

37
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE COMPUESTOS POLINUCLEARES
LINEALES VIA ADICION CONJUGADA -
ACILACION INTRAMOLECULAR CONSECUTIVAS
EN UNA SOLA OPERACION SINTETICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;

Q U I M I C O

P R E S E N T A ;

HECTOR RIOS OLIVARES

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1989





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 está 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.

CONTENIDO

| | |
|------------------------------|----|
| I. INTRODUCCION | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 5 |
| III. RESULTADOS | 17 |
| IV. DISCUSION | 22 |
| V. CONCLUSIONES | 27 |
| VI. PARTE EXPERIMENTAL | 30 |
| VII. BIBLIOGRAFIA | 43 |
| VIII. ANEXO (ESPECTROS)..... | 45 |

I INTRODUCCION

La utilización de carbaniones estabilizados por grupos que atraen electrones para formar enlaces carbono-carbono ocupa una posición central en síntesis orgánica.

En el presente trabajo se informa el uso de carbaniones estabilizados por un grupo nitrilo, en la síntesis de compuestos carbonílicos policíclicos como otra forma de obtener intermediarios para la síntesis total de productos naturales.

Los métodos de ciclización proporcionan una ayuda invaluable en la síntesis total de productos naturales complejos, tales como esteroides, terpenos y alcaloides. Varios factores justifican la importancia de efectuar este tipo de reacciones, y éstos incluyen facilidad de formación, control de la formación del anillo, estereoquímica de los grupos sustituyentes, introducción de funcionalidad, y enlace de anillos adicionales¹.

La reacción de Michael seguida de ciclización inducida por una base constituye un método versátil para la construcción de anillos carbocíclicos².

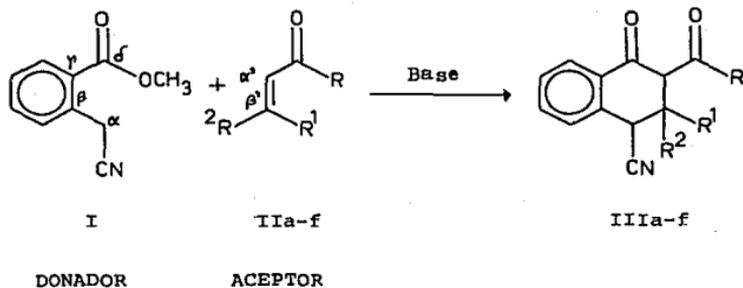
En nuestro trabajo, una característica común de las reacciones efectuadas consiste en que cuatro de los carbonos del nuevo anillo fueron suministrados por el donador de Michael (I). El donador de Michael usado como fuente de carbaniones fué el fenilacetnitrilo sustituido en posición orto con un grupo éster. El nitrilo (I) se adiciono a varios aceptores de Michael para obtener compuestos cíclicos lineales (Tabla 1).

La formación del producto correspondiente se llevo a cabo en dos

etapas consecutivas; la primera de éstas fue la adición propiamente dicha del nitrilo a la enona para formar el primer enlace carbono-carbono entre el C_{α} del donador y el C_{β} del aceptor. En la segunda etapa se llevo a cabo la formación del anillo al unirse el C_{δ} del donador con el C_{α} del aceptor.

La obtención del nitrilo (I) así como las cetonas α,β -insaturadas (IIa-IIf), a partir de materias primas accesibles, también forman parte del trabajo experimental. El nitrilo sustituido en orto fué obtenido mediante esterificación y bromación del ácido o-tolúico con posterior desplazamiento del bromo con cianuro de potasio^{2,3}. La benzalacetona⁴ (IIa) y la benzalacetofenona⁵ (IIb) se prepararon mediante la condensación de Claisen-Schmidt partiendo de benzaldehído con acetona y acetofenona respectivamente; la 2-ciclohexenona⁶ (IIc) se preparo mediante la bromación-debromación de la ciclohexanona; la 4-metil-2-ciclohexenona (II d) se obtuvo a partir de la 1,3-ciclohexanodiona, formando el intermediario 3-etoxi-2-ciclohexenona⁷, metilando éste en la posición 6^a, y reduciendo después con $LiAlH_4^p$; la 3-metil-2-ciclohexenona¹⁰ (IIe) y la 3,5,5-trimetil-2-ciclohexenona¹¹ (II f) se prepararon mediante la condensación de acetoacetato de etilo con formaldehído en exceso y con el óxido de mesitilo respectivamente.

TABLA 1



| Clave | Enona | R | R ¹ | R ² |
|-------|--------------------------------|-----------------|---|-----------------|
| IIa | Benzalacetona | CH ₃ | Ph | H |
| IIb | Benzalacetofenona | Ph | Ph | H |
| | | | R-R ¹ | R ² |
| IIc | 2-Ciclohexenona | | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | H |
| IId | 4-Metil-2-ciclohexenona | | -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - | H |
| IIe | 3-Metil-2-ciclohexenona | | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | CH ₃ |
| IIf | 3,5,5-Trimetil-2-ciclohexenona | | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - | CH ₃ |

II. ANTECEDENTES

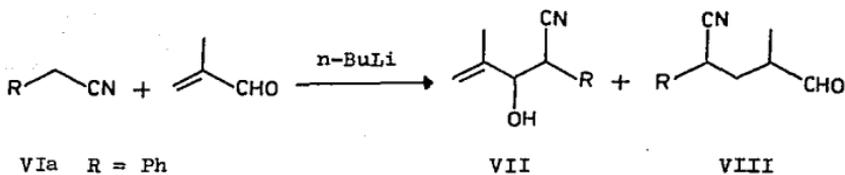
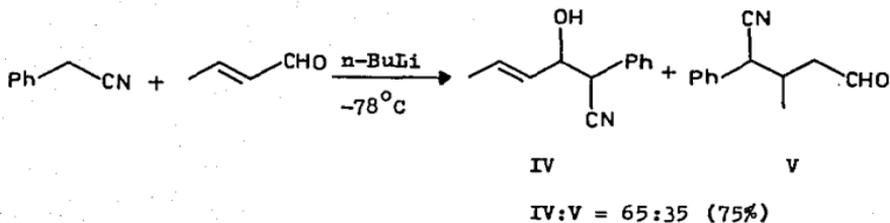
1) REACCIONES DE CARBANIONES ESTABILIZADOS POR GRUPOS NITRIL. ADICION A VARIOS ACEPTORES DE MICHAEL¹²

La regioselectividad de la adición de aniones de nitrilos a aldehídos y cetonas α,β -insaturados, varía de acuerdo a la estructura del sustrato, del nitrilo, temperatura de reacción y disolvente empleado.

Para los aldehídos α,β -insaturados, los productos de adición 1.2 (cinéticamente controlados) predominan en reacciones efectuadas y terminadas a bajas temperaturas en varios disolventes. Por ejemplo, la adición del anión de fenilacetónitrilo a crotonaldehído en THF a -76°C da predominantemente los alcoholes alílicos diastereoméricos (IV)¹³. Una excepción a esta generalización es la adición del anión del fenilacetónitrilo a la metacroleína, donde el producto de adición 1.4 (VIII)¹³ predomina aun a bajas temperaturas.

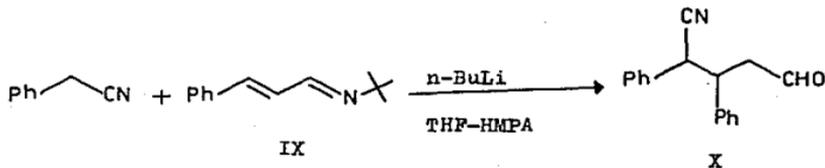
Para desplazar la distribución de productos a favor del producto de adición 1.4 (termodinámicamente controlado) es necesario elevar la temperatura de reacción o agregar un codisolvente polar tal como la hexametilfosforamida al medio de reacción. Por ejemplo, la influencia de la temperatura en la distribución de productos se ilustra por el aislamiento exclusivo de los aductos diastereoméricos 1.4 (V)^{13,14}, por la adición del fenilacetónitrilo a crotonaldehído en el intervalo de -30° a 0°C . La preferencia para la adición 1.4 se observa también en reacciones de aniones de nitrilos con iminas α,β -insaturadas. Por ejemplo, la adición de fenilacetónitrilo a la imina insaturada (IX)

genera los aductos de adición 1,4 CXD¹⁴



VIa R = Ph

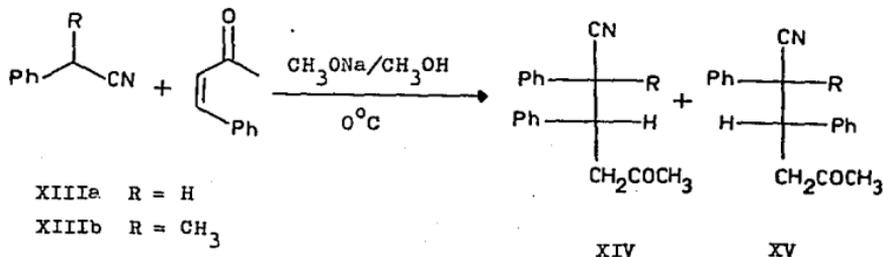
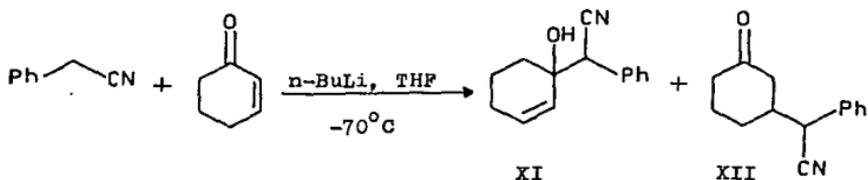
VIb R = PhOCH₃-p



Por otro lado los productos de adición 1,4 de los aniones de nitrilos a aldehidos α,β -insaturados, representan ya sea productos termodinamicamente y/o productos cineticamente controlados dependiendo de la estructura de los nitrilos. En el caso del aducto de la adición 1,2 (VIIa), de fenilacetoneitrilo y metacroleína, la adición de HMPA a la solución del alcóxido de litio de VIIa, a -78°C hizo la reacción reversible y proporciono 65:35 del aducto 1,2 (VIIa) y del 1,4 (VIIIa) respectivamente¹³. En el caso del p-metoxifenilacetoneitrilo (VIb), la adición de HMPA a la solución del alcóxido del aducto 1,2 (VIb), no altero la distribución de los productos, esto implica que la reacción de adición 1,2 es irreversible para este nitrilo aun en la presencia de HMPA. Sin embargo, si la adición del anión de (VIb) a metacroleína se lleva a cabo en un medio donde la HMPA esté presente al inicio, se obtiene una proporción 60:40 de los productos de adición 1,2 (VIb) y 1,4 (VIIIb)¹³.

En el caso de cetonas α,β -insaturadas, la regioselectividad de la adición de aniones de nitrilos se complica por la relativa inestabilidad de los aductos 1,2 comparada con los aductos 1,2 derivados de los aldehidos α,β -insaturados. Por ejemplo, bajo las condiciones donde el aldehido insaturado da exclusivamente el aducto 1,2 con el anión del fenilacetoneitrilo, la adición de dicho anión a la 2-ciclohexenona da una proporción de 30:70 de los aductos 1,2 (XI) y 1,4 (XII), respectivamente^{15,16}. Periodos cortos de reacción dan una mayor proporción del producto cinético 1,2 para la

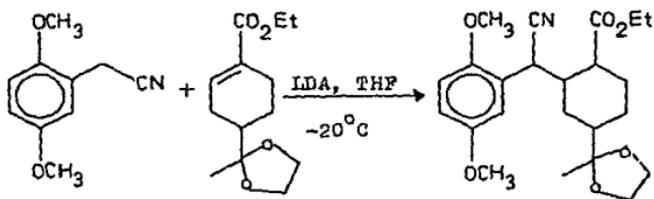
reaccion anterior, pero la regioselectividad 1,2 predominante no ocurre como en el caso de aldehídos¹³. La estereoselectividad en la adición de fenilacetonitrilo¹⁷ ó 2-fenilpropionitrilo¹⁸ a 4-fenil-3-butenona varía considerablemente, como lo indica la mezcla de productos diastereoméricos (XIV) y (XV). En contraste a las reacciones del fenilacetonitrilo, el anión de acetonitrilo se adiciona exclusivamente 1,2 a la 2-ciclohexenona¹⁵. El efecto de elevar la temperatura o agregar un disolvente polar en la distribución de productos con nitrilos alifáticos no ha sido estudiada hasta ahora.



XIVa:XVa = 35:65 (70%).

XIVb:XVb = 83:17 (-)

Las reacciones de adición de carbaniones de nitrilos con ésteres¹⁹, nitrilos¹⁹, sulfonas²⁰ y nitrocompuestos²⁰ α,β -insaturados proceden principalmente en la forma 1.4 y solamente en ciertos casos involucra la competitividad entre las adiciones 1,2 y 1.4. La adición de aniones de nitrilos a ésteres α,β -insaturados se puede ilustrar con la preparación del γ -cianoéster (XVI)^{22,23}. Las adiciones de carbaniones estabilizados por grupos nitrilos a ésteres y nitrocompuestos α,β -insaturados ha tenido aplicación en la síntesis de antraciclinas y D-homosteroides aromáticos²¹.

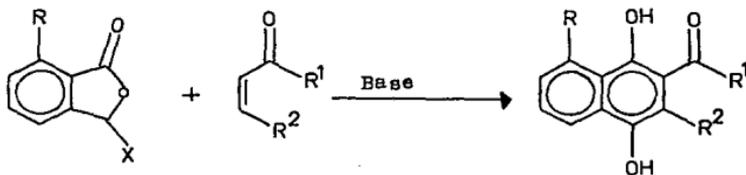


XVI

2) REACCIONES DE CICLIZACION CON FTÁLIDAS FUNCIONALIZADAS Y BENZOATOS ORTO SUSTITUIDOS.

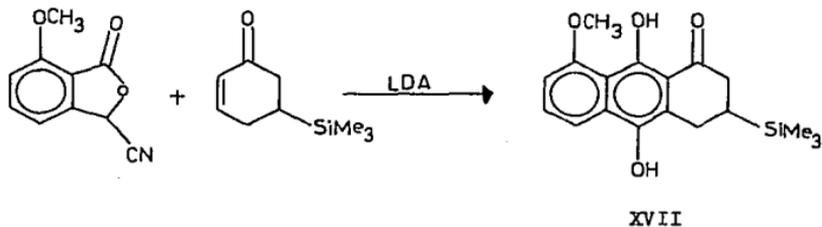
En la literatura² se encuentra informado el uso de ftálicas funcionalizadas y benzoatos orto sustituidos para efectuar reacciones de ciclización con aceptores de Michael.

Cuando las ftálicas funcionalizadas se adicionan a aceptores de Michael en presencia de una base se obtienen hidroquinonas, las cuales, pueden oxidarse rápidamente a quinonas. Los resultados de éste trábajo se pueden resumir en la reacción general de ciclización siguiente:

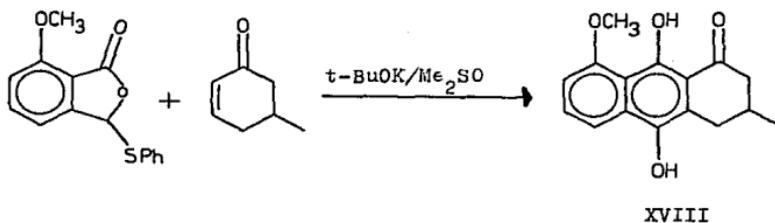


Algunos de los productos obtenidos por éste método se muestran a continuación.

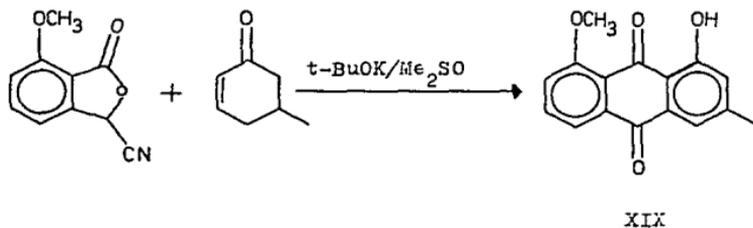
a) La reacción de 7-metoxi-3-cianoftálica con 5-(trimetilsilil)-2-ciclohexenona dio la hidroquinona (CXVII) con 40% de rendimiento .



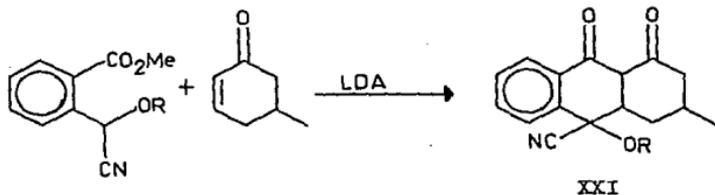
b) La reacción de 7-metoxi-3-tiofenoxiftálica con 5-metil-2-ciclohexenona dio la hidroquinona (XVIII) en 65% de rendimiento.



c) La reacción de 7-metoxi-3-cianofitálica con 5-metil-2-ciclohexenona dio directamente la quinona (XIX) en 51% de rendimiento.

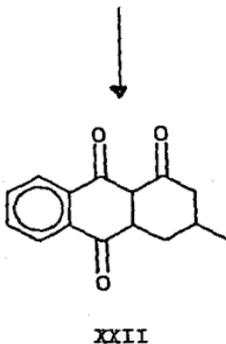


Los fenilacetnitrilos orto-sustituídos con grupos ésteres también se hicieron reaccionar con aceptores de Michael para obtener β -dicetonas tricíclicas. La reacción de los cianoésteres (XXa) y (XXb) con la 5-metil-2-ciclohexenona bajo condiciones análogas a la ciclización de las ftálicas dio las β -dicetonas (XXIa) y (XXIb) en un 21% y 46% de rendimiento, respectivamente; ambos productos mediante un tratamiento posterior dieron la misma quinona (XXII).



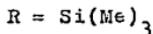
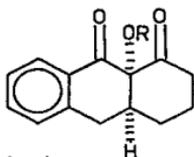
XXa R = Si-t-BuMe₂

XXb R = CH(CH₃)OEt

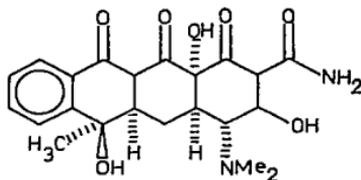


3D CONSTRUCCION DEL SISTEMA CIS-1,8-NAFTALENODIONA HIDROXILADO ANGULARMENTE. TIPOICO DE LAS TETRACICLINAS²⁴.

Este trabajo informa solamente la construcción de la molécula CXXIII, la cual forma parte y es una característica común del sistema de anillos a/b de antibióticos tales como la tetraciclina CXXIV).



XXIII

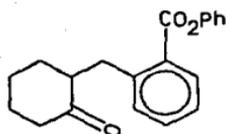


XXIV

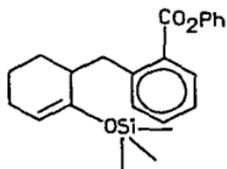
La técnica empleada para la construcción de la molécula CXXIII fue la siguiente:

La alquilación de ciclohexanona (LDA/THF/-78°C) con 2-bromometilbenzoato de fenilo (HMPA/-10°C) formó XXV en un 76%. El éter de silyl enol (CXXVI, 75%) obtenido vía deprotonación cinética con LDA se convirtió al éter-cetol TMS (CXXVII; m-CPBA, TMSCl, NEt₃; 2:1 mezcla de estereoisómeros, 82%).

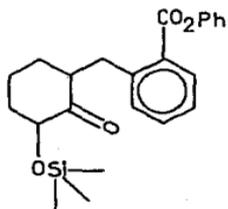
El tratamiento de XXVIII (obtenido a partir de XXVII), con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y después con N-trimetilsililimidazol, dio XXIII en un 74%.



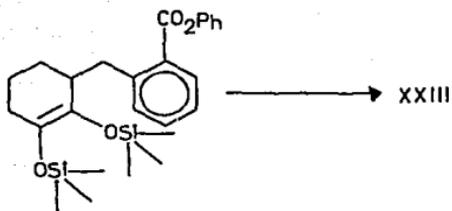
XXV



XXVI

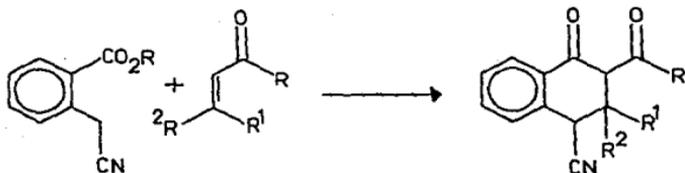


XXVII



XXVIII

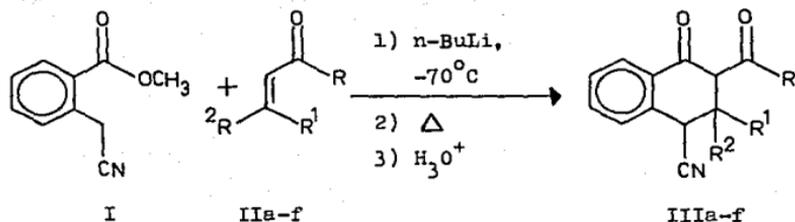
Con éstos antecedentes a la mano, se pensó en utilizar la reacción de fenilacetnitrilos orto-sustituídos con grupos ésteres, con enonas para obtener compuestos policíclicos lineales, a través de una adición conjugada seguida de una acilación intramolecular en una sola operación sintética, para obtener estructuras del siguiente tipo:



en las que está presente el grupo ciano el cual eventualmente será transformado en un grupo metilo, al adaptar este esquema a la síntesis de algunos productos naturales en particular.

III. RESULTADOS

La condensación de 2-cianometilbenzoato de metilo (I) con cetonas α,β -insaturadas (IIa-f) tuvo lugar mediante la reacción general de ciclización:



La tabla 2 muestra los resultados obtenidos con el nitrilo (I) y las diferentes enonas empleadas.

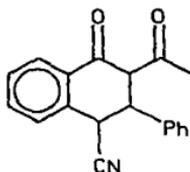
TABLA 2

| Exp. No. | Enona | Producto | Rend. (%) | P. f ($^{\circ}\text{C}$) |
|----------|-------|----------|-----------|-----------------------------|
| 1 | IIa | IIIa | 39 | 121-123 |
| 2 | IIb | IIIb | 44 | 158-160 |
| 3 | IIc | IIIc | 35 | 161-163 |
| 4 | IId | IIId | 34 | 182-184 |
| 5 | IIe | IIIe | 27 | 141-143 |
| 6 | IIf | IIIf | 21 | 159-161 |

Todos los productos mostraron las mismas señales características en el infrarojo (Ccm^{-1}): 3500-3300 (forma enólica); 2250-2230 (C-N);

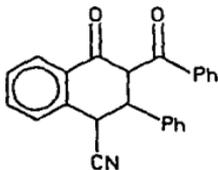
1610-1500 (C=C, Ph, C=O); 740-690 (grado de sustitución en el anillo aromático).

3,4-DIHIDRO-2-ACETIL-3-FENIL-4-CIANO-1(2H)-NAFTALENONA (CIIIa)



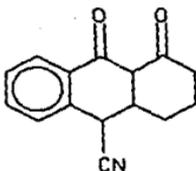
P.f. 121-123°C; rend. 39%. RMN (CDCl₃) δ: 2.1 (s, 3H); 4.0 (d, 1H); 4.3 (d, 1H); 6.7-8.0 (m, 9H); 16.7 (s, 1H).

3,4-DIHIDRO-2-BENZOIL-3-FENIL-4-CIANO-1(2H)-NAFTALENONA (CIIIb)



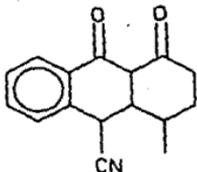
p.f. 158-160°C; rend. 44%. RMN (CDCl₃) δ: 4.15 (d, 1H); 4.5 (d, 1H); 6.7-8.1 (m, 14H); 17.3 (s, 1H).

2,3,4,4a,9a,10-HEXAHIDRO-10-CIANO-1,9-ANTRACENODIONA (IIIc)



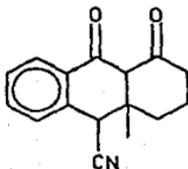
p.f. 161-163°C; rend. 35%. RMN (CDCl_3) δ : 1.5-2.1 Cm.4H); 2.45 (t, 2H); 3.0 Cc.1H); 3.8 Cd.1H); 7.1-8.0 Cm.4H); 16.3 Cs.1H).

2,3,4,4a,9a,10-HEXAHIDRO-4-METIL-10-CIANO-1,9-ANTRACENODIONA (IIIId)



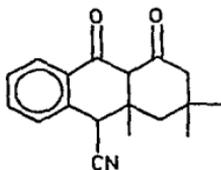
p.f. 182-184°C; rend. 34%. RMN (CDCl_3) δ : 1.1 Cd.3H); 1.7-2.0 Cm.3H); 2.3-2.7 Cm.3H); 4.0 Cd.1H); 7.2-8.0 Cm.4H); 16.5 Cs.1H).

2,3,4,4a,9a,10-HEXAHIDRO-4a-METIL-10-CIANO-1,9-ANTRACENODIONA (IIIe)



p.f. 141-143°C; rend. 27%. RMN (CDCl₃) δ: 1.3 (s, 3H); 1.7-2.3 (m, 4H); 2.5 (t, 2H); 4.1 (s, 1H); 7.6-8.1 (m, 4H); 17.0 (s, 1H).

2,3,4,4a,9a,10-HEXAHIDRO-3,3,4a-TRIMETIL-10-CIANO-1,9-ANTRACENODIONA (III f)

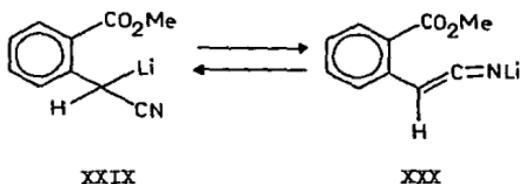


p.f. 159-161°C; rend. 21%. RMN (CDCl₃) δ: 1.1-1.3 (3s, 9H); 1.9 (s, 2H); 2.3 (s, 2H); 4.1 (s, 1H); 7.3-8.0 (m, 4H); 16.5 (s, 1H).

IV. DISCUSSION

Los experimentos se llevaron a cabo con 2-cianometilbenzoato de metilo (I) y las cetonas α,β -insaturadas (IIa-f). Los aniones se generaron a -78°C con $n\text{-BuLi}$ en una mezcla de disolventes compuesta de THF-HMPA en una proporción 4-1 (v/v).

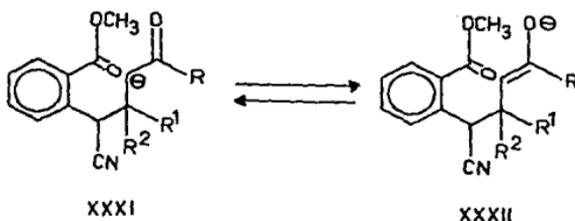
El primer paso de la condensación consiste en la generación de los carbaniones, los cuales se encuentran estabilizados por el grupo ciano, los aniones generados pueden representarse por las dos estructuras tautoméricas (XXIX y XXX).



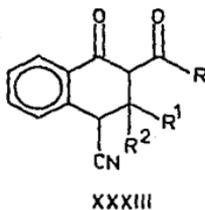
El segundo paso implica la adición del carbanión al sistema insaturado de la enona para formar el primer enlace carbono-carbono entre el donador y el aceptor de Michael, como resultado de esta adición se obtiene otro carbanión, el cual queda estabilizado por el grupo carbonilo (estructuras XXXI y XXXII).

Esta etapa se pudo verificar por el aislamiento de los productos no ciclizados, cuando las reacciones fueron terminadas a -78°C por la adición de HCl al medio de reacción. La presencia de HMPA como codisolvente en el medio de reacción resultó favorable en el sentido de disminuir el tiempo de reacción en el inicio de los experimentos a

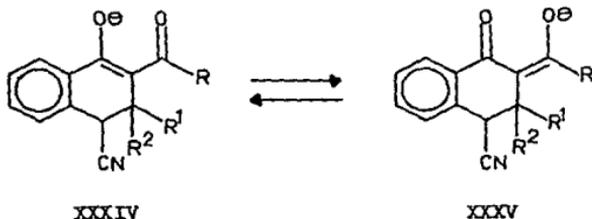
-78°C. Cuando los experimentos se llevaron a cabo en THF solo, requirieron mayores tiempos de reacción para llevar a cabo esta etapa.



La tercera etapa del proceso implica el ataque intramolecular del carbono nucleofílico (estructuras XXXI y XXXII) al carbonilo del grupo éster, formándose el segundo enlace carbono-carbono en el mismo medio de la reacción para dar el producto cíclico correspondiente (estructura XXXIII). Cuando las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, se necesitó de un largo período de tiempo para obtener el producto deseado. Sin embargo, cuando la mezcla de reacción se hirvió a reflujo se logró acortar el tiempo para llevar a cabo la ciclización.



El metóxido de litio formado es una base fuerte, por lo que tiene la capacidad de extraer el hidrógeno α a los dos grupos carbonilo, de manera que el producto (estructura XXXIII) se encuentra en forma de enolato (estructuras XXXIV y XXXV) en el medio de reacción, antes de agregar el HCl.

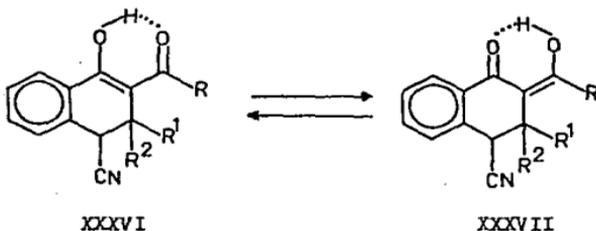


Para aislar el producto del medio de reacción en la forma cetónica (XXXIII) o enólica (XXXVI y XXXVII) se neutralizó el sistema con HCl 1N.

Aunque las β -dicetonas cíclicas fueron obtenidas en rendimientos modestos no hubo subproductos importantes como para tomarlos en cuenta, así que, únicamente se aislaron los productos ciclizados principalmente.

Los diferentes compuestos se caracterizaron por IR y RMN. La presencia de la absorción característica en el infrarojo en el intervalo 2250-2230 cm^{-1} para el grupo -CN y en el intervalo 1610-1600 cm^{-1} para el grupo C=O fue un buen diagnóstico de la estructura de los aductos obtenidos. La RMN corrobora estos resultados. Existen tres grupos de señales que son característicos de

todos los compuestos obtenidos y que son importantes de reconocer en la estructura general de los compuestos cíclicos: (1) la señal correspondiente al protón base del grupo -CN, se localiza en el intervalo de 3.8-4.5 ppm, para los diferentes compuestos, se observa un doblete para las estructuras de IIIa, IIIb, IIIc y IIId y como singlete para IIIe y IIIf; (2) en el intervalo de 6.7 -8.0 ppm se localizan las señales correspondientes a la parte aromática de la molécula en forma de un multiplete y (3) fuera de campo, todos los productos presentan un singlete en el intervalo de 16.3-17.3 ppm que corresponde a un protón enolizado, lo cual está de acuerdo con la estructura de los productos ya que éstos contienen un hidrógeno adyacente a dos grupos carbonilo, susceptible de formar un enol hacia cualquiera de los dos grupos carbonilo; sin embargo, el hecho que no aparezca ninguna señal alrededor de 3 ppm para el protón de la forma cetónica de los productos, implica que dicho protón se encuentra totalmente enolizado y lo más probable es que éste interaccionando con los dos oxígenos formando puentes de hidrógeno intramolecularmente (estructuras XXXVI y XXXVII).



V. CONCLUSIONES

La síntesis de compuestos policíclicos funcionalizados se llevó a cabo en una sola operación sintética a partir de los reactivos establecidos como se había previsto. En el mismo sistema de reacción fue posible construir dos enlaces carbono-carbono de manera consecutiva para formar un nuevo anillo de 6 miembros y así obtener directamente el producto deseado.

La adición del cianoéster a las enonas dio resultados positivos en los 6 casos probados, ya que de las 6 adiciones efectuadas se pudo aislar el producto esperado de cada una de éstas condensaciones. Sin embargo, es conveniente mencionar que parte de la reacción se polimerizó.

La adición de Michael seguida de una acilación intramolecular constituye un método versátil para la construcción de anillos carbocíclicos. además, parece ser un método general a partir del nitrilo orto-funcionalizado y cetonas α,β -insaturadas sustituidas, cíclicas y lineales.

Dos factores fueron importantes en el proceso de ciclización: (1) la estabilidad de los carbaniones generados debido a la presencia del grupo ciano y, (2) la reactividad de la doble ligadura del sistema de las enonas.

Este método viene a complementar a los métodos de ciclización ya existentes, ya que los resultados obtenidos fueron satisfactorios.

Actualmente se está tratando de optimizar los rendimientos obtenidos.

El estudio de esta reacción utilizando otros

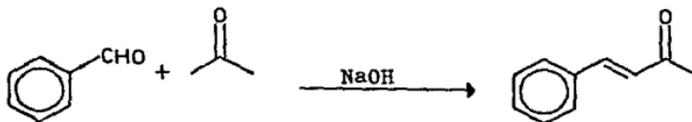
2-carbometoxifenilacetonitrilos funcionalizados en el anillo aromático (por ejemplo con grupos -OR) y de cianóésteres derivados de anillos aromáticos heterocíclicos (por ejemplo furanos) también se está llevando a cabo, teniendo en mente su posible uso en la síntesis de productos naturales policíclicos lineales, tanto aromáticos como heteroaromáticos

VI. PARTE EXPERIMENTAL

El THF usado se destiló de LiAlH_4 . La HMPA se destiló de CaH_2 , a presión reducida empleando una columna de destilación. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarojo fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1320 (pastillas de KBr). Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron determinados en un espectrómetro Varian EM-390 en CDCl_3 usando $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ como estándar interno.

Agradecemos a las maestras: Graciela Chávez, Marisela Gutierrez, Alejandrina Acosta y Ernestina Cervera, por su colaboración en la determinación de los espectros de IR y RMN, que hicieron posible la caracterización de los compuestos sintetizados.

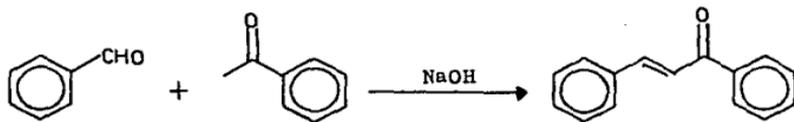
1) 4-FENIL-3-BUTENONA (BENZALACETONA, IIa)⁴



En un matraz redondo de 50 ml de 2 bocas, equipado con un agitador magnético, termómetro, y un embudo de adición, se mezclaron 6.35 g (110 mmoles) de acetona, 4.2 g (40 mmoles) de benzaldehído recién destilado y, 4 ml de agua. A esta solución se le agregó 1 ml de hidróxido de sodio al 10% en agua, gota a gota con un embudo de

adición agitando la mezcla (enfriada con un baño de hielo). La velocidad de adición del alcali se reguló de tal manera que la temperatura de la reacción se mantuvo en el intervalo 25° - 30° C. Esto requirió alrededor de 10 minutos. La mezcla se agitó por un periodo adicional de 2.5 horas a temperatura ambiente. Al finalizar el tiempo de reacción la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. Las dos capas formadas se separaron en un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con benceno y ésta solución se juntó con la solución orgánica de la primera separación. Todo el extracto orgánico se lavó con agua una vez. El benceno se eliminó con vacío y el residuo se destiló a presión reducida. El destilado recogido a 125° - 129° C/ 8 mm. peso 4 g (70%); solidificó cuando se dejó en reposo, fundió a 39° C y fue identificado como la benzalacetona. IR (película) cm^{-1} : 1690, 1660 y 1610. RMN (CDCl_3) δ : 1.36 (s, 3H), 6.7 (d, 1H), 7.2-7.6 (m, 6H).

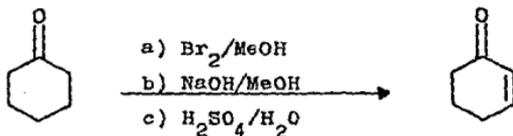
2) 1,3-DIFENIL-2-PROPENONA (BENZALACETOFENONA, IIb)⁵



Una solución de 2.2 g (55 mmoles) de hidróxido de sodio en 20 ml de agua y 13 ml de etanol al 95% se colocó en un matraz de 50 ml

provisto de un agitador magnético y un termómetro. El matraz se colocó en un baño de hielo y se protegió de la luz con una cartulina. Se le agregó 5.2 g (43 mmoles) de acetofenona y se empezó la agitación; 4.3 g (43 mmoles) de benzaldehído se agregaron de una sola vez. La temperatura de reacción se mantuvo en 25°C. La mezcla se agitó durante 3 horas y después se dejó en un refrigerador durante 12 horas. Se formó una pasta amarilla con pequeños granos suspendidos en una solución ligeramente amarilla. El contenido del matraz se filtró con la ayuda de vacío y se lavó con agua hasta PH neutro, finalmente se lavó con etanol al 95% el cual se enfrió previamente a 0°C. El producto se recristalizó de 12 ml de etanol al 95%. La benzalacetofenona pura se secó con la ayuda de vacío y después al aire. Se obtuvieron 7.3 g (81%) de un sólido amarillo el cual fundió a 52°-54°C. IR (película) cm^{-1} : 1870, 1610, 1580, 1500, 740, 690. RMN (CDCl_3) δ : 7.2-7.9 (m, 12H).

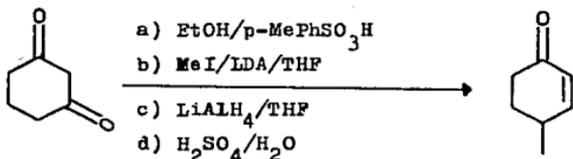
3) 2-CICLOHEXENONA (IIc)^d



En un matraz de 250 ml provisto de un embudo de adición, se colocó una mezcla de 10 g (100 mmoles) de ciclohexanona y 125 ml de metanol

anhidro. El matraz se colocó en un baño de agua y la mezcla se agitó mientras que se añadieron 16 g (100 mmoles) de bromo. Fue necesario un ligero calentamiento para iniciar la reacción. El bromo se agregó a temperatura ambiente a una velocidad tal que se mantuvo una débil coloración roja a lo largo de toda la adición. La solución resultante se vertió con agitación en una mezcla de 25 g de carbonato de sodio anhidro y 100 ml de hexano. Después de varios minutos de agitación se le agregaron 125 ml de agua a la mezcla y la capa de hexano se separó. El hexano se eliminó con ayuda de vacío. El producto crudo (dimetilcetal de la 2-bromociclohexanona) se hirvió a reflujo con 50 ml de metanol y 12 g de hidróxido de sodio durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de una solución de cloruro de sodio y el producto se extrajo con dos porciones de hexano. El disolvente se eliminó con vacío y el producto crudo (dimetilcetal de la 2-ciclohexenona) se mezcló con un volumen igual de ácido sulfúrico al 3% y se agitó durante 5 minutos. El producto resultante (2-ciclohexenona) se extrajo con éter, el extracto se lavó con una solución diluida de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; el éter se eliminó con ayuda de vacío y el residuo se destiló a presión reducida. Se obtuvieron 4 g de un líquido incoloro el cual destiló a 69° - 72° C/ 23 mm. y fue identificado como la 2-ciclohexenona. IR (película) cm^{-1} : 1690, 1610. RMN (CDCl_3) δ : 2.0 (c,2H), 2.4 (m,4H), 5.9 (d,1H), 6.95 (d,1H).

4) 4-METIL-2-CICLOHEXENONA (IId)

a) 3-ETOXI-2-CICLOHEXENONA⁷

En un matraz de 500 ml, provisto de una rama de destilación adaptada con un refrigerante a reflujo y un sistema de destilación, se colocó una mezcla de 13 g (118 mmoles) de 1,3-ciclohexanodiona, 575 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, 60 ml de etanol absoluto y 225 ml de benceno seco. La mezcla se calentó a ebullición y el azeótropo formado de benceno, alcohol y agua se eliminó (aproximadamente a una velocidad de 100 ml por hora). Cuando la temperatura alcanzó los 69°C, la destilación se detuvo y la solución restante se lavó con cuatro porciones de 25 ml de hidróxido de sodio al 10%, el cual se saturó con cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se lavó con porciones sucesivas de 10 ml de agua hasta que los lavados fueron neutros y la solución se concentró con ayuda de vacío. El líquido restante se destiló a presión reducida. Se obtuvo un líquido incoloro, el cual destiló a 115°-121°C / 11 mm y pesó 10 g (80%).

b) 3-ETOXI-6-METIL-2-CICLOHEXENONA^o

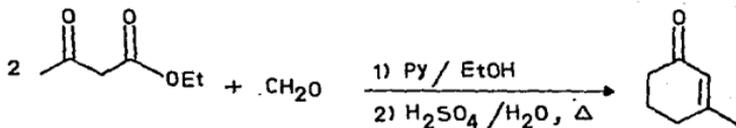
En un matraz redondo de 2 bocas, provisto de un agitador magnetico y un termómetro de alcohol, se colocó una mezcla de 5 g (50 mmoles) de diisopropilamina seca en 40 ml de THF anhidro. El matraz se colocó en un baño de hielo y 3.2 g (50 mmoles; 34.8 ml) de butil litio 1.7M en hexano se agregaron gota a gota con una jeringa y con agitación en un periodo de 30 minutos. La solución resultante se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco-acetona y se agregaron 5.4 g (39 mmoles) de 3-etoxi-2-ciclohexenona en 25 ml de THF durante una hora con agitación. La mezcla se agitó por media hora más, después de este tiempo se agregaron rápidamente 11.5 g (80 mmoles) de yoduro de metilo, después de 5 minutos se retiró el baño de hielo seco-acetona y la mezcla se llevó a temperatura ambiente, manteniendo la agitación por 12 horas. La mezcla se vertió sobre 30 ml de agua, formándose dos fases, la fase acuosa se extrajo con 4 porciones de 10 ml de eter, los extractos orgánicos se juntaron con la capa orgánica y se lavó con 15 ml de agua dos veces y con 15 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar la solución sobre sulfato de sodio se eliminó el eter, el residuo se destiló a presión reducida, se obtuvo un líquido ligeramente amarillo que destiló a $131^{\circ}\text{C}-133^{\circ}\text{C}$ / 15 mm, el cual solidificó cuando se dejó en un refrigerador.

c) 4-METIL-2-CICLOHEXENONA^o

En un matraz seco de 50 ml de 2 bocas, equipado con un

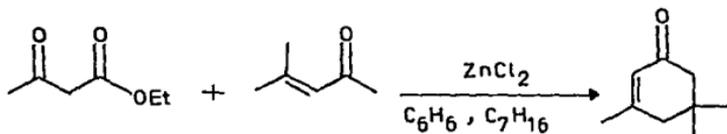
refrigerante a reflujo, un embudo de adición, protegidos con trampas de humedad, y un agitador magnético, se colocó una mezcla de 300 mg (8 mmoles) de LiAlH_4 y 10 ml de éter anhidro. Se agregó una solución de 2 g (13 mmoles) de 3-etoxi-6-metil-2-ciclohexenona en 3 ml de éter anhidro gota a gota y con agitación, manteniendo un reflujo suave del disolvente. Después de completar la adición, la mezcla se hirvió a reflujo por una hora más y se dejó enfriar. El complejo de Aluminio y el exceso de hidruro se destruyeron mediante la adición cuidadosa, gota a gota y con agitación, de 2 ml de agua. La mezcla se vertió en 20 ml de ácido sulfúrico al 10%, frío. La capa etérea se separó y la capa acuosa se extrajo con 3 porciones de éter de 10 ml cada una. Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con 5 ml de agua y 5 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de secar la solución sobre sulfato de sodio y eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (silicagel 60, 230-400 mallas) usando como eluyente hexano-acetato de etilo 9-1. Se obtuvieron 500 mg (35%) de la 4-metil-2-ciclohexenona. IR (película) cm^{-1} : 3000-2800, 1680. RMN (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.5-2.0 (m, 2H), 2.2-2.5 (m, 3H), 5.83 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H).

5) 3-METIL-2-CICLOHEXENONA¹⁰



En un matraz redondo, provisto de un embudo de adición y agitación magnética, se colocó una mezcla de 21 g (160 mmoles) de acetoacetato de etilo y 6 g (80 mmoles) de formaldehído 40%. El matraz se calentó a 30°C y 0.4 ml de piridina en 2 ml de etanol se agregaron lentamente con agitación. Después de agregar toda la piridina, la mezcla de reacción se dejó en reposo por una noche. La capa acuosa formada se desechó y la capa orgánica aceitosa se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se mezcló con 80 ml de ácido sulfúrico al 15% y la mezcla se hirvió a reflujo por 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con hidróxido de amonio. El producto se extrajo con éter, el extracto se secó sobre carbonato de potasio y el éter se eliminó con ayuda de vacío. La 3-metil-2-ciclohexenona cruda se purificó por destilación a presión normal, colectando la fracción que destiló a 180°-187°C, obteniéndose 7 g (80%) de 3-metil-2-ciclohexenona. IR (película) cm^{-1} : 1700, 1650. RMN (CDCl_3) δ : 2.0 (s, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 5.85 (s, 1H).

6) 3,5,5-TRIMETIL-2-CICLOHEXENONA (IIf)¹⁴

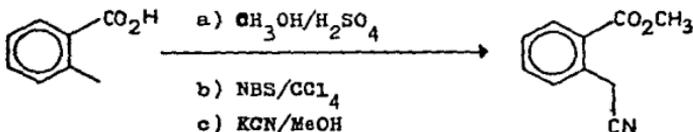


En un matraz redondo de 100 ml, provisto con un refrigerante a reflujo, se colocó una mezcla de 20 g (200 mmoles) de óxido de mesitilo, 26 g (200 mmoles) de acetoacetato de etilo, 4 g de cloruro

de cinc. 20 ml de heptano y, 20 ml de benceno. La mezcla se hirvió a reflujo por 72 horas. El agua formada durante la reacción se destiló azeotrópicamente (trampa de Dean-Stark). La mezcla se lavó con 50 ml de agua, 50 ml de solución de bicarbonato de sodio al 5% y otra vez con 20 ml de agua. La capa orgánica aceitosa se secó sobre cloruro de calcio y el disolvente se eliminó con ayuda de vacío. El residuo aceitoso restante se destiló empleando una columna de destilación.

Después de coleccionar algo de las materias primas que no reaccionaron se coleccionaron 5 g (20%) de la enona. IR (película) cm^{-1} : 1670, 1640. RMN (CDCl_3) δ : 1.1 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 2.15 (s, 5H), 5.75 (s, 1H).

7) 2-(CIANOMETIL)BENZOATO DE METILO (I)



a) 2-METILBENZOATO DE METILO³

En un matraz redondo de 250 ml, provisto con un refrigerante a reflujo, se colocó una mezcla de 30 g (220 mmoles) de ácido o-toluico, 150 de metanol absoluto y 6 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se hirvió a reflujo por 15 horas. Después de

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

enfriar la mezcla, el metanol se eliminó con ayuda de vacío y al residuo se le agregó 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el resto se destiló a presión normal, recogiendo la fracción que destiló entre 195^o-199^oC, se obtuvieron 28 g (85%) de 2-metilbenzoato de metilo.

b) 2-(BROMOMETIL)BENZOATO DE METILO²

En un matraz redondo de 250 ml, provisto con un refrigerante a reflujo, se colocó una mezcla de 17 g (113 mmoles) de 2-metilbenzoato de metilo, 12 g (118 mmoles) de N-bromosuccinimida, 160 ml de tetracloruro de carbono y unos cristales de peróxido de benzoilo, la mezcla se hirvió a reflujo durante 24 horas. La succinimida formada durante la reacción se filtró y el disolvente se eliminó con ayuda de vacío. El residuo es el 2-(bromometil)benzoato de metilo crudo.

c) 2-(CIANOMETIL)BENZOATO DE METILO²

En un matraz redondo de 250 ml, provisto con un refrigerante a reflujo, el producto crudo obtenido en (b) se hirvió a reflujo con 13 g de cianuro de potasio en 150 ml de metanol absoluto durante 20 horas. El cianuro de potasio que no reaccionó, así como el bromuro de potasio formado durante la reacción, se filtraron y el metanol se eliminó con ayuda de vacío. El residuo oscuro obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces, los extractos

juntos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó con ayuda de vacío y el residuo obscuro se cromatógrafió en una columna (silicagel 60, 230-400 mallas) empleando como eluyente hexano-acetato de etilo 9-1. La primera fracción recolectada aportó 3.8 g del bromoéster que no reaccionó y la segunda fracción rindió 9.5 g (48% en relación al 2-metilbenzoato de metilo; 56% corregido con base a la materia prima recuperada) de 2-(Cianometil)benzoato de metilo el cual fundió a 42^o-43^oC. IR (película) cm⁻¹: 2250, 1720, 1800, 1500, 1280, 735. RMN (CDCl₃) δ: 3.8 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 7.0-8.2 (m, 4H).

8) PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA CONDENSACION DE 2-(CIANOMETIL)BENZOATO DE METILO CON CETONAS α,β -INSATURADAS

En un matraz redondo de 50 ml de tres bocas, equipado con un termómetro de alcohol, un septum, agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 350 mg (2 mmoles) de 2-(Cianometil)benzoato de metilo en una mezcla compuesta de THF-HMPA 4-1 (v/v). La solución se enfrió a -78^oC usando un baño de hielo seco-acetona. Se añadieron 128 mg (2 mmoles; 1.6 ml) de n-BuLi 1.26N en hexano a la solución del nitrilo, en un minuto, con una jeringa. La solución de color naranja resultante se agitó durante 15 minutos y después se añadieron rápidamente con una jeringa 2 mmoles de la enona

disuelta en 2 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1.5 horas a -78°C y después se retiró el baño de hielo seco-acetona permitiendo que la mezcla de reacción llegué a la temperatura ambiente. Entonces se adaptó un sistema para hervir a reflujo y la mezcla se hirvió a reflujo durante 40 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con 4 ml de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó tres veces (20 ml c/u) con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó con ayuda de vacío y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en placa (silicagel 60 GF₂₅₄; 100x20 cm) usando como eluyente hexano-acetato de etilo 9-1 o 8.5-1.5. Después de 5 eluciones la separación de los compuestos se hizo patente. Los productos cristalizaron al evaporar el disolvente. Los compuestos se caracterizaron por espectroscopia de IR y de RMN'H, como ya se ha visto.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Jung, M.E. *Tetrahedron.*, 32, 3 (1976)
- 2) Kraus, G.A. *et al.* *J. Org. Chem.*, 48, 3439 (1983)
- 3) Eiliel, E.L. *et al.* *J. Org. Chem.*, 17, 1252 (1952)
- 4) Drake, N.L., Allen, P.Jr. *Org. Synth. Coll.*, 1, 77 (1941)
- 5) Kohler, E.P., Chadwel, H.M. *Org. Synth. Coll.*, 1, 78 (1941)
- 6) Garbish, E.W.Jr. *J. Org. Chem.*, 30, 2109 (1965)
- 7) Gannon, W.F., House, H.O. *Org. Synth. Coll.*, 5, 539 (1973)
- 8) Huffman, J.W. *Org. Synth.*, 64, 68 (1985)
- 9) Gannon, W.F., House, H.O. *Org. Synth. Coll.*, 5, 294 (1973)
- 10) Natelson, S., Gottfried, S.P. *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1001 (1939)
- 11) Surmatis, J.D. *et al.* *J. Org. Chem.*, 35, 1053 (1970)
- 12) Bergmann, E.D. *et al.* *Org. Reaction.*, 10, 179 (1959)
- 13) Wartski, L. *et al.* *J. Organomet. Chem.*, 177, 17 (1979)
- 14) El-Bouz, M. *J. Chem. Soc.*, 779 (1979)
- 15) Sauvetre, R. *et al.* *Tetrahedron.*, 34, 1543 (1978)
- 16) Sauvetre, R. *et al.* *Tetrahedron Lett.*, 3949 (1976)
- 17) Baradel, A.M. *et al.* *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 255 (1976)
- 18) Baradel, A.M. *et al.* *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 258 (1976)
- 19) Carelli, V. *Ann. Chim. (Roma)*, 51, 713 (1961)
- 20) Agawa, T. *et al.* *J. Chem. Soc.*, 1, 751 (1981)
- 21) Kametani, T. *et al.* *Tetrahedron Lett.*, 3309 (1979)
- 22) Parker, K.A. *et al.* *Tetrahedron Lett.*, 4557 (1977)
- 23) Parker, K.A. *et al.* *J. Org. Chem.*, 45, 2614 (1980)
- 24) Stork, G. *et al.* *Can J. Chem.* 62, (1984)

VIII. A N E X O (ESPECTROS)

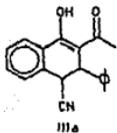
START OF SWEEP

END OF SWEEP

1000
5000
10000

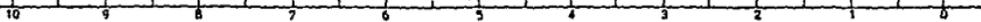
| | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1000 | 750 | 600 | 450 | 300 | 150 |
| 5000 | 750 | 600 | 450 | 300 | 150 |
| 10000 | 750 | 600 | 450 | 300 | 150 |

+ D₂O



15
+1

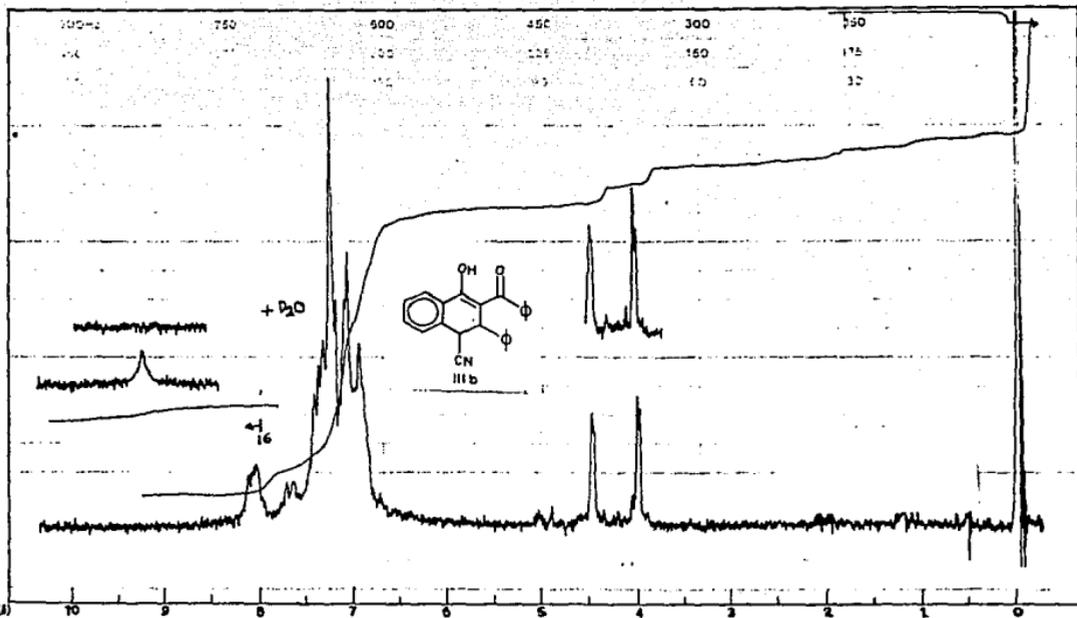
ppm (δ)



EM-100 100 MHz - HIGH RESOLUTION NMR

START OF SWEEP

END OF SWEEP

10ppm
5ppm
2ppm

EM 300 90 MHz NMR SPT 0110 - 1117

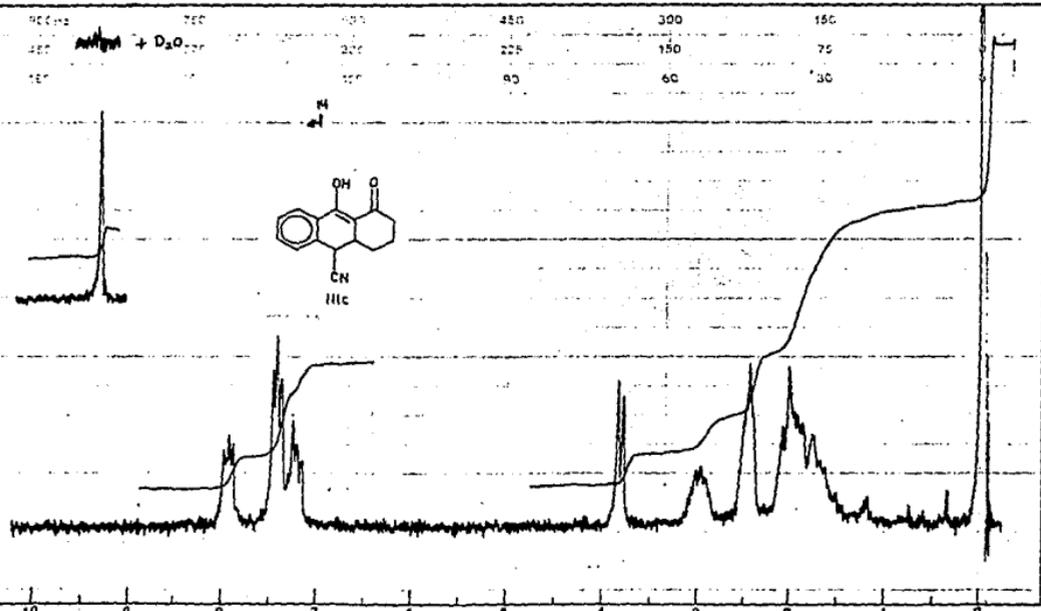
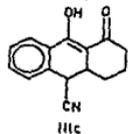
START OF SWEEP

END OF SWEEP

100ppm
500
100

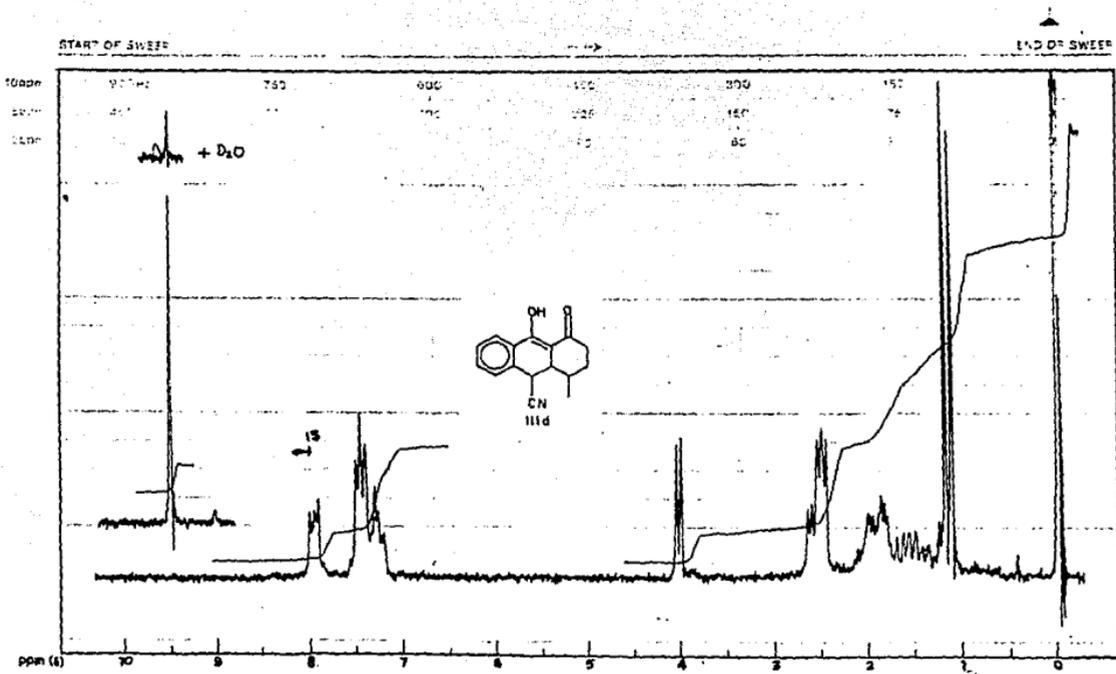
| | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|
| 90000 | 750 | 450 | 300 | 150 |
| 100 | 200 | 225 | 150 | 75 |
| 100 | 100 | 60 | 60 | 30 |

with D_2O



ppm (δ)

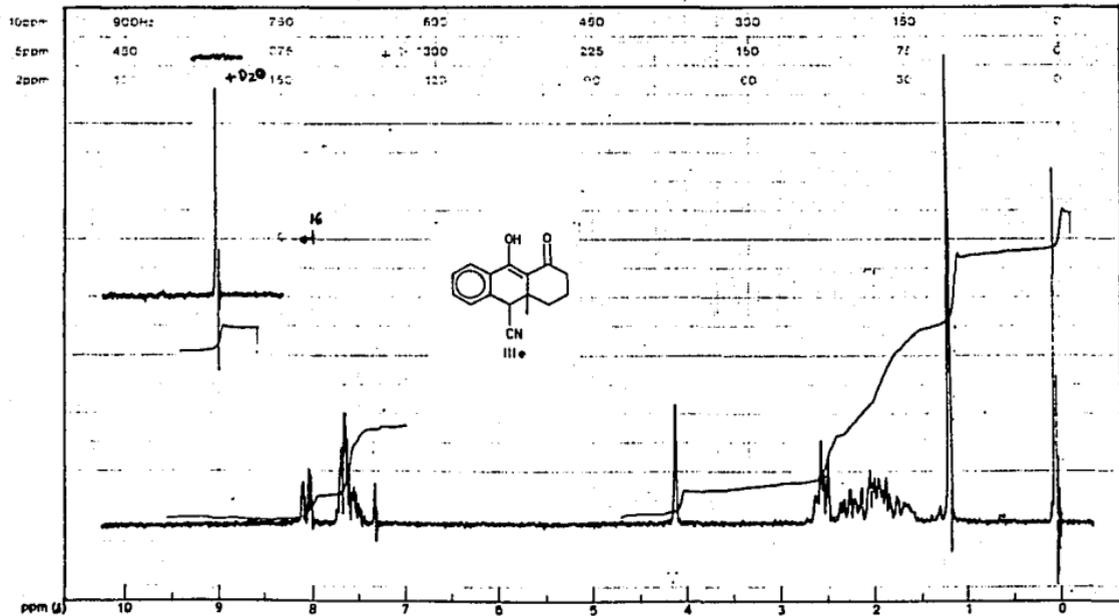
EM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER



EM-350 (90 MHz) NMR OF 1111111111

START OF SWEEP

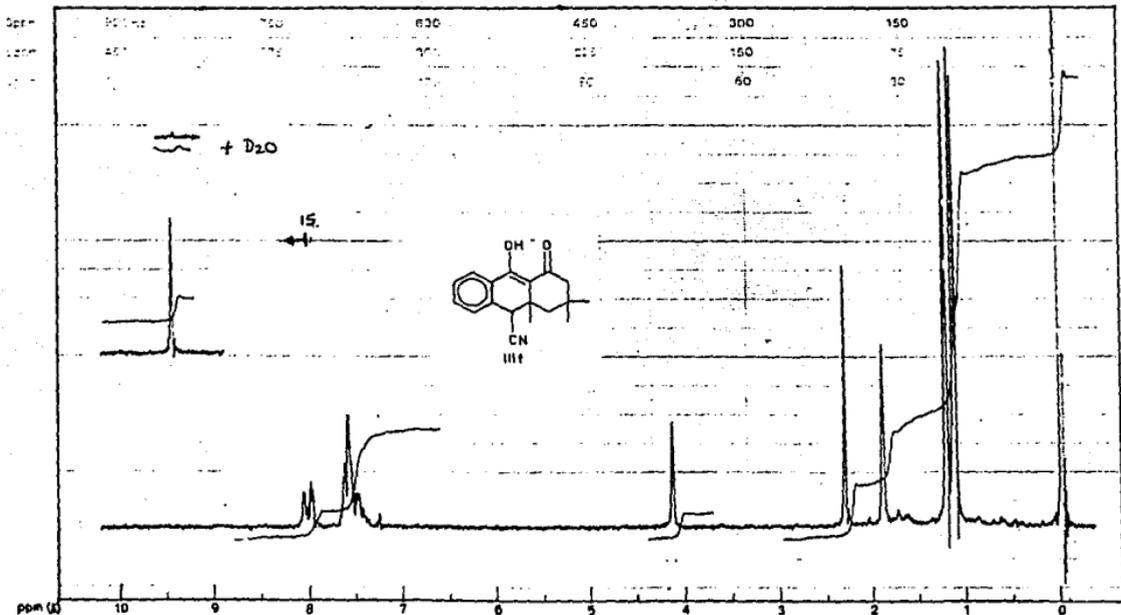
END OF SWEEP



EM-390 90 MHz HMN SEC. INC. NY NY

START OF SWEEP

END OF SWEEP



EM-339 90 131-HEAD SHEET 10578 118