sadtlter Research Laboratories, Philadelphia, PA., 1978.
88. K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa and T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1976, 49, 779-783.
89. R. J. Armstrong and L. Weiler, Can. J. Chem., 1983, 61, 2530-2539.
90. A. Hosomi and H. Sakurai, Tetrahedron Lett., 1978, 2589-2592.
91. a) D. D. Evans, D. E. Evans, G. S. Lewis, P. J. Palmer and D. J. Weyell, J. Chem. Soc. Part V, 1963, 3578-3582; b) E. M. Kaiser and R. A. Woodruff, J. Org. Chem., 1970, 35, 1198-1199.
92. Para la síntesis de tetrahidrofuranos a través de la ciclización inducida con sales de Talio (III) de 4-alqueno-les, véase a J. P. Michael, P. C. Ting and P. A. Bartlett, J. Org. Chem., 1985, 50, 2416-2423.
93. a) M. T. Reetz and J. Westermann, J. Org. Chem., 1983, 48, 254-255; b) M. T. Reetz, J. Westermann and S. H. Kyung, Chem. Ber., 1985, 118, 1050-1057. También véase la ref. 67a.

94. M. T. Reetz, J. Westermann and R. Steinbach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980, 19, 900-901.
95. D. T. Hurd, J. Org. Chem., 1948, 13, 711-713.
96. M. B. Gewali and R. C. Ronald, J. Org. Chem., 1982, 47, 2792-2795.
97. W. Steglich and G. Hofle, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1969, 8, 981.
98. S. Ghosh, S. N. Pardo and R. G. Salomon, J. Org. Chem., 1982, 47, 4692-4702.
99. C. A. Brown, J. Org. Chem., 1974, 39, 3913-3918.
100. a) R. L. Augustine, ed., "Oxidation", Vol. 1, Marcel Dekker, Inc., New York, 1969; b) V. N. Odinkov and G. A. Tolstikov, Russ. Chem. Revs., 1981, 50, 636-656.
101. S. E. Berrones, "Estudios Tendientes a la Síntesis de Parvifolina", Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, México. En proceso.
102. a) Y. Gaoni, J. Chem. Soc. C., 1968, 2925-2934; b) Y. Gaoni, J. Chem. Soc. B, 1968, 382-386.
103. J. I. Musher and E. J. Corey, Tetrahedron, 1962, 18, 791-809.
104. M. Shamma and H. R. Rodríguez, Tetrahedron 1968, 24, 6583-6589.

105. M. Miyashita, T. Yanami, T. Kumazawa and A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 2149-2156.
106. a) W. G. Dauben and R. E. Wolf, J. Org. Chem., 1970, 35, 374-379 y 2361-2367; b) T. Norin, Acta Chim. Scand., 1965, 19, 1289-1292.
107. a) J. L. Luche, C. Petrier, J. P. Lansard and A. E. Greene, J. Org. Chem., 1983, 48, 3873-3839; b) C. Petrier, J. C. Luche and C. Dupuy, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3463-3566.
108. G. H. Posner, "An Introduction to syntheses using organo-copper reagents", Wiley Interscience, New York, 1980.
109. Ultrasonic Cleaner, Cole-Parmer (40 KHz).
110. a) K. S. Suslick, J. J. Gawienowski, P. R. Shubert and H. H. Wang, Ultrasonics, 1984 22, 33; b) C. Seghal, T. J. Yu, R. G. Sutherland and R. E. Verrall, J. Phys. Chem., 1982, 86, 2982-2986.
111. Por ejemplo véase a: a) E. J. Corey and M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 867-868; b) C. R. Johnson, M. Haake and C. W. Schroeck, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 6594-6598.
112. a) H. E. Simmons and R. D. Smith, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4256-4264; b) H. E. Simmons, E. P. Blanchard and R. D. Smith, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1347-1356; c) J. S. Swenton, J. A. Hyatt, T. J. Walker and A. L. Crumrine, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4808.
113. a) J. L. Luche, L. Rodríguez-Hahn and P. Crabbé, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 601-602; b) J. L. Luche, J.

Am. Chem. Soc., 1978, 100, 2226-2227

115. A. M. Cásares, "Una Síntesis de la β -Cuparenona", Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, 1974.
116. E. J. Corey and J.W. Suggs, Tetrahedron Lett., 1975, 2647-2650.
117. J.M. Denis , C. Girard and J.M. Conia , Synthesis, 1972 549-551.
118. a) C. D. Snyder and H. J. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 227-231. Para la oxidación de hidroquinonas a quinonas usando dióxido de manganeso, véase: b) R. Cassis and J. A. Valderrama, Synth. Commun., 1983, 13, 347-356.
119. R. N. Hammer and J. Kleinberg, Inorg. Syn., 1953, 4 , 12-14.

