

720553

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Quimica

UNA SINTESIS TOTAL DE LA β -CUPARENONA

T E S I S

Que para obtener el grado academico de

MAESTRO EN CIENCIAS

Presenta la Q. F. B.

ADA MARIA CASARES CAMPOS

México, D. F.

1974



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN
LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO Y SU REALIZACION FUE POSIBLE
GRACIAS A UNA BECA OTORGADA POR LA
DIRECCION GENERAL DEL PROFESORADO
DE LA MISMA INSTITUCION.

AGRADEZCO SINCERAMENTE AL DR.
LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL
LA FORMACION CIENTIFICA QUE
TRATO DE INCULCARME DURANTE
CADA MOMENTO DE LA DIRECCION
DE ESTE TRABAJO.

INTRODUCCION.

La β -cuparenona es un sesquiterpeno aislado por Chetty y Dev¹ del aceite esencial del "mayur pankhi". El origen botánico de este material, no está muy bien definido si es Thuja orientalis ó Thuja compacta.

Con base principalmente a sus datos espectroscópicos, los autores antes mencionados, propusieron para esta substancia la estructura (1), es decir, un derivado oxigenado del cupareno (2). El esqueleto base de estos compuestos es muy común en los sesquiterpenos aislados de plantas del orden Cupresales.²

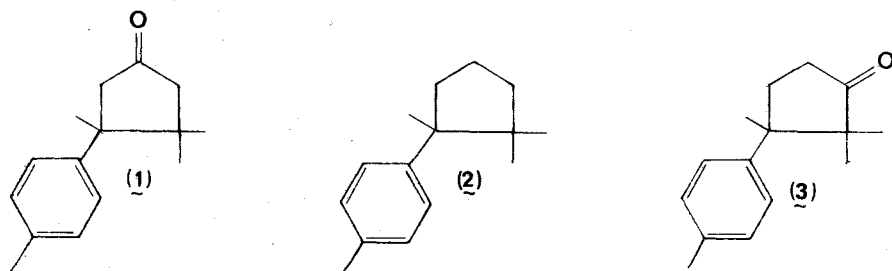
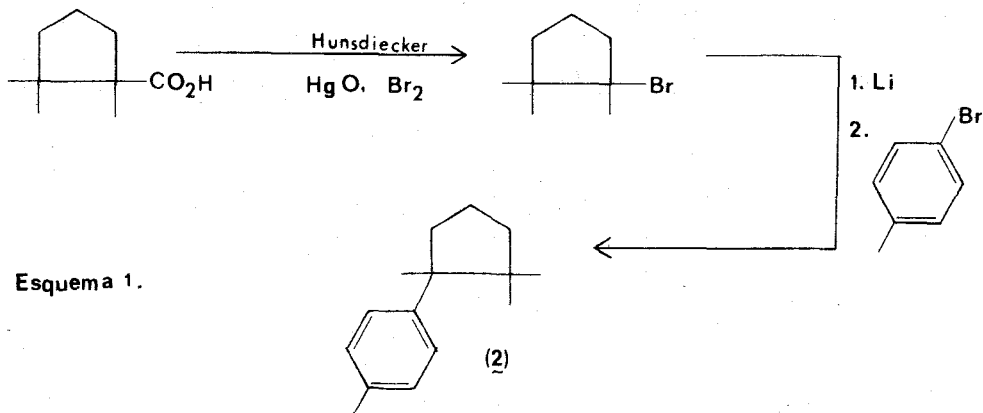


Fig.1

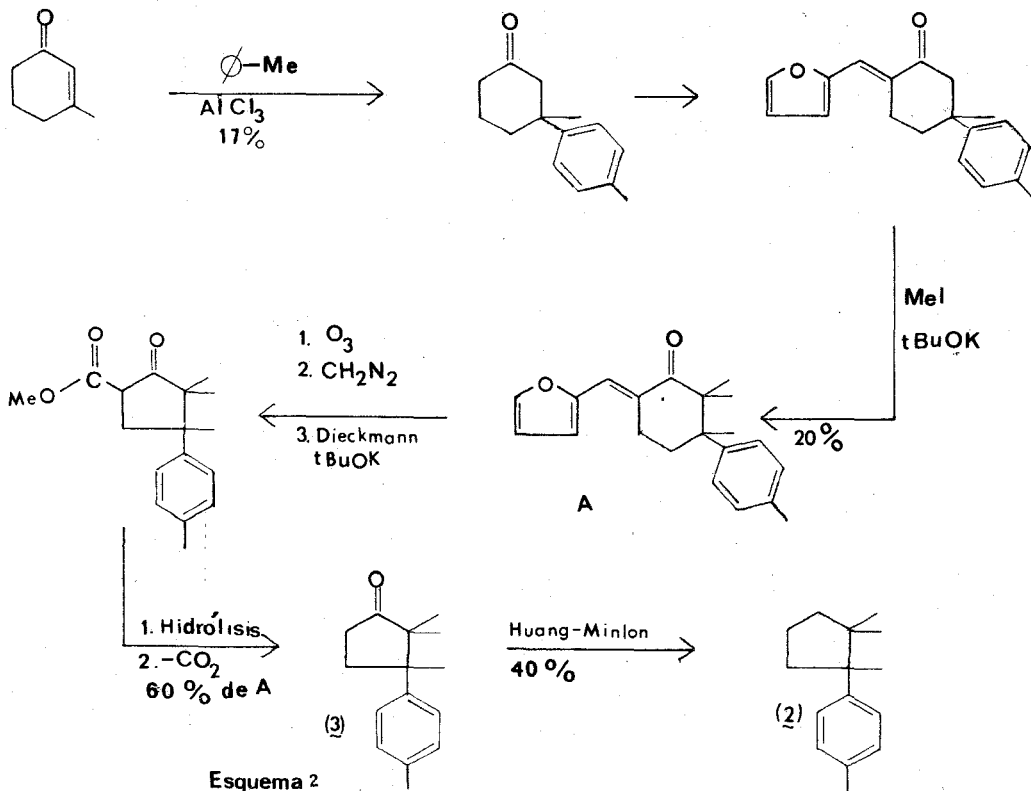
Desde el punto de vista sintético, el problema principal que se puede deducir de la estructura base de estos sesquiterpenos es la presencia de dos centros cuaternarios vecinos. Sin embargo, este problema se ha podido resolver de diferentes maneras tanto para el cupareno (2) como para la α y β -cuparenonas (3 y 1 respectivamente).

En 1960 Nozoe y Takeshita³ informaron la siguiente síntesis del cupareno (Esquema 1).



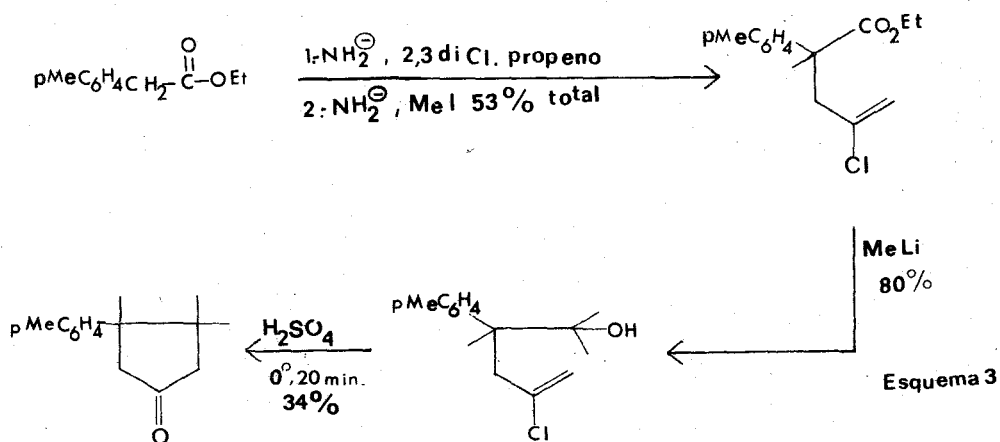
Si bien la síntesis es sencilla, no se informan rendimientos, por lo que probablemente no sea ésta una síntesis muy eficiente.

En 1961 Parker, Ramage y Raphael⁴ informaron una síntesis de la α -cuparenona (3) y su conversión al cupareno (2) según se muestra en el esquema 2.

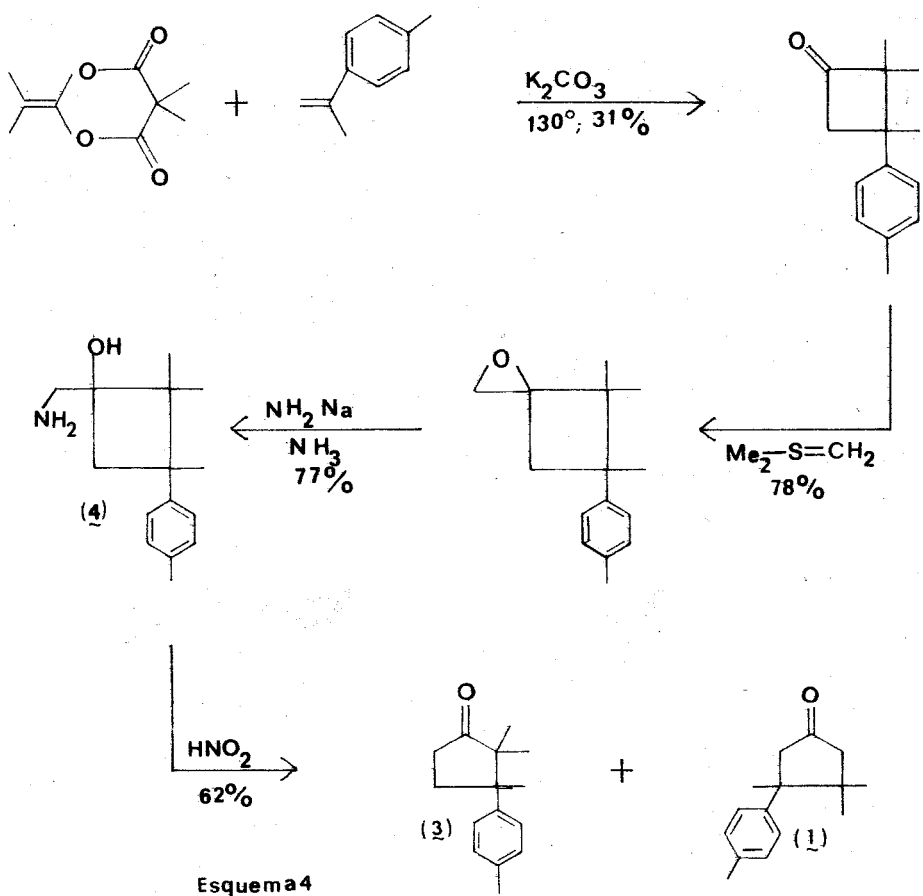


Aunque es interesante la forma en que se prepara el sistema de trimetil-p-tolil-ciclopentano, es evidente que los rendimientos dejan mucho que desear.

La primera síntesis total de la β -cuparenona se debe a Lansbury y Hilfiker⁵ quienes haciendo uso de una anillación de cloroolefinas como paso clave, construyen este sistema. La elegante síntesis de Lansbury y Hilfiker se muestra en el esquema 3.

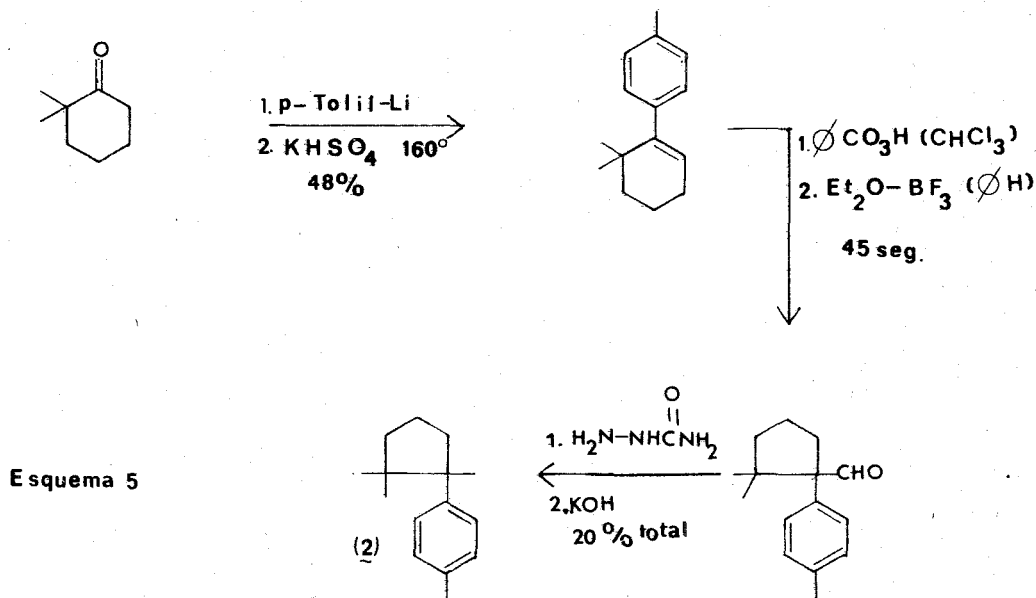


Recientemente⁶, se publicó la síntesis de una mezcla de α y β cuparenonas que utiliza como paso clave una expansión de Demjanov-Tiffeneau del amino ciclobutanol (4) (Esquema 4). La reacción es regioselectiva⁷ y produce la mezcla de cetonas en una relación de 2:1 predominando (3).



Esquema 4

Finalmente Bird y Yeong⁸ han informado un nuevo método de síntesis del cupareno como se muestra en el esquema 5.



Como se puede deducir de lo anterior, el interés que existe en la síntesis de estos sesquiterpenos no ha decaído y se debe suponer que en el futuro seguirán apareciendo publicaciones en este campo.

En el presente trabajo se describe una síntesis total de la β -cuparenona (1) que representa un nuevo método de construcción de este sistema y que además presenta varios puntos de interés teórico como se mostrará en la discusión que sigue.

DISCUSION Y RESULTADOS.

METODOLOGIA DE LA SINTESIS.

Como ya se hizo notar con anterioridad, la parte de la molécula de la β cuparenona en donde reside el mayor problema sintético es la construcción de los dos carbonos cuaternarios vecinos. Por otro lado, la relación que guardan estos átomos de carbono con el grupo carbonilo es β y β' respectivamente. (Fig. 2).

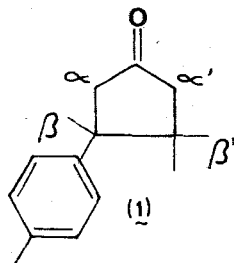


Fig.2

Si pensamos que los métodos de introducción de sustituyentes en β a un grupo carbonilo utilizan casi sin excepción una cetona $\alpha\beta$ no saturada como sustrato, se pueden proponer las tres posibilidades teóricas siguientes para el último paso de la síntesis, (Fig. 3) en donde la elección

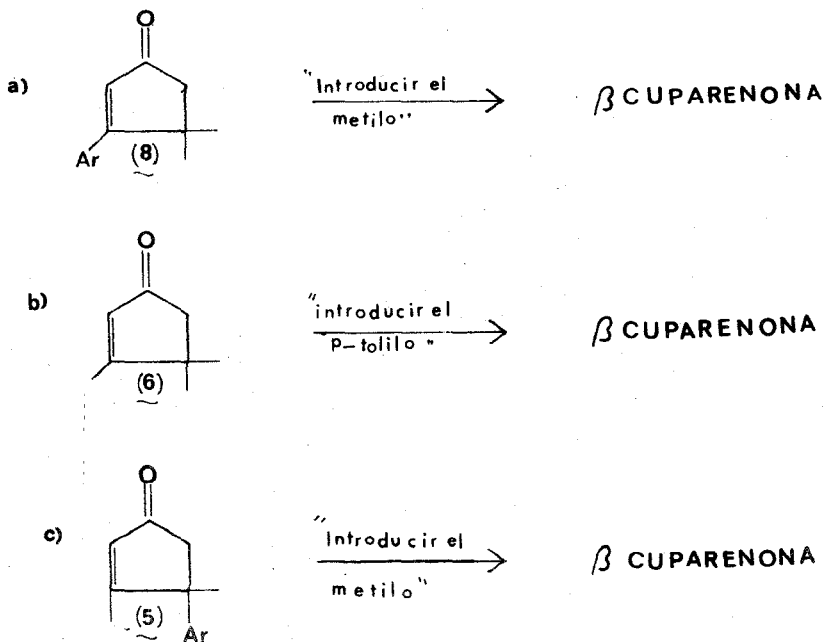
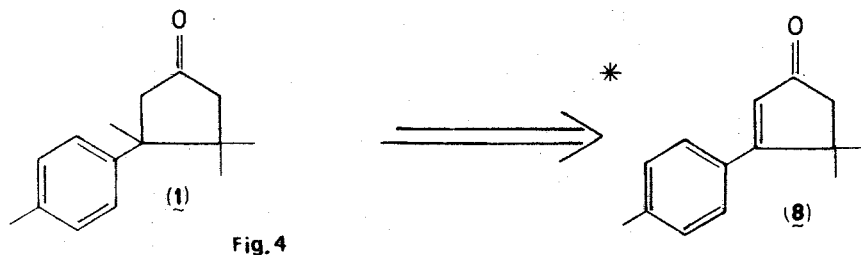


Fig 3.

de la ciclopentenona de partida dependerá de los factores usuales que hay que tener en cuenta en una síntesis, como por ejemplo, que exista una probabilidad razonable de poder efectuar la transformación al producto deseado.

Por razones que mas adelante comentaremos, nuestra elección se dirigió hacia el caso (a) por lo que el problema se convirtió en la síntesis del compuesto (8). (Fig. 4).



Para esta síntesis no se deben hacer consideraciones como las hechas para la cuparenona, pues esto conduciría a tener que usar como materia prima cualquiera de los compuestos (9) ó (10) (Fig. 5) y puesto que las ciclopentadienonas presentan propiedades antiaromáticas¹⁰ se puede anticipar que la síntesis de (9) ó (10) debe ser muy difícil¹¹ o quizá imposible ya que solo se han podido preparar ciclopentadienonas en casos aislados.

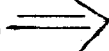
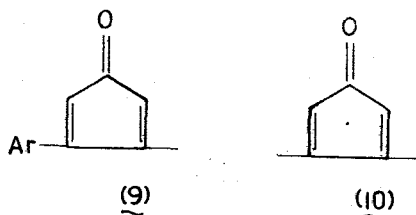
* El símbolo  fue propuesto por Corey⁹ para designar la operación antitética en una síntesis, entendiéndose por operación antitética la dirección en que se procede cuando se efectúa el análisis sintético (de lo más a lo menos complicado). Como se puede deducir facilmente, la operación antitética es opuesta a la que se sigue en el laboratorio.

Fig. 5



Existen diferentes maneras de preparar ciclopentenonas¹² siendo la más común la condensación aldólica intramolecular de un compuesto 1,4-dicarbonílico. Para el caso que nos ocupa el compuesto 1,4-dicarbonílico necesario sería (7). (Fig. 6).

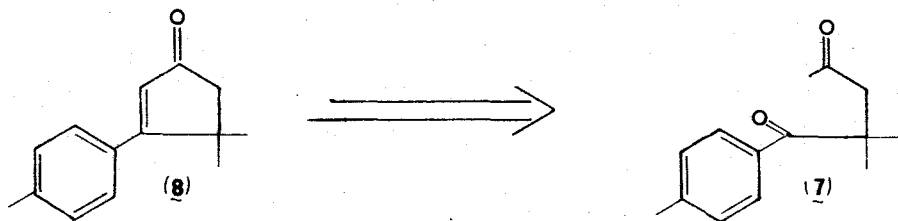


Fig. 6

Entre las diferentes formas que hay de preparar compuestos 1,4-dicarbonílicos¹³, se eligió la que involucra una adición tipo Michael de un equivalente de acil carbanión a un sistema α (β) no-saturado como se muestra en la Fig. 7.

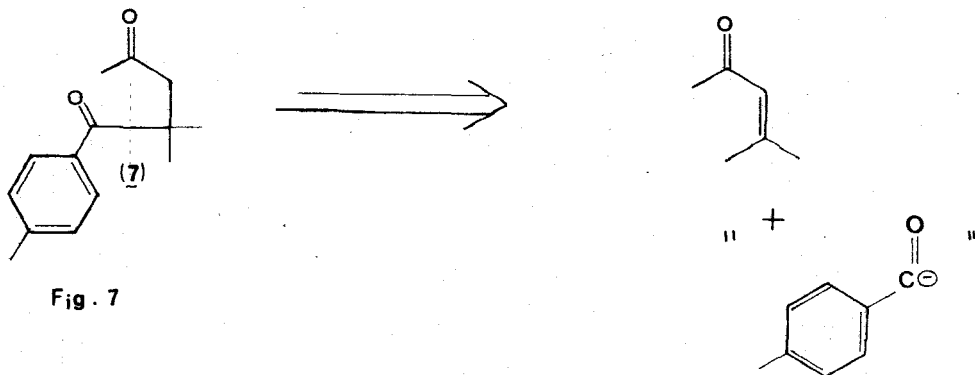
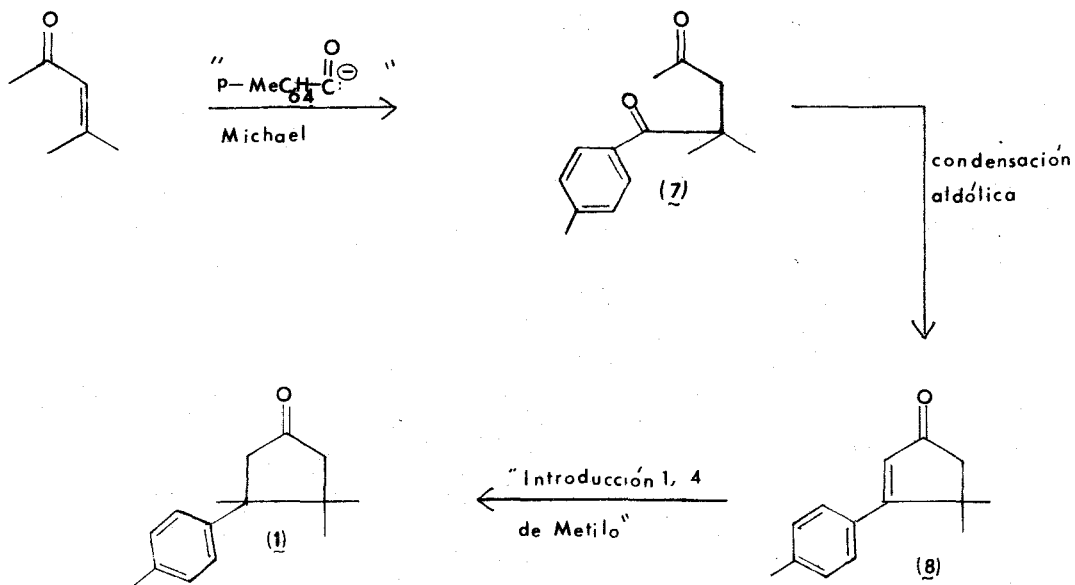


Fig. 7

El esquema anterior define a una de las materias primas (óxido de mesitilo) quedando por elegir cuál sería el equivalente del p-toluil acil carbanión.

De acuerdo con las consideraciones anteriores, nuestro diagrama de síntesis simplificado quedaría como se muestra en el esquema 6, en donde quedaría por discutir básicamente dos puntos: cuál sería el equivalente de acil carbanión por usar y qué método elegir para introducir el metilo en la posición β del sistema insaturado (8).

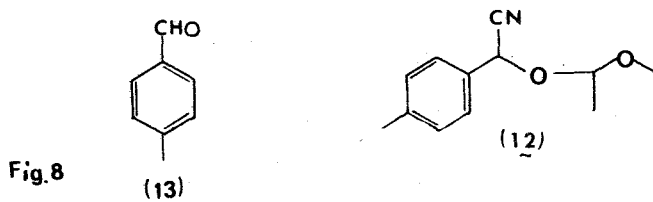


Esquema 6

Aunque existen varios reactivos que funcionan como equivalentes de acil carbanión¹⁴, solo se pueden considerar para los propósitos de la síntesis aquellos que se adicionen en forma 1,4 a un sistema carbonílico

α β no-saturado*.

Desde hace algún tiempo se ha estado trabajando en este laboratorio sobre el uso potencial que tiene para la síntesis el reactivo de la cianhidrina protegida de Stork¹⁶, esto hizo considerar al compuesto (12) como precursor del equivalente de acil carbanión requerido, el cual a su vez se prepararía de p-tolualdehído (13) (Fig.8).



Cabe señalar aquí que solo los aniones de las cianhidrinas protegidas de aldehídos aromáticos y α β no-saturados se adicionan en forma 1,4 a una cetona α β no-saturada¹⁷, lo que explica porqué de las tres posibilidades consideradas en la figura 3 se tuvo que elegir la (a) dado que si se escogiese cualquiera de las otras dos, la cianhidrina protegida de partida sería alifática y dichas cianhidrinas solo se adicionan al carbonilo.

La forma mas directa de introducir un metilo en la posición β de una enona, es a través del uso de Litio dimetil cobre (17)¹⁸; otros reactivos como el anión de la sulfoximina (18) (Fig. 19) se ha informado que conducen a productos de adición 1,4 que pueden ser transformados posteriormente

* Es importante hacer esta aclaración pues algunos equivalentes de acil carbanión, solo se adicionan 1,2 a sistemas carbonílicos α β no-saturados¹⁵.

a los metil derivados correspondientes¹⁹.

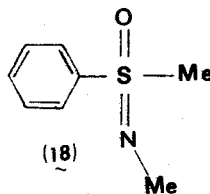
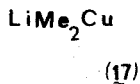
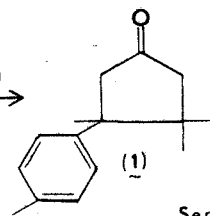
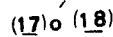
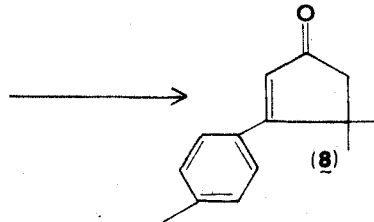
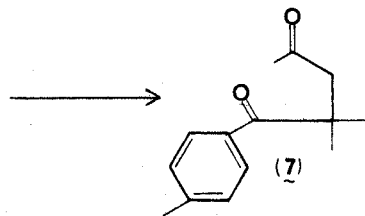
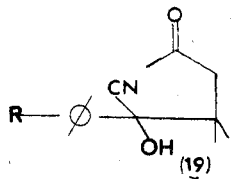
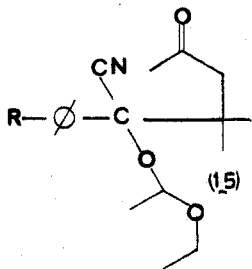
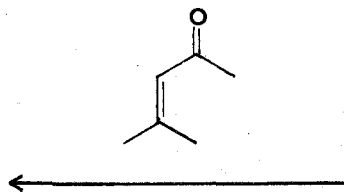
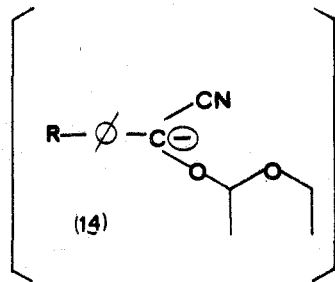
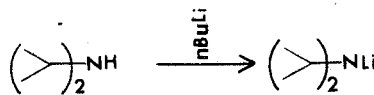
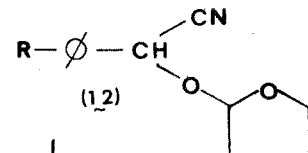
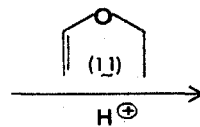
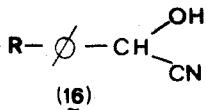
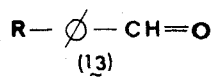


Fig.9

Por lo tanto el diagrama completo en función de reactivos y reacciones quedaría como se muestra en el esquema 7.

Hace algunos años, Parker, Ramage y Raphael⁴ propusieron un análisis sintético similar al aquí presentado para la síntesis de la β cuparenona, aunque estos autores no pudieron preparar esta substancia debido a problemas en el último paso. Es de hacerse notar, sin embargo, que aparte de haber podido completar la síntesis por esta ruta, este esquema difiere completamente del realizado por ellos, principalmente en la síntesis de la enona (8).



Esquema 7

Serie a: R = Me

Serie b: R = H

RESULTADOS.

Antes de presentar los resultados de este trabajo, se debe hacer notar que en la práctica era mas asequible el benzaldehido que el p-tolualdehido, por lo tanto las reacciones se probaron inicialmente con los compuestos correspondientes al benzaldehido (serie b) y luego se hicieron en los compuestos del tolualdehido (serie a).

La cianhidrina (16b) se preparó a traves del compuesto de adición bisulfítico según se encuentra descrito en la literatura²⁰.

La obtención del p-tolualdehido se hizo por una modificación del procedimiento descrito por Smith y Nichols²¹. El reactivo de Grignard del 4-metil-clorobenceno en THF, se hizo reaccionar con ortoformiato de trietilo en THF, luego se efectuó la hidrólisis ácida del cetal formado. Como la purificación del aldehido se hace a traves del compuesto de adición bisulfítico y como éste se usa para la preparación de la cianhidrina, no se liberó el aldehido, sino que del compuesto de adición bisulfítico se paso directamente a la cianhidrina (16a) por tratamiento de aquel con cianuro acuoso.

Estas cianhidrinas (16a y 16b) son sumamente inestables, sin embargo se pudieron caracterizar por sus espectros^{*} en el IR que muestran para ambos compuestos banda de absorción característica del grupo OH en 3400 y la carencia de bandas en la zona de los carbonilos (1600-1800). La baja intensidad de la absorción del grupo CN (2250) es característica de estos compuestos. Se observa también la substitución adecuada en el anillo aromático en cada serie y la banda de C-O en 1035.

* Para toda esta discusión, las absorciones en el IR. se darán en cm⁻¹ y los desplazamientos químicos de RMN. en ppm.

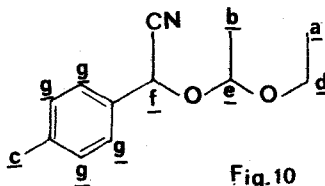
Debido a la relativa inestabilidad de estas cianhidras, se protegieron formando sus éteres α -etoxietílicos. Este grupo protector se escogió debido a la facilidad de preparación y a la disponibilidad del éter etil vinílico; existe sin embargo el inconveniente de que como generan un centro asimétrico originan en nuestro caso diastereoisomería haciendo que estas substancias se separen en dos pares enantioméricos lo cual complica la manipulación y la interpretación de datos. Esta protección se llevó a cabo de la forma usual empleando una cantidad catalítica de HCl acuoso al 36%. Se obtuvieron así los compuestos (12a) y (12b) en 95% y 68% de rendimiento a partir de benzaldehido y p-Cl-tolueno respectivamente.

Cuando se utiliza un gran exceso de éter etil vinílico al hacer la protección, al final de la reacción se obtiene una cantidad considerable de su polímero por lo que se dificulta la purificación del producto.

Puesto que las cianhidras protegidas son muy fácilmente hidrolizables (basta dejarlas unas horas sin eluir durante una cromatografía en columna o en matraces destapados) se recomienda almacenarlas sobre carbonato de potasio anhidro en recipientes cerrados para evitar que se hidrolice el grupo protector. En los espectros de IR de estos compuestos, no existe ya la banda de OH en 3400, se siguen observando las substituciones aromáticas respectivas en cada serie y como es de esperarse la intensidad de las bandas de absorción de la ligadura C-O es mayor en relación a la encontrada en las cianhidras libres.

Los espectros de RMN. de estos compuestos son muy interesantes y complicados; sin embargo, pueden ser asignadas las señales para los diastereoisómeros en la mezcla. Las asignaciones que se hicieron para el compuesto (12a) (Espectro 1 y Fig. 10) son las siguientes: Entre 1.0 y 1.5 se encuentra un grupo de señales entre las que se pueden distinguir dos señales triples

($J=7\text{Hz}$) que corresponden a los hidrógenos marcados como a; también se pueden identificar dos señales dobles ($J=5\text{Hz}$) que corresponden a los hidrógenos b. En 2.36 se observa una señal sencilla para los hidrógenos c; en 3.60 se muestra una señal cuádruple ancha ($J=7\text{Hz}$) para los hidrógenos d; en 4.90 y 5.10 se encuentran centradas dos señales cuádruples ($J=5\text{Hz}$) para los hidrógenos e; en 5.4 y 5.53 dos señales sencillas para los hidrógenos f y finalmente los hidrógenos aromáticos g con el patrón típico de anillo bencénico p-sustituido.

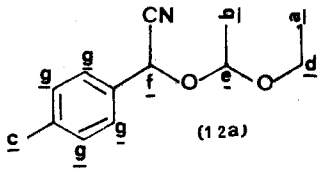


Por integración apropiada de estas señales se pudo determinar que estos diastereoisómeros se encuentran en relación de 3:2; sin embargo a partir de los datos que dió el espectro de RMN. no se pudo determinar cuales señales corresponden a cuál diastereoisómero.

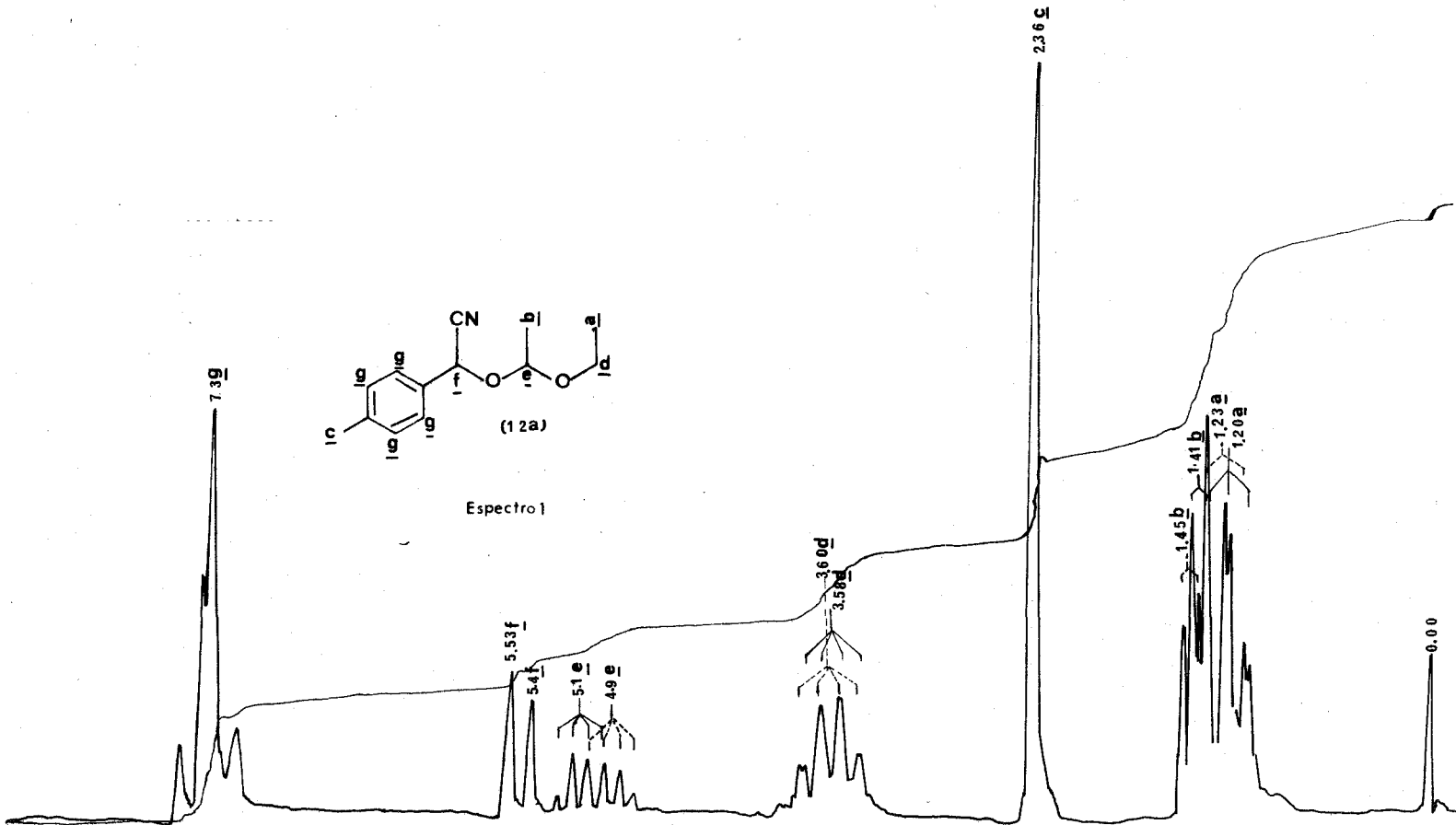
Un análisis similar se pudo hacer para el compuesto (12b) con las modificaciones necesarias que implica la falta del metilo aromático. (Espectro 2).

El tratamiento de (12a ó 12b) con diisopropilamido de litio (preparado de n-Butil Litio y diisopropilamina) en THF a -78° bajo atmósfera de nitrógeno, generó los aniones correspondientes que al hacerlos reaccionar con óxido de mesitilo produjeron los aductos (15a) y (15b) en aproximadamente el mismo rendimiento (70%) después de purificarlos por una filtración rápida en columna de florisil.

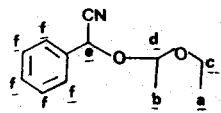
Las estructuras de los aductos (15a) y (15b) se pudieron derivar de sus



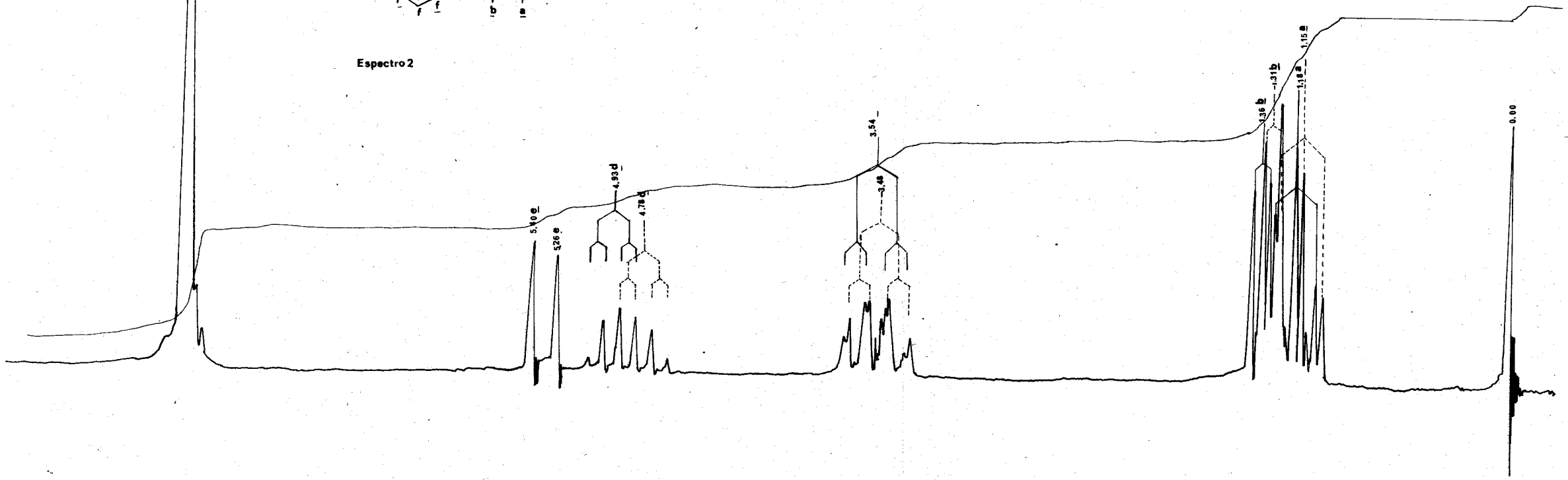
Espectro 1



731f



Espectro 2



datos espectroscópicos. En el IR.: se observa la banda correspondiente al grupo carbonilo en 1720, la señal doble característica del grupo dimetilo geminal en 1380, un grupo de bandas entre 1200 y 1100 asignada a la vibración longitudinal de la ligadura C-O y finalmente en la región de 850-700 se observa el tipo de substitución adecuado a cada anillo bencénico según el caso.

El espectro de RMN. permite ver nuevamente la mezcla de diastereoisómeros para cada compuesto, aunque en este caso la relación entre ellos fue de 3:1 para ambos. Los datos de RMN. para el aducto (15a) (Espectro 3 y Fig. 11) son los que se dan a continuación, en donde los valores que se muestran primero, corresponden al diastereoisómero que se encuentra en mayor proporción.

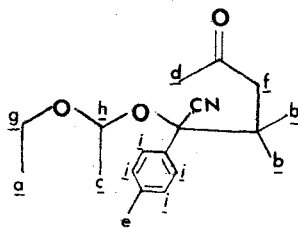
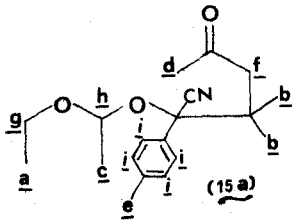


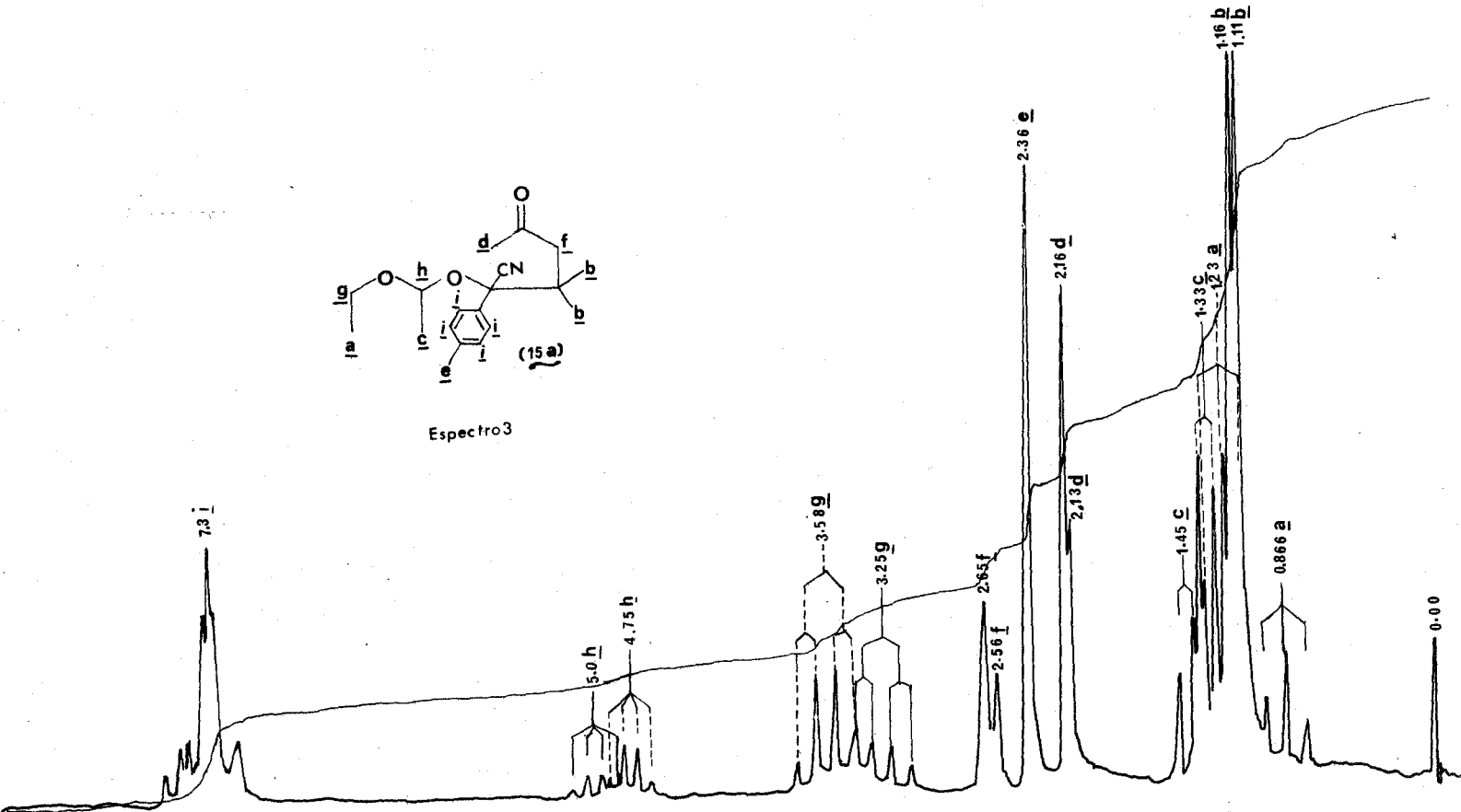
Fig.11

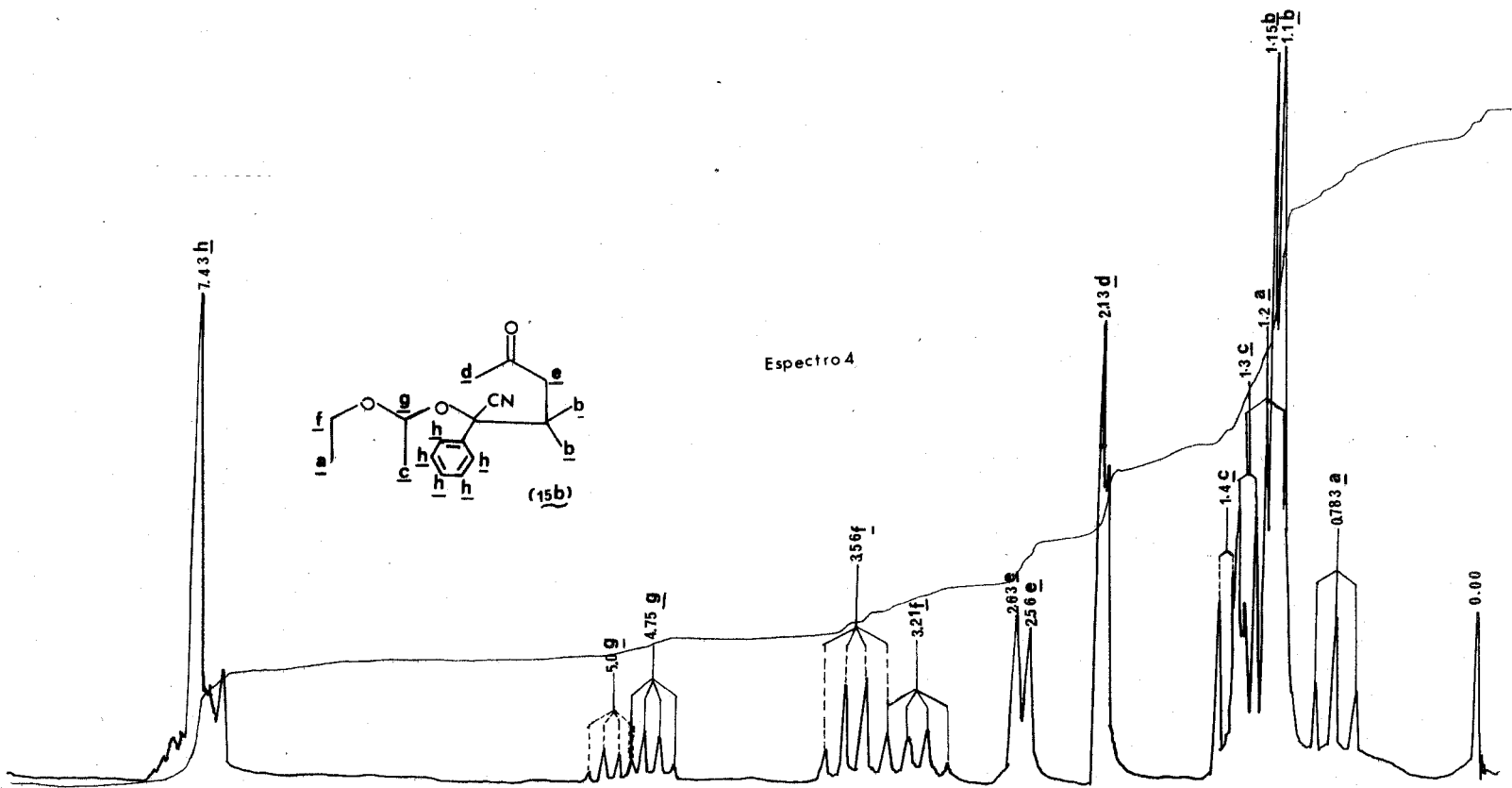
En 1.23 y 0.866 dos señales triples ($J=7\text{Hz}$) que corresponden a los hidrógenos a. En 1.11 y 1.16 señales sencillas para los hidrógenos b. En 1.33 y 1.45 señales dobles para los hidrógenos c ($J=5\text{Hz}$). En 2.16 y 2.13 señales simples para los hidrógenos d. En 2.36 una señal simple para el metilo aromático e. En 2.65 y 2.56 señales simples para los hidrógenos del metileno f. En 3.58 y 3.25 señales cuádruples ($J=7\text{Hz}$) para los hidrógenos g. En 4.75 y 5.0 señales cuádruples ($J=5\text{Hz}$) para los hidrógenos h. En 7.3 una señal múltiple para los hidrógenos i.

Las asignaciones correspondientes al aducto (15b) se pueden hacer de igual forma que las antes descritas. (Espectro 4).



Espectro 3





El siguiente paso consistiría en la transformación de los aductos (15) en las enonas (8). En principio la manera de hacerlo sería por tratamiento ácido para quitar la protección, seguido de la conversión a las dicetonas (7) y ciclización en medio básico.

Puesto que las dos últimas reacciones se llevan a cabo en un medio alcalino, se pensó que toda la secuencia anterior podría hacerse en un solo matraz, si después de la hidrólisis ácida se alcalinizaba para introducir la conversión de las cianhidrinas (19) a los compuestos dicarbonílicos (7) y posteriormente se ciclizaba en el mismo medio alcalino de reacción.

Aunque al final se pudo lograr lo anteriormente mencionado, en la práctica hubieron de establecerse muy bien las condiciones óptimas para llegar a las enonas (8), pues la variación de ellas conduce a una serie de productos diferentes como se describe a continuación.

Por ejemplo, si la hidrólisis ácida se lleva a cabo usando metanol acuoso como disolvente, se obtiene después del tratamiento básico una mezcla diastereoisomérica de los cetales (20) y las enonas deseadas (8) con ligero predominio de los primeros. (Fig.12).

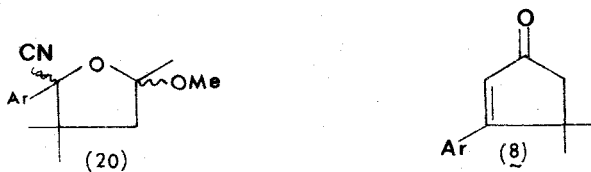


Fig.12

Por cuidadosa cromatografía en florisil de la mezcla de reacción, se separaron ambos diastereoisómeros (20b) y la enona (8b), los datos espectroscópicos de la enona (8) se discutirán mas adelante, los de la mezcla de diastereoisómeros se mencionan a continuación.

En el IR. ambos diastereoisómeros presentan una serie de bandas de forma diferente en la región de 1000 a 1100 que se han asignado a la vibración C-O del cetál. (Espectros 5 y 6).

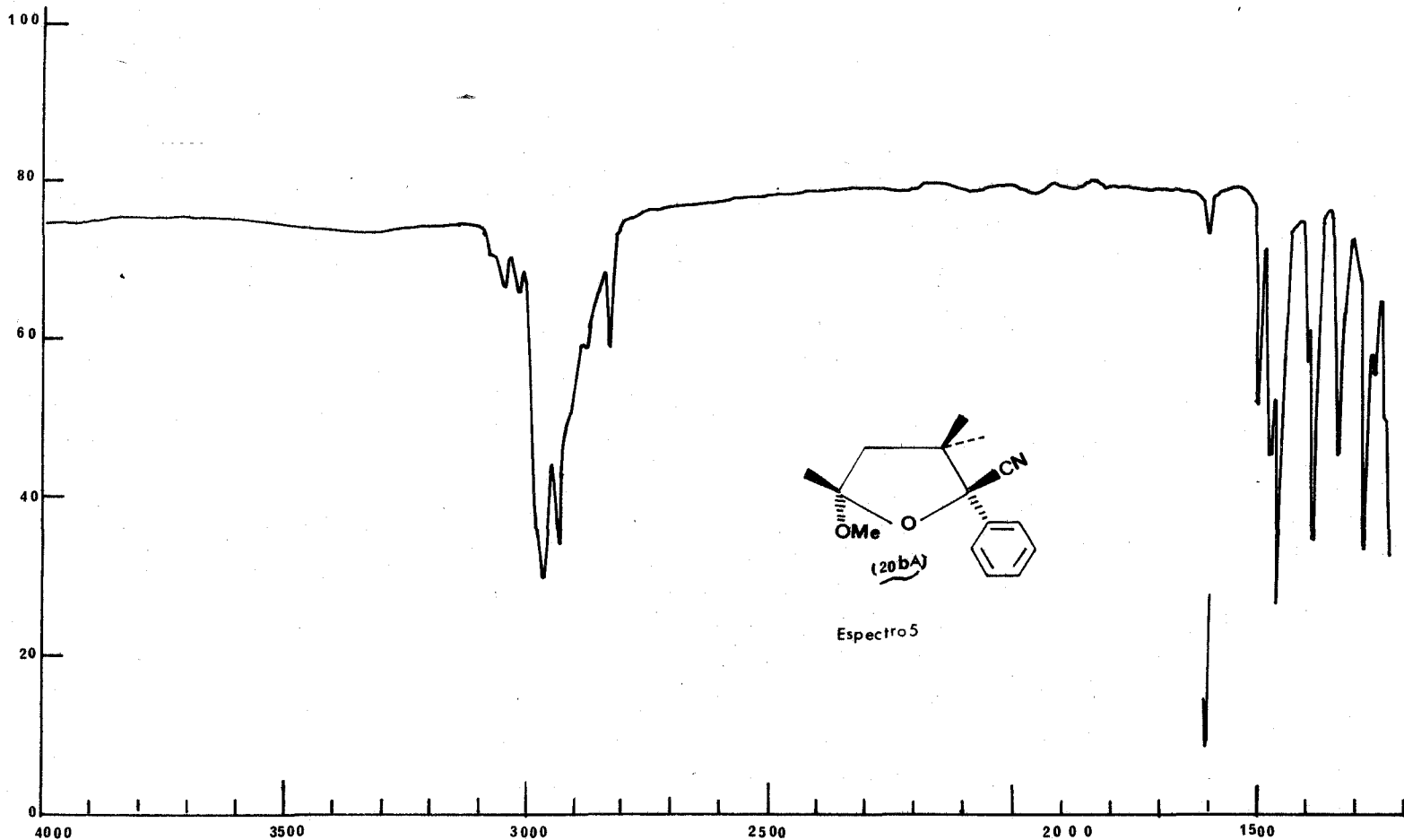
Los datos de RMN para los dos diastereoisómeros se presentan en la siguiente tabla: (Espectros 7 y 8).

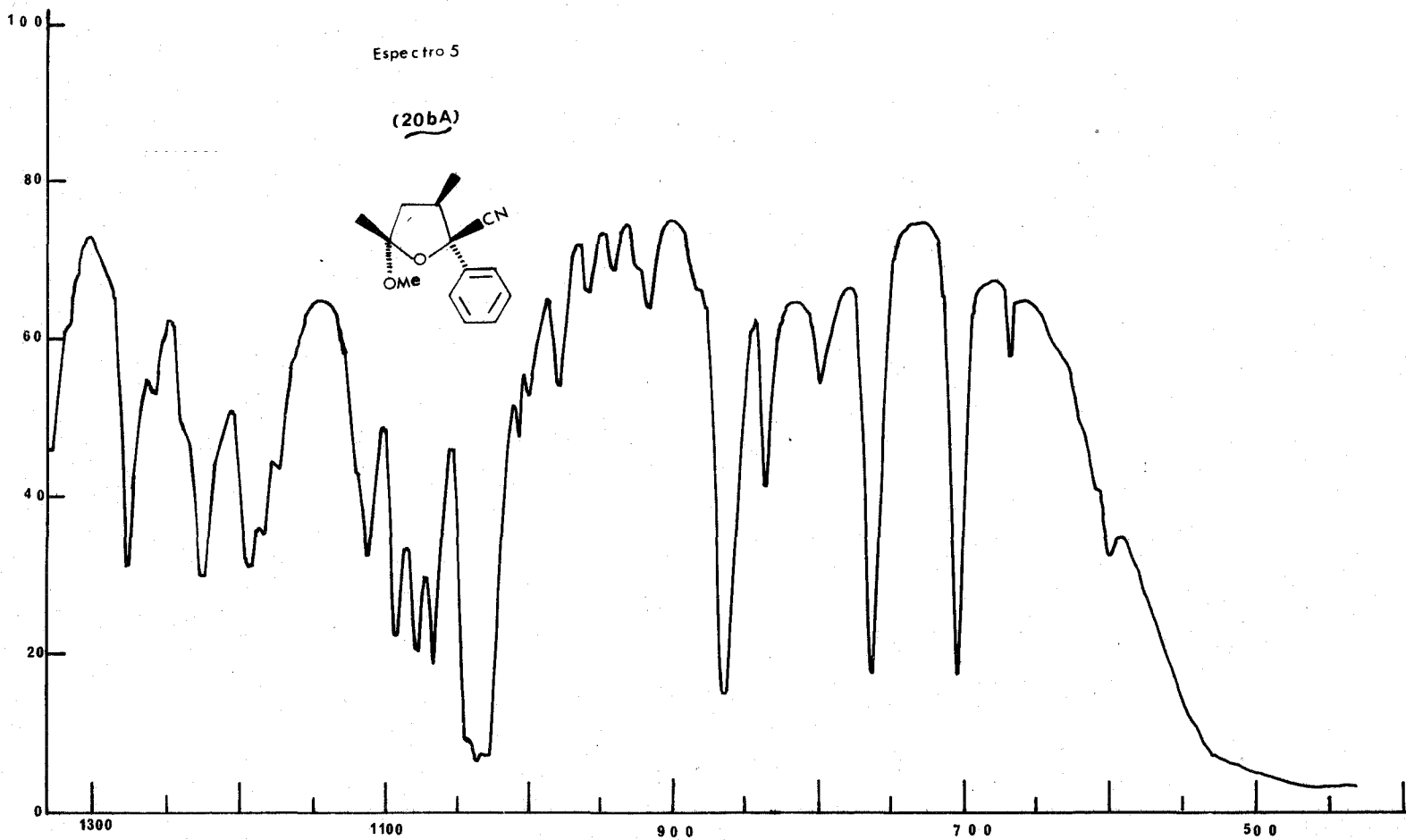
ASIGNACION	MENOS ABUNDANTE	MAS ABUNDANTE.
	(A)	(B)
Me (a)	0.66	0.60
Me (b)	1.26	1.43
Me (c)	1.58	1.60
H	2.06	2.06
H	2.36	2.46
OMe	3.41	3.41
Ar	7.43	7.46

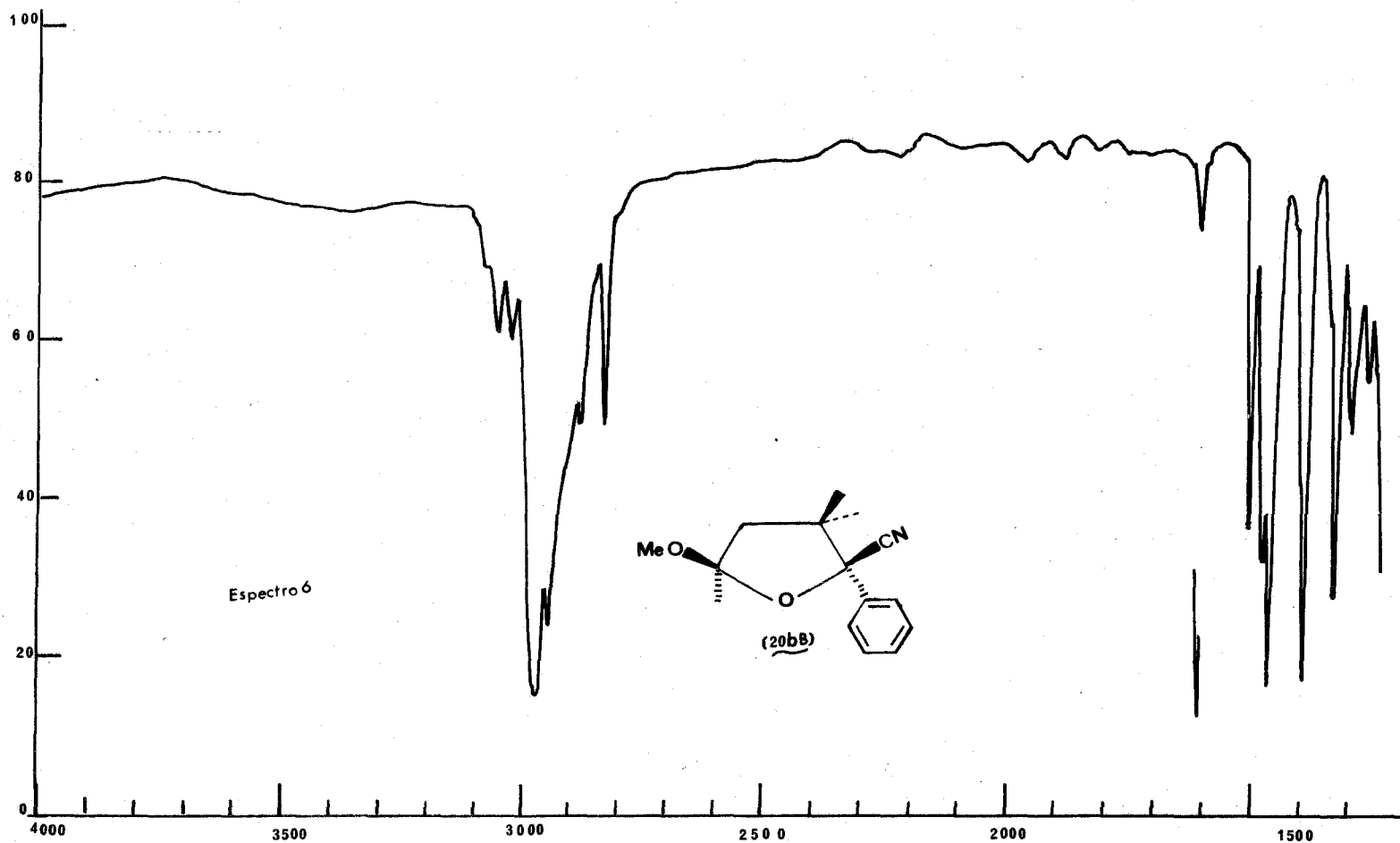
Puesto que para ambos diastereoisómeros (Fig. 13), el desplazamiento químico de los grupos Me del dimetilo geminal no debe cambiar apreciablemente, pues siempre habrá uno cis al CN y trans al fenilo y otro cis al fenilo y trans al CN, se sugiere que las asignaciones de las estructuras, se pueden hacer con base al desplazamiento químico del tercer metilo (b).

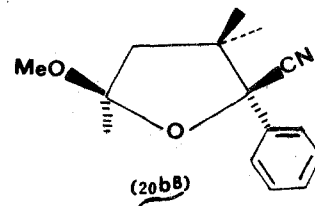
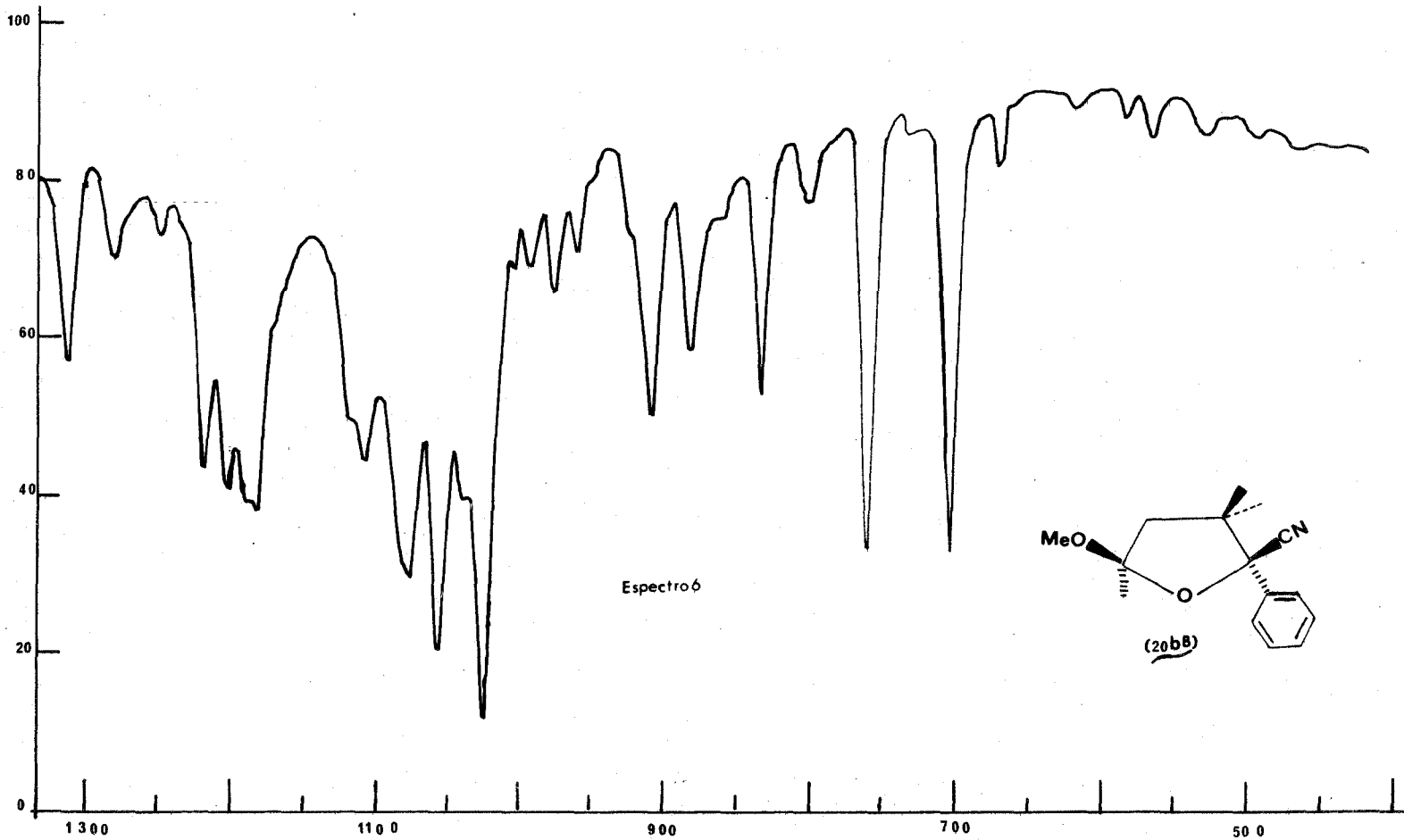


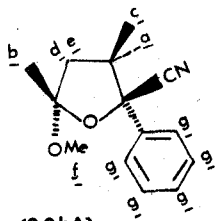
Fig.13











(20bA)

menor proporción

Espectro 7

7.43 g

3.41 f

1.58 c

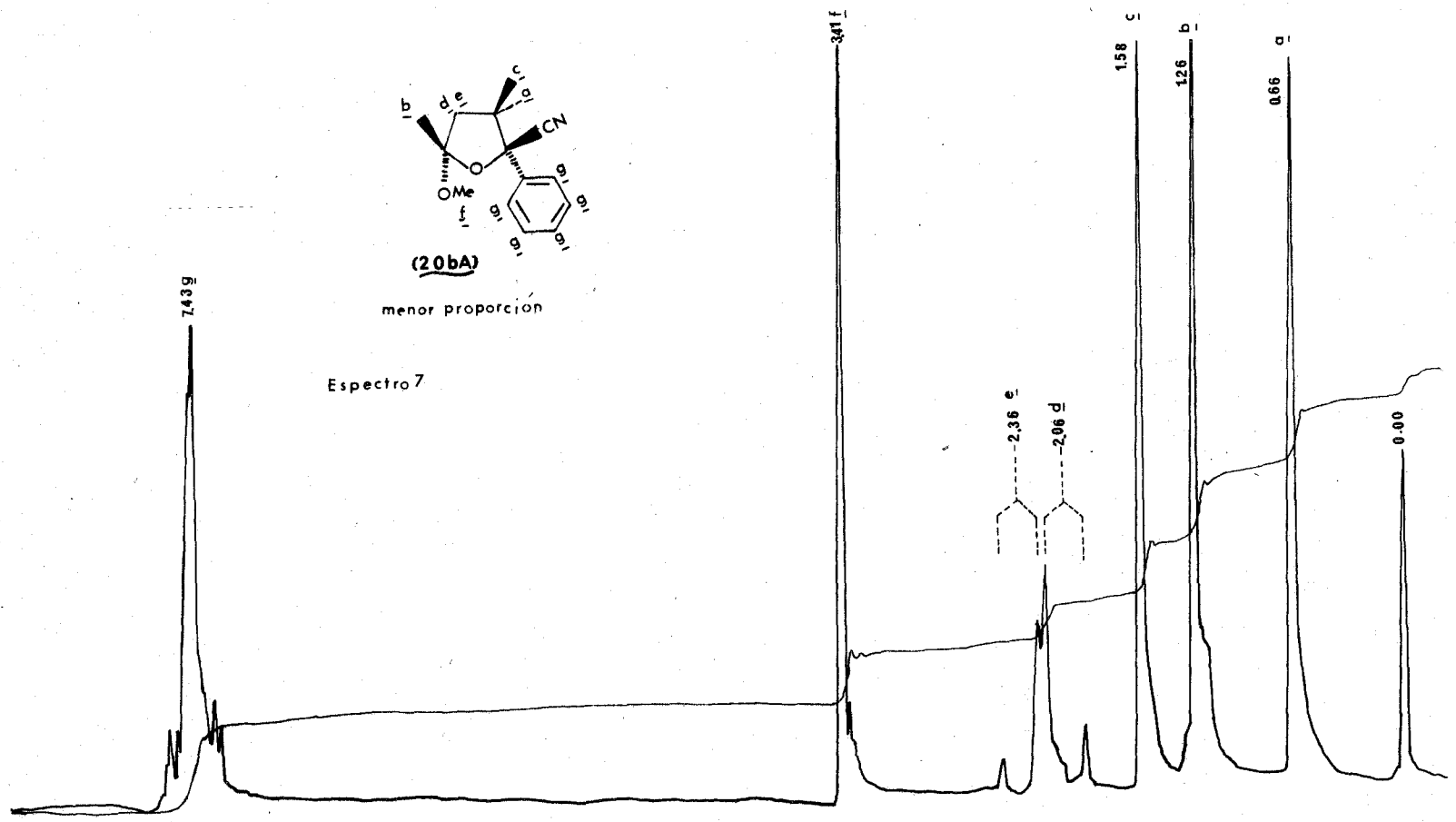
1.26 b

0.66 a

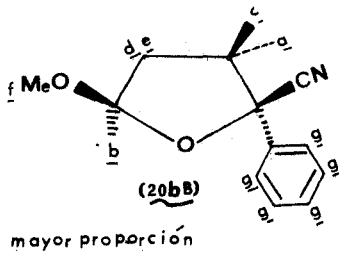
2.36 e

2.06 d

0.00



7.46 g



Espectro 8

3.41 f

2.46 c

2.06 d

1.60 c

1.43 b

0.60 a

0.00

De los datos que se muestran en la tabla podemos ver que efectivamente los desplazamientos químicos de los dos metilos (a y c) son casi iguales, siendo la principal diferencia ($\Delta 0.17$ ppm) en el tercer grupo metilo (b). Por otro lado, el desplazamiento químico informado²² para un grupo metilo en α a un cetral es de aproximadamente 1.25 ppm., por lo que el diastereoisómero menos abundante debe ser aquel en que ese grupo metilo no es modificado por la vecindad de grupos protectores o desprotectores. Esto solo es posible para el diastereoisómero A en donde se encuentra en relación trans al grupo arilo. Por lo tanto el diastereoisómero menos abundante debe ser el A y el mas abundante el B.

Es importante hacer notar en este punto los desplazamientos químicos de los metilos geminales, así mientras que uno de ellos está muy protegido (0.6 ppm.), el otro se encuentra muy desprotegido (1.6ppm.) con respecto al valor normal (1.1 ppm.).

Se sugiere que el grupo metilo protegido es a o sea el cis al fenilo, mientras que el desprotegido es el c o sea el cis al CN. Esta asignación se hace con base al uso de modelos moleculares (Buchi) que muestran que la conformación preferida del grupo arilo, es tal que el metilo a que le es cis, queda dentro de su cono de protección.

Esta conformación también explica porqué en el diastereoisómero B, el metilo b o sea el α al carbono del cetral, se encuentra a campo mas bajo que el normal, y es porque queda dentro de la zona de desprotección del grupo fenilo.

De la figura 14 se puede ver también que el metilo c, que es cis al grupo CN, queda dentro de su zona de desprotección, lo que explica su desplazamiento químico a campo bajo.

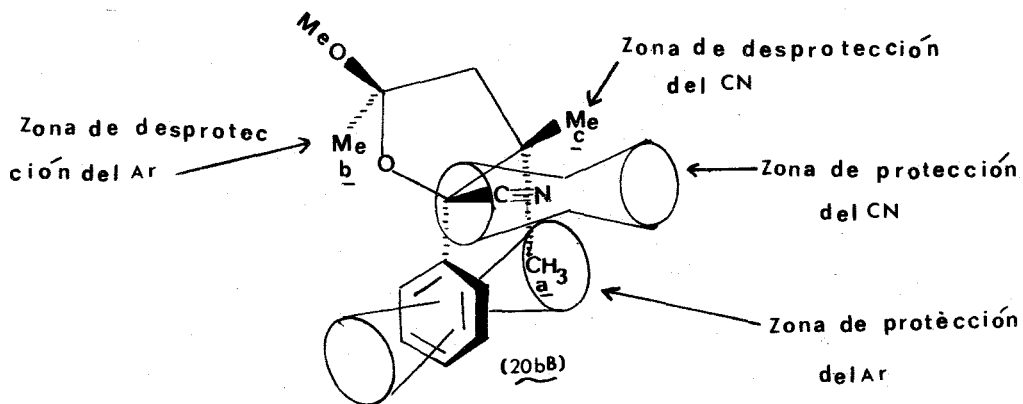
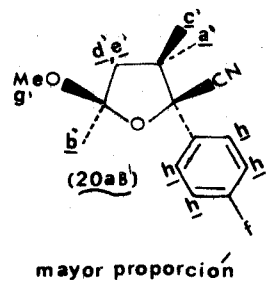
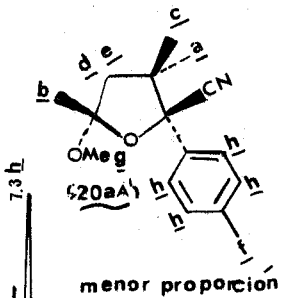


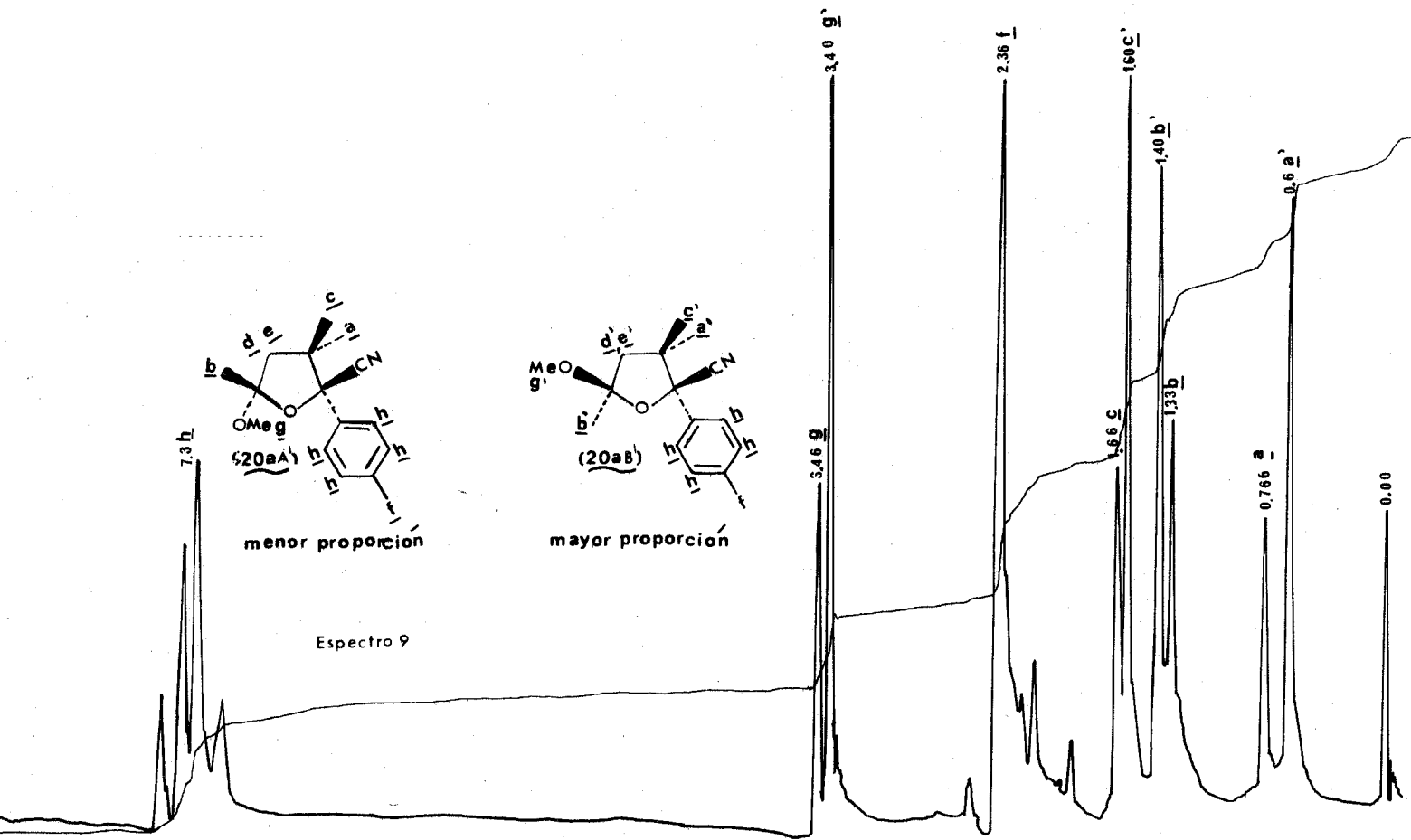
Fig.14

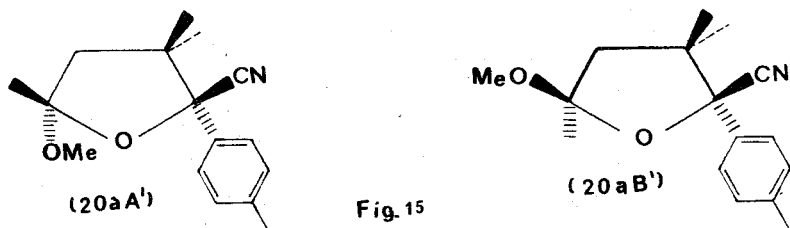
De igual forma la hidrólisis ácida de (15a) usando condiciones similares a las descritas para (15b) produjo después del tratamiento básico, una mezcla de los cetales (20a) y la enona (8a) de nuevo con predominio de los primeros. En este caso la mezcla de cetales diastereoisoméricos no se separó, aunque de su espectro de RMN. se pueden hacer el mismo tipo de asignaciones que los hechos para (20b). (Espectro 9).

Por integración de las áreas bajo las señales se pudo calcular que la relación de diastereoisómeros fué de 3:1, correspondiendo al diastereoisómero obtenido en menor proporción la estructura A' (Fig. 15), es decir con cordando con las asignaciones hechas en la serie del fenilo.



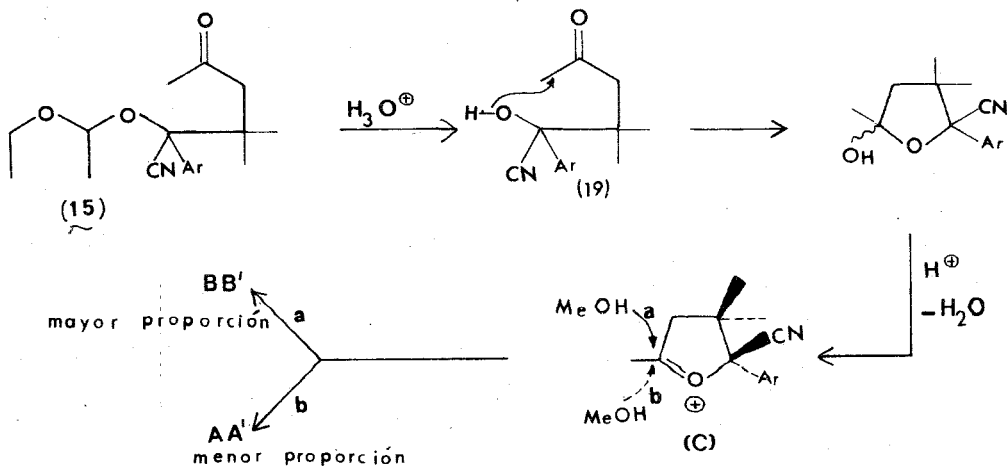
Espectro 9





Es interesante notar, que las asignaciones hechas con anterioridad para los diastereoisómeros en ambas series, parecen recibir apoyo desde el punto de vista mecanístico. En efecto, el ataque del metanol sobre el intermediario planar C (Esquema 8) proveniente de la deshidratación del hemicetal, debe ocurrir preferentemente por el lado menos impedido que es el opuesto al grupo mayor (arilo) lo que conduce a B y B'.

Por otro lado, el ataque por el mismo lado del arilo conduce a A y A' con menor probabilidad. (Esquema 8)



Si el tiempo de hidrólisis es muy prolongado, ocurre también la hidrólisis del grupo CN obteniéndose entonces la amida (21b). Por cristalizaciones de acetona-hexano, se pudo obtener uno de los diastereoisómeros casi puro, pf: 214-16°. En el IR, esta substancia presenta bandas en 3400 y 3175 que se han asignado al grupo NH_2 de la amida; en 1660 aparece una banda asignada al grupo carbonilo; en 1380 se puede observar la señal doble característica del dimetilo geminal y en 770 y 710 se puede identificar la monosustitución del anillo bencénico.

En el espectro de RMN. (Espectro 9) se observa una señal sencilla en 0.533 para los hidrógenos del metilo a; en 1.13 se observa otra señal simple que corresponde a los hidrógenos b; en 1.61 aparece una señal simple para los protones del metilo c; centrado en 2.38 aparecen un par de señales dobles ($J=12$ Hz) para el sistema AB de los hidrógenos del metileno; en 3.08 se observa una señal sencilla asignada al metoxilo; entre 6.0 y 7.0 se observan dos señales amplias para los hidrógenos de la amida y en 7.41 se observa la señal de los hidrógenos aromáticos.

En este caso la asignación de la estructura (21bB) (Fig. 16) al diastereoisómero cuyos datos hemos presentado es más difícil, sin embargo, con la ayuda de modelos moleculares, se pueden proponer las siguientes explicaciones para los cambios observados en los desplazamientos químicos de los diferentes grupos al pasar del cianocetal a la amida cetal correspondiente. Dos son los puntos que se deben explicar: 1° el desplazamiento a campo alto para el metoxilo y 2° si la señal a 1.6 aproximadamente corresponde o no al mismo metilo.

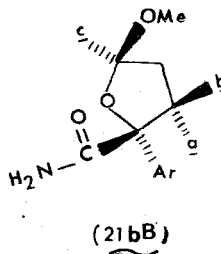
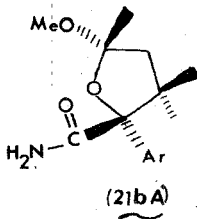
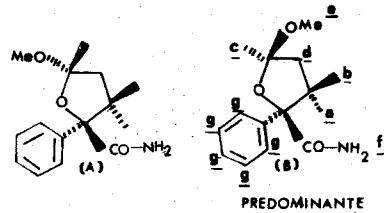


Fig. 16

7.41 g



D₂O

Espectro 9

6.26 f

3.00 e

2.38 d

1.61 c

1.13 b

0.533 a

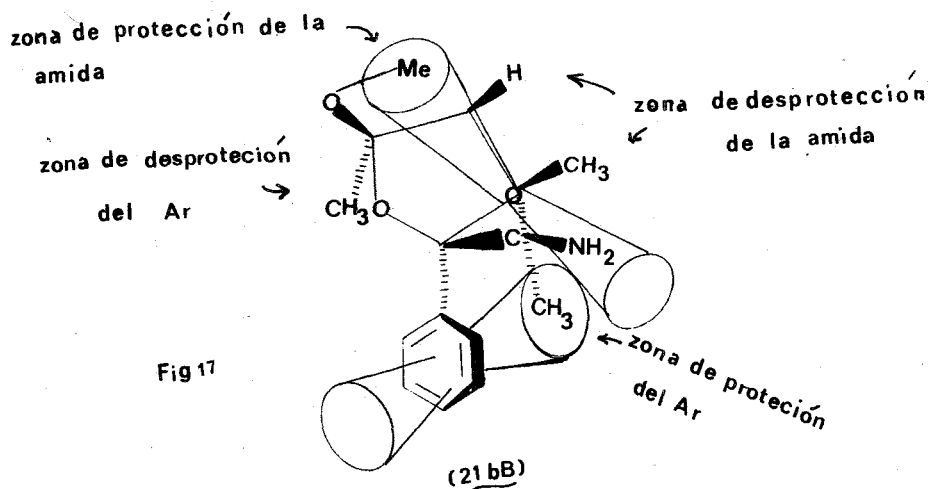
0.00

El desplazamiento a **campo alto** del metoxilo, se puede explicar si se piensa (como se observa con los modelos) que el grupo amida debe presentar ciertas restricciones en su giro libre, lo que le hace adquirir una conformación preferente; por lo tanto, como en el grupo metoxilo hay giro libre éste cae dentro de la zona de protección de la amida con el resultado de que es desplazado a **campo alto**.

Con respecto al **segundo punto** se propone que la señal de 1.6 que se observa en la amida cetal, corresponde al metilo c, mientras que la señal en 1.13 es la correspondiente al metilo b, en otras palabras se ha cambiado la asignación con respecto a la indicada para el cianocetal correspondiente (ver atrás). Este cambio de asignación se ha hecho para que se pueda seguir explicando el efecto desprotector del grupo fenilo sobre el metilo c (ahora un poco mas efectivo debido posiblemente a un cambio de conformación al pasar del cianocetal a la amida). Este cambio de conformación quizá explique también **porqué ahora es mas efectivo** el fenómeno de protección del anillo aromático sobre el metilo a.

El desplazamiento a **campo alto** que se observa para el metilo b en la amida cetal con respecto al cianocetal que lo hace regresar a su posición normal (1.1) se puede explicar por la desaparición del efecto desprotector del grupo ciano y porque en la conformación preferida que se sugiere para la amida, ésta no debe mostrar efecto sobre ese metilo (Fig. 17).

Además, el hecho de que ésta amida sea la que se encuentra en mayor proporción en la mezcla, hace pensar que muy probablemente sea la correspondiente al diastereoisómero (B) del cianocetal que se encuentra también en mayor proporción.



Se puede pensar que estas asignaciones sean demasiado sutiles, sin embargo es la única forma que se tiene de racionalizar los hechos observados.

Puesto que en las reacciones anteriores los subproductos resultan de la participación del disolvente alcohólico, se cambió éste por una mezcla de THF-AcOH; como ácido se siguió usando ácido sulfúrico acuoso. En estas condiciones y si se suprime el tratamiento alcalino, se puede aislar en buen rendimiento el hemicetal (22). A pesar de que de esta sustancia solo se obtuvieron los datos de IR., éstos fueron suficientes para establecer que no se encuentra en equilibrio con la forma abierta de la cianhidrina cetona (Fig. 18).

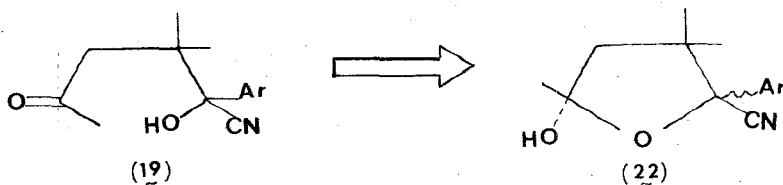


Fig.18

Esto se pudo conocer debido a la completa ausencia de banda de absorción correspondiente al grupo carbonilo. Además, se observa una banda en 3450 asignada al grupo OH; una señal doble en 1390 para el dimetilo geminal y la sustitución del anillo aromático en 815.

Esta observación parece interesante, pues explica el porqué de la extraordinaria facilidad de formación de los cetales (¡ácido acuoso!). En efecto, puesto que el paso determinante en la formación de un cetal a partir de una cetona y un alcohol es la formación del hemiacetal²³ y éste se encuentra formado en su totalidad para (22), su transformación al cetal debe ser muy rápida.

La estabilidad de este hemiacetal, es tal que no fué posible convertirlo a la diona usando las condiciones suaves empleadas por Stork¹⁶. Aunque inicialmente se creyó que el uso de NaOH conducía a la enona y el MeONa de sodio producía la diona, se ha encontrado posteriormente, que la reacción es algo caprichosa y no parece depender exclusivamente de la base empleada. Después de varios experimentos, se encontró que con NaOH ó MeONa a 50°, se obtenía la diona (7) y la enona (8). (Fig. 19)



Fig. 19

De cualquier forma, y puesto que la diona (7) se puede transformar en alto rendimiento a la enona (8), la obtención de uno u otro producto, no altera el esquema de la síntesis. Por otro lado, si bién no se pudo controlar la formación de la diona, sí la de la enona, que es a final de cuentas el intermediario útil en la síntesis.

Desde el punto de vista práctico, y para los propósitos de la síntesis, la transformación de los aductos (15a ó 15b) a las enonas (8a y 8b) respectivamente, se pudieron hacer en el mismo matraz, sin aislar intermediarios, si para ello después de la hidrólisis ácida, (6-7Hr) se eliminaba el disolvente orgánico, se alcalinizaba con NaOH, y se calentaba su solución metanólica, por espacio de aproximadamente un día; en estas condiciones se pudieron obtener las enonas (8a y 8b) en rendimientos consistentes de 70 a 90% después de purificar por filtración en columna.

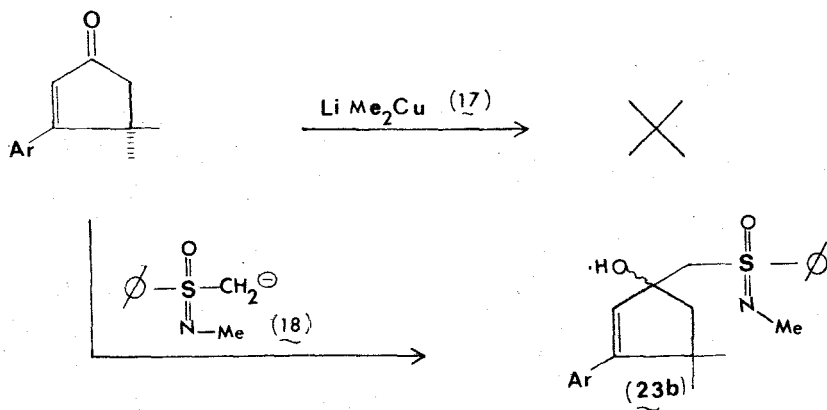
Los espectros de IR. de los compuestos dicarbonílicos (7a y 7b) permiten ver las bandas de los grupos carbonilos, en 1680 el conjugado al anillo aromático y en 1720 el alifático (en ambas series). Se observan también las bandas de absorción adecuadas a cada tipo de sustitución aromática, y la zona de las vibraciones longitudinales C-O, se ve muy simplificada con respecto al aducto; el dimetilo geminal, aparece en 1380.

Los espectros de RMN. de estos compuestos son muy claros y para el compuesto (7b) se presentan señales simples en 1.4 para el dimetilo geminal, en 2.08 para el metilo vecino a carbonilo, 2.96 para el metileno vecino al carbonilo y en 7.45 para los hidrógenos aromáticos. En el caso de (7a), se pueden hacer las asignaciones respectivas, tomando en cuenta al metilo aromático.

Los espectros de IR. de las enonas (8a y 8b) presentan banda de carbonilo en 1700 (inflexión en 1725 que aparece aún después de cuidadosa purificación y que puede atribuirse a resonancia de Fermi²⁴); se observa el dimetilo geminal en 1380 y la sustitución aromática adecuada a cada caso. La RMN. de estos compuestos, es también muy clara ya que todas las señales son simples y no existe la posibilidad de diastereoisomería. Para el compuesto (8b) se observan estas señales en 1.4 con integración para seis hidrógenos del dimetilo geminal en 2.5 la correspondiente al metileno α al

carbonilo; 6.17 que corresponde al hidrógeno vinílico y en 7.47 se presenta una señal simple para los hidrógenos del anillo aromático. En el caso de la enona (8a) el espectro es similar, apareciendo el metilo aromático en 2.4, en este caso el espectro de masas presenta el ión molecular coincidiendo con el calculado.

Habiendo establecido ya las condiciones necesarias para la preparación eficiente de la enona (8), el último paso del esquema de síntesis consistía en la adición conjugada de un grupo metilo al sistema α, β no-saturado. Parker y colaboradores⁴ intentaron la adición sobre la enona (8) de bromuro de metilmagnesio en presencia de sales de cobre y encontraron que esta substancia es inerte a este reactivo; de la misma forma en este trabajo se encontró que es también inerte al LiMe_2Cu bajo diversas condiciones. Por otra parte el uso del anión de la sulfoximina (18) solo dió el producto de adición 1,2 lo que demuestra el alto impedimento estérico que existe en las vecindades del carbono β del sistema no-saturado. (Esquema 9).



Esquema 9

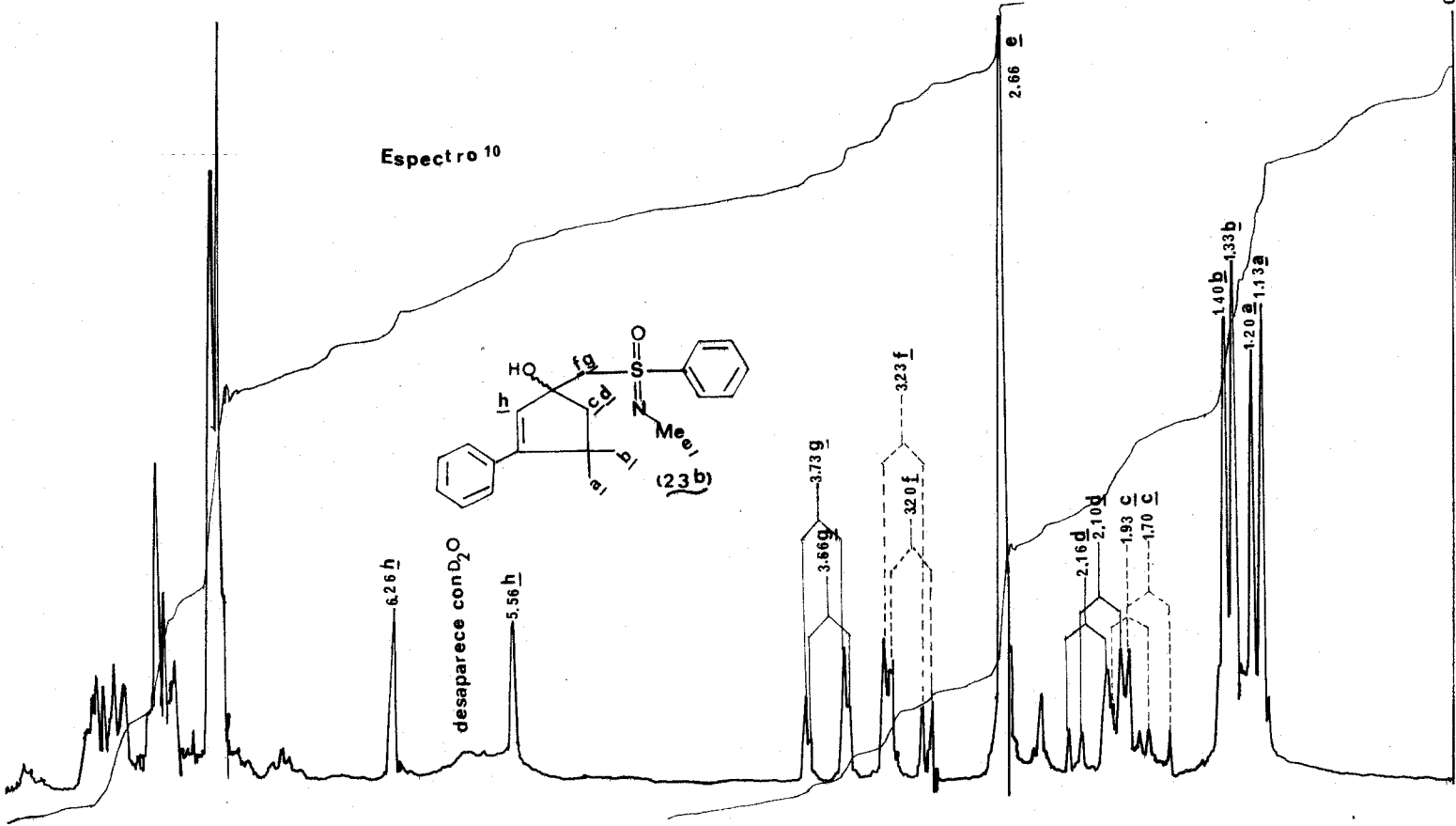
En el espectro de IR del producto (23b) se observa la presencia de banda de OH en 3250, se nota la carencia de bandas en la zona de los carbonilos; entre 1250 y 1050 se observan bandas fuertes de vibración azufre-oxígeno y azufre-nitrógeno.

Antes de mencionar el espectro de RMN. de (23b) es importante hacer notar que en la sulfoximina los cuatro grupos unidos al azufre son diferentes, por lo que este átomo es un centro quiral. Como al adicionarse el anión al carbonilo, se genera un nuevo centro asimétrico, ésto resulta en una mezcla de dos alcoholes diastereoisoméricos, como puede observarse en el espectro de RMN. que muestra que es una mezcla de dos sustancias en una relación de 1:1 (Espectro 10). Los datos para los dos diastereoisómeros se presentan en la siguiente tabla:

ASIGNACION	MULTIPLICIDAD	DIASTEREOISOMERO	
		1	2
Me (a)	(s)	1.13	1.33
Me (b)	(s)	1.20	1.40
H	(d)	1.70	1.93
H	(d)	2.10	2.16
N-Me		2.66	2.66
H	(d)	3.20	3.23
H	(d)	3.66	3.73
H (vinílico)		5.56	6.26
O-H		5.86	5.86
Aromáticos		7.1-8.1	7.1-8.1

En este caso no se hizo ninguna asignación sobre qué señales corresponden a cada diastereoisómero.

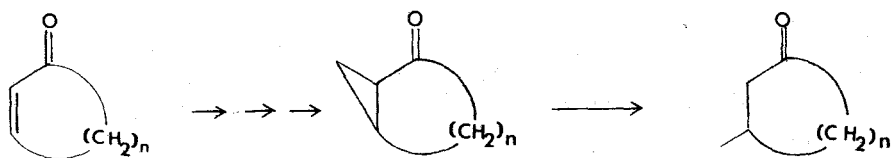
Espectro 10



Habiendo fallado los métodos inicialmente considerados para la introducción del grupo metilo β , se tuvieron que buscar otras alternativas. Sin embargo para evitar el problema estérico, estas alternativas deberían reunir cualquiera o ambas de las siguientes características: a) Hacer uso de reactivos poco voluminosos y/o b) Hacer uso de reacciones intramoleculares.

El método que se consideró para llevar a cabo este último paso de la síntesis, fué el de Norin-Dauben²⁵, que como se verá a continuación, reúne(al menos parcialmente) los dos requisitos antes mencionados.

El método de Norin-Dauben de adición de un grupo metilo en β al sistema $\alpha\beta$ no-saturado de una cetona, consiste básicamente de la formación de una $\alpha\beta$ ciclopropil cetona seguido de su apertura regioespecífica con un metal alcalino en amoníaco líquido. (Esquema 10).



Esquema 10

Para la preparación de la $\alpha\beta$ ciclopropil cetona existen varios métodos. La forma mas directa consiste en tratar a la cetona $\alpha\beta$ no-saturada con la sal de sodio del metiluro de dimetil oxosulfonio²⁶ o los reactivos del metiluro de alquil (ó fenil) aminometiloxosulfonio²⁷ (Fig. 20)

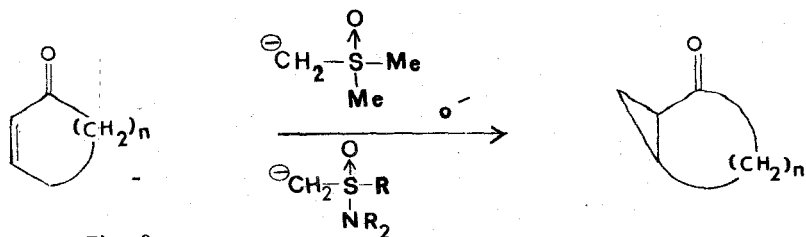


Fig. 20

Sin embargo los requerimientos estéricos de estos reactivos son bien conocidos²⁸ y por ello no se consideraron.

Otro método que se ha empleado para preparar $\alpha\beta$ ciclopropil cetonas, se basa en la conocida reacción del reactivo de Simmons Smith a los alcoholes alílicos²⁹, seguida de oxidación. Este método pareció especialmente interesante y con amplias posibilidades, pues Dauben lo ha empleado extensamente para preparar compuestos altamente impedidos, por ejemplo en la síntesis del Tujopseno³⁰ y en la síntesis de 8- α -metil esteroides³¹. Aparentemente en esta adición, se reúnen los dos requerimientos antes mencionados (Pg. anterior) para evitar problemas estéricos, ya que por un lado, el tamaño del metileno carbenoide no parece ser muy grande, y por otro lado, el hecho de la alta estereoespecificidad de la adición de Simmons Smith a alcoholes alílicos³² se a racionalizado por una transferencia intramolecular del metileno (Fig. 21).

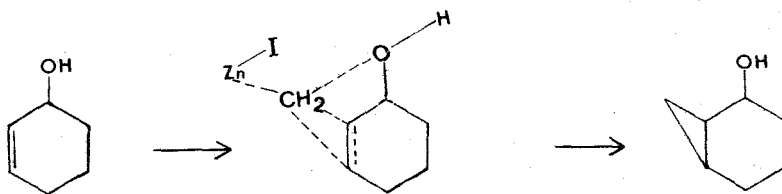
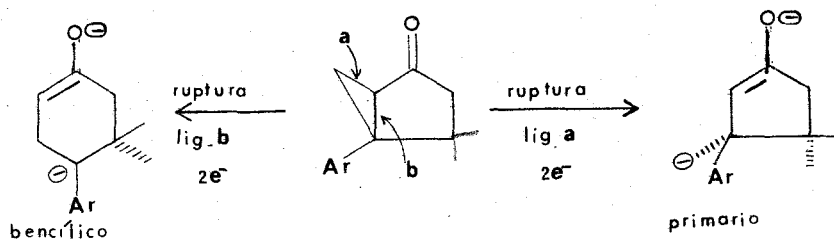


Fig.21

El segundo paso clave en la secuencia de Norin-Dauben es la apertura regioespecífica de la $\alpha\beta$ ciclopropil cetona. Aunque Dauben³² ha informado una gran cantidad de ejemplos y ha justificado la regioespecificidad de la apertura, un sistema parecido al que se necesitaba para los propósitos de la síntesis, no parece haber sido estudiado.

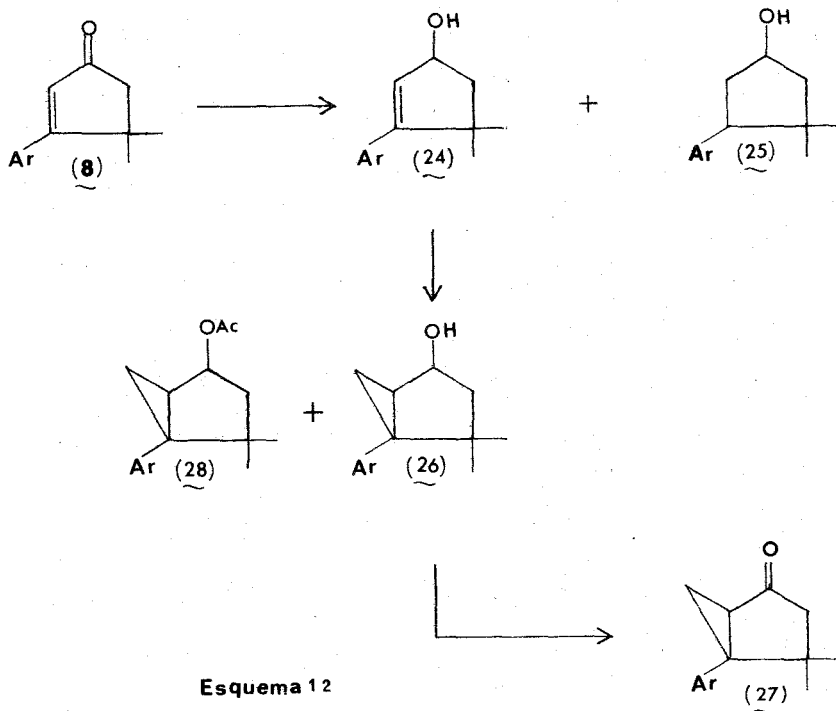
Este sistema es especialmente interesante, ya que de acuerdo con Norin y Dauben³³, la ligadura del ciclopropilo que se debe romper preferentemente (y que conduciría a la β cuparenona) es la marcada como a. Sin embargo, la ruptura de la otra ligadura (marcada b) conduciría como intermediario a un anión bencílico estable. (Esquema 11).



Esquema 11

Desde el punto de vista tanto de la síntesis como teórico, pareció entonces de interés intentar esta ruta.

La reducción de las enonas (8a) u (8b) con borohidruro de sodio en metanol, produjo los alcoholes alílicos correspondientes en rendimientos casi cuantitativos, salvo en algunos casos en que se obtuvieron mezclas en proporciones variables con lo que se cree deben ser los alcoholes saturados (25). (Esquema 12). Como estas sustancias (25) son inertes al reactivo de Simmons Smith, desde el punto de vista práctico, lo que se hizo fue usar el producto crudo en la siguiente reacción, y purificar en este paso.



Esquema 12

La asignación de las estructuras de los ciclopentanoles (24) se hizo con base a sus datos espectroscópicos: En el IR. presentan bandas de OH en 3350, y no presentan banda en la zona de los carbonilos; puede observarse también el tipo de sustitución aromática adecuado en cada caso. La RMN. de (24a) presenta dos señales simples en 1.3 y 1.2 que corresponden al dimetilo geminal; entre 1.5 y 2.2 se presentan señales complejas que integran para tres hidrógenos y que corresponden al OH y al metilo. (La parte que corresponde al OH desaparece con agua deuterada); en 2.33 aparece la señal simple del metilo sobre anillo aromático; en 4.83 aparece una señal múlti-

ple para un hidrógeno que corresponde a la base del OH; en 5.71 aparece una señal simple que corresponde al hidrógeno vinílico y en 7.46 aparece una señal múltiple para los cuatro hidrógenos aromáticos.

Cuando los alcoholes alílicos (24a y 24b) se trataron con exceso de reactivo de Simmons-Smith, se obtuvieron los alcoholes ciclopropílicos (26b) pf: 110° y (26a) pf: 70° en buen rendimiento (80%), sus estructuras se derivaron de sus datos espectroscópicos: En el IR. presentan banda de OH en 3250-3200 y se observa variación en la zona de 3050 con respecto a los ciclopentanoles (24) debido a la absorción del ciclopropano; se observa también el tipo de sustitución aromático adecuado en cada caso.

En el espectro de RMN. de (26b) se observa una señal simple en 0.83 que corresponde al metilo geminal protegido por el anillo aromático; en 1.51 se observa otra señal simple que corresponde al otro metilo geminal; entre 1.0 y 2.0 se encuentran señales complejas que corresponden a los metileno y al OH; en 4.83 se encuentra una señal múltiple que corresponde al hidrógeno de la base del OH; en 7.26 se observa la señal de los hidrógenos aromáticos. En espectrometría de masas el ión molecular se observa en 202, lo que coincide con el valor calculado, y se observa también la pérdida de agua característica de ciclopentanoles.

Para el compuesto (26a) se pueden hacer las asignaciones correspondientes considerando al metilo aromático.

Es importante hacer notar que en un experimento en que se usó AcOEt para la extracción de las placas, se obtuvo una mezcla del alcohol (26a) y su acetato (28a), posiblemente debida a presencia de Ac₂O en el AcOEt. Las características espectroscópicas para este acetato son: En el IR. desaparece la banda de OH y en su lugar aparece la banda de carbonilo en 1750;

se conserva igual la zona de 3050 que para los ciclopropil alcoholes (26) en 1240 se presenta banda ancha de acetato y en 810 se observa la sustitución para del anillo aromático. En el espectro de resonancia magnética nuclear los metilos geminales se encuentran en 0.86 y 1.11; en 2.06 se encuentra una señal simple que corresponde al metilo del acetato; en 2.3 aparece el metilo sobre el anillo aromático, en 5.6 aparece el hidrógeno base del acetato y en 7.1 la señal de los hidrógenos aromáticos.

La oxidación de (26a) y (26b) con reactivo de Jones en condiciones usuales, produjo las α β ciclopropil cetonas (27b) pf:98° y (27a) pf:83° en rendimientos de 90% aproximadamente. Estas sustancias mostraron en el IR. IR. banda de carbonilo en 1740, habiendo desaparecido la banda de OH; se observa también el tipo de sustitución aromática adecuado a cada caso. En la RMN. de (27b) se encuentra una señal simple en 0.9 que corresponde al metilo geminal del lado del anillo aromático; en 1.23 otra señal simple para el otro metilo geminal; en 1.81 y 2.25 se presentan dos señales dobles con J=18 Hz que corresponden al sistema AB del metileno α al carbonilo; en 7.2 se observa la señal de los hidrógenos aromáticos.

Asignaciones similares pueden hacerse para el compuesto (27a) tomando en cuenta al metilo aromático; en este caso el espectro de masas presenta ión molecular en 214, concordando con el valor calculado.

La reducción de (27a) y (27b) con exceso de litio en amoníaco líquido seguido de oxidación del producto crudo con reactivo de Jones (para reconvertir a cetona todo el material alcohólico formado por sobrerreducción) y purificación por cromatografía de capa fina, produjo aceites incoloros (1a) y (1b) en aproximadamente 75% de rendimiento. De los datos espectroscópicos de estas sustancias fué posible distinguir entre las dos estructuras probables. Así por ejemplo, los dos compuestos presentan en el IR. bandas de carbonilo en 1740 que claramente están a favor de la estructura de ciclopent-

tanona. Por otro lado, en el espectro de RMN. del producto de reducción de (27a) se observan (Espectro 11) señales sencillas correspondientes a tres metilos alifáticos en 0.73, 1.23 y 1.43. Esto apoya definitivamente las estructuras de ciclopentanonas, pues la estructura de ciclohexanona debe mostrar solo dos grupos metilo alifáticos.

Este resultado parece de gran importancia teórica, pues demuestra lo importante que es la proposición de Norin-Dauben de la sobreposición de orbitales, para explicar la regioespecificidad de la apertura de una α -ciclopropil cetona. El resultado es especialmente interesante, si tomamos en cuenta que en los casos informados en la literatura no hay mucha diferencia de estabilidad de los posibles aniones formados, lo que se podría arguir en contra de una explicación termodinámica. Como en el caso estudiado la diferencia de estabilidad entre los dos posibles aniones es mucho mayor, se puede concluir que las razones propuestas por Norin y Dauben son totalmente correctas.

Las características espectroscópicas de la ciclopentanona obtenida por la apertura reductora de (27a) se compararon con las informadas para la α -cuparenona, siendo idénticas como se muestra en la siguiente tabla:

RMN. del producto (CCL ₄)	RMN. de la α -Cuparenona
0.73 (s, 3H)	0.73 (s, 3H) Me geminal del lado del anillo Ar.
1.23 (s, 3H)	1.23 (s, 3H) Me geminal del lado opuesto al anil
1.43 (s, 3H)	1.43 (s, 3H) Me en carbono base del aromático.
2.15 (s, 2H)*	2.15 (s, 2H) CH ₂ del lado del dimetilo geminal.
2.6 (c, 2H, J=18Hz)*	2.60 (c, 2H, J=18Hz) CH ₂ del lado del anillo Ar.
2.33 (s, 3H)	2.30 (s, 3H) Me aromático.
7.13 (4H)	7.13 (4H) Aromáticos.

Corrido en CDCl₃ estas señales aparecen, la simple en 2.28 y la cuadruple en 2.7 (Espectro 11)

7.13 g

2.33 g

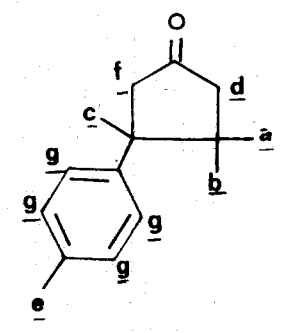
1.43 g

1.23 b

0.73 a

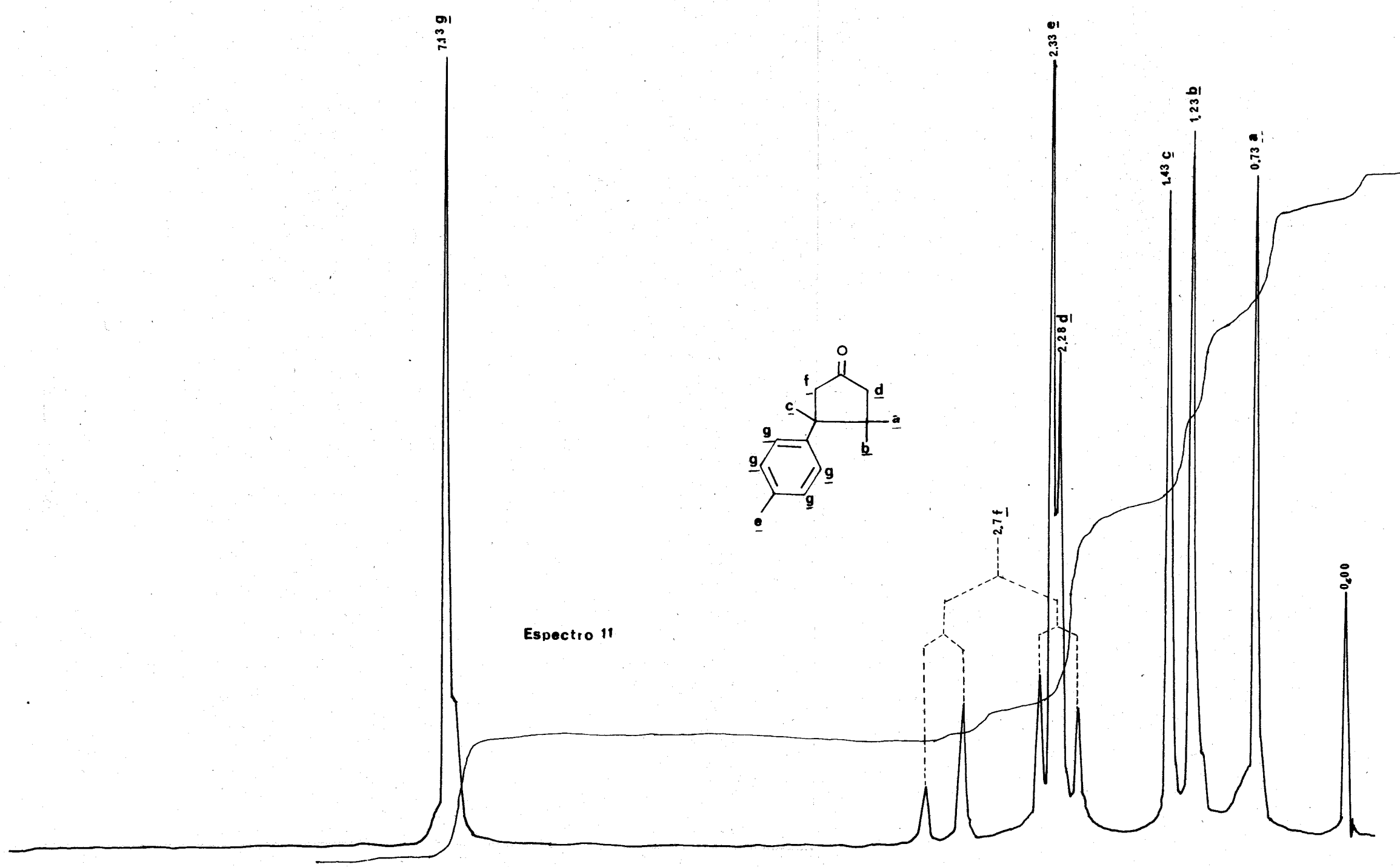
0.00

Espectro 11



2.7 f

2.28 d



IR. del producto

1740 (\checkmark C=O)

IR. de la cuparenona

1740 (\checkmark C=O).

La espectroscopía de masas del producto presenta ión molecular en 216 que corresponde al calculado para la β -cuparenona y pico base en m/e 132 acorde con una fragmentación a través de ruptura \checkmark al carbonilo y pérdida del fragmento C_5H_8O .

Adicionalmente la semicarbazona del producto obtenido, preparada de la forma usual, funde a la misma temperatura que la informada para la β -cuparenona, con lo que se concluye la identidad de ambos compuestos.

PARTE EXPERIMENTAL.

Notas.- Los espectros de IR. se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337 en película para los líquidos y en KBr. para los sólidos. Los espectros de UV. en un aparato Perkin Elmer 202 automático de doble haz. Los espectros de RMN. en aparatos Varian EM-360, T-60, A-60, en CDCl_3 , a menos que se indique otra cosa y usando TMS como referencia interna. Los espectros de masas se determinaron en instrumentos Hitachi-Perkin Elmer RMU-6D y RMU-7H. Los puntos de fusión no están corregidos. Las cromatografías en placa tanto para control cuanto para purificación, se hicieron usando gel de sílice GF-254 Merck y la cromatografía en columna en florisil. Las absorciones en el IR. se dan en cm^{-1} . Los desplazamientos químicos en RMN. se dan en ppm. El término "se trabajó de la forma usual" significa extraer con el disolvente indicado, lavar la fase orgánica con solución saturada de NaCl, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente a presión reducida en evaporador rotatorio.

2-Hidroxi-fenil-acetonitrilo (16b).-

A 29.4g (0.28 mol) de bisulfito de sodio disueltos en la mínima cantidad de agua, se agregaron 15g (0.14 mol) de benzaldehído. La mezcla se agitó vigorosamente de forma manual, enfriando ocasionalmente para moderar la reacción exotérmica, hasta que ya no se percibió el olor de benzaldehído. A la masa cristalina del compuesto de adición bisulfítico así formado, se le agregó una solución de 21g (0.43 mol) de cianuro de sodio disuelto en la mínima cantidad de agua y se agitó vigorosamente. La cianhidrina se separó como un aceite espeso, mientras el sólido inicial se disolvió. Se dejó reposar a temperatura ambiente media hora, se trabajó de la forma usual (éter), lavando además con solución de bisulfito de sodio. Se obtuvieron así 18.71g (97%) de la cianhidrina cruda (16b). IR.: \checkmark max: 3400, 2240, 1500, 1460, 850, 790. RMN.: 4.2 (s, 1 H) desaparece con D₂O, OH; 5.2 (s, 1 H) Ar-CHOH(CN); 7.1 (s, 5H) aromáticos.

2-Hidroxi-(4-Me-fenil)-acetonitrilo (16a).-

(Todas las operaciones hasta antes de acidular, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno y en condiciones anhidras). 62g (0.49mol) de p-Cl-tolueno, disueltos en aproximadamente 100 ml. de THF destilado de LiAlH₄ se añadieron a 13.2g (0.54 mol) de limaduras de magnesio previamente activadas por lavado con hexano y calentamiento a la estufa con yodo. Se añadieron entonces 4ml (0.05 mol) de EtBr y se reflujo hasta casi total disolución del magnesio (3Hr.). Se agregaron 100 ml. (0.62 mol) de ortoformiato de etilo en 100 ml. de THF y la mezcla se reflujo 15 horas, se concentró por destilación del THF hasta que la reacción se hizo violenta; se enfrió el matraz en un baño de hielo para moderarla; cuando terminó de reaccionar se agregaron 200g de hielo y 500 ml de HCl 5N , se reflujo media hora y se

trabajó de la manera usual (AcOEt); el aceite resultante se agregó poco a poco a una solución de 140g (1.34 mol) de bisulfito de sodio en 400 ml. de agua, se agitó vigorosamente y se enfrió. El compuesto de adición bisulfítica, se separó por filtración, se lavó con agua y se resuspendió en 200 ml. de agua, se agregó exceso de NaCN acuoso, se agitó vigorosamente y se trabajó de la manera usual (AcOEt) lavando además con solución de bisulfito de sodio. Se obtuvieron así 50.4 g (83%) de aceite crudo que mostró banda pequeña de carbonilo en el IR. Se filtró por 250g de florisil separándose 42.5g (70%) de cianhidrina (16a) μ f:59° UV. λ_{\max} (MeOH) 220 (ϵ 950). IR. : ν_{\max} 3400, 2240, 1520, 1500, 820. RMN.: 2.35 (s, 3H) Me-Ar. 3.1 (s, 1H) desaparece con D₂O, OH; 5.4 (s, 1H) Ar-CHOH(CN); 7.23 (c, 4H) Ar .

Eter α -etoxietílico del 2-Hidroxi-fenil-acetonitrilo (12b) y éter α -etoxietílico del 2-Hidroxi-(4metil-fenil)-acetonitrilo (12a).-

Una solución de 1.33g (0.0065 mol) de la cianhidrina (16b) en éter y agitada magnéticamente, se aciduló con una gota de HCl concentrado y se enfrió en un baño de hielo. Enseguida se agregó gota a gota 0.65 ml. (0.0067 mole) de éter etilvinílico y se continuó la agitación hasta que la reacción mostró por placa que había terminado (AcOEt-Hexano 1:10). El material volátil se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo disuelto en hexano, se pasó por una columna con 20g de florisil, obteniéndose 2.01g (98%) de (12b) como aceite incoloro. Por un procedimiento similar, se obtuvo (12a) en aproximadamente el mismo rendimiento.

Cianhidrina protegida (12a): UV. λ_{\max} (MeOH) 221 (ϵ 950). IR.: ν 1520, 1450, 810. RMN.: 1.2 y 1.3 (t, 3H, J=7Hz) CH₃CH₂ ; 1.41 y 1.45 (d, 3H, J=5Hz) CH₃-CH(O)₂ ; 2.36 (s, 3H) Me-Ar; 3.58 y 3.6 (c, 2H, J=7Hz) CH₃-CH₂-O ; 4.9 y 5.1 (c. 1H. J=5Hz) CH₃-CH-(O)₂ ; 5.4 y 5.53 (s, 1H,)

Ar $\underline{\text{CH}}$ (O) (CN); 7.23 y 7.43 (m, 4H) Ar.

Cianhidrina protegida (12b): IR.: ν_{max} : 1600, 1500, 1450, 750, 710.

RMN.: 1.15 y 1.18 (t, 3H, J=7Hz) $\underline{\text{CH}}_3$ -CH₂; 1.36 y 1.31 (d, 3H, J=5Hz) $\underline{\text{CH}}_3$ -CH-(O)₂ ;
3.54 y 3.46 (c, 2H, J=7Hz)CH₃-- $\underline{\text{CH}}_2$ -O; 4.93 y 4.78 (c, 1H, J=5Hz) CH₃- $\underline{\text{CH}}$ (O)₂ ;
5.4 y 5.26 (s, 1H) Ar $\underline{\text{CH}}$ (CN) ; 7.31 (s, 5H) Ar.

Eter α -etoxietílico de la 4,4-dimetil-5-ciano-5-hidroxi-5-fenil-pentano-
na-2. (15b) y éter α -etoxietílico de la 4,4-dimetil-5-ciano-5-(p-toluil)-
pentanona-2. (15a).-

En un matraz de 250 ml. de tres bocas equipado con agitador magnético, tubo de entrada para nitrógeno, tubo protector de la humedad y una goma para inyectar, se pusieron aproximadamente 20 ml. de THF recién destilado de LiAlH₄. Se enfrió en hielo seco y bajo atmósfera de nitrógeno se inyectaron 21.5 ml. (0.0504 mol) de solución hexánica al 15% de nBuLi. Se inyectaron 4.91g (0.048 mol) de diisopropilamina en THF y se agitó 10 minutos. Se enfrió a -78° (baño de hielo seco-acetona) y cuando precipitó la sal de litio de la diisopropilamina, se inyectaron poco a poco 8.9g (0.043 mol) de la cianhidrina protegida (12b) en THF. Después de 10 min., la solución roja del anión se trató con una solución en THF de 4.12g (0.042 mol) de óxido de mesitilo recién destilado. Después de 15 min. a -78°; se cambió el baño por uno de hielo y se dejó a 0° por 15 min.: Se añadió agua (la solución se hizo amarilla), se evaporó el THF sin dejar que la temperatura subiera de 20°; se trabajó de la manera usual (cloroformo), dando después de evaporar en evaporador rotatorio 12.75g (97%) de producto crudo que se purificó por filtración en columna de florisil, dando 9.2g (70%) de producto (15b). Para (15a) el procedimiento y rendimientos fueron similares.

(15b): IR.: ν_{max} : 1720, 1380 doble, 1450, 760, 720. RMN.: (señal centrada para cada diastereoisómero). 7.3 (m, 5H) Ar; 5.0 y 4.75 (c, 1H, J=5Hz)

$\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}(\text{O})_2$; 3.56 y 3.21 (c, 2H, $J=7\text{Hz}$) $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$; 2.63 y 2.56 (s, 2H) $\underline{\text{CH}}_2\text{-C=O}$; 2.13 (s, 3H) $\underline{\text{CH}}_3\text{-C=O}$; 1.4 y 1.3 (d, 3H, $J=5\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH(O)}_2$; 1.15 y 1.10 (s, 6H) $\text{Me}_2\text{-C}$; 1.2 y 0.78 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2$.

(15a): IR.: 1720, 1380(doble), 1450, 820. RMN.:(señal centrada para cada diastereoisómero) 7.3 (m, 4H) Ar; 5.0 y 4.75 (c, 1H, $J=5\text{Hz}$) $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-(O)}_2$; 3.58 y 3.25 (c, 2H, $J=7\text{Hz}$) $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$; 2.65 y 2.56 (s, 2H) $\underline{\text{CH}}_2\text{-C=O}$; 2.36 (s, 3H) $\underline{\text{CH}}_3\text{-Ar}$; 2.16 (s, 3H) $\underline{\text{CH}}_3\text{-C=O}$; 1.45 y 1.33 (d, 3H $J=5\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH(O)}_2$; 1.16 y 1.11 (s, 6H) Me_2C ; 1.23 y 0.866 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2$. UV: λ_{max} (MeOH) 221 (ϵ 1100). E.M. M^+ 317 (Calc. 317).

2- 2-Fenil-2-ciano-3,3,5-trimetil-5-metoxi-tetrahidrofurano (20bB) y (20bA) y 3-Fenil-4,4-dimetil- Δ^2 -ciclopentanona (8b).

0.8g (0.0039 mol) del aducto (15b) en 7ml. de metanol, se trataron con 2 ml. de H_2SO_4 acuoso al 5% y se dejó agitando a temperatura ambiente por aproximadamente 14 hr. La cromatografía en capa fina (Hexano-AcOEt 5:1, 2 eluciones) mostró que ya no existía aducto y en su lugar aparecieron dos productos menos polares y uno mas polar. Después de evaporar el MeOH en el evaporador rotatorio, el residuo se trabajó de la forma usual (éter). De acuerdo con Stork¹⁶ después de extraer, se agitó vigorosamente por 10 min. con NaOH 0.05N pero no se observó cambio por cromatografía en capa fina. Tampoco hubo cambio cuando se agitó vigorosamente durante 20 min. con NaOH 1N ó con trietilamina en acetona toda la noche.

Por lo tanto el residuo se disolvió en una mezcla 8:1 de MeOH-H₂O y se trató con 0.5g de NaOH a reflujo durante aproximadamente 16 hr. Después de evaporar el metanol se trabajó de la forma usual (éter) para dar un aceite amarillo (0.57g) que se purificó por cromatografía en columna (18g) usando hexano como eluyente. De las fracciones con Hexano7-Benceno6 se obtuvieron 60mg del cetal diastereoisomérico menos polar (20bA): IR.: ν_{\max} 1500, 1460, 1380 (doble), 760, 710. RMN.: 0.66 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.26 (s, 3H) metilo en carbono base del cetal; 1.58 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto al anillo aromático; en 2.6 y 2.36 se presentan dos señales dobles (J=14Hz) que corresponden al sistema AB del metileno; 3.41 (s, 3H) MeO y 7.43 (m, 5H) Ar.

De las eluciones con hexano 6- benceno 4, se obtuvieron 165 mg del cetal diastereoisomérico mas polar (20bB): IR.: ν_{\max} 1500, 1450, 760, 705. RMN.: 0.60 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.43 (s, 3H) metilo en carbono base del cetal; 1.60 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto al anillo aromático; en 2.06 y 2.46 se presentan dos señales dobles (J=14 Hz) que corresponden al sistema AB del metileno; 3.41 (s, 3H) MeO; 7.46 (m, 5H) hidrógenos aromáticos.

Finalmente al eluir con benceno 100% se obtuvieron 203 mg de la enona (8b) cuyos datos espectroscópicos se presentan en otra sección por separado.

2-(p-toluidil)-2-ciano-3,3,5-trimetil-5-metoxi-tetrahidrofurano

(20aA') y (20aB') y 3-(p-toluil)-4,4-dimetil- Δ^2 -ciclopenténona (8a).-

Utilizando una técnica similar a la anterior, a partir de 0.5g de aducto (15a) se obtuvo 0.32g de producto crudo que se cromatografió en columna (15g) empezando a eluir con una mezcla de hexano 2-benceno 1 de cuyas eluciones se obtuvo la mezcla de cetales diastereoisoméricos (20aA') y (20aB') que no se separaron (0.16g). IR. ν_{\max} : 1510, 1450, 820. RMN.: (se da primero la señal del diastereoisómero en mayor proporción). 0.6 y 0.766 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.4 y 1.33 (s, 3H) metilo en carbono base del cetal; 1.6 y 1.66 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto del anillo aromático; 2.6 y 1.8 grupo de señales del metileno; 2.36 (s, 3H) metilo sobre anillo aromático; 3.4 y 3.46 (s, 3H) MeO; 7.3 (m, 4H) aromáticos.

Al eluir con benceno 100% se obtuvieron 100 mg. de la enona (8a) cuyos datos espectroscópicos se presentan mas adelante.

2-carboxamido-2-fenil-3,3,5-trimetil-5-metoxi-tetrahidrofurano (21bA) (21bB) y 1-fenil-2,2-dimetil-pentán-1,4-diona (7b) y 1-(p-toluil)-2,2-dimetil-pentán-1,4-diona (7a).-

Si la hidrólisis ácida se prolonga por varios días utilizando las condiciones de la técnica anterior, y si en lugar de usar NaOH como base se usa una cantidad catalítica de MeONa comercial, se obtiene una mezcla de las amidas cetales diastereoisómeras (21bA) y (21bB) y la diona (7b); así de 300 mg. del aducto (15b) se obtuvo 239 mg. de un sólido blanco pf:170-195° al cristalizar de acetona-hexano el pf. subió primero a 189-203 (94mg) y después a 214-216° (sublima desde 180°). Sin embargo, este material no corresponde a un diastereoisómero puro como se pudo determinar de su espectro de RMN. En IR. ν_{\max} .: 3400, 3175, 1660, 1380 (doble), 770, 710. RMN.:

(se dá primero la señal para el diastereoisómero en mayor proporción).
 0.533 y 0.6 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.13
 y 1.19 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto del anillo aromático; 1.6
 y 1.76 (s, 3H) metilo sobre carbono base del cetal; 2.1-2.8 grupo de seña-
 les del metileno; 3.08 (s, 3H) MeO ; 7.41 (5H) aromáticos.

Las aguas madres de la primera cristalización del sólido anterior,
 (130 mg.) se separaron en sus componentes en dos placas de 20x20 usando
 una mezcla de hexano-AcOEt 4:1 como eluyente. De la banda mas polar, se
 aislaron 42 mg de la amida antes descrita. De la banda menos polar, se ob-
 tuvieron 65mg de la diona (7b) como un aceite incoloro. IR.: ν max 1720,
 1680, 1380 (doble). RMN.: 1.4 (s, 6H) dimetilo geminal; 2.08 (s, 3H) $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$;
 2.96 (s, 2H) $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$; 7.45 (m, 5H) aromáticos.

De manera similar se obtuvo (7a) IR.: ν max 1720, 1680, 1380 (do-
 ble), 820.

2-Fenil-2-ciano-3,3,5-trimetil-5-hidroxi-tetrahidrofurano (22b) y 3-Fenil-
 4,4-dimetil- Δ^2 -ciclopentanona (8b) y 3-(p-toluil)-4,4-dimetil- Δ^2 -ci-
 clopentanona (8a).-

500mg. del aducto (15a) se disolvieron en THF y 1 ml. de AcOH y se
 trataron con 2ml. de una solución 0.5N de ácido sulfúrico acuoso. La mez-
 cla se dejó agitando a temperatura ambiente por 6hr, controlando la reac-
 ción por cromatografía de capa delgada (hexano-AcOEt 5:1, 2 eluciones). Si
 en este paso se evapora el THF en el evaporador y se trabaja el produc-
 to de la forma usual (éter) se puede aislar el hemicetal (22a) en un ren-
 dimiento casi cuantitativo. Solo se obtuvo el IR. de esta substancia: ν
 max 3450, 1520, 1450, 1380 (doble), 815.

Por el contrario, si una vez que es completa la hidropólisis ácida,
 se agrega NaOH sólido a dar pH alcalino, se diluye con metanol-agua y se

calienta a reflujo por aproximadamente 24 horas, se puede aislar después del trabajo usual (éter) un aceite amarillo que es la enona (8a). Esta sustancia se puede purificar por cromatografía en placa (AcOEt- Hexano 1:10) ó por columna, para dar el producto puro como un aceite amarillo pálido en rendimientos de 70 a 90%.

Los datos espectroscópicos para (8a) son : UV.: λ_{max} (MeOH) 223 (ϵ 6160). IR.: 1700 (inflexión 1725); 1550, 1500, 1380 (doble), 820. RMN.: 1.43 (s, 6H) dimetilo geminal; 2.4 (s, 3H) metilo aromático; 2.46 (s, 2H) metileno; 6.2 (s, 1H) vinílico; 7.4 (c, 4H) aromáticos. EM. M^+ 200 (calc 200).

Usando el mismo procedimiento, se obtuvo (8b) en rendimientos aproximadamente iguales. IR.: 1700 (inflexión 1725); 1600, 1500, 1380; 775, 700. RMN.: 1.4 (s, 6H) dimetilo geminal; 2.5 (s, 2H) metileno; 6.17 (s, 1H) vinílico; 7.47 (s, 5H) aromáticos.

Intento de adición de litio dimetil cobre a la enona (8b).-

A una suspensión fría (-30°), bajo atmósfera de nitrógeno, de 500mg de CuI en éter anhidro, con agitación, se le agregó lentamente con jeringa 5ml de una solución 2.1M de MeLi en éter. Antes de terminar la adición del MeLi ya se había disuelto todo el CuI, obteniéndose una solución rojo pálido. Se dejó agitando a esa temperatura por 15 min. y se le agregó una cantidad adicional de CuI (no se pesó) para asegurarse de la ausencia de MeLi libre. Se agregó entonces una solución etérea seca de 100 mg de la enona (8b), observándose la formación inmediata de un sólido amarillo en las paredes. Se dejó llevar lentamente a temperatura ambiente (\approx 3 horas) y se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. Después de filtrar por celita para quitar el material insoluble se trabajó de la forma usual (éter) para dar una recuperación casi cuantitativa de la enona de partida como se pudo establecer por sus características espectroscópicas.

La misma reacción se repitió usando otro lote de CuI a temperatura de 0°, obteniéndose el mismo resultado.

3-Fenil-4,4-dimetil-(N-metil-fenil-sulfoximidometil)- Δ^2 -ciclopentanol(23b).-

En un matraz de tres bocas de 50 ml de capacidad, equipado con tubo de entrada para nitrógeno, tubo protector de la humedad y capucha de hule, se pusieron bajo atmósfera de nitrógeno 2ml de THF seco recién destilado de LiAlH₄. Se enfrió a -40° (hielo seco) y se agregó 0.6 ml de una solución aproximadamente 1.6M de n-BuLi en hexano. Se agregó entonces gota a gota una solución de 100 mg (0.00059 mol) de la sulfoximina (18) en 2 ml de THF, obteniéndose una solución amarillo brillante. El exceso de n-BuLi se destruyó agregando unas gotas (no se midieron) de iPr₂NH y después de 15 min. a esa temperatura, se agregó una solución, de 88mg (0.00047 mol) de la enona (8b) en 2 ml. de THF. Al final de la adición, la solución era mas oscura, se dejó agitando durante 2 hr. mientras se evaporó el baño de hielo seco y se dejó una hora mas a temperatura ambiente. Después de agregar agua y evaporar el THF en evaporador rotatorio, se trabajó de la forma usual (éter) para dar una mezcla de productos (190 mg) que se separaron en 2placas de 20x20 (hexano 4- AcOEt 1, 3 eluciones). De menos a mas polar, se obtuvieron 10mg de un producto que no se identificó, 34 mg de enona recuperada y 87mg de aducto 1,2 (23bA) y (23bB). Las propiedades espectroscópicas de esta substancia son las de una mezcla de diastereoisómeros: IR.: 3250, 1500, 1450, 1240, 1150, 770, 710. RMN.: 1.13 y 1.20 (s, 3H) metilo geminal; 1.33 y 1.40 (s, 3H) metilo geminal; en 1.7 y 1.93 y en 2.10 y 2.16 se presentan las señales dobles (J=14Hz)del sistema AB del metileno del ciclo; 2.66 (s, 3H) N-Me; en 3.20 y 3.23 y en 3.66 y 3.73 señales dobles (J=14Hz) del sistema AB del metileno vecino a azufre; 5.56 y 6.26 (s, 1H) vinílico; 7.1-8.1 (compleja) aromáticos.

3-Fenil-4,4-dimetil- Δ^2 -ciclopentanol (24b) y 3-(p-toluil)-4,4-dimetil- Δ^2 -ciclopentanol (24a).-

Una solución agitada magnéticamente de 800 mg (0.0045 mol) de la enona (8b) en aproximadamente 20 ml. de metanol se enfrió en un baño de hielo y se le agregó en pequeñas porciones 1.0g (0.0063 mol) de borohidruro de sodio. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Se trabajó de la forma usual (AcOEt) dando 800mg (99%) del alcohol crudo (24b) como aceite incoloro. Esta substancia parece estar impurificada con cantidades variables del alcohol saturado del que puede separarse en cromatografía de placa por elución repetida con hexano. (24b): IR.: ν_{\max} : 3350, 1500, 1450, 730, 690.

Repetición del proceso usando (8a) condujo a (24a) con rendimiento similar. (24a): IR.: ν_{\max} 3350, 1500, 1450, 820. RMN.: 1.2 y 1.3 (s, 3H c/u) dimetilo geminal; 1.5-1.2 (m, 3H) $\text{CH}_2\text{-CH-OH}$; 2.33 (s, 3H) MeAr; 4.83 (m, 1H) CH-OH ; 5.71 (s, 1H) vinílico; 7.46 (m, 4H) aromáticos.

4,4-dimetil-5-fenil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2ol (26b) y 4,4-dimetil-5-(p-toluil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (26a) y acetato de 4,4-dimetil-5-(p-toluil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (28a).-

A una solución de 880 mg de par Zn-Cu preparado según Fieser³⁴ en 17 ml de éter Grignard, se le agregaron 1.18g de yoduro de metileno y un cristal de yodo. Se calentó ligeramente hasta que se inició una reacción vigorosa, y entonces se le agregó en pequeñas porciones, una solución de 312 mg (0.00166 mol) del alcohol (24b) y 2.36g de yoduro de metileno en 6.5 ml de THF anhidro. La solución se reflujo por media hora, se le agregó 3.8g mas de par Zn-Cu y se continuó el reflujo por 60 hr. Se filtró la suspensión por celita, se lavó el residuo con éter y los extractos orgánicos combinados, se lavaron primero con una solución de cloruro de amonio sa-

turado (3x70 ml), después con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3x70 ml) y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio (2x70 ml). Después de secar con sulfato de sodio y evaporar el disolvente se obtuvo el producto crudo que se purificó por cromatografía de placa (AcOEt-hexano 1:10) seguido de cristalización de hexano. Se obtuvieron así 280 mg (82%) de sólido cristalino de pf: 110° (26b): IR.: ν_{\max} 3200, 3050, 1500, 1450, 760, 710. RMN.: 0.883 y 1.51 (s, 3H c/u) dimetilo geminal; entre 1.0 y 2.0 un grupo de señales complejas que corresponden al metileno y al OH; 4.83 (m, 1H) $\underline{\text{CH-OH}}$; 7.26 (s, 5H) aromáticos; E.M.: $\text{M}^+ 202$ (calc. 202); m/e 184 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Por la misma técnica y con rendimiento similar, se obtuvo (26a): pf: 70°. UV. λ_{\max} (MeOH) 222 (ϵ 7776). IR.: ν_{\max} 3250, 3050, 1525, 1450, 830. RMN.: 0.766 y 1.06 (s, 3H c/u) dimetilo geminal; entre 1.0 y 2.0 grupo de señales complejas que corresponden al metileno y al OH; 2.33 (s, 3H) metilo aromático; 4.66 (m, 1H) $\underline{\text{CH-OH}}$; 7.1 (s, 4H) aromáticos. E. M. $\text{M}^+ 216$ (calc. 216); 198 (41% $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 183 (100% 198-Me).

En el caso en que se usó AcOEt en la purificación por placa, se separaron una mezcla de (26a) y su acetato (28a); para este último: IR.: ν_{\max} 3050, 1750, 1240. RMN.: 0.86 y 1.11 (s, 3H c/u) dimetilo geminal; 2.06 (s, 3H) $\underline{\text{Me-CO}_2}$; 2.33 (s, 3H) $\underline{\text{Me-Ar}}$; 5.6 (m, 1H) $\underline{\text{CH-OH}}$; 7.1 (m, 4H) aromáticos.

4,4-Dimetil-5-fenil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2ona. (27b) y 4,4-dimetil-5-(p-toluil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ona.

550mg (0.0025 mol) del ciclopropil alcohol (26b) disueltos en acetona se oxidaron en frío (baño de hielo) con 1.5 ml de reactivo de Jones 8N. El exceso de reactivo se destruyó con metanol, se agregó agua, se refluó media hora y se evaporaron el metanol y la acetona en evaporador rotatorio.

Después de trabajar en la forma usual (cloroformo) se obtuvo el producto crudo que se purificó por placa (AcOEt- hexano 1:10) dando 456 mg (92%) de (27b) pf: 98° cristalizado de hexano. IR.: 1740, 1500, 1450, 750, 710. RMN.: 0.9 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.23 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto del anillo aromático; en 1.81 y 2.25 señales dobles (J=18Hz) del sistema AB del metileno α al carbonilo; 7.2 (s, 5H) aromáticos.

Por la misma técnica y con rendimiento similar, se obtuvo (27a) con pf: 83° IR.: 1730, 1550, 1450, 820. RMN.: 0.9 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.2 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto al anillo aromático; 2.05 señal cuádruple (J=18Hz) del sistema AB del metileno α al carbonilo; 2.3 (s, 3H) metilo sobre anillo aromático.; 7.1 (s, 4H) aromáticos. UV.: λ max (MeOH) 221 (ϵ 12454). E.M. : M^+ 214 (calc. 214); 172 (41% $M^+ - C_2H_2O$); 157 (100% 172-Me); 130 (50% 157- C_2H_3); 115 (54% 130 - Me).

3,3,4-Trimetil-4-(p-toluil)-ciclopentanona (1a) y 3,3,4-trimetil-4-fenil-ciclopentanona(1b).-

Aproximadamente 200ml de amoníaco líquido recién destilado de sodio, se pusieron en un baño de hielo seco acetona bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron 462 mg. de alambre de litio y a la solución así obtenida se agregó una solución de 535mg (0.0025 mol) de (27a) en éter Grignard. Se dejó a reflujo por una hora, se agregó en pequeñas porciones cloruro de amonio sólido hasta desaparición del color azul y se destiló el amoníaco. Se añadió solución saturada de NaCl y se trabajó de la forma usual (éter); el residuo se disolvió en acetona, se agregaron 0.5 ml de reac-

tivo de Jones 8N y después de media hora en baño de hielo se destruyó el exceso de reactivo de Jones con metanol. Después de trabajar en la misma forma que para (27a) y (27b) el residuo se purificó por placa (AcOEt-hexano 1:10) y se obtuvieron así 400mg (74%) de β -cuparenona (1a): UV.: λ max (MeOH) 225 (ϵ 987). IR.: ν max 1740, , 1530, 1460, 850. RMN.: 0.73 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.23 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto al anillo aromático; 1.43 (s, 3H) metilo sobre carbono base del anillo aromático; 2.28 (s, 2H) $\text{CH}_2\text{-C=O}$ del lado del dimetilo geminal ; 2.33 (s, 3H) Me-Ar ; 2.7 (c, 2H, J=18Hz) del sistema AB del metileno α al carbonilo del lado del anillo aromático; 7.13 (s, 4H) aromáticos. EM. M^+ 216 (calc 216); m/e 132 (100% $M^+ - C_5H_8O$); 118 (132- CH_2).

De igual forma y con rendimiento similar se había llegado a (1b) IR.: ν max 1740, 770, 710. RMN.: 0.73 (s, 3H) metilo geminal del lado del anillo aromático; 1.23 (s, 3H) metilo geminal del lado opuesto del anillo aromático; 1.43 (s, 3H) metilo sobre carbono base del anillo aromático; 2.3 (s, 2H) $\text{CH}_2\text{C=O}$ del lado del dimetilo geminal; 2.73 (c, 2H, J=18Hz) del sistema AB del metileno α al carbonilo del lado del anillo aromático; 7.3 (s, 5H) aromáticos.

Semicarbazona de la β -cuparenona.-

48 mg de la β -cuparenona (1a) se disolvieron en la mínima cantidad de EtOH y se agregó agua hasta ligera turbidez. Se adicionaron 96mg. de clorhidrato de semicarbazida y 96mg de acetato de sodio. Se agitó la mezcla se puso en baño de vapor; se enfrió, se filtró el producto y se recristalizó de EtOH- H_2O hasta pf constante (209°).

CONCLUSIONES.

1.- Se hace un análisis sintético para la obtención del sesquiterpeno β -cuparenona del cual se derivó una ruta que se pudo completar satisfactoriamente en el laboratorio.

2.- La nueva ruta sintética a este sesquiterpeno compite favorablemente, en rendimiento total del producto y en número de pasos con las otras síntesis informadas.

3.- Esta ruta presenta también puntos de interés como son:

a) Se muestra cómo el concepto de simetrización (inversión) de la reactividad (afinidad de carga) de grupos funcionales puede ayudar a simplificar una ruta sintética.

b) Una de las reacciones clave en la síntesis representa una aplicación del uso de aniones de cianhidrinas protegidas como adendos de Michael.

c) Por razones de tipo estérico no se pudo introducir directamente un grupo metilo en la posición β de la enona(8), por lo que se tuvo que recurrir a la secuencia de Norin-Dauben para su realización.

d) El primer paso en la secuencia de Norin-Dauben (adición del reactivo de Simmons Smith a un alcohol alílico) muestra una vez más los escasos requerimientos estéricos del reactivo de Simmons-Smith y representa un ejemplo más de la potencialidad del método en sistemas altamente impedidos. Indirectamente quedan demostrados también los altos requerimientos estéricos del LiMe_2Cu .

e) El segundo paso de la secuencia de Nori-Dauben (apertura regioespecífica de las α, β -ciclopropil cetonas (27a) y (27b)) son los primeros ejemplos en que la diferencia de estabilidad de los dos posibles aniones es muy grande. Puesto que a pesar de ello se obtiene el producto que resulta de la formación del anión menos estable, esto com-

prueba definitivamente que la proposición de Dauben sobre el control que ejerce la superposición de orbitales en la apertura, es correcta.

4.- En base principalmente a los datos de RMN se hacen las asignaciones estereoquímicas a los diastereoisómeros (20a), (20b), (21a) y (21b). Estas asignaciones están de acuerdo con el probable mecanismo de formación de los productos.

5.- Se discute la espectroscopía de los intermediarios de la síntesis, así como de los productos laterales obtenidos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- G. L. Chetty and S. Dev, *Tetrahedron Lett.*, 73 (1964).
- 2.- H. Erdtman and T. Norin, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe*, 24, 232 (1966).
- 3.- T. Nozoe and H. Takeshita, *Tetrahedron Lett.* [23], 14 (1960).
- 4.- a) W. Parker, R. Ramage and R. A. Raphael, *Proc. Chem. Soc.*, 74 (1961).
b) W. Parker, R. Ramage and R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, 1558 (1962).
- 5.- a) P. T. Lansbury and F. R. Hilfiker, *Chem. Comm.*, 619 (1969).
b) P. T. Lansbury, E. J. Nienhouse, D. J. Scharf and F. R. Hilfiker, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5649 (1970).
- 6.- P. L. Riverend, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 12, 3498 (1973).
- 7.- A. Hassner, *J. Org. Chem.*, 32, 2684 (1968).
- 8.- C. W. Bird and Y. C. Yeong, *Synthesis*, 27 (1974).
- 9.- E. J. Corey, *Quat. Rev.*, 25, 455 (1971).
- 10.- R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, 393 (1973).
- 11.- M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli and E. I. Becker, *Chem. Rev.*, 65, 261 (1965).
- 12.- R. A. Ellison, *Synthesis*, 397 (1973).
- 13.- Ver por ejemplo:
 - a) G. Buchi and H. Wuest, *J. Org. Chem.* 31, 977 (1966).
 - b) J. E. Mc Murry and T. E. Glass, *Tetrahedron Lett.*, 2575 (1971).
 - c) E. Wenkert, R. A. Mueller, E. J. Readon, S. S. Sathe, D. J. Scharf and G. Tosi, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7428 (1970).
 - d) R. Noyori, K. Yokohama, S. Makino and Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1772 (1972).
- 14.- Ver por ejemplo:
 - a) J. E. Mc Murry and J. Melton, *J. Am. Chem. Soc.*, 5309 (1971).
 - b) E. J. Corey and L. S. Hegeudus, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 4926 (1969).
 - c) J. E. Richman, J. L. Herrmann and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 3267-78 (1973).
 - d) J. L. Herrmann, J. E. Richman, P. J. Wepplo and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 4707 (1973).
 - e) J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. F. Romanet, P. J. Wepplo and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 4711 (1973).
 - f) J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. F. Romanet and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 4715 (1973).
 - g) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 8, 639 (1969).

- 15.- E. J. Corey and D. Crouse, *J. Org. Chem.*, 33, 298 (1968).
- 16.- G. Stork and L. A. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5286 (1971).
- 17.- L. A. Maldonado, *Rev. Soc. Quim. Mex.*, 200 (1972).
- 18.- a) G. H. Posner, *Org. Reactions*, 19, 1 (1972).
b) J. F. Normant, *Synthesis*, 63 (1972).
- 19.- a) C. R. Johnson and C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5303 (1971).
b) C. W. Schroeck and C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5305 (1971).
- 20.- B. B. Corson, R. A. Dodge, S. A. Harris and J.S. Yeaw, *O. S. Coll. Vol. I*, 336.
- 21.- L. I. Smith and J. Nichols, *J. Org. Chem.*, 489 (194).
- 22.- Ver por ejemplo: *Sadtler Standard Spectra Catalog NMR. No. 3499, 7470, 7473.*
- 23.- F. A. Long and M. A. Paul, *Chem. Rev.*, 57, 935 (1957).
- 24.- W. von E. Doering and M. Pomerantz, *Tetrahedron Lett.* [17], 961 (1964).
- 25.- a) W. G. Dauben and R. E. Wolf, *J. Org. Chem.*, 35, 2361 (1970).
b) W. G. Dauben and R. E. Wolf, *J. Org. Chem.*, 35, 374 (1970).
c) Ver 33a.
d) R. Fraise-Jullien and C. Frejaville, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4449 (1968).
- 26.- a) E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1353 (1965).
b) E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 867 (1962).
- 27.- C. R. Johnson, M. Haake and C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6594 (1970).
- 28.- C. R. Johnson and P. E. Rogers, *J. Org. Chem.*, 38, 1793 (1973).
Ver además 26a.
- 29.- a) H. E. Simmons and R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4256 (1959).
b) H. E. Simmons, E. P. Blanchard and R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1347 (1964).
c) J. S. Swenton, J. A. Hyatt, T. J. Walker and A. L. Crumrine
J. Am. Chem. Soc., 93, 4808 (1971).
- 30.- W. G. Dauben and A. C. Ashcraft, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3673 (1963).
- 31.- W. G. Dauben and D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.*, 36, 3277 (1971).
- 32.- a) W. G. Dauben and G. H. Berezin, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 468 (1963).
b) E. P. Blanchard and H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1337 (1964).

- 33.- a) W. G. Dauben and E. J. Deviny, J. Org. Chem. , 31, 3794 (1966).
b) T. Norin, Acta Chim. Scand. 19, 1298 (1965).
- 34.- L. F. Fieser and M. Fieser, Reagentes for Organic Synthesis.
John Wiley. N. Y. (1967).