

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NUEVAS APLICACIONES DEL METODO DEL ENOLATO
CINETICO PARA LA SINTESIS DE TERPENOIDES.

TESIS DE MAESTRIA

Maestría en Ciencias Químicas

SERGIO ARTURO FERRIÑO ELIAS

MEXICO, D.F. 1977



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



QUINISA
D. E. H. G.

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

AL DR. LUIS ANGEL MALDONADO

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN LOS
LABORATORIOS DE LA DIVISION DE
ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO .

JURADO

DR. EUGENE BRATOEFF

DRA. GLORIA PEREZ

DR. JOSE ANTONIO NOGUEZ

DR. CARLOS RIUS

SUSTENTANTE

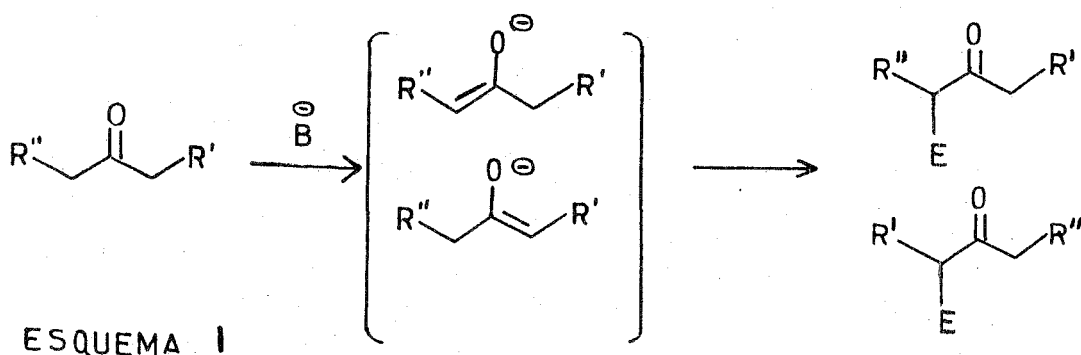
I. Q. SERGIO FERRIÑO

DIRECTOR DE TESIS

DR. LUIS ANGEL MALDONADO

INTRODUCCION

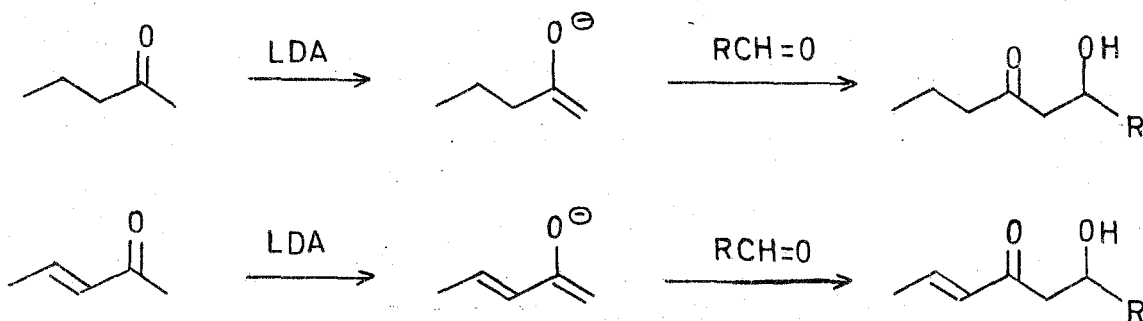
La química de los enolatos en general y de las cetonas en particular constituye una de las secciones mas importantes dentro de la Química Orgánica Sintética. En un principio el uso de los enolatos de cetonas como intermediarios en síntesis tenía principalmente la restricción que si la cetona por enolizar se encontraba sustituida en forma no simétrica, bajo la acción de una base se formaban los dos posibles enolatos, que al reaccionar con un electrófilo conducirían a mezcla de isómeros como se representa en el esquema 1 :



Actualmente, gracias al trabajo de House, Stork y otros ¹, se dispone ya de varios métodos que permiten generar regioespecíficamente estos enolatos con lo que su utilidad en Síntesis Orgánica es un hecho ya bien establecido.

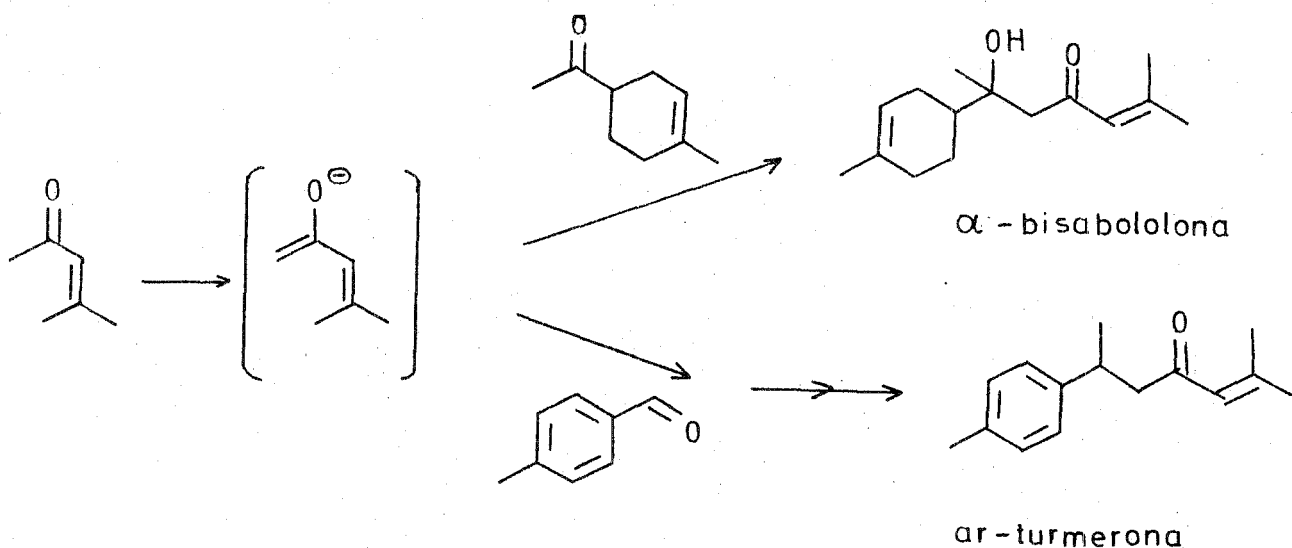
Tanto conceptual como experimentalmente el método mas simple de generar el enolato cinético de una metil cetona se debe a Stork ², quién en 1974 demostró que el tratamiento directo

de una metil cetona con una base fuerte (en esa ocasión la sal de litio de la diisopropilamina) produce exclusivamente dichos enolatos :



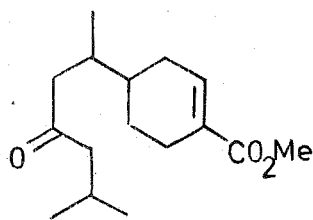
ESQUEMA 2

Hace aproximadamente 2 años, en nuestro laboratorio ,
3
se pudo demostrar que el método del enolato cinético de Stork constituya un método conveniente para sintetizar ciertos sesqui-
terpenos. Esto permitió síntesis de 1 y 3 pasos respectivamente de la α bisabololona y ar-turmerona a partir del enolato cinético del óxido de mesitilo :

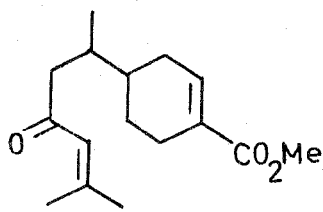


ESQUEMA 3

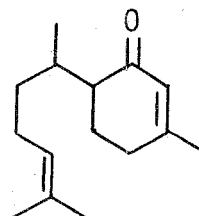
El objetivo del trabajo que ahora presentamos es una extensión al método anterior, cuya meta es la síntesis de sesquiterpenos con estructura un tanto mas complicada que la ar-turmerona y la α -bisabololona. Escogimos para tal efecto a la juvabiona I, la dehidrojuvabiona II y la 1,12-bisaboladien-3-ona III, así como el monoterpeneo piperitenona IV, usando en este caso los enolatos cinéticos de la metil isobutil cetona V, del óxido de mesitilo VI y de la 3-metil-ciclohexenona VII respectivamente, para construir parte del esqueleto de dichos terpenos .



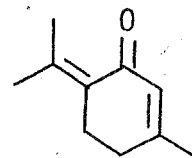
I



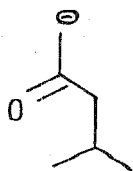
II



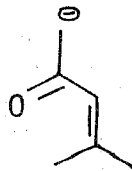
III



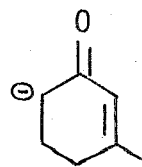
IV



V



VI



VII

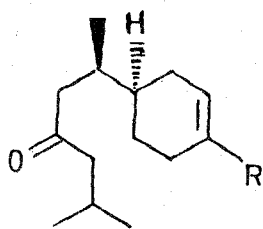
PARTE TEORICA

A . Enolato cinético de metil cetonas .

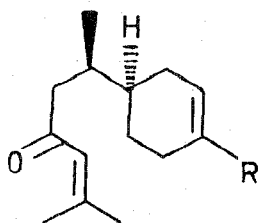
La juvabiona es un sesquiterpeno que se aisló por primera vez en 1966 por W. S. Bowers y colaboradores⁴ del extracto de la madera de *Abies balsamea* L. de origen americano, asignándole la estructura I, y reportando que dicho compuesto era el único que presentaba alta actividad de hormona juvenil sobre la metamorfosis del insecto *Pyrrhocoris apterus*. Un año después, del mismo abeto, pero de origen checoslovaco, el profesor F. Sorm y colaboradores⁵ reportaron el aislamiento de dos compo-
nentes; uno de ellos se identificó como la juvabiona y el otro era un nuevo sesquiterpeno al cual se asignó, por correlación con la juvabiona, la estructura II (dehidrojuvabiona). Esta nueva sustancia demostró tener también alta actividad de hormona juvenil sobre el mismo insecto.

6a,b

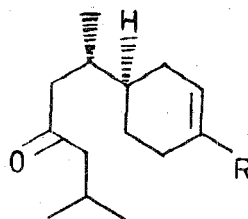
Inicialmente se asignaron a estos sesquiterpenos las estereoquímicas absolutas Ia y IIa respectivamente, pero posteriormente se corrigieron a Ib y IIb por cristalografía de rayos X⁷ y por síntesis asimétrica⁸ de la estructura Ib a partir de R(+) limoneno.



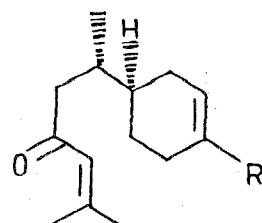
Ia



IIa

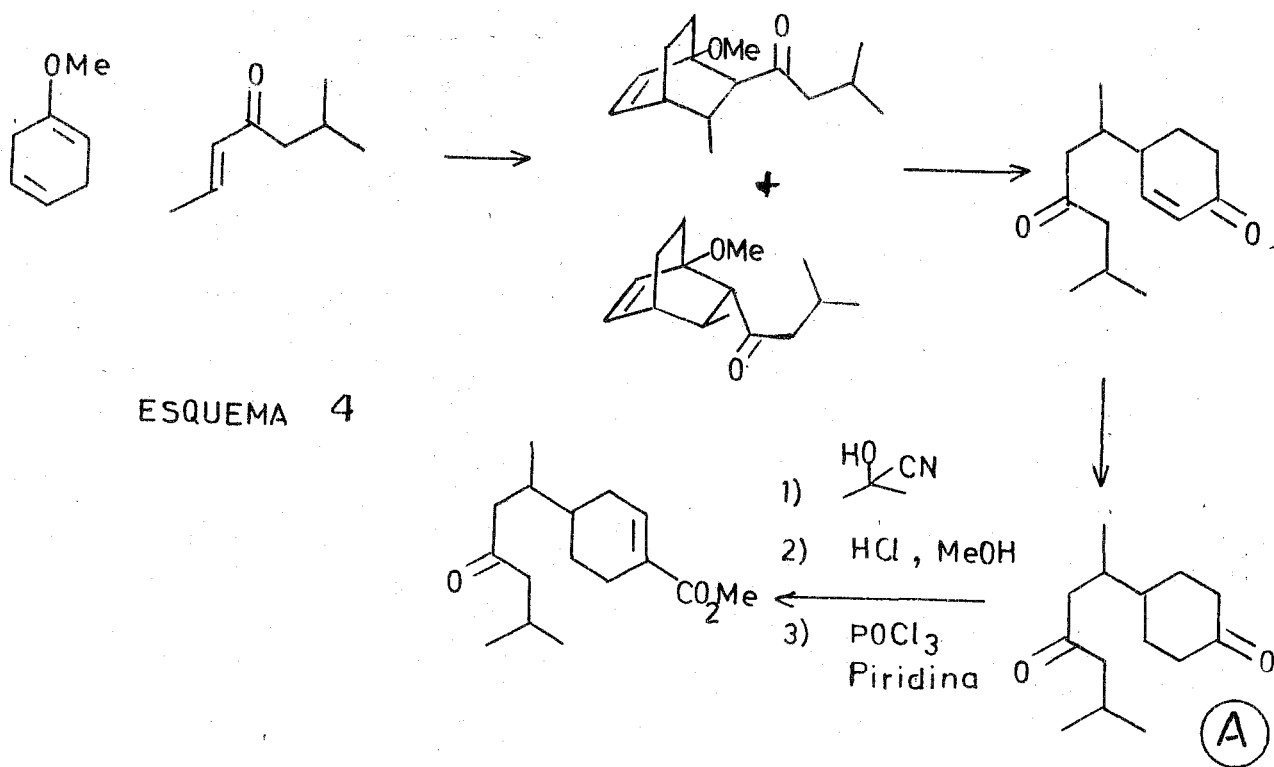


Ib



IIb

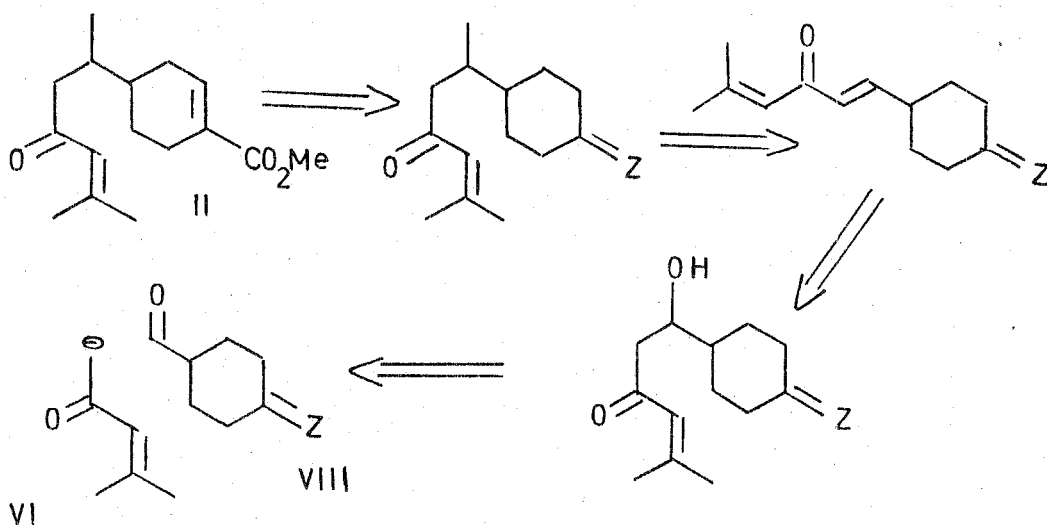
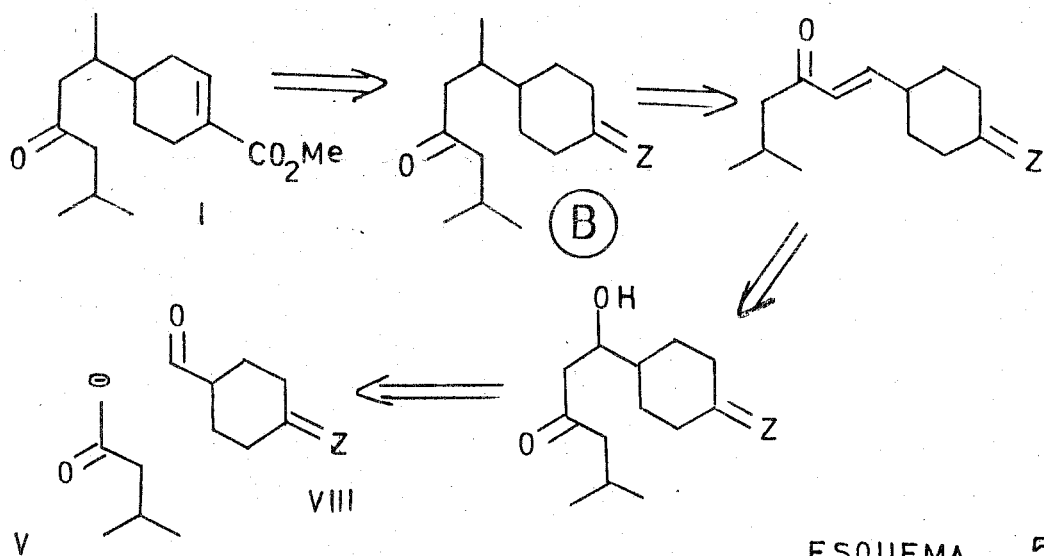
Debido al interés que ha despertado la actividad biológica de ambos sesquiterpenos, se han descrito varias síntesis para la juvabiona ⁹, pero solo una para la dehidrojuvabiona ^{6b}. A continuación se muestra la síntesis de Birch ¹⁰ para la juvabiona, por ser con uno de los intermediarios de ella con la que se correlacionó nuestro esquema de síntesis :



A 1 . Planeación de la síntesis .

Puesto que la diferencia entre la juvabiona y la dehidrojuvabiona reside en la cadena lateral y como el objetivo primordial de este trabajo era construir esta cadena usando como reacción clave la condensación aldólica con el enolato cinético apropiado, resulta obvio que para la síntesis de estos 2 sesqui

terpenos se necesita el mismo aldehido intermediario como electrófilo para estos enolatos. Por lo tanto, en base a estas consideraciones y a nuestra experiencia en casos similares, los esquemas retrosintéticos para estas 2 sustancias fueron los si-
guientes :



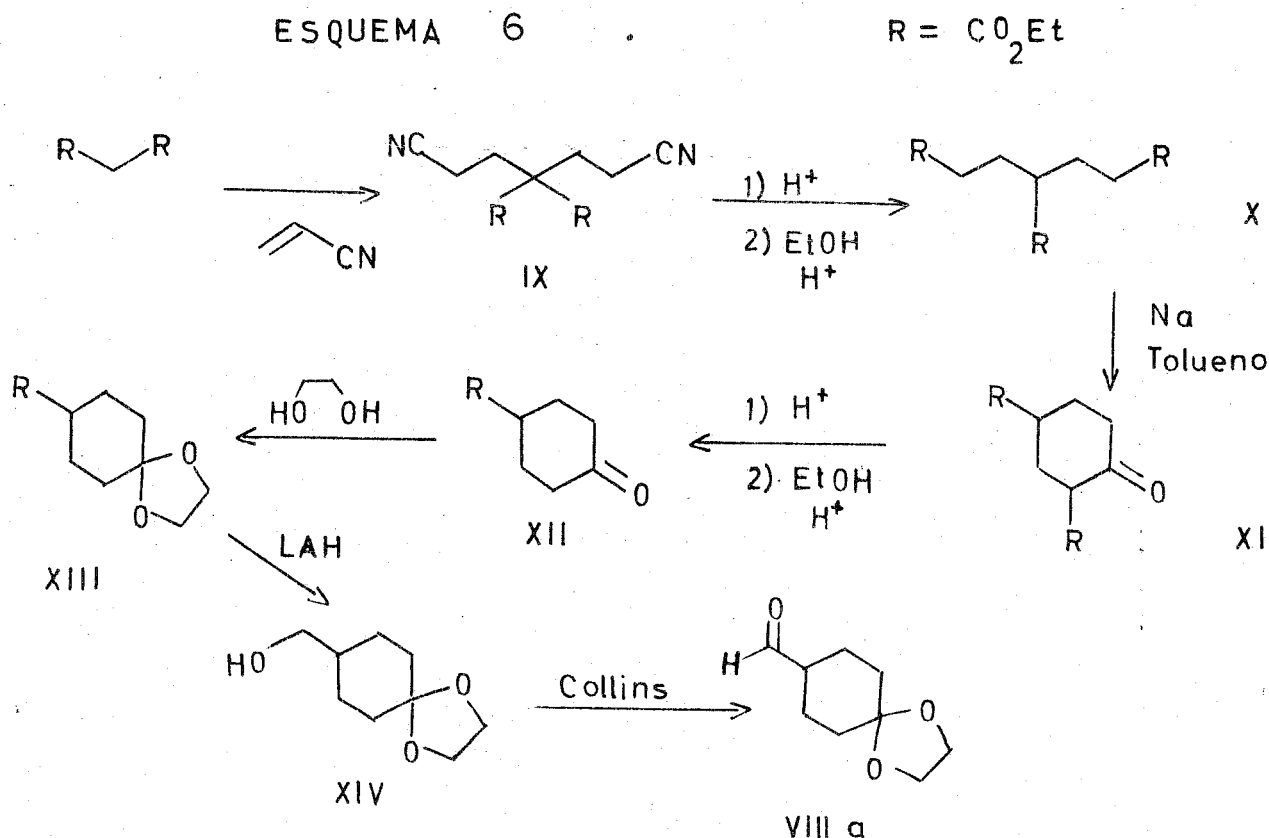
Tanto la metil isobutil cetona como el óxido de mesitilo son materias primas comerciales por lo que nos pareció - atractivo el esquema anterior, ya que solo quedaba por determi-

nar que grupo funcional debería estar representado por Z en el compuesto VIII, para definir por completo lo referente a materias primas. Puesto que el éster insaturado potencialmente podría interferir con las reacciones elegidas para construir la cadena lateral, su introducción se pospuso hasta el final, y como para el caso en que $Z = O$ en el intermediario B del esquema retrosintético anterior, este se hace igual al intermediario A de la síntesis de Birch (ver esquema 4), nos pareció lógico usar como grupo Z del esquema anterior a un grupo carbonilo protegido como el dioxolano y liberar éste en el momento apropiado para correlacionar con el intermediario de la síntesis de Birch . Así, aunque la síntesis fuera de tipo formal, nos permitiría establecer con cierta rapidez lo adecuado o inadecuado de nuestro esquema.

Hay que hacer notar que como la dehidrojuvabiona ^{6b} fué sintetizada por una ruta diferente , no era posible proponer una síntesis formal como para el caso de la juvabiona. Sin embargo, a pesar de los posibles problemas que se pueden anticipar por la presencia adicional de esa doble ligadura, a fin de conservar la homogeneidad de razonamiento, se adoptó el mismo esquema para ella, pensando en usar reacciones análogas a las usadas por Birch para convertir A en la juvabiona. Con las consideraciones anteriores nuestra meta inicial la constituye el aldehído VIIIa cuya preparación se indica a continuación .

A 2 . Resultados y discusión . *

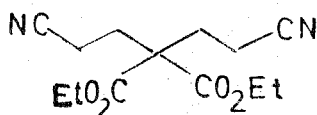
El compuesto VIIIa se preparó con un rendimiento total de 42 % a partir de malonato de dietilo, siguiendo la secuencia descrita en el esquema 6 .



La biscianoetilación del malonato de dietilo siguiendo la técnica original ¹¹ dió en 90 % de rendimiento el compues

* Las unidades en el UV se dan en nanómetros, en el IR en cm⁻¹; en RMN los desplazamientos químicos se dan en ppm (parámetro δ), las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz); en EM la abundancia de las señales se da en relación al 100 % del pico base.

to IX como un sólido cristalino de punto de fusión 62° , cuyos datos espectroscópicos son los siguientes : en el IR muestra como bandas características la de 2245 (fina y de regular intensidad) debida a los grupos $C \equiv N$, y en 1730 (ancha e intensa) y 1025 - 1280 (grupo de bandas intensas) debidas a las vibraciones $C = O$ y $C - O$ respectivamente de los ésteres.



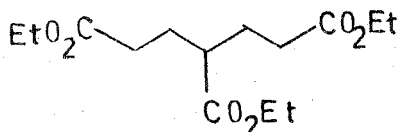
IX

Su espectro de RMN es bastante simple y muestra el sistema A_3X_2 característico del éster etílico en 1.30 y 4.23 (J=7); además se observa una señal múltiple

centrada en 2.33 para los 8 hidrógenos de la cadena principal.

12a,b

Por hidrólisis ácida y descarboxilación simultánea del compuesto IX seguido de esterificación del triácido intermediario se obtuvo el triéster X en 70 % de rendimiento, como un aceite incoloro P. eb. $132^{\circ} / 2$ mm que en el IR presentó como bandas mas importantes la de 1720 debida a la vibración $C = O$ de los ésteres y la de 1170 (ancha e intensa) característica de la vibración $C - O$ del mismo grupo funcional.

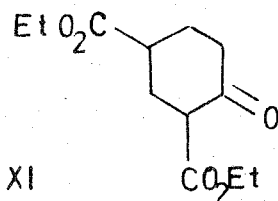


X

La RMN muestra un sistema A_3X_2 para los dos ésteres etílicos terminales en 1.23 y 4.07 (J=7) ; otro sistema A_3X_2 se observa en 1.26 y 4.10 (J=7) para el éster

etílico en la posición γ , y un grupo de señales entre 1.60 y 2.40 que integra para los 9 hidrógenos de la cadena.

La condensación de Dieckmann del triéster X produjo en 76 % de rendimiento el β -ceto éster XI como un aceite incoloro que destiló a 138°/11 mm y que en el IR presentó como bandas típicas la de 1725 muy intensa, que manifiesta la presencia de los ésteres y la cetona, en 1650 y 1605 se observaron dos bandas intensas asignadas a la vibración C = C de la forma enólica del β -ceto éster y entre 1020 - 1300 se observó un grupo de bandas características de la vibración C - O de los ésteres.



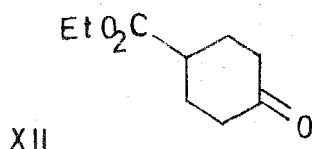
El espectro de RMN del compuesto XI presentó dos sistemas A_3X_2 , ambos con $J=7$, el primero en 1.27 y 4.13 asignado al éster etílico en la posición 4, en tanto que el otro sistema se encuen

tra ligeramente desplazado a menor campo en 1.30 y 4.21 debido a la presencia del carbonilo en β ; entre 1.70 y 2.50 se observó un grupo de señales que integró para los 8 hidrógenos del ciclo.

El compuesto XII se obtuvo entonces en 98 % de rendimiento total por hidrólisis y descarboxilación simultáneas en medio ácido del β -ceto éster XI seguido de esterificación del ceto ácido intermediario (el cual no se aisló). Esta sustancia obtenida como un líquido transparente en alto grado de pureza,

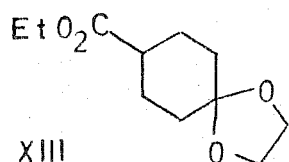
se usó como tal en las siguientes reacciones. Sus datos espectroscópicos son los siguientes :

En el IR muestra dos bandas intensas en 1730 y 1710 características de la presencia de ligaduras C = O , asignadas la primera al éster y la segunda a la ciclohexanona. Se observaron también bandas anchas e intensas entre 1020 y 1210 asignadas a la vibración C-O del éster.



El espectro de RMN mostró un sistema A_3X_2 con $J=7$ en 1.27 y 4.15 típico del éster etílico; los 9 hidrógenos del ciclo aparecen agrupados en las señales entre 1.8 y 2.9 .

El siguiente paso de la secuencia consistió en la protección del grupo cetónico de XII como su dioxolano, la cual se efectuó en 96 % de rendimiento usando etilén glicol y ácido p-toluén sulfónico como catalizador en benceno. Se obtuvo un líquido incoloro que en el IR presenta solo una banda intensa característica de la ligadura C=O en 1730 asignada al grupo éster, también se observa un grupo de bandas entre 1030 y 1180 debidas a las vibraciones C-O del grupo éster y del cetal protector.



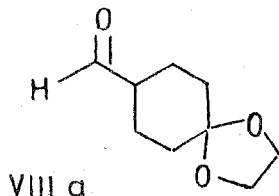
La RMN del compuesto XIII mostró, además de las señales ya descritas para el ceto éster XII, una señal en 4.00 para los 4 hidrógenos del dioxolano.

La reducción del éster XIII con hidruro doble de aluminio y litio en THF dió en 95 % de rendimiento el alcohol XIV, un aceite incoloro que en el IR mostró una banda fuerte y ancha en 3350 asignada a la vibración O-H del alcohol, y la presencia del grupo cetal se comprobó por las bandas características entre 930 y 1140 debidas a las vibraciones C-O.



En el espectro de RMN de XIV ya no se observa el sistema A_3X_2 del éster presursor, pero en 3.13 aparece una señal ancha que integra para 2 hidrógenos, asignada al metileno base del alcohol y en 3.73 se observa una señal ancha que desaparece con D_2O y que se ha asignado al grupo O-H; el singulete característico de los 4 hidrógenos del dioxolano se conservó en 4.00.

Para completar la síntesis del aldehído VIIIa, el alcohol XIV se oxidó con el reactivo de Collins siguiendo la técnica de Ratcliffe¹⁴. Este aldehído, obtenido en 85 % de rendimiento como un aceite transparente de olor agradable, presenta en el IR las bandas características de aldehído en 2700 y 1725. La RMN de VIIIa difiere notablemente respecto a la del alcohol de partida XIV, ya no se observan las seña-

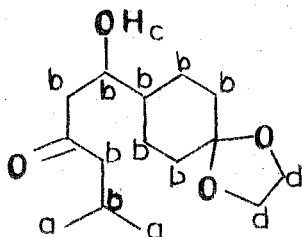


les características del alcohol primario, apareciendo la señal del hidrógeno del aldehído en 9.57 y los hidrógenos del dioxolano en 3.90.

Una vez obtenido el aldehído VIIIa ya nos encontramos preparados para realizar el paso clave de la secuencia, es decir la condensación aldólica en la que se construye casi todo el esqueleto sesquiterpenoide. Para el caso de la juvabiona I se necesita el enolato cinético de la metil isobutil cetona V. La base mas comunmente usada en la generación de este tipo de enolatos es la sal de litio de la diisopropilamina (LDA), aunque existen otras bases fuertes que también se han empleado con eficiencia para los mismos propósitos.

La LDA se preparó a -78° y bajo atmósfera de N_2 , a partir de n-butil litio y disopropil amina en THF, a la cual se adicionó la metil isobutil cetona y después de 10 a 15 min se agregó el aldehído VIIIa. Una vez interrumpida la reacción después de 15 mins., al agregar una mezcla de éter - agua y ácido acético se obtuvo en 84 % de rendimiento un sólido cristalino de punto de fusión $55 - 57^{\circ}$. El espectro de IR de esta sustancia presentó como bandas mas características la de 3300 (fuerte y ancha) asignada a la vibración O-H, en 1700 se observó una banda intensa debida a la ligadura C=O y entre 920 y 1140 se observaron las bandas características del grupo cetol, lo cual representaba un buen indicio de que había ocurrido la condensación aldólica.

XV



La RMN del producto obtenido resultó estar de acuerdo para la estructura XV, en 0.97 se observó un doblete

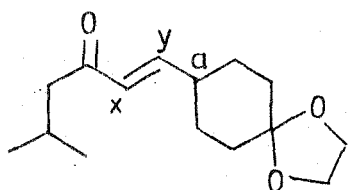
con $J=6$ que integró para 6 hidrógenos, asignados a los hidrógenos a, entre 1.1 y 2.7 se observó un grupo de señales que integró para los 15 hidrógenos b, en 3.33 se observó una señal ancha que integró para 1 hidrógeno y que desapareció con agua deuterada, la cual se asignó al hidrógeno c; en 4.00 apareció un singulete que integró para los 4 hidrógenos d.

Otro de los pasos claves dentro de nuestro esquema consistía en la deshidratación del aldol XV sin afectar al grupo cetálico protector de la ciclohexanona. Los métodos usados con anterioridad por nosotros para sistemas similares - empleaban TsOH en benceno a reflujo, condición inadecuada para el aldol XV; y como condiciones básicas fuertes de deshidratación de aldoles, generalmente conduce a retroaldolizaciones y polimerizaciones, se necesitó buscar condiciones lo más cercano a lo neutro. Después de alguna experimentación se encontró que la Alúmina Fluka 507 C suspendida en THF llenaba los requisitos buscados, produciendo la enona XVI en 90 % de rendimiento.

El espectro de IR de este producto ya no muestra la banda de O-H, y la correspondiente al carbonilo se encuentra ahora desplazada a 1690 y 1660 (mas intensa), posiciones características para un sistema de cetona α, β no saturada en conformaciones s-cis y s-trans respectivamente; la doble ligadura C=C se muestra en una banda de regular intensidad en

1620, cuya estereoquímica debe ser trans por la absorción en 940 . Su espectro de RMN fué muy informativo, ya que mostró

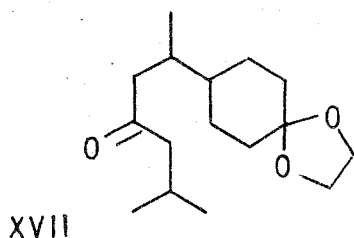
que el grupo cetal se había conservado por el singulete en 3.90 , mientras que el sistema de enona es evidente por las señales debidas a un sistema AXY en 6.00 y 6.70 ($J_{xy}=16,$



XVI

$J_{ay}=6$) asignadas a los dos hidrógenos vinílicos trans . Los datos anteriores, junto con el hecho de que la sustancia absorbe en el UV a 230 ($\epsilon_{max} 10,000$) apoyan definitivamente la estructura XVI . Como un dato adicional, el espectro de masas de XVI presentó un ion molecular en 252 (4%) de acuerdo para $C_{15}H_{24}O_3^+$. Otros picos importantes dentro del EM de XVI fueron los de 99 (92%) y 28 (100%) asignables probablemente a los fragmentos $C_5H_7O_2^+$ y CO^+ respectivamente.

La adición conjugada del dimetil cuprato de litio sobre la enona XVI produjo en buen rendimiento (97%) un aceite incoloro cuya estructura fué asignada como XVII en base a los siguientes datos : la sustancia ya no absorbe en el UV y en el IR la posición del carbonilo se desplaza hasta 1710 lo cual es indicativo de la destrucción del sistema α, β -insaturado . En el espectro de RMN ya no encontramos el sistema AXY para los hidrógenos vinílicos y como dato importante, apa-

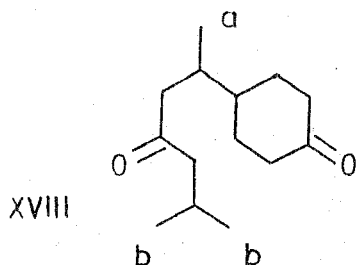


rece un doblete centrado en 0.86 con $J=6$ para el metilo secundario vecino al ciclo de 6 miembros. Por otro lado, el singulete en 3.95 debido al grupo cetálico y el doblete ($J=6$)

en 0.95 asignado al grupo isopropilo, permitieron proponer la estructura como XVII. Por EM se confirmó definitivamente que había ocurrido la adición del cuprato, ya que se detectó el ion molecular en 268 (8.3 %, $C_{16}H_{28}O_3^+$) observándose el pico base en m/e 99 para $C_5H_7O_2^+$.

Para llegar a la dicetona intermediaria XVIII en la ruta de Birch et al ¹⁰ con la cual nosotros hacemos correlación, lo único que hacía falta era hidrolizar el cetal de XVII y con ello se completaría una síntesis formal de la juvabiona, ya que estos autores reportaron la transformación de la dicetona mencionada a la juvabiona (ver esquema 4) .

La hidrólisis en medio ácido de XVII produjo en 98 % de rendimiento un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos son los siguientes : en el IR muestra como banda mas importante la de 1710 asignada a las vibraciones $C=O$ de las cetonas.



El espectro de RMN del producto mostró dos dobletes en 0.89 y 0.91 ($J=6$, para ambos) que integran para 3 y 6 hidrógenos respectivamente y que por tanto se deben asignar a los grupo me-

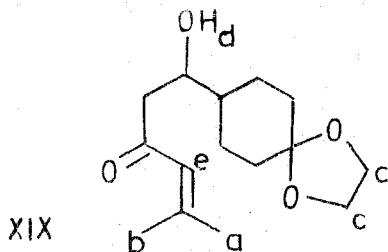
tilo a y b ; entre 1.1 y 2.8 se observó un grupo de señales para los 15 hidrógenos restantes . En EM se observó el ion molecular en 224 de acuerdo para $C_{14}H_{24}O_2^+$ y el pico base en 57 para $C_3H_5O^+$.

Con los datos anteriores quedó confirmada la identidad de nuestra dicetona con la obtenida por Birch , completándose por lo tanto la síntesis formal total de la juvabiona.

Una vez que se alcanzó el primer objetivo de nuestro trabajo, nos quedaba por comprobar que a través de una secuencia similar usando el enolato cinético del óxido de mesitilo también se podría sintetizar la dehidrojuvabiona. En este punto hay que hacer notar que si bien el hecho de disponer del antecedente que la ruta había sido satisfactoria para la juvabiona, nos daba cierta confianza en completar la secuencia también es cierto que la presencia de la nueva doble ligadura en los intermediarios hacía que algunos de los pasos del esquema fueran de difícil pronóstico. En particular el que la adición del cuprato se tuviera que hacer ahora sobre una dienona cruzada (y por lo tanto hubieran 2 lugares posibles de reacción), así como el hecho de llevar en los últimos pasos de la síntesis el grupo α , β insaturado potencialmente inestable , eran los de mayor preocupación para nosotros.

Utilizando las mismas condiciones de reacción usadas para la metil isobutil cetona se preparó el enolato cinético del óxido de mesitilo, el cual reaccionó rápidamente con

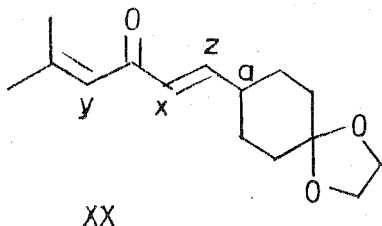
el aldehído VIIIa para producir en 94 % de rendimiento un aceite espeso, al cual se le asignó la estructura del cetol XIX basada en sus datos espectroscópicos : en el IR se observó una banda ancha en 3400 asignada a la vibración O-H, bandas en 1700 y 1670 debidas al carbonilo de la enona en sus conformaciones s-cis y s-trans respectivamente, en 1620 de la unión C=C y las bandas típicas de la ligadura C-O del cetal se observaron entre 1040 y 1100 .



El espectro de RMN mostró singuletes en 1.93, 2.20 y 4.00 que integran para 3, 3 y 4 hidrógenos respectivamente, que se han asignado a los grupos metilo a y b y al dioxolano c respectivamente ; en 5.40 se observó una señal muy ancha que integraba para un hidrógeno , la cual se intercambia con agua deuterada y fué asignada al hidrógeno d , y por último se observó una señal ancha en 6.13 para el hidrógeno vinylico e .

La deshidratación del compuesto XIX se hizo utilizando el método encontrado previamente para XV, con alúmina suspendida en THF para dar en 92 % de rendimiento la dienona cruzada XX , la cual se identificó por sus datos espectroscópicos : en el Uv presentó absorción en 260 con ϵ_{max} de 12,800 en el IR se observaron bandas en 1675, 1650 y 1625 (la mas intensa) asignadas a la vibración C=O de la dienona (posiblemente algunas de las conformaciones preferidas) y en 1600 pa-

ra la ligadura C=C .



El espectro de RMN de XX además de las señales correspondientes a la funcionalidad para las que no hubo modificación (el dioxolano, los 2 grupos CH_3 β al carbonilo), pre-

sentó un sistema AXZ en 6.07 y 6.73 con $J_{az}=6$ y $J_{xz}=16$; en 6.22 se observó una señal ancha para el hidrógeno vinílico y.

El espectro de masas presentó un pico en 250 (1.6 %) de acuerdo con el peso molecular esperado. El pico base se observó en 99 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^+$) y como uno de los picos mas importantes (85 %) encontramos al de 28, originado probablemente por pérdida de CO^+ .

Con la síntesis de la dienona cruzada XX llegamos al punto de probar hacia cual de los 2 extremos del sistema se efectuaría la adición del cuprato. Por analogía con un caso estudiado ^{3a} con anterioridad en nuestro laboratorio, esperábamos que la adición ocurriera preferentemente hacia el extremo menos sustituido, pero como en aquel caso el sustituyente en el extremo menos sustituido fué un anillo aromático existía la posibilidad de que la dienona cruzada XX se pudiera comportar de una forma totalmente distinta a la esperada en base exclusivamente a efectos estéricos. Por lo tanto , además de la importancia para la síntesis misma , existía el

interés por ver si había alguna diferencia de comportamiento entre la dienona XX y la estudiada con anterioridad por nosotros.

La adición del dimetil cuprato de litio sobre la dienona XX se hizo de la forma usual (éter, 0°) para dar cuantitativamente una nueva sustancia para la que los datos de UV y RMN fueron en particular muy informativos para establecer su estructura . Así, si la adición del cuprato sobre XX ocurriera en el átomo de carbono A (ver esquema 7), el producto debería mostrar en el espectro de UV absorción alrededor de 227 y en RMN debería presentar un singulete para 9 hidrógenos de terbutilo y dos hidrógenos vinílicos . Por otro lado, si la adición del cuprato ocurriera en el átomo de carbono B , entonces se observaría en el UV una absorción alrededor de 239 y en RMN se observarían dos singuletes para dos metilos sobre doble ligadura y solo un hidrógeno vinílico. Efectivamente, el producto formado presentó en el UV absorción en 237 con ϵ_{\max} de 11,400 mientras que en RMN ^{*} se observan los singuletes en 2.13 y 1.86 para los 2 metilos vinílicos y el hidrógeno vinílico aparece como una señal ancha en 6.00 . Además, la presencia de un doblete (J=6) en 0.85 que integra para 3 hidrógenos ,

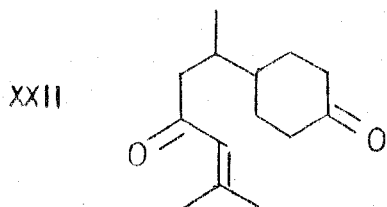
3a

* Al igual que para el caso antes estudiado la presencia en RMN de un singulete en 1.00 sugiere que nuestro producto está contaminado con aprox. 5 - 10 % de una terbutil cetona.

permite identificar el grupo metilo secundario recién introducido . Los datos anteriores permiten establecer, por lo tanto, que la estructura de esta nueva sustancia es la deseada XXIb , y sugieren la generalización de que en dienonas cruzadas con grado de sustitución diferente en los extremos, se prefiere la adición al extremo menos sustituido (vease sin embargo mas adelante) .

Finalmente es importante hacer notar que a diferencia del cetol XIX (pag. 18) , la enona XXIb no muestra en el IR la presencia del confórmero s-trans, ya que solo presenta una banda en 1695 que se podría asignar al confórmero s-cis y la correspondiente a la doble ligadura C=C en 1625.

La hidrólisis ácida del cetal de el compuesto XXIb produjo en 97 % de rendimiento un aceite incoloro cuya estructura fué asignada como XXII en base a sus datos espectroscópicos : en el UV presentó absorción en 238 con ϵ_{\max} de 10,900 en el Ir presentó como bandas mas características las de 1710 debida a la vibración C=O de la ciclohexanona, la de 1690 asignada a la ligadura C=O de la enona y la de 1620 indicativa de la presencia de la unión C=C, además no se observaron las bandas del cetal entre 1000 y 1150 .



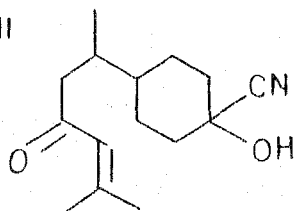
El espectro de RMN del compuesto XXII ya no presenta el singulete alrededor de 4,00, característico de los hidrógenos del dioxolano, además se obser-

varon todas las otras señales esperadas, ya descritas para la estructura análoga XXIb (véase la parte experimental).

Para introducir el átomo de carbono faltante en XXII y llegar a la dehidrojuvabiona se utilizó el método descrito por Birch para convertir XVIII en la juvabiona (ver esquema 4) Debido a la gran diferencia de reactividad entre los carbonilos de la ciclohexanona y la enona de la cadena lateral se trató de formar quimoespecíficamente la cianhidrina en el carbonilo de la ciclohexanona usando condiciones suaves por intercambio con la cianhidrina de la acetona, pero desafortunadamente, aún después de largos períodos de reacción (48 hs.) no se observó una transformación completa.

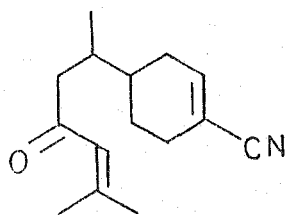
Sin embargo, el método directo utilizando un cianuro alcalino en medio ácido a baja temperatura (0°) con etanol como disolvente fué efectivo, obteniéndose en 93 % de rendimiento la cianhidrina XXIII . En el IR mostró una banda ancha en 3400 debida a la vibración O-H , una banda débil en 2220 característica de la ligadura C≡N ; desapareció la banda de 1710 característica de la ciclohexanona y se conservaron las bandas de la enona en 1680 para la vibración C=O y en 1605 para la unión C=C. El espectro de RMN de XXIII fué muy similar al de la ciclohexanona XXII observándose como diferencia

XXIII



mas notable una señal ancha en 4.66 la cual desaparece con agua deuterada y que integra para el hidrógeno del O-H.

La deshidratación de la cianhidrina XXIII usando oxícloruro de fósforo y piridina, produjo en 92 % de rendimiento el compuesto XXIV cuya estructura fué asignada con base a sus datos espectroscópicos. En el UV presentó absorción máxima en 240 con ϵ_{max} de 10,000 ; las bandas mas importantes en el espectro de IR fueron las siguientes : una banda fina e intensa en 2200 característica de la ligadura $\text{C}\equiv\text{N}$, una banda intensa en 1690 asignada a la vibración $\text{C}=\text{O}$ de la enona y finalmente una banda intensa en 1620 asignada a las vibraciones de las ligaduras $\text{C}=\text{C}$.



XXIV

El espectro de RMN presentó, además de las señales esperadas para la parte de la molécula que no sufrió cambios y que ya ha sido discutido para estructuras similares, una señal ancha en 6.42 que integró para un hidrógeno, siendo asignada al hidrógeno vinílico β al nitrilo . En el espectro de masas se detectó el ion molecular en 231 para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}^+$ de acuerdo con el peso molecular de XXIV , apareciendo el pico base en 83 para C_5H_7^+ .

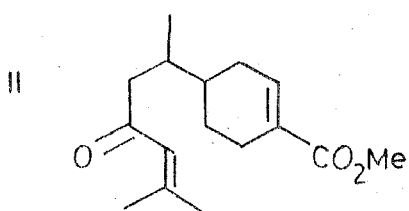
El paso final para la síntesis de la dehidrojuvabiona consistía en la transformación del nitrilo XXIV en el éster metílico correspondiente. Esta transformación se puede hacer en un solo paso por tratamiento con cloruro de hidrógeno meta-

nólico, seguido de hidrólisis del clorhidrato del imino éster intermediario, Sin embargo, al aplicar este método al nitrilo XXIV se obtuvo una mezcla de productos . Por cpf preparativa (Hexano, 6 eluciones) de una muestra del producto crudo se separaron dos fracciones, ambas con absorción en el UV, sin embargo, los datos espectroscópicos para ellos mostraron que eran mezclas de sustancias . La fracción A (la menos polar) mostró en el IR bandas en 1740, 1720, 1710 y 1690 , que podrían ser asignadas a la presencia de un éster saturado, un éster α, β insaturado, una cetona saturada y una cetona α, β - insaturada respectivamente, y varias bandas entre 1000 y 1250 debidas a la unión C-O de grupos éster. Aunque el espectro de RMN de esta fracción resultó bastante complicado presentando como señales importantes un doblete en 0.90, singuletes en 1.68, 1.85, 2.10, 2.80 , 3.65 y 3.70 y señales anchas en 4.75, 5.95 y 6.80 ; aparentemente se encontraba presente en esta mezcla la dehidrojuvabiona por las señales en 0.90, 1.87 , 2.10, 3.70, 5.95 y 6.80 que han sido descritas para el producto natural. La fracción B presentó en el IR como señales importantes : bandas en 1730, 1710 y 1680 debidas a vibraciones C=O y grupos de bandas entre 1000 y 1250 que indican la presencia de grupos éster. Su espectro de RMN presentó un doblete en 0.83 , singuletes en 1.68, 1.85, 2.80 y 3.65 , y una señal ancha en 4.75 .

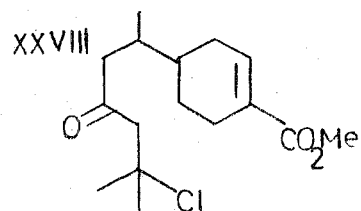
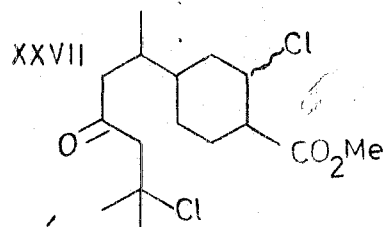
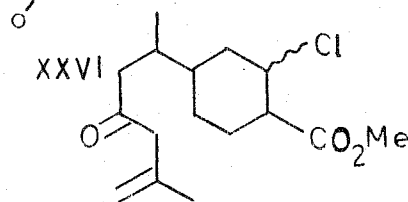
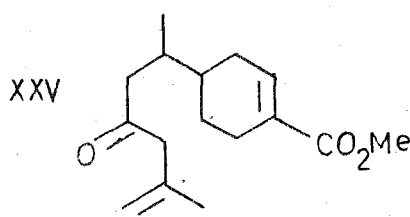
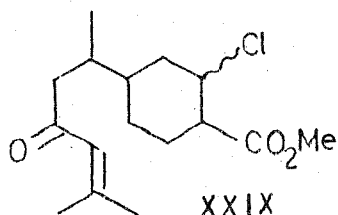
El hecho que ambas fracciones mostraran en IR la pre

sencia de grupos carbonilo (éster o cetona) saturados y dado que en la reacción se había usado HCl, nos indujo a pensar que junto con la metanólisis del nitrilo hubiera ocurrido ó bien la adición simultánea de HCl a las dobles ligaduras o la desconjugación de las mismas . El que ambas transformaciones habían ocurrido se pudo demostrar por el hecho que en las 2 fracciones mostraron absorción en 760 y 905 que se pueden asignar a la presencia de ligaduras C-Cl y C=CH₂ respectivamente y en RMN ambas fracciones presentan una señal ancha en 4.75 asignable al grupo C=CH₂ . Con los datos anteriores nos fué posible establecer de una forma aproximada la composición de las dos fracciones como :

1) Fracción A :

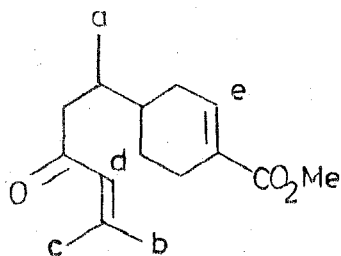


2) Fracción B :



A pesar de lo complejo que había resultado la reacción anterior, como potencialmente cada uno de los productos obtenidos se podía convertir a la dehidrojuvabiona, el producto crudo de la reacción de metanólisis ácida del nitrilo XXIV se trató en condiciones básicas. Aunque la trietilamina en acetona no logró cambio alguno en la mezcla, DABCO (diaza biciclo [2.2.2] octano) en metanol a reflujo dió lugar a la conversión completa en dehidrojuvabiona aislada en 70 % de rendimiento desde el nitrilo XXIV después de purificarla por cpf.

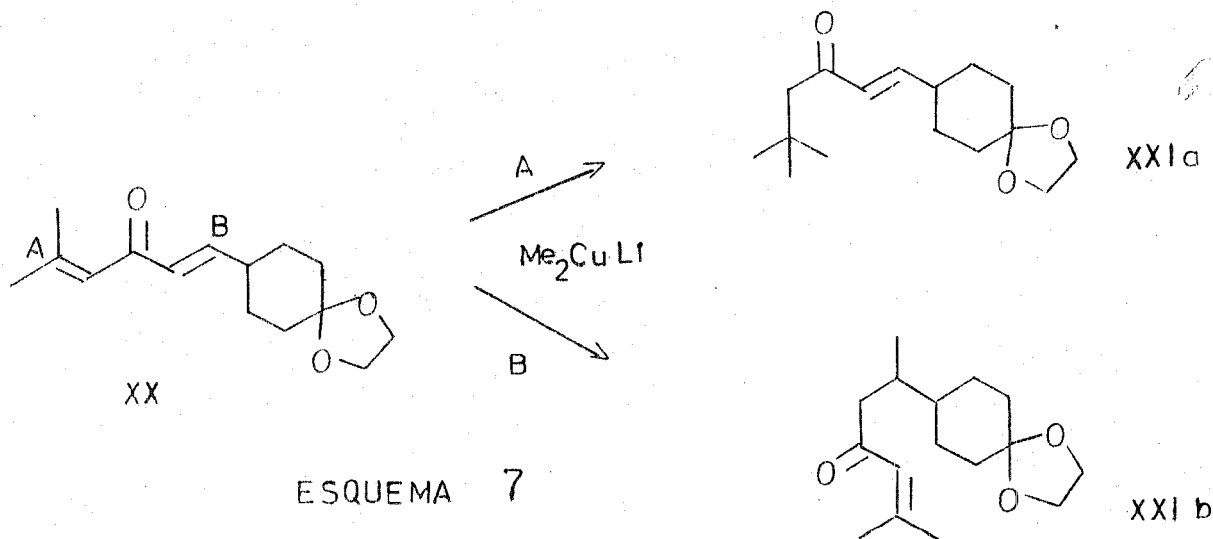
Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos para el producto natural, presentando en el IR una banda intensa en 1710 asignada a vibraciones C=O de éster α , β insaturado; una banda en 1690 debida a la unión C=O de cetona α , β insaturada, se observaron bandas en 1650 y 1620 asignadas a ligaduras C=C, además la presencia de un grupo éster se hizo evidente por las bandas en 1250 y 1080 características de la vibración C-O. En el UV presentó absorción en 234 con ϵ_{\max} de 13,300.



Con los datos de RMN se logró confirmar que el producto de reacción era precisamente la dehidrojuvabiona II; en 0.88 se observó un doblete con $J=6$, que integra para los 3 hidrógenos a , en 1.85 mostró un singulete para los 3 hidró-

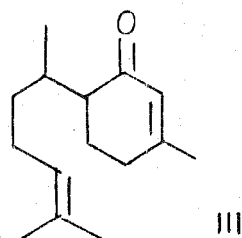
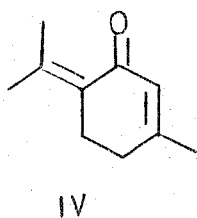
genos marcados como b , en 2.10 se observó otro singulete para los 3 hidrógenos c , en 3.65 se observó un singulete característico del metilo del éster ; en 6.06 apareció una señal ancha que integró para el hidrógeno vinflico d y finalmente , en 7.00 observamos otra señal ancha que integró para el hidrógeno vinflico e .

En el espectro de masas se detectó el ion molecular en 264 para $C_{16}H_{24}O_3^+$ de acuerdo con el peso molecular de la dehidrojuvabiona, además se detectaron todos los picos reportados cuando se aisló por primera vez este producto natural .



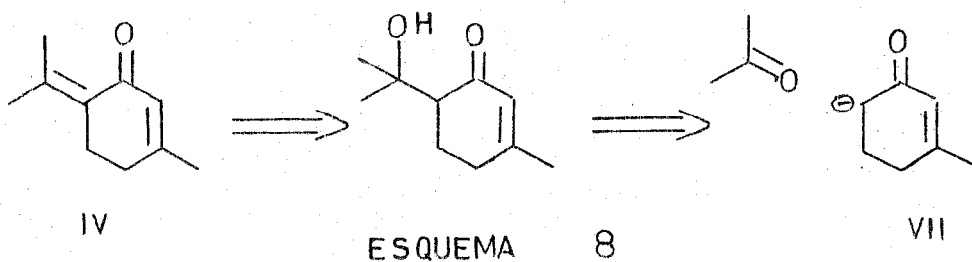
B. Enolato cinético de ciclohexenonas.

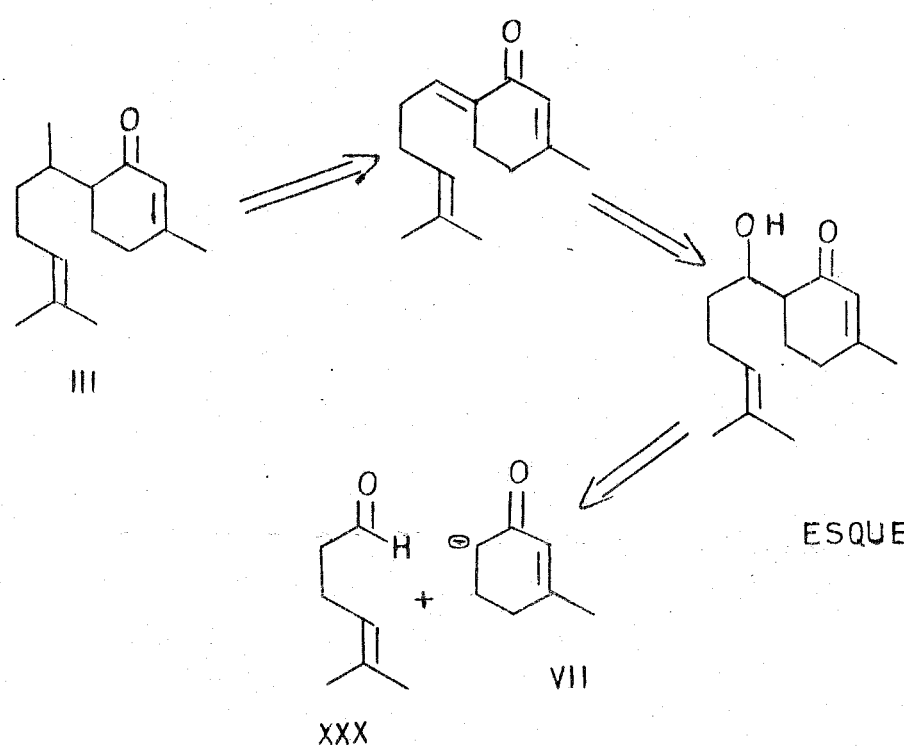
La generación y alquilación de los enolatos cinéticos¹⁵ de ciclohexenonas ha sido estudiado por Reusch. Buscando nuevas extensiones y aplicaciones al método bajo estudio, decidimos explorar ese campo en busca de rutas sintéticas apropiadas a ciertos terpenoides, entre los que elegimos al monoterpeno piperitenona¹⁶ IV y a la 1,12-bisaboladien-3-ona III un sesquiterpeno aislado recientemente por Bohlmann de una especie de estevia¹⁷.



B 1. Planeación de la Síntesis

Aunque en particular para la 1,12-bisaboladien-3-ona uno podría imaginarse varias rutas sintéticas; condicionados al uso de los enolatos cinéticos, fué que los esquemas retrosintéticos para esos 2 terpenoides quedó como se muestra en los esquemas 8 y 9.





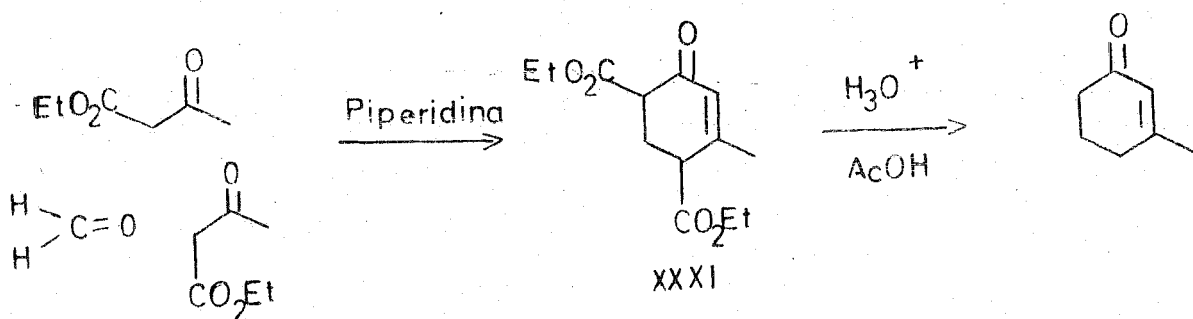
ESQUEMA 9

Como puede observarse, las rutas generadas son muy cortas , ya que en solo 2 y 3 pasos respectivamente se podría construir todo el esqueleto terpenoide. Por otro lado el hecho de tener que usar para la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona la adición quimoselectiva de dimetil cuprato de litio a una dienona cruzada, resultaba atractivo pues nos permitiría aumentar el número de casos estudiados en esta reacción, para buscar alguna generalización posterior, una vez reunidos el número de casos apropiados. Los resultados obtenidos se muestran a continuación .

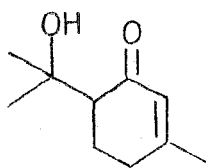
B 2 . Resultados y discusión .

18

La 3-metil ciclohexenona necesaria para las 2 sínthesis se preparó en 57 % de rendimiento total por hidrólisis ácida y descarboxilación simultánea del ceto diéster XXXI , preparado a su vez de acetoacetato de etilo y paraformaldehido



El enolato cinético VII fué generado en las condi-- ciones ya establecidas, reaccionando rápidamente y en buen - rendimiento (87%) con acetona, para dar un aceite incoloro, que en el IR presentó una banda ancha en 3450 debida a la vi-- bración O-H y una banda en 1650 asignada al carbonilo α , β insaturado. La RMN de XXXII presentó dos singuletes, el prime-- ro en 1.20 (6H) y el segundo en 1.95 (3H) asignados a los



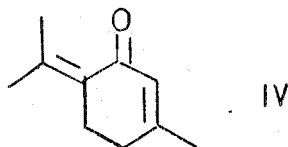
XXXII

metilos del alcohol terciario y al me-- tilo sobre la doble ligadura respecti-- vamente; el hidrógeno del grupo O-H apareció en 4.87 como una señal ancha

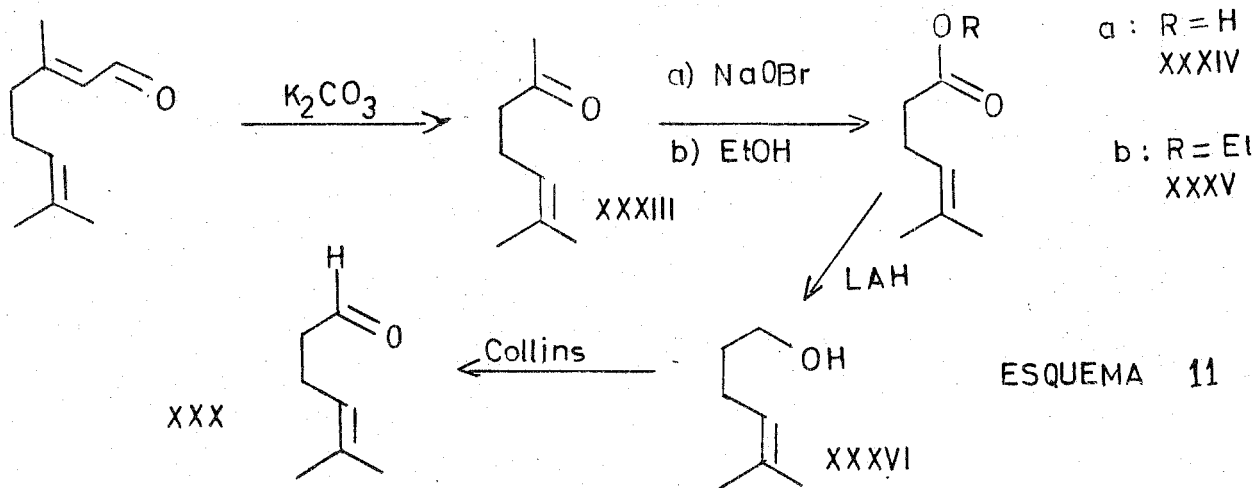
que desaparece con D₂O y el hidrógeno vinílico se observa en

5.73 como una señal ancha.

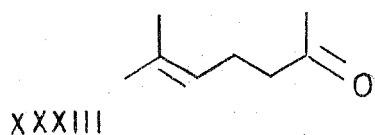
La deshidratación de XXXII con ácido acético - H_2O al 80 % y 90° dió en 77 % de rendimiento la piperitenona IV. El espectro de IR presentó bandas anchas e intensas en 1650 y 1625 . La RMN de IV es bastante simple mostrando un doblete en 1.83 ($J=1$) para el metilo vinílico endocíclico y singuletes en 1.93 y 2.05 asignables a los metilos vinílicos exocíclicos anti y sin respectivamente al grupo carbonilo. En 2.28 y 2.58 se observaron dos dobletes divididos con $J=6$ para los metilenos del ciclo y finalmente una señal ancha en 5.65 para el protón vinílico.



Para la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona III según el esquema 9 , el aldehído requerido XXX se preparó con un rendimiento total de 25 % a partir de citral por una secuencia de 5 pasos como se ilustra en el esquema 11. Una síntesis mas corta del mismo aldehído se ha descrito por transposición de Claisen del éter vinil- α, α -dimetil-alfílico ¹⁹, pero la elección de la ruta se hizo en razón de la disponibilidad de las materias primas :



La metil cetona XXXIII se obtuvo en 49 % de rendimiento por retrocondensación aldólica del citral usando como base K_2CO_3 , según la técnica de Domínguez ²⁰. En el IR presentó una banda en 1725 para el carbonilo de la metil cetona; el espectro de RMN presentó una señal ancha en 1.6 para los

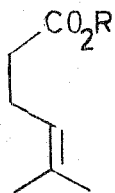


dos metilos vinílicos. en 2.02 se observó un singulete típico de metilcetona ; entre 2.00 y 2.5 un multiple

te para los dos metilenos y en 5.00 una señal ancha (1H) para el hidrógeno vinílico. A excepción de la señal en 2.02, las demás señales se conservaron prácticamente inalteradas a lo largo de la secuencia, por lo que no serán discutidas nuevamente en los compuestos siguientes.

Por degradación de la metil cetona XXXIII con hipobromito de sodio, según la técnica descrita ²¹, se obtuvo en 68 % de rendimiento el ácido XXXIV como un líquido incoloro que en el IR presenta una banda ancha alrededor de 3000 típica de la vibración O-H de un ácido carboxílico y en 1700 ob--

servamos una banda intensa para el carbonilo del ácido.



XXXIV, R=H

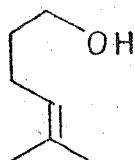
XXXV, R=Et

El espectro de RMN ya no presenta el singulete en 2.02 de la metil ce tona y además se observa una señal ancha en 9.33 que desaparece con

agua deuterada y que se asignó al hidrógeno del ácido carboxílico.

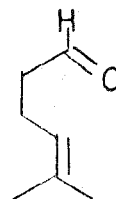
Por esterificación de XXXIV con etanol y catalizador ácido se obtuvo en 86 % de rendimiento un líquido de olor agradable que en el IR ya no presenta la banda ancha alrededor de 3400 para O-H de ácido carboxílico, pero que muestra una banda intensa en 1730 asignada a la vibración C=O del éster. El espectro de RMN fué muy informativo ya que se encontraba presente un sistema A_3X_2 en 1.23 y 4.0 con $J=7$, característico de éster etílico, de donde se deduce la estructura XXXV .

La reducción con LAH en éter del compuesto XXXV produjo en 92 % de rendimiento el alcohol XXXVI como un líquido incoloro que en RMN ya no presenta el sistema A_3X_2 del éster, observándose un triplete en 3.47 con $J=7$ y una señal ancha en 3.17 que desaparece con D_2O , ambas señales son indicativas de la presencia del grupo CH_2CH_2O-H .



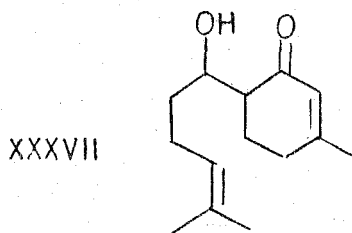
XXXVI

XXX



Por oxidación con reactivo de Collins, preparado in situ ¹⁴, del alcohol XXXVI se obtuvo en 71 % de rendimiento el aldehído XXX como un líquido incoloro que en el IR presentó las bandas típicas de aldehído en 2700 y 1725. Su espectro de RMN muestra el hidrógeno del aldehído en su posición característica a bajo campo en 9.57 como una señal sencilla ligeramente ancha.

La condensación aldólica entre el enolato cinético de la 3-metil ciclohexenona VII y el aldehído XXX se hizo de igual manera que antes, para dar en 87 % de rendimiento un aceite espeso que en el IR presenta una señal ancha en 3450 asignada a vibraciones O-H y una banda intensa en 1660 característica de cetona α , β insaturada. Mediante su espectro de RMN se pudo asignar definitivamente

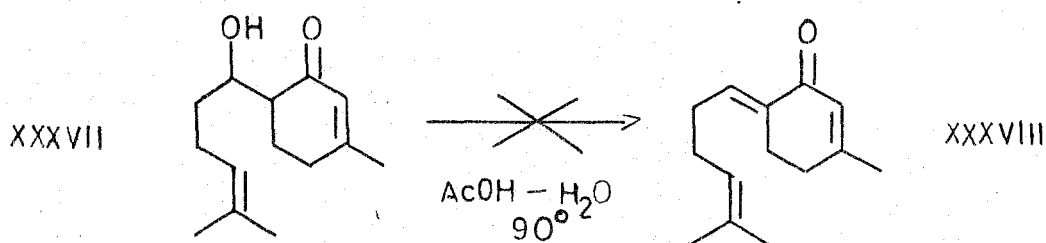


te la estructura XXXVII para el producto obtenido, ya que presenta en 1.93 un singulete para el metilo sobre la enona, en 3.6 encontramos un multiplete para el hidrógeno base del alcohol y finalmente los hidrógenos vinflicos de la cadena y el ciclo aparecen como señales anchas en 5.00 y 5.67.

A diferencia de los otros aldoles (ó cetoles) que habíamos podido deshidratar con cierta facilidad, el aldol

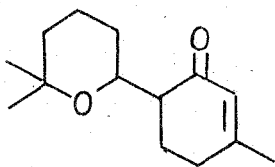
XXXVII presentó serias dificultades para ser deshidratado, ne-
cesitándose investigar varias condiciones de reacción. Así
por ejemplo el uso de Alúmina Fluka 507 C en THF a 40° ; áci-
do p-toluén sulfónico en benceno a reflujo ; POCl₃ y SOCl₂ en
diferentes disolventes dieron en cada caso mezclas complejas
de productos.

Por otro lado, cuando se calentaron a 90° el compues-
to XXXVII y una solución al 60 % de ácido acético - H₂O, se pu-
do observar por cpf la transformación total de XXXVII en otro
producto menos polar que también absorbía en el UV y que en el
IR presentó como banda mas característica la de 1675, la cual
(no estaba de acuerdo con la estructura esperada :



En su espectro de RMN solamente se observó un hidró-
geno vinílico , que por su desplazamiento químico (5.63) se
asignó al α al carbonilo y como las señales debidas a los
grupos CH₃ de la cadena, que habían aparecido constantemente
en todos los compuestos alrededor de 1.60, se había desplazado
a 1.17 y 1.20 ; era evidente que la insaturación de la cadena
lateral había desaparecido. La presencia adicional de una se-
ñal ancha en 4.00, sumado al dato de desplazamiento químico
para los grupos CH₃ ya mencionado, nos permite proponer enton-

ces la estructura XXXIX para esta sustancia. Aunque mecanis-

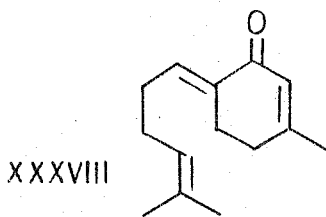


XXXIX

de este tetrahidropirano, no deja de extrañar la facilidad de la ciclización en condiciones tan suaves de acidez.

Finalmente el método que resultó adecuado para deshidratar el aldol XXXVII fué con alúmina (previamente - activada a 100° y a 2 mm Hg), usando THF como disolvente y sin dejar que la temperatura subiera de 35° . Se obtuvo en-

tonces en 73 % de rendimiento un aceite que fué identificado por sus datos espectroscópicos como la dienona XXXVIII . Su espectro de RMN fué muy informativo ya que se observan los 3



XXXVIII

hidrógenos vinílicos en 5.00, 5.80 y 6.40, debiendo corresponder este último al nuevo hidrógeno vinílico

β al carbonilo. Esta sustancia

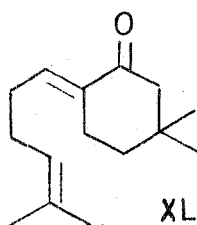
parece ser una mezcla de isómeros en la doble ligadura, por el hecho de que la región de los CH_3 vinílicos es mas complicada que en cualquiera de sus precursores.

El paso final para la síntesis de la 1,12-bisabola dien-3-ona consistía en adicionar quimoespecíficamente un grupo CH_3 al extremo menos sustituido de la dienona XXXVIII ,

resultado que era de esperar por los antecedentes de que disponíamos para el mismo tipo de reacción. Sin embargo, sorpresivamente la adición del dimetil cuprato de litio a la dienona XXXVIII dió exclusivamente en 83 % de rendimiento, el producto de adición del metilo hacia el extremo mas sustituido, como lo muestran los datos espectroscópicos del producto obtenido.

En el IR presenta bandas en 1695 y 1610 característica de la cetona α, β insaturada, datos que no permiten saber la dirección de ataque del CH_3 .

Sin embargo, en RMN se conservan los dos hidrógenos vinílicos de la cadena lateral en 5.00 y 6.40, desapareciendo el hidrógeno vinílico α al carbonilo. Además el CH_3 vinílico



en el anillo que siempre apareció cerca de 2.00 y no se encuentra presente, notándose un singulete en 1.00 que integra para 6H y que se

puede asignar al nuevo grupo gem dimetilo presente. Por lo tanto, la estructura de la sustancia se puede representar como XL.

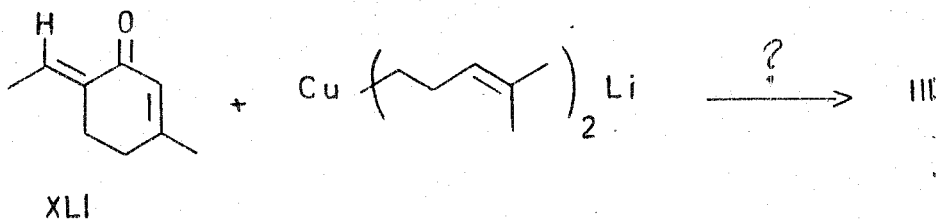
El resultado anterior, aunque negativo para los propósitos de la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona, no deja de ser interesante para los estudios de reactividad de dienonas cruzadas con Me_2CuLi que hemos estado efectuando, pues nos da la oportunidad de racionalizar un fenómeno que parece ir en

contra de lo que podía predecirse según experimentos anteriores (ver pag. 20)

Aparentemente la longitud y movilidad de los sustituyentes en el sistema de dienona son factores importantes no cubiertos en los 2 casos anteriormente estudiados y que para la dienona XXXVIII se presentó por primera vez. En efecto, en los 2 primeros casos estudiados el sustituyente en el extremo menos sustituido de la dienona fué un anillo, que presentando ciertas restricciones en sus movimientos, no alcanzan a vencer la suma de los efectos estéricos impuestos por los 2 sustituyentes del extremo mas sustituido. Sin embargo, en el caso de la dienona XXXVIII el sustituyente es una cadena de longitud y movilidad suficientes para bloquear mas efectivamente este centro de reacción, con lo que se prefiere el sitio mas sustituido, que por otro lado está más rígido (debido al anillo) en comparación con los 2 primeros ejemplos.

Un experimento inmediato que podría confirmar la proposición anterior y que al mismo tiempo podría resolver el problema de la síntesis de la 1,12-bisaboladien-3-ona consistiría en invertir el orden de introducción de los sustituyentes para construir la cadena lateral, como muestra el esquema 12 :

No existiendo el problema de longitud y movilidad de alguno de los sustituyentes en la dienona XLI, la dirección de adición debe estar controlada por el grado de sustitución en los extremos, esto es, deberá ocurrir hacia el menos sustituido. Actualmente nos encontramos trabajando sobre esta posibilidad, que junto con nuevos sustratos de dienonas cruzadas esperamos nos permitan establecer con seguridad los factores que controlan la quimoespecificidad (ó selectividad) de esta adición.



ESQUEMA 12

PARTE EXPERIMENTAL

N O T A S :

El término " se trabajó de la manera usual " significa extraer con el disolvente indicado entre paréntesis, lavar la fase orgánica con solución saturada de NaCl, secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente empleando evaporador rotatorio.

Las cromatografías en placa fina (cpf), tanto cualitativa como preparativa, se hicieron usando gel de sílice GF-254 de Merck como adsorbente. En todos los casos se usó como eluyente mezcla Hexano : Acetato de Etilo (5 : 1) y de 2 a 4 eluciones. Los reveladores empleados fueron :

- a) Luz Ultravioleta (lámpara mineralight UVSL-25)
- b) Vapores de yodo
- c) Solución al 20 % de sulfato de cobalto en ácido sulfúrico al 20 % seguido de calentamiento.
- d) Solución de vainillina al 20 % en ácido sulfúrico al 20 %, seguido de calentamiento.

Para cpf cualitativa se usaba primero el revelador a ó el revelador b y después cualquiera de los reveladores c ó d . Para cpf preparativa solo se usó el revelador a , o en caso de que el producto no presentara absorción en el UV podía ser empleado el revelador b .

Para las cromatografías en columna se usó siempre como adsorbente el florisil, en relación producto : adsorbente de 1 : 10 , indicando entre paréntesis el eluyente para cada caso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer - Johns y están sin corregir.

Las determinaciones espectroscópicas usuales se hicieron en los siguientes instrumentos, donde se indican los principales detalles en esas determinaciones ** :

Absorciones en el ultravioleta (UV) : Perkin-Elmer 202 automático de doble haz. Se usó siempre como disolvente etanol.

Absorciones en el infrarojo (IR) : Perkin-Elmer 337. Las determinaciones fueron hechas en película para los líquidos y en pastilla de KBr para los sólidos.

Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN) : Varian EM -360 . Se usó tetracloruro de carbono como disolvente a menos que se especifique otro disolvente , y tetrametilsilano como referencia interna. La multiplicidad de las señales se indica por la letra inicial de sus nombres (s, singulete ; d, doblete ;... ; m, multiplete) .

**

Para las unidades en estas determinaciones véase pag. 8

Espectrometría de Masas (EM) : Hitachi Perkin-
Elmer, modelo RMN - 7H . Todos los espectros se determina-
ron a 70 eV.

γ, γ -dicarboxi-pimelonitrilo . IX

Este compuesto se preparó siguiendo la técnica ya descrita ¹¹. En un matraz de 100 ml se mezclaron 8g (50 mmol) de malonato de dietilo, 10 g de dioxano y 1g de una solución al 40 % de tritón B . La mezcla se agitó vigorosamente y se agregaron gota a gota 5.3 g (100 mmol) de acrilonitrilo en un lapso aproximado de 45 mins. , manteniendo la temperatura entre 30 - 35° durante la adición y posteriormente a temperatura ambiente (TA) por 2 hs. Se neutralizó con HCl al 5 % y se vertió sobre 100 ml de hielo - agua . El producto, inicialmente separado como un aceite solidificó rápidamente, se filtró, secó al vacío y se recristalizó de metanol, dando 12 g (Rendimiento 90 %) de cristales con punto de fusión 62° .

IR (KBr) : bandas entre 2860 y 2975 (\checkmark C-H alcano), banda intensa en 2245 (\checkmark C \equiv N), banda muy intensa en 1730 (\checkmark C=O de éster), bandas entre 1025 y 1280 (\checkmark C-O de éster).

RMN : sistema A₃X₂ en 1.3 (6H) y 4.23 (4H) con J=7, 2.33 (8H,m, -CH₂CH₂-) .

Acido (γ -carboxi)-pimélico . Xa

En un matraz de 200 ml se mezclaron 26 g (98mmol) del γ, γ -dicarboxi pimelonitrilo IX, 20 ml de H₂O y 20 ml

de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó a refluj_o durante 12 hs, eliminando cada hora por destilación el etanol formado. El agua se evaporó al vacío, el residuo se lavó con éter (4x75 ml) y se recristalizó de ácido clorhídrico concentrado, secando el producto en un buñer con aire caliente. Se obtuvieron 16.3 g del triácido (Rendimiento 85 %) .

IR (KBr) : 3100 (✓ O-H), 1400 (✓ C=O) .

γ -carboxi-pimelato de dietilo . X

En un matraz de 200 ml se mezclaron 19 g (93 mmol) del ácido (γ -carboxi)-pimélico, 10 ml de etanol, 50 ml de benceno y 1 ml de H₂SO₄ concentrado. Se le adaptó una trampa de Dean-Stark y un refrigerante de agua, y se mantuvo a refluj_o eliminando continuamente el agua que se separó. Se enfrió la mezcla, se le agregó solución saturada de NaHCO₃ y se trabajó de la manera usual (éter). Se obtuvieron 22 g del triéster X (Rendimiento 82 %) como un aceite incoloro.

IR : banda intensa en 1720 (✓ C=O), bandas entre 1170 y 1020 (✓ C-O) .

RMN : dos sistemas A₃X₂, el primero en 1.23 (6H) y 4.07 (4H), el segundo en 1.26 (3H) y 4.1 (2H), ambos con J=7 entre 1.6 y 2.4 se observó un grupo de señales para 9H.

2,4-dicarbetoxi-ciclohexanona . XI

En un matraz de 250 ml de 3 bocas adaptado con refrigerante, agitador magnético y embudo de adición, se colocaron 1.8 g (78 mmol) de sodio y 75 ml de tolueno seco. Se calentó en baño de aceite a 110 - 115° y con agitación se agregó lentamente una solución de 22 g (76.5 mmol) del γ -carbetoxi pimelato de dietilo X en 30 ml de tolueno seco. Terminada la adición se mantuvo la temperatura y agitación por 5 hs. mas . Se enfrió la mezcla a 0 - 5° en un baño de hielo y lentamente se agregaron 125 ml de una solución al 10 % de ácido acético. La fase de tolueno se separó, se lavó con agua, con solución fría de Na_2CO_3 al 7 % (2x40 ml) y de nuevo con agua. Se secó sobre Na_2SO_4 , se destilaron 80 ml de tolueno a presión ordinaria y el resto en el rotavapor ; el residuo fué destilado a presión reducida obteniéndose 13 g del producto , p.eb. 138°/ 11 mm (Rendimiento 76 %) .

IR : banda intensa en 1725 (\checkmark C=O de los ésteres y la cetona), grupo de bandas intensas entre 1020 y 1300 (\checkmark C-O de los grupos éster) .

RMN : dos sistemas A_3X_2 , el primero en 1.27 (3H) y 4.13 (2H), y el segundo en 1.3 (3H) y 4.21 (2H) con J=7 para ambos; entre 1.7 y 2.5 se observó un grupo de señales para 8H.

4-carbetoxi-ciclohexanona. XII

En un matraz de 50 ml se colocaron 10 g (44 mmol) de la 2,4-dicarbetoxi-ciclohexanona XI, 20 ml de ácido acético, 5 ml de HCl concentrado y 3 ml de agua. Se calentó a reflujo durante 5 hs., se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó a sequedad por destilación a presión reducida. El ceto ácido intermediario (secado previamente al vacío) se esterificó por calentamiento a reflujo durante 4 hs. con 5 ml de etanol, 20 ml de benceno y unos cristales de TsOH, usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua formada en el transcurso de la reacción. Se enfrió la mezcla, se agregó solución saturada de NaHCO₃ y se trabajó de la manera usual, obteniéndose en 98 % de rendimiento el éster XII que se usó sin purificación posterior.

IR : bandas intensas en 1730 (✓ C=O del éster) y en 1710 (✓ C=O de la cetona).

RMN : sistema A₃X₂ en 1.27 (3H) y 4.15 (2H) con J=7; grupo de señales entre 1.8 y 2.9 para 9H .

8-carbetoxi-1,4-dioxaspiro [4.5] decano. XIII

En un matraz de 50 ml se mezclaron 7 g (41 mmol) de la 4-carbetoxi-ciclohexanona, 5 ml de etilén glicol, 20 ml de benceno y unos cristales de TsOH. Se le adaptó al matraz una trampa de Dean-Stark y un refrigerante de agua y se calen

tó a reflujo por 6 hs. Se enfrió la mezcla de reacción, se le agregó solución saturada de NaHCO_3 , se lavó con agua y se trabajó de la forma usual, obteniéndose 8.33 g del producto crudo que se usó como tal en la siguiente reacción.

IR : banda intensa en 1730 (\checkmark C=O), grupo de bandas entre 1030 y 1180 (\checkmark C-O del éster y del cetal)

RMN (CDCl_3) : sistema A_3X_2 en 1.27 (3H) y 4.15 (2H) con $J=7$; grupo de señales entre 1.6 y 2.5 (9H); 4.0 (4H, s, etilén cetal).

8-hidroximetil-1,4-dioxaspiro [4.5] decano . XIV

En un matraz de 250 ml se calentaron a reflujo durante 45 mins. 4 g (84 mmol) de LAH y 40 ml de THF seco. Se enfrió a 0° y con agitación magnética se agregó lentamente una solución de 20 g (99 mmol) del éster XIII en 10 ml de THF. Se dejó agitando a TA durante 2 hs. , se enfrió a 0° y se agregaron gota a gota (¡PRECAUCION!) primero 8 ml de solución de NaOH al 10 % y después (ml de agua. Se agitó durante 1 hr., se filtró el sólido blanco al vacío, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se trabajó de la manera usual (éter). El producto se filtró por una columna (benceno), y posteriormente se destiló en un aparato Kugelrohr Aldrich para dar 16 g de un aceite incoloro, p.eb. $110^\circ/6$ mm. (Rendimiento 95 %).

IR : banda ancha e intensa en 3350 (\checkmark O-H), bandas intensas entre 930 y 1140 (\checkmark C-O del cetal y del alcohol) .

RMN : 1.1 - 1.9 (9H, grupo de señales), 3.13 (2H , señal ancha, CH_2OH) , 3.73 (1H, señal ancha , intercambia con D_2O , CH_2OH) , 3.85 (4H, s, etilén cetal) .

1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-carboxaldehido . VIIIa

En un matraz de 500 ml protegido de la humedad exterior con un tubo de CaCl_2 anhidro se mezclaron 80 ml de cloruro de metileno (destilado sobre P_2O_5) y 5,5 g (70 mmol) de piridina (destilada sobre KOH) . Se enfrió a 0° , se agitó magnéticamente y de una sola vez se agregaron 3.5 g (35 mmol) de trióxido de cromo (previamente pulverizado y secado al vacío). Después de agitar por 15 mins. a TA, se agregó rápidamente una solución de 1 g (5.8 mmol) del alcohol XIV en 10 ml de cloruro de metileno seco. Se agitó vigorosamente por 15 mins. a TA, se decantó y se lavó el residuo con éter, las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 50 ml de c/u de las siguientes soluciones : NaOH (5 %), HCl (5 %), NaHCO_3 (5%) y NaCl (solución saturada). Después del trabajo usual el residuo disuelto en hexano se filtró a través de una columna para dar 0.84 g del aldehido VIIIa (Rendimiento 86 %) como un aceite transparente.

IR : 2700 (\checkmark C-H del aldehido), 1725 (\checkmark C=O del aldehido), bandas intensas en 1100 y 1030 (\checkmark C-O del cetal)

RMN : 1.2 - 2.3 (9H, grupo de señales), 3.9 (4H, s, etilén cetal), 9.57 (1H, señal ancha, CH=O).

8-(1'-hidroxi-5'-metil-3'-oxo-1'-hexil)-1,4-dioxa
spiro [4.5] decano . XV

En un matraz de 100 ml de tres bocas con un tubo de entrada para nitrógeno, un tubo protector de la humedad y una goma para inyectar, se pusieron 3 ml de THF seco. Se enfrió a -78° con una mezcla hielo seco-acetona y bajo atmósfera de nitrógeno seco y con agitación magnética se inyectaron primero 1.5 ml (3.5 mmol) de solución hexánica al 15 % de n-butil litio y después 0.356 g (3.52 mmol) de diisopropil amina en 1 ml de THF. Después de 10 mins. a la misma temperatura se inyectaron lentamente 0.265 g (2.65 mmol) de metil isobutil cetona a la suspensión de la sal de litio de la diisopropil amina, y 10 mins. después se inyectó una solución de 0.45g (2.65 mmol) del aldehído VIIIa en 3 ml de THF. Después de 15 mins., se retiró el baño de hielo seco-acetona y se agregó rápidamente una mezcla de 0.425 g de ácido acético, 2.5 ml de agua y 2.5 ml de éter. Se evaporaron el éter y el THF en el rotavapor sin dejar que la temperatura subiera de 30° y se trabajó de la manera usual (éter), dando 0.605 g del aldol XV (rendimiento 84 %) obtenido como un sólido cristalino de punto de fusión 55 - 57° después de filtrar rápidamente por columna (CHCl₃) .

IR (KBr) : 3300 (\checkmark O-H), 1700 (\checkmark C=O), grupo de bandas entre 920 y 1140 (\checkmark C-O del cetal) .

RMN : 0.97 (6H, d, J=6, CH(CH₃)₂), 1.1 - 2.7 (15H, grupo de señales), 3.33 (1H, señal ancha, intercambia con D₂O, CH-OH), 4.0 (4H, s , etilén cetal).

8-(5'-metil-3'-oxo-1'-hexenil)-1,4-dioxaspiro [4.5]

decano .

XVI

En un matraz de 50 ml se mezclaron 20 ml de THF, 0.5 g (1.85 mmol) del aldol XV y 2 g de alúmina Fluka 507 C. La suspensión se agitó magnéticamente durante 10 hs. a la temperatura de 30 - 40° , controlando el progreso de la reacción por cpf . Se enfrió y se filtró la alúmina, después de eliminar el disolvente en el rotavapor, la solución hexánica del producto fué filtrada por columna para dar 0.42 g de la enona XVI como un aceite incoloro (Rendimiento 90 %) .

IR : bandas intensas en 1690 y 1655 (\checkmark C=O con--formaciones s-cis y s-trans de la cetona α , β insaturada) grupo de bandas entre 920 y 1130 (\checkmark C-O del cetal) .

RMN : 0.9 (6H, d , J=6, CH(CH₃)₂), 1.35 - 2.4 (12 H, grupo de señales), 3.93 (4H, s , etilén cetal). Sistema AXY en 6.0 (1H, d) y en 6.7 (1H, dd) con J_{ay}=6 y J_{xy}=16 .

EM : 252 (4 % , C₁₅H₂₄O₃⁺ , M) ; 169 (1.5 % , C₁₀H₁₇O₂⁺) , 99 (92 % , C₅H₇O₂⁺) , 28 (100 % , CO⁺) .

8-(6'-metil-4^o-oxo-2'-heptil)-1,4-dioxaspiro [4.5]

decano

XVII

En un matraz de 100 ml de tres bocas con tubo de entrada para nitrógeno, tubo protector de la humedad y una goma para inyectar, se suspendieron 0.315 g de yoduro cuproso (1.64 mmol) en 3ml de éter seco (recién destilado de LAH) . Se enfrió a 0° y con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se le agregaron 1.5 ml (3.16 mmol) de una solución 2.1 molar de metil litio en éter, observándose la disolución total del yoduro cuproso y quedando una solución ligeramente amarilla del dimetil cuprato de litio. Se agregó entonces una solución etérea(3 ml) de 0.35 g (1.38 mmol) de la enona XVI formándose de inmediato un precipitado amarillo del polímero de metil cobre . Se dejó agitando por 10 mins. mas, se agregaron 10 ml de una solución acuosa al 10 % de NH₄Cl, se filtró y se trabajó de la manera usual (éter). El producto crudo se filtró rápidamente por columna (hexano) para dar 0.36 g de la cetona XVII como un aceite incoloro. (Rendimiento 97 %).

IR : banda intensa en 1710 (✓ C=O) y el grupo de bandas del cetal entre 920 y 1100.

RMN : 0.86 (3H, d , J=6, CH-CH₃), 0.92 (6H, d, J=6 , CH(CH₃)₂), 1.2 - 2.4 (15H, grupo de señales), 3.9 (4H, s , etilén cetal).

EM : 268 (8,3 % , C₁₆H₂₈O₃⁺ , M), 183 (7.9 % ,

$C_{11}H_{19}O_2^+$), 99 (100 %, $C_5H_7O_2^+$), 86 (11 %, $C_5H_{10}O^+$), 69 (5.9 %, $C_4H_5O_2^+$),

4-(6'-metil-4'-oxo-2'-heptil)-ciclohexanona . XVIII

En un matraz de 50 ml se mezclaron 0.143 g (0.53 mmol) del compuesto XVII, 10 ml de THF y 10 ml de una solución al 5 % de H_2SO_4 . Se calentó a reflujo, hasta observar por cpf que la hidrólisis del cetal era completa (aproximadamente 2 hs.). Se enfrió la mezcla, se evaporó el THF y se trabajó de la manera usual (éter). El producto crudo se filtró por columna (hexano) obteniéndose 0.118 g de un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos correspondieron a los reportados por Birch et al ¹⁰ para la misma dicetona intermediaria en una sn tesis total de la juvabiona.

IR : bandas intensas entre 2860 y 2950 (✓ C-H saturado), 1710 (✓ C=O) .

RMN : 0.89 (3H, d , J=6 , $CH\underset{\sim}{CH}_3$) , 0.91 (6H, d, J=6, $CH(\underset{\sim}{CH}_3)_2$) , 1.1 - 2.8 (15 H , grupo de señales).

EM : 224 (5.6 %, $C_{14}H_{24}O_2^+$, M), 127 (23.6 %, $C_8H_{15}O^+$), 125 (56 %, $C_8H_{13}O^+$), 85 (50.5 %, $C_5H_9O^+$), 57 (100 %, $C_3H_5O^+$), 55 (62 %, $C_3H_3O^+$), 43 (51.7 %, $C_2H_3O^+$), 28 (79 % , CO^+) .

8-(1'-hidroxi-5'-metil-3'-oxo-4'-hexenil)-1,4-
dioxaspiro [4.5] decano . XIX

Se siguió una técnica idéntica a la usada para el caso de la preparación de la β -hidroxi cetona XV, pag. 49, con las siguientes cantidades : la sal de litio de la diisopropil amina se preparó con 1.5 ml (3.5 mmol) de solución al 15 % de n-butil litio en hexano y 0.356 g (3.52 mmol) de diisopropilamina en 3 ml de THF seco. Se usaron 0.26 g (2.65 mmol) de óxido de mesitilo y 0.45 g (2.65 mmol) del aldehído VIIIa en 3 ml de THF. La reacción se trabajó de la manera usual (éter) agregando primero una mezcla de 0.425 g de ácido acético, 2.5 ml de agua y 2.5 ml de éter . La purificación del producto crudo se hizo filtrando su solución bencénica por columna, obteniéndose 0.67 g de XIX . (Rendimiento 94 %).

IR : banda ancha en 3400 (\checkmark O-H), banda intensa en 1700 (\checkmark C=O), bandas entre 1040 y 1100 (\checkmark C-O del cetal).

RMN (CDCl₃) : 1.2 - 2.8 (12H, grupo de señales), 1.93 (3H, s, CO-CH=C-CH₃ trans), 2.2 (3H, s, CO-CH=C-CH₃ cis), 4.0 (4H, s, etilén cetal), 5.4 (1H, señal ancha inter cambia con D₂O, CH-OH), 6.13 (1H, señal ancha, C=CH).

8-(5'-metil-3'-oxo-1',4'-hexadienil)-1,4-
dioxaspiro [4.5] decano . XX

0.5 g (1.85 mmol) de la β -hidroxicetona XIX en 20 ml de THF se deshidrataron con 3 g de Al_2O_3 Fluka 507 C siguiendo una técnica similar a la descrita para XVI (pag. 50) (30 - 40° , 3 hs.). La reacción se controló por cpf y el producto se aisló como antes obteniéndose 0.42 g (92%) de la dienona XX, después de purificar por filtración rápida por una columna (hexano).

UV : λ_{max} 260 , ϵ_{max} 12,800 .

IR : bandas finas e intensas en 1675 y 1650 (\checkmark C=O de la dienona), bandas intensas en 1625 y 1600 (\checkmark C=C) grupo de bandas entre 1030 y 1100 (\checkmark C-O del cetal) .

RMN : 1.15 - 2.3 (9H, grupo de señales), 1.97 (3H, s , CO-CH=C- $\underset{\sim}{CH}_3$ trans), 2.15 (3H, s , CO-CH=C- $\underset{\sim}{CH}_3$ cis) 3.95 (4H, s , etilén cetal) . Sistema AXY en 6.07 (1H, d) y 6.73 (1H, dd) con $J_{ay}=6$ y $J_{xy}=16$; 6.22 (1H, señal ancha , CO-CH=C($\underset{\sim}{CH}_3$)₂) .

EM : 250 (1.6 % , $C_{15}H_{22}O_3^+$, M) , 206 (1.05 % , $C_{13}H_{18}O_2^+$) , 167 (2.17 % , $C_{10}H_{15}O_2^+$) , 99 (100 % , $C_5H_7O_2^+$) 86 (44.5 % , $C_4H_6O_2^+$) , 28 (85 % , CO^+) .

8-(6'-metil-4'-oxo-2'-hept-5'-enil)-1,4-

dioxaspiro 4.5 decano . XXIb

Se siguió la técnica descrita para la preparación de la cetona XVII (pag. 51), con las siguientes cantidades : el dimetil cuprato de litio se preparó con 0.45 g (2.35 mmol) de yoduro cuproso y 2.15 ml (4.5 mmol) de solución etérea 2.1 molar de metil litio. Después de disolverse el CuI se inyectó entonces una solución de 0.5 g (2 mmol) de la dienona XX en 3 ml de éter. Se trabajó como antes, purificando el producto crudo por filtración por columna (hexano), obteniéndose 0.485 g (91 %) de la cetona α , β - insaturada XXIb .

UV : λ_{\max} 237 , ϵ_{\max} 11,400 .

IR : 1695 (\checkmark C=O), 1630 (\checkmark C=C), grupo de bandas entre 1030 y 1100 (\checkmark C-O).

RMN : 0.83 (3H, d , CH- $\underset{\sim}{\text{C}}\text{H}_3$) , 1.1 - 2.4 (12H, grupo de señales) , 1.83 (3H, s , CO-CH=C- $\underset{\sim}{\text{C}}\text{H}_3$ trans) , 2.09 (3H, s , CO-CH=C- $\underset{\sim}{\text{C}}\text{H}_3$ cis) , 3.8 (4H, s , etilén cetal) , 5.87 (1H, señal ancha, CO- $\underset{\sim}{\text{C}}\text{H}$) .

4-(6'-metil-4'-oxo-2'-hept-5'-enil)-ciclohexanona. XXII

El grupo cetal de la enona XXIb se hidrolizó reflujiendo 0.5 g de ella con 20 ml de THF, 10 ml de una solución al 5 % de H₂SO₄ y unas gotas de ácido acético. El progreso

de la reacción se fué controlando a intervalos de tiempo apropiados por cpf , hasta la completa desaparición de la materia prima. Se enfrió la mezcla, se evaporó el THF y se trabajó de la manera usual (éter). Por filtración de la solución bencénica del producto crudo a través de una columna se obtuvieron 0.405 g del compuesto XXII (Rendimiento 97 %) como un aceite incoloro .

UV : $\lambda_{\max} 238$, $\epsilon_{\max} 10,900$.

IR : banda intensa en 1710 (\checkmark C=O ciclohexano-
na) , 1690 (\checkmark C=O de la cetona α , β -insaturada) , 1620
(\checkmark C=C).

RMN : 0.85 (3H, d, CH- $\underset{\sim}{\text{C}}_3$) , 1.1 - 2.7 (12H, grupo de señales) , 1.82 (3H, s , CO-CH=C- $\underset{\sim}{\text{C}}_3$ trans) , 2.08 (3H , s , CO-CH=C- $\underset{\sim}{\text{C}}_3$ cis) , 5.83 (1H, señal ancha, CO- $\underset{\sim}{\text{C}}_3$) .

4-(6'-metil-4'-oxo-2'-hept-5'-enil)-1-ciano-1-
hidroxi-ciclohexano. XXIII

A una suspensión fría (0- 5°) , agitada magnéticamente , de 3.6 g (55 mmol) de KCN finamente pulverizado en 50 ml de etanol, se le agregó gota a gota una solución de 1 g (4.45 mmol) del compuesto XXII en 3.8 ml de ácido acético. Se dejó agitando a esa temperatura hasta que por cpf se observó la total desaparición de la materia prima (aproximadamente 3 hs.) . Se vertió la mezcla de reacción en 75 ml de éter y 50 ml de agua - hielo, trabajándose de la manera usual. Se

obtuvieron 1.04 g (93 %) de la cianhidrina que por su inestabilidad no se pudo purificar, utilizándose como tal.

IR : banda ancha e intensa en 3400 (\checkmark O-H), 2220 (\checkmark C \equiv N), 1680 (\checkmark C=O α , β -insaturado), 1605 (\checkmark C=C).

RMN : 0.85 (3H, d, CH- CH_3), 1.1 - 2.6 (12H, - grupo de señales), 1.86 (3H, s, CO-CH=C- CH_3 trans), 2.1 (3H s, CO-CH=C- CH_3 cis), 4.66 (1H, señal ancha, intercambia con D₂O, C-OH), 5.9 (1H, señal ancha, CO-CH=C).

4-(6'-metil-4'-oxo-2'-hept-5'-enil)-1-ciano-1-ciclohexeno . XXIV

En un matraz de 50 ml se mezclaron 0.7 g (2.81 mmol) de la cianhidrina XXIII, 20 ml de piridina y 5 ml de oxiclورو de fósforo y se dejó agitando a TA durante 3 - 4 hs. Se calentó a reflujo durante 15 mins. , se enfrió en hielo y la mezcla de reacción se agregó sobre 250 ml de hielo y 40 ml de HCl conc. (¡PRECAUCION!). Después de trabajar de la manera usual (éter), la solución bencénica del producto crudo se filtró por una columna para dar 0.61 g del nitrilo XXIV como un aceite incoloro (Rendimiento 92 %) .

UV : λ_{max} 240, ϵ_{max} 10,000 .

IR : banda fina e intensa en 2200 (\checkmark C \equiv N), 1690 (\checkmark C=O α , β -insaturado), 1620 (\checkmark C=C).

RMN : 0.85 (3H, d, CH- CH_3), 1.1 - 2.6 (10H ,

grupo de señales), 1.86 (3H, s, CO-CH=C-CH₃ trans), 2.1 (3H s, CO-CH=C-CH₃ cis), 5.85 (1H, señal ancha, CO-CH=C), 6.42 (1H, señal ancha, CH=C-C≡N).

EM : 231 (2.3 %, C₁₅H₂₁NO⁺, M), 148 (0.97 % C₁₀H₁₄N⁺), 125 (17 %, C₈H₁₃O⁺), 83 (100 %, C₅H₇O⁺).

Dehidrojuvabiona . II

En un matraz de 50 ml se disolvieron 0.5 g (2.15 mmol) del nitrilo XXIV en 10 ml de metanol seco ; se enfrió a 0° y se saturó con HCl seco , se dejó agitando a 0° por una hora y a temperatura ambiente durante 12 hs. Durante ese tiempo se pudo observar por cpf la desaparición completa del nitrilo. Se agregaron 30 ml de agua, se dejó agitando por 1 hora mas, se evaporó el metanol y se trabajó de la manera usual (éter). El producto crudo se disolvió en 20 ml de metanol, se agregaron 0.5 g de DABCO y se calentó a reflujo durante 12 hs. Se enfrió, se evaporó el disolvente y se trabajó de la forma usual (éter) obteniéndose después de purificar por cpf preparativa 0.42 g de la dehidrojuvabiona (Rendimiento 72 %). Sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados para el producto natural.

UV : λ_{max} 234 , ε_{max} 13,300 .

IR : banda débil en 3000 (\checkmark C-H insaturado) ,
bandas entre 2830 y 2950 (\checkmark C-H saturado), 1710 (\checkmark C=O
éster α , β -insaturado) , 1690 (\checkmark C=O cetona α , β -
insaturada) , 1650 y 1620 (\checkmark C=C), 1250 y 1080 (\checkmark C-O)

RMN : 0.88 (3H, d , J=6, CH- $\underline{\text{CH}}_3$) , 1.1 - 2.4 (10
H , grupo de señales), 1.85 (3H, s , CO-CH=C- $\underline{\text{CH}}_3$ trans) ,
2.1 (3H, s , CO-CH=C- $\underline{\text{CH}}_3$ cis) , 3.65 (3H, s , CO₂ $\underline{\text{CH}}_3$) ,
6.06 (1H, señal ancha, CO - $\underline{\text{CH}}=C$) , 7.0 (1H, señal ancha
 $\underline{\text{CH}}=C$ -CO₂Me) .

EM : 264 (1.1% , C₁₆H₂₄O₃⁺ , M) , 232 (8.9 %
C₁₅H₂₀O₂⁺) , 205 (1.7 % , C₁₄H₂₁O⁺) , 204 (3.45 % , C₁₄H₂₀O⁺)
166 (17.5 % , C₁₀H₁₄O₂⁺) , 134 (27.4 % , C₉H₁₀O⁺) , 125 (19
% , C₈H₁₃O⁺) , 98 (26.5 % , C₆H₁₀O⁺) , 83 (100 % , C₅H₇O⁺) .

3-metil-2-ciclohexenona .

En un matraz de 500 ml se mezclaron 100 g (835
mmol) de acetoacetato de etilo y 12 g (400 mmol) de para-
formaldehido, y lentamente se agregaron 4 ml de piperidina.
enfriando la mezcla de reacción con un baño de agua - hielo.
Se calentó en baño de vapor por una hora y se dejó reposar
toda la noche . El aceite rojizo se disolvió en 200 ml de
ácido acético glacial, 20 ml de H₂SO₄ y 150 ml de agua. Se
calentó a reflujo por 12 horas, se enfrió, se neutralizó el
ácido con NaHCO₃ sólido agregando agua periódicamente para
disolver las sales, después de trabajar de la manera usual

(éter) y destilar a presión reducida, se obtuvieron 24 g de 3-metil ciclohexenona, p.eb. 79° / 4 mm. (Rendimiento 53 %).

IR : 1670 (\checkmark C=O), 1620 (\checkmark C=C).

RMN : 1.8 (3H, d, CH=C-CH₃), 2.2 (6H, m, metileno del ciclo), 5.7 (1H, d, CO-CH=C).

3-metil-6-(2'-hidroxi-2'-propil)-2-ciclohexenona. XXXII

Esta sustancia se obtuvo por condensación aldólica (cetólica ?) dirigida entre el enolato cinético de la 3-metil ciclohexenona y acetona usando la técnica ya mostrada en esta tesis (ver pag. 49). Se usaron las siguientes cantidades: 5.2 ml (12.4 mmol) de solución de n-butil litio, 1.3 g (12.8 mmol) de diisopropil amina en 5 ml de THF., 1 g de 3-metil ciclohexenona (9.1 mmol) y 0.53 g (9.1 mmol) de acetona recién destilada. Se obtuvieron 1.32 g de XXXII (Rendimiento 87 % en base a producto crudo) después de trabajar de la manera usual (CHCl₃).

IR : banda ancha e intensa en 3450 (\checkmark O-H), banda muy intensa en 1650 (\checkmark C=O y \checkmark C=C).

RMN : 1.2 (6H, s, (CH₃)₂C-OH), 1.95 (3H, s, CH=CCH₃), 2.0 - 2.5 (5H, grupo de señales), 4.87 (1H, señal ancha, desaparece con D₂O, (CH₃)₂C-OH), 5.73 (1H, señal ancha, CO-CH=C).

Piperitenona . IV

En un matraz de 25 ml se mezclaron 0.5 g (2.97 mmol) del cetol XXXII y 10 ml de solución al 80 % de ácido acético en agua. Se calentó a 90° hasta que por cpf se observó la desaparición completa de la materia prima. Después de trabajar de la manera usual (CHCl₃) y purificar por cpf preparativa se obtuvieron 0.35 g de piperitenona IV (Rendimiento 77 %).

IR : bandas intensas en 1650 y 1625 (✓ C=O y ✓ C=C de la dienona).

RMN : 1.83 (3H, s, CH=C-CH₃), 1.93 (3H, s, CO-C=C(CH₃) trans), 2.05 (3H, s, CO-C=C(CH₃) cis), 2.28 (2H, d, J=6), 2.58 (2H, d, J=6); 5.65 (1H, señal ancha, CO-CH=C).

6-metil-5-hepten-2-ona . XXXIII

Se preparó por retroaldolización según la técnica ²⁰ de Domínguez. A partir de 40 g (262 mmol) de citral se obtuvieron 16 g de producto (Rendimiento 49 %), p.eb. 157° / 580 mm.

IR : bandas entre 2960 y 2900 (✓ C-H saturado), 1725 (✓ C=O de la cetona).

RMN : 1.6 (6H, señal ancha, CH=C(CH₃)₂), 2.02 (3H, s, CO-CH₃), 2 - 2.5 (4H, m, -(CH₂)₂-C=C), 5.0 (1H,

señal ancha, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\underset{\sim}{\text{CH}}$).

Acido 5-metil-4-hexenoico . XXXIV

Se preparó una solución de NaOBr agregando 42.5 g (172 mmol) de Br_2 (¡PRECAUCION!) a una solución de 30 g (750 mmol) de NaOH en 220 ml de agua enfriada a -10° y diluyendo con 100 ml de dioxano. La solución anterior se agregó gota a gota de un embudo de adición a una mezcla agitada de 10 g (79.5 mmol) de la 6-metil-5-hepten-2-ona , 300 ml de dioxano y 250 ml de agua contenidos en un matraz de 2 l. de 3 bocas con agitador mecánico y termómetro para controlar la temperatura entre $5 - 10^\circ$ (baño de hielo). Después de agitar por 3 hs. a 8° se agregó una solución al 10 % de sulfito de sodio (aprox. 50 ml). Se sustituyó el agitador mecánico por un refrigerante de agua y se calentó a reflujo por 15 mins., se aciduló con 30 ml de HCl conc. (¡PRECAUCION!), se enfrió y se extrajo con éter obteniéndose 7 g del ácido XXXIV como un aceite incoloro (Rendimiento 68 %).

IR : banda ancha e intensa alrededor de 3000 (\checkmark O-H), banda intensa en 1700 (\checkmark C=O).

RMN : 1.67 (6H, señal ancha, $\text{CH}=\text{C}(\underset{\sim}{\text{CH}_3})_2$), 2.3 (4H, señal ancha, $-(\underset{\sim}{\text{CH}_2})_2-\text{CO}_2\text{H}$), 5.0 (1H, señal ancha, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\underset{\sim}{\text{CH}}$), 9.33 (1H, señal ancha que desaparece con D_2O $-\text{CO}_2\text{H}$) .

5-metil-4-hexenoato de etilo . XXXV

El ácido XXXIV se esterificó siguiendo una técnica similar a la indicada en la página 44 con 4 g (31.2 mmol) del ácido XXXIV, 4 ml de etanol, 20 ml de benceno y 1 o 2 gotas de ácido sulfúrico. (reflujo de 2 hs. con separación de agua mediante una trampa Dean-Stark). Se enfrió, se agregó solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la manera usual. La solución hexánica del producto crudo se filtró por columna, obteniéndose 4.2 g del éster (86 %).

IR : banda intensa en 1730 (\checkmark C=O del éster) ,
bandas anchas entre 1000 y 1250 (\checkmark C-O).

RMN : sistema A_3X_2 en 1.23 y 4.0 con $J=7, 1.67$
(6H, señal ancha , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (4H, señal ancha ,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Et}$), 5.0 (1H, señal ancha, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$).

5-metil-4-hexenol . XXXVI

En un matraz de 50 ml se suspenden 0.5 g (14 mmol) de LAH en 15 ml de éter seco y se calentó a reflujo por 15 mins. Se enfrió en un baño de hielo seco y con precaución se agregó gota a gota una solución de 4 g (25.6 mmol) del éster XXXV en 4 ml de éter seco. Se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando por 2 hs. Se enfrió en un baño de hielo seco y se agregó cuidadosamente (¡PRECAUCION!) 1 ml de solución de NaOH al 10 % y 1 ml de agua ; se dejó subir nuevamente a

temperatura ambiente conservando la agitación por una hora mas. El sólido blanco se filtró, se lavó con mas éter y la solución etérea se lavó con agua y se trabajó de la forma usual. El residuo se disolvió en hexano y se filtró por columna para obtener 2.7 g del alcohol XXXVI (Rendimiento 92 %).

RMN : 1.6 (6H, señal ancha, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.2 - 2.3 (4H, grupo de señales), 3.17 (1H, señal ancha que desaparece con D_2O , CH_2OH), 3.47 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.0 (1H, señal ancha, $\text{C}=\text{CH}$).

5-metil-4-hexenal . XXX

En un matraz de 500 ml con trampa con CaCl_2 se mezclaron 120 ml de cloruro de metileno y 4.75 g (60 mmol) de piridina secos; con agitación magnética y enfriando a 0° se agregaron con cuidado 3 g de trióxido de cromo finamente pulverizado y secado previamente a 50° y 2 mm Hg. Se dejó agitando a TA por 15 mins. y de una sola porción se agregó 1 g (8.8 mmol) del alcohol XXXVI disuelto en 4 ml de cloruro de metileno, observándose la formación de un precipitado negro que impidió la agitación magnética, por lo que fué necesario agitar en forma manual durante 15 - 20 minutos. Se decantó lavando el sólido con 40 ml de cloruro de metileno y la solución de cloruro de metileno se lavó sucesivamente con 50 ml de c/u de las siguientes soluciones : NaOH (5 %), HCl (5 %), NaHCO_3 (5 %) y agua

en ese orden, en tanto que el residuo sólido se disolvió en 50 ml de solución de NaOH (5 %) y se extrajo con éter, lavando esta fase orgánica con las mismas soluciones anteriores y en el mismo orden. Las fracciones orgánicas anteriores combinadas se trabajaron de la forma usual y la solución hexánica del producto crudo se filtró por columna, obteniéndose 0.7 g del aldehído XXX (71 % de rendimiento) .

IR : banda de regular intensidad en 2705 (\checkmark C-H de aldehído), banda muy intensa en 1725 (\checkmark C=O).

RMN : 1.65 (6H, señal ancha $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.37 (4H, señal ancha , $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{O}$), 5.0 (1H, señal ancha, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 9.57 (1H, señal ligeramente ancha, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$)

3-metil-6-(1'-hidroxi-5'-metil-4-hexenil)-2-ciclohexenona . XXXVII

La condensación aldólica entre el aldehído XXX y el enolato cinético de la 3-metil ciclohexenona se hizo de la manera ya descrita (pag. 49) con las cantidades siguientes 4.15 ml (9.7 mmol) de solución al 15 % de n-butil litio, 0.99 g (9.8 mmol) de diisopropilamina, 3 ml de THF, 0.75 g (6.8 mmol) de 3-metil ciclohexenona y 0.76 g (6.8 mmol) del aldehído XXX. Después de agregar ácido acético - agua - éter y trabajar como antes se obtuvieron 1.32 g del producto crudo como un aceite espeso. Rendimiento 87 % .

IR : banda ancha en 3450 (\checkmark O-H), banda muy intensa en 1660 (\checkmark C=O y C=C).

RMN : 1.63 (6H, señal ancha, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.93 (3H, s, $\text{CO}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.2 - 2.4 (9H, grupo de señales), 3.6 (1H, m, $\text{CH}-\text{OH}$), 5.0 (1H, señal ancha, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 5.67 (1H, señal ligeramente ancha, $\text{CO}-\text{CH}=\text{C}$).

Intentos de deshidratación del aldol XXXVII

a) Deshidratación ácida. En un matraz de 25 ml se calentó a reflujo una mezcla de 0.2 g del aldol XXXVII y 10 ml de solución al 60 % de ácido acético en agua, controlando el progreso de la reacción por cpf. Después de 12 hs se enfrió, se neutralizó el ácido con solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la manera usual (éter). Se obtuvieron 0.17 g de un aceite claro que por sus datos espectroscópicos se dedujo ser el producto de ciclización XXXIX. Rendimiento 85 %.

IR : banda intensa en 1675 (\checkmark C=O α, β -insaturado), 1640 (\checkmark C=C), bandas anchas entre 1050 y 1200 (\checkmark C-O).

RMN : 1.17 y 1.2 dos singuletes para los dos metilos sobre el anillo del tetrahidropirano, 1.27 - 2.5 (11H, grupo de señales), 1.95 (3H, s, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 4.0 (1H, señal ancha asignada al protón base del éster), 5.63 (1H, señal ancha, $\text{CO}-\text{CH}=\text{C}$).

b) El uso de oxiclورو de fósforo y piridina a TA dió como resultado una mezcla compleja de productos.

c) Cuando se utilizó SOCl_2 , benceno y DMF a TA se obtuvo mezcla de varios productos.

d) Se activaron 1.5 g de Al_2O_3 Fluka 507 C a 100° y 2 mm Hg por 3 hs. , se dejó enfriar y se agregaron a un matraz de 50 ml conteniendo una solución de 1 g del aldol XXXVII en 20 ml de THF seco y se dejó agitando a 35° en un baño de aceite por 5 hs. A pesar de que aún se observaba por cpf la presencia de materia prima se interrumpió la reacción debido a la aparición de otras sustancias diferentes al producto de deshidratación. Se filtró al vacío, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cpf preparativa, obteniéndose 0.53 g del producto de deshidratación (XXXVIII) y 0.21 g del aldol recuperado (Rendimiento 73 % en base a materia prima recuperada).

IR : bandas finas e intensas en 1670 y 1645 (\checkmark C=O de la dienona), 1625 (\checkmark C=C) .

RMN : 1.5 - 2.9 (14H, grupo de señales), 1.97 (3H singulete dividido, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 5.0 (1H, señal ancha, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$) 5.8 (1H, señal ancha, $\text{CO}-\text{CH}=\text{C}$), 6.4 (1H, señal ancha , $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$) .

Adición conjugada del dimetil cuprato de litio sobre la dienona XXXVIII.

Se siguió una técnica similar a la ya utilizada anteriormente (ver pag. 51) con las cantidades siguientes : 3 ml de éter, 0.11 g (0.575 mmol) de CuI, 0.53 ml (1.1 mmol) de solución 2.1 molar de metil litio y 0.1 g (0.49 mmol) de la dienona XXXVIII. Se dejó agitando 15 minutos y después de trabajar de la manera usual y purificar por cpf preparativa , se obtuvieron 0.0) g (Rendimiento 83 %) de un aceite claro cu yos datos espectroscópicos están de acuerdo para el producto de adición sobre la doble ligadura más sustituida (estructura XL) :

IR : banda intensa en 1695 (\checkmark C=O , cetona α , β -insaturada, 1620 (\checkmark C=C).

RMN : 1.0 (6H, s , CO-CH₂-C(CH₃)₂), 1.5 - 2 (12H, grupo de señales), 2.1 (2H, s , CO-CH₂), 2.5 (2H, t , J=6 , CH=C-CH₂-CH₂-), 5.0 (1H, señal ancha CH-C(CH₃)₂) , 6.4 (1H, señal ancha, CO-C=CH).

CONCLUSIONES

1 .- Se discute la importancia del método del enolato cinético en la síntesis de productos naturales.

2 .- Se describe una síntesis formal total de la juvabiona.

3 .- Se describen síntesis totales de la dehidrojuvabiona y piperitenona.

4 .- Se describen los resultados encaminados hacia la síntesis de la 1,12-bisaboladién-3-ona .

5 .- Se discuten y analizan los resultados de la adición del dimetil cuprato de litio sobre la dienona cruzada XXXVIII.

6 .- Se trata de racionalizar el efecto del sustituyente de cadena larga en la dienona XXXVIII , que dificulta el ataque de nucleófilos sobre el sitio menos sustituido, dejando abierta la posibilidad de investigar con mayor profundidad al respecto.

7 .- Se discuten las estructuras de los intermedios en función de sus datos espectroscópicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 . a) H. O. House , " The alkylation of active methylene compounds " en " Modern Synthetic Reactions " . Benjamin , Inc. (1974) .
b) J. d'Angelo, Tetrahedron 32 , 2979 (1976) .
- 2 . G. Stork, G. A. Kraus y G. A. García , J. Org. Chem. 39, 3459 (1974) .
- 3 . a) Oee Sook Park , " Síntesis Totales de Algunos Sesquiterpenoides " , Tesis Doctoral , UNAM (1975).
b) Oee Sook Park, Y. Grillasca, G.A. García y L.A. Maldonado . Synthetic Commun. 7, 345 (1977) .
- 4 . W.S. Bowers, H.M. Fales, M.J. Thompson y E. Uebel, Science 154, 1020 (1966).
- 5 . V. Cerny, L. Dolejs, L.Lábler, F. Sorm y K. Slama , Tetrahedron Lett. 1053 (1967).
- 6 . a) K. Mori y M. Matsui , Tetrahedron 24, 3127 (1968) .
b) K. Mori y M. Matsui , Tetrahedron Lett. 4853 (1967) .
- 7 . J. F. Blount, B. A. Pawson y G. Saucy, Chem. Commun. 715 (1969) .
- 8 . B. A. Pawson, H. C. Cheung, S. Gurbaxani y G. Saucy, Chem. Commun. 1057 (1968) .
- 9 . a) K.S. Ayyar y G. S. K. Rao, Tetrahedron Lett. 4677 (1967) ; Can. J. Chem. , 46, 1467 (1968) .
b) A.J. Birch, P.L. Macdonald y V.H.Powell, Tetrahedron Lett. 351 (1969) .

- c) J. Ficini, J. d'Angelo y J. Noiré , J. Am. Chem. Soc. 96, 1213 (1974) .
- 10 . A. J. Birch, P. L. Macdonald y V. H. Powell, J. Chem. Soc. (C) 1469 (1970) .
- 11 . H. A. Bruson y T. W. Riener , J. Am. Chem. Soc. 65, 23 (1943) .
- 12 . a) M. Rubin y H. Wishinsky, J. Org. Chem. 16, 443 (1951) .
b) M. Rubin y H. Wishinsky, J. Am. Chem. Soc. 68, 338 (1946) .
- 13 . " Organic Syntheses " Coll. Vol. 2 , 116 (1943) .
- 14 . R. Ratcliffe y R. Rodehorst, J. Org. Chem. 35, 4000 (1970) .
15. a) R. A. Lee, C. MacAndrews, K. M. Patel y W. Reusch , Tetrahedron Lett. 965 (1973) .
b) J. E. Telschow y W. Reusch, J. Org. Chem. 40, 862 (1975) .
16. a) J. ApSimon , " The total synthesis of natural products" Vol. 2, pag. 118, Wiley - Interscience (1973) .
b) Y. R. Naves, Helv. Chim. Acta , 25 , 732 (1942) .
c) J. J. Beereboom, J. Org. Chem. 31, 2026 (1966) .
- 17 . F. Bohlmann, Ch. Zdero y S. Schoneveiss, Chem. Ber. 109. 3366 (1976) .
- 18 . L. I. Smith y G. F. Rouault, J. Am. Chem. Soc. 65, 631 (1943) .
- 19 . R. Marbet y G. Saucy, Helv. Chim. Acta , 50 , 2095 (1967)

20 . X. A. Domínguez, H. Belmares, S.R. Franco y M. Royo

Rev. Soc. Quim. Mex. 5 , 16 (1961).

21 . " Organic Syntheses " , Coll. Vol. 5 , 8 (1973).

AGRADECIMIENTOS :



QUÍMICA
D. E. F. G.

Al Dr. Fernando Malanco del Instituto Mexicano del Petróleo por las determinaciones de los espectros de masas.

A la Química Ernestina Cervera F. de la DES de la Facultad de Química. por haber determinado los espectros de RMN.

A las QFB Graciela Chávez y Silvia Mendoza de la DES de la Facultad de Química por haber realizado los espectros de IR.

Al Programa de Formación de Personal Académico de la U N A M , por la beca otorgada en la realización de este trabajo.