

**Universidad Nacional Autónoma de
México**

FACULTAD DE QUIMICA.

**SÍNTESIS TOTAL DE ALGUNOS
SESQUITERPENOIDES**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA EL**

M.C. OEE-SOOK PARK

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO,
FACULTAD DE QUIMICA . UNAM.**

1975



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.

Park, Oee-Sook

Sintesis total de algunos
sesquiterpenoides 1975

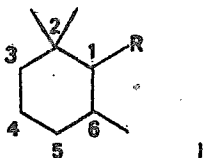
ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN LOS
LABORATORIOS DE LA DIVISION DE
ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, BAJO
LA DIRECCION DEL DR. LUIS ANGEL
MALDONADO GRANIEL A QUIEN EXPRESO
MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO.

AGRADEZCO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO, A LOS PROFESORES DE LA DIVISION DE
ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD DE QUIMICA
Y EN ESPECIAL AL DR. FRANCISCO J. GARFIAS.

SE AGRADECE A LA CAMARA NACIONAL DE LA
INDUSTRIA DE LABORATORIOS QUIMICO-
FARMACEUTICOS SU AYUDA ECONOMICA PARCIAL
DURANTE ESTA INVESTIGACION.

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

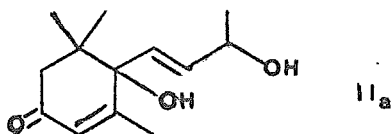
Dentro de la gran variedad de estructuras de los productos naturales, los derivados del 2,2,6-trimetil ciclohexano (1) presentan interesantes problemas por resolver tanto desde el punto de vista biogénético como sintético.



Biogénicamente a estos compuestos se les puede considerar como provenientes tanto de carotenoides como de terpenoides superiores degradados¹, y hasta la fecha no se conoce con exactitud cuál de estos dos tipos de compuestos es el precursor.

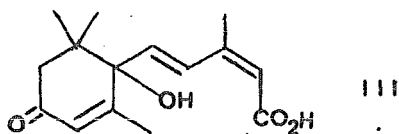
Por el lado sintético también existen varios problemas para construir estas estructuras, muy probablemente debido a la acumulación de sustituyentes en tres átomos de carbono vecinos, lo que representa quizás las mayores dificultades al tratar de planear una síntesis total para compuestos con este esqueleto. Este problema se ve reflejado en las síntesis realizadas para estos compuestos, los cuales usualmente parten de otros productos naturales en los que ya existe la disposición apropiada de sustituyentes (por ejemplo las iononas), ó bien a partir de compuestos que sin ser naturales se preparan de éstos por reacciones apropiadas (por ejemplo el ciclocitral²). Por lo tanto las síntesis de estos compuestos son, desde un punto de vista estricto, síntesis parciales ó bien totales formales, puesto que casi todas estas materias primas ya han sido previamente sintetizadas.

En un intento por contribuir a la resolución de este último problema, en esta tesis se describen los primeros resultados obtenidos en el estudio de una ruta sintética total para estos compuestos, que ha culminado en esta primera fase, en la síntesis total del terpenoide llamado vomifoliol (11_a).



Esta substancia fué aislada primeramente por Pousset y Poissen^{3a} de los extractos de las hojas de *Rauwolfia vomitoria* Afz (apocycaceés), y más tarde por Galbreith y Horn^{3b} de *Podocarpus blumei* Endl. Aunque estos últimos autores la llamaron blumenol A, por razones de primacía el nombre de vomifoliol se ha adoptado^{3c} y es el que se utilizará en toda la discusión que aquí se presenta.

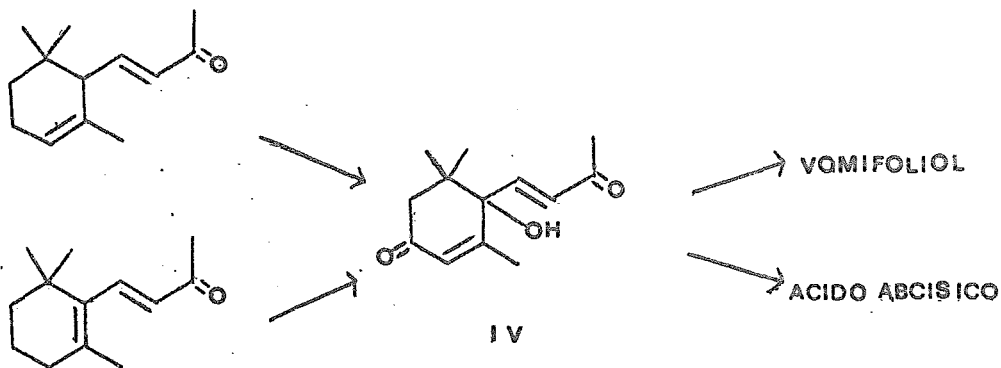
Su estructura plana fué propuesta por los mismos autores, mientras que los detalles estereoquímicos se determinaron más recientemente por su correlación con el ácido abscísico (111)⁴ y por el uso de interesantes técnicas espectroscópicas⁵.



Durante la determinación estructural, el vomifoliol se pudo preparar por reducción de la 1-hidroxi-4-ceto- α -ionona ($1V$) (intermediario en

la síntesis del ácido abscísico), previamente preparado por varios grupos de investigadores a partir de α ó β -ionona⁶ (esquema 1) :

ESQUEMA 1

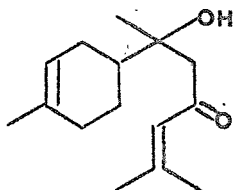


siendo ésta la única síntesis reportada de esta sustancia a la fecha. Evidentemente, ésta es una síntesis parcial y ejemplifica lo antes mencionado sobre la forma en que estos compuestos usualmente se "sintetizan".

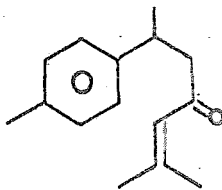
Por el contrario, la síntesis que aquí se presenta es una síntesis total que podría ser de utilidad para sintetizar compuestos relacionados por rutas relativamente cortas y de materias primas fácilmente asequibles. Además, la ruta sintética que aquí se informa muestra varios puntos de interés teórico como se tratará de ilustrar en la discusión.

También se presentan en esta tesis nuevas síntesis totales de los sesquiterpenos α -bisabololona (V) y ar-turmerona (V1), que tienen como característica el uso por primera vez, del enolato cinético del óxido de mesitilo como sintón nucleofílico⁷ para la síntesis de terpenoides. La re-

lativa simplicidad conque se pudieron preparar estas substancias (1 y 3 pa
sos respectivamente), hace pensar que esta ruta puede ser de gran potencia
lidad sintética para compuestos relacionados*.



V



VI

*para una discusión amplia relacionada a estos sesquiterpenos véase la re-
ferencia 8.

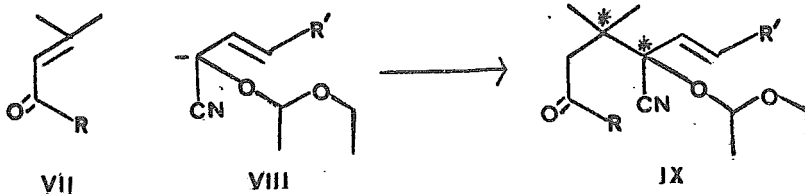
P A R T E T E O R I C A .

1.- METODOLOGIA DE LA SINTESIS.

A) VOMIFOLIOL :

Como se mencionó en la introducción, el mayor problema para sintetizar este compuesto reside en la disposición de los sustituyentes que se encuentran en 3 átomos de carbono vecinos en el anillo de ciclohexano, por lo que los esfuerzos iniciales se vieron dirigidos hacia la resolución de este problema.

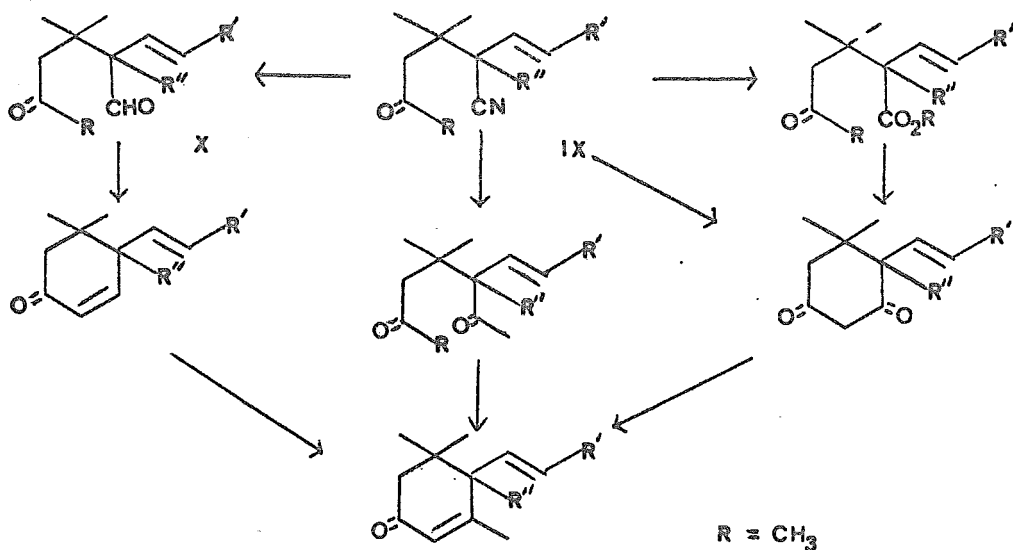
Puesto que recientemente se ha encontrado en este laboratorio que las adiciones conjugadas de cianhidrinas protegidas a cetonas α,β insaturadas β,β disustituidas, proceden en buenos rendimientos⁹, pareció que esta reacción permitiría obtener los 2 primeros átomos de carbono vecinos sustituidos de esta substancia :



en donde el grupo oxhidrilo protegido de la cianhidrina vendría a ser el oxhidrilo en C-1 del producto natural, y R y R' se tendrían que elegir apropiadamente para servir con su función de llevar a él. Por razones de disponibilidad y conveniencia para los propósitos de la síntesis se eligió como grupo R el CH₃, ya que de esta forma la cetona α,β insaturada (VII) sería el óxido de mesitilo que es una materia prima de la que se podría disponer en cantidades prácticamente ilimitadas. Por otro lado, potencialmente se podría usar ese grupo CH₃ en el aducto (IX) para inducir alguna ciclización que diera el anillo de ciclohexano necesario, ya sea sobre el grupo

ciano ó sobre algun otro grupo funcional derivado de aquél. La versatili--
dad del grupo ciano para ser transformado en una variedad de grupos funcio--
nales, potencialmente útiles para el mismo propósito de la síntesis, asegu--
ra varias posibilidades a partir del mismo intermediario, en caso de que
fallaran las primeras que se consideraran viables. Algunas de estas posibi--
lidades se presentan en el siguiente esquema simplificado* (esquema 11).

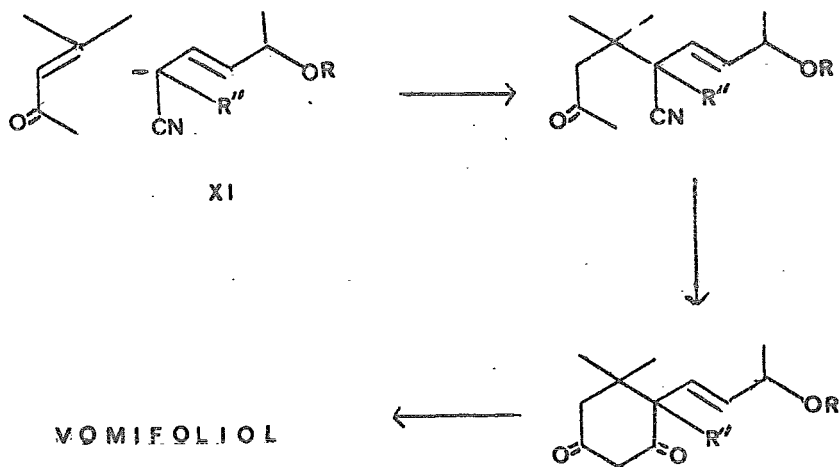
ESQUEMA 11



*En un esquema simplificado se trata de indicar solamente cambios de un grupo ó grupos funcionales en otros, independientemente de que se puedan hacer directa ó indirectamente. Así por ejemplo para transformar el grupo ciano en aldehído (IX \rightarrow X) se debe proteger primero la metil cetona de alguna forma apropiada.

Para R' es obvio que el grupo $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ debe ser el más conveniente puesto que conduciría directamente al vomifoliol. El esquema simplificado de la ruta sintética que se consideró originalmente, quedo por lo tanto como se muestra en el siguiente esquema y consistía básicamente en 3 pasos : adicionar una cianhidrina protegida apropiada (XI) al óxido de mesitilo, ciclizar el aducto (ó algun derivado conveniente) al anillo de ciclohexano y finalmente transformar éste al vomifoliol por las reacciones apropiadas (esquema 111) :

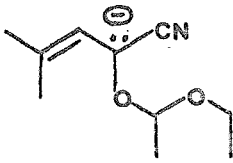
ESQUEMA 111



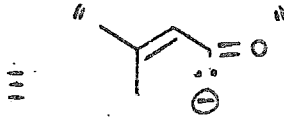
Aunque en principio era relativamente simple, en la práctica fueron necesarios varios cambios a este esquema como se mostrará en la sección de resultados.

B) α -BISABOLOLONA Y α -TURMERONA :

Recientemente⁸ de estos laboratorios se describieron síntesis totales de estos sesquiterpenos en los que el paso clave consistió en la alquilación de la cianhidrina protegida (X11) con electrófilos apropiados.

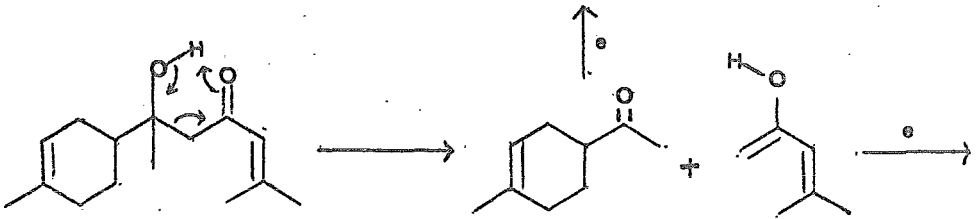


X11



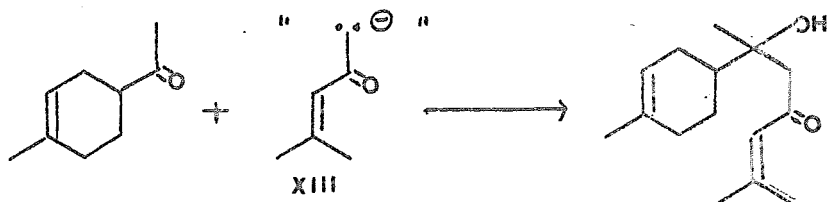
GRUPO SENECIOLO

La razón del uso de este reactivo fué que permitía introducir de una forma nucleofílica el grupo senecioilo que es común a ambos terpenos. En ese trabajo se encontró que al tratar de determinar el EM.* de la α -bisabololona, lo primero que sucedía era su ruptura por una reacción de tipo retroaldólico para dar por un lado el 4-acetil-1-metil ciclohexeno y por otro el óxido de mesitilo los que se fragmentaban posteriormente por el impacto electrónico en la forma usual :

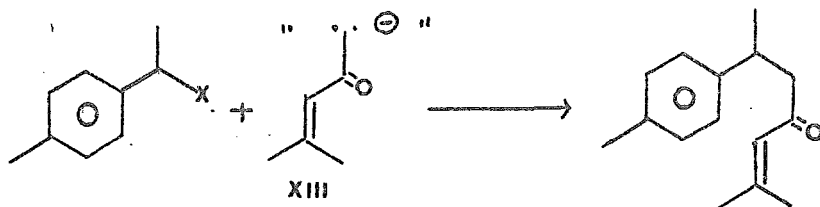


*A partir de este punto se recomienda al lector repasar las notas de las pag. 64 y 65.

Por lo tanto, se pensó que si fuera posible generar regioespecíficamente¹⁰ el enolato en la metil cetona del óxido de mesitilo (ó algún equivalente sintético de ella), la reacción inversa a la observada en el espectrometro de masas permitiría preparar ese terpeno en un solo paso :

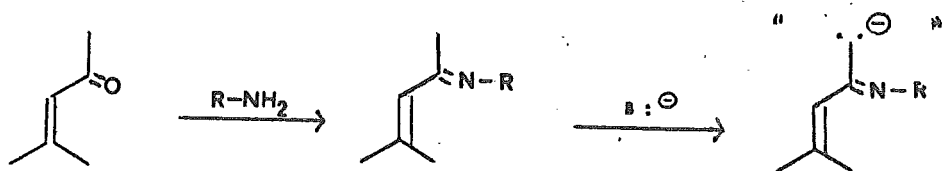


Por analogía a la reacción anterior, si se usara como electrófilo el derivado halogenado apropiado también sería posible preparar el sesquiterpeno *ar-turmerona*, también en un solo paso :

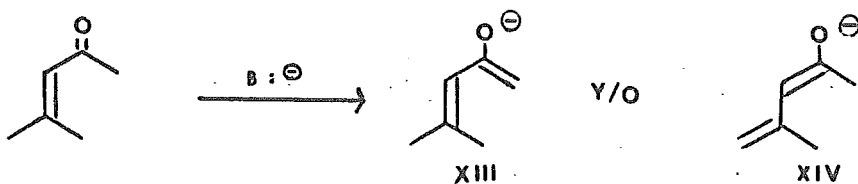


La accesibilidad del óxido de mesitilo, así como la aparente facilidad de preparar las otras materias primas hizo que se considera esta posibilidad sintética.

Puesto que uno de los puntos claves en las proposiciones anteriores, era la generación regioespecífica del enolato (X111) la meta inicial fué estudiar las posibilidades para lograr esa transformación. Una de ellas podría ser de una forma indirecta a través de su imino derivado con ciclohexilamina, *ter-butilamina* ó *N,N-dimetil hidrazina*, de igual forma a como se ha hecho para otras cetonas α,β insaturadas¹¹ :



Aunque se han descrito las reacciones de los aniones de imino derivados con una gran variedad de electrófilos, el hecho de tener que usar métodos indirectos para generar (X111) hizo considerar antes la posibilidad directa a partir de óxido de mesitilo*. Es de interés hacer notar en este punto que esta substancia es capaz de generar teóricamente 2 enolatos de que solo uno es útil para el objetivo buscado :



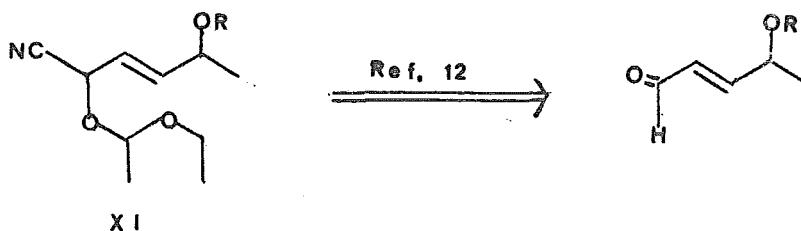
Por lo tanto también era de interés ver cuál de ellos se formaría preferentemente. Con todo lo arriesgado que esto pudiera parecer, lo poco frecuente conque se encuentra uno ante la posibilidad de sintetizar un producto natural en un paso hizo que se considerara esta ruta, cuyos resultados se presentan a continuación.

*Se agradece al Dr. Gustavo A. García el llamarnos la atención sobre esta posibilidad.

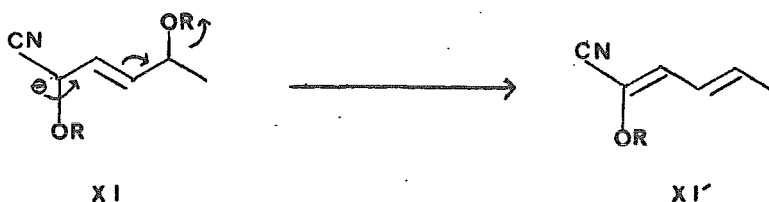
2.- DISCUSION Y RESULTADOS.

A) VOMIFOLIOL :

En la sección de la metodología de la síntesis se indicó que una de las materias primas para la condensación inicial era el óxido de mesitilo, mientras que la otra podría ser la cianhidrina protegida (X1). La forma más simple que se le podría a uno ocurrir de preparar esa sustancia sería a partir del aldehído correspondiente :



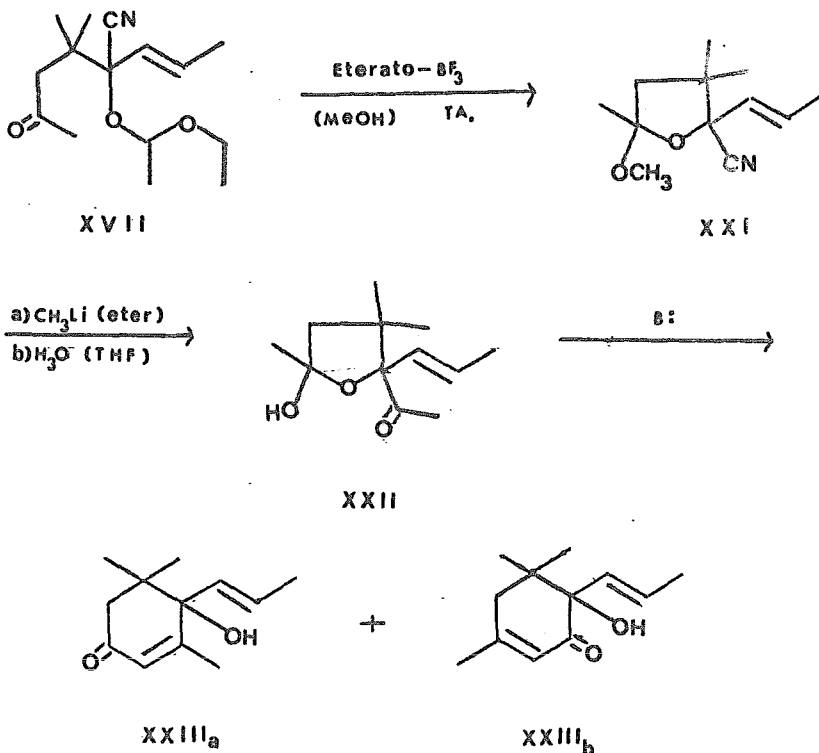
Sin embargo, como la preparación de ella no pareció que fuera muy simple, y como además la disposición de grupos funcionales permitía predecir algunos problemas en su uso, (por ejemplo $X1 \rightarrow X1'$) :



se pensó que quizás fuera más conveniente probar la secuencia propuesta con alguna cianhidrina protegida que no introdujera alguna complicación (por ejemplo que no tuviera ese sustituyente), dejando para después y en caso de tener éxito con el modelo, la ruta con el sustituyente apropiado que conduciría al producto natural. Por lo tanto de una forma arbitraria

se eligió la cianhidrina protegida del crotonaldehído para probar la ruta sintética (esquema 1V).

ESQUEMA 1V



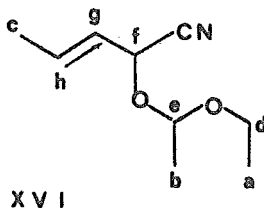
La adición de ácido cianhídrico, generado in situ a partir de cianuro de sodio acuoso y ácido acético, al crotonaldehído produjo la cianhidrina correspondiente (XV) la cual se identificó en el producto crudo de reacción solo por su espectro en el IR. que mostró bandas de absorción características a 3400, 2240 (muy débil) y a 1045. Este producto crudo se

protegió en la forma usual como su éter α -etoxi etílico (XV1), obtenido en 70% de rendimiento total a partir de crotonaldehído.

La cianhidrina protegida (XV1) mostró, después de purificarla por destilación a presión reducida, las siguientes características espectroscópicas. En el IR. no se observa la banda típica del grupo oxhidrilo de la cianhidrina, sino que ahora es característica una serie de bandas anchas muy fuertes entre 1140 y 1020 asignadas a la vibración C-O del cetol. La ausencia casi completa de la banda en 2240 debida a la ligadura $C\equiv N$ es normal en este tipo de compuestos¹³.

Su espectro de RMP. permite distinguir los dos pares de enantiómeros debido a los dos centros asimétricos que están presentes en esta substancia. El triplete centrado en 1.18 ($J=7.5$) se ha asignado al metilo a ; los dos dobletes en 1.30 y 1.34 ($J=5.5$) al metilo secundario b ; un doblete de dobletes centrado en 1.77 ($J_{ch}=6$ y $J_{cg}=1.5$)* al metilo vinílico c ; una señal compleja entre 3.30 y 3.65 para los dos hidrógenos d ; un grupo de señales entre 5.45 y 5.65 aparece un grupo de señales asignados a los hidrógenos vinílicos g y h.

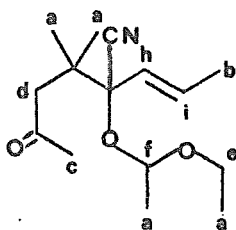
*Debido a que los diferentes hidrógenos de los compuestos que se presenten en esta sección, se distinguirán con letras minúsculas, las constantes de acoplamiento que se mencionan muestran a estas letras como subíndices y no a la nomenclatura usual en RMP. (abx, amx, etc.). Esta última nomenclatura se usará en la parte experimental.



El tratamiento de (XVI) con diisopropil amiduro de litio (preparado de n-butil litio y diisopropil amina) en tetrahidrofurano a -78° bajo atmósfera de nitrógeno, generó el anión correspondiente, que al hacerlo reaccionar con óxido de mesitilo produjo el aducto (XVII) en 85% de rendimiento, después de purificarlo por una filtración rápida en columna de florisil. La asignación de la estructura del producto de esta reacción como el aducto 1,4 era de esperar por analogías con casos similares¹⁴, y se pudo confirmar por sus datos espectroscópicos.

En el IR. se observan, como más informativas, la banda correspondiente al grupo carbonilo en 1720 ; la banda en 1675 asignada a la doble ligadura disustituída cuya estereoquímica es trans como indica la banda en 975 ; la señal doble característica del grupo dimetilo geminal que aparece en 1380 ; y un grupo de bandas entre 1200 y 1010 asignadas a la vibración longitudinal de la ligadura C-O.

Puesto que en este aducto existen 2 centros asimétricos, en realidad el producto obtenido es una mezcla de diastereoisómeros, lo que complica su espectro de RMP. Debido a lo anterior no se pudieron hacer asignaciones precisas, sino solo por grupos de señales.



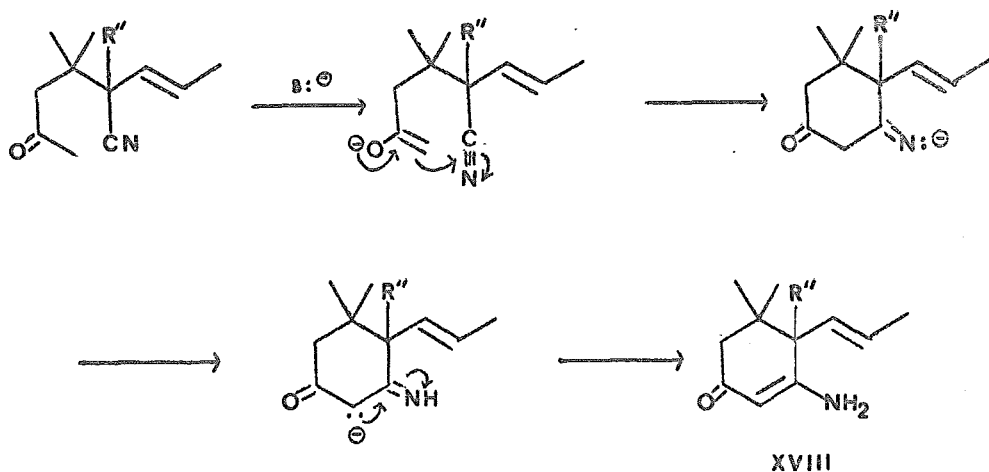
XVII

Entre 1.12 y 1.43 se observa un grupo de señales que se ha asignado a los grupos metilo geminales y de la protección a ; el doblete de dobles ($J_{bi}=6.5$ y $J_{bh}=1.5$) centrado en 1.83 se ha asignado al metilo vinílico b ; en 2.20 aparece un singulete para la metil cetona c ; en 2.62 se muestra el metileno d como un singulete ; centrados en 3.58 y 3.63 aparecen dos cuádrupletes ($J=7$) para los hidrógenos e ; tambien en 4.82 y 4.85 se observan cuádrupletes ($J=6$) para los hidrógenos f ; y finalmente los hidrógenos vinílicos h e i aparecen como dobletes de cuádrupletes centrados en 5.33 ($J_{hi}=16$ y $J_{bh}=1.5$) y 6.23 ($J_{hi}=16$ y $J_{bi}=6.5$) respectivamente.

El EM. de esta substancia no permite detectar su peso molecular debido a la extensa descomposición que ocurre antes de entrar a la cámara de ionización. Este comportamiento es normal para compuestos que tienen el grupo de "cianhidrina protegida" como se ha observado en estos laborato---rios con compuestos similares.

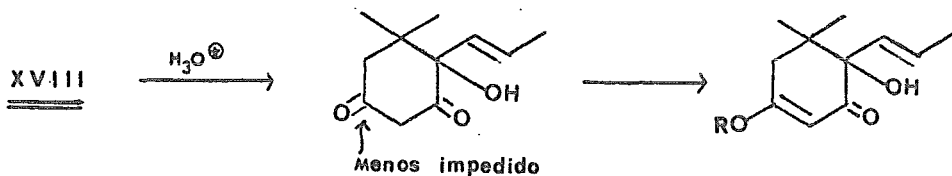
La siguiente transformación en la secuencia consistía en la obtención del anillo de ciclohexano a partir del aducto (XV11). La ruta más directa que uno se puede imaginar es por una condensación intramolecular tipo Claisen a la β -enamino cetona (XV111) como se muestra en el esquema V

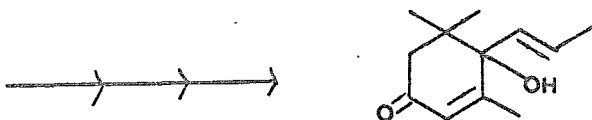
ESQUEMA V



La hidrólisis de XV111 daría entonces la 1,3 dicetona correspondiente, ésta se convertiría en el éter de enol y la transformación de éste último al sistema insaturado por secuencias conocidas¹⁵, daría el análogo del vomifolol (esquema V1) :

ESQUEMA V1

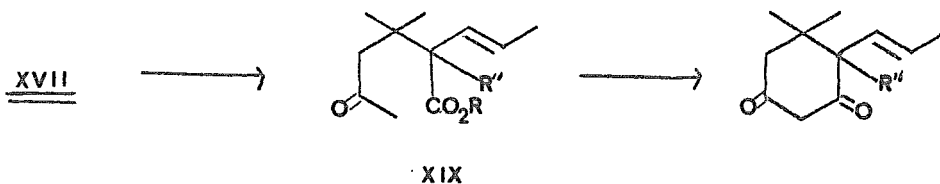




Aunque la ruta pareció muy apropiada por su relativa simplicidad desafortunadamente todos los intentos de obtener productos caracterizables durante la reacción de ciclización de (XV11) fueron infructuosos, en una gran variedad de condiciones experimentales. Estas incluyeron cambios en la base usada (diisopropil amiduro de litio y ter-butóxido de potasio) así como en la temperatura (-78° , temperatura ambiente, 80°). En cada caso, se obtuvieron bajos rendimientos de mezclas de productos por lo que se tuvo que abandonar esta primera secuencia.

La siguiente alternativa que se consideró, muy relacionada a la anterior, consistió en intentar la ciclización intramolecular de Claisen con el ceto éster (X1X), en teoría derivable de XV11 por hidrólisis y este_rificación. Esta ruta, aunque más larga, presentaba la ventaja aparente de que se disponía de mayor información sobre estas ciclizaciones¹⁶ en comparación con la del ceto nitrilo de la que solo se encontró casos muy aislados¹⁷ (esquema V11) :

ESQUEMA V11



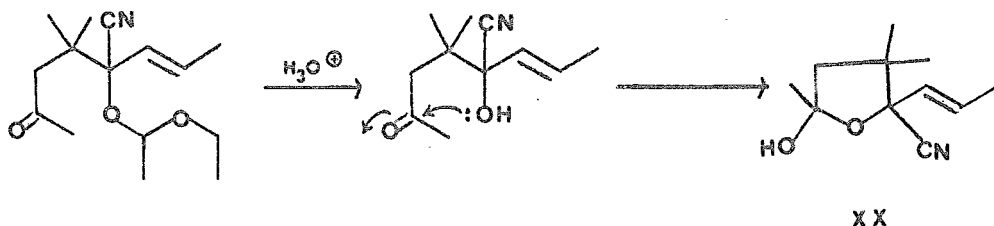


Sin embargo, una vez más estos intentos se vieron frustrados, ya que la hidrólisis del nitrilo en XV11 no se pudo lograr por las técnicas convencio-
nales de hidrólisis que se intentaron (ver la parte experimental)*. Aparen-
temente, la naturaleza terciaria del carbono que sostiene el grupo ciano y
la de su carbono vecino, presentan un impedimento estérico tal que ese
grupo no es atacado fácilmente por los reactivos empleados en las condicio-
nes que se usaron.

Aunque desanimados por estos fracasos inesperados, de algunos ob-
servaciones hechas durante los mencionados intentos se pudo derivar una ru-
ta que al final de cuentas condujo al producto natural. Dichas observacio-
nes fueron posibles debido a que en los intentos anteriores, al final de
la reacción se trataba la mezcla con ácidos acuosos, ya sea hidrolizar la
supuesta β -enamino cetona (en el caso de los intentos de ciclización del

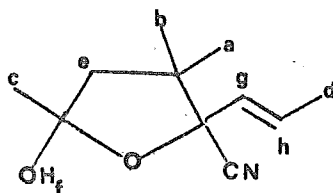
*Al igual que en los intentos de ciclización del ceto nitrilo (XV11) no se
cree haber agotado todas las posibilidades de hidrólisis del nitrilo. Es-
tas rutas, que se abandonaron al encontrarse el camino satisfactorio al vo-
mifoliol (ver adelante), potencialmente podrían investigarse más profunda-
mente.

aducto (XV11)), ó para liberar el supuesto ácido carboxílico (en el caso de los intentos de hidrólisis). En estos casos se obtuvo en varias ocasiones, aunque en bajos rendimientos, un aceite espeso al que se le asignó la estructura de hemiacetal (XX). Evidentemente, la hidrólisis ácida del grupo protector en XV11 libera el grupo oxhidrilo de la cianhidrina, el cual debido a su posición relativa apropiada al grupo cetónico se hemiacetaliza espontáneamente :



El espectro en el IR. de esta substancia mostró bandas en 3400 (ancha) debido a la vibración O-H ; en 1150-1000 debido a las vibraciones C-O del hemiacetal y a 960 por la disposición trans de los sustituyentes en la doble ligadura.

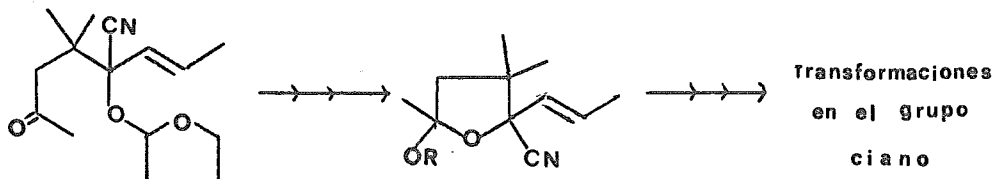
En la RMP. se observan singuletes en 1.00, 1.19 y 1.26 asignados a los metilos a y b ; en 1.56 y 1.63 dos singuletes asignados al metilo c un doblete de dobletes ($J_{dg}=6$ y $J_{dh}=1.5$) centrado en 1.79 para el metilo vinílico d ; dos singuletes anchos en 2.12 y 2.20 para el metileno e ; un singulete ancho en 4.07 que desaparece por intercambio con D_2O y que debe ser el hidrógeno oxhidrílico f y finalmente en 5.40 y 6.10 aparecen dobletes de cuádrupletes con $J_{gh}=16$ y $J_{gd}=1.5$ y $J_{gh}=16$ y $J_{dh}=6$ respectivamente.



XX

La facilidad con que ocurría esta transformación hizo pensar entonces en la posibilidad de usarla como medio de protección intramolecular para el grupo carbonilo. Así por ejemplo, la transformación de XV11 en el cetal cíclico (XX1) permitiría hacer las conversiones necesarias en el grupo ciano sin que el grupo carbonilo original se viera modificado (esquema V111) :

ESQUEMA V111



XXI

El cetal (R=CH₃, XX1) se obtuvo en buen rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros por tratamiento del aducto (XV11) con metanol y ácido p-toluen sulfónico ó eterato de trifluoruro de boro como catalizadores. Desde el punto de vista práctico el segundo de los catalizadores fué el más eficiente pues permitió obtener los mejores rendimientos, siendo la reacción más limpia además de proceder a temperatura ambiente por lo que

fué el método que se adoptó.

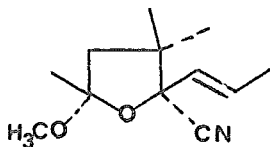
Aunque sin utilidad para la síntesis en sí, pues el nuevo centro asimétrico iba a desaparecer en reacciones posteriores, los dos pares de enantiómeros se pudieron separar por cromatografía en columna de florisil ó en placa preparativa de sílice. Al igual que en casos anteriores¹⁴, el par enantiomérico más polar predominó sobre el otro en una relación de aproximadamente 2:1.

Los espectros en el IR. de ambos pares fueron muy parecidos mostrando como principal característica las bandas de absorción muy intensas entre 1010-1130 asignados a la vibración C-O del cetál.

Por otro lado, los datos de RMP. presentan algunas diferencias entre ellos como se muestra en la siguiente tabla 1 :

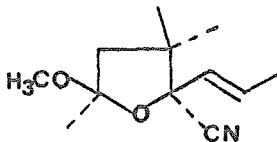
Como es de suponer, los EM. de ambos isómeros son muy similares variando solo en las intensidades relativas de los diferentes fragmentos. Por lo demás, su comportamiento fué normal con respecto a lo esperado para esas estructuras.

Aunque a diferencia de los casos previamente reportados¹⁴, las asignaciones estructurales para estos estereoisómeros no se pudo hacer con certeza, muy probablemente éstas sean las siguientes :



Mas abundante
(mas polar)

XXI_a

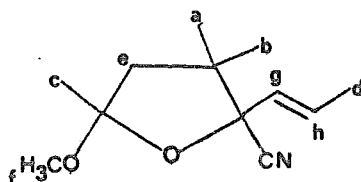


Menos abundante
(menos polar)

XXI_b

TABLA 1

DATOS DE RMP. DE LOS CETALES CICLICOS ESTEREOISOMERICOS



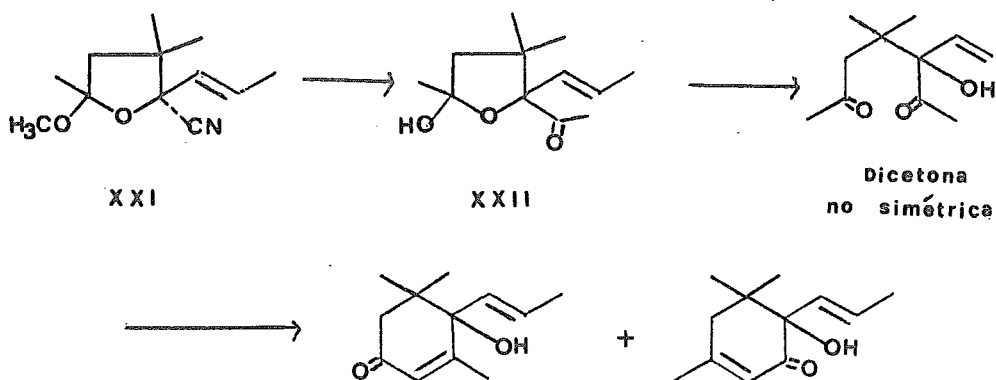
Asignación	Isómero más abundante (más polar)	Isómero menos abundante (menos polar)
CH ₃ (a)	0.97	1.07
CH ₃ (b)	1.22	1.16
CH ₃ (c)	1.43	1.50
CH ₃ (d)	1.78	1.80
CH ₂ (e)	2.05*	2.02*
OCH ₃ (f)	3.29	3.23
H vinílico (g)	5.37	5.38
H vinílico (h)	6.02	6.03

*Centro del sistema AB

Ya teniendo protegido el grupo carbonilo como los cetales cíclicos XX1_a y XX1_b, se procedió a transformar el grupo nitrilo de ellos. Aunque como se mencionó en la sección de la metodología de la síntesis, el grupo ciano se puede transformar en una gran variedad de grupos funcionales potencialmente útiles para construir el anillo de ciclohexano, se eli-

gió arbitrariamente la manera más directa aunque más peligrosa de todas ellas que era a través de la metil cetona (XX11). Dicha funcionalización es la más directa pues la condensación aldólica intramolecular que va a generar el anillo de ciclohexano conduciría directamente a la estructura del vomifoliol. Sin embargo, el peligro de esta ruta reside en que la dicetona por ciclizar no es simétrica y como aparentemente no existe ninguna diferencia de estabilidad entre los dos posibles productos, es de esperar una mezcla de ellos durante la ciclización (esquema 1X) :

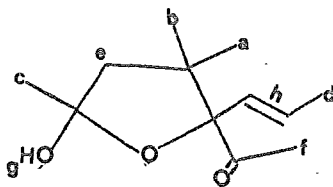
ESQUEMA 1X



Por lo tanto, tratando de aprovechar lo directo de la ruta se corrió el riesgo de obtener mezclas de productos durante la ciclización. Además, la elección de este camino iba a permitir (en caso de ser necesario) estudiar ese punto que presentaba interesantes aspectos teóricos por comprobar.

La metil cetona (XX11) se obtuvo de XXI por tratamiento con bromuro de metil magnesio ó mejor aún con metil litio. Puesto que el producto

inicial de esta reacción es la sal de iminio que por hidrólisis conduce a la metil cetona, después de la adición del agente metilante, la hidrólisis de la sal de iminio se hizo en medio ácido para dar directamente XXII en 51% de rendimiento después de purificarla. Esta sustancia muestra en el IR. una banda ancha intensa en 3425 asignada al grupo O-H ; en 1710 asignada al carbonilo saturado ; en 1675 (débil) y 975 debida a la doble ligadura trans disustituída ; en 1370 y 1380 se muestra la señal doble característica del grupo dimetilo geminal y finalmente en 1090-1150 se observan las bandas de absorción C-O del hemiacetal.



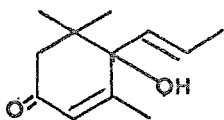
XXII

El espectro de RMP. de esta sustancia muestra casi todas las señales duplicadas, debido a la mezcla de los dos pares de enantiómeros. Por lo tanto los cuatro singuletes en 1.02, 1.10, 1.2 y 1.23 se han asignado a los hidrógenos de los metilos a y b ; los dos singuletes en 1.57 y 1.67 a los hidrógenos de los metilos c ; un doblete ($J_{di}=6$) en 1.71 para los hidrógenos d ; los dos singuletes en 1.90 y 1.96 para los hidrógenos e ; los dos singuletes en 2.17 2.23 para los hidrógenos de la metil cetona f ; un singulete ancho en 3.28, que desaparece por intercambio con D_2O , al hidrógeno del oxhidrilo g y un grupo de señales entre 5.50 y 6.10 asignados a los hidrógenos vinílicos h e i.

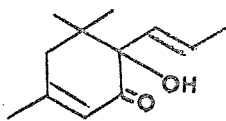
En el EM. de esta sustancia se observó como señal de mayor m/e

M⁺-18. Por lo demás el resto del espectro está de acuerdo con la fragmentación esperada para esta estructura.

En el primer intento de la condensación aldólica intramolecular que sería el último paso de la secuencia, se utilizó como base una solución metanólica diluida de hidróxido de potasio sobre la metil cetona (XX11). Esta reacción produjo una mezcla de dos sustancias, en una relación de 2:1 fácilmente separables por cpf. El hecho de que ambas sustancias absorben en el ultravioleta, hizo pensar que se habían obtenido los dos isómeros posibles, por lo que a continuación se reunieron sus datos espectroscópicos a fin de ver si se podían distinguir por medio de ellos.



XXIII_a



XXIII_b

Las dos sustancias absorben en el UV. a una $\lambda_{\text{máx}}$ de 235-236nm (ϵ 9000-10000) lo que indica que las dos poseen el mismo cromóforo. Este dato experimental está de acuerdo con el teórico calculado según las reglas de Woodward¹⁸ que dan un valor de 239.

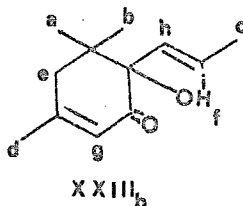
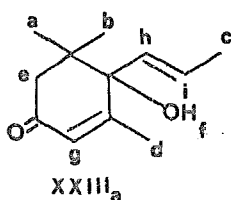
Los espectros en el IR. también muestran semejanzas, presentando bandas en \approx 3500 asignada al grupo O-H ; en 1660 asignada al grupo C=O α,β insaturado y en 975 asignada a la doble ligadura trans disustituída. Aunque por los espectros de IR. es obvio que se trata de dos compuestos diferentes, no es posible hacer asignaciones precisas con esta técnica espectroscópica. De algún interés puede ser sin embargo, el hecho que el produc

to más polar muestra la banda en 3300-3550 más ancha que la del producto menos polar. Este dato aunque aislado fué de poco valor, posteriormente se pudo racionalizar al hacer las asignaciones finales.

Los datos de RMP. de ambos isómeros con las asignaciones correspondientes se muestran en la siguiente tabla para mejor comparación de los mismos.

TABLA 11

DATOS DE RMP. DE LOS ISOMEROS XX111_a y XX111_b



Asignación	Isómero más polar	Isómero menos polar
CH ₃ (a) y (b)	1.03 y 1.07 (s)	0.96 y 1.06 (s)
CH ₃ (c)	1.77 (d, J=6)	1.67 (d, J=6)
CH ₃ (d)	1.93 (d, J=2)	1.93 (s, ancho)
CH ₂ (e)	2.27 y 2.33 (d, J=17)	2.13 y 2.37 (d, J=17)
O-H (f)	3.00	3.60
H vinílico (g)	5.63	5.60
H vinílico (h) y (i)	5.87	5.90

De los datos anteriores se puede observar que las diferencias

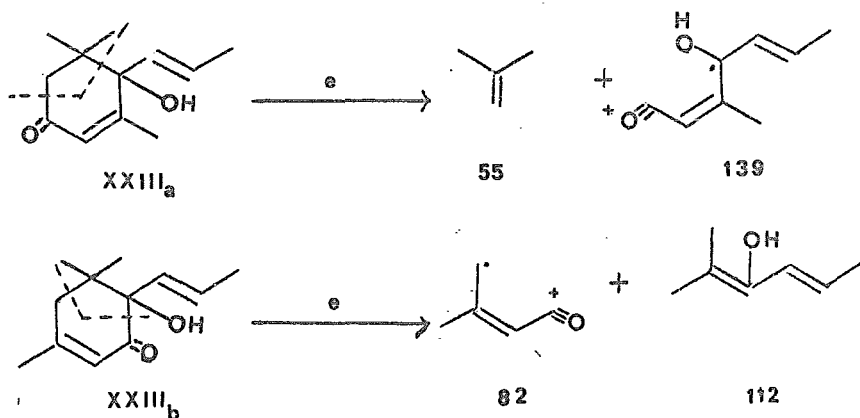
más importantes se encuentran en los desplazamientos químicos de uno de los grupos CH_3 geminales, en el grupo CH_3 vinílico de la cadena lateral y en el grupo CH_2 . Sin embargo, quizás lo más importante que se puede concluir es que consistentemente es el isómero menos polar quién muestra las señales a campo más alto. Puesto que el único grupo que podría ejercer algún efecto protector ó desprotector sobre los otros es el grupo carbonilo* se pensó que en alguna conformación del isómero menos polar esos grupos quedaban dentro de la zona protectora de él. Sin embargo, como lo mismo se puede arguir para cualquiera de los dos isómeros (ambos tienen un grupo carbonilo), la hipótesis de la que se hizo uso para explicar estas diferencias fué que en el isómero menos polar, por alguna razón, había una preferencia conformacional lo que hacía que el ambiente que sentían los grupos por los lados superior e inferior de la molécula fueron diferentes. Por otro lado para que esta hipótesis fuera cierta, habría que suponer también que el otro isómero (el más polar) no tuviera ésta restricción, es decir, que no hubiera una preferencia conformacional lo que se reflejaría en una casi equivalencia de desplazamiento químico para los grupos situados en ambos lados de la molécula :

*Las dobles ligaduras, que en teoría pueden ejercer un efecto similar se deben descartar, pues incluso uno de los grupos metilo vinílicos muestra este efecto protector. Esto solo puede ser debido por lo tanto a la influencia de un grupo externo (el carbonilo).

Por otro lado la diferencia de polaridad entre ellos es tan grande a pesar de tener los mismos grupos funcionales (el R_f del isómero menos polar es 0.45 y el del más polar 0.05 en las mismas condiciones), que la disminución de polaridad de XX111_b solo se puede explicar por la presencia del puente de hidrógeno intramolecular en él.

En un intento por apoyar ó desacreditar la hipótesis anterior se determinó de nuevo la RMP. del isómero menos polar en presencia de disolvente (piridina) y reactivo (dipivaloilmetanato de europio) de desplazamiento, sin embargo, los resultados obtenidos fueron tan confusos y no aclaratorios del problema que se tuvieron que abandonar.

Finalmente, el dato que confirmó las asignaciones anteriores fué la espectrometría de masas. Para ello, en base al comportamiento teórico de esas dos sustancias al impacto electrónico, uno debería esperar cierta facilidad de ruptura en las ligaduras alílicas y en α al grupo carbonilo, lo que, conduciría a fragmentos diferentes para cada uno de los isómeros. La detección de éstos en una proporción apreciable sería entonces una prueba de su estructura :



En efecto, el EM. del isómero más polar (el menos abundante) mostró por un lado fragmentos en 139, 138 y 137 con abundancias relativas de 70, 97 y 50% respectivamente y por otros fragmentos en 56 y 55 con abundancias relativas de 33 y 81%. La presencia de estos fragmentos en tal proporción sólo se puede explicar si provienen de la estructura XX111_a.

Como una comprobación adicional, el EM. del isómero XX111_b mostró el fragmento en 112 como el pico base y el fragmento en 82 en 30% de abundancia relativa. Estando estos datos de acuerdo con las estructuras propuestas se concluyó la identificación de los dos isómeros obtenidos en la ciclización de XX11, como la estructura deseada XX111_a, el más polar y menos abundante, y el menos polar por la estructura XX111_b.*

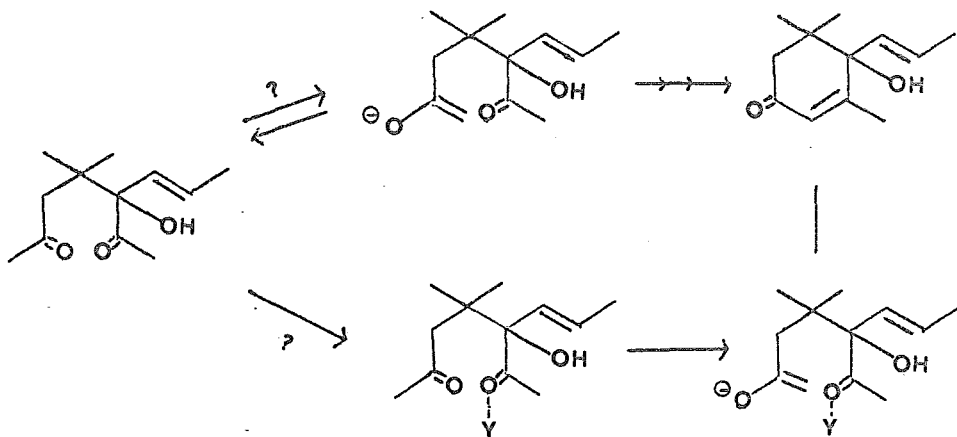
Habiendo establecido las estructuras de los isómeros polar y no polar durante la condensación aldólica intramolecular, la siguiente tarea consistió en modificar las condiciones experimentales originales para ver si era posible invertir esa relación desfavorable de productos.

Si se analiza paso por paso esa reacción, se encuentra que para poder hacerla regioespecífica son necesarios cualquiera de los dos siguientes cambios a) Que de alguna forma se genere exclusivamente uno de los dos

*Muy probablemente una prueba con ácido peryódico pudiera distinguir fácilmente estas dos estructuras. Aunque se intentó, quizás por la falta de una cantidad apropiada de sustancia, la prueba cualitativa no fué clara.

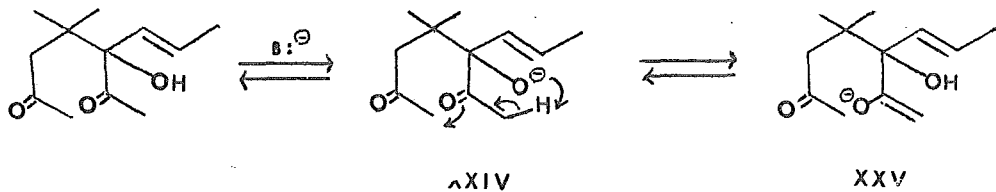
enolatos posibles y/ó b) Que alguno de los dos grupos carbonilo se haga más electrofílico. El problema específico, aplicado a este caso particular se muestra en el siguiente esquema simplificado :

ESQUEMA X



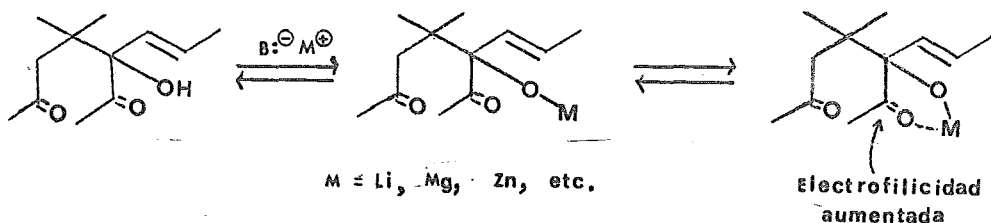
en donde el grupo Y sería algún grupo capaz de aumentar la electrofili--
dad del carbonilo al cual se coordine.

Puesto que independientemente de la base que se use para inducir la ciclización, el primer paso debe ser la formación del alcoholato (XXIV) el cual puede ayudar intramolecularmente a la generación del enolato no de seado (XXV) :



la posibilidad a) arriba indicada pareció muy difícil de poder llevarse a cabo*.

Por el contrario, si se pudiera utilizar ese grupo oxhidrilo para transferir intramolecularmente algún grupo capaz de aumentar la electrofilicidad del carbonilo vecino, la posibilidad b) se podría realizar. Por lo tanto y como de cualquier forma era necesario usar una base, se pensó que el empleo de bases que contengan como catión metales de reconocida capacidad coordinante como el litio, magnesio, zinc, etc. ayudarían a aumentar la electrofilicidad del carbonilo que se necesita :



En efecto, se encontró que la ciclización de XX11 con este tipo de bases aumentaba la proporción del isómero deseado (XX11_a) en la mezcla de reacción. Los resultados se muestran en la tabla 111 :

Aunque la suposición anterior del aumento de electrofilicidad de uno de los grupos carbonilo fué la hipótesis inicial de trabajo, posteriormente se han ido encontrando factores adicionales que podrían ser incluso

*En realidad se cree que esa explicación es uno de los factores principales, para racionalizar el porqué de la mayor proporción de XX11_b en comparación de XX11_a durante la ciclización con hidróxido de potasio metanólico.

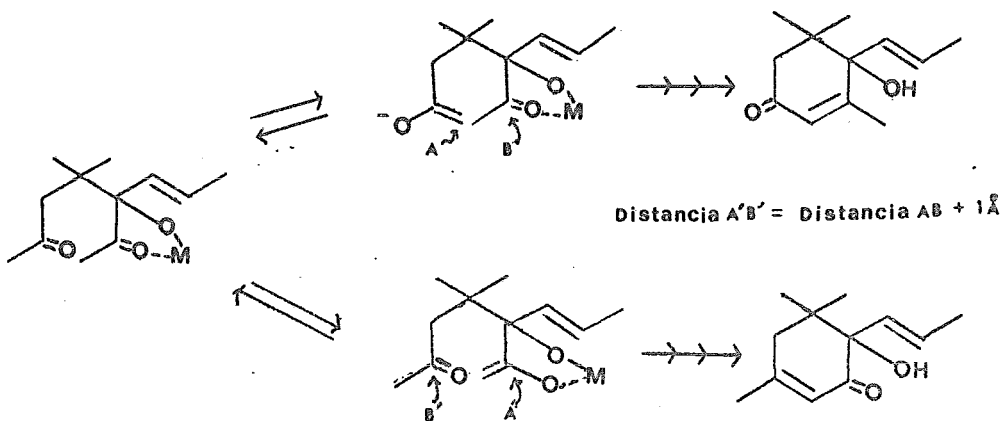
VARIACION DE LA RELACION DE XX111_a A XX111_b CON LA BASE EMPLEADA

Base	Relacion	Temperatura
KOH	1 : 2	reflujo
MeOLi	1 : 1	ambiente
(MeO) ₂ Mg	2 : 1	ambiente

Condiciones experimentales : disolvente, metanol ;

rendimientos totales de 60-70%.

más importantes que el primero indicado*. Así por ejemplo, mediante el uso de modelos moleculares (Dreiding) se ha podido determinar que en el estado de transición, el carbono A y el grupo carbonilo B (que conduce al producto deseado (XX111_a)) quedan mucho más cerca que el carbono A' y el grupo carbonilo B' (que conduce al isómero no deseado (XX111_b)) por algo más de 1 Å



*Se agradece al Dr. Gustavo A. García su valiosa ayuda con respecto a este punto.

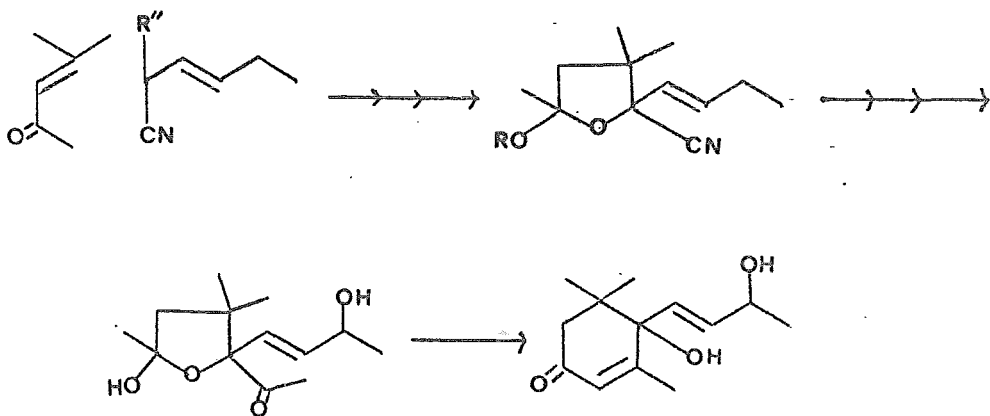
Aparentemente, la restricción de movimientos intramoleculares al formarse el sistema cíclico con el metal son los responsables de esta diferencia.

Quedando ya establecidas las condiciones para obtener el compuesto modelo XX111_a, se regresó al problema original de la síntesis del vomifoliol. Como se mencionó en la página 11 una posibilidad consistía en intentar la misma ruta usada para el modelo, con la única diferencia que la cianhidrina protegida de partida sería X1. Sin embargo, por los problemas esperados en el uso de un compuesto de este tipo (ver pag. 11) se prefirió usar alguna cianhidrina protegida sin la función oxigenada en C-4, dejando para la ocasión apropiada dentro del esquema sintético su introducción.

Dentro de esta posibilidad se consideraron dos alternativas :

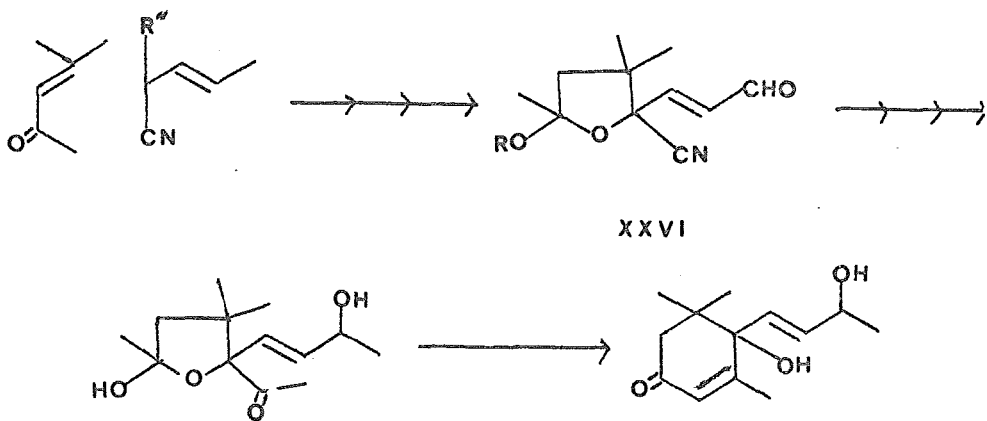
a) Hacer uso de una cianhidrina protegida que tuviera todos los átomos de carbono requeridos en la cadena lateral. La única modificación que habría que hacerse a la ruta del modelo sería introducir la función oxigenada :

ESQUEMA X1



b) Hacer uso de una cianhidrina protegida que tuviera un átomo de carbono menos en la cadena lateral. En este caso habría que introducir tanto la función oxigenada como el átomo faltante, este último por ejemplo por adición 1,2 de un compuesto metil metálico sobre el aducto XXV1 :

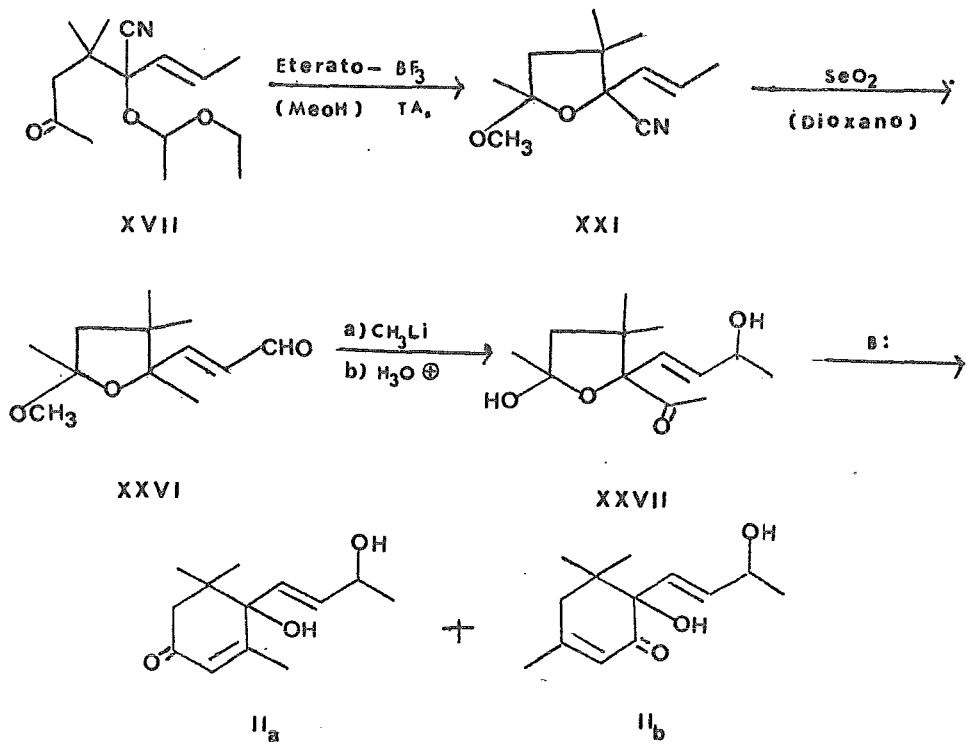
ESQUEMA X11



En un intento por hacer un balance de esas dos alternativas se encontró que aparentemente la primera de las rutas era más corta que la segunda por un paso. Sin embargo, ésto podría ser solo aparente, pues como en ambas rutas es necesario transformar el nitrilo en la metil cetona por adición de metil Grignard ó metil litio, si se elegía apropiadamente el orden de las reacciones se podría hacer que tanto esta transformación como la introducción del carbono faltante en la cadena se hicieran simultáneamente. El número de pasos sería entonces el mismo para las dos rutas. Sin embargo, el punto que hizo que se eligiera por la segunda ruta fué la observación de que en ella se hacía uso de las mismas materias primas que

las usadas para el modelo. Esto simplificaba enormemente el problema pues por un lado no era necesario preparar ninguna materia prima especial* y por otro ya se llevaba recorrido un poco del camino hacia el vomifoliol (esquema X111) :

ESQUEMA X111



*Este hecho también favorece la segunda ruta, pues por la no existencia comercial del 2-pentenal necesario para la primera ruta, haría necesario su preparación.

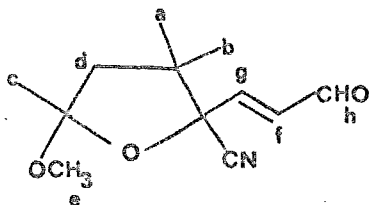
La mezcla de cetales cíclicos estereoisómericos $XX1_a$ y $XX1_b$ pareció que sería el punto adecuado para intentar la introducción de la función oxigenada. Los reactivos que tradicionalmente se han usado para oxidar posiciones alílicas son : el dióxido de selenio²⁰ y los dicromatos²¹. Aunque ambas técnicas utilizan un medio ácido el segundo de los métodos es definitivamente mucho más vigoroso por lo que se eligió el primero a fin de preservar en lo posible el grupo cetálico.

La oxidación de $XX1_a$ con dióxido de selenio en dioxano a la temperatura de reflujo dió en aproximadamente 40% de rendimiento el aldehído α,β insaturado ($XXV1$), junto con 27% de materia prima recuperada y 25% de productos polares, fácilmente separables por cpf. * El aldehído ($XXV1$) se caracterizó por los datos espectroscópicos usuales mostrando primeramente en el UV. una $\lambda_{\text{máx}}$ de 214 (ϵ 6255).

En el IR. se pudo distinguir fácilmente el grupo aldehído por las bandas de absorción en 2825 y 2730 (débiles) y en 1705. Además, se pue

*Como en las oxidaciones con dióxido de selenio se ha descrito en muchos casos tanto el aislamiento del alcohol como del compuesto carbonílico correspondiente^{20a}, muy probablemente los productos polares obtenidos en este experimento sean mezclas del alcohol correspondiente a $XXV1$ ó productos resultantes de la hidrólisis del cetal. Si lo anterior es cierto, entonces el uso de oxidantes alílicos que funcionan en medios básicos ó neutros, como por ejemplo el reactivo de Collins²², el cromato de terbutilo²³ ó la oxidación de Kornblum²⁴ valdrían la pena de investigarse.

den observar bandas en 1650 asignada a la ligadura C=C y en 1015-1220 asignada a la ligadura C-O del cetal.



XXVI

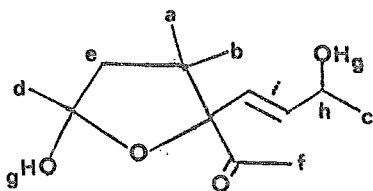
El espectro de RMP. de esta substancia, debido a la no duplicación de señales, parece corresponder a uno de los estereoisómeros ya que muestra dos singuletes en 1.05 y 1.40 para los metilos geminales a y b ; un singulete en 1.53 para el metilo c ; un par de dobletes en 2.02 y 2.35 (sistema AB, $J=17$) para el metileno d ; un singulete en 3.34 para el metoxilo e ; un doblete de dobletes en 6.41 ($J_{fg}=16$ y $J_{fh}=6$) para el hidrógeno vinílico f ; un doblete de dobletes en 6.71 ($J_{fg}=16$ y $J_{gh}=1$) para el hidrógeno vinílico g y un doblete de dobletes en 9.63 ($J_{fh}=6$ y $J_{gh}=1$) para el hidrógeno aldehídico h.

En su EM. se observa el M^+ en 223 el cual corresponde con la estructura, lo mismo que su fragmentación que muestra el pico base, M^+-31 en 192.

Para completar los átomos de carbono del vomifoliol, el aldehído (XXV1) se trató con exceso de metil litio para dar después de la hidrólisis ácida de la sal de iminio, el hemicetal (XXV11) como un sólido blanco cristalino, pf. 92°. Al igual que en el caso del modelo el uso de metil Grignard en esta reacción fué menos efectivo.

En el espectro de IR. de XXV11 se observa una banda ancha e intensa en 3400-3450 que corresponde al O-H ; una banda intensa en 1715 del grupo C=O ; una banda de poca intensidad en 1675 debida a la ligadura C=C, la señal doble del grupo dimetilo geminal en 1380 y 1370 ; las bandas en 1060-1160 debidas a las ligaduras C-O y una banda de intensidad media en 975 debido a la doble ligadura disustituída trans.

Puesto que en esta substancia existen 3 centros asimétricos, en realidad el producto obtenido es una mezcla de 4 pares de enantiómeros. Este hecho se refleja en su espectro de RMP. que resulta complicado. Debido a lo anterior, no se pudieron hacer asignaciones precisas, sino solo por grupos de señales.



XXVII

El grupo de señales que aparecen en la región de 1.00-1.30 se ha asignado a los grupos metilo a, b y c ; los dos singuletes en 1.60 y 1.63 al metilo d ; un grupo de señales que aparecen en la región de 1.90-2.00 para los hidrógenos del metileno e ; los dos singuletes en 2.13 y 2.23 para la metil cetona f ; un singulete ancho en 3.23 que desaparece con D₂O se ha asignado a los dos oxhidrilo g ; una señal compleja centrada en 4.20 para el hidrógeno h de la base de oxhidrilo y finalmente un grupo de señales en 5.87-6.15 asignado a los dos hidrógenos vinílicos i.

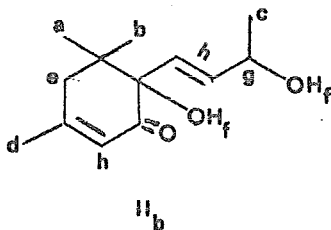
Al igual que en varios de los casos anteriores, no se pudo detec

tar el peso molecular de esta substancia por EM. debido a la fácil pérdida de agua en ella. Sin embargo, la identificación de los principales fragmentos está de acuerdo con su estructura (ver la parte experimental).

Finalmente, el tratamiento de XXV11 con metóxido de magnesio en metanol dió el vomifoliol (11_a) y solo trazas de su isómero (11_b). Desafortunadamente, en este caso el rendimiento fué de solo 30% y puesto que solamente se hizo una vez, valdría la pena de investigarse posteriormente este punto.

También en este caso el uso de hidróxido de potasio como base invirtió la relación de productos, ahora favoreciendo al isómero no deseado (11_b) ($\approx 4 : 1$) en alto rendimiento ($\approx 60\%$).

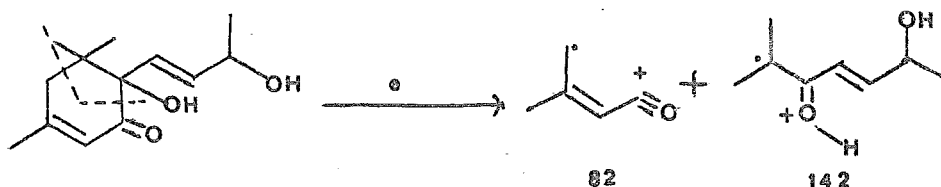
El isómero no deseado (11_b), fácilmente identificado por su baja polaridad en cpf. mostró en su espectro en el UV. absorció. en 235 (ϵ 9215). Las bandas más importantes en el espectro de IR. son en 3250-3500 para los grupos O-H ; en 1660 para el grupo carbonilo α, β insaturado y en 975 para la estereoquímica trans de la doble ligadura disustituída.



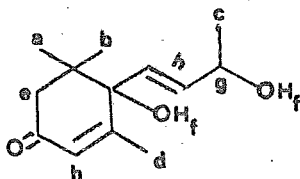
Su espectro de RMP. muestra dos singuletes en 0.95 y 1.03 asignados a los grupos metilo vecinales a y b ; un doblete ($J=6$) en 1.27 para el metilo secundario c ; un singulete un poco ancho en 2.00 para el metilo vinílico d ; un sistema AB con dobletes en 2.07 y 2.6 ($J_{AB} \approx 17$) para los hi--

drógenos del metileno e ; una señal muy ancha entre 3.00 y 3.90 que desaparece con D₂O asignados a los dos grupos oxhidrilo f ; una señal múltiple centrada en 4.30 para el hidrógeno g base del alcohol y finalmente un grupo de señales centrado en 5.88 para los tres hidrógenos vinílicos h.

El EM. de este isómero fué muy informativo ya que además de dar su peso molecular (224), se pudieron detectar los fragmentos característicos de esta estructura en 142 (100%) y 82 (28%) ;



Por otro lado el vomifoliol totalmente sintético mostró los siguientes datos espectroscópicos. En el UV. presenta absorción en 236 (ϵ 9643). En el IR. muestra la banda debida a los grupos oxhidrilo en 3250-3500 ; el grupo carbonilo α, β insaturado da una banda de absorción intensa en 1660 y finalmente la disposición trans de la doble ligadura disustituida se manifiesta por la absorción en 975.



Los datos de RMP. se presentan en el siguiente tabla IV donde se comparan con los reportados para el producto natural.

TABLA 1V

DATOS DE RMP. PARA EL VOMIFOLIOL NATURAL Y SINTETICO

Asignación	Producto sintético	Producto natural	
CH ₃ (a) y (b)	1.00 y 1.07 (s)	1.01 y 1.08 ^{3a}	; 1.04 y 1.07 ^{3b}
CH ₃ (c)	1.28 (d, J=6)	1.28 (d, J=6.5)	; 1.30
CH ₃ (d)	1.90 (s, ancho)	1.90 (d, J=1)	; 1.92 (d, J=2)
CH ₂ (e)	2.30 (centro del sistema AB, J=17)	2.33	; 2.35
OH (f)	3.05	2.22	; 2.45
H (g)	4.40 (m)	4.40 (m)	; 4.42
H (h)	5.85 (grupo de señales)	6.15	; 5.90

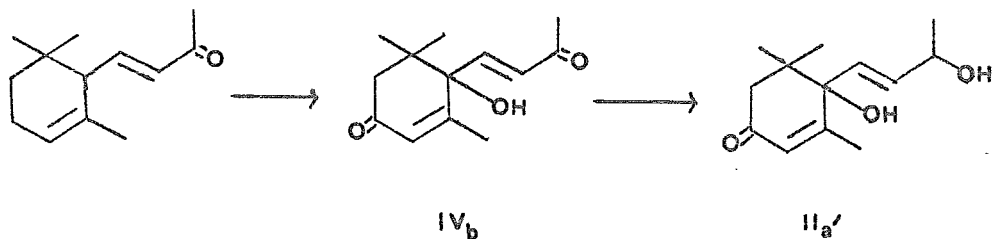
Su EM. también está de acuerdo con lo descrito para el producto natural, pudiendo observarse el ion molecular en 224 (13%), así como M⁺-18 en 206 (34%). Por otro lado; los iones en 168 (61%) y 124 (100%) son una comprobación adicional que confirman la estructura del vomifoliol.

Aunque los datos antes presentados están de acuerdo con los descritos para el vomifoliol natural, pareció que sería una mejor prueba de la identidad de ambos compuestos una comparación directa. Un punto que parecía se debía considerar a fondo era que el producto sintético, por provenir de una ruta no estereoselectiva, era una mezcla de vomifoliol y su epímero en C-9 y como los datos de IR. entre estos dos compuestos son diferen

tes*, la comparación del producto sintético con el vomifoliol natural carecía de sentido.

Por lo tanto, se prefirió preparar una muestra auténtica de la mezcla de vomifoliol y su epímero en C-9 por el método de Roberts^{6a} (esquema XIV). En este método, la α -ionona se oxida en bajo rendimiento al dehidro vomifoliol ($1V_b$) con cromato de ter-butilo. Reducción quimoespecífica del carbonilo en C-9 con borohidruro de sodio por una técnica²⁵ que fué amablemente proporcionada por el profesor Nakanishi dió entonces la mezcla de vomifoliol (11_a) y su epímero en C-9, idéntica en todos aspectos con la muestra obtenida por síntesis total (véanse las figs. 1-4).

ESQUEMA XIV



Como una comprobación adicional, si es que fuera necesario, el dehidro vomifoliol ($1V_b$) obtenido de la ruta síntesis parcial también fué idéntico con el producto derivado de vomifoliol sintético total por oxidación con dióxido de manganeso (ver figs. 5-8).

*Se agradece al profesor Koji Nakanishi, Universidad de Columbia, New York EUA, el haber proporcionado los datos espectroscópicos del vomifoliol y su epímero en C-9.

FIG. 1

VOMIFOLIOL TOTALMENTE SINTETICO

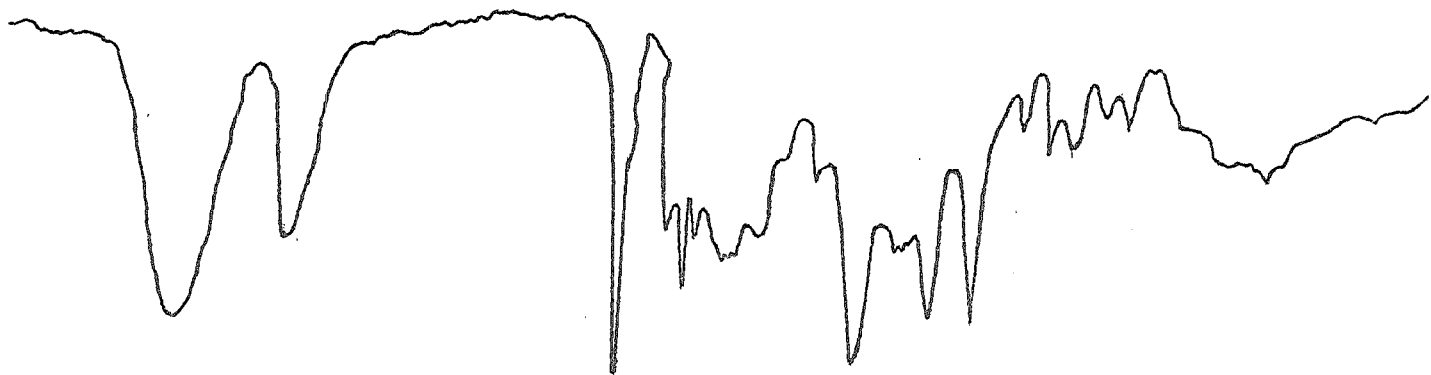
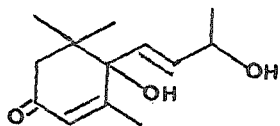


FIG. 2

VOMIFOLIOL DE SINTESIS PARCIAL

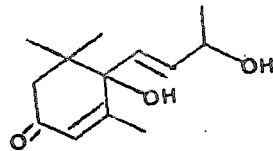


FIG. 3

VOMIFOLIOL TOTALMENTE SINTETICO

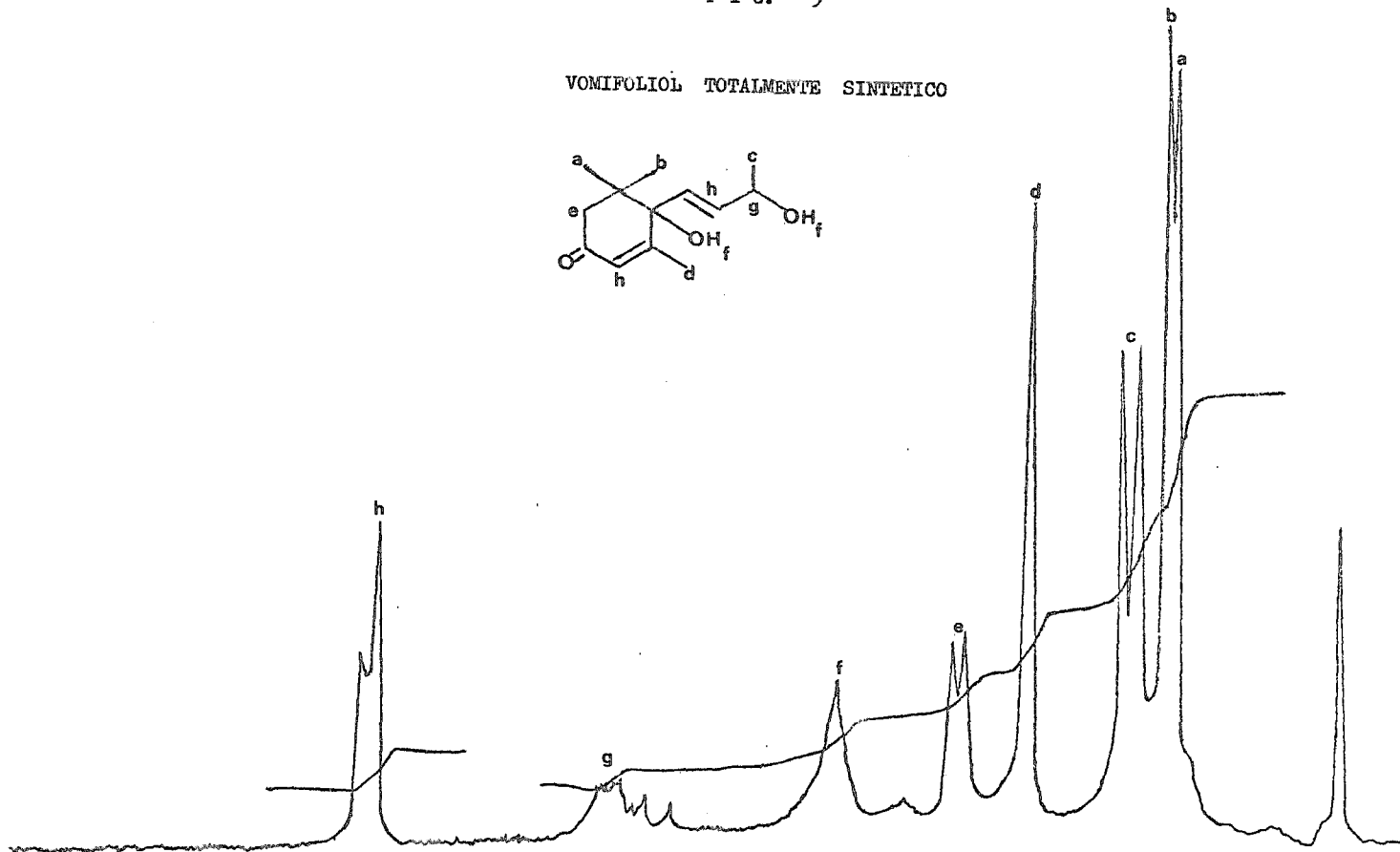
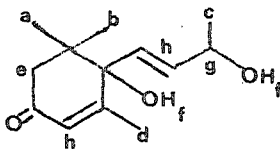


FIG. 4

VOMIFOLIOL DE SINTESIS PARCIAL

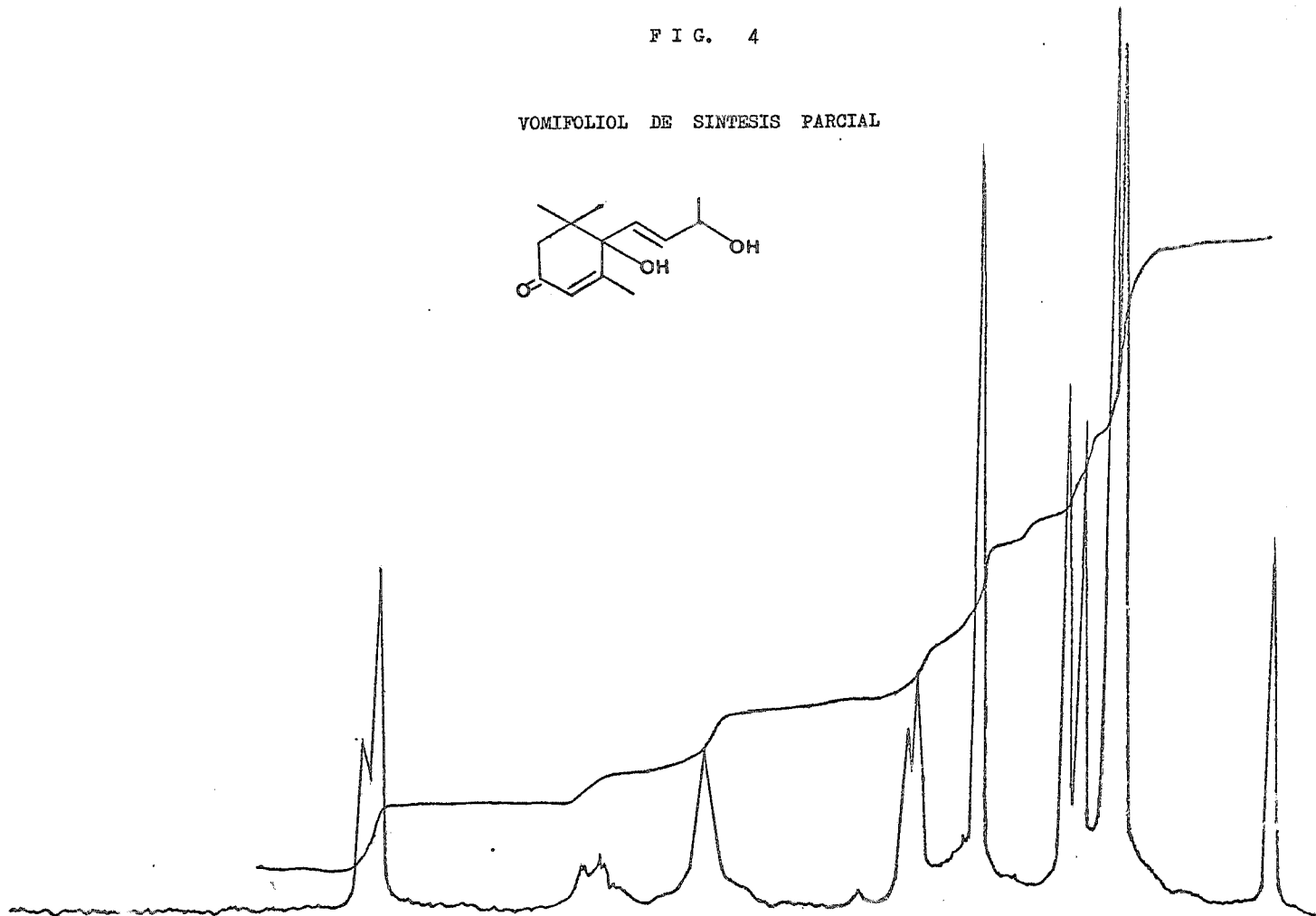
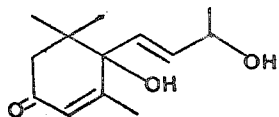


FIG. 5

DEHIDROVOMIFOLIOL TOTALMENTE SINTETICO

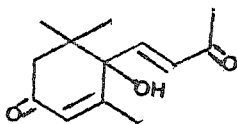


FIG. 6

DEHIDROVOMIFOLIOL DE SINTESIS PARCIAL

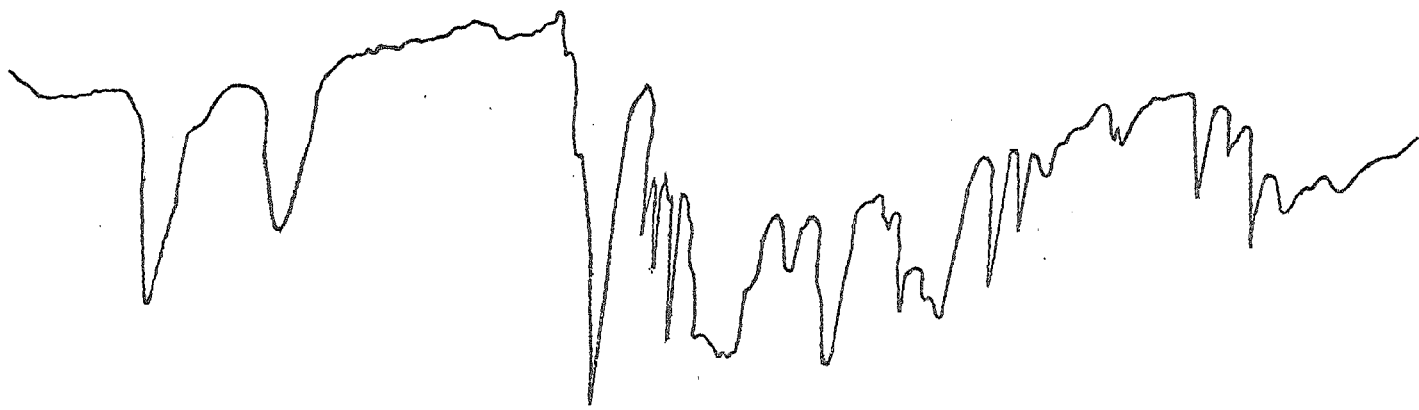
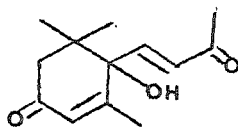


FIG. 7

DEHIDROVOMIFOLIOL TOTALMENTE SINTETICO

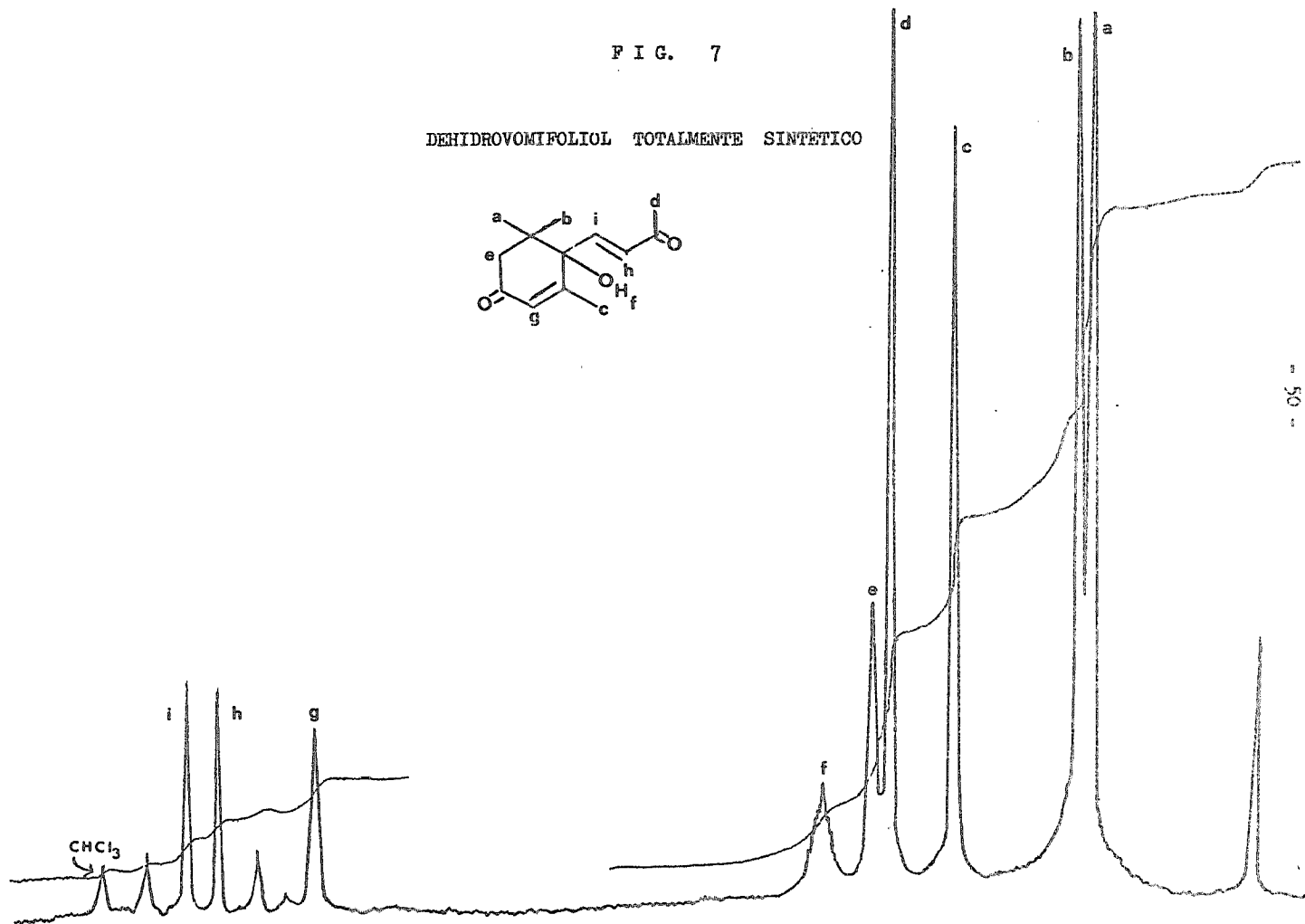
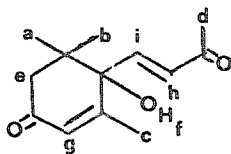
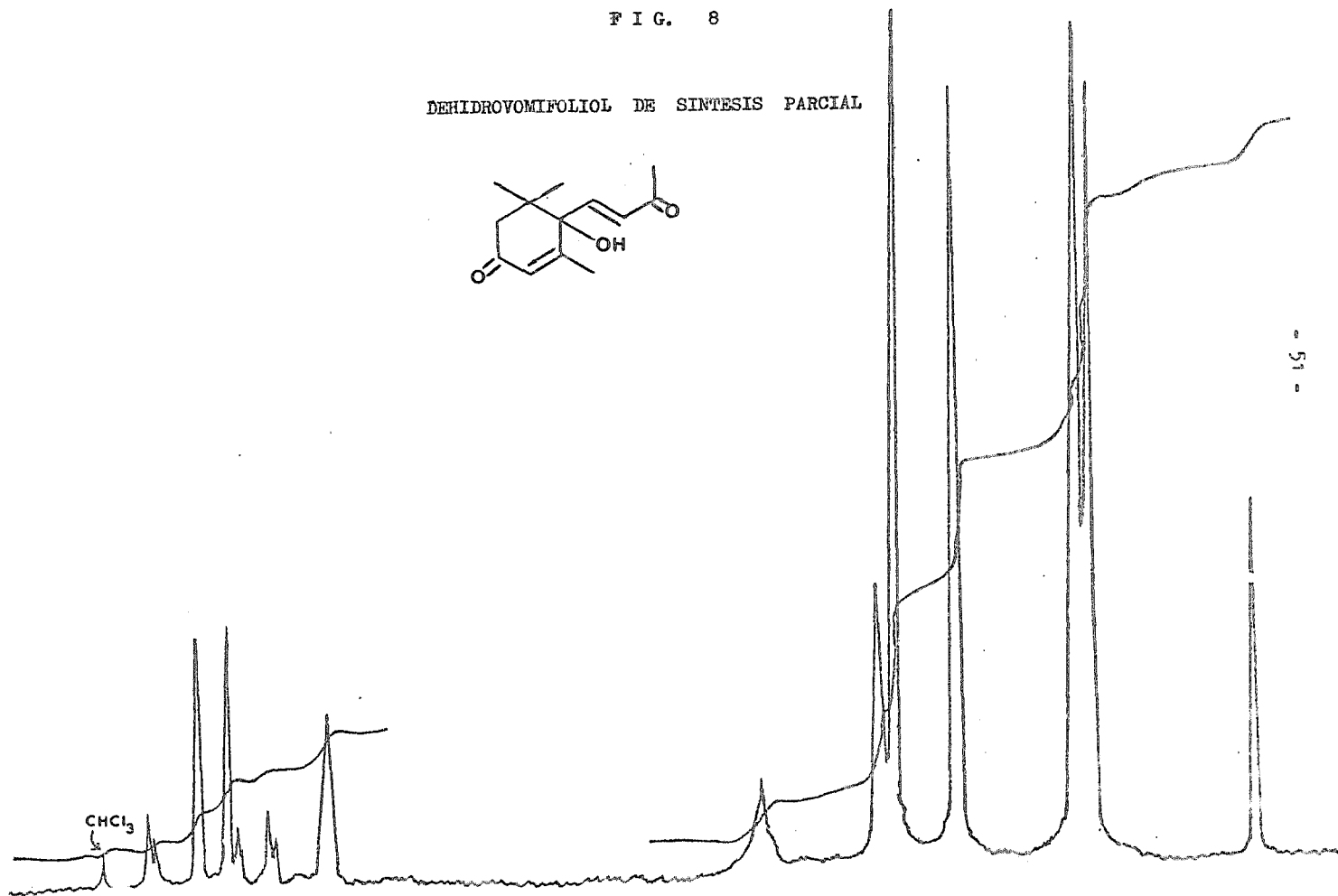
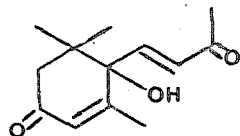


FIG. 8

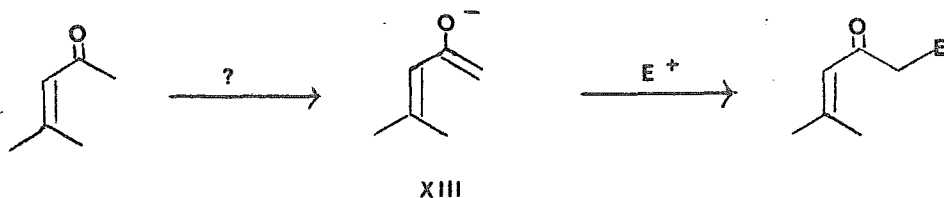
DEHIDROVOMIFOLIOL DE SINTESIS PARCIAL



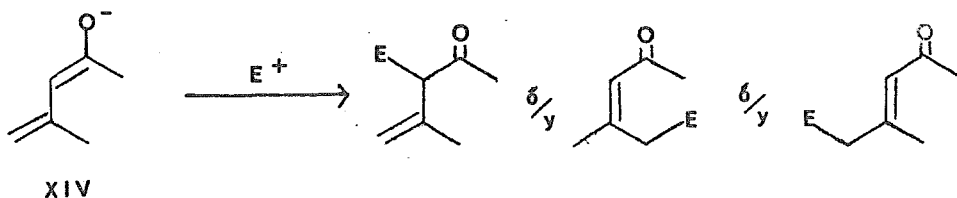
Aunque varios de los rendimientos que aquí se describen no son muy satisfactorios, potencialmente susceptibles de mejoras, lo relativamente corto de la ruta, la hacen muy atractiva en conexión con la síntesis de otros terpenoides relacionados. En este aspecto hay que hacer notar que como el dehidro vomifoliol (1V) se ha podido transformar en el blumenol B^{3c} en la teaespirona⁵ y en el ácido abscísico⁶, la síntesis que aquí se presenta también constituye síntesis totales (aunque formales) de esos compuestos.

B) α -BISABOLOLONA Y α -TURMERONA :

Para la síntesis de estos terpenoides el paso clave consistía en la generación regioespecífica del enolato (X111), seguido de su alquilación con el electrófilo apropiado :



Sin embargo, como se comentó con anterioridad (pág. 10) son dos los posibles enolatos que puede formar el óxido de mesitilo por tratamiento con una base, de los cuales el no deseado (X1V) puede reaccionar para dar 3 productos de alquilación :

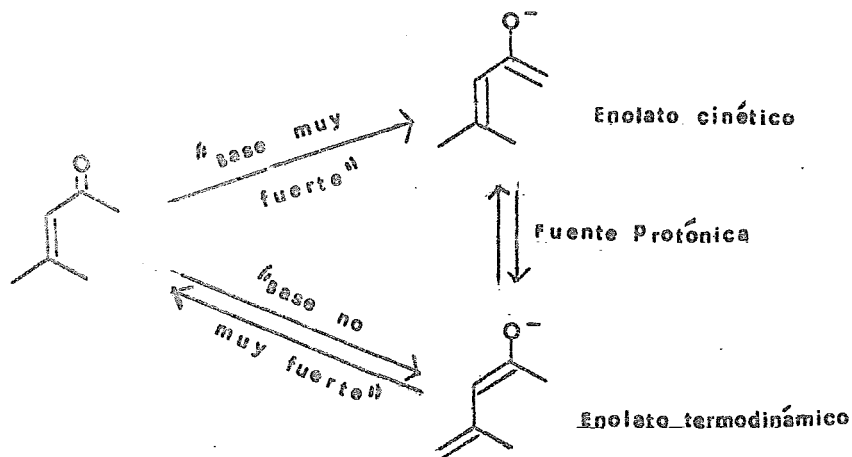


Por lo tanto como el enolato requerido X111 solo puede dar un producto de alquilación (ver pág. 52), era de fundamental importancia en esta ruta encontrar las condiciones que dieran X111 pero no X1V para evitar mezclas de productos durante la alquilación.

Afortunadamente, de los extensos estudios de House y colaboradores sobre la generación regioespecífica de enolatos de cetonas saturadas²⁶ y de Reusch para el caso particular de cetonas α, β insaturadas²⁷, se pudo deducir que las características de los enolatos X111 y X1V eran diferentes. Así, mientras que X111 es el enolato cinético del óxido de mesitilo, X1V es su enolato termodinámico. Por lo tanto de lo anterior se deduce, que si se usa una base muy fuerte en ligero exceso (para evitar la presencia de cetona no enolizada que puede inducir equilibraciones hacia el enolato termodinámico) se deberá formar el enolato cinético, mientras que el uso de bases no tan fuertes que permitan transferencias protónicas deberán producir el enolato termodinámico* (esquema XV)

La elección de la base era entonces el punto clave para producir el enolato que interesaba para los propósitos de la síntesis. Aunque la base que se ha usado con más frecuencia para generar enolatos cinéticos es el diisopropil amido de litio²⁸, antes de hacer uso de él se buscó en la literatura de casos de alquilaciones con el óxido de mesitilo que de alguna forma apoyaran ó invalidaran esas consideraciones.

*Este último también se puede formar con bases muy fuertes pero en condiciones que permitan transferencia protónica, por ejemplo con deficiencia de base ó por adición inversa.



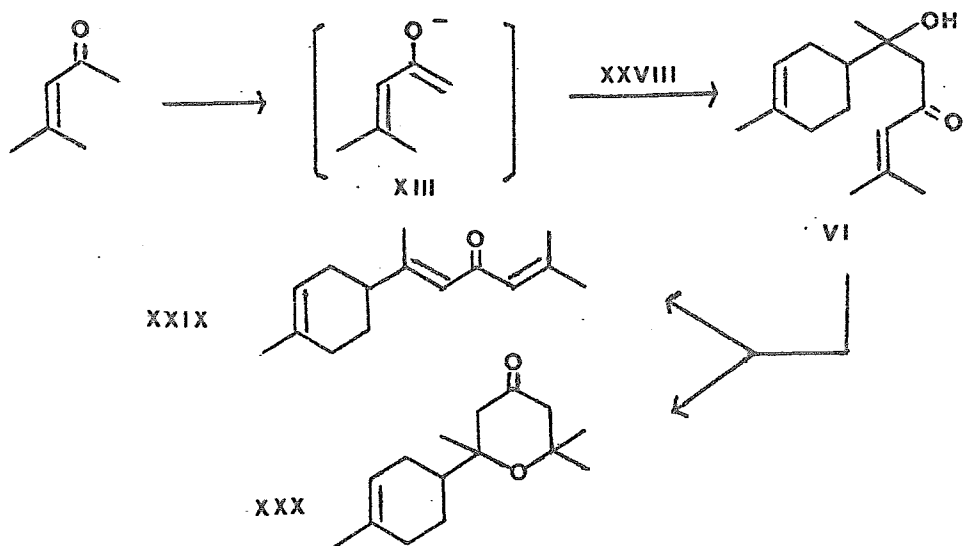
De esta búsqueda se encontró que Matsui y colaboradores²⁹ han reportado alquilaciones del óxido de mesitilo usando amiduro de sodio como base. Los productos de estas reacciones indican, sin embargo, que es el enolato termodinámico el que se forma en estas condiciones. Muy recientemente Büchi y Wüest³⁰ usaron esta reacción en uno de los pasos de una síntesis del sesquiterpeno α -sinensal y como dato curioso en un pie de nota estos autores mencionan que la alquilación del óxido de mesitilo a baja temperatura (no se dan detalles experimentales) dió en bajo rendimiento el producto de alquilación del enolato cinético junto con productos de polialquilación y de alquilación del enolato termodinámico. Este parece ser el único caso de alquilación del enolato cinético del óxido de mesitilo*.

*Recientemente³¹ G. Stork describió la generación de enolatos cinéticos de varias metil cetonas saturadas y su α, β insaturadas, así como su comportamiento con aldehidos y cetonas como electrófilos. Se agradece al Dr. Gustavo A. García la información experimental de esta reacción antes de su publicación.

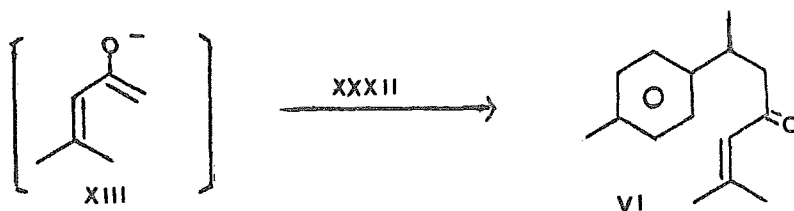
La adición a -78° de una solución en tetrahidrofurano seco de óxido de mesitilo recién destilado a una suspensión en el mismo disolvente de diisopropil amiduro de litio produjo el enolato cinético, X111 que por adición de 1-metil-4-acetil ciclohexeno³² dió la α -bisabololona (V) en 59% de rendimiento después de purificarla. Puesto que las dos síntesis reportadas^{8,33} de esta substancia parten en ambos casos de XV1 (4 y 3 pasos respectivamente), la síntesis que aquí se presenta es la más corta posible a ella a partir de XXV111.

La identidad del producto sintético se estableció por comparación directa de sus propiedades espectroscópicas y comportamiento cromatográfico con una muestra preparada por una ruta más larga⁸. Puesto que la α -bisabololona se ha transformado en los sesquiterpenos α -trans atlantona⁸ y deodarona (XXX), esta síntesis constituye también síntesis totales formales de estos productos naturales (esquema XV1):

ESQUEMA XV1

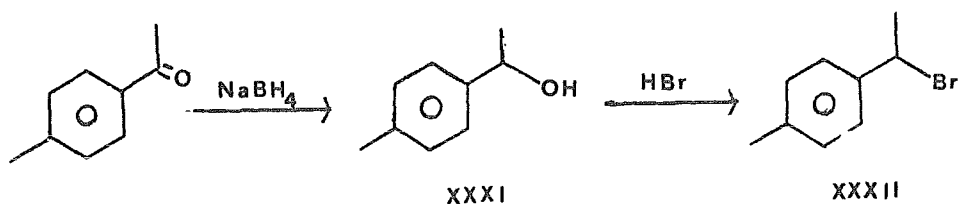


Habiendo establecido las condiciones de formación del enolato c*ir*c*u*l*ar* del óxido de mesitilo, se trató aprovechar su uso para la síntesis de otros terpenos. Como se mencionó en la metodología de la síntesis (pág. 9), uno de estos, que en principio pareció muy simple, era la ar-turmerona (VI). Para la síntesis de este sesquiterpeno se pensó que la posibilidad más directa era por alquilación de XIII con el derivado bromado (XXXII).



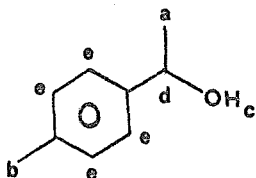
Este derivado bromado se preparó de p-tolil metil cetona³⁴ por reducción con borohidruro de sodio al alcohol (XXXI) seguido de tratamiento con ácido bromhídrico (90% de rendimiento total para el producto crudo)

ESQUEMA XV11



La caracterización de estas sustancias se hizo por los métodos espectroscópicos usuales. Así el alcohol (XXXI) presenta en su espectro de IR., como más características la banda ancha fuerte en 3350 de alcohol y a 820 la substitución para del anillo aromático.

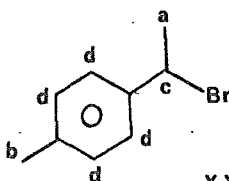
Su espectro de RMP. es muy simple e informativo presentando un



XXXI.

doblete ($J=7$) centrado en 1.27 para los hidrógenos a ; un singulete en 2.27 para los hidrógenos b ; una señal ancha en 3.55 que desaparece por intercambio con D_2O para el hidrógeno oxhidrilo c ; un cuádruplete ($J=7$) centrado en 4.55 para los hidrógenos d y finalmente un singulete para los hidrógenos aromáticos e en 7.00.

Para el derivado bromado (XXXII) su espectro en el IR. muestra una banda en 820 debida a la sustitución para en el anillo aromático y la banda en 590 que deben corresponder a la ligadura C-Br.

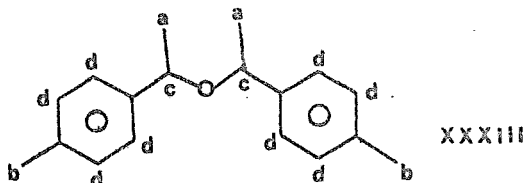


XXXII

Su espectro de RMP. también es muy simple mostrando un doblete ($J=7$) en 1.93 para el metilo secundario a ; un singulete en 2.27 para el metilo b ; un cuádruplete ($J=7$) para el hidrógeno bencilico c y los hidrógenos aromáticos d aparecen ahora formando un sistema A_2B_2 ($J=9$) centrado en 7.10.

Este derivado bromado resultó ser muy inestable y así los inten-

tos de purificarlo por destilación a presión reducida se vieron acompañadas por extensa descomposición de él. En un caso, se pudo aislar de una fracción de alto punto de ebullición una substancia que por sus características espectroscópicas parece ser el éter simétrico (XXX111) :



El espectro en el IR. de esta substancia muestra como bandas más informativas una intensa en 1090 asignada a la vibración C-O y otra en 820 debida a la sustitución para del anillo aromático.

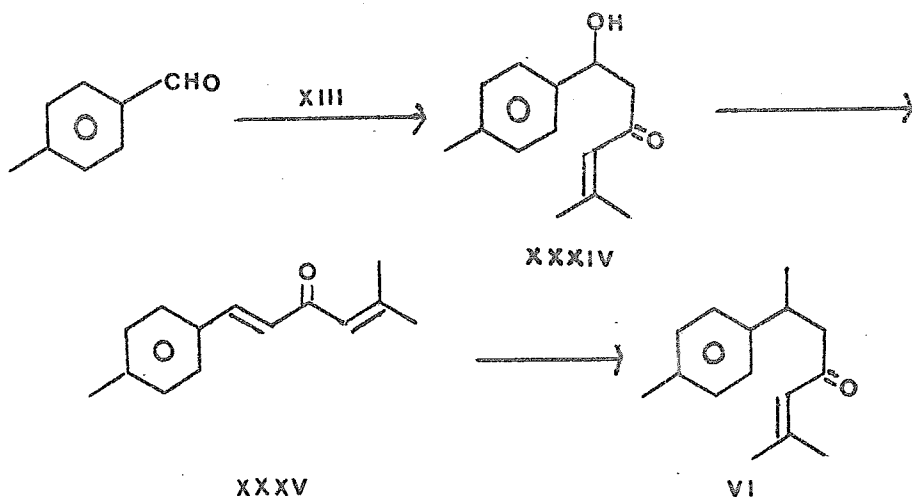
Por los dos centros asimétricos presentes en esta molécula esta substancia es una mezcla de dos pares de enantiómeros por lo que las señales en RMP. se ven duplicadas. Los metilos a se ven como dos dobletes (J=6) parcialmente sobrepuestos en 1.27 y 1.37 ; los metilos b aparecen como dos singuletes en 2.27 y 2.30 ; dos cuádrupletes (J=6) centrados en 4.08 y 4.38 se deben a los hidrógenos c y dos singuletes en 7.00 y 7.03 se han asignado a los hidrógenos aromáticos d.

Debido a los problemas encontrados en la purificación, se decidió usar el producto crudo de reacción recién preparado para intentar las reacciones de alquilación con el enolato X111. Sin embargo, los resultados fueron negativos no pudiendo detectarse la ar-turmerona en el medio de reacción. Aunque puramente hipotético, la ausencia de ella posiblemente se deba a alguna(s) falla(s) en las condiciones experimentales, más que a la

falta de reactividades de XXX11 ó X111 pues aquél se ha podido alquilar con enolatos de capacidad nucleofílica parecida a la de X111³⁵.

Debido a este fracaso, se trató de aprovechar lo satisfactorio de la síntesis de la α -bisabololona, para aplicar esta ruta a la síntesis de la ar-turmerona (esquema XV111)*.

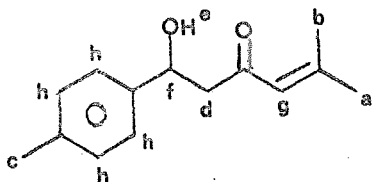
ESQUEMA XV111



La adición de p-tolualdehído al enolato cinético X111 generado de igual forma que antes (pág. 55) produjo el aldol (cetol) XXXIV en 78% de rendimiento después de purificarlo. Esta substancia presentó en su espectro de IR. bandas en 3400 asignada al grupo O-H ; en 1680 debida al gru

*Se debe dar crédito a T. L. Ho³⁶ de la sugerencia de esta ruta para sintetizar la ar-turmerona. Sin embargo, este autor no pudo preparar por este camino debido a problemas (no indicados) en el desarrollo experimental.

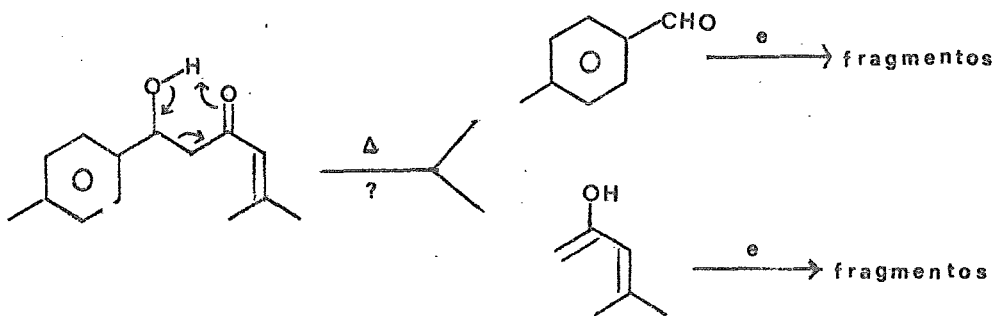
po C=O, en 1620 (fuerte) debida a la doble ligadura conjugada al grupo carbonilo y en 820 característica de la sustitución para del anillo aromático



XXXIV

Su espectro de RMP. mostró singuletes en 1.83, 2.10 y 2.30 asignadas a los metilos a, b y c respectivamente ; un doblete ($J=6$) en 2.62 se asignó al metileno d ; una señal ancha en 3.63 que desaparece con D_2O se debe al grupo oxhidrónico e ; un triplete ($J=6$) centrado en 4.90 para el hidrógeno base del alcohol f ; una señal compleja centrada en 5.87 para el hidrógeno vinílico g y finalmente el sistema A_2B_2 ($J=9$) centrado en 7.03 para los hidrógenos aromáticos h.

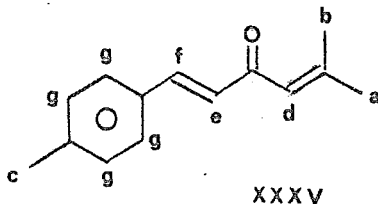
Al igual que la α -bisabololona que es un aldol (cetol), esta substancia se fragmenta en EM. por una reacción de tipo retroaldólico antes de alcanzar la cámara de ionización, lo que dá por resultado que no se observe su ion molecular, si-no solo los iones que provienen de la ruptura por impacto electrónico de tales fragmentos :



Por lo tanto por el lado del p-tolualdehído se pudieron detectar los iones $C_8H_8O^{+}$ (120, 47%), $C_8H_7O^{+}$ (119, 61%) y $C_7H_7^{+}$ (91, 73%) como más significativos ; mientras que por el lado del óxido de mesitilo se observaron los iones $C_6H_{10}O^{+}$ (98, 25%) y $C_5H_7O^{+}$ (83, 60%).

En contra de lo esperado por su naturaleza bencílica y β al grupo carbonilo, el compuesto XXXIV se pudo deshidratar a la dienona cruzada (XXXV), solo con dificultad usando ácido acético acuoso a 90% por aproximadamente 7 horas. El uso de agentes deshidratantes más vigorosos como el ácido p-toluen sulfónico y el oxiclóruo de fósforo en piridina fueron mucho menos efectivos, dando mezclas complejas de productos.

La dienona cruzada (XXXV) se aisló como un sólido amarillo pf. 70° y se caracterizó por sus datos espectroscópicos. Su espectro en el IR. muestra : una banda de baja intensidad en 1640 debida al grupo C=O ; bandas muy intensas en 1600 y 1630 debidas a las dobles ligaduras conjugadas al grupo carbonilo ; una banda en 990 debida probablemente a la estereoquímica trans de la doble ligadura disustituída y una banda en 810 asignada a la sustitución para en el anillo aromático. La baja intensidad del grupo carbonilo en comparación con la de las dobles ligaduras es normal para este tipo de compuestos³⁷.



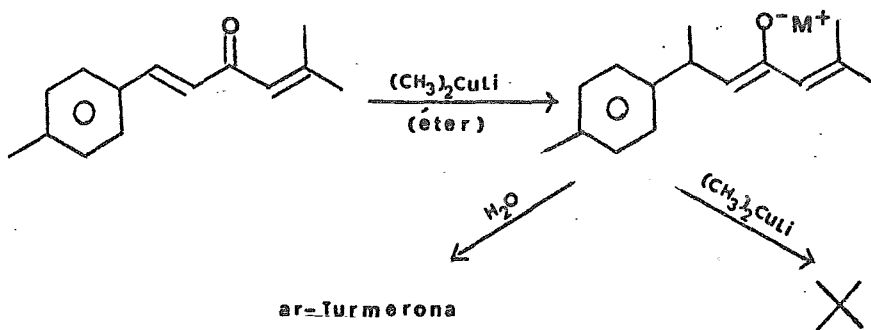
Su espectro de RMP. muestra tres singuletes en 1.92, 2.20 y 2.32 (los dos primeros anchos) asignados a los hidrógenos de los metilos a, b y c respectivamente ; una señal compleja centrada en 6.27 se asignó al hidrógeno vinílico d ; señales dobles ($J=16$) del sistema AB de los hidrógenos vinílicos e y f centrados en 6.67 y 7.50 respectivamente y finalmente los hidrógenos aromáticos g aparecen como un sistema A_2B_2 ($J=10$) centrado en 7.23.

El EM. muestra un ion molecular intenso en 200 que está de acuerdo con el peso molecular esperado para esta substancia.

Como paso final en la síntesis, era necesario adicionar en forma conjugada un grupo metilo por el lado menos sustituido de la dienona cruzada (XXXV). El reactivo que con más frecuencia se ha usado para este fin por su gran eficiencia es el dimetil cuprato de litio³⁸ por lo que fué el que se consideró . Uno de los puntos que parecía de gran interés en este último paso era el grado de quimoespecificidad³⁹ que se alcanzaría en esta reacción. Puesto que se ha reportado⁴⁰ que la adición de este reactivo a otras dienonas cruzadas no simétricas producen los aductos por la parte menos impedida, existía una gran probabilidad que esta substancia se comportara de una forma similar. La principal diferencia se encontraba en que la dienona (XXXV) es acíclica mientras que los casos reportados son cíclicos.

El dimetil cuprato de litio preparado por las técnicas usuales^{38a} se adicionó fácil y rápidamente (10 min.) a la dienona cruzada (XXXV) para dar un solo producto en 82% de rendimiento después de purificar por cpf. preparativa. La comparación de las características espectroscópicas de este material con los de la ar-turmerona preparada según la referencia⁸ mos-

traron que ambos productos son idénticos, lo que demuestra una vez más los requerimientos estéricos aparentemente grandes del dimetil cuprato de litio. Por otro lado puesto que en esta reacción se usa un exceso del reactivo, ésto indica que el enolato metálico formado inicialmente durante la adición "protege" a la otra doble ligadura de posterior reacción :



Aunque por razones de tiempo no se han podido investigar más profundamente varios aspectos de estas rutas, así como tampoco su aplicación a la síntesis de otros sesquiterpenos (por ejemplo dehidrojubaviona⁴¹), se piensa que estos primeros resultados muestran la gran potencialidad sintética del enolato cinético del óxido de mesitilo para la síntesis de algunos terpenoides.

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

NOTAS :

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

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

Absorciones en el ultravioleta (UV) : Perkin-Elmer 202 automático de doble haz. Se usó siempre como disolvente metanol. Las unidades se dan como nanómetros (nm).

Absorciones en el infrarrojo (IR) : Perkin-Elmer 337. Las determinaciones fueron hechas en película para los líquidos y en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos. Las unidades son cm^{-1} .

Resonancia magnética de protón (RMP) : Varian EM-360. Se usó cloroformo deuterado como disolvente a menos que se especifique otro disolvente y tetrametil silano como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta (δ) y las constantes de acoplamiento (J) en Herzs (Hz). La multiplicidad de las señales se indican por la letra inicial de sus nombres (s=singulete, d=doble te,, m=multiplete).

*Se agradece al Dr. Victor Coronado las determinaciones de algunos de los espectros de UV., a las Quím. Graciela Chávez y Silvia Mendoza por los espectros de UV. e IR., a la Quím. Ernestina Cervera por los espectros de RMP. y a los departamentos correspondientes del Instituto Mexicano del Petróleo y del Instituto de Química por los espectros de masas.

Espectrometría de masas (EM) : Hitachi Perkin-Elmer modelos RMU-6D y RMU-7H. Todos los espectros se determinaron a 70 eV. La abundancia de las señales se da en relación al 100% del pico base.

Las cromatografías en placa fina (cpf), tanto cualitativas como preparativas se hicieron usando gel de sílice GF-254 de Merck como adsorbente. El eluyente, proporciones de la mezcla y números de eluciones se muestran entre paréntesis. Para las cromatografías en columna se usó siempre como adsorbente el florisil. Los reveladores empleados para las placas fueron :
Revelador A : Vapores de yodo (todas las sustancias revelaron de color café).

Revelador B : Solución al 20% de sulfato de cobalto en ácido sulfúrico al 20% seguido de calentamiento.

Revelador C : Solución al 20% de vainillina en ácido sulfúrico al 20% seguido de calentamiento.

Si las sustancias por revelar tenían absorción en el ultravioleta, se observaron primero bajo esa luz usando una lámpara Mineralight UV SL-25.

El término "se trabajó de la manera usual" significa extraer con el disolvente orgánico indicado entre paréntesis, lavar la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente. La evaporación de estos se hizo siempre empleando un evaporador rotatorio.

A) VOMIFOLIOL :

2-Hidroxi-3-pentenitrilo (XV)

Se disolvieron 10g. (204 mmol.) de cianuro de sodio en la mínima cantidad de agua (15 ml.) y se diluyó con el mismo volumen de tetrahydrofurano. 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 periodo de 1 h. una solución de 10g. (143 mmol.) de crotonaldehído en 12.5g. (208 mmol.) de ácido acético. Se dejó agitando durante 4 hs. mientras se llegó a temperatura ambiente. Se evaporó el tetrahydrofurano sin calentar el matraz y el residuo se trabajó de la forma usual (éter) para dar 13.86g. (100%) de la cianhidrina cruda que se usó directamente para el siguiente paso.

Eter α -etoxi-etílico del 2-hidroxi-3-pentenitrilo (XVI)

A la cianhidrina neta 13.86g. (143 mmol.) se le puso un cristal de ácido p-toluen sulfónico y se agregó en pequeñas porciones y agitando manualmente suficiente éter etil vinílico hasta que no se observó desprendimiento de calor. Se agitó manualmente durante 5 min., se agregó una solución de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual (éter) para dar 24.15g. (100%) de un aceite amarillo claro. Este producto crudo se purificó por destilación, p. eb. 63-65°/1.2 mm. para dar 17g. (70%) de un líquido incoloro.

IR. : 3000 (ν C-H, insaturado); 2950 (ν C-H, saturado); 1675 (débil, ν C=C) y 1140-1020 (ν C-O del etal).

RMP. : 1.18 (t, J=7.5, $\frac{\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$); 1.3 y 1.34 (2d, J=5.5, $\frac{\text{CH}_3-\text{CH}(\text{O})_2$); 1.77 (dd, $J_{ax}=6$, $J_{bx}=1.5$, $\frac{\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}}$); 3.3-3.65 (señal compleja, $-\text{O}-\text{CH}_2$)

$-\text{CH}_2$); 4.65-4.87 (grupo de señales, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\text{CH}}_3$); 5.45-5.65 (grupo de señales, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\text{CH}}_3$).

Eter α -etoxi etílico de la 4,4-dimetil-5-ciano-5-hidroxi-6-octeno-2-ona (XV11)

En un matraz de 250 ml. de tres bocas equipado con agitador magnético, tubo de entrada para nitrógeno, tubo protector de la humedad y una goma para inyectar, se pusieron aproximadamente 15 ml. de tetrahidrofurano recién destilado de hidruro doble de litio y aluminio. Se enfrió en hielo seco y bajo atmósfera de nitrógeno se inyectaron 22.64 ml. (53 mmol.) de solución hexánica al 15% de n-butil litio. Se inyectaron entonces 5.36 g. (53 mmol.) de diisopropil amina en 2 ml. de tetrahidrofurano seco y se agitó durante 10 min. Se enfrió a -78° con el baño de hielo seco-acetona y cuando precipitó la sal de litio de la diisopropil amina, se inyectaron poco a poco 6.90 g. (48 mmol.) de la cianhidrina protegida del crotonaldehído (XV1) en 4 ml. de tetrahidrofurano. Después de 10 min., la solución roja del anión se trató con una solución en tetrahidrofurano (2 ml.) de 4 g. (48 mmol.) de óxido de mesitilo recién destilado y se dejó por 15 min. a -78° . Se cambió el baño por uno de hielo y después de 15 min. se añadió agua (la solución se hizo amarillo), se evaporó el disolvente sin dejar que la temperatura subiera de 25° y se trabajó de la manera usual (éter) para dar 10.79 g. (99%) del producto crudo que se purificó por una filtración rápida en columna (hexano), dando 9.16 g. (85%), del producto puro (revelador C, rojo).

IR. : 1720 ($\nu_{\text{C=O}}$ saturado); 1675 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1010-1200 ($\nu_{\text{C-O-C}}$); 975 ($\delta_{\text{C-H}}$, HC=CH trans).

RMP. : 1.12-1.45 (grupo de senales, $(\text{CH}_2)_2\text{-C}$ y $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH-CH}_2$); 1.83 (dc, $J_{ax}=6.5$ y $J_{bx}=1.5$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$); 2.2 (s, $\text{CH}_2\text{-C=O}$); 2.62 (s, $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$); 3.58 y 3.63 (2c, $J=7$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$); 4.82 y 4.85 (2c, $J=6$, $\text{CH}_2\text{-CH-O}_2$); 5.33 (dc, $J_{ab}=16$ y $J_{bx}=1.5$, CH=CH-CH_2); 6.23 (dc, $J_{ab}=16$ y $J_{ax}=6.5$, CH=CH-CH_2).

EM. : Al igual que otros casos de cianhidrinas protegidas, esta substancia se descompone térmicamente en el espectrómetro de masas de manera que no se detecta su peso molecular. Sin embargo, se observan senales en :

122 (15%, $\text{C}_7\text{H}_8\text{NC}^+$); 99 (14%, $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^+$); 73 (92%, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$); 45 (35%, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$)
43 (100%, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$)

Intentos de ciclización del aducto XV11

a) Con diisopropil amiduro de litio :

Se preparó una solución de diisopropil amiduro de litio con 0.28 ml. (0.65 mmol.) de una solución hexánica al 15% de n-butil litio y 65.7 mg. (0.65 mmol.) de diisopropil amina como se describió en la pagina 67. Se le agregó entonces 133.5 mg. (0.5 mmol.) del aducto XV11 en 150 mg. (0.84 mmol.) de hexametil fósforamida y se dejó por 15 min. -78° . Se cambió el baño por uno de hielo y después de 15 min. se añadió ácido clorhídrico al 10% hasta tener un PH ligeramente ácido. Se evaporó el disolvente sin dejar que la temperatura subiera de 25° y se trabajó de la manera usual (éter), para dar 97 mg. de un aceite amarillo. Con excepción del compuesto XX, ninguno de los otros componentes de la mezcla se pudo identificar.

La reacción anterior se hizo también sin hexametil fósforamida obteniendose resultados similares.

b) Con ter-butóxido de potasio :

El ter-butóxido de potasio se preparó bajo atmósfera de nitrógeno disolviendo 26 mg. (0.65 átomo mmol.) de potasio en 5 ml. de ter-butanol recién destilado de hidruro de calcio. Se le agregó 133.5 mg. (0.5 mmol.) del aducto XV11 en 2 ml. de ter-butanol y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente una noche. Se le agregó una solución diluída (10%) de ácido clorhídrico y se calentó a reflujo por 1 h., después de evaporar el disolvente orgánico, se trabajó de la manera usual (éter) para dar una mezcla compleja de productos que no se pudo identificar.

De igual forma, la reacción anterior se hizo calentando aproximadamente 80° con resultados semejantes.

Intentos de hidrólisis del grupo ciano en el aducto XV11

Utilizando técnicas convencionales, se trató de hidrolizar 100 mg. del aducto XV11 con solución al 10% de hidróxido de sodio, empleando etanol acuoso como disolvente y la temperatura de reflujo. Debido posiblemente a la presencia de la metil cetona, se observó una mezcla compleja de productos que no permitió la identificación de ninguno de sus componentes.

2-Ciano-2-(1-propenil)-3,3,5-trimetil-5-hidroxi tetrahidrofurano (XX)

Esta sustancia se obtuvo como uno de los productos de ciclización del aducto XV11. Sin embargo, una mejor forma de prepararlo consiste en la hidrólisis ácida directa de XV11.

150 mg. (0.56 mmol.) del aducto XV11 se disolvieron en 5 ml. de tetrahidrofurano, se le agregó 1 ml. de una solución acuosa al 5% de ácido

sulfúrico y luego suficiente ácido acético para hacer la solución homogénea. Se dejó agitando la mezcla a temperatura ambiente mientras se fué controlando por cpf. (hexano 11 : acetato de etilo 1) hasta la desaparición completa de materia prima. Se evaporó el disolvente, se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (éter), se obtuvo un rendimiento cuantitativo de un aceite amarillo pálido suficientemente puro para los propósitos de identificación.

IR. : 3400 (ν O-H); 1000-1150 (ν C-O del hemiacetal); 960 (δ C-H, HC=CH trans)

RMP. : 1.00, 1.19 y 1.26 (3s, $(\text{CH}_3)_2\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}$); 1.56 y 1.63 (2s, $\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-}$); 1.79

(dd, $J_{ax}=6$ y $J_{bx}=1$, $\text{CH}_3\text{-}\underset{x}{\text{C}}\text{-}\underset{a}{\text{CH}}\text{=}\underset{b}{\text{CH}}\text{-}$); 2.12 y 2.20 (2s, $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}\underset{x}{\text{CH}_2\text{-}}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}$); 4.07 (s

ancho, O-H, desaparece con D_2O); 5.40 (dc, $J_{ab}=16$ y $J_{bx}=1$, $\text{CH}_3\text{-}\underset{x}{\text{C}}\text{-}\underset{a}{\text{CH}}\text{=}\underset{b}{\text{CH}}\text{-}$);

6.10 (dc, $J_{ab}=16$ y $J_{ax}=6$, $\text{CH}_3\text{-}\underset{x}{\text{C}}\text{-}\underset{a}{\text{CH}}\text{=}\underset{b}{\text{CH}}\text{-}$).

2-Ciano-2-(1-propenil)-3,3,5-trimetil-5-metóxi tetrahidrofurano

(XX1_a) y (XX1_b)

a) Con eterato de trifluoruro de boro como catalizador :

1 g. (3.7 mmol.) del aducto XV11 en 70 ml. de metanol seco, se trataron con 2 ml. de eterato de trifluoruro de boro y se dejó agitando con el tubo protector de la humedad a temperatura ambiente por aproximadamente 15 hs. Después de este tiempo, por cpf. (hexano 9 : acetato de etilo 1, 3 eluciones) se vió que ya no había materia prima apareciendo en su lugar dos productos menos polares (revelador C, rojo). Se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se evaporó el metanol, y el residuo se trabajó de la manera usual (acetato de etilo) dando 750 mg. (96%) del producto crudo.

b) Con ácido p-toluen sulfónico como catalizador :

575 mg. (2.75 mmol.) del aducto XV11 se disolvieron en 40 ml. de metanol seco y se le puso un cristal de ácido p-toluen sulfónico. Se calentó a reflujo por aproximadamente 14 hs. protegiendo la reacción de la humedad exterior mediante un tubo desecador. Después de este tiempo se trabajó de la misma manera que a), dando el producto crudo cuantitativamente.

Para los propósitos de la síntesis, la mezcla de cetales cíclicos así obtenidos se puede purificar por una filtración rápida en columna (hexano, 80% de recuperacion). Si se desea, la separación de ellos se puede hacer por cuidadosa cromatografía en columna ó mejor por cpf. preparativa (hexano 9 : acetato de etilo 1, 2 eluciones). A partir de 750 mg. de producto crudo se obtuvieron 370 mg. del cetal más polar y 178 mg. del menos polar. Sus datos espectroscópicos se muestran a continuación.

Cetal mas polar (XX1_a) :

IR. : 3030 (ν C-H insaturado); 1010-1220 (ν C-O del cetal); 970 (ν C-H HC=CH trans).

RMP. (CCL₄) : 0.97 y 1.22 (2s, ($\underline{\text{CH}}_2$)₂- $\overset{\text{b}}{\text{C}}$ -); 1.43 (s, $\underline{\text{CH}}_2$ - $\overset{\text{b}}{\text{C}}$ -O); 1.78 (dd, $J_{ax}=6$ y $J_{bx}=1.5$, $\underline{\text{CH}}_2$ -CH =CH -); 1.90 y 2.20 (2d, $J_{ab}=13$, $\text{>C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{a} \\ \text{b} \end{matrix}$); 3.23 (s, OCH_2); 5.37 (dc, $J_{ab}=16$ y $J_{bx}=1.5$, $\underline{\text{CH}}_2$ =CH - CH_2); 6.00 (dc, $J_{ab}=16$ y $J_{ax}=6$, $\text{CH} = \begin{matrix} \text{CH} \\ \text{b} \\ \text{a} \end{matrix}$ - CH_2).

EM. : 209 (M⁺, apenas detectable); 178 (10%, C₁₁H₁₆NO⁺); 114 (21%, C₇H₁₄O⁺); 113 (20%, C₇H₁₃O⁺); 99 (87%, C₆H₁₁O⁺); 55 (18%, C₄H₇⁺); 43 (100%, C₂H₃O⁺)

Cetal menos polar (XX1_b) :

IR. : 3030 (ν C-H insaturado); 1020-1220 (ν C=O del metal); 970 (δ C-H. HC=CH trans).

RMP. (CCl_4) : 1.07 y 1.16 (2s, $(\text{CH}_2)_2-\dot{\text{C}}-$); 1.5 (s, $\text{CH}_3-\text{O}-\dot{\text{C}}-$); 1.82 (dd, $J_{\text{ax}}=6$ y $J_{\text{bx}}=1.5$, $\frac{\text{CH}_2}{\text{x}}-\text{CH}=\text{CH}$); 1.95 y 2.18 (2d, $J_{\text{ab}}=13$, $-\text{C}-\frac{\text{H}}{\text{b}}$); 3.23 (s, OCH_2); 5.38 (dc, $J_{\text{ab}}=13$ y $J_{\text{bx}}=1.5$, $\frac{\text{CH}}{\text{b}}=\text{CH}-\text{CH}_2$); 6.03 (dc, $J_{\text{ab}}=13$ y $J_{\text{ax}}=6$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$).

EM. : 209 (M^+ , apenas detectable); 134 (10%, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}^{+\cdot}$); 114 (14%, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}^+$); 113 (22%, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}^+$); 99 (57%, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^+$); 69 (32%, $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$); 53 (20%, C_4H_5^+); 43 (100%, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).

2-Acetil-2-(1-propenil)-3,3,5-trimetil-5-hidroxi tetrahidrofurano (XX11)

En un matraz redondo de 25 ml. de capacidad se pusieron 3 ml. de éter recién destilado de hidruro doble de litio y aluminio y 5 ml. (10.5 mmol.) de una solución etérea 2.1 molar de metil litio. Se le agregaron poco a poco 270 mg. (1.3 mmol.) del nitrilo disuelto en éter seco y se calentó a reflujo por 1 h. protegiendo la mezcla de reacción de la humedad exterior. Al final de este tiempo, se le agregaron gota a gota 2 ml. de agua y después 5 ml. de ácido sulfúrico al 5%. Se evaporó el éter con un baño de agua tibia, se agregaron 15 ml. de tetrahidrofurano y 5 ml. de ácido acético y se calentó a reflujo por 14 hs. Se evaporó el disolvente orgánico, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la manera usual (acetato de etilo), dando 267.5 mg. (98%) del producto crudo. La purificación por cpf. preparativa (hexano 5 : acetato de etilo 1, 2 eluciones) en 3 placas de 20x20 cm., dieron 138 mg. (51%) del producto puro que por sus datos espectroscópicos parece ser una mezcla de 2 estereoisómeros.

IR. : 3425 (ν O-H); 1710 (ν C=O); 1675 (ν C=C); 1370 y 1380 (ν C-H gem dimetilo 1090-1150 (ν C-O-C); 975 (δ C-H, HC=CH trans).

RMP. : 1.02, 1.10, 1.20 y 1.23 (4s, $(\text{CH}_3)_2\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}$); 1.57 y 1.67 (2s, $\text{C}\overset{\text{O}}{\text{I}}_3\text{-C}\overset{\text{O}}{\text{I}}\text{-}$) 1.71 (d, $J_{\text{ax}}=6$, $\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{a}}{\text{C}}\text{H}\text{-}\overset{\text{b}}{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$); 1.90 y 1.96 (2s, $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}$); 2.17 y 2.23 (2s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 3.28 (s ancho; -O-H, desaparece con D_2O); 5.50-6.10 (grupo de se $\tilde{\text{n}}$ ales, $\text{CH}_3\text{-CH=CH-}$).

EM. : 194 (9%, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2^{+}$); 170 (71%, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2^{+}$); 169 (76%, $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2^{+}$); 151 (97%, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}^{+}$); 111 (66%, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}^{+}$); 109 (96%, $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}^{+}$); 99 (49%, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^{+}$); 85 (96%, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^{+}$); 83 (88%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^{+}$); 69 (100%, $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^{+}$); 67 (95%, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}^{+}$); 55 (93%, C_4H_7^{+}); 53 (60%, C_4H_5^{+}); 43 (98%, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^{+}$).

3,5,5-Trimetil-4-hidroxi-4-(1-propenil)-2-ciclohex-2-en-1-ona (XX111_a)

y

3,5,5-Trimetil-6-hidroxi-6-(1-propenil)-2-ciclohex-2-en-1-ona (XX111_b)

Estos compuestos se han obtenido usando tres bases diferentes, a continuación se dan las técnicas experimentales de ellos :

a) Hidróxido de potasio metanólico :

En un matraz redondo de 25 ml. con tubo protector de la humedad se pusieron 80 mg. (0.38 mmol.) de XX11, 15 ml. de metanol seco y una lenteja de hidróxido de potasio pulverizada. Se calentó a reflujo por 2 hs. tiempo durante el cual la cpf. (hexano 5 : acetato de etilo 1, 2 eluciones revelador B, azul) mostró que ya no existía la materia prima. Después de evaporar el metanol, el residuo se trabajó de la manera usual (acetato de etilo), dando 72.5 mg. (99.5%) del producto crudo. La separación de los

dos isómeros se hizo por cpf. preparativa (hexano 5 : acetato de etilo 1, 2 eluciones) en una placa de 20×20 cm., obteniéndose 15 mg. (21%) de XX111_a y 30 mg. (41%) de XX111_b.

b) Metóxido de litio :

Se preparó una solución de metóxido de litio en metanol bajo atmósfera de nitrógeno, agregando en pequeñas porciones 12 mg. (1.73 átomo mmol.) de litio a 5 ml. de metanol seco. Se agregó entonces una solución de 70 mg. (0.33 mmol.) de la cetona XX11 en 3 ml. de metanol seco y se dejó a temperatura ambiente por 5 hs. controlando el progreso de la reacción por cpf. Al final de este tiempo, se aciduló hasta PH 5-6 con ácido acético, se evaporó todo el metanol y el residuo se diluyó con agua. Se trabajó de la manera usual (acetato de etilo), dando 63 mg. (98.4%) del producto crudo que se separó por cpf. preparativa empleando las mismas condiciones que antes, para dar 18 mg. (28%) de XX111_a y 19 mg. (28%) de XX111_b.

c) Metóxido de magnesio :

Se preparó una solución de metóxido de magnesio en metanol bajo atmósfera de nitrógeno, agregando en pequeñas porciones 170 mg. (7.08 átomo mmol.) de magnesio a 15 ml. de metanol seco. Se agregó entonces una solución de 300 mg. (1.42 mmol.) de la cetona XX11 en 9 ml. de metanol seco y se dejó a temperatura ambiente por 5 hs. Al final de este tiempo, se trabajó de la misma manera descrita en b), dando 126.5 mg. (46%) de XX111_a y 60 mg. (22%) de XX111_b.

Isómero más polar (XX111_a) :

UV. : 236 (ε 9767).

IR. : 3300-3550 (ancho, ν O-H); 3030 (ν C-H, insaturado); 1675 (ν C=O, α,β insaturado); 1640 (ν C=C); 975 (δ C-H, HC=CH trans).

RMP. : 1.03 y 1.07 (2s, (CH₃)₂-C-); 1.77 (d ancho, J=6, CH₃-CH=CH); 1.93 (d, J=2, CH₃-C=CH); 2.27 y 2.33 (2d, J_{ab}=17, O=C-C_a^H-C_b^H); 3.00 (s ancho, O-H desaparece con D₂O); 5.63 (grupo de señales, CH=CH-CH₃); 5.87 (s ancho, -C=CH-C=O).

EM. : 194 (83%, M⁺); 179 (19%, C₁₁H₁₅O₂⁺); 166 (17%, C₁₁H₁₈O⁺); 152 (23%, C₁₀H₁₆O⁺); 151 (36%, C₁₀H₁₅O⁺); 138 (97%, C₈H₁₀O₂⁺); 137 (60%, C₈H₉O₂⁺); 110 (98%, C₇H₁₀O⁺); 109 (98%, C₇H₉O⁺); 95 (95%, C₆H₇O⁺); 69 (100%, C₅H₅O⁺); 68 (33%, C₄H₄O⁺); 67 (61%, C₄H₃O⁺); 56 (33%, C₄H₈⁺); 55 (81%, C₄H₇⁺); 43 (96%, C₂H₃O⁺).

Isómero menos polar (XX111_b) :

UV. : 235 (ε 9200).

IR. : 3450 (agudo, ν O-H); 3030 (ν C-H insaturado); 1675 (C=O α,β insaturado); 1640 (ν C=CO); 975 (δ C-H, HC=CH trans).

RMP. : 0.96 y 1.06. (2s, (CH₃)₂-C-); 1.67 (d ancho, J=6, CH₃-CH=CH); 1.93 (d, J=2, CH₃-C=CH); 2.13 y 2.37 (2d, J_{ab}=17, O=C-C_a^H-C_b^H); 3.60 (s ancho, O-H desaparece con D₂O); 5.60 (grupo de señales, CH=CH-CH₃); 5.90 (s ancho, -C=CH-C=O).

EM. : 194 (95%, M⁺); 151 (30%, C₁₀H₁₅O⁺); 125 (94%, C₇H₉O₂⁺); 113 (90%, C₇H₁₃O⁺); 112 (100%, C₇H₁₂O⁺); 111 (34%, C₇H₁₁O⁺); 97 (84%, C₆H₉O⁺); 83 (37%, C₅H₇O⁺); 82 (30%, C₅H₆O⁺); 69 (76%, C₄H₅O⁺); 55 (55%, C₄H₇⁺); 53 (51%, C₄H₅⁺); 43 (73%, C₂H₃O⁺).

2-Ciano-2-(1-propen-3-yl)-3,3,5-trimetil-5-metoxi tetrahidrofurano

(XXV1)

A una solución de 280 mg. (1.34 mmol.) de $XX1_a$ en 30 ml. de dioxano RA. se le agregaron 520 mg. (4.7 mmol.) de dióxido de selenio, se protegió la mezcla de reacción de la humedad exterior con un tubo desecador y se calentó a reflujo por 16 hs. Al final de este tiempo el color de la suspensión había cambiado de blanco rosado (dióxido de selenio) a negro (selenio). La cpf. (hexano 9 : acetato de etilo 1, 3 eluciones, revelador C, color anaranjado) mostró la presencia de un producto más polar que la materia prima ($XX1_a$), que tiene absorción en el UV. Se filtró la suspensión a través de celita y se evaporó el dioxano. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo y se trabajó de la forma usual (acetato de etilo), dando 299 mg. (100%) del producto crudo que se purificó por cpf. preparativa en 3 placas de 20x20 cm. (hexano 9 : acetato de etilo 1, 3 eluciones). Se obtuvieron 114 mg. (38%) del aldehído XXV1 75 mg. (27%) de la materia prima recuperada ($XX1_a$) y una mezcla de productos polares no identificados ($\approx 25\%$).

UV. : 214 (ϵ 6255).

IR. : 2730 y 2825 (ν C-H, -CH=O); 2230 (ν C \equiv N); 1705 (ν C=O, aldehído α,β insaturado); 1650 (ν C=C); 1015-1220 (ν C-O del cetal).

RMP. : 1.05 y 1.40 (2s, $(\text{CH}_3)_2-\overset{|}{\text{C}}-$); 1.53 (s, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{OCH}_3$); 2.02 y 2.35 (2d, $J=17$, $\overset{|}{\text{H}}_a-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{H}}_b$); 3.34 (s, CH_3-O); 6.41 (dd, $J_{mn}=16$ y $J_{an}=6$, $-\text{CH}_m=\overset{|}{\text{C}}_n-\text{CH}_a=0$); 6.71 (dd, $J_{mn}=16$ y $J_{am}=1$, $-\text{CH}_m=\text{CH}_n-\text{CH}_a=0$); 9.65 (dd, $J_{an}=6$ y $J_{am}=1$, $-\text{CH}_m=\text{CH}_n-\text{CH}_a=0$).

EM. : 223 (M^+ , apenas detectable); 208 (13%, $C_{11}H_{14}O_3N^+$); 193 (19%,

$C_{11}H_{15}O_2N^+$; 192 (100%, $C_{11}H_{14}O_2N^+$); 134 (85%, $C_8H_8NO^+$); 120 (51%, $C_8H_8O^+$
 100 (56%, $C_6H_{12}O^+$); 99 (99%, $C_6H_{11}O^+$); 69 (67%, $C_4H_5O^+$); 55 (43%, $C_4H_7^+$)
 43 (99%, $C_2H_3O^+$).

2-Acetil-2-(3-hidroxi-1-butenil)-3,3,5-trimetil-5-hidroxi
tetrahidrofurano (XXV11)

Se utilizó una técnica similar a la descrita para el caso de la preparación de XX11, con la diferencia que se usó el doble de la cantidad antes usada de metil litio. Así, a partir de 365 mg. (1.63 mmol.) del aldehído insaturado XXV1 y 11 ml. de la solución etérea 2.1 molar de metil litio (23.1 mmol.), se obtuvo después de la hidrólisis ácida (14 ml. de tetrahidrofurano, 4 ml. de agua y 10 ml. de ácido acético, temperatura de reflujo) 352 mg. de producto crudo (89%). Esta substancia se purificó por cpf. preparativa (hexano 2 : acetato de etilo 1, 2 eluciones) con un 50% de recuperación. El producto así purificado es un sólido blanco pf. 92° que con el revelador B pasa de color amarillo a azul marino. Los datos espectroscópicos se obtuvieron sobre la mezcla de estereoisómeros.

IR. : 3150-3450 (ν O-H); 1715 (ν C=O saturado); 1370 y 1380 (δ C-H gemdimetilo 975 (δ C-H, HC=CH trans).

RMP. : 1.00, 1.10, 1.20 y 1.30 (4s, algunos anchos, $(CH_3)_2-\overset{|}{C}-$ y $CH_3-\overset{OH}{\underset{|}{C}}-CH=C$
 1.60 y 1.63 (2s, $CH_2-\overset{|}{\underset{O}{C}}-OH$); 1.9 y 2.00 (2s, $CH_2-\overset{|}{C}-$); 2.13 y 2.23 (2s, $CH_3-C=O$); 3.23 (s ancho, 20-H, desaparece con D_2O); 4.05-4.50 (m, $HO-\overset{|}{CH}-CH=C$
 5.87-6.15 (grupo de señales, $-CH-\overset{|}{CH}=\overset{|}{CH}-$).

EM. : 224 (apenas detectable, $C_{13}H_{20}O_3^+$); 197 (100%, $C_{11}H_{17}O_3^+$); 179 (99%, $C_{11}H_{15}O_2^+$); 123 (49%, $C_8H_{11}O^+$); 122 (76%, $C_8H_{10}O^+$); 121 (95%, $C_8H_9O^+$);
 119 (69%, $C_8H_7O^+$); 97 (63%, $C_6H_9O^+$); 95 (31%, $C_6H_7O^+$); 93 (49%, $C_6H_5O^+$);

83 (60%, $C_5H_7O^+$); 69 (30%, $C_4H_5O^+$); 55 (21%, $C_4H_7^+$); 43 (29%, $C_2H_3^+$).

3,5,5-Trimetil-4-hidroxi-4-(3-hidroxi-1-butenil)-ciclohex-
2-en-1-ona (vomifoliol) (11_a) y

3,5,5-Trimetil-6-hidroxi-6-(3-hidroxi-1-butenil)-ciclohex-
2-en-1-ona (11_b)

También en esta reacción se han usado las tres bases que se usaron para el caso del compuesto modelo. Las técnicas experimentales son similares a esos casos por lo que solo se indicarán de una forma condensada.

a) Hidróxido de potasio en metanol :

Se partió de 220 mg. (0.91 mmol.) de XXV11, 35 ml. de metanol seco y una lenteja de hidróxido de potasio en polvo. Por una técnica similar a la indicada en la página 73, se obtuvieron 188 mg. (92%) de producto crudo. La separación y purificación de los isómeros se hizo por cpf. preparativa (hexano 1 : acetato de etilo 5, 2 eluciones) obteniéndose 35 mg. (17%) de vomifoliol (11_a) y 124 mg. (61%) de 11_b.

b) Metóxido de litio :

Se partió de 200 mg. (0.83 mmol.) de XXV11 y de metóxido de litio preparado de 28 mg. (4 átom mmol.) de litio y 15 ml. de metanol seco. El aislamiento de 11 por la técnica de la página 74 dió 167 mg. (90%) de producto crudo que se separó en sus componentes por la misma técnica arriba indicada. Se obtuvo 56 mg. (30%) tanto de vomifoliol (11_a) como de su isómero (11_b).

c) Metóxido de magnesio :

Se preparó una solución de metóxido magnesio a partir de 230 mg. (9.6 átomo mmol.) de magnesio y 20 ml. de metanol seco. Se agregó 300 mg. de XXV11 (1.24 mmol.) en 9 ml. de metanol seco y se siguió la técnica de la página 74. Se obtuvieron 170 mg. (90%) de producto crudo del cual se aisló 54 mg. de vomifoliol (11_a).

Las características espectroscópicas del vomifoliol (11_a) y su isómero (11_b) se muestran a continuación. El vomifoliol así obtenido resultó idéntico al preparado por síntesis parcial. (figs. 1-4).

Vomifoliol totalmente sintético (11_a) :

UV. : 236 (ε 9643).

IR. : 3250-3500 (νO-H); 3020 (νC-H no saturado); 1660 (νC=O α,β insaturado); 975 (δC-H, HC=CH trans).

RMP. : 1.00 y 1.07 (2s, (CH₃)₂-C-); 1.28 (d, J=6, CH₃-CH-CH=CH-); 1.90 (s, CH₃-C=CH-); 2.13 y 2.47 (2d, J_{ab}=17, O=C-Cⁱ_a-^bH); 3.05 (s ancho, 2 O-H, desaparecen con D₂O); 4.40 (m, HO-CH-CH=CH-); 5.85 (grupo de señales, 3H vinílico).

EM. : 224 (13%, M⁺); 206 (34%, C₁₃H₁₈O₂⁺); 168 (61%, C₉H₁₂O₃⁺); 150 (31%, C₉H₁₀O₂⁺); 135 (28%, C₈H₇O₂⁺); 125 (66%, C₇H₉O₂⁺); 124 (100%, C₇H₉O₂⁺); 111 (49%, C₆H₇O₂⁺); 83 (30%, C₅H₇O⁺); 82 (20%, C₅H₆O⁺); 69 (41%, C₄H₅O⁺); 55 (55%, C₄H₇⁺); 45 (53%, C₂H₅O⁺); 43 (100%, C₂H₃O⁺); 41 (73%, C₂HO⁺).

Isómero de vomifoliol (11_b) :

UV. : 235 (ε 9215).

IR. : 3250-3500 (νO-H); 1660 (νC=O α,β insaturado); 975 (δC-H, CH=CH trans).

RMP. : 0.95 y 1.03 (2s, (CH₃)₂-C-); 1.27 (d, J=6, CH₃-CH-CH=CH-); 2.00 (s,

$\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-$); 2.07 y 2.60 (2d, $J_{ab}=17$, $-\text{HC}=\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$); 3.00-3.90 (muy ancho, 2 O-H, desaparecen con D_2O); 4.30 (m, $\text{HO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$); 5.88 (grupo de señales 3H vinílico).

EM. : 224 (M^+ , apenas detectable); 206 (8%, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2^+$); 143 (37%, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^+$); 142 (100%, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2^+$); 125 (28%, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}^+$); 124 (31%, $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}^+$); 109 (97%, $\text{C}_8\text{H}_{13}^+$); 99 (56%, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^+$); 85 (47%, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$); 84 (89%, $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+$); 83 (38%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$); 82 (28%, $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}^+$); 71 (85%, $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$); 55 (27%, C_4H_7^+); 43 (59%, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).

1-Hidroxi-4-ceto- α -ionona (dehidro vomifoliol) a partir de vomifoliol totalmente sintético (1V_a)

En un matraz redondo de 25 ml. se disolvieron 36 mg. (0.161 mmol. del vomifoliol en 7 ml. de cloroformo seco y se le agregaron 140 mg. (1.61 mmol.) de dióxido de manganeso activo. Se dejó agitando a temperatura ambiente controlando el progreso de la reacción por cpf. (hexano 1 : acetato de etilo 2, 2 eluciones). Como después de 2 días, todavía quedaba materia prima se le agregaron otros 140 mg. (1.61 mmol.) de dióxido de manganeso y se continuó agitando otros 2 días más hasta completar la reacción. Se filtró la suspensión negra a través de celita y se evaporó el cloroformo para dar 35 mg. (100%) de un sólido cristalino pf. 110° (lit. $112-113^\circ$ ^{6a}; $109-112^\circ$ ^{6b}) identificado como 1-hidroxi-4-ceto- α -ionona (dehidro vomifoliol) por comparación directa con una muestra auténtica preparada por el método de Roberts (ref. 6a). (fig. 5-8).

UV. : 238 (ϵ 16000); (lit. 237 (ϵ 13500) ^{6b}).

IR. : 3450 (agudo, ν O-H); 3250 (ν C-H insaturado); 1650 (ν C=O α, β insaturado

1625 ($\nu_{C=O}$); 980 (δ_{C-H} , HC=CH trans).

RMP. : 1.03 y 1.10 (2s, $(\underline{CH_2})_2-C-$); 1.90 (s, $\underline{CH_2}-C=CH$); 2.30 (s, $\underline{CH_3}-C=O$); 2.43 (s ancho, $\underline{CH_2}-C=O$); 2.70 (s, $O-\underline{H}$, desaparece con D_2O); 5.93 (s ancho, $CH=C-\underline{CH_3}$); 6.43 (d, $J=16$, $-CH=C\underline{H}-C=O$); 6.87 (d, $J=16$, $-\underline{CH}=\underline{CH}-C=O$).

EM. : 222 (M^+ , apenas detectable); 204 (apenas detectable, $C_{13}H_{16}O_2^+$); 166 (54%, $C_9H_9O_3^+$); 125 (24%, $C_7H_9O_2^+$); 124 (99%, $C_7H_8O_2^+$); 55 (24%, $C_4H_7^+$); 43 (100%, $C_2H_3O^+$).

1-Hidroxí-4-ceto- α -ionona (dehidro vomifoliol) por síntesis parcial
a partir de α -ionona (1V_b)

Se siguió la técnica de Roberts et. al.^{6a}. El reactivo de cromato de ter-butilo se preparó a 0° (baño de hielo) agregando en pequeñas porciones 15 g. (150 mmol.) de trióxido de cromo a 40 ml. de ter-butanol. A la solución resultante se le agregaron 14 ml. de anhídrido acético y se guardó en el refrigerador para usar al día siguiente.

A una solución de 5 g. (26 mmol.) de α -ionona en 20 ml. de ter-butanol se le agregó lentamente la solución de cromato de ter-butilo y se calentó a reflujo durante 5 hs. Al final de este tiempo se dejó enfriar y se le agregaron 100 ml. de agua, 30 ml. de metanol y 20 g. de ácido oxálico. Se trabajó de la forma usual (acetato de etilo), para dar 2.60 g. del producto crudo (un semisólido de color verde). Por cristalización de éter-hexano, se obtuvo el producto puro pf. 110°, que resultó ser idéntico al proveniente de la ruta totalmente sintética. (fig. 5-8).

Vomifoliol por reducción quimoespecífica de dehidro vomifoliol obtenido de la síntesis parcial (11_a)

Se siguió una técnica sugerida por el prof. Nakanishi²⁵. A una solución de 28.8 mg. (0.76 mmol.) de borohidruro de sodio en 6 ml. de etanol seco, se le agregó 120 mg. (0.54 mmol.) de dehidro vomifoliol (1V_b) proveniente de la síntesis parcial de Roberts y colaboradores^{6a}. Se enfrió a 0° con un baño de hielo y se agitó durante 1.5 hs., controlando la reacción por cpf. (hexano 1 : acetato de etilo 5, 2 eluciones, revelador B amarillo → azul). Se le agregó ácido acético y agua y se trabajó de la forma usual (éter) para dar 120 mg. (100%) de vomifoliol idéntico al preparado por síntesis total. (fig. 1-4).

B) α -BISABOLOLONA Y α -TURMERONA :

1-Acetil-4-metil-3-ciclohexeno (XXV111)

Se siguió la técnica de Lutz y Bailey³²; 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 hs. 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-3-ciclohexeno (XXV111) p.eb. 80-82°/8 mm.; lit. p.eb. 90-94°/8 mm.

IR. : 3030 (ν C-H insaturado); 1720 (ν C=O saturado).

RMN. (CCl₄) : 1.62 (s ancho, $\frac{\text{CH}_3}{1}$ -C=CH); 2.08 (s, $\frac{\text{CH}_3}{3}$ -C=O); 5.31 (m, -C=CH).

α -Bisabololona (V)

En un matraz de 100 ml. de tres bocas equipado con agitador magnético, tobo de entrada para nitrógeno, tubo protector de la humedad y una goma para inyectar, se pusieron aproximadamente 2 ml. de tetrahidrofurano recién destilado de hidruro doble de litio y aluminio. Se enfrió en hielo seco y bajo atmósfera de nitrógeno se inyectaron primero 2 ml. (4.69 mmol.) de solución hexánica al 15% de n-butil litio y después 475.3 mg. (4.75 mmol) de diisopropil amina en 1 ml. de tetrahidrofurano seco. Se agitó por 10 min se enfrió a -78° con el baño de hielo seco-acetona y cuando precipitó el diisopropil amiduro de litio, se inyectaron poco a poco 356 mg. (3.63 mmol.) de óxido de mesitilo neto. Después de 10 min. a -78° , se inyectaron 500 mg. (3.62 mmol.) de 1-acetil-4-metil-3-ciclohexeno neto y se dejó por 15 min. a -78° . Se retiró el matraz del baño de hielo seco y se le agregó, todo de una vez, una mezcla de 565 mg. de ácido acético, 3 ml. de éter y 3 ml. de agua. Se evaporó el material orgánico volátil sin dejar que la temperatura subiera de 25° y se trabajó de la manera usual (éter), dando 505 mg. (59%) de un aceite claro identificado como la α -bisabololona por comparación de sus datos espectroscópicos con los de una muestra preparada según la referencia 8.

UV. (etanol) : 242 (ξ 10148).

IR. : 3450 (ν O-H); 3250 (ν C-H insaturado); 1690 (ν C=O α,β insaturado); 1625 (ν C=C).

RMP. : 1.18 (s, $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{O}$); 1.67 (s ancho, $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\overset{\text{I}}{\text{CH}}$); 1.93 (s, $(\text{CH}_3)_2-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ trans); 2.18 (s, $(\text{CH}_3)_2-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, cis); 2.57 (s, $\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{O}$); 4.23 (s ancho, O-H, desaparece con D_2O); 5.37 (s ancho, $\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\overset{\text{I}}{\text{CH}}$); 6.07 (s ancho, $=\overset{\text{I}}{\text{CH}}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{O}$)

EM. : 141 (5%, $C_8H_{13}O_2^+$); 139 (11%, $C_9H_{15}O^+$); 138 (100%, $C_9H_{14}O^+$); 123 (54%, $C_8H_{11}O^+$); 98 (35%, $C_6H_{10}O^+$); 95 (59%, $C_7H_{11}^+$); 83 (37%, $C_5H_7O^+$); 67 (8%, $C_5H_7^+$); 55 (8%, $C_4H_7^+$).

Alcohol 1-p-tolil etílico (XXX1)

3 g. (22.4 mmol.) de p-tolil metil cetona se disolvieron en 25 ml de isopropanol, se le agregó 1.00 g. (26.4 mmol.) de borohidruro de sodio y se calentó suavemente a aproximadamente 50° durante 1 h. La reacción se fue controlando por cpf. (hexano 11 : acetato de etilo 1), a intervalos apropiados. Se enfrió en un baño de hielo y se le agregó en pequeñas porciones acetona húmeda (! precaucion!) luego se diluyó con agua y se evaporó el disolvente orgánico. Se agregó 3 ml. de ácido acético glacial y se trabajó de la manera usual (éter). Se obtuvo 3.1 g. de producto crudo que se empleó directamente para el siguiente paso.

IR. : 3350 (ν O-H); 1510 (ν C=C aromático); 820 (\int C-H aromático p-sustituído)
RMP. (CCl_4) : 1.27 (d, J=7, $\underline{CH}_3-\underline{CH}-OH$); 2.27 (s, \underline{CH}_3-Ar); 3.55 (s ancho, O- \underline{H} , desaparece con D_2O); 4.55 (c, J=7, $\underline{CH}_3-\underline{CH}-OH$); 7.00 (s, 4H aromáticos)

1-Bromo-1-p-tolil etano (XXX11)

A 1.60 g. (11.8 mmol.) del alcohol XXX1, se le agregaron 5 ml. de ácido bromhídrico al 48 % y la mezcla se agitó vigorosamente por 5 min., se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual (cloruro de metileno). Se obtuvo 2.10 g. de producto crudo (90%) que por su fácil descomposición se usó directamente para siguiente paso.

IR. : 3020 y 3040 (ν C-H insaturado); 1525 (ν C=C aromático); 820 (δ C-H aromático p-sustituído); 590 (ν C-Br).

RMP. (CCl_4) : 1.93 (d, J=7, $\text{CH}_3\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-}$); 2.27 (s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 5.03 (c, J=7, $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{Ar}$); 7.10 (sistema A_2B_2 , 4H, aromáticos).

Eter 1-p-tolil etílico (XXX111)

Durante un intento de purificación de XXX11 por destilación a presión reducida, se obtuvo una pequeña fracción p.eb. $\approx 100^\circ/0.1$ mm. que se identificó como el éter simétrico XXX111 por sus datos espectroscópicos.

IR. : 3020 y 3050 (ν C-H insaturado); 1525 (ν C=C aromático); 1090 (fuerte, ν C-O de eter); 820 (δ C-H aromático p-sustituído).

RMP. (CCl_4) : 1.28 y 1.38 (2d, J=6, 2 $\text{CH}_3\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-O}$); 2.27 y 2.30 (2s, 2 $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 4.08 y 4.38 (2c, J=6, 2 $\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{Ar}$); 7.00 y 7.03 (2s, 8H, aromáticos).

Intentos de alquilación del 1-bromo-1-p-tolil etano con el enolato cinético del óxido de mesitilo

El enolato cinético del óxido de mesitilo se preparó siguiendo una técnica idéntica a la descrita en la página 83 con 1.15 g. (11.3 mmol.) de diisopropil amina, 5 ml. (11.7 mmol.) de una solución al 15% de n-butil litio en hexano y 1.03 g. (10.5 mmol.) de óxido de mesitilo. A la solución anterior enfriada a -78° , se le agregó 2.04 g. (10.3 mmol.) del derivado bromado XXX11 en 2 ml. de tetrahidrofurano seco y se dejó llevar lentamente a temperatura ambiente mientras se evaporaba el baño enfriador. Después de 1 h. a esta temperatura (tiempo total 3 hs.) se agregó agua y se trabajó de la forma usual (éter) para dar 1.9 g. de un aceite amarillo pálido que en

contacto con la luz se oscurece rápidamente. La cpf. (hexano 11 : acetato de etilo 1, 2 eluciones) mostró la ausencia de ar-turmerona en la mezcla.

Se repitió la reacción anterior, ahora en presencia de hexametil fósforamida, pero el resultado fué similar al anterior.

1-(p-tolil)-1-hidroxi-5-metil hex-4-en-3-ona (XXXIV)

Se siguió una técnica idéntica a la usada para el caso de la síntesis de la α -bisabololona (pag. 83), con las siguientes cantidades. El diisopropil amiduro de litio se preparó con 12.2 ml. (28.6 mmol.) de solución al 15% de n-butil litio en hexano y 2.87 g. (28.4 mmol.) de diisopropil amina. La β -hidroxi cetona XXXIV se formó entonces agregando primero a la suspensión anterior 2.14 g. (21.9 mmol.) de óxido de mesitilo y después 2.62 g (21.9 mmol.) de p-tolualdehido. Después de detener la reacción agregando en una porción una mezcla de 3.49 g. de ácido acético, 10 ml. de éter y 10 ml. de agua y trabajar de la forma usual (éter) se obtuvo 4.29 g. (90%) de producto crudo como un aceite amarillo viscoso. Para los propósitos de identificación, 200 mg. de él se purificaron por cpf. preparativa usando 2 placas de 20x20 cm. (hexano 9 : acetato de etilo 1, 2 eluciones) para dar 175 mg. de XXXIV puro.

UV. : 219 (ϵ 10847); 239 (ϵ 11166).

IR. : 3400 (ν O-H); 3010 (ν C-H insaturado y aromático); 1680 (ν C=O α,β insaturado); 1625 (ν C=C); 820 (δ C-H aromático p-sustituído).

RMP. (CCl_4) : 1.83 (s, $\text{CH}_3-\underset{|}{\text{C}}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, trans); 2.10 (s, $\text{CH}_3-\underset{|}{\text{C}}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, cis)
2.30 (s, CH_3-Ar); 2.62 (d, J=6, $\text{O}=\text{C}-\underset{|}{\text{CH}}_2-\underset{|}{\text{CH}}-$); 3.63 (s ancho, O-H, desaparece con D_2O); 4.90 (t, J=6, $\text{Ar}-\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{H}}-\text{CH}_2-$); 5.87 (m, $(\text{CH}_3)_2-\text{C}=\underset{|}{\text{CH}}-$); 7.03 (s

ligeramente dividido, 4H, aromático).

EM. : 200 (apenas detectable, $C_{14}H_{16}O^{+}$); 120 (47%, $C_8H_8O^{+}$); 119 (61%, $C_8H_7O^{+}$); 98 (25%, $C_6H_{10}O^{+}$); 91 (73%, $C_7H_7^{+}$); 83 (60%, $C_5H_7O^{+}$); 65 (33%, $C_5H_5^{+}$); 55 (73%, $C_4H_7^{+}$); 43 (100%, $C_2H_3^{+}$).

1-(p-Tolil)-5-metil-1,4-hexadien-3-ona (XXXV)

500 mg. (2.29 mmol.) de XXXIV crudo en 15 ml. de ácido acético acuoso al 90% se calentaron a 80-90° (temperatura del baño) durante 7 hs. La reacción se controló por cpf. (hexano 9 : acetato de etilo 1, 2 eluciones) a intervalos apropiadas. Se evaporó el ácido acético, el residuo se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (éter). El producto crudo pesó 460 mg. y se purificó por cpf. preparativa en una placa de 100×20 cm. (hexano 9 : acetato de etilo 1, 2 eluciones). Se aislaron 175 mg. (49%) de un sólido amarillo pf. 70°. (El rendimiento se calculó en base a la materia prima pura).

UV. : 204 (ε 10755); 232 (ε 7358); 314 (ε 19434).

IR. : 1640 (νC=O); 1600 (νC=C); 810 (δC-H, aromático p-sustituído).

RMP. (CCl_4) : 1.92 y 2.20 (2s, $(\underline{CH_2})_2-C=CH-$, trans y cis respectivamente); 2.32 (s, $\underline{CH_3}-Ar$); 6.27 (m, $\underline{HC}=C-(CH_2)_2$); 6.67 (d, J=16, $CH=C\underline{H}-C=O$); 7.50 (d J=16, $\underline{CH}=CH-\overset{1}{C}=O$); 7.23 (sistema A_2B_2 , 4H, aromáticos).

EM. : 200 (M^+ , 50%); 185 (20%, $C_{13}H_{13}O^{+}$); 164 (86%, $C_9H_8O_3^{+}$); 145 (30%, $C_{10}H_9O^{+}$); 122 (100%, $C_8H_{10}O^{+}$); 115 (11%, $C_9H_7^{+}$); 107 (49%, $C_8H_{11}^{+}$); 106 (20%, $C_8H_{10}^{+}$); 105 (99%, $C_8H_9^{+}$); 103 (29%, $C_8H_7^{+}$); 91 (35%, $C_7H_7^{+}$); 83 (29%, $C_5H_7O^{+}$); 78 (22%, $C_6H_6^{+}$); 77 (29%, $C_6H_5^{+}$); 65 (18%, $C_5H_5^{+}$); 55 (13%, $C_4H_7^{+}$); 43 (77%, $C_2H_3^{+}$).

ar-Turmerona (V1)

En un matraz de 100 ml. de 3 bocas equipado con agitador magnético, tubo de entrada para nitrógeno, tubo protector de la humedad y una goma para inyectar, se suspendieron 248 mg. (1.3 mmol.) de yoduro cuproso en 2 ml. de éter seco (recién destilado de hidruro doble de litio y aluminio). Se enfrió a 0° (baño de hielo) y se le agregaron 1.2 ml. (2.52 mmol.) de una solución 2.1 molar de metil litio en éter. El yoduro cuproso se disuelve quedando una solución amarilla clara del dimetil cuprato de litio. Se le agregó entonces una solución etérea (1 ml.) de 100 mg. (0.025 mmol.) de la dienona cruzada XXXV formándose inmediatamente un precipitado amarillo del polímero de metil cobre (1) y haciéndose la solución roja. Después de 10 min. A esta temperatura de 0°, se agregó exceso de una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio, se filtró a través de algodón y se trabajó de la forma usual (éter). Se obtuvieron 99 mg. (92%) de producto crudo como un aceite claro cuyos datos espectroscópicos estuvieron de acuerdo con su asignación como ar-turmeron por comparación con los datos de una muestra sintética preparada según la referencia 8. A fin de quitarle una impureza desconocida detectada en el espectro de RMP., se purificó por cpf. preparativa usando una placa de 20x20 cm. (hexano 10 : acetato de etilo 1, 3 eluciones). Se recuperaron 88 mg. (82%) de ar-turmerona.

IR. : 3030 (ν C-H insaturado y aromático); 1695 (ν C=O α,β insaturado); 1630 (ν C=C); 1530 (ν C=C aromático); 820 (γ C-H aromático p-sustituído).

RMP. (CCl₄) : 1.20 (d, J=7, CH₃-CH-); 1.80 y 2.07 (2s, (CH₃)₂-C=CH-, trans y cis respectivamente); 2.25 (s, CH₃-Ar); 2.51 (señal compleja, -CH₂-C=O); 3.21 (sx, J=7, CH₃-CH-CH₂-); 5.87 (s ancho, -HC=C-(CH₃)₂); 6.95 (s, 4H, aromáticos).

EM. : 216 (M^+); 201 (6%, $C_{14}H_{17}O^+$); 132 (12%, $C_{10}H_{12}^+$); 119 (57%, $C_9H_{11}^+$);
91 (10%, $C_7H_7^+$); 83 (100%, $C_5H_7O^+$); 77 (7%, C_6H_5); 55 (28%, $C_4H_7^+$).

CONCLUSIONES.

1. Se describe la primera síntesis total del terpenoide vomifoliol, así como nuevas síntesis totales muy cortas de los terpenos α -bisabololona y ar-turmerona.
2. Para la síntesis del vomifoliol, la proporción de productos durante la ciclización de XXV11 fué dependiente de la base usada, obteniéndose la mayor proporción del producto deseado con bases cuyo catión tenga alta capacidad coordinante.
3. Esa interesante observación se trata de racionalizar con algunas proposiciones teóricas.
4. La potencialidad sintética de las cianhidrinas protegidas en la preparación de productos naturales, queda puesta de manifiesto una vez más.
5. Las síntesis de la α -bisabololona y la ar-turmerona son los primeros ejemplos en los que se usa el enolato cinético del óxido de mesitilo para la preparación de productos naturales.
6. Se discuten las estructuras de los intermediarios así como de algunos compuestos modelos en función de sus características espectroscópicas.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ver por ejemplo :

- A. A. Newman (editor), "Chemistry of terpenes and terpenoids", página 92 Academic Press (1972).
- J. ApSimon (editor), "The total synthesis of natural products", Vol. 2, página 6, Wiley-Interscience (1973).
2. S. Yamada, M. Shibasaki y S. Terashima, Tetrahedron Letters, 377 (1973).
3. a). J-L. Pousset y J. Poissen, Tetrahedron Letters, 1173 (1969).
b). M. N. Galbreith y D. H. S. Horn, Chem. Comm., 113 (1972).
c). M. N. Galbreith y D. H. S. Horn, Chem. Comm., 576 (1972).
4. K. Mori, Tetrahedron Letters, 2635 (1973).
5. G. Weiss, M. Koreeda y K. Nakanishi, Chem. Comm., 565 (1973).
6. a). D. L. Roberts, R. A. Heckmann, B. P. Hege y S. A. Bellin, J. Org. Chem., 33, 3566 (1968).
b). J. A. Findlay y W. D. Mackay, Canadian J. Chem., 49, 2369 (1971).
7. E. J. Corey, Pure and Appl. Chem., 14, 19 (1967).
8. F. L. Malanco C. "Síntesis totales de ar-turmerona, α -bisabololona y α -trans atlantona", Tesis doctoral (1975).
9. L. A. Maldonado G., Rev. Soc. Quím. Mex., XX, 200 (1972).
G. Stork y L. A. Maldonado G., J. Am. Chem. Soc., 96, 5272 (1974).
10. A. Hassner, J. Org. Chem., 33, 2684 (1968).
11. a). Alquilación de sales de iminio con compuestos carbonílicos.
G. Wittig, Record of Chem. Progress, 28, 45 (1967).
b). Con haluros de alquilo.
G. Stork y S. R. Dowd, J. Am. Chem. Soc., 85, 2178 (1963).
G. Stork y J. Benaim, J. Am. Chem. Soc., 93, 5938 (1971).

12. E. J. Corey, Quart. Rev., 25, 455 (1971).
13. R. E. Kitson y H. E. Friffith, Anal. Chem., 24, 334 (1952).
14. A. M. Casares C., "Una síntesis total de la β -cuparenona" Tesis de maestría (1974).
15. W. F. Gannon y H. O. House, Org. Synth., 40, 14 (1960).
16. H. Conroy, J. Am. Chem. Soc., 74, 3046 (1952).
G. Stork y F. H. Clarke, J. Am. Chem. Soc., 77, 1072 (1955).
G. Stork y F. H. Clarke, J. Am. Chem. Soc., 83, 3114 (1961).
17. J. P. Schaefer y J. J. Bloomfield, Org. Reactions, 15, 1-203 (1967).
18. R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 63, 1123 (1941).
R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 64, 72, 76 (1942).
19. E. L. Eliel, "Stereochemistry of carbon compounds" página 131, McGraw-Hill Book Co., Inc. (1962).
20. a). U. T. Bhalerao y H. Rapport, J. Am. Chem. Soc., 93, 4835 (1971).
E. N. Trachtenberg en R. L. Augustine (editor), "Oxidacion", Marcel Dekker, N. Y. (1969), página 119.
N. Rabjohn, Org. Reactions, 5, 331 (1955).
21. W. G. Dauben y A. C. Ashcraft, J. Am. Chem. Soc., 85, 3673 (1963).
L. F. Fieser y M. Fieser, "Steroids", página 202-225, Reinhold, N. Y. (1959).
L. F. Fieser, Org. Syn., Coll. Vol. 4, 189, 195 (1963).
R. Rieveschl Jr. y F. E. Ray, ibid., 3, 420 (1955).
22. W. G. Dauben, M. Lorber y D. S. Fullerton, J. Org. Chem., 34, 3587 (1969)
23. R. V. Oppenauer y H. Oberrauch, Anales. Asoc. Quim. Argentina, 37, 246 (1949). (CA. 44, 3871 (1950)).

24. N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand y W. M. Wearer, J. Am. Chem. Soc., **79**, 6562 (1957).
25. Comunicación personal del prof. K. Nakanishi.
26. H. O. House, "Modern synthetic reacciones" página 492, W. A. Benjamin Inc. (1972).
27. R. A. Lee, Cheryl McAndrews, K. M. Patel y W. Reusch, Tetrahedron Letters, 965 (1973).
28. Ref. 26, página 546 y siguientes.
29. M. Matsui, T. Yoshida y K. Mori, Agr. Biol. Chem., **28**, 95 (1964).
30. G. Büchi y H. Wüest, J. Am. Chem. Soc., **96**, 7573 (1974).
31. G. Stork, G. A. Kraus y G. A. García, J. Org. Chem., **39**, 3459 (1974).
32. E. F. Lutz y G. M. Bailey, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3899 (1964).
33. Y. Gopichand y K. K. Charkravarti, Tetrahedron Letters, 3851 (1974).
34. L. C. Anderson, R. C. Elderfield y P. A. Smith, "A manual for the organic chemistry laboratory", 2nd. ed. página 121, J. Wiley and sons New York, N. Y. (1960).
35. P. A. Grieco y R. S. Finkelhor, J. Org. Chem., **38**, 2909 (1973).
36. T. L. Ho, Synth. Comm., 189 (1974).
37. B. S. Pande, S. Krishnappa, S. C. Bisarya y S. Dev. Tetrahedron, **27**, 841 (1971).
38. a). H. O. House, W. L. Respass y G. M. Whitesides, J. Org. Chem., **31**, 3128 (1966).
G. H. Posner, Org. Reactions, **19**, 1 (1972).
J. F. Normant, Syntesis, 63 (1972).
39. B. M. Trost y T. N. Salzman, J. Am. Chem. Soc., **95**, 6840 (1973).

40. J. A. Marshall y S. F. Brady, J. Org. Chem., 35, 4068 (1970).
41. V. Cerný, L. Dolejš, L. Lábler, F. Sorm y K. Sláma, Tetrahedron Letters, 1053(1967);
Collect. Czech. Chem. Comm., 32, 3926 (1967).

Esta Tesis se imprimió en Mayo 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 y 523-03-33 México 12. D. F
