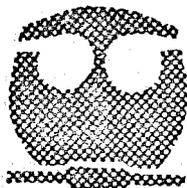


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EL MECANISMO DE LA REDUCCION DE BIRCH-ALQUILACION
IN SITU DE ACIDOS CARBOXILICOS AROMATICOS. ESTU-
DIOS SINTETICOS DIRIGIDOS A LA PREPARACION DE LA
VERNOLEPINA.

TESIS

MAESTRIA EN CIENCIAS (QUIMICA ORGANICA)

Q.F.B. JOSE AGUSTIN GUZMAN BARRIGA

MEXICO, D.F. 1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

PRESIDENTE: DR. EUGENE BRATOEFF.
VOCAL: DRA. ELVIRA SANTOS S.
SECRETARIO: DRA. GLORIA PEREZ C.
SUPLENTE: DRA. MARTHA ALBORES V.
SUPLENTE: DR. GUSTAVO GARCIA DE LA MORA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Postgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

SUSTENTANTE:

JOSE AGUSTIN GUZMAN BARRIGA.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.

THE MECHANISM OF BIRCH REDUCTION-IN SITU ALKYLATION OF AROMATIC
CARBOXYLIC ACIDS - MODEL STUDIES DIRECTED TOWARD THE SYNTHESIS
OF VERNOLEPIN.

The Birch reduction of aromatic carboxylic acids has been suggested to proceed through trianion and dianion species. However, while dianion intermediates -- have been trapped by a variety of alkylating agents, to our knowledge, similar evidence for the presence of trianion intermediates, has not been recorded in the literature. In the first part of this work, we have proposed a mechanism - for the Birch reduction-in situ alkylation of aromatic carboxylic acids supported on the experimental results obtained by effecting several variations to the -- reaction conditions. In addition to, we have studied the versatility and use--fulness of this reaction in organic synthesis. In the second part of this work, - we have also effected a wodel study toward the synthesis of vernolepin, an - alemanolide type bis -methylene lactone isolated from vernonia hymenolepis, a interesting compound, which is noteworthy for its pronounced antitumor acti--vity and its unique framework. An important contribution of this study was to accomplish simultaneous stereochemical control of three asymmetrical centers -- through the lithium in ammonia reduction of a vinylogous ester system.

CON GRATITUD Y ADMIRACION AL

DR. LUIS ANGEL MALDONADO G. POR SABER SER,

AL MISMO TIEMPO, UN BUEN ASESOR Y UNA

EXCELENTE PERSONA.

CON APRECIO A MIS MAESTROS,
COMPAÑEROS Y AMIGOS.

CON AGRADECIMIENTO A ANA BERTHA
ALVAREZ G. POR SU EFICAZ AYUDA
AL MECANOGRAFIAR ESTE TRABAJO.

INDICE

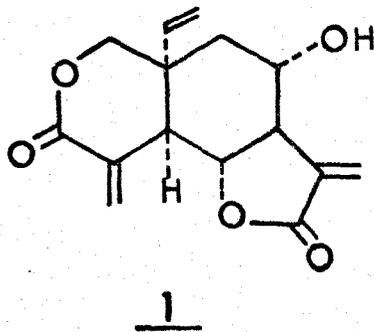
	Página
INTRODUCCION	1
DISCUSION	5
PARTE EXPERIMENTAL	84
CONCLUSIONES	109
BIBLIOGRAFIA	111

INTRODUCCION.-

El interés por el estudio de los productos naturales y su aplicación a la resolución de problemas de diversa índole (salud, alimentarios, económicos, etc.), siempre ha quedado de manifiesto en el gran número de investigaciones científicas que sobre este campo se han realizado.

Aparte de las propiedades o características útiles que puedan tener los productos naturales orgánicos (curativas, alimenticias, etc.), el lograr la síntesis de ellos, a partir de materias primas sencillas y accesibles, representa un reto para los químicos orgánicos.

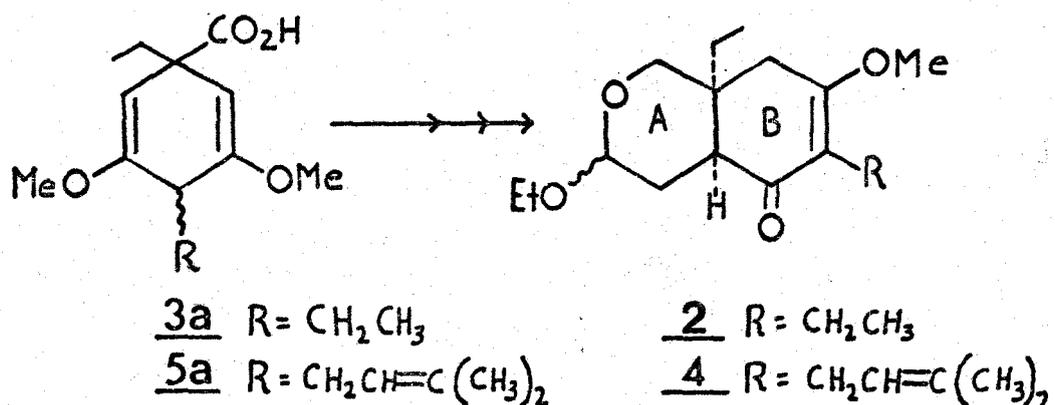
La búsqueda de productos naturales de origen vegetal con actividad antitumoral o citotóxica siempre ha merecido especial atención. En 1968 el profesor Kupchan y colaboradores aislaron de Vernonia hymenolepis una dilactona sesquiterpénica del tipo de las elemanólidas¹: la vernolepina 1, la cual mostró pronunciada actividad citotóxica:



Debido a su actividad antitumoral y a su complejidad estructural y estereoquímica (5 de los 6 carbonos del anillo B son quirales), se han realizado

un gran número de estudios sintéticos² de los cuales se han originado hasta el momento 5 síntesis totales de vernolepina³⁻⁷.

Desde hace algún tiempo, en nuestro laboratorio hemos estado interesados en desarrollar una ruta sintética a la vernolepina y en un trabajo previo⁸ se describió la síntesis del compuesto 2, un modelo para los anillos A y B de la vernolepina, a partir de la mezcla diastereomérica 3a:



Continuando con nuestros estudios exploratorios en este problema, nos pareció que la siguiente etapa por investigar sería la referente al control de los otros 3 centros asimétricos del anillo B de la vernolepina para lo cual era necesaria la preparación de un compuesto modelo análogo a 2, sobre el cual ensayar la creación simultánea de dichos centros quirales (de acuerdo al esquema antitético considerado para la obtención de la vernolepina, detallado en el trabajo previo mencionado antes).

Este compuesto modelo debería reunir el mayor número posible de características funcionales y estereoquímicas de la vernolepina y además, una vez establecidos los centros de asimetría sobre el anillo B, el producto así obtenido debería ser susceptible de correlacionarse con otros cuya estereoquímica ya estuviera establecida y comprobar así inequívocamente la viabilidad de nuestra ruta sintética.

En base a una serie de consideraciones, que se discutirán con detalle en otra sección, se llegó a la conclusión que el compuesto que reunía las condiciones expresadas anteriormente era 4, el que podría ser obtenido de una manera muy similar al compuesto análogo 2, sólo que en lugar de partir del ácido 3a con 2 grupos alquilo iguales se partiría del ácido 5a con grupos alquilo diferentes en las posiciones 1 y 4.

Sin embargo, como la preparación del ácido dialquilado 3a había sido el resultado inesperado de una reducción de Birch-alkilación, no observada con anterioridad, antes de intentar aplicarla para el caso de 5a, nos pareció de interés llevar a cabo un estudio más detallado de ella. Esto nos permitiría establecer las condiciones de reacción óptimas, así como conocer su versatilidad y utilidad, pudiendo entonces aplicarla al caso específico de la preparación de 5a.

El objeto del presente trabajo es mostrar los resultados obtenidos referentes a:

1.- El mecanismo, generalidad y versatilidad de la reducción de

Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos.

II.- La continuación de nuestros estudios sintéticos tendientes hacia una posible síntesis de la vernolepina.

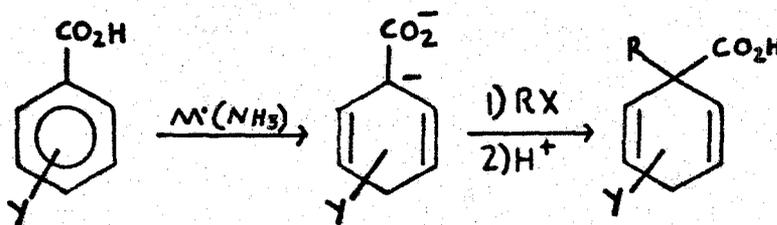
DISCUSION.-

I.- MECANISMO, GENERALIDAD Y VERSATILIDAD DE LA REDUCCION DE BIRCH-ALQUILACION IN SITU DE ACIDOS CARBOXILICOS AROMATICOS.-

a) Antecedentes.

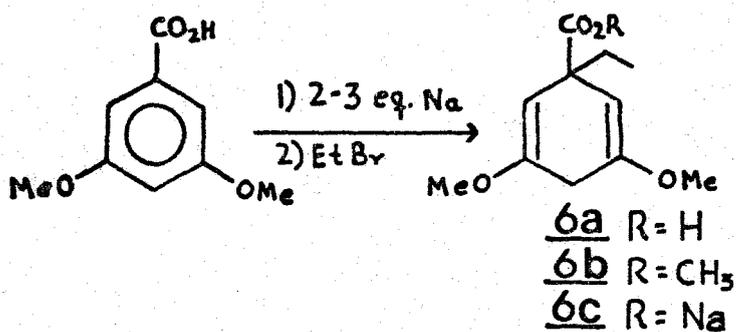
La reducción parcial de anillos aromáticos, empleando metales en disolución, constituye una reacción ampliamente utilizada. Las condiciones de reacción normalmente son sodio o litio disueltos en amoníaco líquido en presencia de un alcohol (por ejemplo etílico, isopropílico, terbutílico), lo que da lugar a la adición 1, 4 de hidrógeno sobre el anillo aromático para producir ciclohexadienos no conjugados. Esta reacción es comúnmente llamada la "reducción de Birch"⁹.

Cuando un ácido carboxílico aromático es sometido a la reducción de Birch, utilizando 2-3 equivalentes de metal, en ausencia de fuente protónica, se produce el dianión del ácido dihidroaromático que puede ser atrapado in situ con un agente alquilante adecuado, para dar el producto reducido-alquilado:



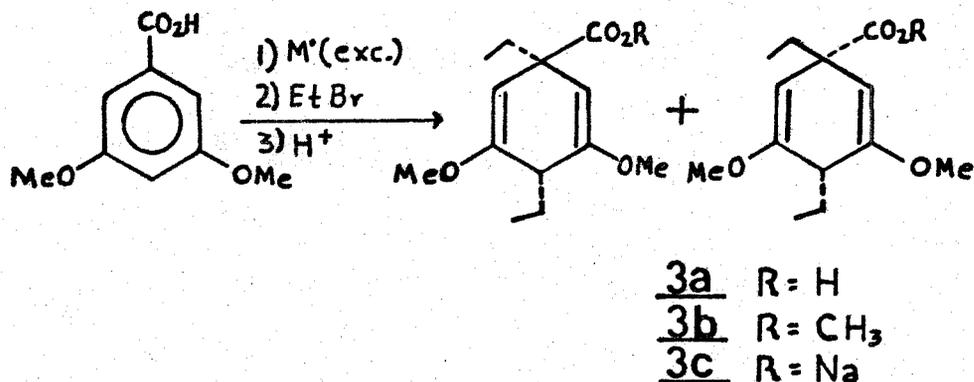
Este procedimiento (reducción de Birch-monoalquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos) es relativamente reciente y tiene amplias posibilidades sintéticas¹⁰.

Hace algún tiempo, en nuestro laboratorio, se realizaron algunos estudios sintéticos de modelos dirigidos hacia una eventual síntesis de lactonas sesquiterpénicas del tipo de las elemanólidas⁸. Dentro de estos estudios se examinó la reducción de Birch-alquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxi-benzoico, encontrándose que cuando se usaban de 2.5-3.5 equivalentes de metal (Li o Na), se obtenía el producto de monoalquilación esperado (ácido 1-alkil-1,4-dihidro-3,5-dimetoxi-benzoico) 6a:



En cambio cuando se usaban excesos de sodio y agente alquilante (7-9 equivalentes de cada uno de ellos), se obtenía el producto de dialquilación (ácido 1,4-dialquil-1,4-dihidro-3,5-dimetoxi-benzoico), como una mezcla dias-

tereomérica 3a:



En base a este resultado no observado con anterioridad (obtención de producto dialquilado), nos pareció de interés llevar a cabo un estudio más detallado de esta reacción para establecer las condiciones de reacción óptimas que permitieran obtener uno u otro producto (es decir, para que ocurra mono o dialquilación), así como investigar su versatilidad y utilidad vislumbrando la posibilidad de aplicarla a la solución de problemas específicos en química orgánica.

b) Efecto de la cantidad de sodio sobre la distribución de productos mono y dialquilado.

Puesto que la reacción de monoalquilación ocurre usando 2.5-3.5 equivalentes de metal, mientras que la dialquilación se observa con 7-9 equivalentes del mismo, nuestro primer objetivo consistió en establecer si existía o no alguna

dependencia entre la cantidad de metal empleado y la distribución de productos mono y dialquilado.

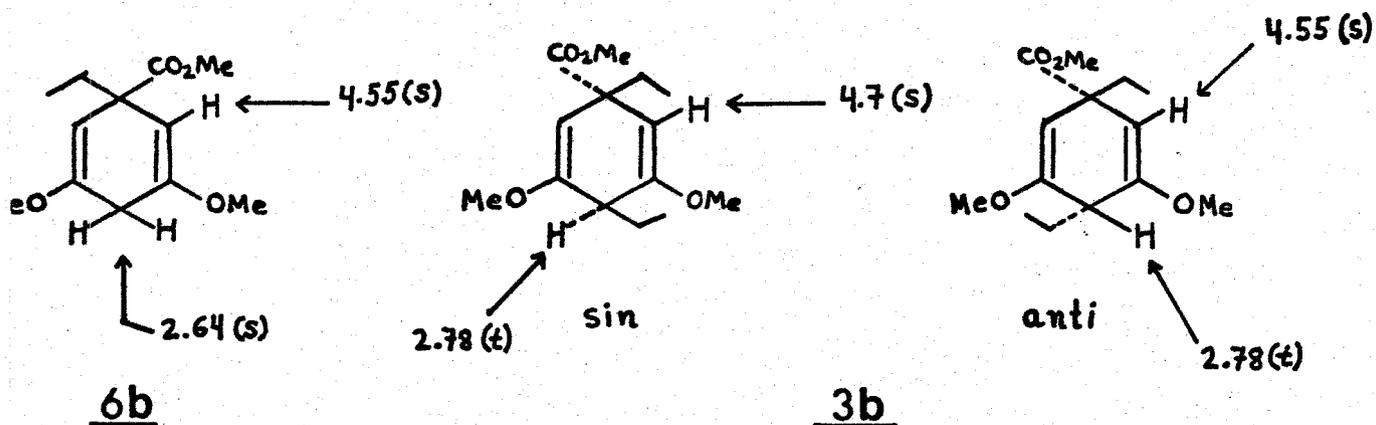
Para ello se hicieron una serie de experimentos, lo mas similares posible variando únicamente la cantidad de sodio. Cada una de estas reacciones consistió en reducir 2 gs. (0.019 moles) de ácido 3,5-dimetoxi benzoico en 250 ml. de NH_3 líquido anhidro con la cantidad necesaria de sodio (según el experimento) y usando siempre 8 equivalentes de bromuro de etilo como agente alquilante. Los rendimientos en todos los casos fueron superiores al 80%, lo que significa que los datos obtenidos no necesitan de factores de corrección importantes por posibles pérdidas de material.

Para el análisis* de las mezclas resultantes se esterificó con diazometano una alícuota del crudo de reacción y se determinó la composición de la mezcla sobre los ésteres metílicos resultantes, también crudos, por rmp de hidrógeno. Como las esterificaciones con diazometano fueron en todos los casos cuantitativas los resultados obtenidos con los ésteres metílicos son representativos de las correspondientes mezclas de ácidos obtenidos durante la reducción de Birch-alquilación.

Para poder calcular la relación de productos por rmp de hidrógeno se analizaron primero los correspondientes espectros de los posibles productos de

* Para todas las discusiones siguientes se asumirá que las absorciones en el infrarrojo (ir) están en cm^{-1} y el desplazamiento químico de las señales de resonancia magnética protónica (rmp) están en ppm respecto a TMS.

reacción 6b y 3b (este último como la mezcla que resulta de la reducción de Birch-dialquilación). De este análisis se encontró que sólo las señales para los hidrógenos vinílicos y las de los hidrógenos doblemente alílicos eran las que podrían permitir calcular la relación de productos ya que las otras se superponían parcial o totalmente:



Aunque la diferencia en desplazamiento químico de los hidrógenos vinílicos en los 3 compuestos (0.15 ppm) es prácticamente la misma que la diferencia en desplazamiento químico de los hidrógenos doblemente alílicos (0.14 ppm), el que en el primer caso se trate de señales sencillas y en el segundo de singuletes y tripletes, permite una mejor medición de las áreas para los hidrógenos vinílicos en comparación con los doblemente alílicos. De hecho, espectros de rmp de mezclas de los 3 compuestos muestran que las señales para los hidrógenos do-

blemente alílicos se encuentran muy cercanas entre sí lo que no permite medir con exactitud las áreas correspondientes.

Por las razones anteriores se decidió usar para el análisis las señales de los hidrógenos vinílicos, con la ventaja adicional que estas señales se encuentran en relación directa (2H para cada compuesto) en todos ellos, mientras que los hidrógenos doblemente alílicos son 2 en el producto monoalquilado y sólo uno en los dialquilados.

Sin embargo, al coincidir la señal del hidrógeno vinílico de uno de los diastereómeros dialquilados con la correspondiente en el producto monoalquilado (4.55 ppm) esto hace que ya no se puedan calcular directamente las proporciones de los diferentes productos, por lo que fué necesario derivar las siguientes ecuaciones para poderlo hacer. Tomando en cuenta que los diastereómeros dialquilados se obtienen en proporciones desiguales que fluctúan alrededor del valor de 3 partes del diastereómero con la señal del hidrógeno vinílico en 4.7 ppm, por 2 partes del que tiene la señal en 4.55, esto quiere decir que el área bajo la señal en 4.70 (que representaremos como A), corresponde a 3/5 partes del total de producto dialquilado (representado como X):

$$A = 3/5 X \quad \text{por lo tanto} \quad X = 5/3 A \quad (1)$$

De la misma forma el área bajo la señal en 4.55 (representada por B) corresponde a la suma de producto monoalquilado (Y) y 2/5 partes de dialquila-

do total (X):

$$B = Y + 2/5 X \quad (2)$$

Substituyendo el valor de X de la ecuación (1) en (2) y despejando Y obtendremos entonces la cantidad de producto monoalquilado:

$$B = Y + 2/5 (5/3 A) = Y + 2/3 A$$

$$Y = B - 2/3 A \quad (3)$$

Haciendo uso de las ecuaciones (1) y (3) se calcularon entonces las proporciones de productos mono y dialquilado en los diferentes experimentos variando la cantidad de sodio y los resultados obtenidos se muestran en la tabla I:

TABLA I
RELACION DE PRODUCTOS MONO Y DIALQUILADO
AL VARIAR LA CANTIDAD DE SODIO

Equivalentes de sodio	Monoalquilado	Dialquilado
1.1	—	—
2.2	100	0
3.2	85-90	10-15
4.2	55	45
5.2	33	66
6.2	13	87
8.2	0	100

Con respecto a los resultados de la tabla anterior hay que hacer la aclaración que algunos de ellos se hicieron por duplicado y en algunos casos se confirmaron por cromatografía en fase de vapor, encontrándose siempre acordes los resultados de un análisis con el otro. La cantidad en exceso del número entero de equivalentes de metal agregado en cada experimento (0.2 eq.), fué con el objeto de compensar por posibles errores de pesada.

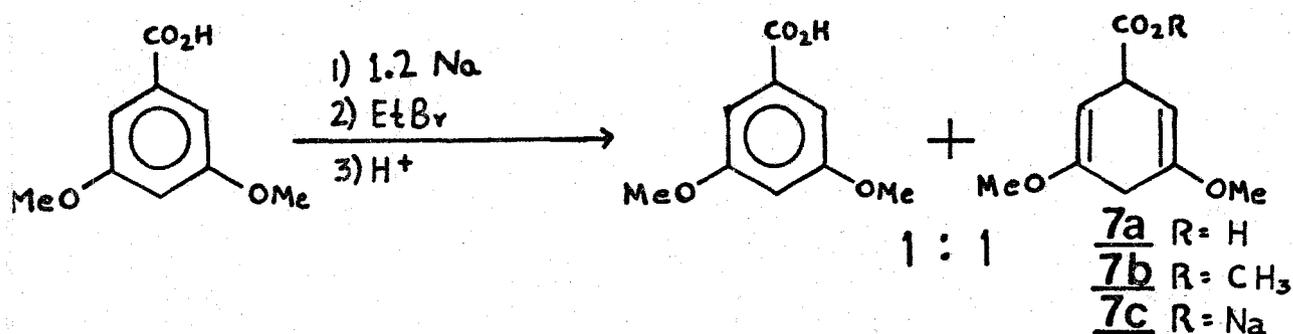
Los resultados indican claramente que, a mayor cantidad de sodio, mayor es la cantidad de producto dialquilado, con la correspondiente disminución de producto monoalquilado hasta llegar a 8.2 eq. de metal (límite superior), en que se obtiene exclusivamente producto dialquilado.

En cambio, en el experimento con 2.2 eq. de sodio, se obtiene únicamente producto monoalquilado y un pequeño aumento de sodio, empieza a generar producto de dialquilación.

Esto nos indica que 2 equivalentes de sodio son suficientes para formar completamente el dianión, pudiéndose determinar esto incluso visualmente por el cambio de color en el medio de reacción que pasa de rojo intenso a azul intenso (en este momento ya no es consumido más sodio por el sustrato y la solución adquiere el color azul característico de las soluciones de sodio en amoníaco).

Además, es importante considerar el resultado con 1.2 eq. de sodio, ya que los productos de reacción fueron diferentes a los obtenidos en los otros

experimentos. En este caso lo que se obtuvo fueron mezclas cercanas a la relación 1:1 de materia prima y ácido aromático reducido pero, sin alquilarse 7:



Es evidente que con 1.2 eq. de sodio no hay todavía formación de dianión (puesto que no se observan productos de alquilación), pero sí se comienza a efectuar la reducción del anillo aromático.

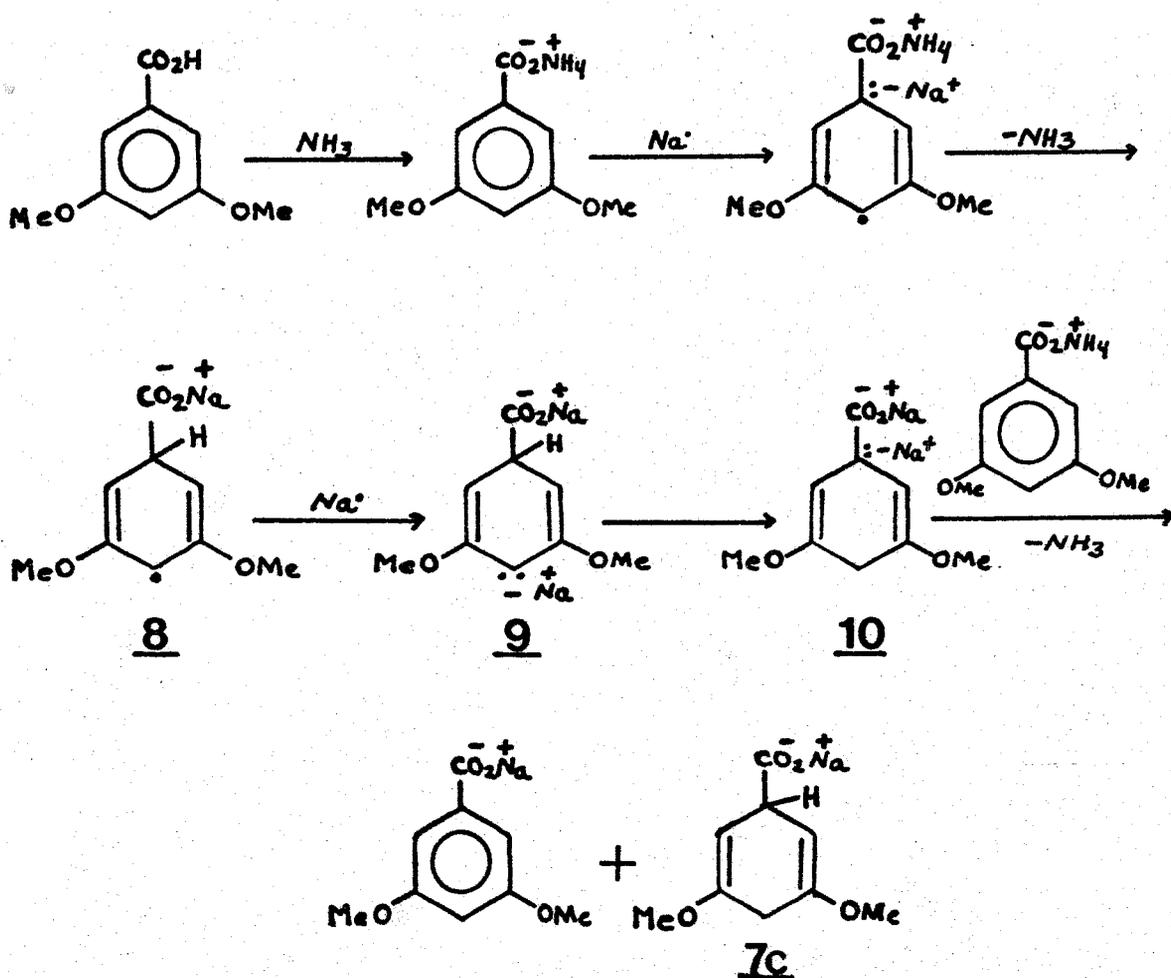
Con los datos obtenidos de los experimentos con 1.2 y 2.2 eq. de sodio es posible proponer los siguientes mecanismos para estas etapas de la reducción de Birch (esquemas I y II). Inicialmente se forma la sal de amonio del ácido aromático al combinar este con el amoníaco presente; sobre la sal de amonio ocurre entonces la primera transferencia de electrón del sodio para formar un radical dianión que es autodestruido por el catión NH₄ presente formando el radical 8 que genera transitoriamente el dianión 9 al aceptar un nuevo electrón del sodio. Este dianión 9 debe estabilizarse rápidamente por isomerización a 10 que

finalmente es convertido al monoanión 7c por protonación con el catión NH_4^+ procedente de sal de amonio de ácido aromático todavía sin reducir.

ESQUEMA I

REDUCCION DE BIRCH DE ACIDOS AROMATICOS

CON 1 EQUIVALENTE DE SODIO

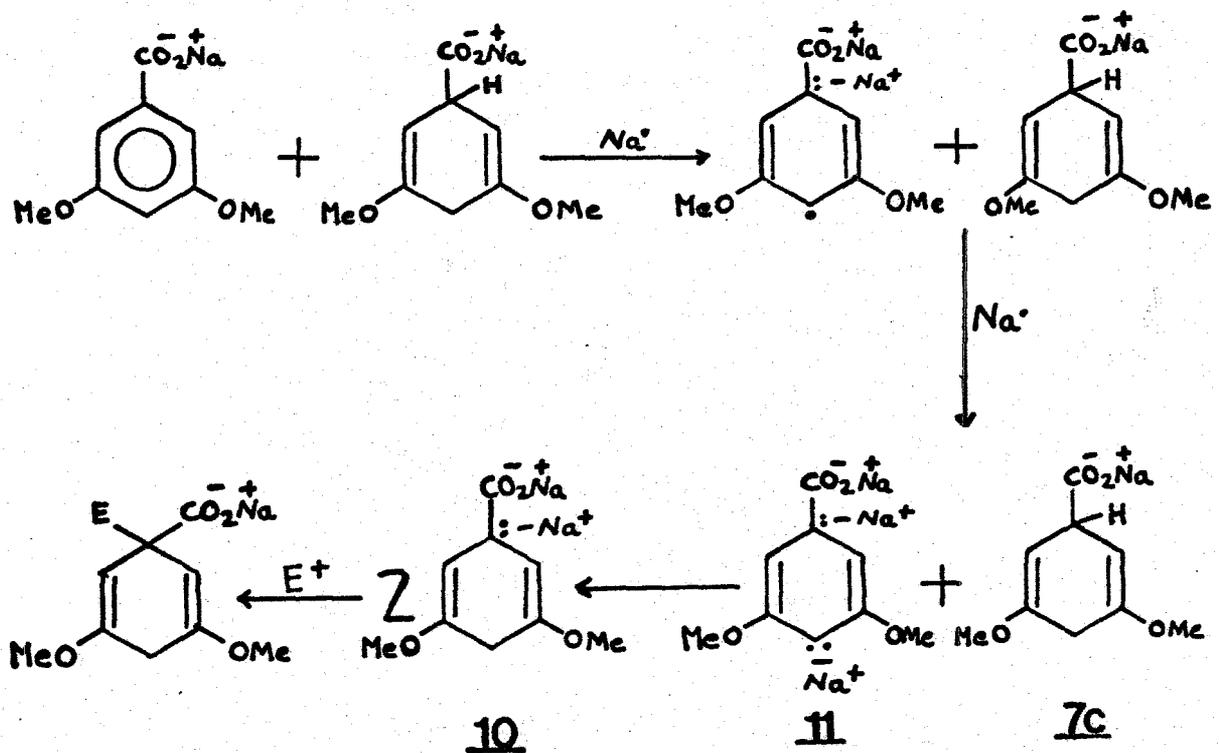


El resultado neto hasta este punto es que se necesitaron 2 átomos de sodio para convertir 2 moléculas de ácido aromático en una de sal de sodio de ácido aromático y otra de sal de sodio de ácido 1,4-dihidro aromático (como se observó experimentalmente), esto es, un átomo de sodio por molécula de ácido aromático. En este experimento la adición de derivado halogenado no cambia la naturaleza de los productos inicialmente obtenidos ya que no existen especies carbaniónicas por alquilar. Nótese también la destrucción en este punto de todo el catión NH_4 que se formó inicialmente y su substitución por el catión Na en las especies formadas.

Si hay más sodio presente (esquema II), ocurre nuevamente la transferencia de un electrón hacia el anillo aromático todavía no reducido para formar (después de la transferencia de otro electrón) el trianión correspondiente 11 el que es protonado por el hidrógeno ácido de 7c para formar 2 moléculas del dianión 10. Con estos 2 nuevos átomos de sodio, en total se han gastado -esquemas I y II- 2 sodios para cada molécula de ácido aromático, lo que equivale a realizar la reacción con 2 equivalentes de sodio.

Si en este momento se adiciona un agente alquilante adecuado, se obtendrá como producto final, el producto reducido-alquilado en la posición 1, justamente lo que se observa cuando la reacción se efectúa con 2 equivalentes de sodio y posteriormente se adiciona bromuro de etilo.

ESQUEMA II

REDUCCION DE BIRCH DE ACIDOS AROMATICOS
CON 2 EQUIVALENTES DE SODIO

c) Necesidad de la presencia de base para observar dialquilación.-

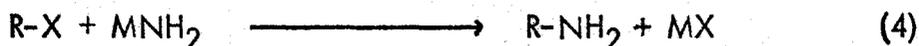
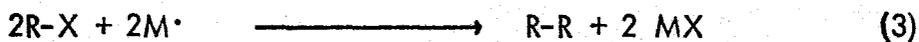
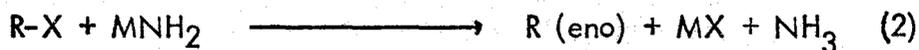
Para explicar los resultados de la tabla 1 con más de 2 equivalentes de sodio (momento en que empieza a aparecer dialquilación) fué necesario consi

derar la participación del derivado halogenado que como se indicó con anterioridad se usó en gran exceso en todos los experimentos (8 equivalentes). Especialmente indicativo resultó la observación de la reacción casi explosiva que se produce al ponerse en contacto el derivado halogenado con el exceso de metal, mientras que la alquilación del dianión 10 (experimento con 2.2 equivalentes de sodio), es una reacción mucho mas moderada. Por lo tanto se pensó en la posibilidad que el derivado halogenado además de funcionar como agente alquilante estuviera cumpliendo otro papel importante.

Para aclarar este punto, decidimos investigar en la literatura el comportamiento de los halogenuros de alquilo en una solución de sodio o litio en amoníaco líquido.

Un análisis bastante detallado sobre dicho comportamiento fué presentado en 1962 por Beberloo y colaboradores¹¹, cuyos resultados y conclusiones más significativas son:

A) Se llevan a cabo las siguientes reacciones:



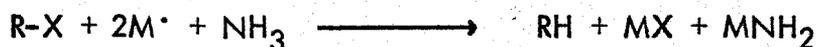
B) La proporción en que se lleva a cabo cada reacción depende

del tipo de halogenuro (cloruro, bromuro, etc.) y de la estructura del mismo (primario, secundario, terciario), pero en general la reacción (1) es la reacción principal ya que se obtienen altos rendimientos de alcano (principalmente cuando se usan cloruros y bromuros primarios), obteniéndose muy poca cantidad de alqueno, alquilamina o producto de acoplamiento (reacciones 2, 3 y 4). Dados los rendimientos cuantitativos de alcano (y de amido por consecuencia) que se obtienen en la mayoría de los casos, los autores incluso llegan a generalizar que: "la reducción de un halogenuro alifático (especialmente cloruro y en menor grado bromuro) con una solución de sodio o litio en amoníaco líquido, es el mejor método para la preparación de los correspondientes hidrocarburos".

C) El cambio de metal ejerce poca influencia en la reacción.

D) Una concentración inicial alta del metal, favorece la formación del alcano.

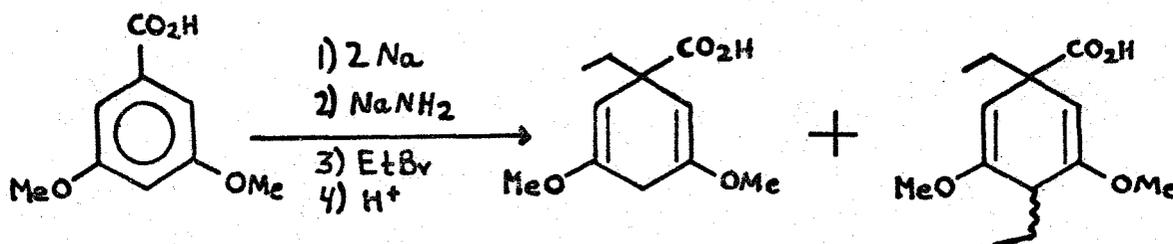
Posteriormente estos resultados fueron confirmados por Jacobus y Eastham¹² en 1969, quienes establecieron la estequiometría de la reducción de halogenuros de alquilo alifáticos:



Tomando en cuenta estos antecedentes, resulta razonable suponer que en nuestras condiciones de reacción estuviera operando la transformación anterior, generando sodamida, la cual, al actuar como base, sea la responsable de la dial

quilación observada.

Con el objeto de apoyar esta suposición se hicieron experimentos reduciendo ácido 3,5-dimetoxi-benzoico con 2.2 equivalentes de sodio (hasta el paso del dianión) y luego ahí mismo se generó la sodamida agregando una cantidad catalítica de nitrato férrico y las cantidades necesarias de sodio en pequeñas porciones según fuera desapareciendo el color azul; posteriormente se adicionó bromuro de etilo. El resto del experimento y el análisis de las mezclas se hizo como ya se describió para los experimentos de la tabla I.



En la tabla II se presentan los resultados así obtenidos, que muestran que la sodamida sí es capaz de inducir la formación de producto dialquilado.

Además, puesto que se necesitan 2 eq. de sodio para generar 1 eq. de NaNH₂ (reacción 1), se nota una correspondencia bastante aceptable entre los resultados de la tabla II y los correspondientes de la tabla I (4.2 y - 6.2 eq. de sodio).

TABLA II

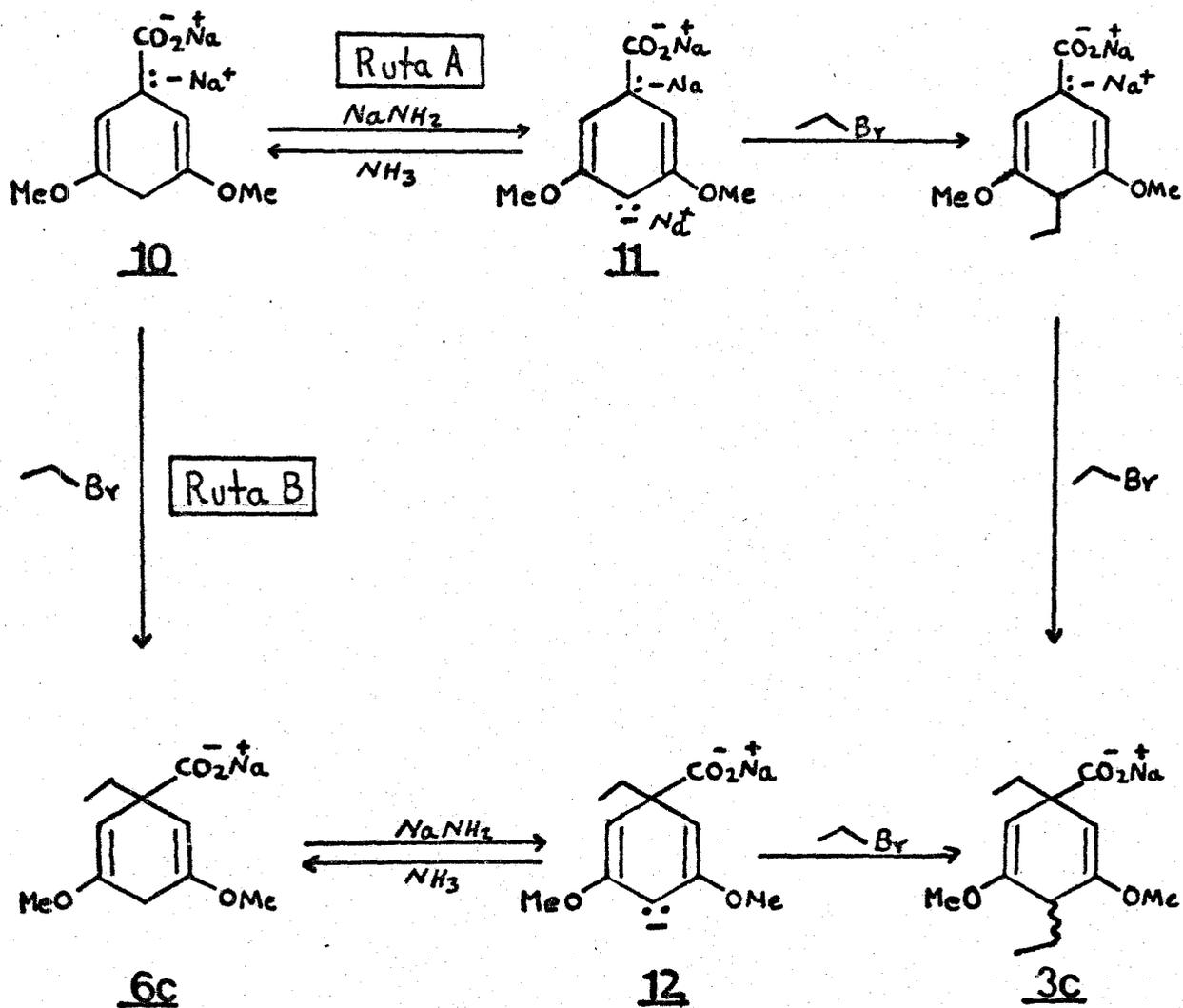
RELACION DE PRODUCTOS MONO Y DIALQUILADO
EN PRESENCIA DE NaNH_2

Equivalentes de NaNH_2	Monoalquilado	Dialquilado
1.2	40	60
2.2	15	85

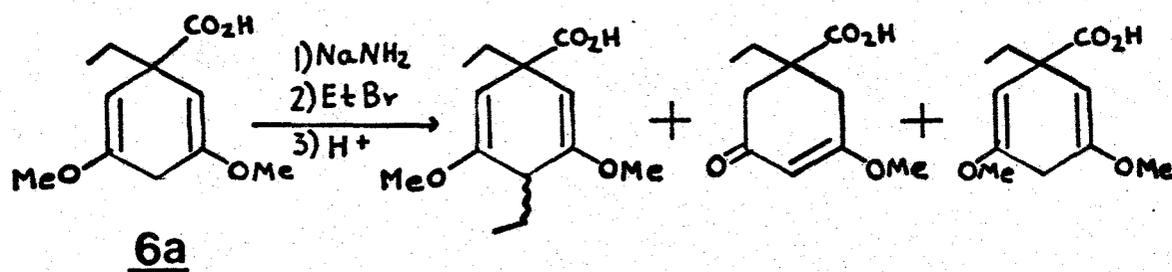
El mecanismo que proponemos para la reacción en estudio después de los 2.2 eq. de sodio (después de la formación del dianión) se muestra en el es quema III donde se han considerado 2 posibilidades. En la ruta A, la NaNH_2 ge nerada según la reacción (1) actúa sobre el dianión 10 para formar cierta concen tración de trianión 11 que en presencia de derivado halogenado es alquilado su cesivamente en la posición 4 primero y después en la posición 1. En la ruta B, el dianión 10 primero es alquilado a 6c y después actúa sobre éste la NaNH_2 para producir el dianión 12 que por una nueva alquilación da finalmente el pro ducto dialquilado 3c.

ESQUEMA III

FORMACION DE PRODUCTO DIALQUILADO



Tratando de aclarar cuál es el orden en que los grupos alquilo son introducidos (rutas A o B del esquema II), se estudió el comportamiento del compuesto monoetilado 6a cuando se somete a las condiciones de reacción ya explicadas anteriormente (es decir, generando sodamida por cualquiera de las dos formas, ya sea utilizando nitrato férrico y sodio o a partir de bromuro de etilo y sodio). En ambos casos se obtuvieron bajos rendimientos de producto crudo mostrando el análisis por rmp una alta proporción de producto monoalquilado (recuperado), además de productos de hidrólisis de los éteres de enol:

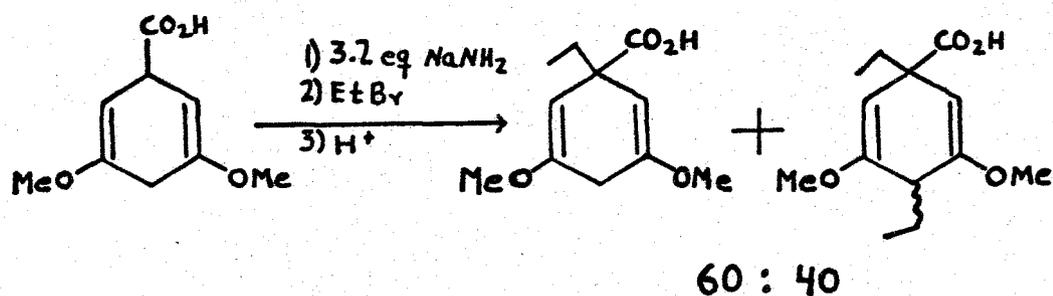


Puesto que el comportamiento de 6a a las condiciones anteriores se aparta de lo encontrado en los otros experimentos, esto sugiere fuertemente (aunque por supuesto no prueba) que la ruta A es la que está operando.

Otro experimento que apoya la ruta A y al mismo tiempo reafirma la participación del amiduro en esta reacción fué el siguiente: puesto que es conocido que los ácidos carboxílicos generan dianiones cuando se les trata con bases

fuer¹³, se preparó el ácido 3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benzoico por una reducción de Birch típica¹⁴. Este ácido se trató con 5.2 equivalentes de sodamida en amoníaco líquido -generada a partir de Na y $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ produciéndose una solución rojo vino cuyo tratamiento con bromuro de etilo en exceso produjo exclusivamente compuesto dietilado.

De la misma manera, pero ahora con 3.2 equivalentes de sodamida, se obtuvo una mezcla 60:40 de producto mono y dietilado, respectivamente.



Como ya se ha mencionado que cada 2 equivalentes de Na corresponden a 1 equivalente de NaNH_2 , los datos anteriores están acordes con lo esperado según los resultados obtenidos en la tabla I (reacciones con 8.2 y 4.2 equivalentes de sodio, respectivamente).

El que en todos los experimentos anteriores (después del paso del diañón) sea necesario usar cantidades mayores de 1 eq. de NaNH_2 para obtener una alta proporción de producto dialquilado, se puede racionalizar como una baja eficiencia de la base para formar la especie carbaniónica que se va a alquilar

(debido a la baja acidez de los hidrógenos que va a sustraer) lo que hace que sólo cuando está en exceso produzca una concentración apreciable de ella. Por los resultados antes presentados la cantidad necesaria de NaNH_2 para lograr total dialquilación son 3 equivalentes por cada equivalente de dianión 10.

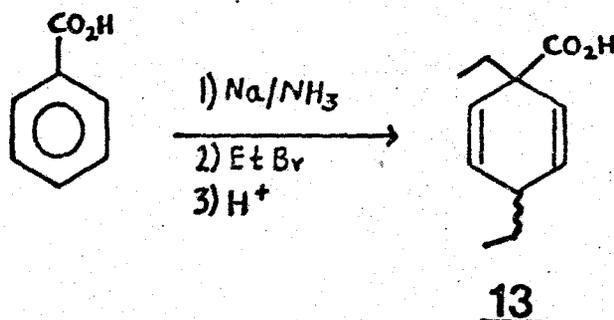
d) Naturaleza del ácido aromático.

Una vez que se estableció cómo controlar la formación de producto mono o dialquilado en base a las cantidades de reactivos utilizados (sodio y bromuro de etilo), que se demostró la participación del ión amiduro como el responsable de la dialquilación observada y que se propuso un mecanismo para la reacción de Birch-alkilación in situ del ácido 3,5-dimetoxi-benzoico, nuestro siguiente objetivo consistió en investigar la generalidad y versatilidad de esta reacción.

Hasta este punto, nuestros experimentos habían sido exclusivamente utilizando como sustrato el ácido 3,5-dimetoxi-benzoico, por lo que no sabíamos que tan general podría ser esta reacción, así que decidimos probarla utilizando otros sustratos aromáticos.

Por su disponibilidad, decidimos utilizar primero al ácido benzoico para someterlo a las condiciones de reducción-dialquilación in situ previamente encontradas, es decir utilizando un exceso de sodio y bromuro de etilo (8 equivalentes de cada uno). Afortunadamente al llevar a cabo la reacción se obtuvo

en buen rendimiento el producto de dialquilación correspondiente 13:



Como en los casos anteriores el análisis se llevó a cabo sobre los ésteres metílicos (aceite amarillo pálido) originando las siguientes señales en rmp: una señal simple en 5.65 ppm para los 4 hidrógenos vinílicos, en 3.60 un singu_lete del éster metílico y en 2.55 un triplete con $J = 6$ Hz, para el metino do_bblemente alílico. El que se observe claramente un triplete para este metino, nos indica que en esa posición se encuentra un grupo etilo. Además, tanto los gru_pos metileno como metilos de las cadenas etílicas se muestran como señales com_{pl}ejas (debido a la mezcla diastereómera), por lo que es posible afirmar que el producto de esta reacción es producto dialquilado.

Aunque serán necesarios más experimentos usando diversos sustratos aromáticos para probar la verdadera generalidad de esta reacción el hecho de que el ácido carboxílico más simple se comporte de la manera esperada abre un pano_rama promisorio para esta reacción.

e) Influencia del metal.

Otro punto importante a considerar en la reacción bajo estudio es la influencia del metal. Hasta este momento nuestros experimentos habían sido realizados utilizando exclusivamente sodio, de manera que optamos por repetir algunos experimentos usando litio (el cual es también muy utilizado en reducciones con metales en disolución).

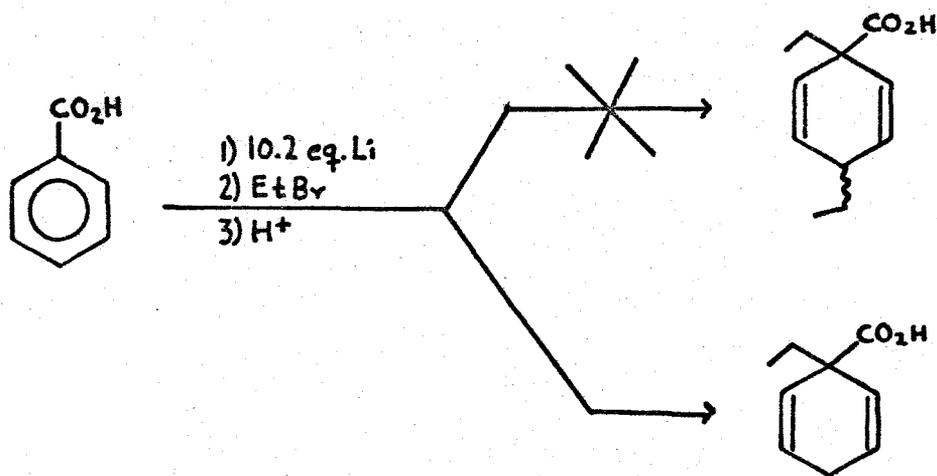
A pesar de que el estudio realizado con litio no fué tan completo como el que se hizo empleando sodio, se pudo establecer, en base a los resultados obtenidos mostrados en la tabla III, que se requieren cantidades mayores de litio que de sodio para obtener resultados comparables, ya que son necesarios 10.2 eq. de litio para obtener exclusivamente producto dialquilado, mientras que usando sodio eran suficientes 8.2 eq. (comparar con la tabla I).

TABLA III
RELACION DE PRODUCTOS MONO Y DIALQUILADO
AL VARIAR LA CANTIDAD DE LITIO

Equivalentes de Litio	Monoalquilado	Dialquilado
6.2	40	60
8.2	25	75
10.2	0	100

Los resultados anteriores se obtuvieron utilizando como sustrato ácido 3,5-dimetoxi-benzoico, usando las condiciones generales para la reducción de Birch-alquilación in situ descritas anteriormente.

Un resultado, hasta cierto punto inesperado - y que ilustra la gran influencia del metal que se use en la reacción - fué el obtenido al efectuar la reducción sobre el ácido benzoico empleando litio (10.2 equivalentes) ya que - únicamente se obtuvo el producto monoalquilado, mientras que, como ya se mencionó, con sodio la reacción procedió como se esperaba (ver antes). Este resultado sugiere que se debe emplear siempre sodio y no litio a menos que se disponga de datos que nos indiquen lo contrario para el caso particular que se tenga.



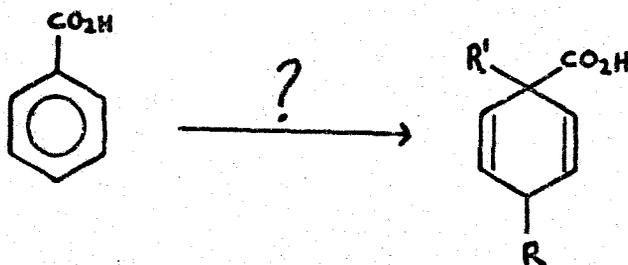
Puesto que ya demostramos la participación del amiduro como el responsable de la obtención de productos dialquilados, los resultados empleando li-tío se pueden justificar tanto por la menor basicidad del amiduro de litio compara

rado con la sodamida, como por la mayor acidez de los hidrógenos involucrados para el caso del ácido-dimetoxi-benzoico (debida al efecto inductivo de los oxígenos), comparada con los correspondientes del ácido benzoico.

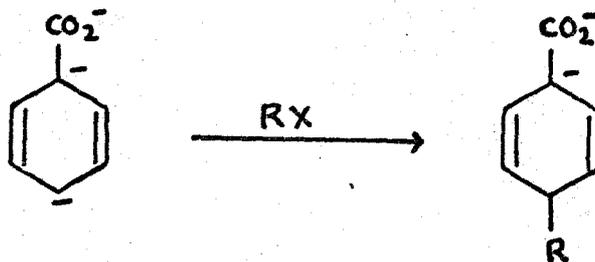
Otra posibilidad sería que el litio no generara eficientemente el amido de litio, pero en base a los estudios realizados por Beverloo, en relación a la reacción de metales alcalinos con halogenuros de alquilo en amoníaco (pág. 17), esta posibilidad no parece muy factible.

f) Experimentos para introducir dos sustituyentes diferentes.

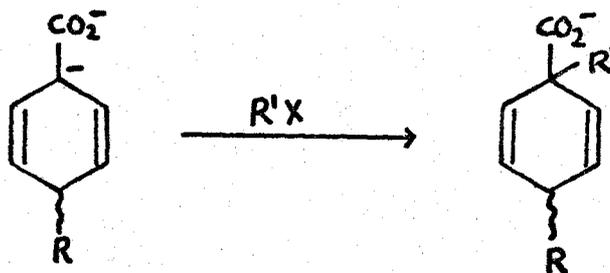
Continuando con la exploración de esta reacción nos pareció que sería muy interesante poder introducir dos grupos alquilo diferentes en las posiciones 1 y 4 en la reducción-alquilación in situ de un ácido carboxílico aromático:



Ya que resulta razonable suponer que, una vez formado el trianión intermediario:



la primera alquilación ocurra en la posición 4 generando un dianión que podría ser alquilado ahora con otro agente alquilante diferente al primero:



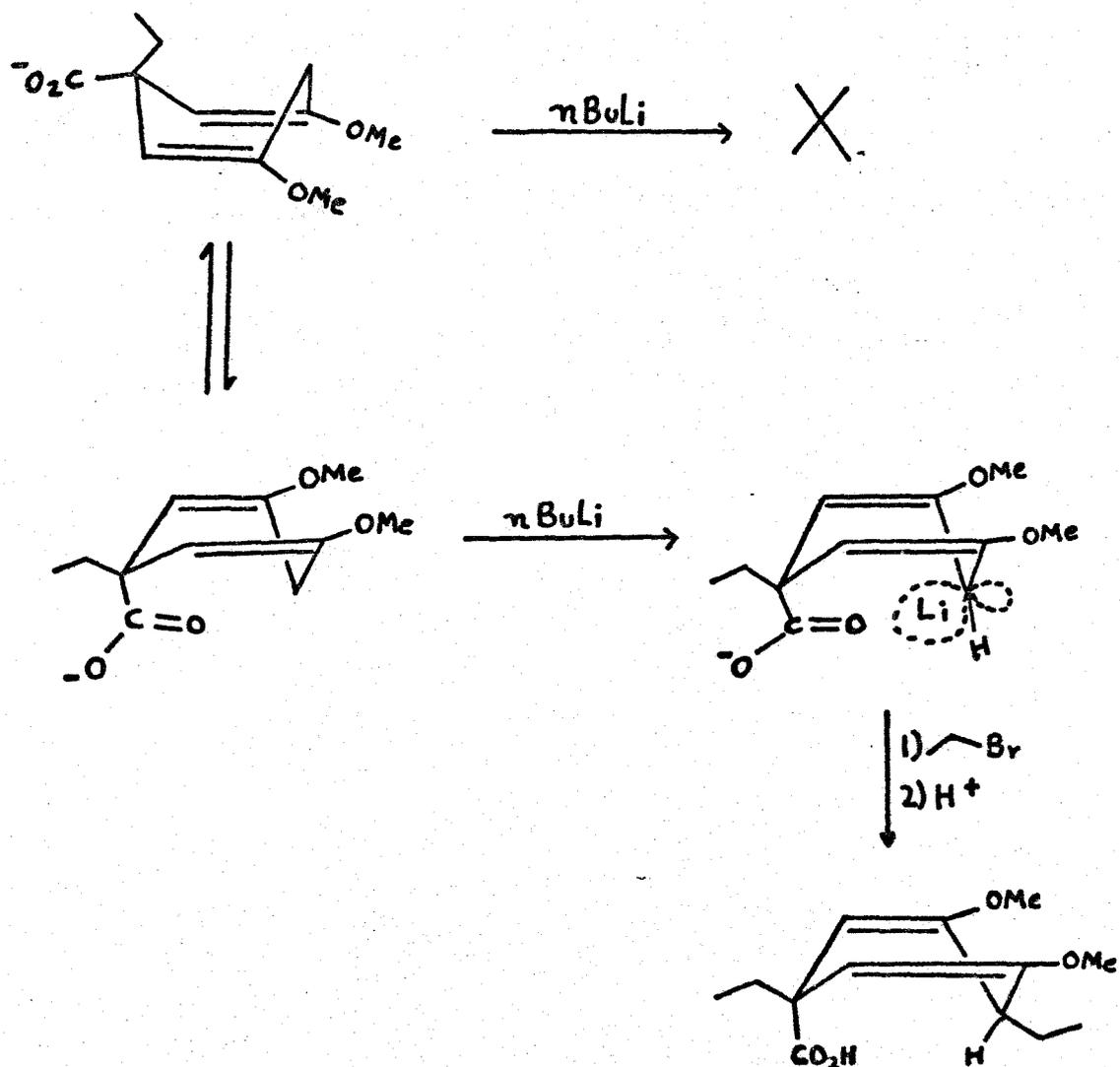
se realizaron experimentos adicionando dos agentes alquilantes a tiempos diferentes, pero se obtuvieron siempre mezclas de productos tan complejas que decidimos abandonar esta posibilidad.

En 1977 Piers y Grierson reportaron que es posible metalar y alquilar quimoselectivamente al 2,4-dimetoxi-1,4-ciclohexadieno¹⁵:

Falta la página 30

La esterificación con diazometano del producto crudo y el análisis del éster metílico así obtenido por rmp demostró que únicamente se había formado uno de los 2 posibles diastereómeros (el que corresponde al más abundante y polar de los dos, cuando se hace la reducción-dialquilación in situ, como se vió anteriormente).

Para poder explicar esta marcada estereoselectividad, debemos de pensar en algún factor que provoque la metalación y alquilación exclusiva de uno de los dos posibles conformeros del producto monoetilado:



En este caso, el rendimiento del producto dialquilado fué menor al obtenido cuando se usa bromuro de etilo, ya que a pesar de realizar algunas variaciones en las condiciones experimentales (cantidad de n-butil litio y bromuro de prenilo, por ejemplo), siempre se recuperó $\approx 20\%$ de materia prima, mientras que, en el experimento con bromuro de etilo sólo se detectaron trazas de esta. Al parecer, debido a la mayor reactividad del bromuro de prenilo, el dianión actúa también como base produciendo reacciones de deshidrohalogenación en competencia con la reacción de alquilación deseada. Afortunadamente predomina bastante la alquilación, obteniéndose aún un rendimiento bastante satisfactorio (64%) de 5a (81%, en base a materia prima recuperada).

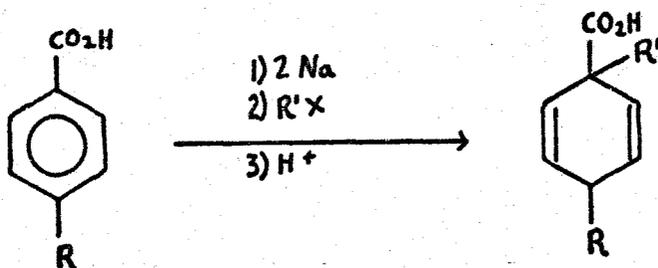
La presencia de la cadena alquímica introducida pudo comprobarse por el análisis hecho por rmp del éster metílico de 5a, cuyas señales son: en 4.8 ppm un triplete ancho con $J = 7.5$ Hz asignado al hidrógeno vinílico de la cadena, en 4.65 un singulete asignado a los hidrógenos vinílico del anillo, en 2.8 un triplete con $J = 4.5$ Hz para el metino doblemente alílico, en 2.40 señal compleja asignada al metileno alílico de la cadena, en 1.60 y 1.50 dos singuletes anchos asignados a los metilos sobre doble ligadura, además de las señales debidas al éster metílico, metoxilos y cadena etílica.

La presencia de un solo singulete en la región de hidrógenos vinílicos (4.65) y del triplete en 2.80 demuestran que se trata de un solo diastereómero y esto fué confirmado por ccf que siempre mostró una sola mancha a pesar

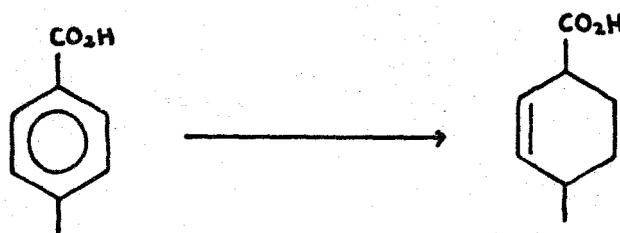
de haber usado diferentes eluyentes.

Es importante hacer notar la diferencia en comportamiento del ácido monoetilado 6a cuando se le somete a un nuevo tratamiento básico y alquilación, se gún sea la base empleada. Con anterioridad se mencionó que con NaNH_2 este proce so no era adecuado para obtener producto de dialquilación (pág. 22) y de hecho este resultado se usó como argumento para preferir la ruta A sobre la B del esquema III. El que ahora con $n\text{-BuLi}$ como base sí se obtengan buenos resultados de producto - dialquilado, se debe sin lugar a dudas a la mucha mayor basicidad del $n\text{-butil litio}$ sobre la NaNH_2 que permite formar completamente la especie carbaniónica en 4.

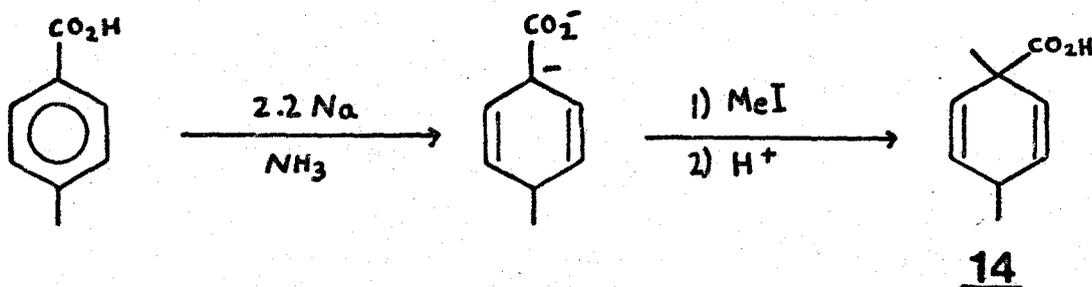
Otra manera de obtener ácidos 1,4-dihidro benzoicos con sustituyen tes alquilo diferentes en las posiciones 1 y 4, sería a partir de ácidos aromáticos que contengan un grupo alquilo en la posición 4 y efectuar la reducción-monoal quilación de estos usando un derivado halogenado cuyo grupo alquilo sea diferen te al que se encuentra ya presente:



Se ha descrito que la reducción de Birch del ácido p-toluico con exceso de metal (3.6 equivalentes de Na) y fuente protónica, produce cantidades apreciables del tetrahidro derivado ¹⁴:



Cuando nosotros llevamos a cabo esta reacción sin fuente protónica y con 2.2 eq. de sodio (que es la cantidad necesaria para que ocurra la reducción al paso del dianión), y adicionamos en este punto un exceso de yoduro de metilo como agente alquilante obtuvimos un rendimiento aceptable (60%) del compuesto dialquilado 14:



La identificación del producto se hizo por rmp del éster metílico presentando las siguientes señales: en 5.75 ppm, un singulete para los 4 hidrógenos

vinílicos, en 3.65 singulete del éster metílico, en 2.6 dos tripletes sobrepuestos con $J = 6$ Hz asignado al metino doblemente alílico (lo que indica además, que se obtuvo la mezcla diastereomérica) en 1.35 singulete producido por el metilo ve cino al éster metílico y en 1.05, doblete con $J = 6$ Hz para el metilo secundario.

Consideramos que este resultado es importante, pues amplía las posibili dades para la reacción de dialquilación a otros ácidos aromáticos no necesariamente con grupos metoxilo y los cuales contengan ya un grupo alquilo en la posición 4.

De esta manera, dependiendo del producto que se desea obtener, de la disponibilidad del ácido aromático y del derivado halogenado, es posible ele gir las condiciones de reacción y alternativas más apropiadas para el caso, las cuales podemos resumir como sigue:

A.- Cuando se desea obtener un ácido 1,4-dihidro-benzoico con dos grupos alquilo iguales en las posiciones 1 y 4, tenemos las siguientes opciones:

1) Si el derivado halogenado es barato y se dispone de él en can tidades grandes, es posible usar la reducción de Birch-dialquilación in situ (exceso de metal y derivado halogenado en NH_3 líquido).

2) Si el derivado halogenado es caro o se dispone de él en canti dades limitadas, es preferible reducir el ácido aromático al paso de dihidro y dial quilar a éste generando el trianión con una base apropiada (NaNH_2 o $n\text{-BuLi}$).

Otra alternativa podría ser usar la reducción de Birch-monoalquilación in situ para introducir el primer grupo en 4 por el método del n-BuLi.

B.- Cuando se desea obtener un ácido 1,4-dihidro-benzoico con dos grupos alquilo diferentes en las posiciones 1 y 4, las posibilidades son las siguientes:

1) Usar la alternativa indicada en la opción 2 cuando los grupos por introducir son iguales.

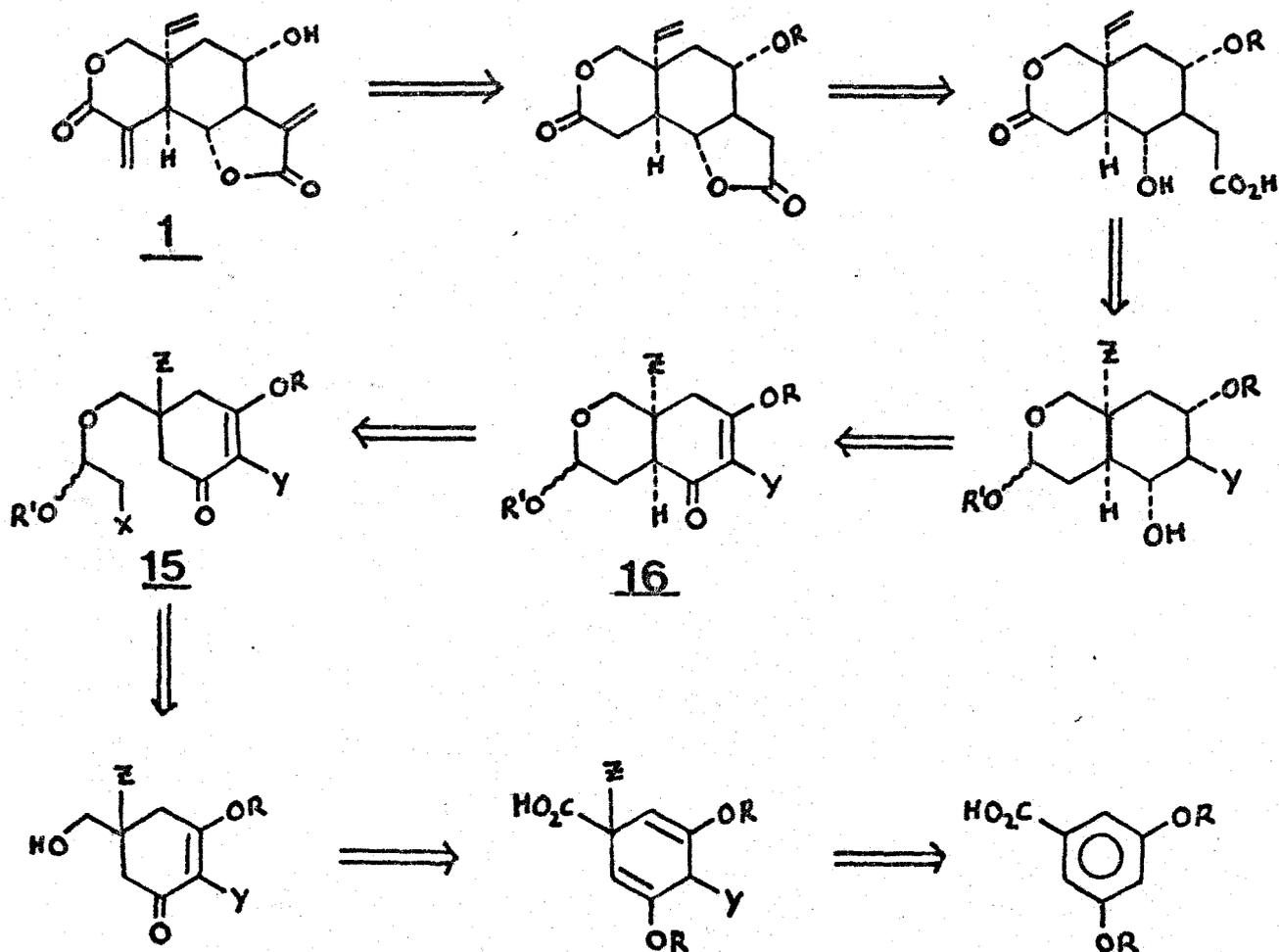
2) Si se dispone del ácido aromático p-sustituido, usarlo como materia prima e introducir el grupo en 1 por la reducción de Birch-monoalquilación in situ.

II.- ESTUDIOS SINTETICOS DIRIGIDOS A LA PREPARACION DE LA VER

NOLEPINA.-

a) Antecedentes.

En una tesis anterior se describió en detalle el análisis retrosintético que consideramos para la vernolepina 1⁸:



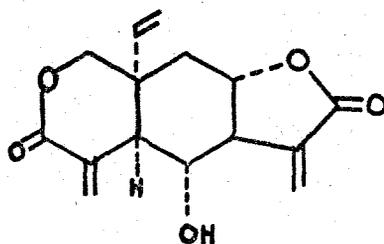
Desde nuestro punto de vista, en el esquema anterior destacaban 3 aspectos que hacían de interés explorar esta ruta sintética:

1) El uso de ácidos aromáticos como punto de partida de la síntesis y la reducción de Birch-alquilación como reacción clave para esta etapa. La disponibilidad en grandes cantidades de ácidos aromáticos y la alta eficiencia de la reducción de Birch-alquilación nos permitían esperar que se dispondría de una fuente de suministro adecuada para poder probar las reacciones críticas subsecuentes.

2) La alquilación intramolecular del éster vinílico 15 que simultáneamente crearía la fusión cis de los anillos A-B y dejaría el grupo δ -lactónico convenientemente protegido permitiendo por lo tanto practicar reacciones en otras partes de la molécula. Además de la conveniencia de tener uno de los grupos funcionales reactivos de la vernolepina en forma protegida, esta reacción no se encontraba descrita en la literatura lo que hacía atractiva su inclusión dentro del esquema sintético.

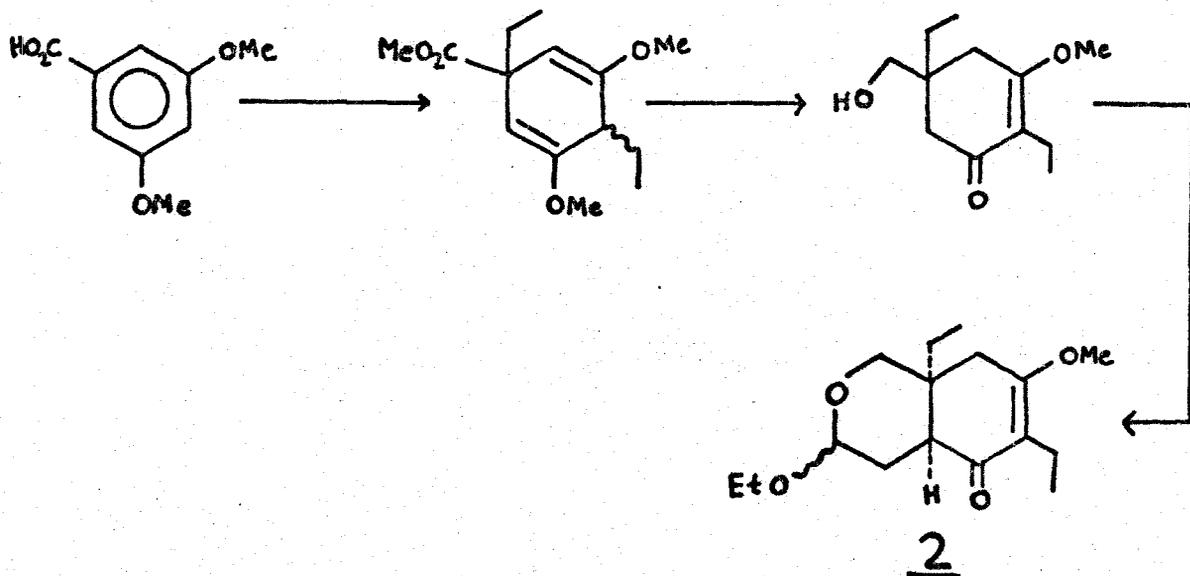
3) La creación simultánea de los 3 últimos centros asimétricos del anillo B, cuya principal característica era la de generar el sistema buscado dejando protegido el grupo OH en C-8. Este detalle era de gran importancia pues permitiría sintetizar regioespecíficamente la vernolepina libre de su isómero, la vernomenina, de actividad antitumoral mucho más baja. Cabe mencionar aquí que la

falta de regioespecificidad es precisamente una de las fallas de las 2 primeras síntesis de vernolepina.



vernomenina

A fin de establecer la viabilidad de esta ruta se decidió probar en compuestos modelo los 3 aspectos anteriores y nuestros estudios iniciales que incluyeron los 2 primeros aspectos resultaron alentadores. En este estudio^{8,16} se reportó la síntesis del compuesto 2 que se puede considerar como modelo para construir la fusión de los anillos A y B de la vernolepina:



Desafortunadamente, mientras nosotros probábamos los aspectos iniciales en compuesto modelo, por el mismo tiempo otros investigadores reportaron reacciones similares y fueron capaces de aplicarlas a síntesis de vernolepina⁵ con lo que los puntos (1) y (2) antes indicados perdieron su interés. Sin embargo, puesto que el tercer punto no ha sido probado todavía y al menos teóricamente parece presentar ventajas sobre las ya existentes, decidimos preparar un compuesto modelo sobre el cual probar ésta reacción.

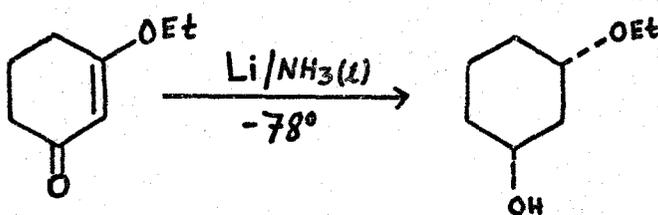
Es importante señalar que si bien nuestra proposición inicial de buscar una síntesis corta, eficiente y original de la vernolepina, con los reportes antes mencionados ya perdió su originalidad, el objeto de insistir en ella al estudiar el tercer aspecto es de carácter eminentemente práctico. Así, pensamos - que en caso de tener éxito en este tercer aspecto, la inclusión de los 3 dentro de una misma síntesis (algo que no se ha reportado todavía), podría generar una síntesis regioespecífica de la vernolepina más corta que las descritas hasta la fecha.

b) Elección del compuesto modelo.

Como se mencionó en nuestra proposición original⁸, la idea fundamental para crear simultáneamente los centros asimétricos en C-6, C-7 y C-8 en la vernolepina, consiste en la reducción mediante un proceso termodinámico de un sistema de éster vinílogo del tipo de 16 (ver pág. 38).

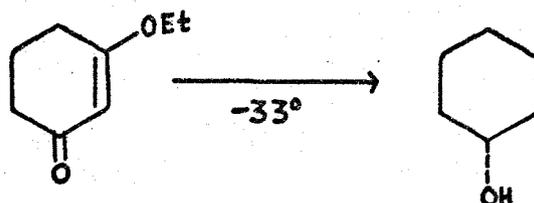
En particular nuestra idea estaba apoyada en la observación que la reducción de ciclohexenonas apropiadamente substituidas, con metales alcalinos en NH_3 líquido, produce con raras excepciones ciclohexanoles en los que todos los substituyentes se encuentran ecuatoriales que es precisamente lo que se necesita en el anillo B de la vernolepina.

Posteriormente aprendimos que esta reacción sobre ésteres vinílicos ya había sido estudiada por Spencer y colaboradores¹⁷ quienes en sistemas sencillos encontraron que los productos de reducción poseen precisamente los substituyentes ecuatoriales. Así por ejemplo, la reducción de 3-etoxi-ciclohexenona con Li en NH_3 Lf. a -78° produce cis-3-etoxi-ciclohexanol, es decir, producto con los 2 substituyentes ecuatoriales:

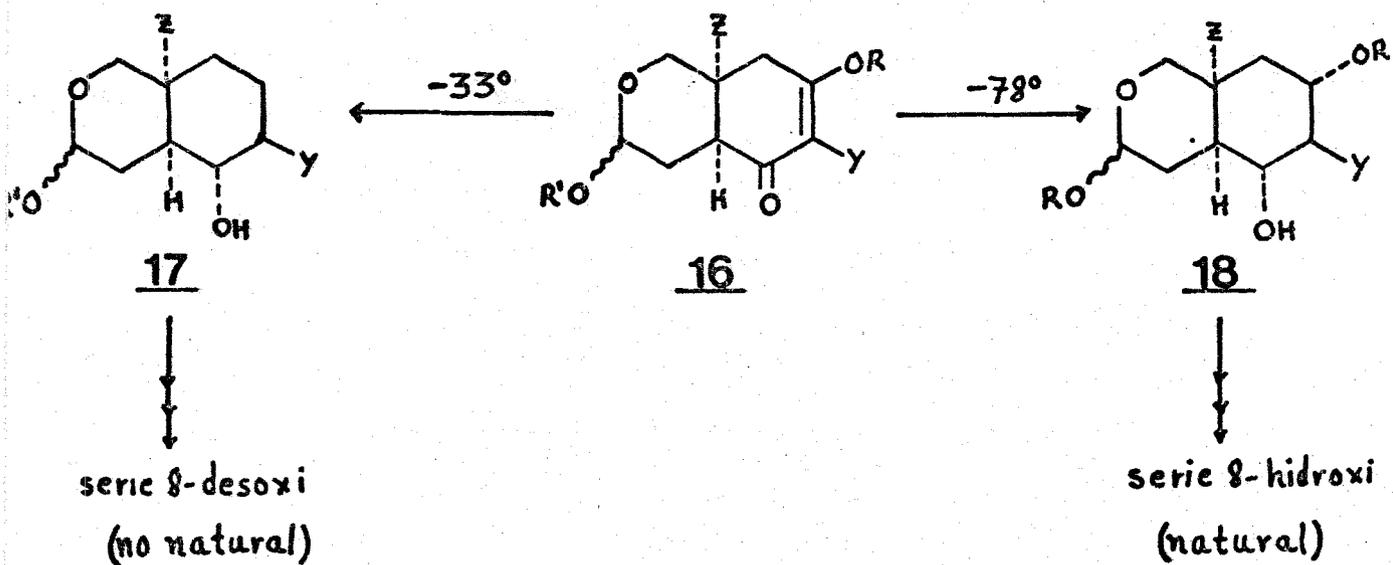


Por otro lado también resultó importante la observación hecha por Spencer y colaboradores en relación a la dependencia de la temperatura sobre la naturaleza de los productos obtenidos. Así, mientras que a -78° se conservan las 2 funciones oxigenadas del sustrato (ver arriba), la misma reacción pero ahora a -33° produce ciclohexanoles, esto es, el grupo OR del éster vinílico se pierde

durante el proceso de reducción:



Aunque aparentemente este resultado es desfavorable pues introduce la complicación del control de la temperatura, se debe hacer notar que tiene la ventaja que, aplicado a nuestro caso, abre la posibilidad de poder incursionar a partir de un mismo intermediario tanto en la serie 8-hidroxi (serie natural) como en la 8-desoxi:



Esto resulta importante si tomamos en cuenta que, como Grieco y

colaboradores demostraron¹⁸, la serie 8-desoxi es más potente en su actividad antitumoral que la serie natural.

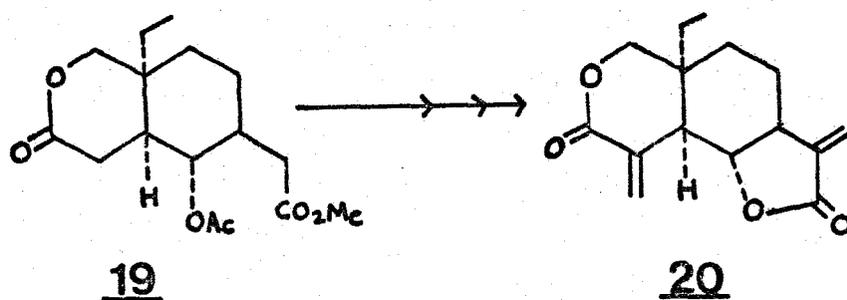
Con los antecedentes anteriores se empezó a considerar qué compuesto modelo usar para probar las reacciones anteriores. Pensando en la posibilidad futura de extrapolar la secuencia para una eventual síntesis de la vernolepina, el compuesto modelo debería reunir ciertas características. En primer lugar debería incorporar el mayor número posible de características funcionales y estereoquímicas de la vernolepina, siempre y cuando éstas fueran estables a las condiciones de reacción de metal alcalino en NH_3 líquido. Esto hace que se deba descartar a compuestos con un grupo vinilo angular ($Z = \text{CH}=\text{CH}_2$ en 16) ya que si bien no es general, existen antecedentes de que este grupo puede ser reducido en las condiciones anteriores³.

Por otro lado, dadas las características estructurales de los productos de reducción (véase las estructuras 17 y 18), es posible predecir que la interpretación de los espectros de rmp debe ser difícil y consecuentemente las asignaciones estereoquímicas basadas en aquellos no del todo confiables. Por lo tanto se pensó que el compuesto modelo debería dar de preferencia productos de reducción que potencialmente se pudieran correlacionar con otros cuya estereoquímica ya estuviera establecida.

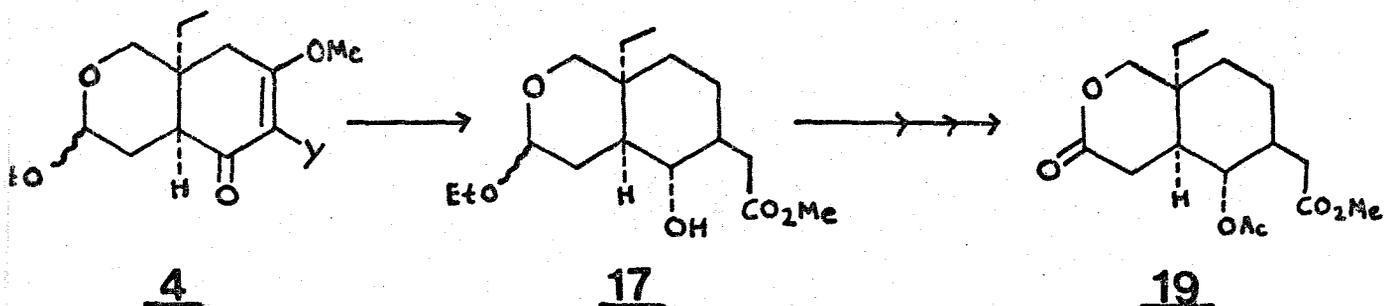
De acuerdo con la reacción que se tenía que probar existían 2 posibilidades para el producto de la reducción: utilizar las condiciones que mantuvie

ran el grupo OH en C-8 (reacción a -78°) o bien utilizar las condiciones en las que se perdiera ese grupo (reacción a -33°). Aunque para los propósitos de una síntesis de vernolepina la primera posibilidad resultaba más conveniente, tuvimos que descartarla al no encontrar descrito en la literatura ningún compuesto con el cual poder efectuar esta correlación en un número de pasos razonablemente corto. Por la misma razón decidimos no usar el compuesto 2 descrito previamente por nosotros (pág. 40).

Por el contrario en la serie 8-desoxi, el compuesto 19 fué reportado por Grieco y colaboradores durante la síntesis de la dihidro desoxi vernolepina 20¹⁸:



Como se puede observar, la similitud estructural entre un compuesto como 17 ($R^1 = Et$, $Z = CH_2CH_3$, $Y = CH_2CO_2Me$) y el compuesto 19 de Grieco nos permiten suponer que se debe poder correlacionarlos en un número de pasos corto:



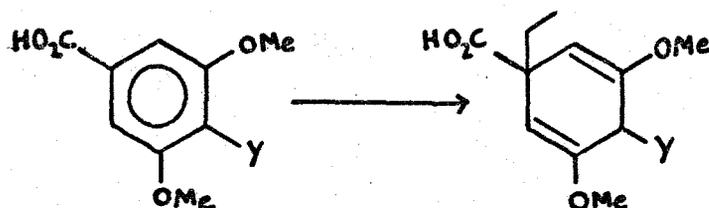
Nuestro compuesto modelo sobre el cual probar la reacción de reducción debería ser por lo tanto 4 siendo Y algún grupo precursor del grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ya que éste no se podría usar como tal durante el proceso reductivo. Aunque lo más simple de considerar sería un grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (que debería ser resistente a las condiciones de reducción), como mas adelante se discutirá, en nuestro caso no es posible usarlo por el tipo de reacciones que se utilizarían para su introducción.

c) Ruta sintética para el compuesto modelo 4.

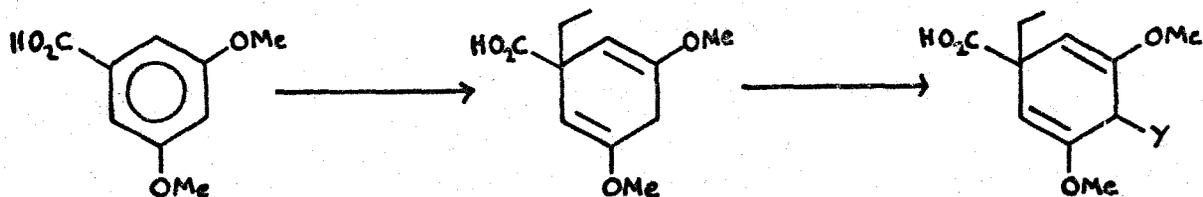
Si se compara la estructura del compuesto 2 descrito por nosotros, con la del compuesto 4 que elegimos como modelo según el análisis hecho en la sección anterior, no resulta difícil imaginarnos que su preparación en teoría podría hacerse de una forma similar. En realidad eso fué lo que se hizo en la práctica, aunque en este caso al necesitarse introducir 2 grupos diferentes en las posiciones

1 y 4 del ácido aromático, caímos en uno de los casos mencionados en la primera parte de esta tesis (pág. 36). Como se menciona ahí, existen 2 posibilidades para introducir 2 grupos diferentes:

a) Usar un ácido aromático que ya posea el sustituyente necesario en C-4 y sobre él efectuar una reducción de Birch-monoalquilación in situ para introducir el grupo en C-1:

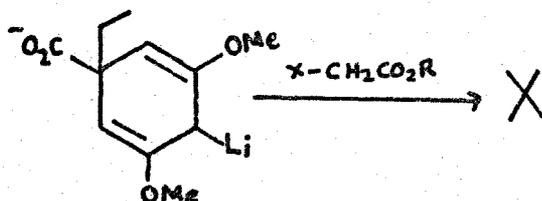


b) Practicar la reducción de Birch-monoalquilación sobre el ácido aromático no sustituido en C-4 y después introducir este sustituyente mediante una metalación con n-BuLi como se discutió antes:



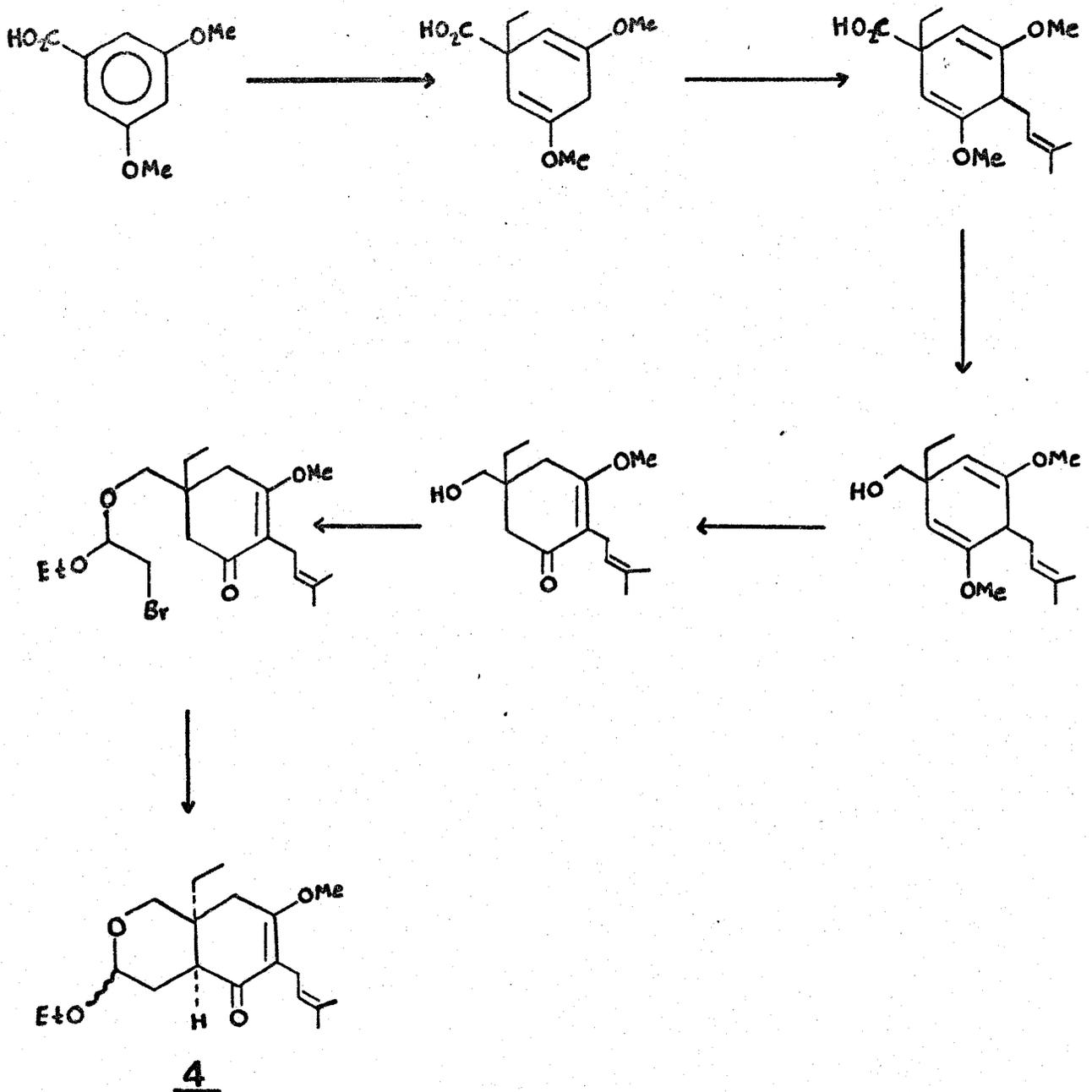
Por razones de disponibilidad de las materias primas se eligió la segunda posibilidad, en donde se puede notar ahora las razones por las que no se

puede usar como grupo Y el grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ directamente. En efecto, siendo que la formación de la ligadura C-C se hace mediante un derivado litiado este atacaría indiscriminadamente al electrófilo tanto en el carbonilo como en el grupo CH_2 :



Es necesario considerar por lo tanto grupos funcionales latentes para el grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ y para ello recurrimos al grupo prenilo ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$ -dimetil alilo) que se ha usado ampliamente con este fin en un gran número de casos. Cabe mencionar que no se consideró aquí al grupo alilo como grupo funcional latente del grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (que también se ha usado) por las razones ya mencionadas (pág. 44) de su posible reducción durante el tratamiento del éster vinílico con metal alcalino en NH_3 líquido.

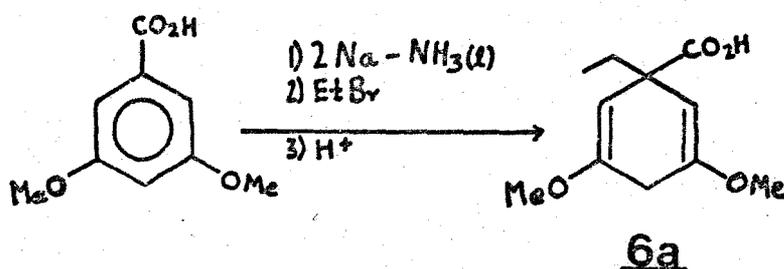
Hechas las consideraciones anteriores, nuestro esquema de síntesis para el compuesto modelo 4 ($\text{Y} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$), fué el siguiente:



d) Síntesis del compuesto modelo 4.

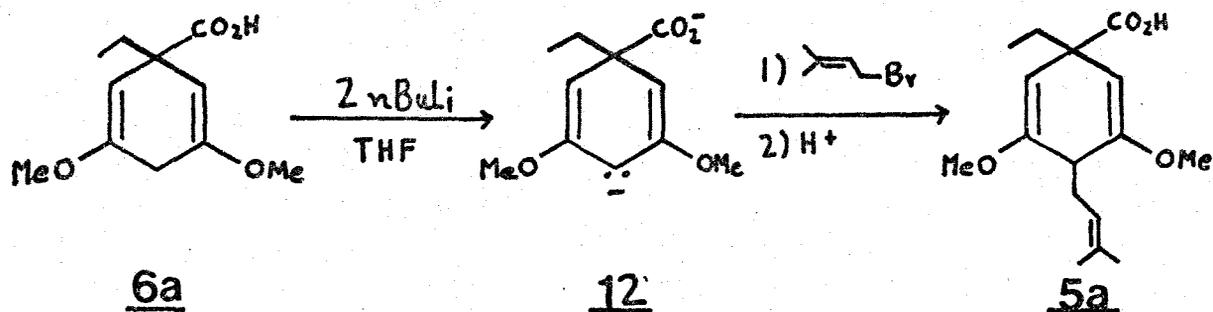
Según el esquema anterior, nuestra materia prima fué el ácido

3,5-dimetoxi-benzoico, el cual se sometió a la reducción de Birch-monoalquilación in situ usando 2 eq. de sodio y bromuro de etilo como agente alquilante, obteniéndose el ácido monoetilado 6a en 83% de rendimiento (p.f. = 148-150°C).



La caracterización espectroscópica de esta substancia se hizo mediante su éster metílico (CH₂N₂, éter) que presenta en rmp un singulete en 4.55 ppm producido por los 2 hidrógenos vinílicos, en 2.64 un singulete que integra para 2 hidrógenos, asignado al metileno doblemente alílico, un cuarteo en 1.64 con J = 7 Hz producido por el metileno del grupo etilo, en 0.75 un triplete con J = 7 Hz asignado al metilo del grupo etilo, además de los singuletes producidos por los metoxilos y el éster metílico en 3.57 y 3.60 respectivamente.

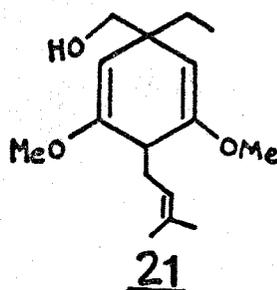
El tratamiento del ácido monoetilado 6a con n-BuLi produjo el dianión 12 que fué alquilado con bromuro de prenilo obteniéndose el ácido-dialquilado 5a:



Como ya se indicó antes (pág. 33) siempre se obtuvo mezcla de 5a y materia prima recuperada en proporción 3:1 respectivamente. Esta relación se determinó analizando por rmp los ésteres metílicos del crudo de reacción, utilizando las áreas de integración para las señales producidas por los hidrógenos vinílicos del anillo las cuales aparecen en 4.65 ppm en el compuesto dialquilado y en 4.55 en el compuesto monoalquilado. El éster metílico de 5a (separado del éster metílico de 6a por cromatografía de columna relámpago usando como eluyente una mezcla de AcOEt-hexano 1:19) muestra en ir en 1740 cm^{-1} la absorción del éster metílico y en rmp (CCl_4) un triplete ancho en 4.8 ppm con $J = 7.5 \text{ Hz}$ asignado al hidrógeno vinílico de la cadena, en 4.65 un singulete producido por los hidrógenos vinílicos del anillo, un triplete en 2.8 con $J = 4.5 \text{ Hz}$ para el metino doblemente alílico, en 2.40 señal doble de dobles con $J = 4.5$ y 7.5 Hz asignada al metileno alílico de la cadena, en 1.5 y 1.6 dos singuletes anchos

producidos por los metilos sobre doble ligadura, además de las señales debidas al éster metílico, metoxilos y cadena etílica.

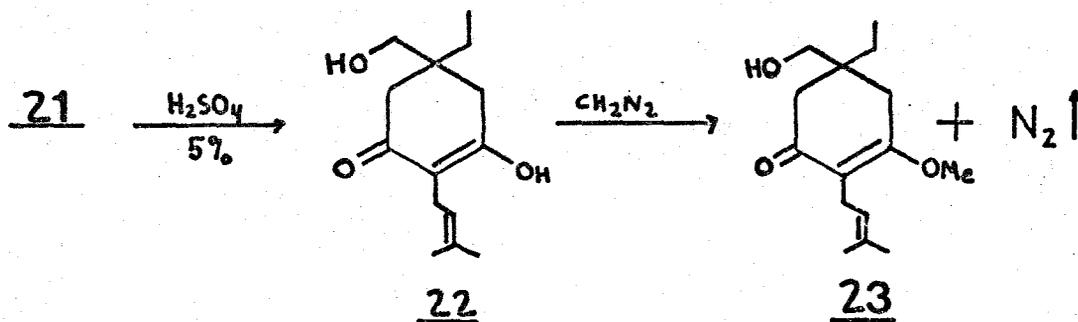
El éster metílico de 5a fué reducido al alcohol correspondiente 21, con un rendimiento del 98%, usando LiAlH_4 en THF.



El espectro de ir de 21 ya no muestra la banda de carbonilo de éster en 1740 cm^{-1} y en su lugar aparece ahora una banda a 3420 asignada al grupo hidroxilo; en rmp (CCl_4) presentó las siguientes señales: en 4.85 un triplete ancho con $J = 7.5\text{ Hz}$ asignado al hidrógeno vinílico de la cadena, un singulete en 4.18 producido por los hidrógenos vinílicos del anillo, en 3.5 un singulete originado por los 2 metoxilos sobre doble ligadura, un singulete en 3.14 producido por el metileno vecino al OH, en 2.85 un triplete con $J = 4.5\text{ Hz}$ para el metino doblemente alílico, en 2.4 señal doble de dobles con $J = 4.5$ y 7.5 Hz asignada al metileno alílico de la cadena, dos singuletes anchos en 1.58 y 1.5 asignados a los metilos sobre doble ligadura, en 1.44 un singulete (desaparece con D_2O) producido por el hidrógeno del OH, además se observan las señales

producidas por el grupo etilo en 1.3 (cuarteto) y 0.73 (tripleto) con $J = 7$ Hz.

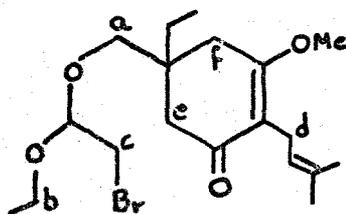
La hidrólisis de los éteres de enol en el compuesto 21 con H_2SO_4 al 5% a t.a. produjo la dicetona 22, cuyo tratamiento con diazometano dió lugar al éster vinílico 23. El rendimiento de 23 a partir de 21, después de purificar por cromatografía de columna relámpago usando hexano-AcOEt 2:1.5 fué de 70%.



El éster vinílico 23 presentó en ir bandas a 3430 cm^{-1} asignada al grupo OH, y en 1630 (ancha) asignada al sistema de éster vinílico; en rmp - ($CDCl_3$) mostró en 5.0 un tripleto con $J = 8$ Hz producido por el hidrógeno vinílico de la cadena, en 3.8 un singulete producido por el metoxilo, un singulete en 3.44 asignado al metileno vecino al OH, en 2.9 un doblete con $J = 8$ Hz ocasionado por el metileno doblemente alílico de la cadena, un sistema AB con $J = 17.5$ Hz en 2.5 asignado al metileno anular vecino al carbonilo, en 2.24 un sistema AB asignado al otro metileno anular, dos singuletes en 1.68 y 1.63 producidos por los metilos sobre doble ligadura, además de las señales para el

grupo etilo.

La adición del alcohol 23 al éter β -bromo vinil etílico, catalizada con eterato de trifluoruro de boro produjo el derivado bromado 24 con un rendimiento del 77% de producto purificado.

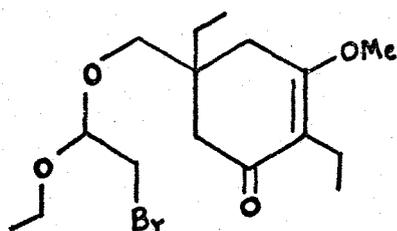


24

En el espectro de ir de 24 ya no aparece la señal en 3430 para el grupo OH, conservándose las bandas debidas al sistema de éster vinílico en 1665 y 1640; el espectro de rmp es bastante complicado mostrando en 4.9 un triplete con $J = 7.5$ Hz para el hidrógeno vinílico de la cadena, en 4.55 un triplete con $J = 6.5$ Hz para el CH acetálico, un singulete en 3.8 debido al OCH_3 , un multiplete en 3.64-3.14 debido a los CH_2 vecinos a oxígeno a y b, un doblete en 3.24 con $J = 6.5$ Hz asignado al metileno c, un doblete en 2.8 ($J = 7.5$ Hz) asignado al CH_2 d, un sistema AB en 2.5 ($J = 20$ Hz) para el CH_2 e, un singulete ancho en 2.24 para el CH_2 f, dos singuletes anchos parcialmente superpuestos en 1.6 debido a los grupos CH_3 sobre doble ligadura, aparte de las señales

debidas al grupo etilo sobre el anillo y del triplete para el metilo del grupo etoxilo.

De acuerdo a nuestra experiencia previa en este campo, la construcción del sistema de 2-oxa-cis-decalina se hizo por ciclización intramolecular del derivado bromado 24 con la sal de litio de la diisopropilamina en THF-HMFA como disolventes (1 h. a -78° ; 12 hs. a t.a.). Sin embargo, a diferencia del compuesto bromado 25:



25

cuya ciclización reportamos⁸, que en las condiciones anteriores producía un compuesto sencillo 2, en este caso el crudo de reacción mostró ser una mezcla de 3 productos de ciclización que designaremos, en orden decreciente de polaridad, como 4a, 4b y 4c además de materia prima. Debido a la cercanía de polaridades en los 3 isómeros su separación resultó difícil. Sin embargo, por una combinación de repetidas cromatografías en columna y en placa preparativa se pudieron separar y obtener sus correspondientes espectroscopías. Las proporciones relativas en que se obtuvieron estos isómeros 4a, 4b y 4c fué de 40:22:38 respectiva

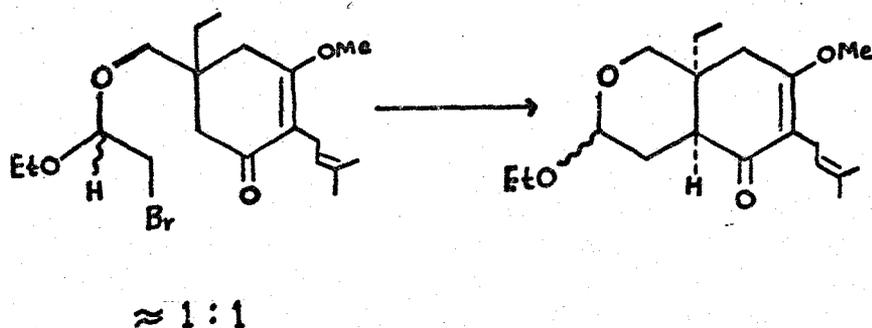
mente*. Como se esperaba, la complejidad de los espectros de rmp de cada uno de estos isómeros fué tal que no nos permitió asignar completamente sus estructuras. Sin embargo, por los desplazamientos químicos y por las multiplicidades observadas para las señales de los hidrógenos acetálicos de cada isómero se pudo establecer que 4b y 4c presentan el grupo OEt axial (hidrógeno acetálico ecuatorial, señales anchas en 4.75 y 4.65 respectivamente), mientras que 4a posee el grupo OEt ecuatorial (hidrógeno acetálico axial, doblete de dobletes en 4.25, $J_{ax-ax} = 10$, $J_{ax-ec} = 3$ Hz).

Puesto que Stork y Danheiser¹⁹ demostraron que, en condiciones de enolización cinética, ésteres vinílicos del tipo de 24 generan regioespecíficamente el enolato vecino al grupo carbonilo y además se conoce que en reacciones de ciclización del tipo practicado por nosotros el producto más favorecido cinéti

* Recientemente se volvió a repetir la ciclización de 25, encontrándose que, al igual que para 24 también se obtiene una mezcla de 3 productos de ciclización. Aunque en este caso no se tienen resultados cuantitativos, cualitativamente se puede ver que las proporciones relativas de estos 3 productos es diferente y aparentemente opuesta a la obtenida en la ciclización de 24. Así, en el caso de 24 el compuesto de polaridad intermedia (4b) es el menos abundante, mientras que su análogo en la serie dietilada es el más abundante. De igual forma el compuesto más polar en la serie dietilada es el menos abundante, siendo que en la serie del prenilo resultó ser el más abundante.

Aunque se podría pensar que no necesariamente existe la misma relación estereoquímica y de polaridad en las 2 series, su comportamiento espectroscópico parece indicar que sí es este el caso, por lo que de momento no se tiene ninguna explicación que justifique la diferencia en proporciones relativas de las 2 series.

camente es el isómero con la fusión de anillos cis²⁰, supusimos que los isómeros 4a, 4c (que difieren en la estereoquímica del grupo OEt) deberían tener ese tipo de fusión. Además las proporciones relativas casi iguales en las que se encuentran presentes los isómeros 4a, 4c (40 y 38) con respecto al isómero 4b (22), apoyan la anterior suposición pues consideramos que si el precursor acflico 24 era una mezcla cercana a 1:1 de los 2 posibles diastereoisómeros* y cada uno de ellos estaba generando el correspondiente isómero de cis decalina, esa relación no tenía por qué alterarse substancialmente en los productos:



Por lo tanto, siendo que los valores relativos de 4a y 4c son prácticamente iguales, pensamos que estos isómeros eran los candidatos más probables para ser los isómeros con fusión de anillos cis con los grupos OEt ecuatorial y axial respectivamente.

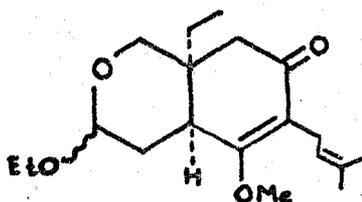
* La señal en rmp para el hidrógeno acetálico de 24 aparece como 2 tripletes de la misma intensidad parcialmente sobrepuestos en § 4.55. En base a este dato pensamos que la relación de diastereoisómeros de 24 es cercana a 1:1.

Aunque los argumentos en los que se basan las asignaciones anteriores no son todo lo confiables que debieran, nos pareció que como hipótesis de trabajo esa primera aproximación sería adecuada y fué la que seguimos en toda nuestra investigación.

Debido a la posibilidad de interconversión catalizada por base entre cis y trans decalinas, al tercer isómero 4b se le asignó tentativamente una estructura de trans decalina con el sustituyente OEt ax. Este isómero, pensamos, proviene de la isomerización del isómero cis apropiado debido a exceso de base presente. Sin embargo, en contra de esta suposición está el hecho de que los 3 isómeros parecen ser productos termodinámicamente estables y no interconvertibles, pues tanto en condiciones de equilibración cinética (LDA, THF y después AcOH), como termodinámica (MeONa en MeOH, reflujo) no sufren cambio alguno.

Por otro lado siendo que ese isómero trans proviene de uno solo de los isómeros cis, no parece haber ninguna razón aparente de por qué sólo se equilibró ese isómero cis y no ambos. Además esto quiere decir que la relación inicial de isómeros cis (antes de la equilibración) no era 1:1 lo que estaría en contra del argumento usado para asignar la fusión cis a los isómeros 4a y 4c.

Otra posibilidad estructural para el tercer isómero podría ser el compuesto mostrado que sería el resultado de una alquilación intramolecular en la posición 8:



Sin embargo, esta posibilidad no fué considerada seriamente ya que nuestras condiciones experimentales fueron similares a las usadas por Stork y Danheiser quienes siempre observaron productos de alquilación en α ¹⁹.

De cualquier forma como los compuestos importantes para nuestra investigación eran los isómeros con fusión de anillos cis (4a y 4c) la asignación estructural exacta del subproducto nos pareció de interés secundario asignándole provisionalmente la estructura de trans decalina 4b antes mencionada.

Con las asignaciones estructurales para los 3 isómeros de ciclización consideramos completa la síntesis de nuestro compuesto modelo 4, pasando entonces a estudiar la reacción de reducción que estableciera los últimos centros asimétricos del anillo B, objetivo principal de esta investigación.

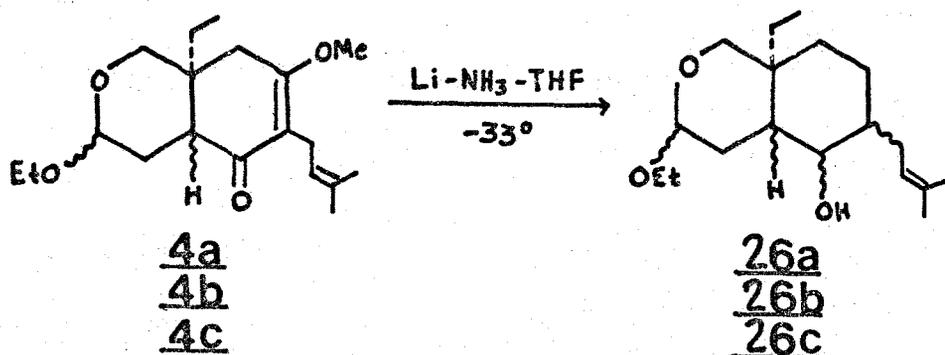
e) Reducción termodinámica de los ésteres vinílicos - isoméricos e intento de correlación con 19.

Debido a que las asignaciones estructurales para los productos de ciclización sólo fueron tentativas, decidimos estudiar la reducción para generar los

últimos centros asimétricos en cada uno de ellos por separado. Como se señaló antes, puesto que nuestro objetivo era correlacionar los productos de reducción con el compuesto 19 descrito por Grieco, se emplearon condiciones de reducción que permitieran eliminar el grupo OMe presente¹⁷. Estas condiciones consistieron en usar exceso de Li como metal en NH₃ líq. como disolvente, THF como codisolvente y NH₄Cl como fuente protónica a -33°. Para el caso de los isómeros 4a y 4c se obtuvo un sólo producto principal caracterizado como los productos esperados 26a y 26c de acuerdo a sus datos espectroscópicos que se presentan más adelante. Por el contrario, en las mismas condiciones, el isómero 4b produjo una mezcla 1:1 de productos de reducción. La separación de estos compuestos por cromatografía relámpago y su caracterización espectroscópica permitió identificar al producto menos polar como 26b, es decir, el producto "normal" esperado para las condiciones de reducción empleadas, mientras que el producto más polar fué identificado como 27b, esto es, en el caso del isómero 4b hubo sólo pérdida parcial del grupo OMe durante el proceso reductivo. Los datos espectroscópicos para este producto más polar se mostrarán más adelante, presentándose a continuación los correspondientes a los productos "normales" para cada isómero.

Los espectros de ir de los productos "normales" de reducción 26a, 26b y 26c ya no muestran el sistema de éster vinílico (lo cual es confirmado por su falta de absorción de luz uv) pero sí presentan la banda de absorción para el grupo OH en 3450-80. En ninguno de ellos muestra grupo OMe lo que nos indi

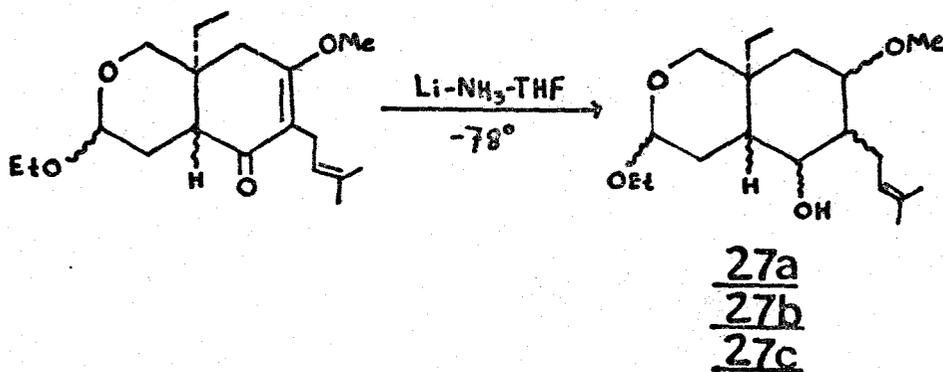
ca que la reducción del éster vinílico ocurrió con eliminación de ese grupo como se esperaba por los resultados de Spencer y colaboradores. Además se puede identificar la presencia de la cadena de prenilo y del hidrógeno acetálico que mantiene su multiplicidad y desplazamiento químico casi iguales a la de sus precursores. Por lo tanto, cualitativamente se puede pensar que esta reacción ocurrió como se esperaba para cada uno de los isómeros:



Aunque sin utilidad inmediata para los planes que nos habíamos trazado al estudiar esta reducción, también se probaron sobre los isómeros 4a y 4c por separado, las condiciones de Spencer y colaboradores para preservar el grupo metoxilo. Estas condiciones fueron exactamente iguales a las anteriores pero ahora se disminuyó la temperatura a -78° . En estas condiciones sí se notó diferencias de comportamiento entre ambos isómeros ya que mientras que 4a dió un solo producto principal, el isómero 4c dió una mezcla de sustancias conteniendo $\text{C}=\text{O}$ (por espectroscopía de ir del producto crudo). Sin embargo, una nueva reducción

de este producto crudo con Li en NH_3 líquido a -78° lo convirtió en un producto sencillo que como se discute a continuación corresponde al producto esperado que conserva el grupo OMe.

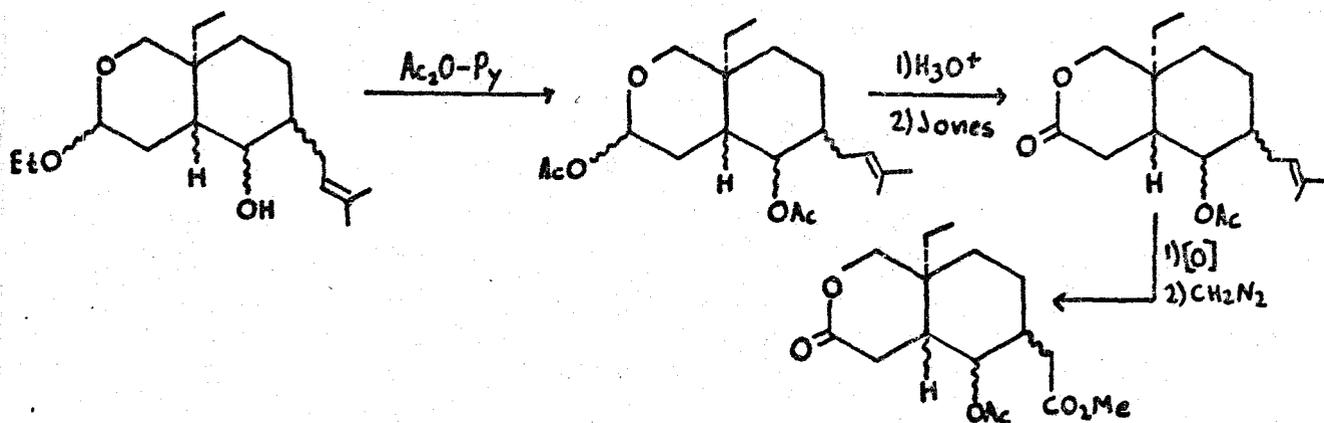
La caracterización de estos 2 compuestos junto con el producto más polar aislado de la reducción de 4b a -33° (pág. 60) como pertenecientes a la misma serie de sustancias que han conservado el grupo metoxilo, se hizo por ir que muestra la presencia del grupo OH y por rmp ya que todos ellos presentan la señal sencilla debida al grupo metoxilo en aproximadamente δ 3.30. Además se observan en rmp las señales correspondientes al H vinílico y a los CH_3 del grupo prenilo así como el H acetálico que sigue conservando aproximadamente su desplazamiento químico y multiplicidad:



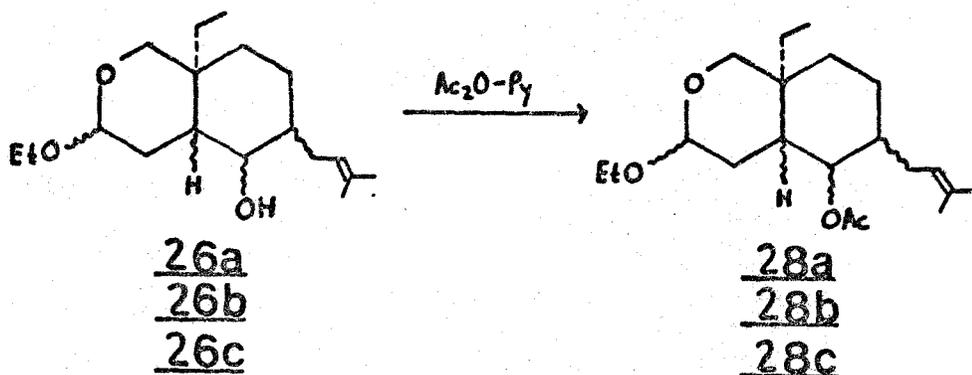
Con los resultados anteriores se puede concluir por lo tanto, que las observaciones iniciales de Spencer y colaboradores¹⁷ sobre la reducción termodinámica

mica de ésteres vinílicos sencillos, sí es extrapolable a casos funcionalmente más complejos como el éster vinílico 4 quedando por demostrar la estereoquímica resultante de los productos.

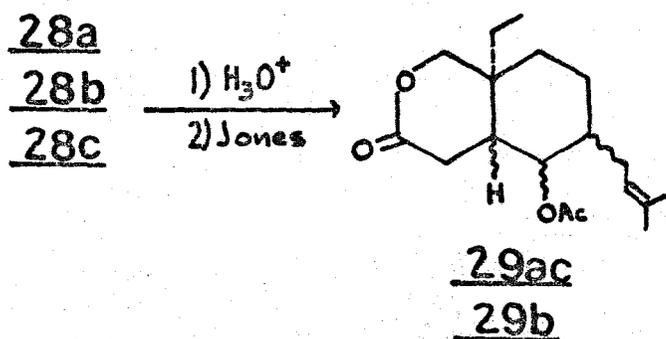
Para este fin cada isómero 26 se trató de transformar en el compuesto 19 descrito por Grieco y colaboradores como muestra el esquema siguiente:



La acetilación de cada isómero en condiciones usuales (Ac_2O , piridina) procedió sin incidente para dar los correspondientes acetatos caracterizados por la desaparición del grupo OH en ir y la aparición ahora de la banda $\text{C}=\text{O}$ de acetato en 1730. En sus espectros de rmp además de la aparición del singulete en 2.03 debido al grupo CH_3CO_2 se observa el corrimiento típico a campo más bajo del CH que sostiene el grupo acetato hasta 4.86.

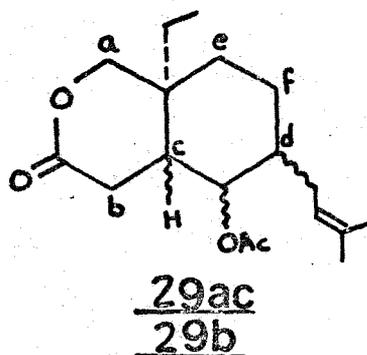


La hidrólisis ácida del grupo acetálico (H_2SO_4 acuoso al 5%, THF a reflujo) de cada uno de los acetatos 28 y oxidación con reactivo de Jones de los hemiacetales resultantes produjo las δ -valerolactonas correspondientes:



El punto más importante de esta última transformación es que los acetatos 28a y 28c produjeron la misma δ -valerolactona 29ac, lo que confirmó nuestra sospecha original que ambos compuestos (y por lo tanto sus precursores 4a, 4c

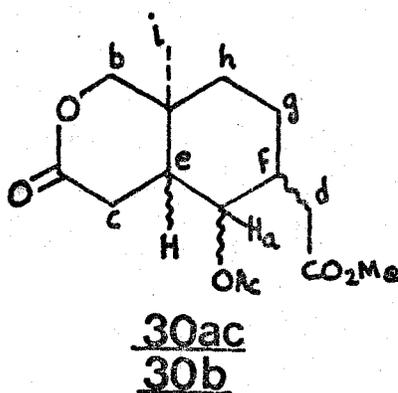
y 26a, 26c) difieren tan solo en la estereoquímica del grupo etoxilo. Por lo tanto en este punto los 3 isómeros iniciales obtenidos durante la ciclización se convirtieron en 2 lactonas isoméricas que designaremos como 29ac y 29b y que por las asignaciones originales discutidas con anterioridad deberían ser las lactonas con la fusión de anillos cis y trans respectivamente.



La lactona 29ac muestra en rmp en 5.1 un triplete asignado al pro tón vinílico, en 4.86 una señal doble de dobles (parcialmente sobrepuesta con el triplete en 5.1) con $J = 10$ y 4.5 Hz producida por el metino base de acetato, un sistema AB en 4.09 con $J = 12$ Hz producido por el metileno a, en 2.5 un multiplete causado por el metileno b, en 2.04 un singulete asignado al metilo del acetato, 2 singuletes en 1.72 y 1.6 para los metilos vinílicos y en 0.86 un triplete causado por el metilo del grupo etilo. Las señales producidas por los me tilenos ciclohexánicos (e, f), metileno g y metinos c, d se encuentran en la zo na del espectro comprendida entre 2 y 1.2.

El espectro de rmp de 29b muestra en 5.08 un triplete producido por el hidrógeno vinflico, en 4.7 señal ancha por el metino base de acetato, en 4.04 sistema AB con $J = 12$ Hz para el metileno a, en 2.54 un multiplete para el metileno b, además de las señales causadas por los metilos vinflicos, grupo etilo, metilenos ciclohexánicos (e, f) y metinos c, d que son muy similares a las que presenta 29ac.

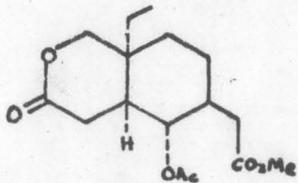
El siguiente y último paso propuesto para lograr la correlación con el compuesto 19 de Grieco consistió en la ruptura oxidativa del doble enlace del grupo prenilo para generar la cadena de ácido acético en la posición 7. Dicha ruptura la efectuamos sobre los dos compuestos 29ac y 29b usando las condiciones de oxidación de Von Rudloff-Lemieux²¹ (periyodato de sodio y una cantidad catalítica de KMnO_4 en acetona- H_2O a reflujo por 4 hs.). El producto ácido crudo se esterificó con diazometano y el éster resultante se purificó por cromatografía de columna ordinaria usando CHCl_3 -AcOEt 4:1. Los rendimientos de éster 30ac y 30b fueron 66% y 82%, respectivamente.



Desafortunadamente, como se puede ver en las figs. 1, 2 y 3 que corresponden al espectro de rmp a 250 MHz del intermediario de Grieco y los espectros de rmp a 220 MHz* de las lactonas 30ac y 30b obtenidas por nosotros, los compuestos son diferentes.

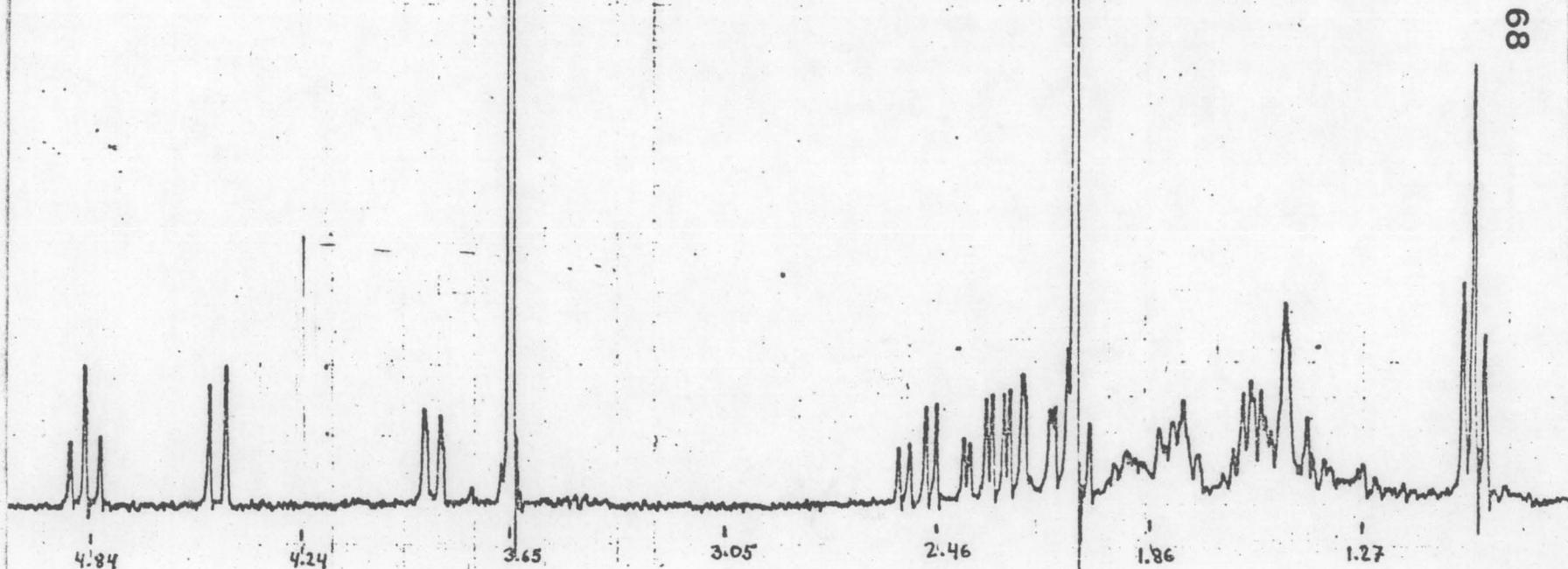
El espectro de rmp de nuestro producto final 30ac (fig. 2) mostró las siguientes señales: en 4.8 una señal doble de doble con $J = 11$ y 4.5 Hz asignada al hidrógeno del metino base de acetato (H_a), en 3.94 un singlete que integra para 2 hidrógenos asignado al metileno b vecino al oxígeno de lactona, en 3.60 singlete producido por el éster metílico, en 2.6-2.2 multiplete causado - por los metilenos c, d, en 2.0 singlete producido por el metilo de acetato, en

* Se agradece al Profesor Paul A. Grieco de la Universidad de Indiana, EUA, la determinación de estos espectros y el envío de copias de los espectros de ir y rmp del intermediario 19.



19

Figura 1



MR FACILITY FOR BIOMEDICAL STUDIES

NYU GRANT NR 00292

Date 2/25/75

OPERATOR K Project _____

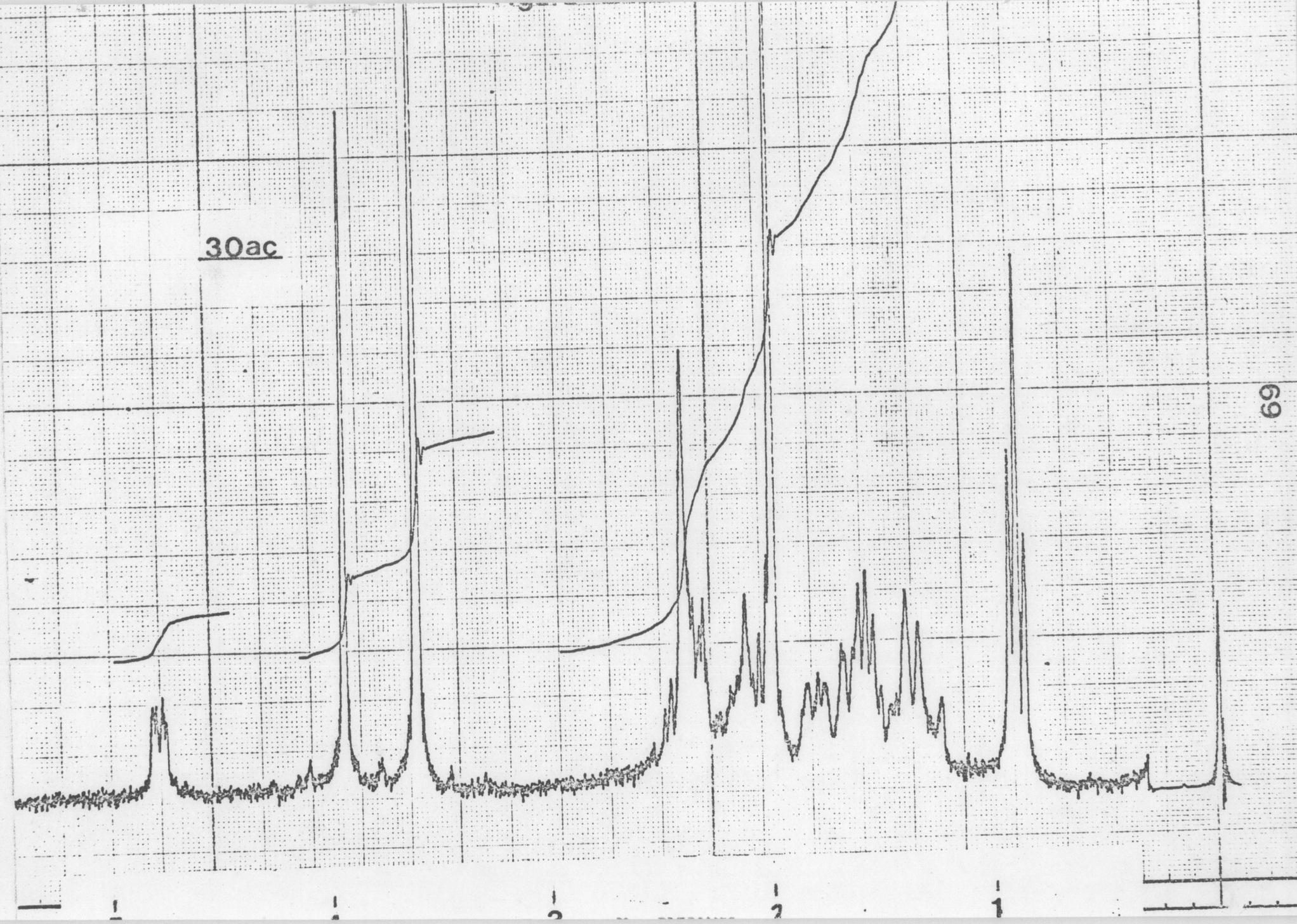
nucleus ¹H Freq. 250
 Lock signal TMS
 Sweep width 1.5K Hz
 Sweep time 250 Secs.

SAMPLE

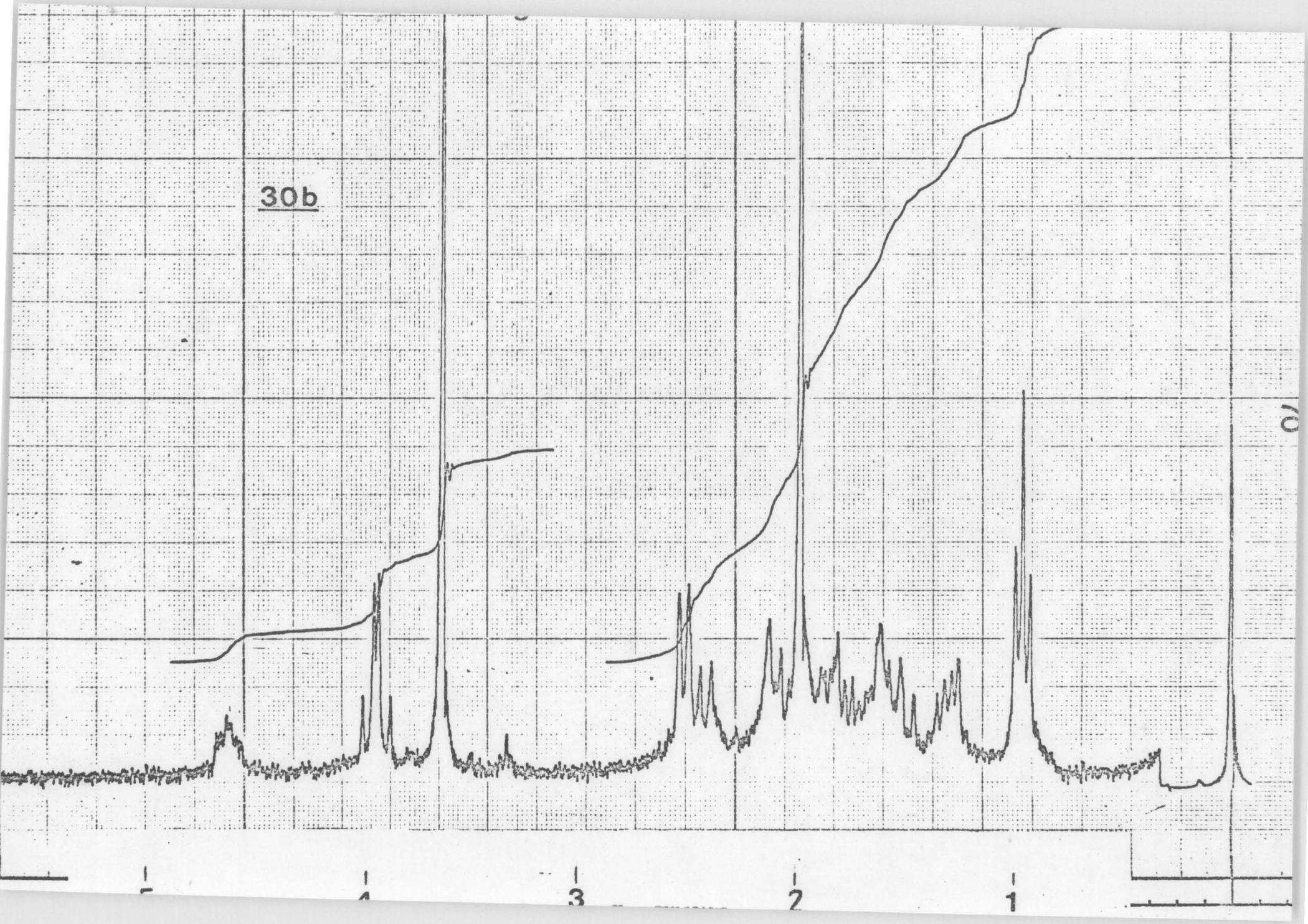
89

30ac

69

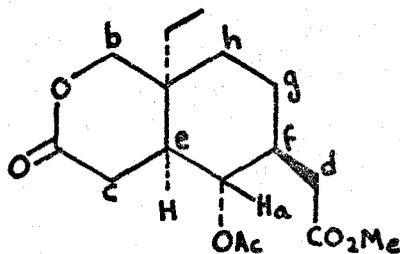


30b



1.8-1.1 multiplete que integra para 8H, producido por los metilenos ciclohexánicos (g, h), metileno del grupo etilo (i), metino de la fusión (e) y metino f y en 0.90 un triplete causado por el metilo del grupo etilo.

El espectro de mp del intermediario de Grieco 19 (el cual era nuestro objetivo final) se muestra en la figura 1, donde aparecen las siguientes señales: en 4.84 un triplete ($J = 11$ Hz) asignado al hidrógeno del metino base de acetato (H_a), en 4.14 un sistema AB producido por el metileno b vecino al oxígeno de lactona, un singulete en 3.65 asignado al éster metílico, en 2.5-2.0 multiplete originado por los metilenos c, d, en 2.0 singulete causado por el metilo de acetato, además de las señales producidas por los metilenos g, h, c los metinos e, f y el metilo del grupo etilo.

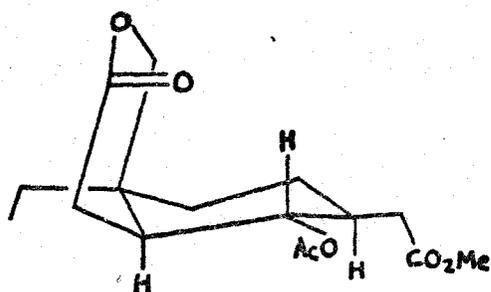


19

De la comparación de ambos espectros resulta claro que, aunque funcional y estructuralmente son iguales, el compuesto 30ac obtenido por nosotros es estereoisómero del intermediario de Grieco 19.

f) Asignaciones estructurales y epílogo.

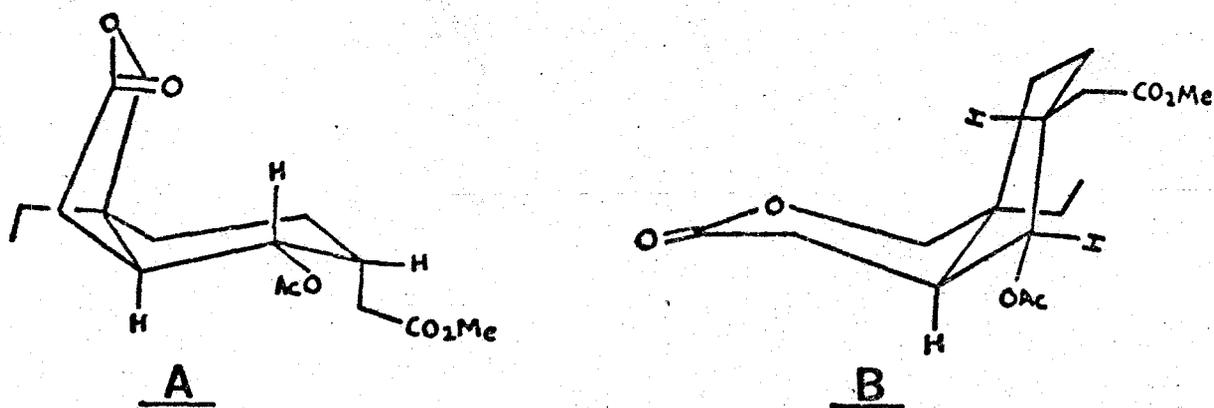
La conformación del producto de Grieco 19, que explica las señales observadas por rmp (que, además, es la conformación que tiene el producto natural vernolepina) es la siguiente:

19

en la cual 5 sustituyentes son ecuatoriales y sólo 3 son axiales por lo que dicha conformación es la preferida por este compuesto. Por lo tanto el hidrógeno axial del metino base de acetato origina una señal triple con constantes de acoplamiento ax-ax, debido a su interacción con los 2 hidrógenos axiales vecinos. Además se observa claramente un sistema AB para el CH₂ cierre de la lactona ocasionado por la no equivalencia de esos hidrógenos.

En cambio las señales de rmp para nuestro compuesto 30ac indican claramente que, aunque el hidrógeno del metino base de acetato (Ha), es axial, este tiene un acoplamiento ax-ax ($J = 11$ Hz) y un acoplamiento ax-ec ($J = 4.5$ Hz). Los estereoisómeros con fusión de anillos cis que cum-

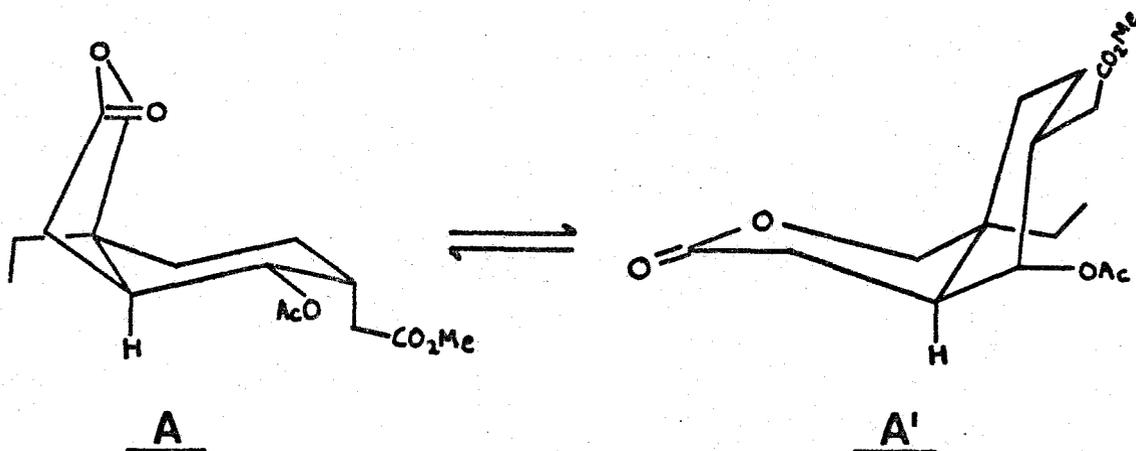
plen esta condición son:



Puesto que los antecedentes mecanísticos de la reducción de enonas con metales alcalinos en NH₃ líquido, indican que se debe esperar en nuestro caso productos de reducción dejando los sustituyentes ecuatoriales, nosotros pensamos que la estructura más probable para la lactona 30ac es la representada por B. Además de este argumento mecanístico hay que tener en cuenta que los datos espectroscópicos así como el análisis conformacional de A y B apoyan esta asignación.

Así por ejemplo si el compuesto obtenido por nosotros tuviera la estructura A es altamente probable que por analogía con el compuesto de Grieco el CH₂ cierre de la lactona mostrara en rmp un sistema AB del mismo tipo, lo cual no se observa (compárense figs. 1 y 2). Por otro lado, como la estructura A posee un total de 4 sustituyentes axiales y 4 ecuatoriales es muy probable que

no sea conformacionalmente homogénea sino que en solución se presente como una mezcla de 2 conformaciones:

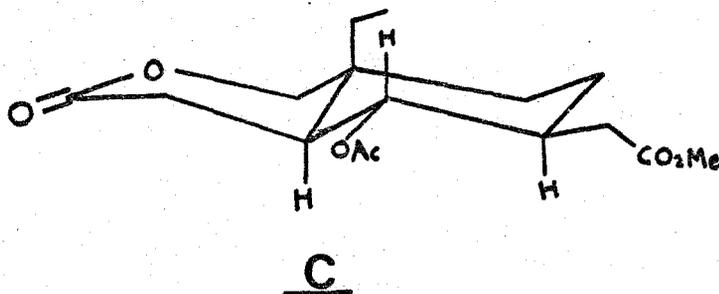


No sería fácil explicar por qué si es una mezcla de conformaciones el H base del acetato se presenta en rmp como un solo confórmero y no como una señal promedio de ambas.

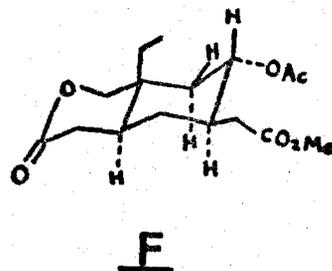
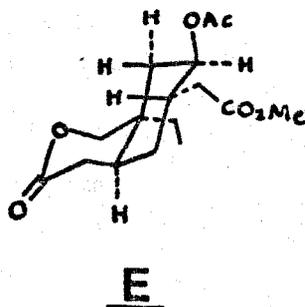
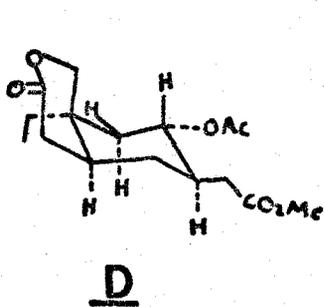
Por el contrario, el análisis conformacional del estereoisómero B nos muestra que 5 de los sustituyentes son ecuatoriales y 3 axiales, por lo que un equilibrio conformacional (que invertiría el número de sustituyentes axiales y ecuatoriales) no sería favorable. Al ser conformacionalmente homogéneo B, la señal en rmp para el H base del acetato queda totalmente de acuerdo con lo observado para la lactona 30ac.

Por lo tanto, desde el punto de vista mecanístico, conformacional y espectroscópico todo nos hace pensar que la estructura de nuestra lactona 30ac queda representada por la fórmula B.

Con respecto a la lactona isomérica 30b, de acuerdo con nuestra asignación original en el producto de ciclización (véase pág. 58) pensamos que sería la lactona trans fusionada C:



Sin embargo, éste compuesto debería presentar la señal en rmp para el H base del acetato como un triplete con $J = 10$ Hz debido a las 2 interacciones axial-axial con los hidrógenos vecinos. Por el contrario lo que se observa para ese hidrógeno es una señal triple ($J = 10$ Hz) dobleteada ($J = 4$ Hz) indicando la interacción de un hidrógeno axial con 2 hidrógenos axiales y uno ecuatorial. De acuerdo con las reacciones por las que se llegó a este compuesto las únicas posibilidades que se ajustan a ese dato son:

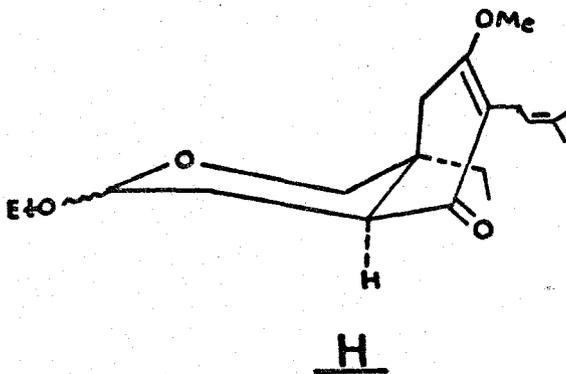
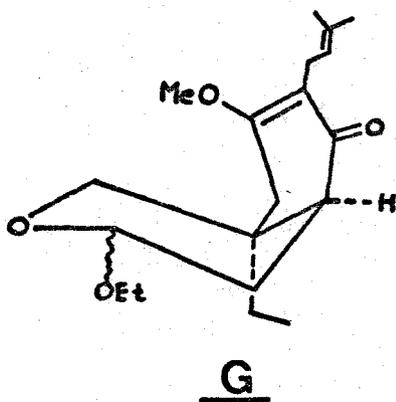


esto es, productos resultado de una δ -alquilación del bromuro 24.

De los 3 compuestos anteriores, el trans fusionado F nos pareció el menos probable ya que como se mencionó con anterioridad (pág. 56) este tipo de ciclizaciones tiende a dar siempre productos con la fusión cis de anillos y la posibilidad de una equilibración cis-trans (originalmente considerada) ya no resulta totalmente válida. La elección entre los 2 compuestos cis fusionados resultó más difícil ya que espectroscópicamente no es posible predecir diferencias sustanciales entre ellos. Sin embargo, el análisis conformacional hecho sobre los productos de ciclización 4a y 4c (ver enseguida) para explicar el por qué dieron lugar a una lactona (30ac) diferente a la de Grieco (19), nos permite sugerir como estructura más probable para la lactona 30b la indicada por E.

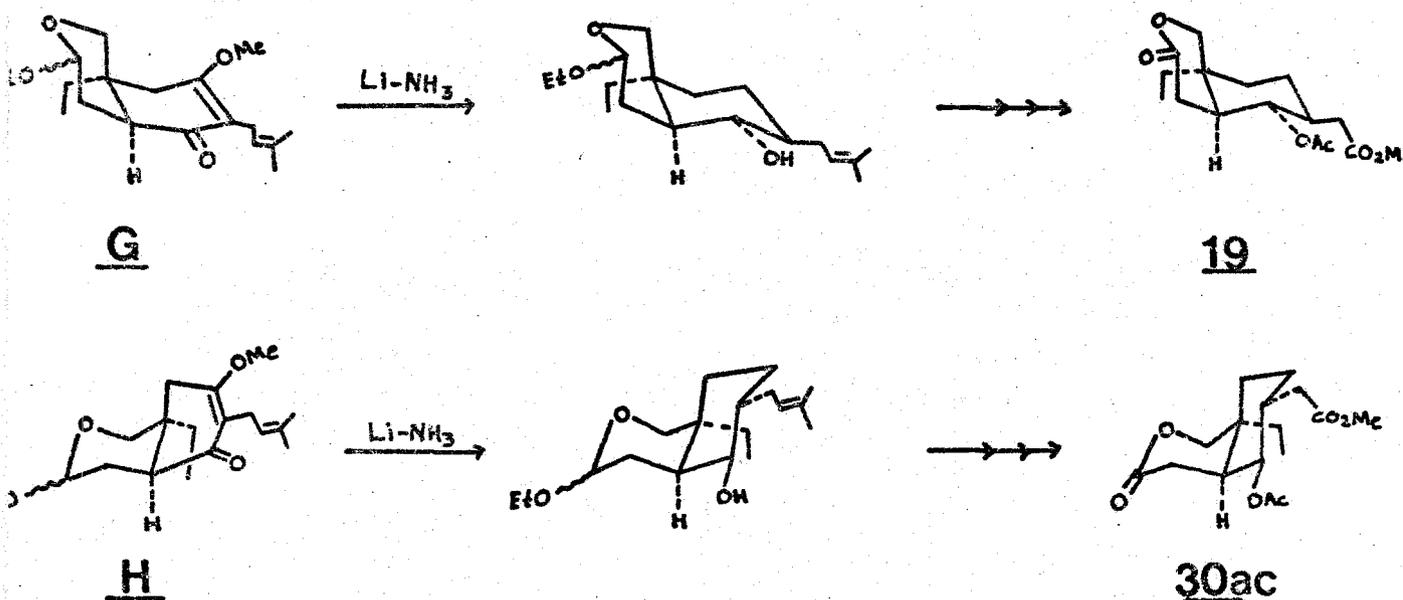
Las posibilidades conformacionales para los ésteres vinílicos 4a y 4c

son:



Puesto que se practicaron las mismas reacciones sobre cada compuesto

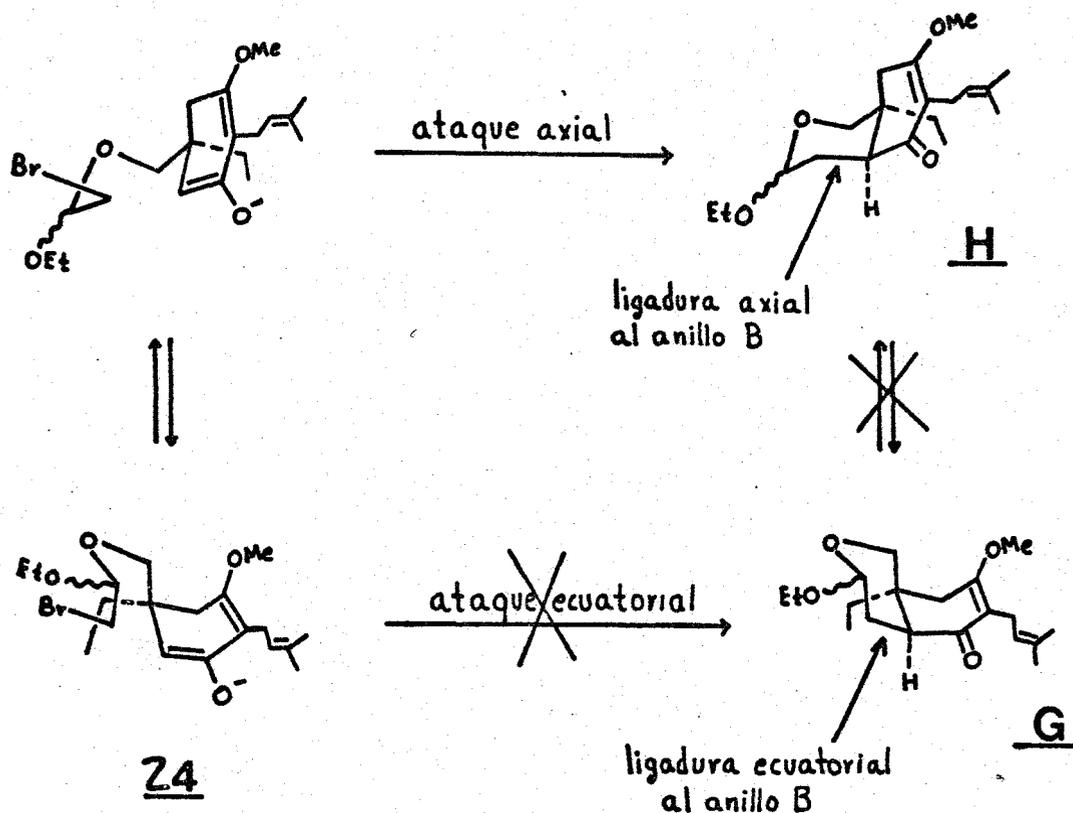
4a y 4c y además sabemos que los 2 dieron lugar a la misma lactona (30ac) eso quiere decir que ambos pertenecen a la misma serie conformacional. En base a lo reportado por otros autores y confirmado ahora por nosotros, la reducción de estos ésteres vinílicos con un metal alcalino en NH_3 líq. produce el ciclohexanol corespondiente con todos los sustituyentes ecuatoriales, por lo tanto la reducción de cada una de las conformaciones anteriores produce compuestos diferentes:



obteniéndose al final de la secuencia el compuesto de Grieco 19 a partir del confórmero G y la lactona obtenida por nosotros a partir del confórmero H. La conformación de los ésteres vinílicos 4a y 4c es por lo tanto la indicada por H, en donde es importante notar la ausencia de equilibrio conformacional en ella, pues si así fuera, durante el paso de reducción se hubiera obtenido una mezcla

de los 2 productos y no uno sencillo como se obtuvo.

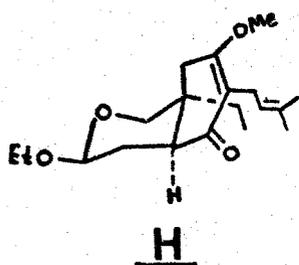
La obtención exclusiva del conformero H durante el paso de ciclización se puede racionalizar como debida al ataque axial estereoelectrónicamente favorecido del enolato sobre el grupo CH_2Br :



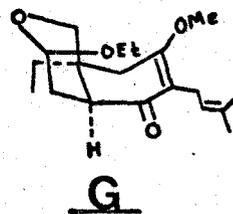
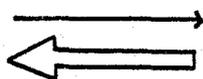
De más difícil explicación es por qué la ausencia de equilibrio conformacional ya que si se hiciera un balance entre el número de sustituyentes axiales y ecuatoriales las 2 conformaciones parecerían igualmente estables (3 sustituyentes axiales y 3 ecuatoriales para cada conformación). Una posibilidad es

que debido a que el anillo B posee 3 carbonos sp^2 resulta más plano que el anillo A (que posee sólo átomos con hibridaciones sp^3), lo que hace que sea éste último el que controla la estabilidad conformacional. Siendo así, se nota que en la conformación H 2 de los sustituyentes del anillo A son ecuatoriales y uno axial, mientras que en la otra conformación G es precisamente la situación opuesta. En consecuencia la molécula se mantiene sólo en la conformación estable, esto es, la H.

Nótese que en la discusión anterior no se tomó en cuenta al grupo OEt ya que sea axial ó ecuatorial su contribución debe ser a favor de la conformación H. En efecto, si ocupa una posición ecuatorial, hará más estable a la conformación H por razones estéricas (3 sustituyentes ecuatoriales y uno axial):



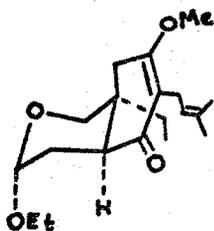
3 sustituyentes ecuatoriales
1 sustituyente axial



1 sustituyente ecuatorial
3 sustituyentes axiales

Por otro lado si ocupa una posición axial, en la conformación H, - aunque se hacen iguales el número de sustituyentes axiales y ecuatoriales (lo

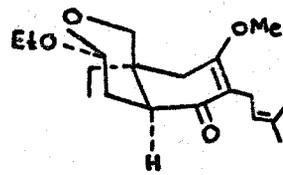
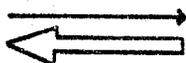
que haría pensar en un equilibrio conformacional), hay que notar que la conformación H sería la preferida por razones eléctricas (efecto anomérico del -substituyente OEt):



H

2 substituyentes ecuatoriales
2 substituyentes axiales

Con efecto anomérico estabilizador



G

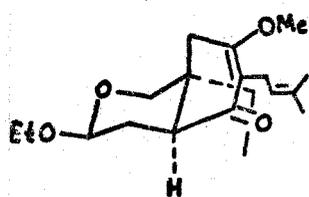
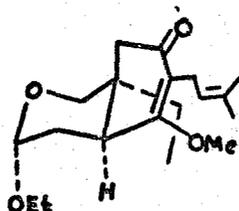
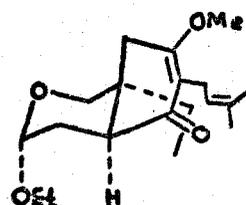
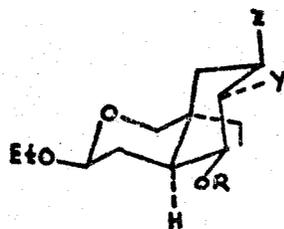
2 substituyentes axiales
2 substituyentes ecuatoriales

Sin efecto anomérico estabilizador

Haciendo un análisis como el anterior para el caso del producto de alquilación en δ 4b, llegamos a la conclusión que la estereoestructura más probable para la lactona derivada de él debe ser E (pág. 75). Como hasta donde sabemos no se han descrito productos de alquilación en δ en ésteres vinílicos, la justificación en este caso podría ser el uso involuntario de condiciones diferentes a las usadas previamente (por ej. deficiencia de base que diera lugar a la formación del enolato termodinámicamente necesario para observar alquilación en δ) o que los productos de alquilación en α inicialmente formados actúen como fuente protónica equilibrando el enolato cinético que todavía no se haya alquilado, al enolato termodinámico. De cualquier forma, sea cual fuera la razón, no tene

mos explicación de por qué sólo se obtuvo un isómero alquilado en 8.

Después de toda la discusión anterior y hechas las correcciones apropiadas resulta conveniente indicar las estereoestructuras que proponemos para los diferentes intermediarios desde el paso de ciclización:

4a4b4c27a26a28a

R = H

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = H

R = H

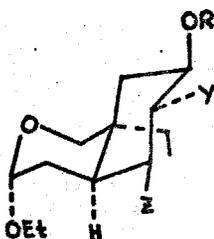
Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = OCH_3

R = Ac

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = H

26b

R = H

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = H

27b

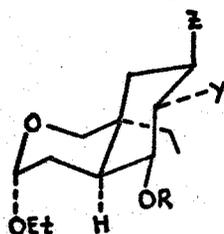
R = H

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Z = OCH_3 28b

R = Ac

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = H

26c

R = H

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = H

27c

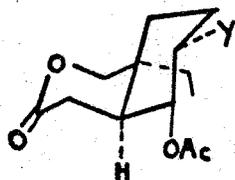
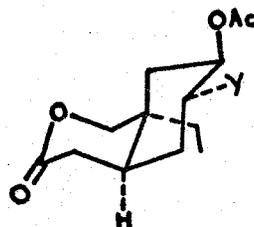
R = H

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Z = OCH_3 28c

R = Ac

Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Z = H

29ac : Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 30ac : Y = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 29b : Y = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 30b : Y = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

En conclusión se puede decir que, si bien no se pudo obtener el intermediario reportado por Grieco y colaboradores, sí se cumplió con el objetivo inicial que nos habíamos trazado de demostrar la viabilidad de la reducción de ésteres vinílicos para generar los centros asimétricos del anillo B de la vernolepina. Sin embargo, debido a la obtención del conformero incorrecto durante la ciclización, nuestro esquema sintético original no podrá usarse como tal para sintetizar la vernolepina, teniendo que modificarse en caso de insistir en la síntesis de este producto natural.

PARTE EXPERIMENTAL.-

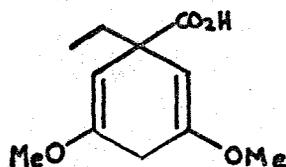
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros* de ir se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 599 B en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, usando aire como referencia, las frecuencias están especificadas en cm^{-1} . Los espectros de rmp se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390-90 MHz utilizando TMS como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón utilizando el parámetro δ . La separación y purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa fina preparativa utilizando sílica gel Merck GF₂₅₄. Para la cromatografía en columna ordinaria se empleó sílica gel Merck 60 (70-230 mallas) y para la cromatografía en columna "relámpago" se usó sílica gel Merck 60 (230-400 mallas). La cromatografía de gases se llevó a cabo en un aparato Perkin Elmer 3920 con detector de ionización. El término "se trabajó de la forma usual" implica extraer con un disolvente orgánico, lavar con solución saturada de NaCl, secar con sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar el disolvente orgánico.

* Se agradece a las siguientes personas su valiosa ayuda en el desarrollo de este trabajo, al realizar las determinaciones espectroscópicas y de cromatografía de gases:

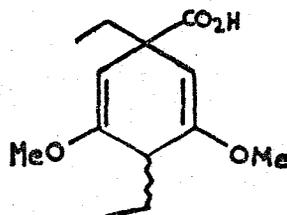
- Q. Alejandrina Acosta H. (rmp)
- Q. Graciela Chávez B. (ir)
- P-Q.F.B. Silvia Mendoza A. (ir)
- Q. Marisela Gutiérrez F. (ir)
- Q. Patricia Elizalde (Crom. de gases).

Acido 1-etil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benzoico (6a) y

Acido 1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benzoico (3a)



6a



sin - anti

3a

RESULTADOS DE LA TABLA I:

Los resultados de la tabla I se obtuvieron según la siguiente técnica (Método A):

En un matraz bola de 500 ml. con agitador magnético, se pusieron 2 g. (0.0109 moles) de ácido 3,5-dimetoxi-benzoico; se adicionaron 250 ml. de amoníaco líquido (secado previamente sobre Na por no menos de 2 hrs. y luego destilado) y se añadió, en pequeñas porciones, la cantidad necesaria de metal limpio (sodio o litio) manteniendo la solución en agitación. Después de 15 minutos se agregaron, gota a gota, 9.58 g. (0.0878 moles) de bromuro de etilo y se dejó evaporar el NH_3 durante la noche. El residuo blanco se disolvió con 50 ml. de agua, se lavó con éter (3 porciones de 10 ml.) y se desechó la capa etérea.

La fase acuosa se cubrió con éter en un embudo de separación y se

aciduló cuidadosamente, añadiendo en pequeñas porciones HCl al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición. El extracto etéreo se trabajó de la forma usual, obteniéndose el producto crudo como una masa blanca cristalina, en rendimientos consistentes superiores al 80%.

Una alícuota del crudo anterior se esterificó cuantitativamente en éter con diazometano y los ésteres metílicos así obtenidos se analizaron por rmp y cromatografía de gases como se indicó en la parte teórica.

Los datos espectroscópicos de los compuestos 6a y 3a se dan a continuación (como sus ésteres metílicos):

Producto monoalquilado (6a).- rmp (CCl_4): 4.55 (s, 2H vinílicos), 3.60 y 3.57 (s, CO_2CH_3 y 2OCH_3 respectivamente), 2.64 (s, 2H, metileno doblemente alílico), 1.64 (c, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 0.75 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H).

Producto dialquilado (3a).- rmp (CCl_4): 4.7 y 4.55 (2s, 2H vinílicos), 3.60 y 3.56 (s, CO_2CH_3 y 2OCH_3 respectivamente), 2.78 (m, -1H), 1.63 (m, 4H), 0.68 (m, 6H).

RESULTADOS DE LA TABLA II:

El procedimiento seguido fué (Método B):

En un matraz bola de 500 ml. con agitador magnético se pusieron 2 g.

(0.0109 moles) de ácido 3,5-dimetoxi-benzoico; se adicionaron 250 ml. de amoníaco líquido (secado previamente sobre Na por no menos de 2 hrs. y luego destilado) y se añadieron 0.55 g. de Na (0.0239 moles 2.2 eqs.) adquiriendo la solución una coloración azul intensa (característica de las soluciones de sodio en amoníaco líquido).

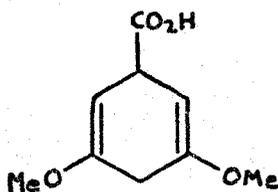
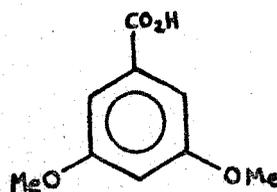
Se adicionó una pequeña cantidad de nitrato férrico pasando la solución, al cabo de unos minutos, del color azul intenso a rojo oscuro y se agregó la cantidad necesaria de Na en pequeñas porciones, según fuera desapareciendo el color azul. Se realizaron 2 reacciones utilizando 1.2 y 2.2 equivalentes de Na (0.302 y 0.55 g.) para la generación de 1.2 y 2.2 eqs. de sodamida, respectivamente. Finalmente se agregaron gota a gota, 4.8 g. (0.0439 moles) de bromuro de etilo y se dejó evaporar el NH_3 durante la noche. El trabajo de la reacción y el análisis de los productos se efectuó como ya se indicó para los experimentos de la tabla I. Los rendimientos fueron superiores al 80% y los resultados del análisis se muestran en la tabla II.

RESULTADOS DE LA TABLA III:

El procedimiento usado fué el siguiente (Método C):

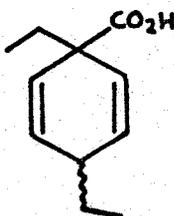
A 2 g. (0.0108 moles) del ácido 7a (obtenido a través de la reducción de Birch del ácido 3,5-dimetoxi-benzoico), disueltos en 250 ml. de amoníaco líquido (secado previamente sobre sodio y destilado), se adicionó una cantidad

catalítica de nitrato férrico. Se agregó la cantidad necesaria de sodio metálico, en pequeñas porciones según fuera desapareciendo el color azul inicial, obteniéndose al final de la adición una solución color rojo vino a la cual se adicionó bromuro de etilo en exceso (9.58 g., 0.087 moles). Se realizaron 2 experimentos usando 5.2 y 3.2 equivalentes de sodio (1.3 y 0.8 g. respectivamente) para generar 5.2 y 3.2 equivalentes de sodamida. Se trabajó la reacción y se analizaron los productos en la forma ya mencionada antes (Métodos A y B) obteniéndose los resultados de la tabla III.

Acido 3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benzoico (7a) yAcido 3,5-dimetoxi-benzoico7a

Esta mezcla se obtuvo en una relación de aproximadamente 1:1 cuando se siguió el procedimiento general por el método A pero usando 1.2 equivalentes de Na. Las cantidades empleadas fueron 2 gs. (0.0109 moles) de ác. 3,5-dimetoxi-benzoico, 0.3 g. de sodio (0.013 moles) y 4.8 gs. de bromuro de etilo (0.04 moles). La mezcla de reacción se trabajó y analizó como en los casos anteriores. Este experimento se realizó en 2 ocasiones obteniéndose el mismo resultado. Para el análisis, una alícuota del crudo se esterificó cuantitativamente con diazometano.

Compuesto 7a. - rmp (CCl₄): 4.64 (m, 2H vinílicos), 3.60 y - 3.54 (s, CO₂CH₃ y 2 OCH₃ respectivamente), 2.65 (d, ancho, 2H, metileno doblemente alílico).

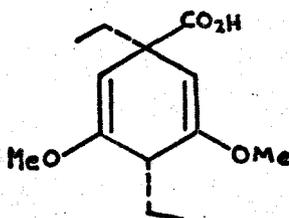
Acido 1,4-dietil-1,4-dihidro-benzoico (13)13

Para la preparación de este compuesto se siguió el procedimiento general según el método A empleando 8.2 equivalentes de sodio. Se usaron 2 g. de ácido benzoico (0.0163 moles), 3.1 g. de Na (0.134 moles) y 14.2 g. de bromuro de etilo (0.13 moles) como agente alquilante. Se obtuvieron 2.3 g. de 13 (79%). Para el análisis, una alícuota se esterificó cuantitativamente con dizometano.

ir: 1740 cm^{-1} .

rmp (CCl_4): 5.67 (s, 4H vinílicos), 3.6 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, metino doblemente alílico), 2.8-1.2 (m, 4H), 1.0-0.6 (m, 6H).

Acido cis-1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benzoico (3a)



3a

Método con n-butil-litio (nBuLi).-

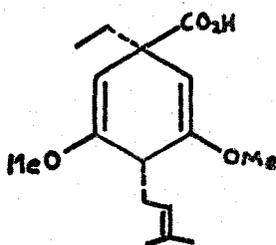
En un matraz de 3 bocas de 50 ml. con tubo de entrada para nitrógeno, séptum y agitador magnético, se colocó 1 g. de 6a (0.0047 moles) y se agregaron 10 ml. de THF seco. Se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco-acetona y se adicionaron 9 ml. de nBuLi/hexano (75 mg./ml.). A la suspensión amarilla del dianión 12 así formada se le agregó, 1/2 hora después, 3.7 g. de bromuro de etilo y se dejó con agitación 1 hr. dejando subir la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. Se agregó agua y se evaporó el THF; la fase acuosa se lavó con 2 fracciones de 10 ml. de éter, desechándose la capa etérea. La fase acuosa se cubrió con éter en un embudo de separación y se aciduló cuidadosamente añadiendo en pequeñas porciones HCl al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición.

El extracto etéreo se trabajó de la manera usual, obteniéndose 1.05 g. (80%) de producto como una masa blanca. Para el análisis, una alícuota del crudo se esterificó cuantitativamente con diazometano. El análisis por ccf se rea

lizó utilizando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt 5.8:0.2 eluyendo 5 veces la placa.

mp (CCl_4); 4.70 (s, 2H vinílicos), 3.60 y 3.57 (s, CO_2CH_3 y 2OCH_3 , respectivamente), 2.80 (t, $J = 5$ Hz, metino doblemente alílico), 1.87-1.47 (m, 4H), 0.9-0.5 (m, 6H).

Acido cis-1-etil-4-prenil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benzoico (5a)

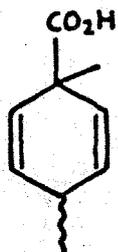


5a

La obtención de este compuesto se realizó por un procedimiento similar al de la preparación de 3a (método con n butil-litio), pero empleando bromuro de prenilo como agente alquilante. A partir de 1 g. de 6a, se obtuvo 1.02 g. del producto dialquilado 5a contaminado con aproximadamente 20% de materia prima (77% rendimiento de 5a). El éster metílico de 5a se obtuvo por esterificación con diazometano del crudo de reacción y cuidadosa separación del éster metílico de la materia prima por cromatografía de columna "relámpago", usando como eluyente una mezcla de AcOEt-hexano 5:95. Es un aceite amarillo pálido.

ir: 1740 cm^{-1} .

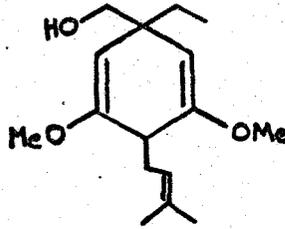
rpm (CCl_4): 4.80 (t ancho, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H vinílico de la cadena), 4.65 (s, 2H vinílicos del anillo), 3.60 y 3.55 (s, CO_2CH_3 y 2OCH_3 , respectivamente), 2.80 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, metino doblemente alílico), 2.40 (m, metileno alílico de la cadena), 1.60 y 1.50 (2s anchos, CH_3 sobre doble ligadura), 0.75 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3 del grupo etilo).

Acido 1,4-dimetil-1,4-dihidro-benzoico (14)14

Se siguieron las indicaciones del método A sobre 2 g. de ácido p-toluico (0.0147 moles) empleando 2.2 equivalentes de sodio (0.743 g.; 0.032 moles) y 12.4 g. de yoduro de metilo como agente alquilante. Después de trabajar la reacción se obtuvo 1.32 g. de producto crudo (60%). Para el análisis, una alícuota del crudo se esterificó con diazometano.

ir: 1740 cm^{-1} .

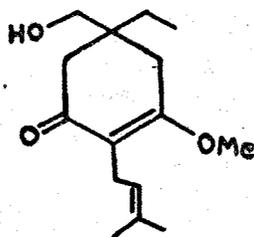
rmp (CCl_4): 5.75 (s, 4H vinílicos), 3.65 (s, CO_2CH_3), 2.60 (c, $J = 6 \text{ Hz}$, metino doblemente alílico), 1.35 (s, CH_3 vecino al éster metílico), 1.05 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, CH_3 secundario).

1-hidroximetil-1-etil-4-prenil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidro-benceno (21)21

486 mg, de LiAlH_4 se suspendieron en 35 ml. de THF anhidro (secado de LiAlH_4), se enfrió en un baño de hielo y con agitación se agregó lentamente una solución de 2.9 g. del éster 5b en 20 ml. de THF seco. Se dejó la mezcla de reacción con calentamiento suave y agitación constante durante la noche. Se enfrió y se trabajó la reacción agregando sucesivamente: 0.5 ml. de agua, 0.5 ml. de NaOH al 15% y 1.5 ml. de agua. Se filtró y el precipitado se lavó con un poco de AcOEt. El filtrado se evaporó a sequedad, obteniéndose 2.57 g. (98%) de 21 como un aceite amarillo pálido.

ir: 3420, 1700, 1660.

rmp (CCl_4): 4.87 (t ancho, $J = 8.5$ Hz, 1H vinílico de la cadena), 4.2 (s, 2H vinílicos del anillo), 3.5 (s, 6H, 2OCH_3), 3.14 (s, 2H, CH_2OH) 2.86 (t, $J = 4.5$ Hz, CH doblemente alílico), 2.5-2.3 (dd, $J = 8.5$ y 4.5 Hz, 2H, metileno alílico de la cadena), 1.56 y 1.50 (2s, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.44 (s, 1H, desaparece con D_2O , OH), 1.3 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

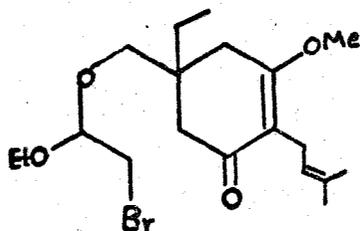
5-etil-5-hidroxi-3-metoxi-2-prenil-ciclohexén-2-ona (23)23

5.54 g. de alcohol 21 se mezclaron con 29 ml. de H_2SO_4 acuoso al 5% y 50 ml. de metanol y se dejaron con agitación a t.a. por 2 días. Se eva poró el disolvente orgánico y se adicionó solución saturada de $NaHCO_3$. Se ex trajo con éter y se lavó con mas solución saturada de $NaHCO_3$. Toda la fase acuosa se reunió, se aciduló con HCl al 10% y se extrajo con éter. Se juntaron las cepas etéreas, se secó y se evaporó el disolvente, se adicionó una solución etérea de diazometano hasta completa desaparición de materia prima. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna "relámpago" usando hexano-AcOEt 2:1.5 obteniéndose 3.7 g. (70%) de 23 como un aceite amarillo espeso.

ir: 3430, 1630.

rmp ($CDCl_3$): 5.0 (t, $J = 8$ Hz, 1H vinílico de la cadena), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (s, 2H, CH_2OH), 2.9 (d, $J = 8$ Hz, 2H, metileno doblemente alílico de la cadena), 2.5 (AB, $J = 17.5$ Hz, 2H, metileno ciclohexánico), 2.24 (d, 2H metileno ciclohexánico), 1.68 y 1.63 (2s, metilos sobre doble ligadura), 1.5 - (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Eter α -etoxi- β -bromoetilico de la 5-etil-5-hidroximetil-3-metoxi-2-prenil-ciclohexen-2-ona (24)



24

A 2.76 g. del alcohol 23, disuelto en 10 ml. de benceno, se añadieron 3.3 g. de éter β -bromo vinil etílico y 9 gotas de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ y se mantuvo la mezcla de reacción con agitación. Se siguió el curso de la reacción por ccfa usando hexano-AcOEt 3.5:1.5, 3 eluciones. Una vez que la reacción fué completa se adicionó un poco de K_2CO_3 sólido y se dejó 1 hr. agitando; se filtró, evaporó el disolvente y se purificó el producto crudo por cromatografía de columna "relámpago" usando como eluyente hexano-AcOEt 3:1, obteniéndose 3.4 g. de producto puro 24 (77% de rendimiento).

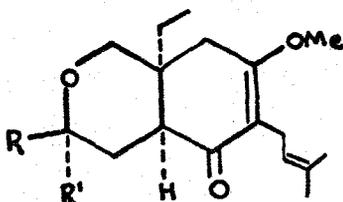
ir: 1665, 1635 cm^{-1} .

rmp (CCl_4): 4.9 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H vinílico de la cadena), 4.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, metino acetálico), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.14 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-O}$), - 3.24 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_2Br), 2.8 (d, $J = 7.5$ Hz, metileno doblemente alfi-

co de la cadena), 2.5 (AB, 2H, metileno ciclohexánico) 2.24 (s ancho, 2H, metileno ciclohexánico), 1.6 (2s sobrepuestos, 6H metilos sobre doble ligadura), 1.5 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

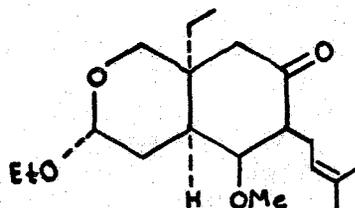
2-prenil-3-metoxi-6-oxa-7-etoxi-10-etil- Δ^{2-3} -cis decalona (4a, 4c) y

3-prenil-4-metoxi-6-etoxi-7-oxa-9-etil- Δ^{3-4} -cis decal-2-ona (4b)



4a : R = OEt, R' = H

4c : R = H, R' = OEt



4b

En un matraz de 3 bocas de 100 ml. con tubo de entrada para nitrógeno, septum y trampa de CaCl_2 se pusieron 10 ml. de THF seco y 0.8 ml. de nBuli/hexano (solución al 15%). Se enfrió con hielo seco y se agregaron 0.25 g. de diisopropilamina, se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona y se agregaron 0.5 g. del compuesto bromado 24, disuelto en 10 ml. de THF y 0.22 g. de HMFA. Se dejó a -78°C por 1 hr. y se dejó llegar a t.a., dejándose por la noche con agitación. Se agregó agua, se dejó reposar 1/2 hr., se evaporó en frío el THF y se trabajó de la forma usual (éter). El producto crudo se purificó por cromatografía "relámpago" usando como eluyente hexano 3-AcOEt 1, obteniéndose 0.381 g. de mezcla de compuestos con polaridad muy semejante. La separación de esta mezcla se hizo por repetidas cromatografías en placa preparativa usando mezclas de hexano 4.5-AcOEt 1 como eluyentes y eluyendo en repetidas ocasiones. Se recuperó 0.064 g. de materia prima y se obtuvo 0.25 g. de los isómeros a, b, c en

proporción 40:22:38, respectivamente.

4a. -

rmp (CCl₄): 4.9 (t, 1H vinílico), 4.25 (dd, J = 9 y 2.5 Hz, 1H, metino acetálico), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 3.7-2 (m, 9H, metilenos vecinos a oxígeno, metileno doblemente alílico, metileno alílico ciclohexánico y metino en fusión de anillos), 1.64 (s ancho, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.8-1.1 (m, 4H, metileno anular y metileno del grupo etilo) 1.14 (t, 3H, metilo), 0.80 (t, 3H, metilo).

4b. -

rmp (CCl₄); 4.86 (t, 1H vinílico), 4.78 (dd, J = 3 y 1.5 Hz, 1H, metino acetálico), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 3.7-1.94 (m, 9H, metilenos vecinos a oxígeno, metileno doblemente alílico, metileno alílico ciclohexánico y metino en fusión de anillos), 1.64 (s ancho, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.84-1.1 (m, 4H, metileno anular y metileno del grupo etilo), 1.24 (t, 3H, metilo), 0.8 (t, 3H, metilo).

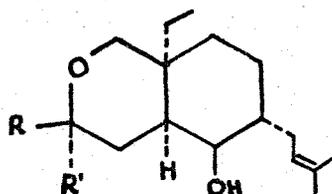
4c. -

rmp (CCl₄): 4.87 (t, 1H vinílico), 4.68 (dd, J = 3 y 1.5 Hz, 1H, metino acetálico), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 3.7-2 (m, 9H, metilenos vecinos a oxígeno, metileno doblemente alílico, metileno alílico ciclohexánico y metino en fusión de anillos), 1.64 (s ancho, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.75-1.1 (m, 4H, metileno anular y metileno del grupo etilo), 1.2 (t, 3H, metilo), 0.8 (t, 3H, metilo).

1-hidroxi-2-prenil-6-oxa-7-etoxi-10-etil-cis decalina (26a, 26c)

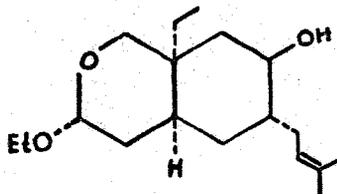
2-hidroxi-3-prenil-6-etoxi-7-oxa-9-etil-cis decalina (26b)

1-metoxi-2-prenil-3-hidroxi-6-oxa-7-etoxi-10-etil-cis decalina (27b)

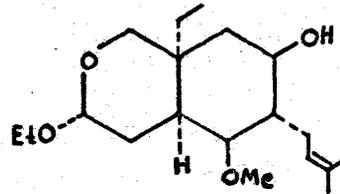


26a: R = OEt, R' = H

26c: R = H, R' = OEt



26b



27b

100 mg. de cada uno de los isómeros a, b, c de 4, se sometieron por separado a las siguientes condiciones de reacción: a una solución de 0.1 g. de 4 en 12 ml. de THF seco y 16 ml. de NH₃ líquido anhidro a -33°C se adicionaron 16 mg. de Li en pequeñas porciones. Una vez que la solución adquirió un color azul oscuro, se esperó 1 minuto y se adicionaron 135 mg. de NH₄Cl. Después de 20 minutos se agregaron 16 mg. más de Li y la solución volvió a ponerse azul; se esperó 1 minuto y se agregó una nueva porción de 135 mg. de NH₄Cl.

Se agregó agua (10 ml.) se evaporó el THF en frío y se trabajo de la forma usual (AcOEt). El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna "relámpago", usando hexano 3-AcOEt 1 como eluyente.

De 4a se obtuvieron 80 mg. de 26a.

De 4b se obtuvieron 30 mg. de 26b + 32 mg. de 27b.

De 4c se obtuvieron 55 mg. de 26c.

Se preparó el acetato de c/u de los isómeros de 26, usando las siguientes cantidades de c/u de ellos: 90 mg. de 26a, 40 mg. de 26b y 30 mg. de 26c. Cada uno de los isómeros se mezcló con 0.5 ml. de anhídrido acético y 0.5 ml. de piridina durante 3 hrs.; se evaporó el exceso de Ac₂O-piridina con la ayuda de vacío, se agregó un poco de hielo y NaHCO₃ en polvo. Se extrajo con éter y se lavó con una solución de HCl frío, después con solución salina y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente, obteniéndose las siguientes cantidades de acetato 28: 94 mg. de 28a; 55 mg. de 28b; 34 mg. de 28c.

28a. -

rmp (CDCl₃): 5.08 (t, 1H vinílico), 4.86 (dd, J = 10.5 y 5 Hz, 1H, metino base de acetato), 4.28 (m 1H, metino acetálico), 4-3.1 (m, 4H metilenos vecinos a oxígeno), 2.03 (s, 3H, metilo de acetato), 1.7 y 1.58 (2s, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.24 y 0.80 (2t, 6H, metilos).

28b. -

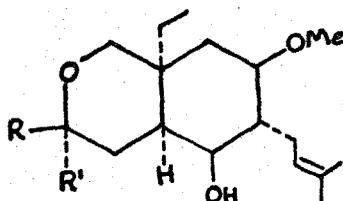
rmp (CDCl₃): 5.08 (t, 1H vinílico), 4.84-4.5 (m, metino base de acetato y metino acetálico), 3.75-3.0 (m, 4H, metilenos vecinos a oxígeno), 2.03 (s, 3H,

metilo de acetato), 1.7 y 1.56 (2s, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.2 y 0.8 (2t, 6H, metilos).

28 c. -

rmp (CDCl₃): 5.24-4.8 (m, 3H, H vinílico, metino base de acetato y metino acetático), 3.76-2.94 (m, 4H, metilenos vecinos a oxígeno), 2.03 (s, 3H, metilo de acetato), 1.7 y 1.56 (2s, 6H, metilos sobre doble ligadura), 1.2 y 0.8 (2t, 6H, metilos).

1-hidroxi-2-prenil-3-metoxi-6-oxa-7-etoxi-10-etil-cis decalina (27a, 27c)



27a: R = OEt, R' = H

27c: R = H, R' = OEt

La preparación de estos compuestos se llevó a cabo utilizando el mismo procedimiento descrito para la preparación de 26 (pág.101) con la única modificación que la reacción se hizo a -78°C (baño de hielo seco-acetona). Se utilizaron 100 mg. de cada uno de los isómeros 4a, 4c. La reacción se trabajó de la misma manera descrita anteriormente obteniéndose las siguientes cantidades de productos puros:

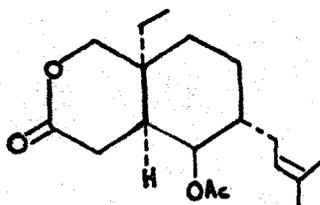
De 4a se obtuvieron 84 mg. de 27a.

De 4c se obtuvieron 60 mg. de 27c.

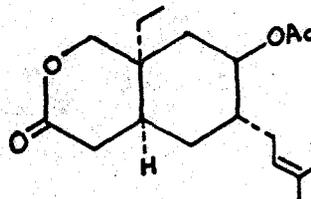
mp (CDCl_3).- Señales similares a las que se observan con los compuestos 26a, 26b, 26c, sólo que en este caso se observa en 3.30 ppm un singulete que integra para 3 hidrógenos (OCH_3).

3-oxa-7-prenil-8-acetoxi-10-etil-cis decal-2-ona (29ac) y

3-oxa-6-acetoxi-7-prenil-10-etil-cis decal-2-ona (29b)



29ac



29b

Cada uno de los isómeros de 28, se sometieron a las siguientes condiciones de reacción (usando 94 mg. de 28a, 55 mg. de 28b y 35 mg. de 28c): a una solución de 28 en THF se adicionaron 1.5 ml. de H_2SO_4 acuoso al 5% dejándose la mezcla de reacción a t.a. por la noche. Se calentó a refluxo suave por 4 hrs., se evaporó el THF con vacío, se adicionó $NaHCO_3$ hasta pH alcalino y se trabajó de la forma usual (AcOEt). El crudo de la reacción se disolvió en acetona, se enfrió en baño de hielo y con agitación magnética se adicionó gota a gota el reactivo de Jones hasta que la solución adquirió el color café oscuro del reactivo. El exceso de reactivo de Jones se destruyó agregando isopropanol hasta que la solución adquirió una coloración verde. Se evaporaron los disolventes, se agregó agua y se trabajó de la forma usual (AcOEt), obteniéndose las siguientes cantidades de producto crudo de cada uno de los isómeros: 82.5 mg. de 29a, 48.5 mg. de 29b y 34.0 mg. de 29c.

Por comparación en ccfa de las 3 lactonas obtenidas, usando como eluyente CHCl_3 10-AcOEt 0.8 y corriendo la placa 3 o 4 veces se pudo establecer que los compuestos 29a y 29c eran idénticos entre sí (por lo que la lactona se denominó 29ac), pero diferentes a la lactona 29b.

29ac. -

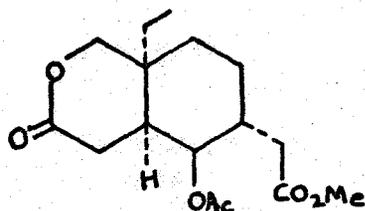
rmp (CDCl_3): 5.1 (t, 1H vinílico), 4.86 (dd, $J = 10$ y 4.5 Hz, 1H, metino base de acetato), 4.09 (AB, $J = 12$ Hz, metileno vecino a oxígeno de lactona), 2.5 (m, 2H, metileno vecino a carbonilo de lactona), 2.07 (s, 3H, metilo de acetato), 1.72 y 1.6 (2s, 6H, metilos sobre doble ligadura), 0.86 (t, 3H, metilo).

29b. -

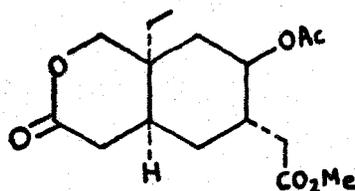
rmp (CDCl_3): 5.08 (t, 1H vinílico), 4.7 (señal ancha, 1H, metino base de acetato), 4.04 (AB, $J = 12$ Hz, metileno vecino a oxígeno de lactona), 2.54 (m, 2H, metileno vecino a carbonilo de lactona), 2.05 (s, 3H, metilo de acetato), 1.7 y 1.58 (2s, 6H, metilos sobre doble ligadura), 0.87 (t, 3H, metilo).

2-oxo-3-oxa-8-acetoxi-10-etil-7-cis decalil-acetato de metilo (30ac) y

2-oxo-3-oxa-6-acetoxi-10-etil-7-cis decalil-acetato de metilo (30b)



30ac



30b

60 mg. de 29ac y 40 mg. de 29b se sometieron, por separado, a las condiciones de oxidación de Von Rudloff-Lemieux: el compuesto se colocó en una bola de 10 ml. y se adicionaron, con agitación, 0.214 g. de perydato de sodio disueltos en 1 ml. de acetona y 1 ml. de agua. Luego se añadieron 7 mg. de KMNO_4 disueltos en 0.5 ml. de agua y 0.5 ml. de acetona. Se dejó por la noche con calentamiento moderado y se calentó a reflujo por 4 hrs. Se filtró, se evaporó la acetona y se trabajó de la forma usual - (AcOEt), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, el cual se esterificó con diazometano obteniéndose finalmente las siguientes cantidades de producto: 40 mg. de 30ac y 25 mg. de 30b. Se purificó el crudo de reacción por cromatografía de columna usando CHCl_3 4- AcOEt 1, obteniéndose 15 mg. de 30ac y 10 mg. de 30b.

30ac. -

ir: 1750 (muy ancha).

rmp (CCl₄): 4.8 (dd, J = 11 y 4.5 Hz, 1H, metino base de acetato), 3.94 (s, 2H, metileno vecino a oxígeno de lactona), 3.60 (s, 3H, CO₂Me), 2.55-2.0 (m, 4H, metilenos vecinos a carbonilo), 2.0 (s, 3H, metilo de acetato), 1.8-1.1 (m, 8H, 2 metilenos del anillo, 1 metileno del grupo etilo, metino en fusión de anillos y metino del anillo), 0.90 (t, 3H, metilo).

30b. -

ir: 1750 (muy ancha).

rmp (CCl₄): 4.6 (t, J = 10 Hz, 1H, metino base de acetato), 3.9 (AB, J = 12 Hz, metileno vecino a oxígeno de lactona), 3.6 (s, 3H, CO₂Me), 2.54-2.1 (m, 4H, metilenos vecinos a carbonilo), 1.97 (s, 3H, metilo de acetato), 1.84-1.1 (m, 8H, 2 metilenos del anillo, 1 metileno del grupo etilo, metino en fusión de anillos y metino del anillo), 0.93 (t, 3H, metilo).

CONCLUSIONES.-

1) Se propone un mecanismo para la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos apoyado en los resultados experimentales obtenidos al realizar diversas variaciones a las condiciones de reacción.

2) Se investiga la generalidad de esta reacción de reducción-alquilación, pudiendo augurársele un uso amplio ya que tanto el ácido carboxílico aromático más sencillo (benzoico) sin grupos activantes como el ácido 3,5-dimetoxibenzoico son capaces de sufrir mono o dialquilación. En relación al metal utilizado se encuentra que el sodio es más efectivo que el litio cuando se desea el producto dialquilado.

3) Se estudia la utilidad de esta reacción proponiéndose alternativas para la preparación de ácidos dihidro aromáticos con grupos alquilo iguales o diferentes en las posiciones 1 y 4, en base a la disponibilidad del ácido aromático y del agente alquilante.

4) Se determina que las observaciones iniciales de Spencer, en relación al efecto de la temperatura sobre los productos en la reducción de ésteres vinílicos sencillos con Li-NH_3 sí son extrapolables a compuestos funcionalmente más complejos como el éster vinílico 4.

5) Se concluye que el procedimiento de reducción con Li-NH_3 líquido sobre un sistema de éster vinílico permite el control estereoquímico simultáneo de 3 centros asimétricos, cumpliéndose así con uno de los principales objetivos fijados en el presente trabajo. La obtención del conformero incorrecto durante la ciclización de 24 (y la ausencia de equilibrio conformacional en éste) impiden el uso de nuestro esquema sintético original para la síntesis de vernolepina, lo cual obliga a modificarlo en caso de insistir en la síntesis de este producto natural.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Kupchan, S.M.; Hemingway, R.J.; Werner, D.; Karim, A.; McPhail, A.T.; Sim, G.A. J. Am. Chem. Soc. (1968), 90, 3596.
- 2.- Fujimoto, Y.; Miura, H.; Shimizo, T.; Tatzuno, T. Tetrahedron Lett. (1980), 21, 3409 y referencias citadas ahí.
- 3.- Grieco, P.A.; Nishizawa, M.; Burke, S.D.; Marinovic, N. J. Am. Chem. Soc. (1976), 98, 1612.
- 4.- Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Schuda, P.F.; Etheredge, S.J. J. Am. Chem. Soc. (1976), 98, 3028.
- 5.- Kieczkowski, G.R.; Schlessinger, R.H. J. Am. Chem. Soc. (1978), 100, 1938.
- 6.- Isobe, M; Iio, H; Kawai, T.; Goto, F. J. Am. Chem. Soc. (1978), 100, 1940.
- 7.- Zutterman, F.; De Wilde, H.; Mungheer, R.; De Clercq, P.; Vandewalle, M. Tetrahedron (1979), 35, 2389.
- 8.- Casares, A. "Algunos Usos de Acidos Dihidro benzoicos en Síntesis". Tesis de Doctorado, UNAM (1980).

- 9.- Birch, A.J. Q. Rev. Chem. Soc. (1950), 4, 69.
Harvey, R.G. Synthesis (1970), 161.
Birch, A.J.; Smith, H. Q. Rev. Chem. Soc. (1968), 12, 17.
- 10.- Bachi, M.D.; Epstein, I.W.; Herzberg-Minzly, Y.; Loewenthal, H.J.E.
J. Org. Chem. (1969), 34, 126.
- 11.- Beverloo, A.; Dieleman, M.C.; Verkade, P.E.; De Vries, K.S.; Wepster,
B.H. Rec. Trav. Chim. (1962), 81, 1033.
- 12.- Jacobus, J.; Eastham, J.F. Chem. Comm. (1969), 138.
- 13.- Creger, P.L. J. Am. Chem. Soc. (1967), 89, 2500.
- 14.- Kuehne, M.E.; Lambert, B.F. J. Am. Chem. Soc. (1959), 81, 4278.
- 15.- Piers, E.; Grierson, J.R. J. Org. Chem. (1977), 42, 3755.
- 16.- Casares, A.; Cardoso, J.M.L.; Maldonado, L.A. Synth. Commun. -
(1981), 11, 223.
- 17.- Watt, D.S.; McKenna, J.M.; Spencer, T.A. J. Org. Chem. (1967),
32, 2674.
- 18.- Grieco, P.A.; Noguez, J.A.; Masaki, Y.; Hiroi, K.; Nishizawa, M.
J. Med. Chem. (1977), 20, 71.

- 19.- Stork, G.; Danheiser, R.L. J. Org. Chem. (1973), 38, 1775.
- 20.- Schlessinger demostró que se forma la *cis*-oxadecalina bajo estas con
diciones (ref. 5).
- 21.- Lemieux, R.U.; Von Rudloff, E. Can. J. Chem. (1955), 33, 1701.