

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

D. EST. 1975

SINTESIS TOTALES DE α -TURMERONA,
 α -BISABOLOLONA Y α -TRANS ATLANTONA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL QUIMICO
FERNANDO LUIS MALANCO COVARRUBIAS

MEXICO, D. F.

1 9 7 5

MALCO_COVARUBIAS_FERNANDO_

UIS



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.

A MIS PADRES CON PROFUNDO
CARIÑO Y AGRADECIMIENTO

A MIS QUERIDOS HERMANOS

A ANITA, CON AMOR

A MIS ABUELITOS

A MI ABUELITA

A MIS TIOS Y PRIMOS

EN MEMORIA DE MI ABUELITO

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN LOS
LABORATORIOS DE LA DIVISION DE
ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, BAJO
LA DIRECCION DEL DR. LUIS ANGEL
MALDONADO G. A QUIEN CON ESPECIAL
ESTIMACION EXPRESO MI GRATITUD
POR SUS VALIOSAS INDICACIONES
DURANTE EL DESARROLLO DE ESTE
TRABAJO

AGRADEZCO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO Y EN ESPECIAL AL DR. FRANCISCO J.
GARFIAS EL OTORGAMIENTO DE UNA BECA QUE HIZO
POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO

I N T R O D U C C I O N

Dentro del campo de síntesis en química orgánica la aplicada a productos naturales ocupa un lugar prominente. Esto ha sido primordialmente debido, tanto a los retos que presentan las variadas estructuras de esos compuestos para los químicos dedicados a esta especialidad, como por el interés que reviste poder asegurar con exactitud la estructura de un producto natural. En realidad este último punto sigue siendo considerado en la actualidad como la prueba crítica fundamental de una proposición estructural.

Los sesquiterpenoides han sido quizás los productos naturales para los que su síntesis ha despertado mayor interés, y así una gran cantidad de ellas han sido informadas, especialmente en los últimos años¹. Aparte de los puntos antes señalados, este interés se ha debido también a otros factores como son el no ser compuestos de elevado peso molecular (C_{15}), al gran número en que están presentes en la Naturaleza y a la fantástica variedad de estructuras que pueden generar y que van de las más simples imaginables (p. ej. α y β farneseno, farnesol, etc.) hasta otras extraordinariamente complejas (p. ej. uvedalina, verrucarina A, etc.)².

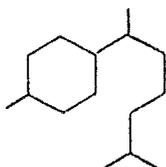
Recientemente, en este laboratorio se ha tratado de aprovechar las características de los reactivos llamados "cianhidrinas protegidas"^{3abc} para lograr de una forma diferente (y en algunos casos original) transformaciones específicas en la síntesis de productos naturales. Así, estos reactivos han permitido la síntesis de prostanoïdes^{4a} y de sesquiterpenoides^{4b} por rutas relativamente cortas que compiten favorablemente con otros métodos⁵.

Como una extensión lógica de esos estudios iniciales se descri

be en esta tesis la síntesis de 3 sesquiterpenos pertenecientes a la familia del bisabolano y que aunque 2 de ellos ya han sido previamente sintetizados pensamos que por las materias primas elegidas, las reacciones empleadas y los buenos rendimientos que en general se observaron constituyen síntesis apropiadas de estas substancias.

ANTECEDENTES

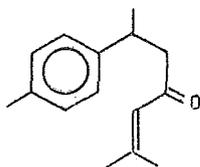
Los sesquiterpenos de la familia del bisabolano tienen como es-
queleto base el 1-(1,5 dimetil hexil) 4-metil ciclohexano ⁶ 1 :



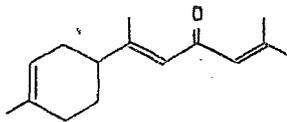
1

y esta familia es posiblemente la más numerosa de la gran variedad de
sesquiterpenos conocidos ² .

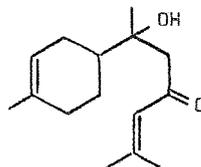
Tres sesquiterpenos pertenecientes a esta familia son la ar-
turmerona 2 , la α -trans atlantona 3 y la α -bisabolona 4 :



2



3



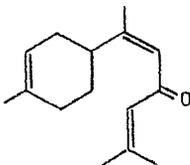
4

los cuales, a pesar de su estrecha relación estructural (especialmente
los dos últimos), se han aislado de plantas diferentes aunque taxonómi-
camente relacionadas ⁷ .

a) AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA :

La ar-turmerona se ha aislado del aceite de Cúrcuma (Curcuma
longa Linn) ^{8a} y su estructura fue deducida por Rupe ^{8b} . De ciertos acei-
tes de cedro, especialmente Cedrus libanotica Link, Cedrus atlantica Ma-
net y Cedrus deodora Loud se aislaron mezclas de cetonas sesquiterpéni-

cas a las que se denominó con el nombre genérico de "atlantonas"^{9a}. Aunque originalmente se consideró que esta mezcla era inseparable, recientemente Dev^{9b} logró aislar de la última especie señalada, la α -trans (E) atlantona 3 y cantidades muy pequeñas de su isómero geométrico cis (Z) 5 :



5

Las estructuras de estas substancias fueron propuestas por estos mismos autores^{9b} con base exclusivamente a sus propiedades espectroscópicas.

Finalmente, entre los componentes sesquiterpénicos de *Chrysanthemum flosculosum* Linn., Bohlmann y Rao aislaron¹⁰ una nueva substancia a la que se le asignó la estructura 4, una vez más, basados exclusivamente en sus datos espectroscópicos. Esta publicación es presentada como una comunicación rápida y es notable la falta de detalles con respecto a aparatos y condiciones empleadas por los autores, para determinar los datos espectroscópicos. Por razones que más adelante comentaremos es necesario hacer esta aclaración.

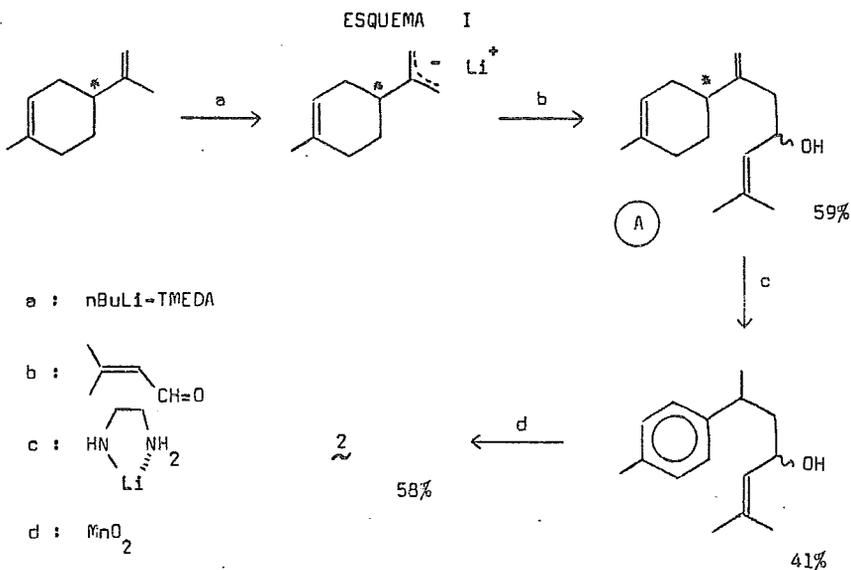
b) SINTESIS :

Debido a su relativa simplicidad, la ar-turmerona 2 se ha sintetizado por una gran variedad de rutas.

Puesto que las síntesis más antiguas involucran secuencias y reacciones clásicas y como además ellas ya han sido revisadas¹, sólo se

mencionarán brevemente las más recientes que al mismo tiempo presentan las mayores novedades en cuanto a metodología y reacciones se refiere ¹¹.

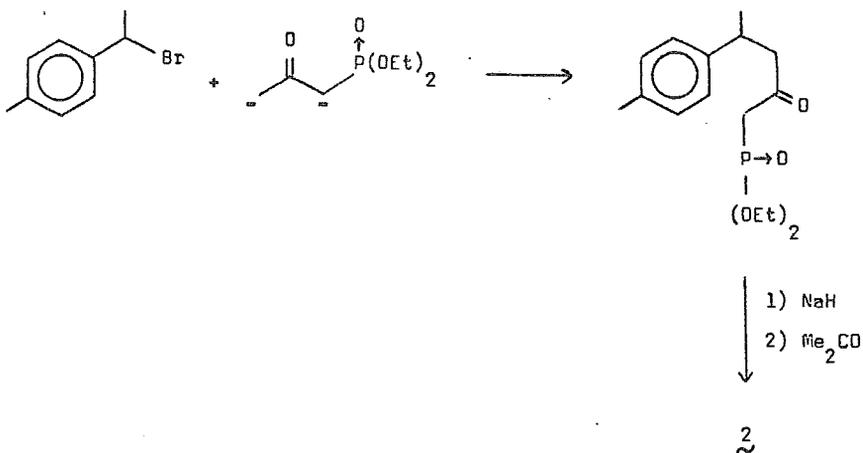
En la síntesis de Crawford ^{11a}, que estrictamente es una síntesis total formal, el paso clave consiste en la metalación quimoespecífica ¹² del limoneno con el complejo de $n\text{BuLi}$ - tetrametil etilendiamina y su posterior alquilación con un sustrato apropiado. Esta síntesis que se muestra en el esquema I tiene como principal característica que permite obtener los sesquiterpenos bisabolénicos en su forma natural, esto es, ópticamente activos, pues tanto el (+) como el (-) limoneno son materias primas fácilmente asequibles y la metalación ocurre sin racemización.



En este caso particular, como el centro asimétrico se destruye en la reacción de aromatización, se obtiene la ar-turmerona racémica.

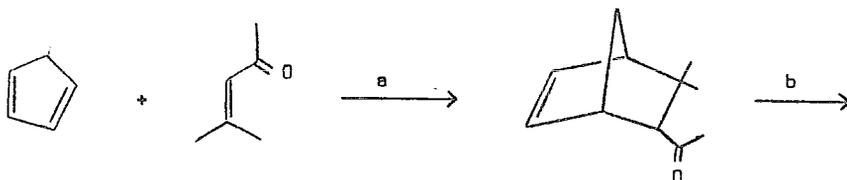
11b
La síntesis de Grieco es especialmente interesante por su extraordinaria simplicidad que permite preparar esta sustancia en solo 2 pasos a partir de materias primas relativamente fáciles de adquirir. La síntesis utiliza como paso clave la alquilación del dianión de un β -ceto fosfonato y se muestra en el esquema II .

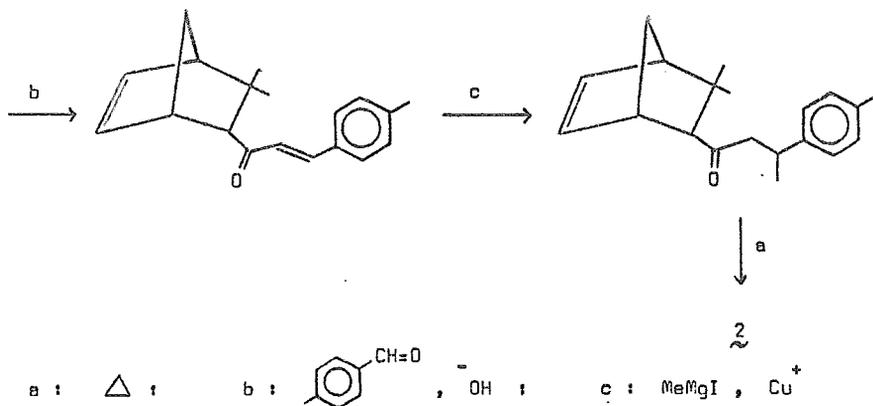
ESQUEMA II



11c
Finalmente, en la síntesis de Ho la característica principal es que el grupo metilo sobre el carbono bencílico se introduce a través de una adición 1,4 , mientras que la doble ligadura trisustituida se protege como su aducto de Diels-Alder con ciclopentadieno según el esquema III .

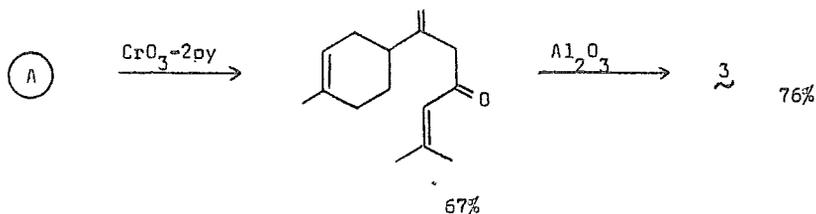
ESQUEMA III





Para la α -trans atlantona se han informado hasta el presente 3 síntesis totales . La primera de ellas utiliza el concepto de la metalación quimoespecífica del limoneno ya descrita para el caso de la ar-turmerona y se muestra en el esquema IV .

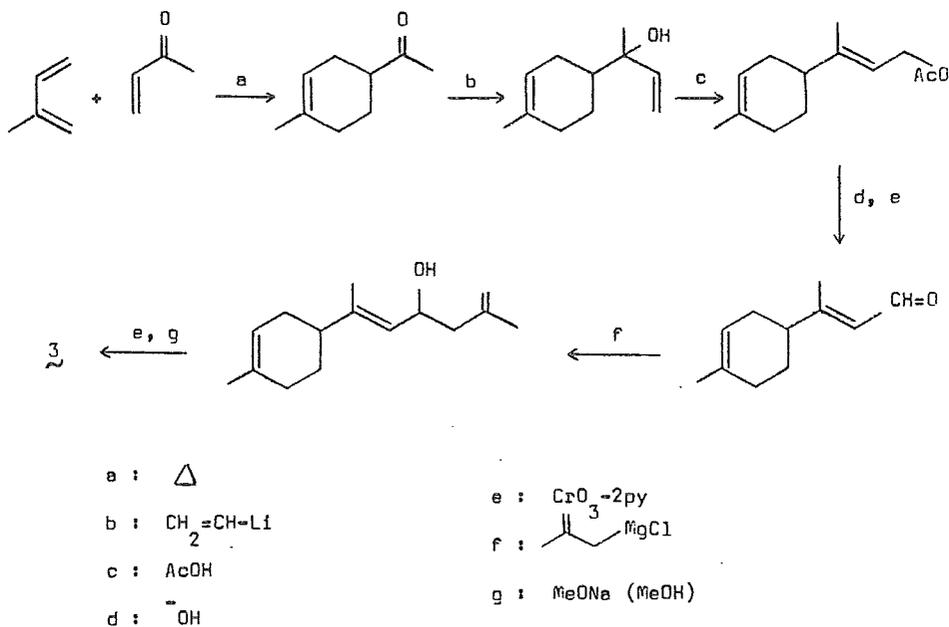
ESQUEMA IV



Como se mencionó con anterioridad, esta secuencia permite obtener los productos naturales en su forma ópticamente activa. Es muy interesante hacer notar que el producto sintético obtenido por la secuencia anterior tuvo una $[\alpha]_{25}^D$ de $+77^\circ$, mientras que el producto natural es casi racémico: $([\alpha]_{25}^D = +3^\circ)$!

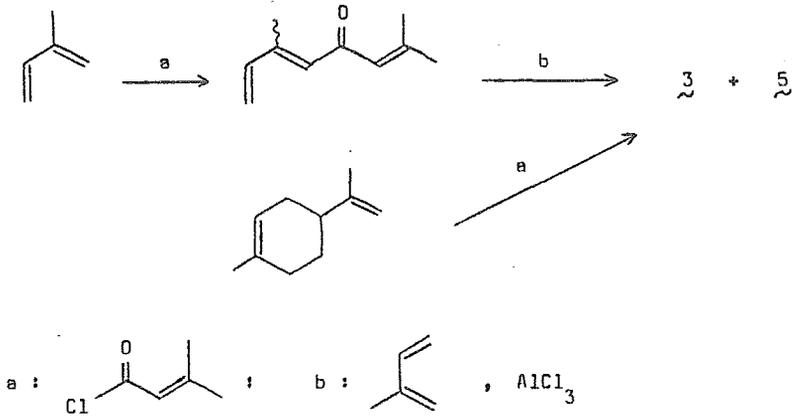
Durante el año pasado aparecieron 2 síntesis de este sesquiterpeno. La primera de ellas ^{13b} involucra como paso clave la transposición catalizada por ácido de un vinil carbinol terciario en ácido acético, para producir con alto rendimiento el acetato alílico primario con estereoquímica E en la doble ligadura. La síntesis completa se presenta en el esquema V.

ESQUEMA V



En la síntesis de Cookson ^{13c}, que al mismo tiempo es aplicable a otros sesquiterpenos, se hace uso extenso de reacciones tipo Friedel-Crafts y Diels-Alder catalizado para adicionar secuencialmente unidades en C_5 . Las dos rutas descritas por ellos se muestran en el esquema VI.

ESQUEMA VI

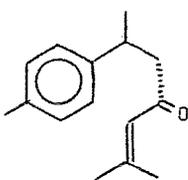


Finalmente, y para nuestro conocimiento no se ha informado todavía ninguna síntesis de la α -bisabololona.

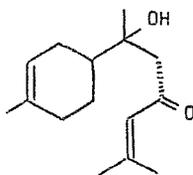
D I S C U S I O N

METODOLOGIA DE LA SINTESIS.

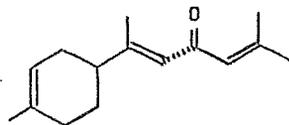
a) CONSIDERACIONES GENERALES : De acuerdo con la estructura base que caracteriza a los sesquiterpenos de la familia del bisabolano (fórmula 1, pág. 3) se observa que poseen en común un anillo de 6 miembros 1,4 disustituido con un grupo metilo y una cadena lateral de 8 átomos de carbono. Para la ar-turmerona 2 el anillo es aromático, mientras que para la α -trans atlantona 3 y la α -bisabololona 4 es parcialmente insaturado.



2



4



3

Con respecto a la cadena lateral de estos sesquiterpenos, se puede ver que es muy parecida en todos ellos presentando como característica común el grupo senecioilo (3-metil 2-butenilo) 6 :

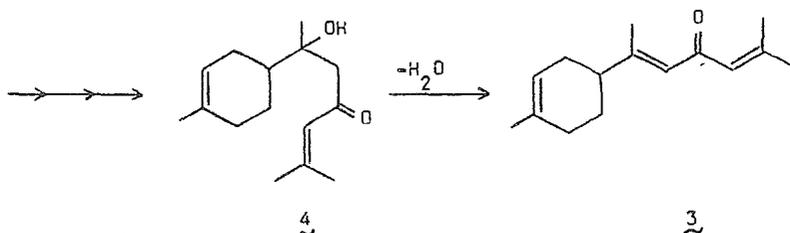


6

Las diferencias en la cadena lateral se encuentran en los grupos funcionales a que está unido ese grupo común.

Entre la α -bisabololona 4 y la α -trans atlantona 3 hay

además una relación estrecha, pues en realidad 4 es el cetol (β -hidroxi cetona) correspondiente a 3. Puesto que la transformación de un cetol a un compuesto α, β insaturado es un proceso bien conocido¹⁴, esto fija como una posibilidad de síntesis de estas sustancias la misma ruta siempre y cuando se pase primero por 4 * :



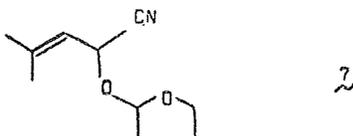
En la transformación anterior se podría discutir sobre la posible estereoquímica de la nueva doble ligadura. Aunque por razones de estabilidad se podría anticipar la estereoquímica indicada (E o trans), en este caso particular no nos pareció demasiado importante este punto, pues como ya se indicó con anterioridad (ver pág. 4), ambos isómeros en esa doble ligadura son productos naturales. Por lo tanto la obtención de uno u otro isómero (o ambos) nos conduciría a algún producto natural, aunque existiera el riesgo de no hacer la síntesis estereoselectiva para esta sustancia.

Con lo que se ha discutido hasta ahora son evidentes 3 puntos. En primer lugar las características del anillo de 6 miembros en la ar-

* Aunque en teoría el proceso inverso es posible (esto es 3 \rightarrow 4) hay que tener en cuenta que con 2 grupos funcionales similares en 3 la necesidad de selectividad en uno de ellos dificultaría la transformación.

turmerona (aromático) y en la α -bisabololona y α -trans atlantona (alifático insaturado) hacen que las materias primas que deban usarse para $\underline{2}$ y $\underline{4}$ ó $\underline{3}$ sean diferentes. Por otro lado la relación indicada entre $\underline{4}$ y $\underline{3}$ sugiere la conveniencia de diseñar una síntesis común a ambas. Finalmente, la presencia del grupo seneciolo en todos ellos también sugiere la posibilidad de hacer uso del mismo reactivo para introducirlo.

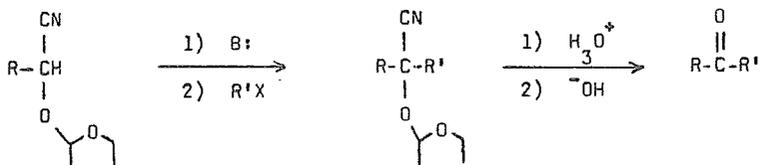
Con respecto a este último punto, aunque se podrían considerar varias posibilidades, arbitrariamente elegimos la introducción nucleofílica de ese grupo debido a nuestro interés en este tipo de reacciones y en particular de las cianhidrinas protegidas. Por lo tanto con la aclaración anterior queda definido que el grupo seneciolo será introducido en esas moléculas a través de la cianhidrina protegida $\underline{7}$:



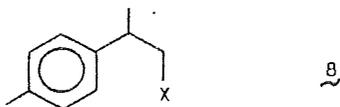
Hecha ya esta aclaración quedan también definidas las características electrofílicas que deben reunir los sustratos que van a aceptar al anión de la cianhidrina protegida $\underline{7}$. Por comodidad, la discusión de la elección de las rutas para la preparación de cada uno de los sustratos en la síntesis de la ar-turmerona por un lado y de la α -bisabololona y la α -trans atlantona por otro se harán por separado.

b) ar-TURMERONA : La ar-turmerona es una cetona α,β no saturada típica. En su trabajo original sobre las cianhidrinas protegidas, Stark^{3a} describe la aplicación de este método a la preparación de cetonas tanto

saturadas como insaturadas. En este método el anión de la cianhidrina protegida de un aldehído se hace reaccionar con un derivado halogenado y la nueva cianhidrina protegida así obtenida se transforma a la cetona correspondiente por tratamientos sucesivos con ácido y base acuosos:

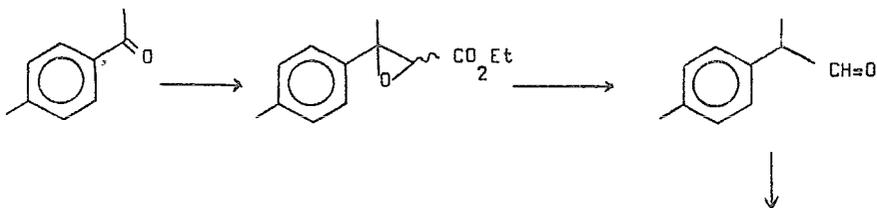


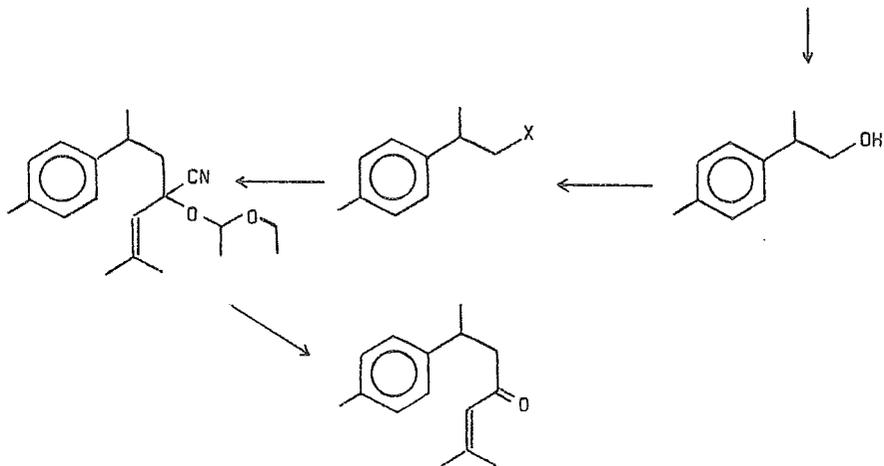
La aplicación de este método para el caso de la ar-turmerona, requiere entonces el derivado halogenado 8 como sustrato:



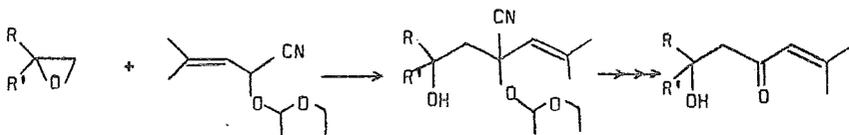
Puesto que la preparación de esta substancia (para X = Br) ya ha sido descrita ¹⁵, nosotros elegimos la misma secuencia aunque con modificaciones apropiadas en los reactivos para hacerla más conveniente y adecuada a la obtención del compuesto yodado. El esquema completo que se propone para la síntesis de la ar-turmerona se muestra en el esquema VII

ESQUEMA VII



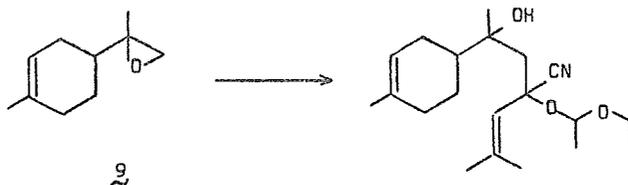


c) α -BISABOLOLONA Y α -TRANS ATLANTONA : Como ya se mencionó con anterioridad, en la cadena lateral de la α -bisabololona existe el grupo funcional cetol (β -hidroxi cetona). Aunque en general los métodos existentes para sintetizar este grupo funcional son muy limitados en número y posibilidades, por analogía con los trabajos de Corey sobre su reactivo del 1,3 ditanio¹⁶, se pensó que la reacción entre el reactivo de la cianhidrina protegida de Stork y un epóxido constituiría una forma apropiada de preparar este grupo funcional* :



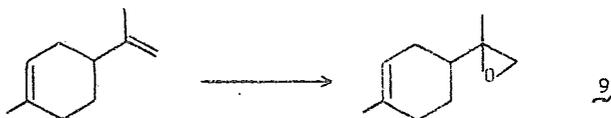
* Esta reacción se encuentra actualmente en estudio por el Dr. Gustavo A. García. Se agradece al Dr. García de la Mora la información relacionada con esta reacción que hizo posible la culminación de este trabajo.

Por lo tanto y de acuerdo con los requerimientos exigidos por la estructura por sintetizar, el epóxido requerido sería 9 :



en donde se puede observar que 9 es el monoepóxido del monoterpeno 11 moneno. Es conveniente hacer notar en este punto que a pesar de no ser simétrico el epóxido 9 (lo que en teoría conduciría a una mezcla de productos en la reacción de apertura), la apertura debe ser regioselectiva debido a la naturaleza bimolecular de esta reacción.

Para la síntesis del epóxido 9 una posibilidad interesante sería a partir de limoneno que debe ser una materia prima fácilmente asequible:

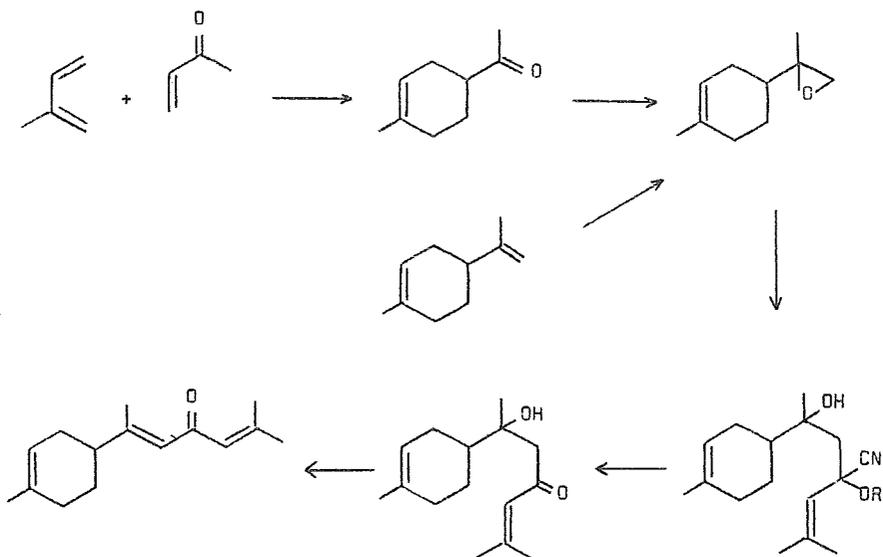


Sin embargo, dado los problemas que se puede uno imaginar que se presenten en la transformación anterior, otra posibilidad podría ser por una síntesis inequívoca dirigida de esa substancia. Puesto que la reacción de Diels-Alder entre isopreno y metil vinil cetona es conocido que da en buen rendimiento y regioespecificamente la metil cetona 10, nos pareció que ésta podría ser una materia prima apropiada:



Para ello, esta substancia 10 se tendria que poder transformar en el epóxido 9 por una ruta relativamente corta. Afortunadamente esto es posible de hacer en un paso mediante uno de los reactivos de Corey¹⁷ con lo que la secuencia completa para la síntesis de estos sesquiterpenos quedaria como se muestra en el esquema VIII :

ESQUEMA VIII



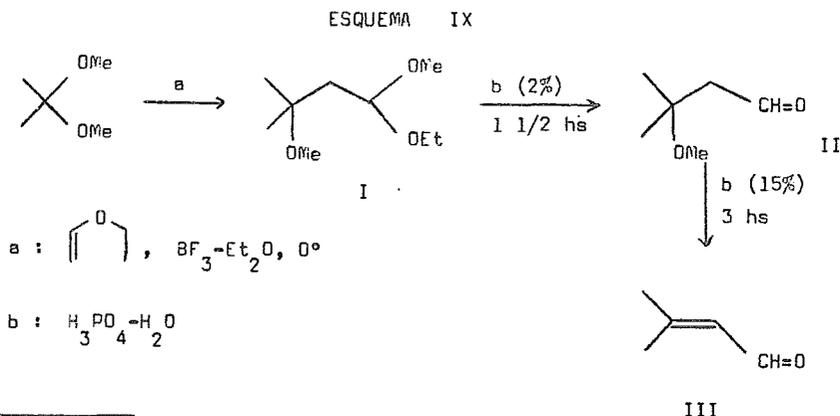
A continuación se describen en forma detallada nuestras observaciones en la realización de los esquemas anteriores.

DISCUSION.

Como se indicó en la sección anterior el grupo 3-metil 2-butenilo (seneciilo) ζ que es común a los sesquiterpenos cuyas síntesis se describen aquí, se pensó introducirlo a través de la cianhidrina protegida η ; por lo tanto se describirá primero su preparación y después por separado las síntesis propiamente dichas de los sesquiterpenos [#].

a) PREPARACION DE LA CIANHIDRINA PROTEGIDA :

El aldehído requerido para la preparación de la cianhidrina protegida V es el 3-metil 2-butenal (β, β dimetil acroleína) que se preparó siguiendo la técnica de Julia ¹⁸. Como única modificación y debido a la falta del 2,2 dietoxi propano se utilizó en su lugar el 2,2 dimetoxi propano. La secuencia completa se muestra en el esquema IX :

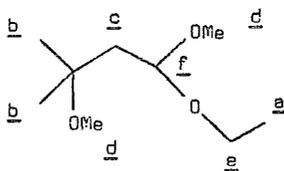


[#] Puesto que la numeración hecha en la sección anterior no corresponde al orden en que irán apareciendo esas estructuras en esta discusión, a partir de éste momento se hará uso de números romanos. Hay que tomar en cuenta por lo tanto que algunas estructuras tendrán 2 numeraciones.

El primer paso de la secuencia anterior procedió en 30% de rendimiento en base al total de 2,2 dimetoxi propano empleado. Aunque por el bajo rendimiento indicado se podría pensar que el método no es eficiente, hay que tener en cuenta que se recupera una gran proporción de materia prima por lo que por reciclado sucesivo de éste se puede proseguir hasta su consumo total. En realidad este método es muy conveniente para preparar en gran escala compuestos α, β no saturados¹⁹ a partir de sus bis homólogos inferiores saturados.

El compuesto I se identificó por sus datos espectroscópicos que muestran en el I.R. las bandas características de éter y acetal en 1210-1040 (varias bandas, ν C-O) y además el doblete típico de metilos geminales en 1390 y 1370*.

En su espectro de R.M.N. presentó: un triplete en 1.10 ($J = 7$) que corresponde a los hidrógenos del metilo marcado como a; esta señal está sobrepuesta con un singulete también en 1.10 para los hidrógenos b



I

* En la discusión de los espectros de I.R. y R.M.N. las unidades se refieren a cm^{-1} y ppm en unidades δ respectivamente; las constantes de acoplamiento en R.M.N. vienen expresadas en Herzs (cps). Véanse las notas en la pág. 55 para otras aclaraciones relacionadas.

de los metilos geminales: un doblete en 1.68 ($J = 5$) asignado al metileno e ; dos singuletes en 3.08 y 3.20 correspondientes a los metoxilos d dos cuadrupletes en 3.40 y 3.46 ($J = 7$) para el metileno a y dos triplete en 4.43 y 4.50 ($J = 5$) asignados al metino f de la base del acetal.

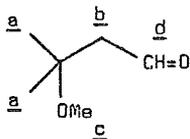
Aunque una hidrólisis ácida vigorosa de este metoxi acetal I conduce directamente al aldehído α,β no saturado III , la purificación de éste es mucho más complicada y los rendimientos muy bajos debido probablemente a la parcial descomposición del producto en el medio de reacción. Por el contrario, aunque más largo, una hidrólisis por pasos, primero al metoxi aldehído II y después al aldehído insaturado resultaron más convenientes.

El tratamiento de I con ácido ortofosfórico acuoso al 2% en caliente dió entonces II en 73% de rendimiento, ligeramente contaminado con el aldehído α,β insaturado III . Puesto que para los propósitos de la síntesis la purificación completa de este intermediario no era necesaria, su identificación se hizo de los espectros obtenidos con el producto de reacción destilado una vez sin dedicar tiempo a la eliminación total de III .

El espectro de I.R. muestra las bandas características de aldehído en 2730 (débil) y 1730; también se pueden identificar los grupos metilo geminales por las bandas en 1390 y 1380.

Su espectro de R.M.N. mostró: un singulete en 1.26 para los metilos a ; un doblete en 2.43 ($J = 3$) del metileno b ; un singulete en

3.20 para el metoxilo c y un triplete en 9.70 ($J = 3$) asignado al hi-

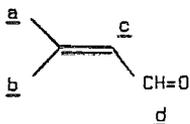


drógeno d del aldehído.

La conversión de II en el aldehído insaturado III se hizo por tratamiento con ácido ortofosfórico acuoso al 15% también en caliente. El producto así obtenido se purificó por destilación fraccionada a presión reducida para dar en 52% de rendimiento el compuesto III. Además se obtuvieron cantidades variables de producto recuperado que se pudo reciclar para dar más III.

El espectro en el I.R. de III mostró bandas en 2850 y 2750 (débiles) y una intensa en 1695 que se pueden asignar a las características de aldehído; además se observan otras en 1650 y 840 que corresponden a la doble ligadura.

Su espectro de R.M.N. presentó: dos singuletes anchos en 1.96 y 2.16 para los metilos vinílicos a y b respectivamente, un doble cuadruplete en 5.69 ($J_1 = 8$, $J_2 = 1.5$) asignado al hidrógeno vinílico c

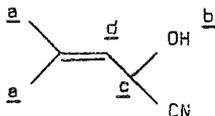


y un doblete en 9.86 ($J = 8$) para el hidrógeno d del aldehído.

La preparación de la cianhidrina de este aldehído se hizo con ácido cianhídrico generado in situ a partir de cianuro de sodio acuoso y ácido acético. Debido a su inestabilidad relativa no se hicieron intentos para purificarla, sin embargo se le pudo caracterizar por sus datos de I.R. y R.M.N. en el producto crudo.

Su espectro en el I.R. muestra bandas en 3400 (ν -OH); a 2240 (débil, ν -CN) y a 1045 de la vibración C-O del grupo alcohol.

En su espectro de R.M.N. se observan singuletes en 1.76 y 1.81 para los dos metilos vinflicos a, un singulete en 4.35 asignado al hidrógeno del oxhidrilo b, el cual desaparece por intercambio con D_2O ,



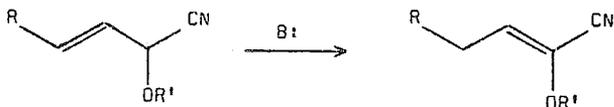
un doblete en 5.05 ($J = 9$) para el hidrógeno de la base de la cianhidrina c y un doblete en 5.36 ($J = 9$) para el hidrógeno vinflico d.

Debido a la disponibilidad del éter etil vinflico, y por analogía con reactivos anteriores similares ^{3,4,5} se usó esta substancia para proteger el grupo oxhidrilo de la cianhidrina IV. Recientemente ²⁰ se ha informado el uso de éteres trimetil silflicos para proteger cianhidri-
nas en reacciones de los aniones de estas. Esta parece ser una modificación importante, pues la protección se hace en un paso directamente del compuesto carbonílico (es decir, sin pasar por la cianhidrina libre) y el grupo protector no introduce asimetría adicional (como lo hace el éter

etil vinílico). Este último punto es especialmente interesante sobre todo con sustratos que ya tienen algunos centros asimétricos.

La protección se hizo de la forma usual catalizando con ácido p-toluén sulfónico, la cual es completa en unos cuantos minutos y esencialmente cuantitativa. Debido a lo exotérmico de la reacción, el calor desprendido y detectado manualmente puede servir como referencia para saber en qué momento es completa. Es recomendable guardar esta substancia sobre carbonato de potasio anhidro y en recipientes sellados debido a su facilidad de hidrólisis.

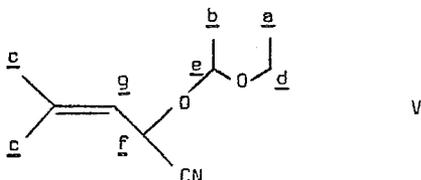
Aunque la técnica de guardar las cianhidrinas protegidas sobre carbonato de potasio anhidro no presenta problemas cuando se trata de las correspondientes a aldehidos saturados o aromáticos, hay que tener en cuenta que algunas de las provenientes de aldehidos α, β no saturados (como es este caso) se isomerizan, conjugándose la doble ligadura al grupo ciano:



En este caso particular esta isomerización no se observó debido probablemente al carácter polisustituido de la doble ligadura inicial.

El producto V purificado por destilación a presión reducida ya no muestra en el infrarrojo la banda del grupo oxhidrilo. En la región de 1150-1030 se observa una banda ancha debida al grupo cetal de la protección (V C-O) .

Por los dos centros asimétricos presentes en V, esta sustancia es en realidad una mezcla de dos diastereoisómeros lo que complica el espectro de R.M.N. tal y como se describe a continuación:



El triplete en 1.20 ($J = 8$) se ha asignado al metilo a; los dos dobletes en 1.32 y 1.35 ($J = 5$) al metilo secundario b; los dos singuletes en 1.76 y 1.81 para los metilos vinflicos c; los dos cuadrupletes en 3.51 y 3.56 ($J = 8$) para el metileno d; los dos cuadrupletes en 4.75 y 4.85 ($J = 5$) para el hidrógeno e de la base del acetil; los dos dobletes en 4.95 y 5.01 ($J = 9$) asignados al hidrógeno f de la base del grupo ciano y el doblete ancho en 5.26 ($J = 9$) para el hidrógeno vinflico g.

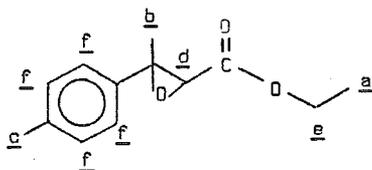
b) SINTESIS DE LA ar-TURMERONA :

La síntesis del derivado yodado VIIIe necesario para condensar con el anión de la cianhidrina protegida V se hizo siguiendo la ruta descrita en el esquema VII (pág. 13). Como ya se mencionó con anterioridad esta ruta ya ha sido descrita para el derivado bromado¹⁵, nosotros tuvimos que hacer algunos cambios en los reactivos descritos a fin de hacer la ruta más conveniente y aplicable al caso del derivado yodado VIIIe. Además, durante la realización de la secuencia se obtuvieron reacciones laterales que pensamos vale la pena discutir.

La materia prima fue la p-metil acetofenona preparada a partir de tolueno por una reacción de Friedel y Crafts siguiendo la técnica de Anderson y Elderfield²¹. La condensación de Darzens entre esta substancia y el monocloroacetato de etilo en presencia de etóxido de sodio como base siguiendo la técnica de Dutta²² dió el éster glicídico VI en 57% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros. Aunque esta substancia es factible de separar, para los propósitos de la síntesis no era de utilidad, por lo que se usó la mezcla en los pasos subsecuentes.

Su espectro en el I.R. mostró dos bandas intensas en 1770 y 1750 asignadas a los carbonilos de los ésteres; en 1545 se observa una banda asignada al anillo aromático (ν C=C) cuya substitución es para debido a la banda en 820; en 1290 y 1200 (fuerte) se pueden ver bandas que se asignan a las vibraciones C-O del epóxido y éster respectivamente.

El espectro de R.M.N. permite distinguir las señales para cada diastereoisómero. Así, se observaron dos tripletes en 0.91 y 1.31 ($J = 7$) para el metilo a; dos singuletes en 1.71 y 1.78 para el metilo b; un singulete en 2.36 para el metilo aromático c; dos singuletes en

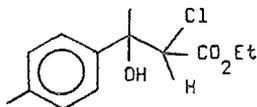


3.44 y 3.64 asignados al hidrógeno d de la base del epóxido; dos cuartetos en 3.89 y 4.28 ($J = 7$) para el metileno e y un grupo de se-

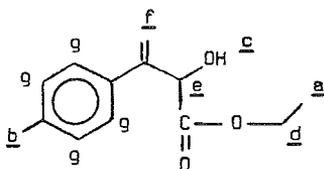
ñales centrado en 7.24 para dos sistemas A_2B_2 ($J = 8$) parcialmente sobrepuestos, asignados a los hidrógenos aromáticos f.

Puesto que en esta reacción se recupera p-metil acetofenona, la purificación del éster glicídico se hizo por destilación fraccionada. Sin embargo, en un experimento en el que aparentemente por error se usó un vacío deficiente (5-10 mm) durante la destilación, se obtuvo a $\approx 130^\circ/5$ mm un aceite amarillo espeso. El espectro de I.R. de este producto mostró bandas de alcohol a 3450, de éster a 1745 y 1180 y de aromático p-sustituido a 3030, 1530 y 825.

Aunque inicialmente se pensó que se trataba de la clorhidrina:



la R.M.N. de este compuesto hizo cambiar la asignación al α -hidroxi ester VIIa; este presentó un triplete en 1.13 ($J = 7$) asignado al metilo primario a, un singulete en 2.33 para el metilo aromático b; un singulete en 3.36 que desaparece con D_2O asignado al grupo oxhidrilo c;



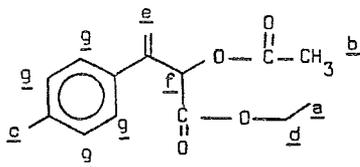
VIIa

un cuadruplete en 4.15 ($J = 7$) para el metileno d; un singulete en 5.00 para el hidrógeno e; dos singuletes en 5.38 y 5.43 asignados a los hi-

drógenos f del metileno vinílico terminal y un sistema A_2B_2 ($J_{AB} = 9$) centrado en 7.20 asignado a los hidrógenos aromáticos g. Al examinar de nuevo su espectro en el I.R. y en base a la estructura propuesta fue posible identificar el grupo metileno vinílico terminal por las bandas en 1630 (débil) y 910 .

El acetato de esta substancia VIIb , preparado de la manera usual, mostró las siguientes características espectroscópicas. Su espectro en el I.R. mostró una señal ancha e intensa en 1745 que corresponde a la superposición de los dos carbonilos, del acetato y del éster etílico, las bandas de la doble ligadura se observan en 1630 y 910 y las de aromáticos en 3030, 1530 y 835. Una banda intensa en 1300-1170 se puede asignar a la vibración longitudinal de la ligadura C-O del éster.

Su espectro de R.M.N. es bastante informativo y muestra: un triplete en 1.12 ($J = 7$) para el metilo primario a ; dos singuletes en 2.10 y 2.33 para los metilos del acetato b y aromático c respectivamente; un cuadruplete en 4.06 ($J = 7$) para el metileno d ; dos singule-



VIIb

tes en 5.38 y 5.50 para los hidrógenos e del metileno vinílico terminal; un singulete en 5.76 asignado al hidrógeno f y el sistema A_2B_2 ($J_{AB} = 8$) de los hidrógenos aromáticos g centrado en 7.15 .

Mediante una búsqueda en la literatura²³ se encontró que pro-

ductos similares a los encontrados por nosotros ya han sido descritos con anterioridad a partir de ciertos ésteres glicídicos, por ejemplo:

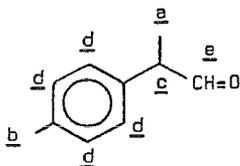


Sin embargo, esta transformación es catalizada por ácidos de Lewis y no parecen estar descritos casos de transposición térmica como el aquí encontrado. Aparentemente, la combinación de tener una ligadura bencílica y terciaria C-O facilita su ruptura en este caso.

Quizás la aplicación más importante de los ésteres glicídicos es su conversión a aldehidos por saponificación seguido de descarboxilación del ácido glicídico resultante. Siguiendo la técnica de Allen y Van Allan²⁴ para un caso similar, se obtuvo el 2-(p-tolil) propionaldehido VIIIa con un rendimiento de 75%.

Su espectro en el I.R. muestra que han desaparecido las bandas de éster y de epóxido. Las bandas de aldehido se muestran a 2820, 2720 y 1735; en 3030, 1530 y 820 se encuentran las características de compuesto aromático, p-substituído.

El espectro de R.M.N. se ha simplificado bastante y solo muestra



VIIIa

un doblete en 1.40 ($J = 7$) asignado al metilo secundario a ; un singulete en 2.33 del metilo aromático b ; un cuádruplete ancho en 3.53 ($J = 7$) para el hidrógeno benfílico c ; un singulete en 7.06 para los hidrógenos d aromáticos y un doblete en 9.52 ($J = 1$) para el hidrógeno e del aldehído.

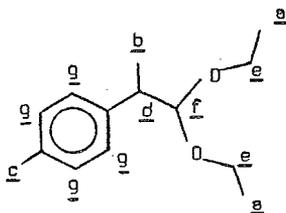
En un experimento durante la preparación de este aldehído se obtuvo un resultado inesperado que podría ser de utilidad en algunos casos. En la técnica descrita por Allen y Van Allan²⁴ se prepara la sal de sodio del ácido glicídico en etanol y después de separarlo se agrega la sal seca a ácido clorhídrico diluído. Sin embargo, en un caso se agregó el ácido diluído a la sal sin separarla del etanol, obteniéndose una mezcla del aldehído buscado VIIa y su dietil acetal correspondiente VIIc, identificado por los métodos espectroscópicos usuales que se describen más adelante. Aunque la conversión al acetal en este caso no fue muy alta*, muy probablemente por modificaciones apropiadas se pudiera mejorar. Esto permitiría por lo tanto el aislamiento de aldehídos inestables en el medio de reacción.

Su espectro en el I.R. mostró una señal muy ancha entre 1200-1000 debido al acetal, además de las esperadas para la parte aromática de la molécula en 3030, 1530 y 815.

En R.M.N. se observan: dos tripletes en 1.01 y 1.16 ($J = 8$) para los metilos primarios a ; un doblete en 1.25 ($J = 7$) para el metilo

* Debido al manejo inapropiado de esta substancia su rendimiento no se pudo calcular.

secundario b ; un singulete en 2.28 debido al metilo aromático c ; un



VIIIc

quintuplete en 2.91 ($J = 7$) para el hidrógeno d benéflico; dos cuadrupletes en 3.33 y 3.60 ($J = 8$) para los metilenos e ; un doblete en 4.38 ($J = 6$) asignado al hidrógeno f de la base del acetal y un singulete en 7.08 para los hidrógenos aromáticos g .

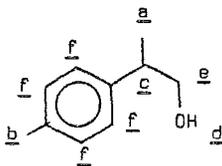
Con el aldehído VIIIa se logró la primera meta en la síntesis de la ar-turmerona, pues este compuesto posee la unidad estructural necesaria (C_{10}) para ser convertido en el sesquiterpeno por adición del fragmento senecioilo (C_5) en forma de la cianhidrina protegida V . Antes de poder hacer esto es necesario, sin embargo, convertir el aldehído VIIIa en un grupo funcional apropiado que sea desplazado por el anión de V . Por todo lo discutido en las págs. 13 y 23 este grupo funcional debe ser el haluro. Aunque la reactividad del anión de V es tal que de ben esperarse resultados similares con bromo o yodo como halógeno, las cantidades relativamente pequeñas con que se llegó al aldehído nos hizo decidírnos por el yoduro. Así, su preparación que involucraba casi el mismo número de pasos que para el bromuro, nos aseguraba un mejor resultado en el paso de la condensación.

Para la síntesis del yoduro VIIIe , el aldehído VIIIa se redujo con borohidruro de sodio en metanol para dar el alcohol correspon-

diente VIIIb . Anteriormente esta reducción se había reportado con zinc en ácido acético y aunque no pudimos mejorar el rendimiento informado, son obvias las ventajas del uso del NaBH_4 con respecto a las del zinc en ácido acético.

Su espectro en el I.R. muestra el grupo alcohol a 3350, y a 3030, 1530 y 820 aparecen las usuales para el compuesto aromático p-sustituido.

Su espectro de R.M.N. presentó: un doblete en 1.21 ($J = 7$) para el metilo secundario a ; un singulete en 2.30 para el metilo aromá-



VIIIb

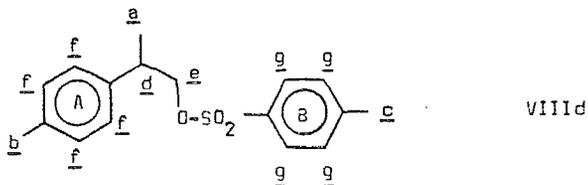
tico b ; un sextuplete en 2.66 ($J = 7$) asignado al hidrógeno c benfílico; una señal ancha en 2.76 que desaparece con D_2O asignada al grupo oxhidrilo d ; un doblete en 3.55 ($J = 7$) para el metileno e y un singulete en 7.06 para los hidrógenos aromáticos f .

El alcohol VIIIb se transformó en 77% de rendimiento al p-toluén sulfonato VIIIId por la técnica usual. Debido a la inestabilidad que se les confiere ²⁵ no se hicieron intentos de purificar esta sustancia sino que se obtuvieron sus datos espectroscópicos con el producto crudo. Aunque afortunadamente en este caso la reacción fue muy limpia y no hubo problemas con la interpretación de los datos, hay que hacer notar en este punto que nuestros temores con respecto a su potencial inest-

tabilidad fueron infundados (véase adelante) .

El espectro en el I.R. confirma la presencia del sulfonato con bandas en 1360, 1185 y 1175 (fuertes) y de aromáticos a 3030, 1600, 1520 y 820.

El espectro de R.M.N. presenta: un doblete en 1.26 ($J = 7$) asignado al metilo secundario a ; dos singletes en 2.30 y 2.41 para los



metilos aromáticos b y c ; un sextuplete en 2.98 ($J = 7$) para el hidrógeno d benéflico; un doblete en 3.93 ($J = 7$) del metileno e ; un singlete en 6.93 para los hidrógenos aromáticos f del anillo A y un sistema A_2B_2 ($J_{AB} = 9$) centrado en 7.33 para los hidrógenos g aromáticos del anillo B .

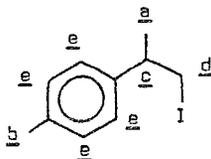
El desplazamiento del grupo tosilato en VIIIId por yoduro mes tró ser un poco más difícil que lo esperado. Así, con yoduro de sodio en acetona a temperatura ambiente por un período largo de tiempo (~ 72 hs) se recuperó inalterado, mientras que a la temperatura de reflujo (~ 16 hs) se obtuvo una mezcla del yodado VIIIe (poco) y materia prima, según se pudo detectar por el espectro de R.M.N. de la mezcla.

Sin embargo, mediante el uso de un disolvente de mayor punto de ebullición se pudo lograr la transformación deseada, y así con metil

etil cetona se obtuvo VIIIe en 79% de rendimiento.

En su espectro de I.R. ya no se observan las bandas características del grupo sulfonato. La ligadura C-I se observa en 540; el resto del espectro caracteriza el compuesto aromático.

En su espectro de R.M.N. el derivado yodado presentó: un doblete en 1.38 ($J = 7$) para el metilo secundario a; un singulete en 2.30



VIIIe

para el metilo aromático b; una señal compleja entre 2.70 y 3.40 asignadas al hidrógeno c benéflico y al metileno d vecino al yodo y finalmente un singulete en 7.00 para los hidrógenos aromáticos e.

Aunque en teoría se podría esperar un doblete para el metileno vecino al yodo, la complejidad observada de esta señal es el resultado de entre otros factores del volumen del yodo. Esto impide una rotación libre de los grupos con lo que los hidrógenos del metileno ya no son equivalentes ocasionando (por sus desplazamientos químicos semejantes) u na sobreposición de señales. Comportamientos similares para otros derivados halogenados se han informado con anterioridad ²⁶.

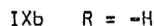
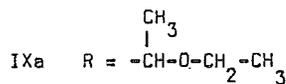
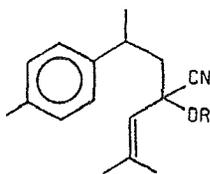
Para efectuar la condensación que es el paso clave en la construcción del esqueleto hidrocarbonado de este sesquiterpeno se siguió el procedimiento de Stork ^{3a}. El anión de la cianhidrina protegida V (gen

rado con diisopropilamido de litio como base en presencia de hexametil fosforicotriamida) se hizo reaccionar con el yodo compuesto VIIIe , primero a -78° y después a temperatura ambiente para dar el aducto IXa en 69% de rendimiento después de purificar para separar algo de yodo compuesto que no reaccionó. La estructura de este aducto se pudo derivar de sus datos espectroscópicos.

Su espectro de I.R. presentó bandas a 1675 de doble ligadura; a 1530 y 820 de compuesto aromático p-sustituido y una banda ancha de 1200-1000 asignada a la ligadura C-O del grupo acetal.

Puesto que en este aducto existen 3 centros asimétricos, en realidad el producto obtenido es una mezcla de 4 diastereoisómeros. Este hecho se refleja en su espectro de R.M.N. que resulta complicadísimo. Debido a lo anterior no se pudieron hacer asignaciones precisas, sino solo por grupos de señales.

El grupo protector es identificado por el grupo de señales que aparecen en la región de 1.00-1.46 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ y $\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$), por las presentes en 3.28-3.70 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) y por las que se encuentran en 4.66-4.85 ($\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$). Los grupos metilo, vinílicos y aromáticos aparecen como singuletes en 1.83 (ancho) y 2.28 respectivamente; el hidrógeno benf



lítico da una señal amplia en la región de 2.73-3.28 y el hidrógeno viníli

co aparece parcialmente superpuesto a la señal del metino acetálico en 4.9 . Finalmente los hidrógenos aromáticos dan un singulete en 7.00 .

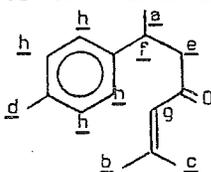
Como paso final para la conversión de este aducto a la ar-turmerona es necesario quitar la protección y ácido cianhídrico. Esto se hizo siguiendo las condiciones extremadamente suaves descritas por Stork^{3a} . Así, el tratamiento de IXa con ácido acuoso dió la cianhidrina IXb que sin aislar se convirtió en ar-turmerona X por agitación vigorosa de su solución etérea con hidróxido de sodio al 1% ; (88% de rendimiento total). El proceso completo es muy rápido y no toma más de 1 hora. Debido a la diferencia de polaridad de los productos que se van obteniendo ambas reacciones se pueden controlar fácilmente por cpf .

Las características espectroscópicas del producto sintético concordaron con las descritas en la literatura¹¹ y están de acuerdo con la estructura.

Su espectro en el I.R. muestra bandas en 3030, 1530 y 820 de aromáticos; en 1695 (fuerte) de carbonilo α,β insaturado y en 1630 (fuerte) de doble ligadura conjugada a carbonilo.

Los datos de R.M.N. del producto sintético se muestran en la tabla I junto con los reportados en la literatura para mejor comparación.

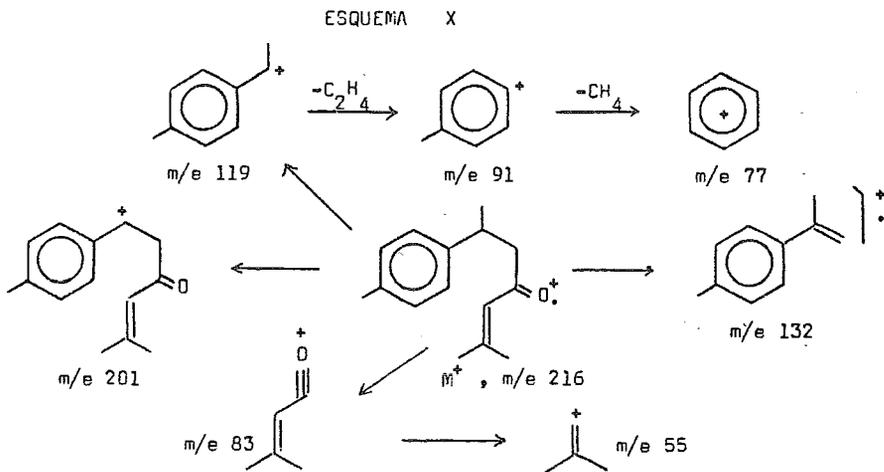
TABLA I
ESPECTRO DE R.M.N. DE LA ar-TURMERONA



X

Sintético ^{11a}	Sintético obtenido en este trabajo	Sintético ^{11b}	Asignación
1.20 (d, J = 6.5)	1.20 (d, J = 7)	1.20 (d)	<u>a</u>
1.75 (s)	1.80 (s)	1.81 (s)	<u>b</u>
2.04 (s)	2.07 (s)	2.08 (s)	<u>c</u>
2.21 (s)	2.25 (s)	2.25 (s)	<u>d</u>
2.57 (m)	2.51 (m)	2.50 (m)	<u>e</u>
3.23 (m)	3.21 (sx, J = 7)	3.20 (m)	<u>f</u>
5.91 (m)	5.87 (m)	5.90 (m)	<u>g</u>
6.97 (s)	6.95 (s)	7.00 (s)	<u>h</u>

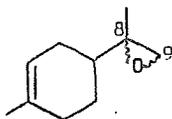
El espectro de masas presenta picos importantes con la relación m/e de 216 (M^+), 201, 132, 119, 91, 83, 77, 55 y 28, los cuales con excepción de las intensidades relativas corresponden a los informados para la ar-turmerona ^{11a}. En el esquema X se muestran las estructuras ras probables de los fragmentos y el camino de ruptura que se sugiere para la ar-turmerona.



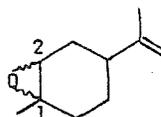
c) SINTESIS DE LA α -BISABOLOLONA Y DE LA α -TRANS ATLANTONA :

En la discusión sobre la metodología empleada se mencionó que la materia prima requerida en esta síntesis era el 8,9 epóxido del limoneno. Como una primera posibilidad de preparación de esta substancia se consideró la epoxidación quimoespecífica¹² de esa doble ligadura en el limoneno ya que así se tendría una forma conveniente de obtener la materia prima debido a lo accesible del limoneno. Aunque se ha descrito que la epoxidación del limoneno con perácidos da exclusivamente (o casi) el epóxido 1,2^{27a}, Farges y Kergomard^{27b} informaron que el método de epoxidación de Payne^{27c} según la técnica de Ogata y Sawaki^{27d} da una proporción elevada (no exclusiva) del epóxido requerido.

Desafortunadamente, en las condiciones descritas por Farges y Kergomard o bien modificaciones apropiadas de ellas no pudimos reproducir los rendimientos y separaciones informadas. En cada caso se obtuvo en bajo rendimiento una mezcla casi 1:1 de los dos posibles monoepóxidos del limoneno, XIIa y XIIb :



XIIa



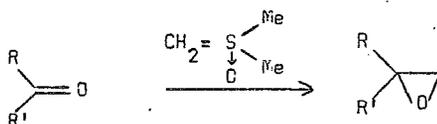
XIIb

La identificación de ambos isómeros en la mezcla se pudo hacer fácilmente tanto por su espectro en el I.R. como por R.M.N. (mejor). Así el epóxido 1,2 muestra la banda en 910 característica del metileno vinílico, lo que no sucede en el epóxido 8,9. Debido tanto a la forma de las señales como a su diferente desplazamiento químico, los hidrógenos vinílicos se pudieron tomar como base para calcular la relación de ambos en la

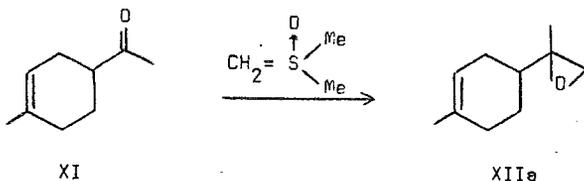
mezcla por la integración apropiada de esas señales.

Después de alguna experimentación, y como lo más que se pudo enriquecer esa mezcla fue hasta llevarla a la relación de 4.5:1, se abandonó esta ruta en favor de otra que aunque fuera más larga permitiera la preparación inequívoca de la materia prima que se necesitaba.

Dentro del gran número de nuevas reacciones introducidas por Corey, una de ellas permite la síntesis de epóxidos a partir de compuestos carbonílicos, mediante el uso del metiluro de dimetil oxo sulfonio¹⁷:



Los altos rendimientos (> 70%) que se han informado para esta reacción, así como la disponibilidad de los reactivos necesarios, nos hizo decidimos por esta ruta:

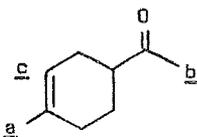


La metil cetona XI que es un compuesto conocido, se ha preparado en alto rendimiento por reacción térmica de Diels-Alder entre isopreno y metil vinil cetona²⁸. Nosotros preparamos esta substancia siguiendo la técnica catalítica (SnCl₄ · 5H₂O) de Lutz y Bailey²⁹, que aparte de que procede a temperatura ambiente se ha informado que es más regioespecífica hacia el isómero deseado que la correspondiente reacción

térmica. Sin embargo, a diferencia de los altos rendimientos informados para esta ruta nosotros solo pudimos obtener esa sustancia en un 33%.

Su caracterización se hizo fácilmente por sus datos espectros c_ópicos que mostraron en el I.R. la presencia de la doble ligadura (3030) y del carbonilo saturado (1720).

Su espectro de R.M.N. permite distinguir singuletes en 1.62 (ancho) y 2.08 asignados a los metilos vinílico a y de la metil cetona b respectivamente, así como una señal compleja centrada en 5.31 para el hidrógeno vinílico c.



XI

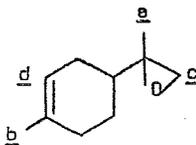
El tratamiento de esta metil cetona con el metiluro de dimetil oxo sulfonio (preparado in situ a partir del yoduro de trimetil oxo sulfonio e hidruro de sodio en dimetil sulfóxido seco), procedió normalmente para dar en 82% de rendimiento el producto deseado XIIa como un aceite incoloro con olor a limón.

El tratamiento de esta metil cetona con el metiluro de dimetil oxo sulfonio (preparado in situ a partir del yoduro de trimetil oxo sulfonio e hidruro de sodio en dimetil sulfóxido seco), procedió normalmente para dar en 82% de rendimiento el producto deseado XIIa como un aceite incoloro con olor a limón.

Su espectro en el I.R. es muy interesante y muestra las bandas características de doble ligadura en 3030 y 795; las del epóxido aparecen en 1260 (vibraciones C-C y C-O simétricas), 1150-1020 (vibración C-O-C), 915 y 905 (vibraciones C-C y C-O asimétricas) y 840 (banda "12 μ ").

El espectro de R.M.N. muestra singuletes en 1.20 y 1.62 asignados a los metilos base del epóxido a y vinílico b respectivamente;

un sistema AB con las señales dobles en 2.34 y 2.45 ($J = 5$) asignadas

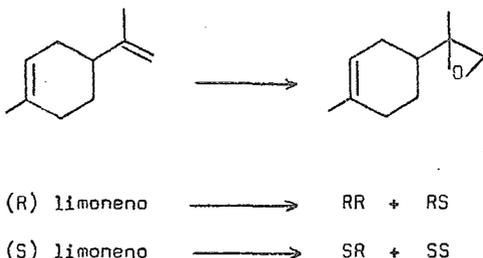


XIIa

al metileno c del epóxido y una señal múltiple en 5.28 para el hidrógeno vinflico d.

El espectro de masas de esta sustancia muestra el ion molecular en m/e 152; además se observan como picos importantes los siguientes: m/e 137 (3.6%), 94 (100%), 93 (27.5%), 91 (18.2%), 79 (69%) y 67 (25%).

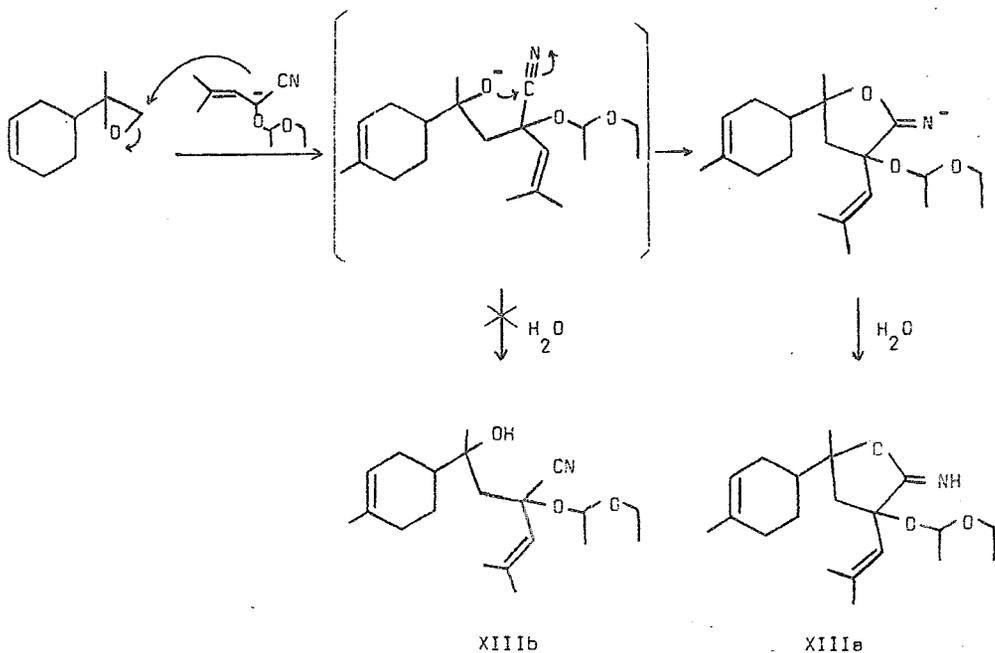
Antes de continuar con la descripción de la síntesis es conveniente hacer un comentario con respecto al producto XIIa. Al existir 2 centros asimétricos y no ser estereoselectiva la reacción de su formación, se obtienen los dos productos probables. Este es un punto importante pues al llevarse la mezcla de epóxidos a través de la síntesis, el producto final (la α -bisabololona) que conserva la misma relación en esos dos centros asimétricos, debe ser también una mezcla. Esto resulta en que la síntesis total aquí descrita para la α -bisabololona no es estereoselectiva y así la configuración relativa en esos dos centros asimétricos sigue sin conocerse. En realidad, uno de los objetivos de usar limoneno como materia prima para sintetizar XIIa, era precisamente que por ser una sustancia fácilmente accesible en sus 2 formas ópticamente activas, debía permitir (al menos teóricamente) preparar los 4 epóxidos posibles (ópticamente activos):



Uno de ellos, llevado a través de toda la síntesis, debe conducir al producto natural ópticamente activo lo que permitiría conocer la configuración absoluta de esos 2 centros asimétricos. Dado lo satisfactorio de la síntesis no estereoselectiva aquí descrita, este camino, junto con las consideraciones estereoquímicas anteriores, podrían resolver apropiadamente este punto.

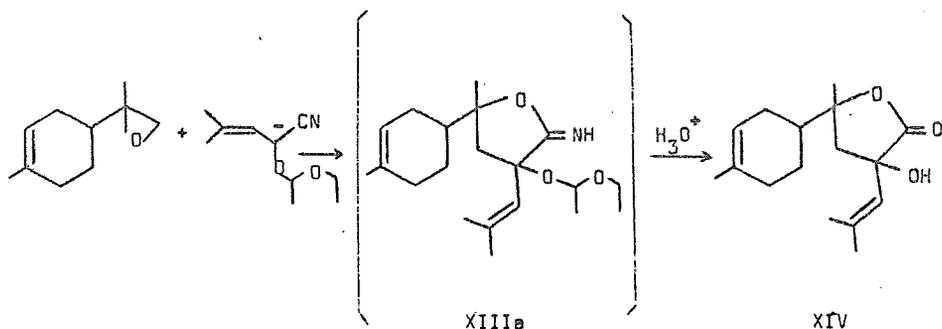
La apertura del epóxido XIIIa con el anión de la cianhidrina protegida V (preparado en las mismas condiciones que antes) produjo, el igual que en casos similares* no la hidroxí cianhidrina protegida XIIIb sino la imino lactona XIIIa. Aparentemente, debido a la posición relativa adecuada del grupo alcoxi que se genera, este ataca al grupo nitrilo intramolecularmente formando el anillo de 5 miembros:

* A partir de este punto y hasta la culminación de la síntesis, la participación del Dr. García de la Mora fue definitiva con respecto a sus propias experiencias sobre reacciones de este tipo, las que amablemente nos comunicó. Véase también el pie de nota en la pág. 14 .



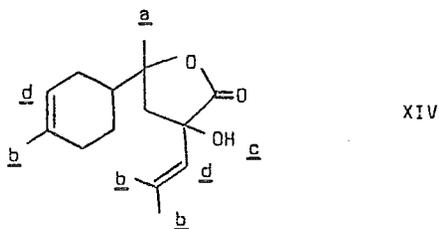
Esta imino lactona se pudo caracterizar parcialmente por su espectro en el I.R. que muestra bandas en 3300 (-NH) y en 1680 (-C=N-). Además se observan las bandas características del grupo acetálico protector en 1170-1030 (ancho).

Aunque con las precauciones apropiadas para evitar su hidrólisis es posible manejar estas sustancias (ise hidrolizan aun al contacto con adsorbentes!), para los propósitos de la síntesis no era importante, por lo que al matraz en que se hizo la reacción de apertura del epóxido se le agregó suficiente ácido sulfúrico al 15%. Después de las manipulaciones usuales se obtuvo en 63% de rendimiento la hidroxilactona XIV :



El espectro en el I.R. de este compuesto presentó como bandas importantes las correspondientes al grupo oxhidrilo en 3420 y al carbonilo de γ -lactona en 1770.

Con 3 centros asimétricos ahora en XIV (4 diastereoisómeros) su espectro de R.M.N. es muy complejo. Sin embargo se logran distinguir singuletes en 1.28 y 1.43 para un metilo terciario a y en 1.62 y 1.71

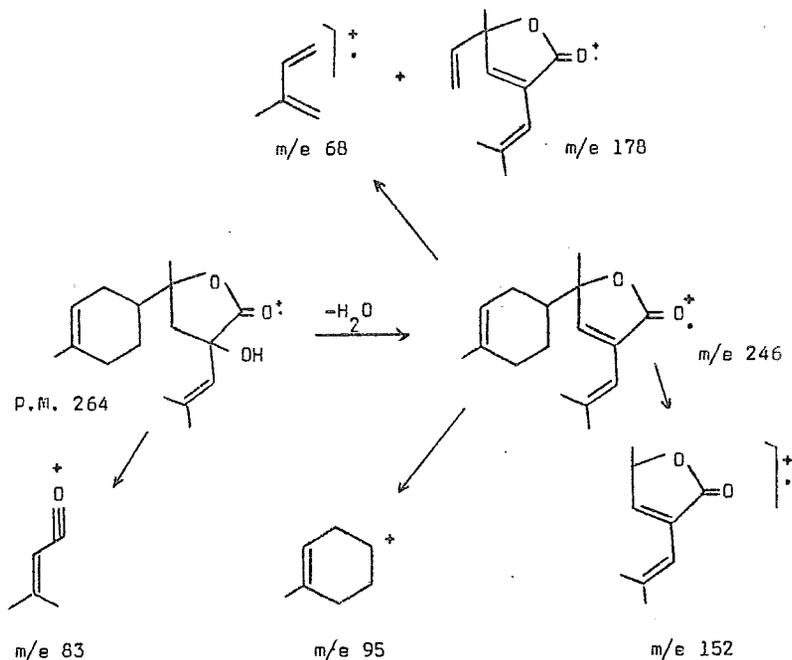


para los metilos vinílicos b; dos señales anchas en 4.05 y 4.30 que de desaparecen con D_2O se han asignado al grupo oxhidrilo c y dos singuletes anchos en 5.30 y 5.42 a los hidrógenos vinílicos d.

El espectro de masas no muestra el ion molecular sino el correspondiente a la pérdida de agua en m/e 246. Esta fácil eliminación de agua que tiene precedente ³⁰ es indudablemente debido a las características alílicas y terciarias de este grupo oxhidrilo. Algunos otros fragmen

tos que se pudieron identificar y que apoyen la estructura propuesta se muestran en el esquema XI.

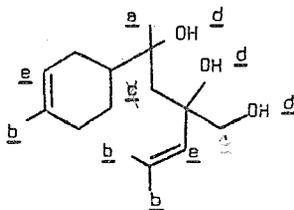
ESQUEMA XI



Debido a la estructura del producto obtenido en la reacción de apertura del epóxido fue necesario hacer los cambios apropiados en las reacciones para poder transformarlo en el producto deseado. La reducción de esta substancia con hidruro doble de litio y aluminio en tetrahydrofurano anhidro dió en 91% de rendimiento el triol XV .

En el espectro de I.R. de esta substancia ya no se observa la banda de carbonilo y solo resulta importante la banda de oxhidrilo en 3350 .

Aunque su espectro de R.M.N. es complicado por la mezcla de diastereoisómeros se pueden distinguir singuletes en 1.14 y 1.27 de metilo terciario a y en 1.62, 1.69 y 1.88 de metilos vinílicos b,



XV

una señal compleja centrada en 3.45 asignada al metileno c anexo a un oxhidrilo; una señal ancha en 4.13 para 3 hidrógenos, la cual desaparece con D₂O y se asignaron a los 3 grupos oxhidrilo d y 2 singuletes anchos en 5.20 y 5.37 para dos hidrógenos vinílicos a.

Como hecho importante, esta sustancia fue el único de los productos aquí sintetizados con 3 centros asimétricos (4 pares de diastereoisómeros) en el que se pudieron distinguir claramente por cpf. Así, se pueden observar 4 manchas perfectamente definidas cuando se corre el producto de reducción muchas veces (7-10 eluciones) en una mezcla de Hex 90-AcOEt 10 y luego revelando con vapores de yodo. Aunque no se pudo hacer una prueba cuantitativa de la proporción en que se encuentran cada uno de ellos en la mezcla, cualitativamente se puede observar que los dos diastereoisómeros más polares se encuentran en mayor proporción que los dos menos polares. Este hecho es importante, pues la separación de los diastereoisómeros seguido del uso de cada uno de ellos por separado en la secuencia, debe conducir para dos de ellos al producto natural racémico y para los otros dos al diastereoisómero correspondiente del producto

to natural. Aunque en este estudio no se pudieron tomar ventajas de estas observaciones debido a la falta de un método apropiado para hacer esta separación preparativa, al igual que la discusión de la página 39 estos hechos son potencialmente útiles para hacer la síntesis estereoselectiva.

Como se puede observar de la estructura del triol XV, para transformarlo a la α -bisabololona XVI es necesario eliminar el grupo hidroximetilo en C-11 y convertirlo en carbonilo. Afortunadamente y debido al carácter vecinal de los grupos hidroxilo en ese átomo de carbono esto es posible de hacerse con varios reactivos, entre los que el ácido peryódico y los peryodatos son quizás los más usados³¹. En efecto, la ruptura del triol XV con ácido paraperyódico procedió rápidamente a temperatura ambiente (~ 5 mins) para dar en 55% de rendimiento la α -bisabololona XVI. Los datos espectroscópicos del producto sintético corresponden bastante bien con los informados para el producto natural aunque son necesarios algunos comentarios con respecto a la R.M.N. y a la E.M.

Su espectro en el I.R. presenta bandas a 3450 de grupo oxhidrilo y a 1690 y 1625 de un sistema carbonílico α, β insaturado. En particular la posición de estas señales así como la intensidad relativa de ellas es idéntica a la de la ar-turmerona ya citada y están de acuerdo con los descritos para el producto natural (1690 y 1625)¹⁰.

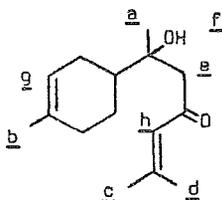
El espectro en el ultravioleta de XVI presenta una λ máx de 242 (ϵ 10148), semejante al del óxido de mesitilo (λ máx 237, ϵ 12600)³².

La R.M.N. de esta substancia es muy informativa ya que se pue

den deducir de ella las partes características de la molécula. A fin de poder comparar mejor los datos del producto sintético con los del natural ambos se incluyen en la siguiente tabla con las asignaciones correspondientes.

TABLA II

ESPECTRO DE R.M.N. DE LA α -BISABOLOLONA NATURAL Y SINTETICA



XVI

HIDROGENOS	NATURAL ¹⁰	SINTETICA
<u>a</u>	1.07	* 1.07 y 1.10
<u>b</u>	1.61	1.61
<u>c</u>	1.88	1.90
<u>d</u>	2.14	2.15
<u>e</u>	2.46	2.48
<u>f</u>	3.92 (desaparece con D ₂ O)	3.90 (idem)
<u>g</u>	5.32	5.28
<u>h</u>	6.02	6.00

* Véase la discusión que sigue.

Como se indicó con anterioridad se hace necesario comentar los detalles "finos" de los datos de R.M.N. En primer lugar y debido a la aparente diferencia en resolución en los aparatos usados para hacer esta determinación^{*} las multiplicidades de las señales obtenidas por nosotros no corresponden exactamente a las informadas. Así, mientras que nosotros observamos singuletes anchos en 1.90 y 2.15 para los metilos vinílicos c y d, ellos reportan dobletes con una constante de acoplamiento pequeña de 1 Hz. Esto también se refleja en el hidrógeno vinílico alfa a la cetona (h) que es descrita como un cuadruplete de cuadrupletes con $J = 11$. Nosotros solo pudimos observar una señal ancha sencilla para ese hidrógeno.

Quizás la "diferencia" más importante que se puede notar en esos dos espectros es la multiplicidad informada para el grupo metileno en posición alfa a la cetona y la encontrada por nosotros. Así, estos autores encuentran que esos hidrógenos no son equivalentes, por lo que dan lugar en R.M.N. a un sistema AB con una constante de acoplamiento de 16 Hz. En el espectro obtenido por nosotros esos hidrógenos parecen ser equivalentes pues solo se observa una señal sencilla (un poco ancha) para ellos. Los intentos de abrir esta señal aumentando la amplitud horizontal del aparato no fueron satisfactorios, conservándose la señal sencilla. Aunque la separación de las señales de un sistema AB aumenta y la relación de intensidades de las mismas (señales internas : seña

* Aunque en el trabajo original no se especifica, uno debe asumir que cuando menos ellos usaron un instrumento de 100 MHz.

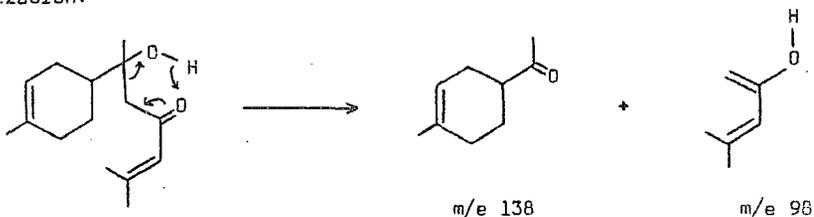
les externas) disminuye al pasar de un instrumento de 60 MHz a uno de 100 MHz^{*}, la magnitud con la que esto debe ocurrir es difícil de calcular en este caso debido a la falta de detalles en esta publicación.

Finalmente, hay que hacer notar que la presencia de los dos diastereoisómeros de la α -bisabololona en nuestro material sintético se manifiestan por los dos singuletes muy próximos en 1.07 y 1.10, el primero de los cuales corresponde al producto natural. El que solo en estas señales se note la presencia del otro diastereoisómero se puede racionalizar por ser ésta la señal más próxima a los dos centros asimétricos.

Aunque originalmente pensamos que cualquier duda con respecto a la estructura de nuestro producto sintético se eliminaría con una determinación de su peso molecular por espectrometría de masas, en la práctica esto resultó contraproducente, ya que en dos determinaciones diferentes éste no se pudo detectar. Lo más sorprendente fue, sin embargo, la diferencia en peso molecular entre el esperado (236) y los picos de mayor masa observados en m/e 141, 139 y 138. En particular es este último fue de interés ya que correspondía al ion padre (100% de intensidad relativa). Aunque desconcertados en un principio por este resultado inesperado, un estudio detallado de los otros fragmentos mostró que también se encontraba en alta proporción (34%) el fragmento de m/e 98. La suma en peso molecular de estos dos fragmentos corresponde al

* Para una discusión teórica de este punto aplicada específicamente al caso del sistema AB véase la referencia 33.

peso molecular teórico de nuestro producto ($138 + 98 = 236$), por lo que se sugiere que en su mayor parte nuestra sustancia es descompuesta por una reacción de tipo retroaldólico³⁴ antes de alcanzar la cámara de ionización:

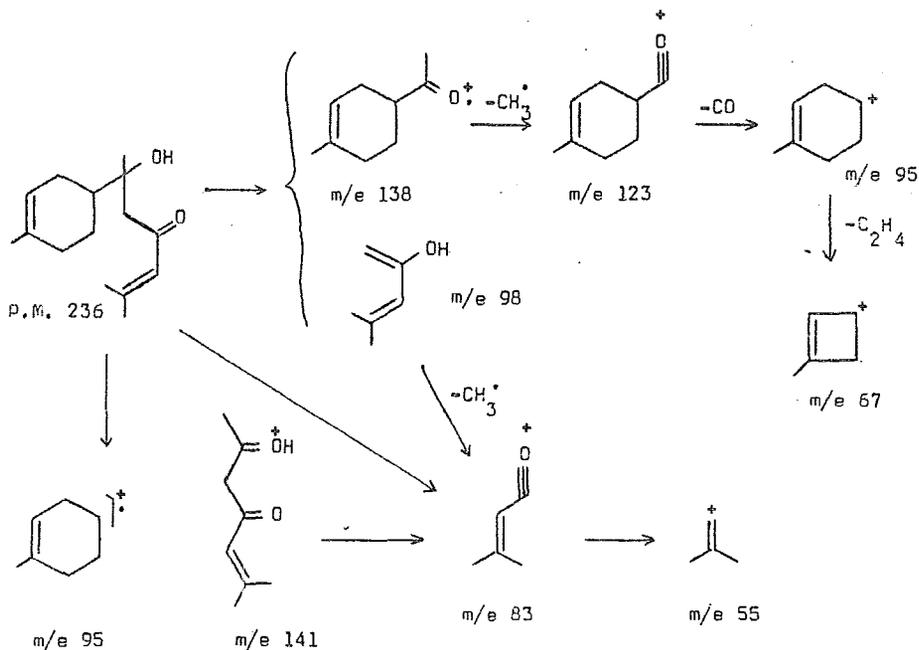


y son estas moléculas las que son fragmentadas por el impacto electrónico. Como prueba de que esta ruptura ocurre en el instrumento de masas y no por descomposición de la muestra antes de su determinación*, de la muestra que sobró de la determinación de masas se obtuvo su espectro de I.R. no observándose cambio alguno con respecto al espectro obtenido inmediatamente después de purificar.

Puesto que estos autores sí detectan el peso molecular del producto natural por E.M., uno debe suponer (ya que ellos no lo indican) que esta determinación se hizo por introducción directa y/o a un bajo voltaje en la cámara de ionización. Los demás fragmentos detectados en nuestra determinación se pueden asignar con cierta seguridad a partir de las dos moléculas de m/e 138 y 98, y corresponden también a todos los otros fragmentos reportados. Esto se muestra en el esquema XII :

* Esta prueba fue necesaria ya que la diferencia de tiempo entre su purificación y la determinación de E.M. fue del orden de días a semanas.

ESQUEMA XII



Del esquema anterior el fragmento de m/e 141 es especialmente interesante pues es el único observado que parece provenir de una fragmentación de la molécula inicial, diferente a la retroaldolización mencionada. Si este esquema tiene alguna validez, la presencia del fragmento (141) se podría tomar entonces como prueba indirecta de la presencia transitoria de la α -bisabololona en la cámara de ionización.

Aunque con las explicaciones anteriores, "sentíamos" que efectivamente nuestro producto sintético correspondía a la α -bisabololona, también pensamos que cualquier prueba adicional que lo confirmara sería de mucha utilidad. La relación estructural ya comentada entre la α -bisabololona y la α -trans atlantona nos presentó esta oportunidad.

Nuestros intentos iniciales de deshidratación de XVI siguen do las condiciones de Conant y Tuttle³⁵ con ácido acético y una cantidad catalítica de yodo fueron desfavorables, obteniéndose una mezcla compleja de productos. Sin embargo, con ácido acético acuoso al 90% la reacción procedió satisfactoriamente a 60-70° para dar exclusivamente, en ~50% de rendimiento, la α -trans atlantona XVII*. El isómero cis no se pudo detectar en este caso.

La configuración en la doble ligadura de este producto se pudo hacer con cierta facilidad a través de su espectro de R.M.N. que muestra diferencias apreciables con las del isómero cis^{9b}. Sus otros datos espectroscópicos son semejantes para los dos.

Su espectro en el I.R. mostró bandas a 3030, 1630 (muy intensa) y 1610 de dobles ligaduras y a 1670 de carbonilo α, β insaturado. La mayor intensidad de la banda de 1630 (ν C=C) con respecto a la de 1670 (ν C=O) es de notarse en esta substancia y está de acuerdo con lo observado para el producto natural^{9b}.

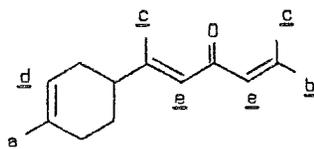
Su espectro en el ultravioleta también corresponde al informado mostrando una λ máx de 270 (ϵ 17,170) contra 269 (ϵ 20,000) del producto natural^{11a}.

* Por razones que todavía no hemos podido aclarar, en una ocasión una muestra de α -bisabololona se deshidrató "espontáneamente". La presencia de ácidos en el recipiente que lo contenía o en la placa que se usó para purificarla son posibles explicaciones a este hecho.

Los datos de R.M.N. de nuestro producto sintético se muestran en la tabla III donde se comparan con los informados para el producto natural y para el producto sintético preparado según Crawford ^{11a} :

TABLA III

ESPECTRO DE R.M.N. DE LA α -TRANS ATLANTONA NATURAL Y SINTETICA



XVII

HIDROGENOS	NATURAL ^{9b}	SINTETICO (obt. en este trabajo)	SINTETICO ^{11a}
<u>a</u>	1.63	1.62	1.61
<u>b</u>	1.85	1.86	1.83
<u>c</u>	2.10	2.10	2.10
<u>d</u>	5.33	5.30	5.31
<u>e</u>	5.90	5.90	5.96

Aunque en general la reproducción exacta de un espectro de ma sas es muy difícil, en este caso se logró obtener una buena concordancia con los datos reportados para esta determinación. El análisis de la frag mentación de esta substancia así como la comparación con los datos repor tados de la literatura se muestran en el esquema XIII y tabla IV res pectivamente:

ESQUEMA XIII

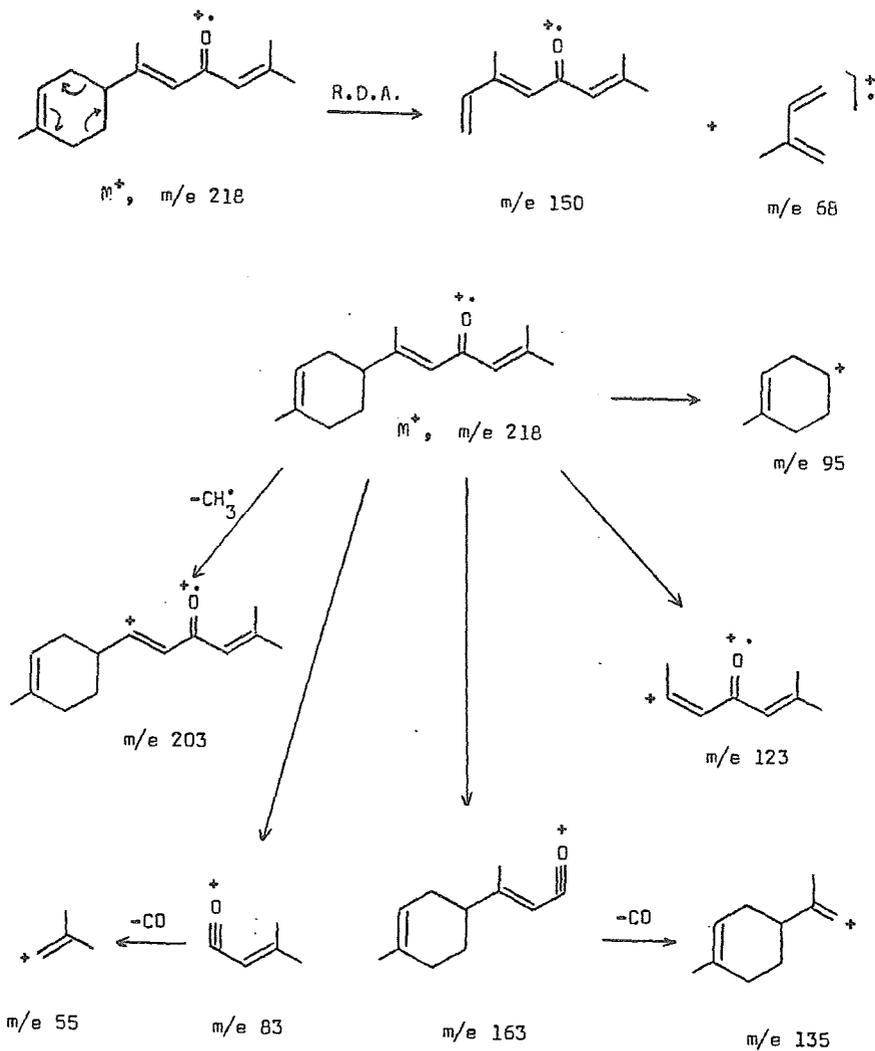
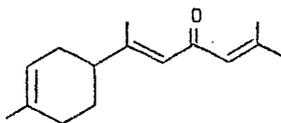


TABLA IV

ESPECTRO DE MASAS DE LA α -TRANS ATLANTONA



SINTETICO (obt. en este trabajo)		SINTETICO ^{11a}	
m/e	%	m/e	%
218	9.8	218	9
203	8.8	203	6
163	10.7	163	9
150	6.8	150	5
135	30.8	135	18
123	27.9	123	17
95	18.6	95	14
83	100	83	100
55	17.1	55	31

La identificación del producto de deshidratación de la α -bisabololona sintética como α -trans atlantona, asegura por lo tanto de una forma inequívoca la estructura de la primera. Hay que hacer no tar que esta transformación no ha sido descrita en la literatura hasta el presente.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

NOTAS :

El término "trabajar de la forma usual" significa extraer con el disolvente indicado, lavar con agua salina, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Las siglas cpf significan cromatografía en placa fina en el eluyente indicado (entre paréntesis). El adsorbente empleado en las placas tanto preparativas como cualitativas fue siempre silicagel Merck GF-254. Los reveladores empleados en las placas cualitativas fueron: revelador A: vapores de yodo; revelador B: solución al 20% de sulfato de cobalto en ácido sulfúrico al 20% seguido de calentamiento. Si las sustancias por revelar tenían ultravioleta éstas se revelaron con una lámpara Mineralight UVSL-25. Las extracciones de los productos separados en placa se hizo siempre con acetato de etilo en frío. Las cromatografías (o filtraciones) en columna se hicieron siempre usando como adsorbente florisil a menos que se especifique otra cosa. El disolvente indicado entre paréntesis fue el empleado para disolver el producto por cromatografiar (o filtrar). La evaporación de los disolventes orgánicos se hizo siempre en el rotavapor a presión reducida a menos que se especifique otra cosa. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337 en película para los líquidos. Los espectros de ultravioleta en un aparato Perkin Elmer 202 automático de doble haz. Los espectros de resonancia magnética nuclear en un aparato Varian EM-360 en CCl_4 a menos que se indique otra cosa y usando TMS como referencia interna. Los espectros de masas se determinaron en un instrumento Hitachi-Perkin Elmer RMU-6D. Las unidades empleadas en la espectroscopía de las substancias fue la siguiente: U.V. en nm, I.R. en cm^{-1} y R.M.N. en ppm (unidades δ).

1-etoxi -1,3-dimetoxi -3-metil butano I

Se siguió la técnica de Julia¹⁸ pero aplicada al 2,2 dimetoxi propano. Se adicionaron gota a gota 63g (0.87 mol) de éter etil vinílico a una mezcla agitada magnéticamente y enfriada a 0° (baño de hielo y sal) de 130 g (1.25 moles) de 2,2 dimetoxi propano y 0.7 ml de esterato de BF_3 . La velocidad de adición se controló de modo que la temperatura de la mezcla de reacción no se elevara a más de 2° C. Después de terminada la adición se continuó la agitación por 3 horas hasta que la temperatura de la solución llegó a la ambiente. Se neutralizó el catalizador con MeONa sólido, virando el color oscuro de la solución a amarillo pálido. Después de separar el exceso de MeONa por filtración el líquido se destiló fraccionadamente, primero a presión ordinaria para separar el 2,2 dimetoxi propano que no reaccionó y luego a presión reducida para dar 66.3 g (30%) de 1-etoxi -1,3-dimetoxi -3-metil butano I, p. eb. 65-75°/10 mm. (El rendimiento se calculó en base a la cantidad de catalizador empleado).

I.R. ν máx: 2825 (ν C-H, $-\text{OCH}_3$); 1390 y 1370 (δ C-H, gem dimetilo); 1210-1040 (ν C-O-C).

R.M.N.: 1.10 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.10 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1.68 (d, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})_2$); 3.08 y 3.20 (2 s, 6H, 2 $-\text{OCH}_3$); 3.40 y 3.46 (2 c, J = 7, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 4.43 y 4.50 (2 t, J = 5, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})_2$).

β -Metoxi isovaleraldehído II

Se agitó energicamente una mezcla de 48 g (0.27 mol) de I con 68 ml de una solución de H_3PO_4 al 2% en agua a 85° por 1 1/2 horas

en presencia de hidroquinona. Después de haber enfriado la solución ésta se neutralizó con NaHCO_3 sólido y se trabajó de la forma usual (éster), obteniéndose un aceite amarillo pálido que se purificó por destilación fraccionada a presión reducida. Se obtuvieron 2 fracciones: (1) 17.8 g de β -metoxi isovaleraldehído II con algo de β -metil crotonaldehído, p. eb. 70-75°/90 mm; (2) 5.14 g de β -metoxi isovaleraldehído puro, p. eb. 75-80°/90 mm; rendimiento total: 73%.

I.R. ν máx: 2830 (ν C-H, $-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{O}$); 2730 (ν C-H, $-\text{CH}=\text{O}$); 1730 (ν C=O, $-\text{CH}=\text{O}$); 1390 y 1380 (δ C-H, gem dimetilo).

R.M.N. : 1.26 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 2.43 (d, J = 3, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$); 3.20 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) y 9.70 (t, J = 3, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$).

β,β Dimetil acroleína o β -metil crotonaldehído III

Se agitó vigorosamente una mezcla de 30.4 g (0.26 mol) de β -metoxi isovaleraldehído que contenía algo de III y 46 ml de una solución acuosa de H_3PO_4 al 15% por 3 horas a 85° en presencia de hidroquinona. El producto de la reacción se trabajó de la misma forma que antes fraccionando el producto crudo a través de una columna de Vigreux. La fracción que destiló a 65-66°/65 mm (11.5 g, 52.3%) se identificó como β,β dimetil acroleína III. Las fracciones de p. eb. superior se reunieron con el residuo que quedó en el matraz y se volvieron a tratar de igual forma que antes con solución de H_3PO_4 al 15% para dar más β,β dimetil acroleína.

I.R. ν máx: 2950 y 2750 (ν C-H, $-\text{CH}=\text{O}$); 1695 (ν C=O, $-\text{CH}=\text{O}$ α,β insat.); 1650 (ν C=C) y 840 (δ C-H, C=C).

R.M.N. : 1.96 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 2.16 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 5.69 (d c, $J_1 = 8, J_2 = 1.5, 1\text{H, vinílico}$) y 9.86 (d, $J = 8, 1\text{H, }-\text{CH}=\text{O}$).

2-Hidroxi-4-metil-3-pentenitrilo IV

Se disolvieron 13.5 g (0.36 mol) de NaCN en la mínima cantidad de agua (20 ml) y se diluyó con el mismo volumen de THF. Se enfrió en un baño de hielo y se agitó magnéticamente lo más vigoroso que se pudo mientras se agregó gota a gota en un período de 1 1/2 hs una solución del aldehído III (11.5 g, 0.137 mol) en 16.5 g (0.275 mol) de AcOH. Se dejó agitando durante 4 horas mientras se llegó a temperatura ambiente. Se evaporó el THF sin calentar el matraz y el residuo se trabajó de la forma usual para dar 15.2 g (100%) de cianhidrina cruda que se usó directamente para el siguiente peso.

I.R. ν máx: 3400 (ν -OH); 2240 (ν -C \equiv N); 1695 (débil, ν C=O de la materia prima) y 1045 (ν C-O).

R.M.N. : 1.76 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 1.81 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 4.35 (s, 1H, -OH, desaparece con D_2O); 5.05 (d, $J = 9, 1\text{H, }-\text{CH}(\text{O})(\text{CN})$) y 5.36 (d, $J = 8, 1\text{H, vinílico}$).

Eter (α -etoxi) etílico del 2-hidroxi-4-metil-3-pentenitrilo V

A la cianhidrina neta (1.2 g, 0.0108 mol) se le puso un cristal de ácido p-toluen sulfónico y se le agregó en pequeñas porciones y agitando manualmente suficiente éter etil vinílico hasta que no se observó desprendimiento de calor. Se agitó manualmente durante 5 mins y des-

pués de ese tiempo se tomó una cpf (Hex 5 - AcOEt 1, 2 eluciones, revelador A). Usualmente la reacción es completa en este punto pero si no, se puede agregar más éter etil vínflico hasta completarla. Se agregó solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la forma usual (éter) para dar 1.986 g (100%) de un aceite amarillo claro. Esta substancia se pudo destilar en un Hickmann a $70^\circ/0.2$ mm (temperature del baño) para dar un líquido incoloro.

I.R. ν máx: 1150-1030 (ν C-O-C).

R.M.N. : (mezcla de diastereoisómeros), 1.20 (t, J = 8, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.32 y 1.35 (2 d, J = 5, 3H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$); 1.76 y 1.81 (2 s, 6H, $\text{CH}_3-\overset{1}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 3.51 y 3.56 (2 c, J = 8, 2H, $-\overset{2}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{3}{\text{C}}\text{H}$); 4.75 y 4.85 (2 c, J = 5, 1H, $\text{CH}_3-\overset{2}{\text{C}}\text{H}(\text{O})$); 4.95 y 5.01 (2 d, J = 9, 1H, $=\text{CH}-\overset{2}{\text{C}}\text{H}(\text{O})(\text{CN})$) y 5.26 (d ancho, J = 9, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}(\text{O})(\text{CN})$).

Ester etílico del ácido 3-(p-tolil)-2,3-epoxi butírico VI

Se siguió la misma técnica reportada por Dutta ²² con pequeñas modificaciones. Una solución de etóxido de sodio en etanol (preparada de 1.01 g de sodio y 20 ml de etanol absoluto) se diluyó con 20 ml de éter de petróleo (p. eb. $30-60^\circ$) y 5 ml de hexano. Se dejó enfriar en un baño de hielo y con agitación magnética se adicionó gota a gota una solución fría de 5.4 g (0.04 mol) de p-metil acetofenona en 6.03 g (5.2 ml, 0.049 mol) de monocloroacetato de etilo. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche (aproximadamente 16 hs) y la solución oscura así obtenida se diluyó con hielo y se extrajo con AcOEt (6 X 20 ml). Después de trabajar de la forma usual se obtuvieron 8.87 g de producto crudo como un aceite oscuro. Por destilación fraccionada de esta mezcla

a presión reducida se obtuvieron las siguientes fracciones:

a) 1.38 g , p. eb. 40-45°/0.4 mm identificado como p-metil acetofenona.

b) 0.64 g , p. eb. 55-90°/0.3 mm identificado como una mezcla de p-metil acetofenona y VI , finalmente

c) 3.76 g (57% en base a recuperado) de VI , p. eb. 90-100°/0.3 mm
I.R. ν máx: 1770 y 1750 (ν C=O, -COOR); 1545 (ν C=C, arom.); 1290 (ν C-C y ν C-O sim. epóxido); 1200 (ν C-C-O asim.) y 820 (δ C-H, arom. p-sust.).
R.M.N. : (mezcla de diastereoisómeros), 0.91 y 1.31 (2 t, J = 7, 3H, -CH₂-CH₃); 1.71 y 1.78 (2 s, 3H, CH₃-epoxi); 2.36 (s, 3H, CH₃-ar.); 3.44 y 3.64 (s, 1H, -CH(O)(COOR)); 3.89 y 4.28 (2 c, J = 7, 2H, -CH₂-CH₃) y 7.24 (2 sistemas A₂B₂ parcialmente sobrepuestos, J_{AB} = 8, 4H, p-C₆H₄-).

Ester etílico del ácido 2-hidroxi-3-(p-tolil)-3-butenico VIIa

Esta sustancia se obtuvo cuando se empleó un vacío deficiente para destilar el producto crudo obtenido al seguir la misma técnica anterior. A partir de 18.83 g de producto crudo se obtuvieron: 1.58 g de p-metil acetofenona contaminada con algo de la mezcla de epóxidos, p. eb. 47-90°/10 mm; 8.44 g de los ésteres glicídicos VI , p. eb. 90-106°/10 mm y finalmente 7.07 g de un aceite amarillo espeso, p. eb. \approx 130°/5 mm, identificado como VIIa . Los datos espectroscópicos se obtuvieron con una muestra purificada por cpf preparativa (Hex 9 : AcOEt l).

I.R. ν máx: 3450 (ν -OH); 3030 (ν C-H, arom.); 1745 (ν C=O, -COOR); 1530 (ν C=C, arom.); 1300-1180 (varias bandas, ν C-O del éster); 910

(δ C-H, >C=CH_2) y 825 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.13 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.33 (s, 3H, CH_3 -ar.); 3.36 (s, 1H, -OH, desaparece con D₂O); 4.15 (c, J = 7, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 5.00 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{COOR})$); 5.38 y 5.43 (2 s, 2H, >C=CH_2); 7.20 (sistema A₂B₂, J_{AB} = 9, 4H, p-C₆H₄-).

Ester etílico del ácido 2-acetoxi-3-(p-tolil)-3-butenóico VIIb

A 100 mg de VIIa se le añadieron 6 gotas de piridina seca y 8 gotas de anhídrido acético y se dejó reposar la mezcla durante un día a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución diluida de HCl y después de Na₂CO₃ y finalmente con agua. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente en el rotavapor se obtuvieron 122.5 mg de producto crudo que se purificó por cpf preparativa (Hex 7.5 : AcOEt 2.5). I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 1745 (ν C=O, -COOR y -OCOCH₃); 1530 (ν C=C, arom.); 1300-1170 (ancha, ν C-O del éster); 910 (δ C-H, >C=CH_2) y 835 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.12 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.10 (s, 3H, -OCOCH₃); 2.33 (s, 3H, CH₃-ar.); 4.06 (c, J = 7, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 5.38 y 5.50 (2 s, 2H, >C=CH_2); 5.76 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{OAc})(\text{COOR})$); 7.15 (sistema A₂B₂, J_{AB} = 8, 4H, p-C₆H₄-).

2-(p-tolil) propionaldehído VIIIa

Se siguió la técnica descrita para un caso similar²⁴; a una

solución etanólica de etóxido de sodio preparada de 2.02 g (0.088 at-g) de sodio y 40 ml de etanol absoluto, se le añadieron lentamente y con agitación 18.5 g (0.084 mol) del ester glicídico VI. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se le añadieron lentamente 1.9 ml de agua. La saponificación fue instantánea, separándose inmediatamente la sal de sodio del ácido glicídico como un sólido blanco. Una vez que la fuerte reacción exotérmica cesó, se dejó enfriar la mezcla, se filtró y el sólido reunido se lavó con 7 ml de etanol y 7 ml de éter etílico. El producto después de secarlo por succión pesó 15 g (90%). La sal seca se añadió en pequeñas porciones a una solución agitada magnéticamente de HCl al 24%. La reacción es exotérmica observándose un vigoroso desprendimiento de CO_2 . Después del trabajo usual (benceno) el producto crudo se purificó por filtración a través de una columna de sílice (75 g), eluyendo con benceno para dar 9.3 g (75%) de 2-(p-tolil) propionaldehído VIIIa como un aceite incoloro.

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 2820 y 2720 (ν C-H, -CH=O); 1735 (ν C=O -CH=O); 1530 (ν C=C, arom.) y 820 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.40 (d, J = 7, 3H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3$); 2.33 (s, 3H, CH_3 -ar.); 3.53 (c ancho, J = 7, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3$); 7.06 (s, 4H, arom.) y 9.52 (d, J = 1, 1H, -CH- $\overset{|}{\text{C}}\text{H}=\text{O}$).

2-(p-tolil) 1-propenol VIIIb

1.28 g (0.0086 mol) del aldehído VIIIa disueltos en 10 ml de metanol se enfriaron a 0° en un baño de hielo/agua y se le añadieron poco a poco y con agitación 0.655 g (0.0172 mol) de NaBH_4 . Se dejó agitan-

do a temperatura ambiente por una noche, se destruyó el exceso de NaBH_4 con acetona (¡Precaución!), se diluyó con agua y se aciduló primero con ácido acético glacial y después con HCl al 10%. Después de eliminar el disolvente orgánico en el rotavapor el residuo se trabajó de la forma usual (CHCl_3 , 5 X 10 ml), para dar 0.87 g (67%) de un líquido incoloro que se identificó como 2-(p-tolil) 1-propanol VIIb.

I.R. ν máx: 3350 (ν -OH); 3030 (ν C-H, arom.); 1530 (ν C=C, arom.) y 820 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.21 (d, J = 7, 3H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{3}{\text{C}}\text{H}_3$); 2.30 (s, 3H, CH_3 -ar.); 2.66 (sx, J = 7, 1H, $-\text{CH}_2-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{3}{\text{C}}\text{H}_3$); 2.76 (s ancho, 1H, -OH, desaparece con D_2O); 3.55 (d, J = 7, 2H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{2}{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$) y 7.06 (s, 4H, arom.).

Dietil acetal del 2-(p-tolil) propionaldehido VIIic

En una preparación de 2-(p-tolil) propionaldehido en la que no se filtró la sal de sodio del ácido glicídico para separarlo del etanol, sino que a esta mezcla se le agregó el HCl diluido se obtuvo, después del trabajo usual, una mezcla de VIIia y su correspondiente dietil acetal VIIic. La separación se hizo por cpf preparativa (Hex 95% : AcOEt 5%, 2 eluciones) después de reducir la mezcla con NaBH_4 .

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 1640 (débil, ν C=O, -CH=O); 1530 (ν C=C, arom.); 1200-1000 (ancha, ν C-O-C) y 815 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.01 y 1.16 (2 t, J = 8, 6H, 2 $\overset{1}{\text{C}}\text{H}_3-\overset{2}{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$); 1.25 (d, J = 7, 3H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{3}{\text{C}}\text{H}_3$); 2.28 (s, 3H, CH_3 -ar.); 2.91 (q, J = 7, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{3}{\text{C}}\text{H}_3$); 3.33 y 3.60 (2 c, J = 8, 4H, 2 $\overset{1}{\text{C}}\text{H}_3-\overset{2}{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$); 4.38 (d, J = 6, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\overset{2}{\text{C}}\text{H}(\text{O})_2$) y 7.08 (s, 4H, arom.).

p-Toluén sulfonato de 2-(p-tolil) 1-propanol VIII d

1.7 g (0.0113 mol) del alcohol VIII b disueltos en 15 ml de piridina seca se enfrieron en un baño de hielo y se le agregaron 2.5 g (0.013 mol) de cloruro de p-toluén sulfonilo. Se dejó reposar en el refrigerador por un día, se le añadió hielo y se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Después del trabajo usual (éter, un lavado adicional con HCl al 10%) se obtuvieron 2.64 g (77%) de producto crudo como un aceite espeso de color amarillo muy pálido.

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 1600 y 1520 (ν C=C, arom.); 1360, 1185 y 1175 (ν S=O, sulfonato) y 820 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.26 (d, J = 7, 3H, CH_3 -CH-); 2.30 y 2.41 (2 s, 6H, 2 CH_3 -ar.); 2.98 (sx, J = 7, 1H, CH_3 -CH-CH₂-); 3.93 (d, J = 7, 2H, -CH-CH₂-O); 5.93 (s, 4H, arom.) y 7.33 (sistema A₂B₂, J_{AB} = 9, arom. p-sust.).

2-(p-Tolil)-1-yodo propano VIII e

Se disolvieron 3.7 g (0.0122 mol) del p-toluén sulfonato crudo VIII d en 15-20 ml de metil etil cetona recién destilada (p. eb. 68°) y se adicionaron 3 g (0.02 mol) de yoduro de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se eliminó la mayor parte del disolvente por destilación normal y luego las últimas trazas en el rotavapor. Después de diluir con agua para disolver las sales inorgánicas se trabajó de la forma usual (éter, un lavado adicional con solución al 10% de tiosulfato de sodio) para dar 3.018 g de producto crudo como un aceite amarillo. Este se purificó por filtración a través de columna (15 g, hexano) para recuperar 2.5 g (79%) de VIII e de los eluatos de hexano.

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 1525 y 1460 (ν C=C, arom.); 820 (δ C-H, arom. p-sust.) y 540 (ν C-I, $-\text{CH}_2-\text{I}$).

R.M.N. : 1.38 (d, J = 7, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}-$); 2.30 (s, 3H, CH_3 -ar.); señal compleja entre 2.70 y 3.40 (3H, $-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{I}$ y $-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}_2-\text{I}$) y 7.00 (s, 4H, arom.).

"Cianhidrina protegida" de la ar-turmerona IXa

Una solución de 3 ml de n-BuLi en hexano al 15%, diluidos con 5 ml de THF anhidro se enfriaron a 0° bajo atmósfera de nitrógeno. Con agitación magnética se le agregaron 0.73 g (0.0072 mol) de diisopropil amina y la solución de la sal de litio de la amina así obtenida se dejó enfriar a -78° con un baño de hielo seco-acetona (ocasionalmente y si la solución no es muy diluida se separa la sal de litio como un sólido blanco). Se agregó entonces una solución de 1.07 g (0.0034 mol) de la cianhidrina protegida V en unos 2 ml de THF anhidro y 2.1 g de HMFA. La solución roja del anión se dejó agitando durante 10 min a -78° antes de agregar neto el yodocompuesto VIIIE (1.47 g, 0.0055 mol) observándose una ligera disminución de color en la solución. Esta se dejó agitando mientras su temperatura alcanzó la ambiente (3 hs). Se agregó agua, se evaporó el THF y el residuo se trabajó de la forma usual (éter), obteniéndose 1.6 g de producto crudo como un aceite espeso café rojizo. Como por cpf (Hex 97% - AcOEt 3%, 2 eluciones) el producto crudo mostró yodo compuesto VIIIE se pasó por una columna de Al_2O_3 Merck neutra (12 g, hexano) para recuperar de los eluatos de hexano 100% a benceno 100% 1.23 g (69%) de IXa. La purificación final de esta substancia se hizo por cpf preparativa (Hex 97% - AcOEt 3%).

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 1675 (ν C=C); 1530 (ν C=C, arom.);
1200-1000 (ν C-O-C) y 820 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.00-1.46 (señal compleja, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH-}$, $\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$);
1.83 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C=}$); 2.28 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-ar.}$); 2.73-3.28 (señal compleja,
1H, $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 3.28-3.70 (2 c, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.66-4.90 (señal compleja,
2H, $\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$ y el vinílico) y 7.00 (s, 4H, aromáticos).

ar-Turmerona X

A 305 mg (0.00097 mol) de la cianhidrina protegida IXa conta
minada con yodo compuesto VIIIe disueltos en 10 ml de THF se le agrega
ron 2 ml de H_2SO_4 al 5% y luego 0.5 ml de MeOH para hacer la solución ho
mogénea. Se dejó agitando a temperatura ambiente controlando el progreso
de la reacción por cpf (Hex 92% - AcOEt 8%) hasta que desapareció la
materia prima (\sim 1 hr). Después de evaporar los disolventes se diluyó
con solución saturada de NaCl y se extrajo con éter. La solución etérea
de la cianhidrina IXb se agitó vigorosamente con solución al 1% de NaOH
(20 ml) durante 2 minutos, tiempo necesario para que la reacción fuera
completa (por cpf Hex 92% - AcOEt 8%). Después de separar la fase acu
sa alcalina, la etérea se trabajó de la forma usual obteniéndose 297 mg
de producto crudo. Este se purificó en 2 placas de 20 X 20 (Hex 95% -
AcOEt 5%, 2 eluciones), dando 76 mg de yodo compuesto VIIIe (producto
menos polar) y 142 mg de ar-turmerona X (85% en base a recuperado).
Si en las reacciones anteriores se usa la cianhidrina protegida IXa pu
ra, se obtiene en rendimiento comparable (sin necesidad de la separación
por cpf) la ar-turmerona X.

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, arom.); 1695 (ν C=O, C=O α, β insat.); 1630 (ν C=C); 1530 (ν C=C, arom.) y 820 (δ C-H, arom. p-sust.).

R.M.N. : 1.20 (d, J = 7, 3H, CH₃¹-CH-); 1.80 (s, 3H, (CH₃)₂C=CH- trans); 2.07 (s, 3H, (CH₃)₂C=CH- cis); 2.25 (s, 3H, CH₃-ar.); 2.51 (señal compleja, 2H, -CH₂-C-); 3.21 (sx, J = 7, 1H, CH₃¹-CH-CH₂-); 5.87 (s ancho, 1H, vinílico) y 6.95 (s, 4H, aromáticos).

E.m. : m/e 216 (M⁺); 201 (5.83%, M⁺ - CH₃); 132 (11.6%, C₁₀H₁₂⁺); 119 (57%, C₉H₁₁⁺); 91 (10%, C₇H₇⁺); 83 (100%, C₅H₇O⁺); 77 (6.6%, C₆H₅⁺) y 55 (27.5%, C₄H₇⁺).

1-Acetil-4-metil Δ^3 ciclohexeno XI

Se siguió la técnica de Lutz y Bailey²⁹; se disolvieron 7 g (0.1 mol) de metil vinil cetona y 14 g (0.21 mol) de isopreno recientemente destilados en 100 ml de benceno y se agregaron 7 g (0.02 mol) de SnCl₄ · 5H₂O. La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente por 3 horas. Después de decantar la solución bencénica ésta se trabajó de la forma usual para dar un residuo que se destiló a presión reducida, obteniéndose 4.61 g (33.5%) de 1-acetil-4-metil Δ^3 ciclohexeno XI, p. eb. 76°/8 mm; lit. p. eb. 90-94°/8 mm^{13b}.

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, -C=CH) y 1720 (ν C=O, C=O saturado).

R.M.N. : 1.62 (s ancho, 3H, CH₃-C=C-); 2.08 (s, 3H, CH₃-C=O) y 5.31 (m, 1H, -C=CH).

8,9 Epoxi p-ment-1-eno XIIa

En la preparación del metiluro de dimetil oxo sulfonio requeri

do se siguió la técnica de Corey¹⁷ : 3.2 g (0.066 mol) de dispersión de NaH al 50% en aceite mineral se lavaron con hexano y se le agregaron 13.6 g (0.062 mol) de yoduro de trimetil oxo sulfonio. Bajo atmósfera de N₂ y enfriando en un baño de hielo se le adicionaron lentamente 64 ml de DMSO seco (recién destilado a presión reducida de CaH₂). Después de agitar magnéticamente por 10 minutos a esa temperatura se siguió agitando a temperatura ambiente hasta que no hubiera más desprendimiento de hidrógeno. A la solución lechosa resultante de metiluro de dimetil oxo sulfonio se le añadió rápidamente una solución de 7.2 g (0.052 mol) de 1-acetil-4-metil Δ^3 ciclohexeno XI disueltos en una mezcla 1:1 de DMSO y THF secos. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se calentó a 50° durante 1 1/2 hs. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (éter), para dar el producto crudo que se purificó filtrando por una columna (15 g, hexano), recuperándose de las eluciones de hexano 6.5 g (82%) de 8,9 epoxi xi p-ment-1-eno XIIa, con un olor a limón.

I.R. ν máx: 3030 (ν C-H, -C=CH); 1260 (ν C-C y C-O sim. del epóxido); 1150-1020 (ν C-O-C); 915 y 905 (ν C-C y C-O asim. del epóxido); 840 (banda "12 μ ") y 795 (δ C-H, -C=CH).

R.M.N. : 1.20 (s, 3H, CH₃-epoxi); 1.62 (s, 3H, CH₃-C=C-); 2.34 y 2.45 (sistema AB, J = 5, 2H, -CH₂-epoxi) y 5.28 (m, 1H, -C=CH).

E.M. : m/e 152 (M⁺) ; 137 (M⁺ - CH₃, 3.6%); 94 (100%); 93 (27.5%); 91 (18.2%); 79 (69%) y 67 (25%).

8,9 Epoxi p-ment-1-eno XIIa

Se aplicó el método de epoxidación de Payne^{27c} según Ogata y

27d

Sawaki : A una mezcla de 150 ml de MeOH, 55 g (0.43 mol) de limoneno, 21 g (0.51 mol) de acetonitrilo, 67 g (0.59 mol) de H_2O_2 al 30% y 5 ml de una solución acuosa 0.1 M de Na_2HPO_4 se le adicionaron 5 ml de NaOH 0.5 N. La mezcla se agitó mecánicamente a 50° por 3 hs mientras se fue añadiendo en porciones de 5 ml cada media hora 30 ml de solución 0.5 N de NaOH. Terminada la adición la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 50 ml de H_2O , se separó la capa orgánica en un embudo de separación y la acuosa se saturó con NaCl. Después de evaporarle el MeOH a esta última sin calentar apreciablemente se trabajó de la forma usual (éter), reuniendo las 2 fases orgánicas. El residuo se destiló fraccionadamente al vacío, recuperándose primero la mayor parte del limoneno, p. eb. 60-65°/12 mm y después se obtuvo la mezcla de epóxidos, p. eb. 70-92°/12 mm, en una relación de aproximadamente 1:1. Por redestilación cuidadosa de esta mezcla a través de una columna de Vigreux se llegó a enriquecer una fracción en el epóxido deseado (relación 4.5:1), p. eb. 90-91°/12 mm. Sin embargo, el enriquecimiento no fue reproducible y el rendimiento tan bajo (~5%) que se tuvo que abandonar esta ruta.

Imino γ -lactona del ácido 8-hidroxi, 11(α -etoxi) etoxi, 11 carboni bisabol 1,12 dieno * XIIIa

A una solución fría (hielo seco) agitada magnéticamente bajo atmósfera de N_2 de 6 ml de nBuLi en hexano al 15% en 5 ml de THF anhidro

* A partir de este compuesto la nomenclatura estará basada en la numeración descrita para el limoneno^{11a}.

se le adicionaron gota a gota 1.21 g (0.012 mol) de diisopropil amina seca. Después de 5 minutos se enfrió la solución a -78° añadiendo acetona al baño de hielo seco y se añadió gota a gota una solución de 2 g (0.0109 mol) de la cianhidrina protegida V en 2 ml de THF y 2 g de hexametilfosforamida; 5 minutos después se adicionó una solución de 1.66 g (0.0109 mol) del epóxido XIIa en 2 ml de THF anhidro y se dejó agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente (~ 1 hr) y después unas 2 horas más. Se agregaron 20 ml de H_2O , se evaporó el THF y se trabajó de la forma usual (éter) para dar el producto crudo del cual debido a la extrema sensibilidad del grupo imino a la hidrólisis solo se caracterizó por su infrarrojo.

I.R. ν máx: 3300 ($\nu =N-H$); 1680 ($\nu C=N$, imino) y 1170-1030 ($\nu C-O-C$).

γ -Lactona del ácido 8,11 dihidroxi 11 carboxi bisabol 1,12 dieno XIV

Para obtener esta substancia, al aducto obtenido de la reacción anterior, sin aislar, se le agregó suficiente H_2SO_4 al 15% hasta hacer la mezcla ácida y 10 gotas de $AcOH$, se dejó agitando a temperatura ambiente por 2 días. Se neutralizó con Na_2CO_3 sólido, se evaporó el THF y se trabajó de la forma usual (éter), para dar 3.27 g de producto crudo. La purificación se hizo por cromatografía en columna (30 g, hexano), recuperándose de las primeras fracciones 0.5 g del epóxido XIIa. De las eluciones con benceno se obtuvo 1.82 g (63%) de XIV caracterizado por sus constantes espectroscópicas.

I.R. ν máx: 3420 ($\nu-OH$) y 1770 ($\nu C=O$, γ -lactona).

R.M.N. : (mezcla de diastereoisómeros): grupo de señales entre 1.00 y 2.50

que integra para aproximadamente 21 hidrógenos; dentro de este grupo de señales se pueden distinguir: señales sencillas a 1.28 y 1.43 ($\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$) y a 1.62 y 1.71 ($\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$); a 4.05 y 4.30 (2 s anchos, 1H, -OH, desaparecen con D_2O) y a 5.30 y 5.42 (2 s anchos, 2H, vinílicos).

E.M. : m/e 246 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 178 (1.6%); 152 (23.5%); 125 (37%); 121 (40%); 120 (42.5%); 95 (56%); 93 (62%); 83 (100%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$); 68 (70%) y 55 (48.5%).

8,11 Dihidroxil-11-hidroxi metil 1,12 bisaboladieno XV

A una suspensión de 520 mg de aluminio hidruro de litio en 40 ml de THF anhidro se adicionó goteando lentamente una solución de 1.66 g (0.0066 mol) de XIV en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió en un baño de hielo y se destruyó el exceso de aluminio hidruro de litio agregando sucesivamente gota a gota 0.5 ml de H_2O , 0.5 ml de NaOH al 10% y 1.5 ml de H_2O . ¡Precaución!. Se filtró a través de celita, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad, el producto obtenido pesó 1.545 g (91%) de XV.

I.R. ν máx: 3350 (ν -OH).

R.M.N. (CDCl_3): (mezcla de diastereoisómeros): grupo de señales entre 0.90 y 2.20 que integra para aproximadamente 21 hidrógenos; dentro de este grupo de señales se pueden distinguir: señales simples a 1.14 y 1.27 ($\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$) y a 1.62, 1.69 y 1.88 ($\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$); señal compleja centrada en 3.45 (2H, $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OH}$); 4.13 (s ancho, 3H, 3 grupos -OH, desaparece con D_2O); 5.20 y 5.37 (s anchos, 2H, vinílicos).

α -Bisabololona XVI

Se disolvió 1 g (0.0037 mol) de XV en 50 ml de éter etílico y con agitación magnética se le agregó gota a gota rápidamente una solución de 1.3 g (0.0057 mol) de HIO_5 disueltos en 74 ml de THF y 7.4 ml de H_2O . Cpf de la mezcla de reacción tomada a los 5 minutos (Hex 60% - AcOEt 40%, revelador B) mostró la ausencia de materia prima, por lo que se agregaron unas gotas de etilén glicol. Se evaporó el THF, se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (éter); el producto crudo pesó 0.721 g. 200 mg de este producto se purificaron por cpf preparativa en 2 placas de 20 X 20 (Hex 95% - AcOEt 5%, 4 eluciones), obteniéndose 134 mg (55%) de la α -bisabololona XVI.

U.V. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$: 242 (ϵ 10,148)

I.R. $\nu_{\text{máx}}$: 3450 (ν -OH); 1690 (ν C=O, C=O α,β inset.) y 1625 (ν C=C).

R.M.N. : (mezcla de diastereoisómeros): 1.07 y 1.10 (2 s, 3H, CH_3 -C¹-); 1.61 (s, 3H, CH_3 -C¹-); 1.90 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}^2$ trans); 2.15 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}^2$ cis); 2.46 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}^2$); 3.90⁰ (s, 1H, -OH, desaparece con D_2O); 5.28 (s, 1H, $\text{CH}^3-\text{C}^2=\text{CH}-$) y 6.00 (s, 1H, $=\text{CH}-\text{C}^2$).

E.M. : m/e 141 (4.7%); 139 (11.3%); 138 (100%); 123 (54%)⁰; 98 (35%); 95 (59%); 83 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$, 37%); 67 (7.5%) y 55 (7.5%).

α -Trans atlantona XVII

100 mg (0.00042 mol) de α -bisabololona crudo en 3 ml de AcOH acuoso al 90% se calentaron a 60-70° (temperatura del baño) durante 14 horas. La reacción se controló por cpf (Hex 90% - AcOEt 10%) a intervalos apropiados. Se evaporó el AcOH, se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (éter). El producto crudo pesó 90 mg y se purificó por

cpf preparativa en una placa de 20 X 20 (Hex 90% - AcOEt 10%). Se aislaron 45 mg de un aceite amarillo claro identificado como α -trans atlantona XVII (50%).

U.V. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$: 270 (ϵ 17,170)

I.R. $\nu_{\text{máx}}$: 3030 (ν C-H, >C=C<); 1670 (ν C=O, C=O α, β insat.); 1630 y 1610 (ν C=C).

R.M.N. : 1.62 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{1}{\text{C}}=\overset{1}{\text{C}}-$); 1.86 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\overset{0}{\text{C}}-$ trans); 2.10 (s, 6H, $\text{CH}_3-\overset{1}{\text{C}}=\text{CH}-\overset{0}{\text{C}}-$ y $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\overset{0}{\text{C}}-$ cis); 5.30 (m, 1H, $\text{CH}_3-\overset{1}{\text{C}}=\overset{1}{\text{C}}-$) y 5.90 (s, 2H, 2 $\text{C}=\text{CH}-\overset{0}{\text{C}}-$).

E.M. : m/e 218 (M^+), 203 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 9%); 163 (10.7%); 150 (7%); 135 (31%); 123 (28%); 95 (19%); 83 (100%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$) y 55 (17%).

CONCLUSIONES

1.- Se efectuó la síntesis total de 3 sesquiterpenos bisabolénicos por un procedimiento que compite favorablemente con otros en cuanto a número de pasos y originalidad.

2.- La síntesis total de la α -bisabololona, aunque no es estereoselectiva, es la primera descrita para este producto natural.

3.- La reacción clave en estos esquemas representan aplicaciones de las cianhidrinas protegidas en la síntesis de productos naturales.

4.- Se discuten en detalle los datos espectroscópicos de los intermediarios y productos laterales obtenidos en estas secuencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Para una revisión exhaustiva reciente de la síntesis de mono y sesqui terpenos ver:

J.W. ApSimon (editor)

"The Total Synthesis of Natural Products". Vol. 2. Capítulos 1 (A.F. Thomas) y 2 (C.H. Heathcock). Wiley Interscience (1973).

2. a) T.K. Devon y A.I. Scott

"Handbook of Naturally Occurring Compounds". Vol. II Terpenes
Academic Press N.Y. London 1972

b) J.L. Simonsen y D.H.R. Barton

"The Terpenes" Vol. III

Cambridge Univ. Press 1952

c) A. Newman

"Chemistry of Terpenes and Terpenoids"

London Academic Press 1972

d) P. de Mayo (K.W. Bentley ed.)

"Mono and Sesquiterpenoids" Vol. II

Interscience Publishers 1959

e) A.R. Pinder

"The Chemistry of the Terpenes"

John Wiley and Sons New York, N.Y. 1960

3. a) G. Stork y L. Maldonado. J. Am. Chem. Soc., 93, 5286 (1971)

b) L.A. Maldonado. Rev. Soc. Quím. Mex., XVI, 200 (1972)

c) G. Stork y L.A. Maldonado. J. Am. Chem. Soc., 96, 5272 (1974)

4. a) J.A. Noguez. Tesis Doctoral: "Un método sintético directo para la construcción del esqueleto Prostanoides" (1974)

- b) A.M. Casares. Tesis de Maestría: "Una síntesis total de la β -cuparenona" (1974)
5. Para nuestro conocimiento la única otra aplicación de "cianhidrinas protegidas" en la síntesis de productos naturales es:
- J. Ficini, J. d' Angelo y J. Noiret. J. Am. Chem. Soc., 96, 1213 (1974)
6. I. Heilbron
- "Dictionary of Organic Compounds". Vol. 2 pág. 1182
- Eyre and Spottiswoode Publ. Ltd. 1965
7. R. Hegnauer
- "Chemo taxonomie der Pflanzen". Band I pág. 403, Band II pág. 459
- Birkhäuser Verlag Basel Und Stuttgart.
8. a) H. Rupe, G. Clar, A.S. Pfau y Pl. Plattner. Helv. Chim. Acta, 17, 372 (1934)
- b) H. Rupe y A. Cassmann. Helv. Chim. Acta, 19, 569 (1936)
9. a) A.S. Pfau. Helv. Chim. Acta, 15, 1481 (1932)
- Ver ref. 2. b) pág. 198-202
- b) B.S. Pande, S. Krishnappa, S.C. Bisarya y S. Dev. Tetrahedron, 27, 841 (1971)
10. F. Bohlmann y N. Rao. Tetrahedron Letters, 1295 (1972)
11. a) R.J. Crawford, W.F. Erman y C.D. Broadus. J. Am. Chem. Soc., 94, 4298 (1972)
- b) P.A. Grieco y R.S. Finkelhor. J. Org. Chem., 38, 2909 (1973)
- c) T-L Ho. Synth. Comm. 189 (1974)

12. Este término fue introducido por Trost para designar aquellas reacciones que ocurren selectivamente sobre un cierto grupo funcional en presencia de otros que potencialmente podrían dar la misma reacción: B.M. Trost y T.N. Salzmann. J. Am. Chem. Soc., 95, 6840 (1973)
13. a) Ver ref. 11. a) pág. 4301
b) J.H. Babler, D.O. Olsen y W.H. Arnold. J. Org. Chem., 39, 1656 (1974)
c) D.R. Adams, S.P. Bhatnagar, R.C. Cookson y R.M. Tuddenham. Tetrahedron Letters, 3197 (1974)
14. R.T. Morrison y R.N. Boyd
"Organic Chemistry". 2nd. ed. pág. 865
Allyn and Bacon, Inc. Boston (1969)
15. S.M. Mukherji. J. Indian Chem. Soc., 24, 341 (1947)
16. a) D. Seebach y D. Steinmüller. Angew. Chem. internat. Edit., 7, 619 (1968)
b) D. Seebach. Synthesis, 1, 17 (1969)
17. E.J. Corey y M. Chaykovsky. J. Am. Chem. Soc., 84, 867 (1962) ;
ibid., 87, 1353 (1965)
18. M. Julia, S. Julia y M. Langlois. Bull. Soc. Chim. France, 1007. (1965)
19. R.I. Hoaglin, D.G. Kubler y R.E. Leech. J. Am. Chem. Soc., 80, 3069 (1958)
20. K. Deichert, V. Hertenstein y S. Hünic. Synthesis, 777 (1973)

21. L.C. Anderson, R.C. Elderfield y P.A. Smith
"A manual for the Organic Chemistry laboratory". 2nd. ed. pág. 121
J. Wiley and Sons New York, N.Y. 1960
22. Phanindra Chandra Dutta. J. Indian Chem. Soc., 18, 233 (1941)
23. B.C. Hartman y B. Rickborn. J. Org. Chem., 37, 943 (1972)
24. C.F.H. Allen y J. Van Allan. Org. Syn. Coll., Vol. III pág. 733
25. L.F. Fieser y M. Fieser
"Reagents for Organic Synthesis". Vol. I pág. 1180-1181
J. Wiley and Sons New York, N.Y. 1967
26. N.S. Bhaca
"High resolution N.M.R. Spectra catalog" Vol. 1 (1962) y Vol. 2 (1963)
27. a) S.M. Linder y F.P. Greenspan. J. Org. Chem., 22, 949 (1957)
b) G. Farges y A. Kergomard. Bull. Soc. Chim. France, 4476 (1969)
c) G.B. Payne, P.H. Deming y P.H. Williams. J. Org. Chem. 26, 659 (1961)
G.B. Payne. Tetrahedron, 18, 763 (1962)
d) Y. Ogata y Y. Sawaki. Tetrahedron, 20, 2065 (1964)
28. A. Manjarrez, T. Rfos y A. Guzmán. Tetrahedron, 20, 333 (1964)
29. E.F. Lutz y G.M. Bailey. J. Am. Chem. Soc., 86, 3899 (1964)
30. H. Budzikiewick, C. Djerassi y D.H. Williams
"Mass Spectrometry of Organic Compounds" pág. 98-99 y 110-111
Holden Day, Inc. 1967
31. A.J. Fatladi. Synthesis, 229 (1974)

32. A.I. Scott

"Interpretation of the U.V. Spectra of Natural Products". pág. 62
Pergamon Press Oxford 1964

33. D.H. Williams y I. Fleming

"Spectroscopic methods in Organic Chemistry". pág. 97-100
Mc Graw Hill Publ. Co. Ltd. 1966

34. Ver ref. 30. pág. 135-136

35. J.B. Conant y N. Tuttle. Org. Syn. Coll., Vol. 1, 345 (1941)



LIBRERIA
D. R. P. M.

Esta Tesis se imprimió en Febrero de 1975
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto).
Tels. 523-21-05 v 523-03-33 México 12. D. F.