



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**Aplicaciones Sintéticas de los Gamma  
Cetal Nitro Compuestos**

**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  
**SILVIA DEL SOCORRO PEREZ CASAS**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

CLAS Tesis 1977

ADQ. M-8008

FECHA \_\_\_\_\_

PROC. \_\_\_\_\_

S. 329



QUIMIO 6



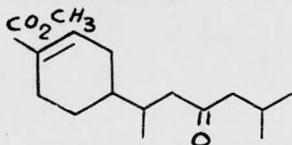
A mis padres,

con amor y agradecimiento.

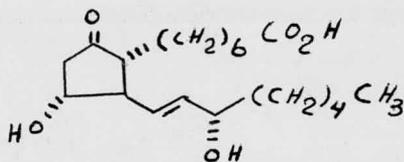
Agradezco sinceramente al  
Dr. Luis Angel Maldonado  
su dirección y sus ense-  
ñanzas.

INTRODUCCION

La presencia de una cadena alifática oxigenada adyacente a un carbociclo es relativamente frecuente entre los productos naturales, por ejemplo la juvabiona (I) (un sesquiterpeno) y la prostaglandina  $E_1$  (II) (un prostanoides).



Juvabiona (I)

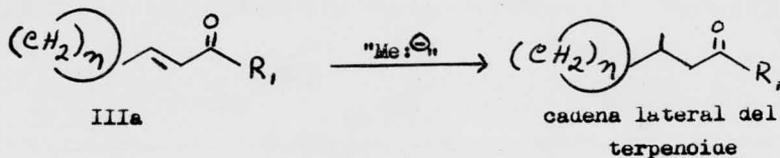


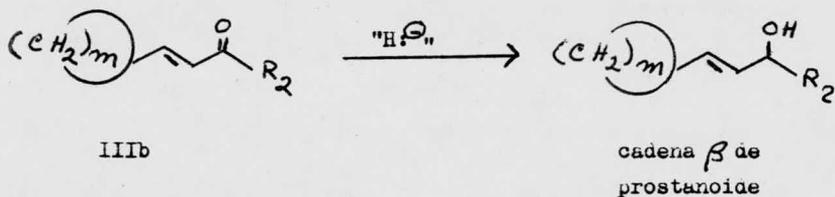
PGI<sub>1</sub> (II)

Debido a que en este laboratorio se han estado estudiando rutas sintéticas para compuestos pertenecientes a ambas familias,<sup>1</sup> se pensó en la conveniencia de diseñar algún reactivo que permitiera la introducción de esa cadena en una forma tal que indistintamente se pudiera hacer la transformación al terpenoide o al prostanoides según las reacciones que se eligieran.

Ese precursor versátil nos pareció que podría ser una cetona  $\alpha\beta$  insaturada del tipo (III) ya que por un lado la adición conjugada de un grupo  $CH_2$  daría el arreglo funcional presente en el terpenoide, mientras que la reducción del grupo carbonilo en (IIIb) daría el sistema característico presente en la cadena  $\beta$  de los prostanoides:

Esquema I.





En esta tesis se describe la preparación y uso de un nuevo reactivo que permite la introducción nucleofílica del grupo  $\beta$ -oxo vinílico -- (IV).



transformación importante para sintetizar el compuesto clave (III) antes citado, así como algunas otras reacciones adicionales conducentes a una síntesis total formal de la juvabiona (I). Aunque la conclusión de este trabajo así como la aplicación de este nuevo reactivo a la síntesis de prostanoide tendrá que esperar algún tiempo, los resultados que aquí se presentan muestran la potencialidad sintética de ese nuevo reactivo.

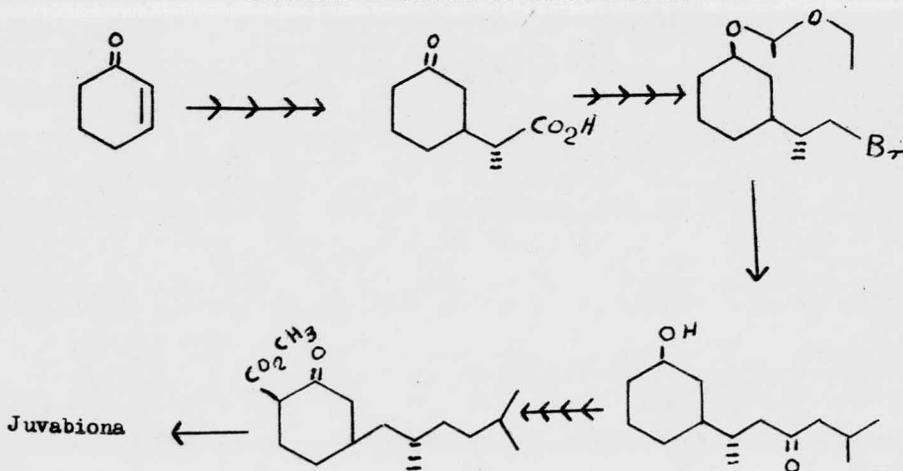
P A R T E   T E O R I C A

a) Breve bosquejo histórico sobre la Juvabiona.

La juvabiona (I) es un sesquiterpeno aislado por primera vez en 1966 por Bowers y colaboradores<sup>2</sup> de *Abies balsamea*. Debido a que esta sustancia muestra alta actividad de hormona juvenil sobre la metamorfosis del insecto *Pyrrhocoris apterus*, mucho interés se ha desarrollado para encontrar rutas adecuadas para prepararla. Esto ha culminado en una gran variedad de síntesis de esta sustancia, algunas cortas y eficientes, otras de gran elegancia.<sup>3</sup> Quizás la síntesis más reciente de la juvabiona sea la descrita por Ficini<sup>4</sup> que tiene la característica de ser la única estereoespecífica, por esta razón y por ser con la que se trató de correlacionar nuestro intermediario (ver adelante) se muestra la síntesis a continuación en forma resumida.

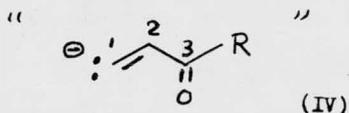
Esquema II

Síntesis de Ficini de la Juvabiona.



b) Concepción del reactivo:

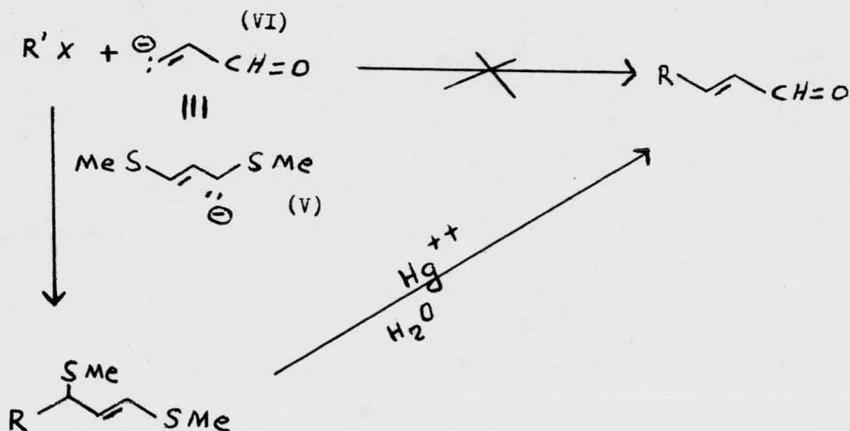
Poco se ha descrito en la literatura química sobre la introducción nucleofílica del grupo 3-oxo vinílico (IV)



Dada la naturaleza de ese grupo es poco probable que se pueda generar por métodos directos, por lo que los métodos descritos hasta ahora han hecho uso de rutas indirectas. El primer método que se describió se debe a Corey<sup>5</sup> quien utilizó el anión derivado del 1,3 bis tiometil propeno (V) como equivalente sintético del anión hipotético (VI).

Esquema III

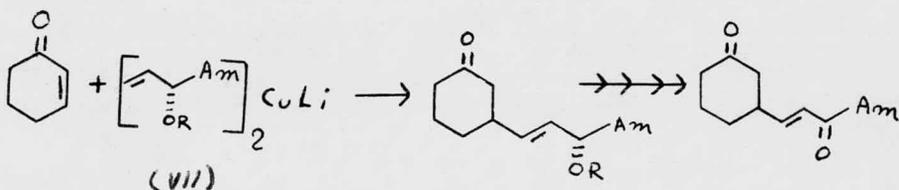
Método del 1,3 bis tiometil propeno de Corey



Posteriormente y a raíz del gran volumen de trabajo hecho en el campo de síntesis de prostaglandinas, Sih y otros<sup>6</sup> han utilizado cupratos vinílicos del tipo (VII)

Esquema IV

Método del cuprato vinílico de Sih

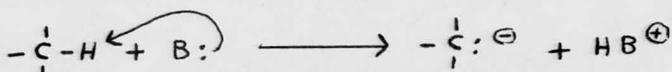


Aunque los métodos anteriores son altamente eficientes para los propósitos que fueron diseñados, una desventaja relativa en ellos es que necesitan ser generados en condiciones apróticas, usando bases muy fuertes (alquil litio) y atmósferas inertes. Todos estos factores hacen que desde un punto de vista experimental esas reacciones no sean muy sencillas de llevar a cabo, ni tampoco en grandes cantidades.

Los carbaniones tienen un papel muy importante en síntesis, ya que nos permiten formar uniones C-C. Una de las reacciones más importantes para formar uniones C-C es la adición de Michael<sup>7</sup>, en la cual toman parte un carbanión y un carbonilo  $\alpha$  insaturado.

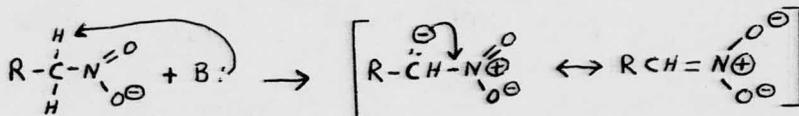
Un carbanión se forma al liberarse un protón en presencia de una base:

Esquema V

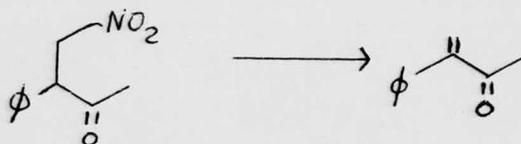


La presencia de un grupo atractor de electrones en el sustrato aumenta la acidez de los hidrógenos vecinos a él, y por lo tanto facilita la liberación del protón. Al formarse el carbanión, el grupo atractor de electrones lo estabiliza deslocalizando la carga. Uno de los grupos atractores de electrones más fuertes es el grupo nitro cuyo empleo como aceptor de Michael en nitro compuestos alifáticos es ampliamente conocido. El aumento de acidez que comunica el grupo  $\text{NO}_2$  a los hidrógenos  $\alpha$  es tal que para generar su anión se pueden usar bases relativamente débiles como aminas o hidróxidos alcalinos.

Esquema VI

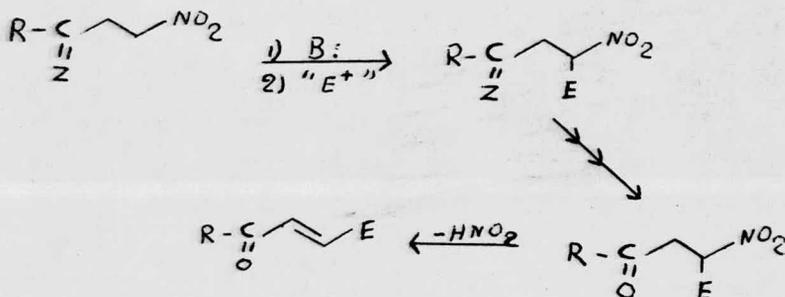


En marcado contraste a la utilidad del grupo  $\text{NO}_2$  como activador de sus hidrógenos  $\alpha$ , su capacidad como grupo saliente no ha sido debidamente explotada. Sin embargo, trabajos recientes en este laboratorio<sup>o</sup> han mostrado la gran facilidad con que se pueden eliminar si se encuentran en una relación apropiada a otro grupo funcional, por ejemplo:



Con estas dos observaciones a mano se pensó que si pudiéramos disponer de un nitro compuesto alifático que tuviera en la posición  $\beta$  un grupo carbonilo potencial, se podrían lograr las transformaciones deseadas. Así, el grupo  $\text{NO}_2$  permitiría generar fácilmente el carbanión necesario para atacar a un electrófilo y después de liberar el grupo carbonilo, la eliminación de  $\text{HNO}_2$  generaría la doble ligadura faltante:

Esquema VII

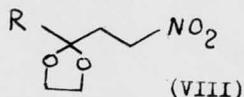


En donde el grupo carbonilo potencial ( $Z$ ) podría ser un grupo cetálico y  $E^+$  es un electrófilo apropiado.

Si bien la elección del grupo  $\text{NO}_2$  como activante presenta la limitación de sólo poder usar compuestos carbonílicos como electrófilos, la relativa simplicidad con que parecía que se podría obtener el reactivo nos hizo considerar experimentalmente esta posibilidad. Aunque en la práctica se encontraron más problemas de los esperados, los resultados que a continuación se presentan muestran la viabilidad de nuestras suposiciones.

c) Síntesis del reactivo:

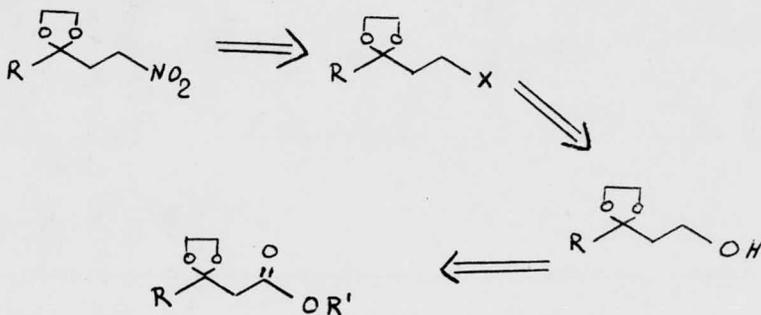
Como quedó indicado en la sección anterior, el reactivo que se con-  
sideró para ser usado en este estudio fue el nitro cetal (VIII)



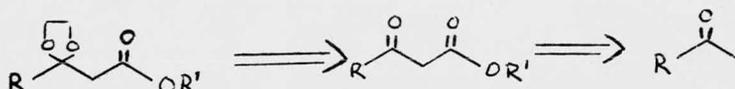
Para la síntesis de este reactivo se hizo uso de una ruta relativa-  
mente simple y fácilmente adaptable a gran escala empleando los métodos  
tradicionales de síntesis de nitro compuestos alifáticos. Así, el méto-  
do más usado para preparar estas sustancias es desplazar un derivado  
halogenado con nitrato de sodio en DMF (método de Kornblum<sup>9</sup>) o con nitrato  
de plata en éter (método de Maeyer<sup>10</sup>). Por otro lado un derivado ha-  
logenado se prepara usualmente de un alcohol y como éste debe ser prima-  
rio, una posibilidad de prepararlo es por reducción de un éster:

Esquema VIII

Análisis retrosintético para el nitro cetal (VIII)

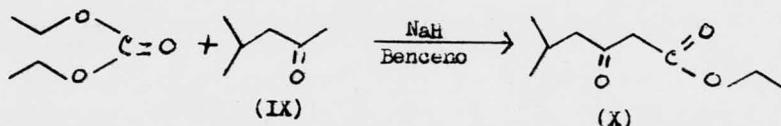


Esto lleva entonces a usar como materia prima el  $\beta$  ceto éster correspondiente cuya preparación se puede hacer de la metil cetona apropiada o por algún otro método adecuado (por ejemplo la  $\delta'$  alquilación del dianión de un éster acetoacético<sup>11</sup>).



Lo atractivo del análisis retrosintético anterior es que la materia prima es una metil cetona, compuestos que comercialmente son baratos y de gran variabilidad, por lo que la ruta se puede considerar de gran versatilidad para preparar compuestos análogos. Como en este estudio la meta era la javabona, la descripción de la preparación del reactivo se hará para el caso en que R=i-Bu.

La isobutil metil cetona (IX) se hizo reaccionar con carbonato de dietilo e hidruro de sodio en benceno para obtener en 67% de rendimiento el 3-ceto-5-metil-hexanoato de etilo (X) según se ha descrito en la literatura.<sup>12</sup>

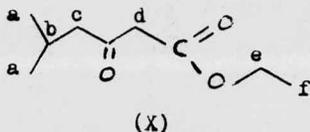


Sus características espectroscópicas fueron las siguientes:

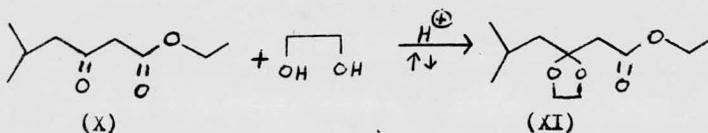
Las unidades de las absorciones en el infrarrojo, son  $\text{cm}^{-1}$ , y en RMF, los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta, y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (HZ).

En IR se observó una banda intensa en 1750 asignada al C=O del éster; una banda intensa en 1720, correspondiente al C=O de la cetona y dos bandas fuertes, una en 1150 y otra en 1035 debidas a la vibración C-O del éster.

El espectro de RMP mostró las siguientes señales: Un doblete ( $J=6$ ) centrado en 0.9, que integra para 6, asignado a los metilos a; un triplete centrado en 1.25 ( $J=7.2$ ) que integra para 3, asignado al metilo f; un grupo de señales centrado en 2 que integra para 1, asignado al hidrógeno b; un doblete en 2.57 ( $J=5$ ) que integra para 2, asignado al metileno d y un cuadruplete centrado en 4.14 ( $J=7.2$ ) que integra para 2, asignado al metileno e.



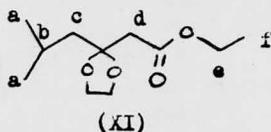
La catalización del compuesto (X) con etilén glicol en presencia de ácido para toluén sulfónico, utilizando benceno como disolvente, y calentando a la temperatura de reflujo con una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua que se forma y desplazar el equilibrio hacia el acetal, procedió sin incidente para dar (XI) en 83% de rendimiento:



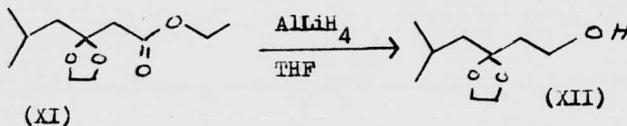
El cetal (XI) así obtenido fue purificado por destilación a presión reducida, presentando un punto de ebullición de  $94-95^{\circ}\text{C}/3.7\text{ mm}$ .

En su espectro de IR no se observó la banda correspondiente al carbonilo de la cetona; en  $1750$  se presentó una banda correspondiente al  $\text{C}=\text{O}$  del éster; en  $1180$  y  $1035$  se observaron las bandas correspondientes a la vibración  $\text{C}-\text{O}$  del éster, y en  $1150$  y  $1065$  dos bandas correspondientes a la vibración del  $\text{C}-\text{O}$  del cetal.

En su espectro de RMP se observaron las siguientes señales: un doblete en  $0.98$  ( $J=6$ ), que integra para 6, asignado a los metilos a; un triplete en  $1.28$  ( $J=7.2$ ) que integra para 3, correspondiente a los hidrógenos b y c; un singulete en  $2.56$ , que integra para 2, asignado al metileno d; un singulete en 4 que integra para 4, debido a los metilenos e y un cuadruplete centrado en  $4.1$  ( $J=7.2$ ) que integra para 2, asignado al metileno e.



La reducción del cetal éster (XI) con hidruro alílico de litio y aluminio, produjo el alcohol correspondiente (XII).

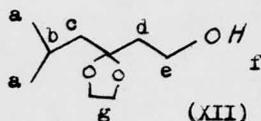


Este producto presentó las siguientes características físicas y espectroscópicas:

Su punto de ebullición a 1.3 mm., fue de 72-74°C.

En IR apareció una banda intensa en 3425 debida al OH; desapareció la banda debida al C=O del éster; en 1150 y 1090 se presentaron dos bandas debidas a la vibración del C-O del cetal.

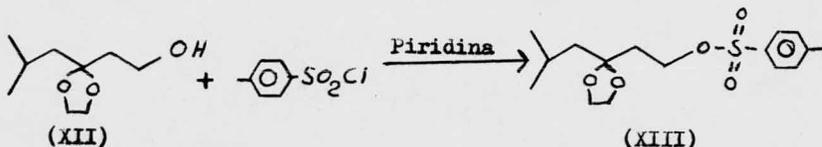
En el espectro de RMF, desaparecieron las señales debidas al metilo f y al metileno e del cetal éster (XI). En 0.95, se presentó un doblete (J=6), asignado a los metilos a del alcohol (XII); en 1.45, un doblete (J=5) que integra para 2, debido al metileno c; en 1.82, un triplete (J=6.5) que integra para 3, correspondiente al metileno d; un singlete en 3.08, que desaparece con D<sub>2</sub>O e integra para 1, asignado al hidrógeno f del OH del alcohol, un triplete en 3.62 (J=6) debido al metileno e y un singlete en 3.9 asignado a los metilenos g.



Existen varios reactivos que permiten convertir un alcohol en un derivado halogenado (SOCl<sub>2</sub>, PBr<sub>3</sub>, etc.), sin embargo, el medio en que ocurren estas reacciones usualmente es ácido, por lo que para evitar la posible hidrólisis del grupo cetal presente en (XII), estos métodos no se probaron. Por lo tanto aunque involucraba un paso más, se prefirió usar la secuencia alcohol-tosilato-yoduro que procede en condicio-

nes básicas o neutras.

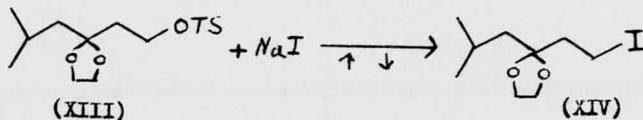
El tosilato requerido (XIII) se preparó por la técnica usual del cloruro de p-toluén sulfonilo en piridina, obteniéndose como un aceite denso, incoloro en 87% de rendimiento:



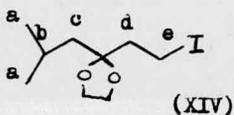
El tosilato formado es poco estable pero pudo purificarse por medio de una filtración rápida en columna de florisil. Sólo se caracterizó por su IR que muestra la desaparición de la banda debida al OH, y en 1180 se observó una banda intensa debida a la vibración del S=O.

En el primer intento para obtener el derivado halogenado, se trató el tosilato (XIII) con yoduro de sodio en acetona a temperatura de reflujo, después de 75 min no se observó ningún cambio, por lo que se decidió aumentar la temperatura de reflujo. Esto se hizo utilizando como disolvente la 2-butanona, la cual tiene un punto de ebullición mayor que el de la acetona. Al igual que el tosilato precursor, el derivado obtenido es bastante inestable, sin embargo, pudo purificarse por medio de una filtración rápida en columna de florisil (75% de rendimiento).

En el IR se observó la desaparición de la banda debida a la vibración de la ligadura S=O del tosilato, y la aparición de una banda débil en 525 debida a la vibración C-I.



En RMN, se observaron las siguientes señales: un doblete en 0.98 (J=6) que integra para 6, asignado a los metilos a, un doblete en 1.40 (J=5), que integra para 2, asignado al metileno c; en 2.27 un triplete (J=8) que integra para 2, asignado al metileno d; un triplete en 3.13 (J=8) que integra para 2, correspondiente al metileno e y en 3.95 un singulete que integra para 4, asignado a los metilenos f.

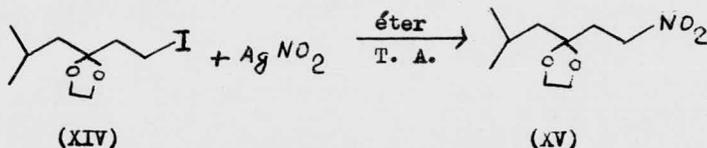


La primera manera en que se pensó transformar el derivado halogenado en el nitro derivado correspondiente, fue el tratamiento del derivado halogenado (XIV) con nitrito de sodio en dimetil formamida, ya que el método alternativo del nitrito de plata resulta más caro, además que el reactivo debe prepararse y es poco estable. Sin embargo, se obtuvo una mezcla de muchos compuestos, difíciles de separar y caracterizar, -- por lo que tuvo que cambiarse el método.

La primera vez que se llevó a cabo esta reacción con nitrito de plata recién preparado,<sup>13</sup> en éter seco, se rompió el cetal, debido tal vez

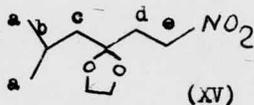
a que el nitrito de plata no estaba perfectamente seco.

Se repitió la reacción cuidando que todos los reactivos estuvieran completamente secos, y se obtuvo el gamma cetal nitro compuesto cuantitativamente.



El espectro de IR mostró la aparición de dos bandas intensas, una en 1570 y otra en 1395 debidas al NO<sub>2</sub>. Se observaron también las bandas correspondientes al C-O del cetal en 1150 y 1090.

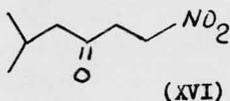
En RMP se observaron las siguientes señales: un doblete en 0.9 (J=6) que integra para 6, asignado a los metilos a; un doblete en 1.42 (J=5) que integra para 2, asignado al metileno c; un triplete centrado en 2.3 (J=7.5), que integra para 2, asignado al metileno a; un singulete en 3.9 que integra para 4, debido a los metilenos f, y en 4.32 un triplete (J=7.5) que integra para 2, debido al metileno e.



Aunque en varias reacciones de derivados halogenados con nitrito de plata en éter se ha podido aislar además del nitro compuesto, el nitrito correspondiente<sup>13</sup>, en nuestro caso este último compuesto no se pudo

identificar en el producto crudo (por espectroscopía o cpf).

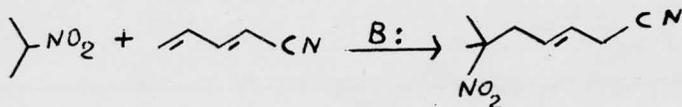
El nitro cetol (XV) es inestable por lo que debe guardarse en el refrigerador sobre bicarbonato de sodio. Se descompone cuando la cetona correspondiente (XVI), la cual pudo aislarse y caracterizarse por su espectro IR, en el cual se observó una banda intensa en 1710 asignada al C=O y en 1560 y 1380 se observaron dos bandas intensas debidas al NO<sub>2</sub>.



Este compuesto es relativamente estable en medio ácido, pudiendo cetalizarse en las condiciones usuales (etilén glicol, p-tosOn en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) para dar de nuevo (XV) en 38% de rendimiento.

d) Experimentos dirigidos hacia la síntesis total de la Juvabiona.

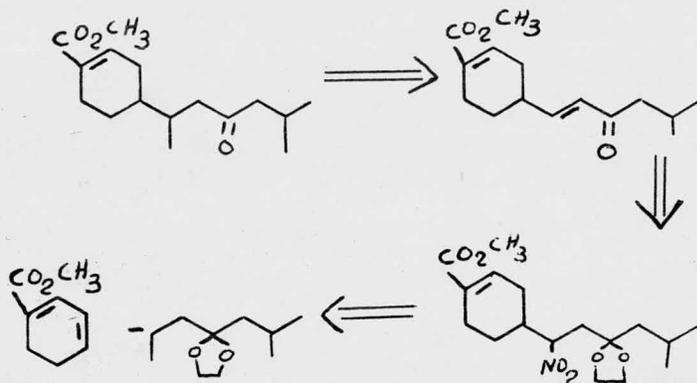
Para probar las posibilidades sintéticas de nuestro reactivo se pensó en utilizarlo para sintetizar la juvabiona. La idea original nacía uso de la observación que ciertos nucleófilos se pueden adicionar en forma conjugada al extremo de un sistema  $\alpha, \beta, \gamma$  insaturado. Así por ejemplo se ha descrito que el 2-nitro propano se adiciona al 1-ciano 1,3-butadieno para dar el 6-metil-nitro-3-hepteno nitrilo.<sup>14</sup>



Extrapolando esta reacción al caso de la juvabiona y tomando en cuenta la necesidad de conjugar la doble ligadura al grupo éster en algún paso de la secuencia, quedaría el siguiente esquema retrosintético

Esquema IX

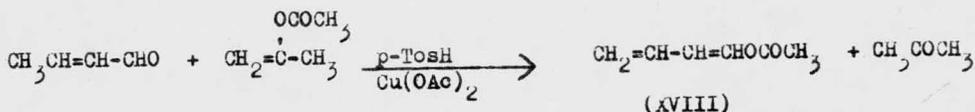
Análisis retrosintético I para la juvabiona.



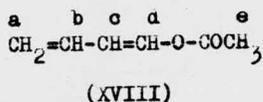
El 1,3-ciclohexadién carboxilato de metilo es una sustancia ya descrita en la literatura por lo que el esquema anterior pareció muy atractivo para ser probado experimentalmente.

La preparación del 1-acetoxi-1,3-butadieno (XVIII) a partir de acetato de isopropenilo y crotonaldehído, según se encuentra descrito en la literatura,<sup>15</sup> procedió sin ningún problema. El producto crudo se destiló a presión reducida obteniéndose el producto deseado mezclado con otra sustancia que no se identificó.

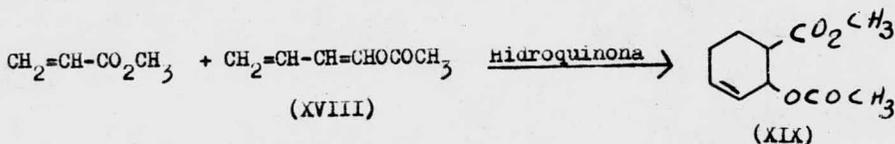
En el IR se observó una banda en 3090 debida a la vibración C-H vinílico, en 1680 se observó una banda debida a la vibración C=C y en 1770 una banda intensa debida al grupo C=O.



En RMP se observaron las siguientes señales: En 2 un singulete asignado al metilo c; un grupo de señales entre 4.8 y 5.2 asignado al metileno a; entre 5.6 y 6.3, un grupo de señales asignado a los hidrógenos b y c; en 7.2 un doblete (J=11), asignado al hidrógeno a.



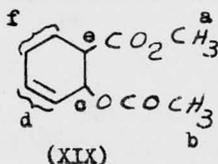
La cicloadición de Diels Alder<sup>16</sup> entre el 1-acetoxi-1,3-butadieno y el acrilato de metilo produjo el cis 2-acetoxi-3-ciclohexén carboxilato de metilo (XIX). La estereoquímica en esta substancia ya ha sido determinada con anterioridad.



En IR se observó una banda en 1740 debida al C=O, y en 1660 una banda debida a la vibración C=C.

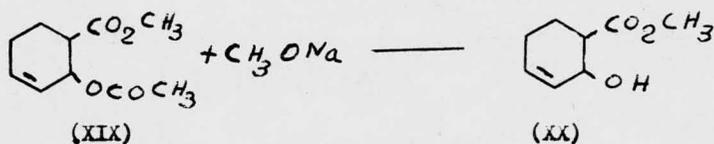
En RMP se observó un singulete en 1.95 asignado al metilo b; un grupo de señales entre 2.3 y 2.7 asignado al hidrógeno e; en 5.7 un sin-

gulete correspondiente al metilo a; entre 5.5 y 5.55, un grupo de señales debidas al hidrógeno e y entre 5.75 y 6 un grupo de señales debido a los hidrógenos d.



La pirólisis<sup>17</sup> de este isómero se ha reportado que produce una mezcla compleja de sustancias entre ellas el producto deseado (XX). Como se pueden concebir rutas alternativas que no hicieran uso de la pirólisis, se hizo una pequeña exploración en este sentido.

La metanólisis básica del cis 2-acetoxi-5-ciclonexén carboxilato de metilo (XIX) dio en bajo rendimiento el alcohol correspondiente (XX) el cual fue purificado mediante una filtración rápida en columna de florisil (benceno 100%) (12% de rendimiento).



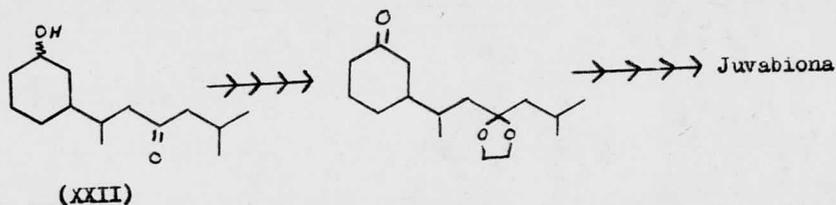
Este producto presentó las siguientes características espectroscópicas:

En IR, se observó una banda en 3400 debida al OH; en 3010 una banda debida a la vibración C=C y en 1745, una banda debida al C=O.



dimetil sulfoxido-metanol, obteniéndose una mezcla de productos que no se pudieron caracterizar.

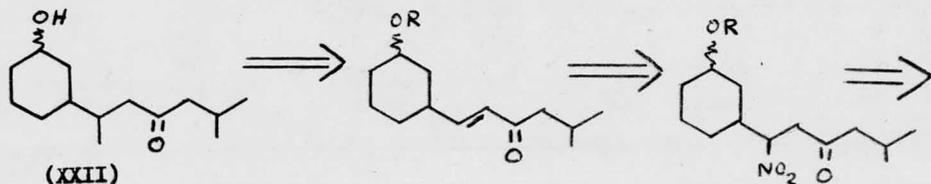
Debido a los problemas encontrados para preparar (XVII), se pensó en cambiar la ruta original (Esquema IX) por otra que hiciera uso de alguna materia prima más fácilmente asequible. Nuestra atención se dirigió entonces a una síntesis recientemente descrita por Ficini (pág. 3) en la cual la parte del éster insaturado en la juvabiona se obtiene al final de la secuencia a partir de (XXII).

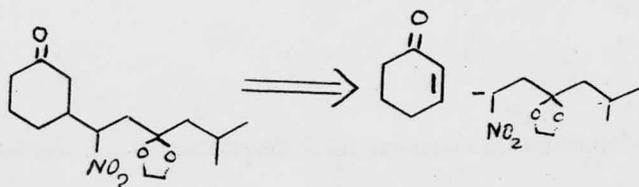


Nuestra meta se hizo entonces el compuesto (XXII), ya que si de alguna forma podíamos llegar a ella, quedaría establecida la conexión con la síntesis de Ficini (síntesis total formal). De acuerdo con las características esperadas para el reactivo del nitro cetol (XV), el esquema retrosintético para (XXII) quedó de la siguiente forma:

Esquema X.

Análisis retrosintético II para la juvabiona.





es decir, la materia prima sería la 2-ciclohexén-1-ona, producto comercial no muy difícil de sintetizar.

Antes de pasar a la descripción de esta segunda ruta, es conveniente hacer notar la diferencia entre los esquemas IX y X. En el primero de ellos el número de pasos necesarios para llevar el aducto teórico (XXIII) al producto, son menos que en la segunda ruta (XXIV → javabona). Como la complejidad (y por lo tanto el valor material de (XXIII)) es mayor que el de (XXIV), esto quiere decir que teóricamente el esquema IX es mejor que el X (siempre y cuando (XVII) se pueda preparar con cierta facilidad). Dicho en pocas palabras, el esquema IX es más conveniente que el esquema X.

A pesar de esta desventaja en concepción teórica de la síntesis, la facilidad con que se podrían probar las características del nuevo reactivo aquí descrito utilizando la ciclohexenona (segunda ruta) nos parecieron más importantes que la síntesis misma de la javabona. En consecuencia decidimos abandonar la primera ruta en favor de la segunda dejando aquella por probar en algún futuro próximo.

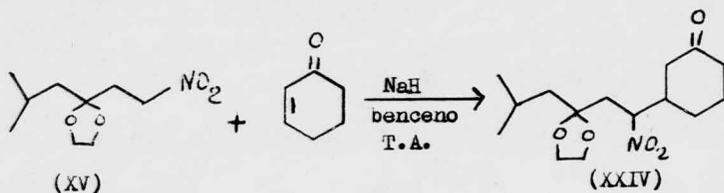
Desde los primeros intentos de adicionar el nitro cetil (XV) a la ciclohexenona (XXV) se pudo averiguar que esta reacción iba a presentar más problemas que los esperados.

En el primer intento, se trató de llevar a cabo la adición de Michael usando tritón B como catalizador y THF como disolvente a temperatura ambiente, y después a temperatura de reflujo, pero en ningún caso se obtuvo ningún resultado positivo.

Se cambió entonces el disolvente por el terbutanol según describió Kishi<sup>18</sup>, primero a temperatura ambiente y luego a temperatura de reflujo, pero tan poco hubo reacción.

Pensando entonces que el problema podría ser que el grupo cetálico influyera disminuyendo la acidez de los hidrógenos en  $\alpha$  al  $\text{NO}_2$  en (XV) (véase sin embargo la referencia<sup>19</sup> para un caso similar) se cambió la base por otra más fuerte.

Primero se puso un equivalente de nitrato de sodio por un equivalente del gamma cetai nitro compuesto en benceno, obteniéndose una mezcla de muchos compuestos que no se identificaron. En el siguiente experimento se puso el nitrato de sodio como catalizador, aunque también se obtuvo una mezcla, se pudo aislar por cpi preparativa, el compuesto deseado, en bajo rendimiento (30%).

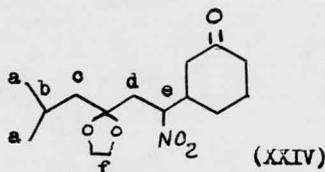


El aducto así obtenido es un aceite amarillo que presenta las siguientes características.

En IR, se observó una banda fuerte en  $1720$ , asignada al  $\text{C=O}$ , en  $1550$  y  $1370$  las dos bandas intensas debidas al  $\text{NO}_2$ ; en  $1140$  y  $1080$ , las

bandas debidas al C-O del cetal.

En RMP, se observó un doblete en 0.98 (J=6), que integra para 6, - asignado a los metilos a, un doblete en 1.5 (J=5) asignado al metileno c; de 1.7-3 un grupo de señales, asignado al hidrógeno b, al metileno d y a los hidrógenos del ciclo; un singulete en 3.9, que integra para 4 - asignado a los metilenos f; un grupo de señales de 4.4-4.7 asignado al hidrógeno e.

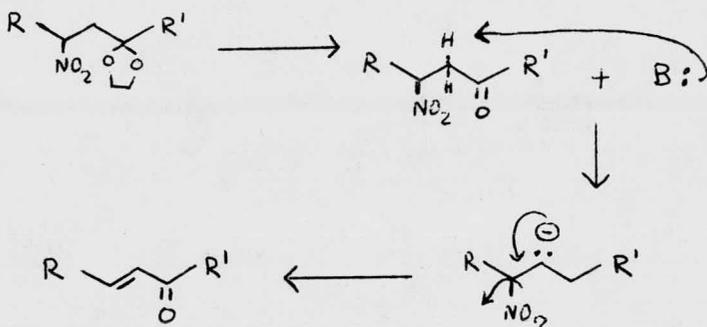


Con el compuesto (XXIV), ya se tiene una estructura parecida a la juvabiona (I), pero resta hacer algunas transformaciones para llegar a ella.

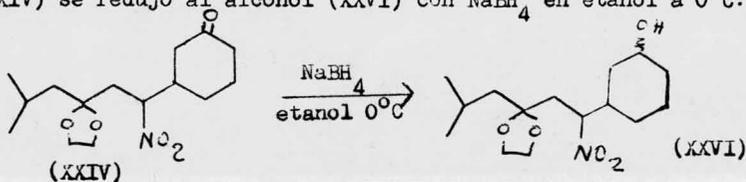
El primer paso a seguir fue la introducción del grupo metilo en la posición 1', para lo cual se tendría que generar primero el carbonilo  $\alpha\beta$  insaturado (XXVIII) (véase página 1), con lo que quedaría demostrada la equivalencia entre el carbonilo  $\alpha\beta$  insaturado y el anión del gamma cetal nitro compuesto, que es el objetivo principal de esta tesis.

Para formar el carbonilo  $\alpha\beta$  insaturado, la secuencia consistía en hidrolizar primero el cetal a la cetona correspondiente, seguido de tratamiento básico para eliminar los elementos del  $\text{HNO}_2$  y generar la doble ligadura conjugada. La fuerza impulsora de esta reacción, sería precisamente la formación de este doble enlace conjugado. (Esquema XI).

Esquema XI



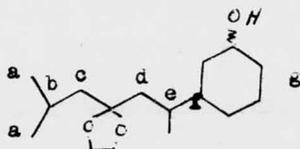
Sin embargo, para poder distinguir entre los dos grupos carbonilos en el intermediario (XXIX), antes de hidronizar el grupo cetálico, el a ducto (XXIV) se redujo al alcohol (XXVI) con  $\text{NaBH}_4$  en etanol a  $0^\circ\text{C}$ :



Las características espectroscópicas de este compuesto fueron las siguientes:

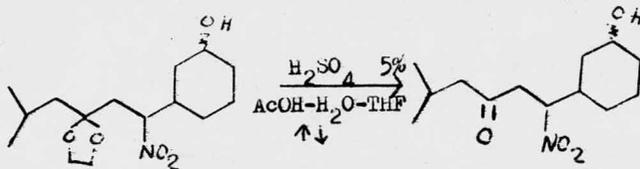
En el IR, se observó una banda en 3340 debida al OH; en 1545 y 1300 se observaron las bandas correspondientes al grupo nitro.

En RMP, un doblete ( $J=6$ ) en 0.86, que integra para 6, asignado a los metilos a; de 1-3 un grupo de señales asignado a los hidrógenos del ciclo, a los metilenos c y d y al hidrógeno b; un grupo de señales en 2.45 que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  asignado al OH, un singulete en 4, que integra para 4, asignado a los metilenos h y un grupo de señales centrado en 4.6 asignado al hidrógeno e.



(XXVI)

La hidrólisis en el compuesto (XXVI) con ácido sulfúrico al 5% y u nas gotas de ácido acético para homogeneizar la mezcla, usando THF como disolvente a la temperatura de reflujo dio el compuesto (XXVII).



(XXVI)

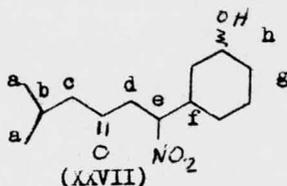
(XXVII)

La misma reacción pero a temperatura ambiente no fue efectiva para lograr la hidrólisis del cetal.

Las características espectroscópicas de este compuesto fueron las siguientes:

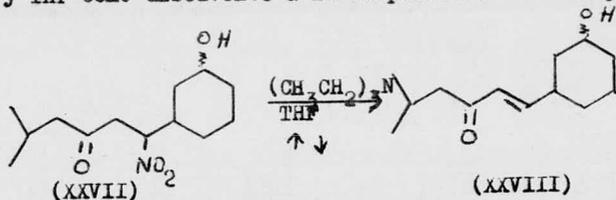
En IR se observó una banda en 3280 debida al OH, una banda intensa en 1700 debida al C=O; en 1550 y 1360 las bandas debidas al grupo nitro.

En RMF se observó un doblete (J=b) en 1.13 asignado a los metilos a; de 1.4-3.5 un grupo de señales muy complicado, asignado a los hidrógenos del ciclo, al hidrógeno del OH, y a los hidrógenos b, c y d; de 4.9-5.2, un grupo de señales asignado al hidrógeno e.



(XXVII)

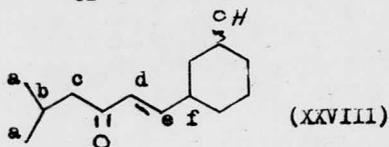
Utilizando las condiciones previamente encontradas para una transformación similar,<sup>8</sup> la cetonac(βno saturada (XXVIII) se pudo obtener a partir de (XXVII) en rendimiento excelente (94%) usando trietil amina como base y THF como disolvente a la temperatura de reflujo.



Las características espectroscópicas de este compuesto, fueron las siguientes:

En IR, una banda en 3400 asignada al OH, en 1660 una banda intensa debida al C=O insaturado; desaparecieron las bandas debidas al grupo nitro.

En RMP se observaron las siguientes señales: un doblete en 1.05 (J=6), asignado a los metilos a; de 1.1-2.5, un grupo de señales asignado a los metilenos del ciclo y a los hidrógenos d y en 6.38 un doblete de dobletes (J<sub>de</sub>=16.5, J<sub>ef</sub>=6) asignado al hidrógeno e.

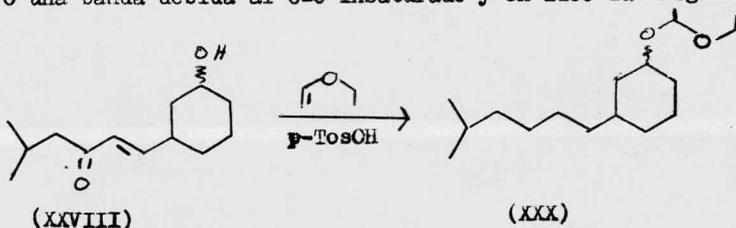


Los reactivos más eficientes y directos para introducir un grupo

$\text{CH}_3$  en forma conjugada a un sistema de cetona $\alpha\beta$ no saturado son el dimetil cuprato de litio ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ), el metil cobre ( $\text{MeCu}$ ) y el metil ---- Grignard en presencia de sales cuprosas<sup>20</sup> (probablemente un compuesto organometálico de cobre es la especie reaccionante:



Como cualquiera de estos reactivos es descompuesto por hidrógenos activos (alcoholes, ácidos, etc.), antes de intentar estas reacciones con el sustrato (XXVIII), el grupo alcohólico de él se protegió como su acetal mixto (XXX) por reacción con éter etil vinílico y una traza de ácido p-TosOH. Esta sustancia sólo se caracterizó por su espectro en el IR que muestra la desaparición de la banda debida al OH, en 1690 se observó una banda debida al C=O insaturado y en 1100 las ligaduras C-O.



Desafortunadamente, por razones desconocidas hasta ahora, todos los intentos por generar el dimetil cuprato de litio en una gran variedad de condiciones, usando lotes diferentes de metil litio comercial y de CuI comercial, prepurificado o sintetizado por nosotros mismos, nunca dieron la solución incolora o amarilla descrita para el reactivo. Si que las mezclas obtenidas por nosotros al tratar de preparar el reactivo no parecen contener dimetilcuprato de litio, se pudo demostrar por-

que tanto la cetona  $\alpha\beta$ no saturada (XXX) como otras que se saben reaccionan con el reactivo (p. ej. benzalacetofenona) se recuperaron cuantitativamente en las condiciones descritas para esta reacción. Por otro lado las pequeñas cantidades de que se dispuso de la enona (XXX) impidieron que se pudieran intentar los otros reactivos, así como otras secuencias más largas, por lo que todavía quedan alternativas por probar.

Aunque el resultado anterior es desafortunado para la síntesis de la juvabiona misma, así como para nuestro interés en una aplicación -- concreta de la utilidad del reactivo (VIII), lo satisfactorio de la demostración de la equivalencia de las estructuras (IV) y (VIII) nos parece suficiente en esta primera etapa de la investigación sobre estos reactivos como para continuar explorando en esta dirección.

P A R T E   E X P E R I M E N T A L

NOTAS:

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

Absorciones en el infrarrojo (IR): Perkin-Elmer 537. Las determinaciones fueron hechas en película. Las unidades son  $\text{cm}^{-1}$ .

Resonancia magnética de protón (RMP): Varian MM-560. Se usó tetracloruro de carbono 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 ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se indica por la letra inicial de sus nombres (s=singulete, d=doblete, ..., n=multiplete).

Las cromatografías en placa fina (cpf), tanto cualitativas como preparativas se hicieron usando gel de sílice GF-254 Merck como adsorbente. El eluyente, proporciones de la mezcla y número 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 amarillo).

---

Se agradece a las Quím. Graciela Cnávez y Silvia Mendoza por los espectros de IR y a la Quím. Ernestina Cervera por los espectros de RMP.

Revelador B: Solución al 20% de sulfato de cobalto 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 secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio.

A) Preparación del etilén cetil del 3-ceto-5-metil-1-nitro-hexano (XV).

1.- 3-ceto-5-metil-hexanoato de etilo (X)

En un matraz de tres bocas equipado con una entrada para nitrógeno, un refrigerante y un embudo de adición, se pusieron 150 ml de benceno seco. Se añadieron 7.2 g de hidruro de sodio (0.3 mol, 14.4 g de dispersión al 50% de NaH en aceite) lavados previamente dos veces con hexano, para eliminar el aceite de la dispersión, y por medio del embudo de adición se agregaron rápidamente 35.4 g de carbonato de dietilo (0.3 mol). Se calentó la mezcla y cuando empezó a refluir, se adicionaron gota a gota, durante 2 hs, por medio del embudo de adición, 20 g de isobutil metil cetona (0.2 mol).

Después de terminar la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante una hora. Concluido este tiempo, se dejó reposar 12 hs a temperatura ambiente.

Se añadieron gota a gota 10 ml de ácido acético (PRECAUCION!) y después 200 g de hielo. La capa acuosa se separó de la orgánica, y se extrajo con acetato de etilo.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se trabajaron de la manera usual.

El producto crudo se destiló a presión reducida, obteniéndose --- 29.6 g (36%) de 3-ceto-5-metil-hexanoato de etilo (X), p.eb. 87-89°C/10mm.

IR.: 1750 ( $\nu$  C=O éster); 1720 ( $\nu$  C=O cetona); 1055 y 1150 ( $\nu$  C-O).

RMP.: 0.9 (d, J=6,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ ); 1.25 (t, J=7.2,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OC=O}$ );

2 (grupo de señales  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ); 2.37 (s,  $J=5$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ); 3.26 (s,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COO}$ ); 4.14 (c,  $J=7.2$ ,  $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

2.- Etilén cetal del 3-ceto-5-metil-hexanoato de etilo (XI).

En un matraz redondo de 250 ml provisto de una trampa de Dean Stark y un refrigerante de agua, se colocaron 10 g de (X) (50mmol) disueltos en benceno. Se agregaron 5.403 g de etilén glicol (87 mmol) y ácido para toluén sulfónico como catalizador. Se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 24 hs.

Se añadieron 30 ml de una solución al 10% de bicarbonato de sodio para neutralizar el ácido para toluén sulfónico. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces para eliminar el exceso de etilén glicol, y se trabajaron de la manera usual.

El producto crudo se destiló a presión reducida, obteniéndose --- 10.35 g (83%) de (XI). p.eb.  $94-95^\circ\text{C}/3.7\text{ mm}$ .

IR.: 1750 ( $\sim\text{C}=\text{O}$ ); 1065 y 1130 (C-O); 1035 y 1180 ( $\sim\text{C}-\text{O}$ ).

RMP.: 0.98 (d,  $J=6$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1.28 (t,  $J=7.2$ ,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$ ); 1.66 (grupo de señales,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ); 2.33 (s,  $\text{CH}_2-\text{COO}$ ); 4 (s,  $\text{CH}_2-\text{O}$  cetal); 4.1 (c,  $J=7.2$ ,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ).

3.- Etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-hexanol (XII).

En un matraz redondo de 250 ml provisto con agitador magnético y un embudo de adición, se pusieron 50 ml de tetrahidro furano recién destilado de calcio doble de litio y aluminio. Lentamente se añadieron

1.75 g de hidruro doble de litio y aluminio (46 mmol). Por medio del embudo de adición, se agregaron lentamente (aproximadamente durante 2 ns) 10.1 g de (XI) (46 mmol). La mezcla se agitó durante 12 ns a ----- temperatura ambiente.

Para eliminar el exceso de hidruro doble de litio y aluminio, se añadieron gota a gota (PRECAUCION!) 1.75 ml de agua, 1.75 ml de una solución al 1% de dióxido de sodio y aproximadamente 7 ml de agua (apareció un precipitado blanco) en el orden descrito.

El precipitado blanco se filtró y se lavó con acetato de etilo. La fase líquida se trabajó de la manera usual.

El producto crudo se destiló a presión reducida obteniéndose ---- 6.694 g de (XII) (84%) p.eb. 72-74°C/8 mm.

IR.: 3425 ( $\nu$ OH); 1150 y 1080 ( $\nu$ C-O).

RMP.: 0.95 (d, J=6,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1.43 (a, J=5,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ); 1.82 (t, J=6.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.03 (s, OH, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3.62 (t, J=6,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.9 (s,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ).

#### 4.- Tosilato del etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-hexanol (XIII).

Se disolvieron 3.91 g del etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-hexanol (22.4 mmol) en 20 ml de piridina. Se enfrió la solución a 0°C con un baño de hielo. Se agregaron lentamente y con agitación vigorosa, 4.256 g (22.4 mmol) de cloruro de para toluén sulfonilo. Se dejó reposar 12 ns en el refrigerador.

Se evaporó la piridina con ayuda de vacío, se agregaron 50 g de hielo y se dejó reposar 1 h. Las fases orgánicas combinadas se lavaron

con una solución al 10% de sulfato de cobre hasta eliminar el exceso de piridina. Se trabajaron de la manera usual. Se obtuvieron 6.383 g (87%) de (XIII).

El producto fue purificado por medio de una filtración rápida a través de una columna de 65 g de florisil (hexano 1: benceno 1).

IR.: 1180 ( $\rightarrow$ S=O).

5.- Etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-yodo-hexano (XIV).

Se disolvieron 0.8 g de tosilato del etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-hexanol (2.43 mmol) en 20 ml de acetona y se agregaron 0.548 g de yoduro de sodio (3.65 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo controlando la reacción por cpf (hexano 5.5 acetato de etilo 0.5). Como después de 75 min no se observó ningún cambio, se elevó la temperatura de reflujo, cambiando el disolvente de acetona a 2-butanona. La reacción se controló por cpf (hexano 5.5, acetato de etilo 0.5) hasta la desaparición completa de la materia prima (aproximadamente 6 hs).

La mezcla de reacción se filtró, y el precipitado se lavó con acetona. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio, se agregó agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10% de tiosulfato de sodio, hasta eliminar el exceso de yodo. Se trabajó de la manera usual. Se obtuvieron 0.514 g (75%) de producto crudo. Este producto se purificó por una filtración rápida en columna de 10 g de florisil (hexano, 90% de recuperación).

IR.: 527 ( $\rightarrow$ C-I).

RMP.: 0.98 (d, J=6,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ ); 1.48 (d, J=5,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ); 2.27 (t, J=8,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ); 3.13 (t, J=8,  $\text{CH}_2-\text{I}$ ); 3.93 (s,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ).

6.- Intentos de preparación del etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-nitro-hexano (XV).

a) con nitrito de sodio.

Se disolvieron 0.46 g de (XV) (1.61 mmol) en 15 ml de dimetil -- formamida. Se añadieron 0.22 g de nitrito de sodio (3.22 mmol) y se calentó a 60°C en baño de aceite. Se obtuvo una mezcla compleja de compuestos que no fueron identificados.

b) con nitrito de plata.

En un matraz redondo de 100 ml, se suspendieron 4.62 g de nitrito de plata (30 mmol) recién preparado, en éter seco (recién destilado de hidruro doble de litio y aluminio). Se enfrió a 0°C en baño de hielo, y se añadieron lentamente 4.28 g del yodo cetal (XIV) (15 mmol). Se quitó el baño de hielo y se dejó la mezcla con agitación durante 72 hrs a temperatura ambiente, mientras se protegía la mezcla de reacción de la luz.

Se filtró, y las sales de plata se lavaron con éter seco. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio para dar 3.045 g (100%) de etilén cetal del 3-ceto-5-metil-1-nitro-hexano.

IR.: 1570 y 1395 ( $\nu \text{NO}_2$ ); 1150 y 1090 ( $\nu \text{C}-\text{O}$ ).

RMP.: 0.9 (d, J=6,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ ); 1.42 (d, J=5,  $(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ ); 2.3 (t, J=7.5,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ ); 3.9 (s,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 4.32 (t, J=7.5,  $\text{CH}_2-\text{NO}_2$ ).

B) Preparación del 1,3-ciclonexadién carboxilato de metilo (XVII).

1.- 1-acetoxi-1,3-butadieno (XVIII).

En un matraz de 2 bocas de 250 ml provisto de un equipo de destilación y un embudo de adición, se colocaron 53.61 g de acetato de isopropenilo (0.531 mol), 0.5 g de ácido para toluén sulfónico y unos --- cristales de acetato de cobre. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y se agregaron durante aproximadamente 2 hs, mediante el embudo de adición, 28.14 g de crotonaldehído (0.402 mol) recién destilado. El equilibrio de la reacción se va desplazando hacia el producto al eliminar por destilación la acetona tan pronto como es formada. De esta manera se reunieron 29 ml de material p. eb. 42°C.

Se dejó enfriar, se agregó trietilamina y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas fueron -- tratadas de la manera usual.

El producto crudo se destiló a presión reducida, obteniéndose -- 30.54 g (58%) de 1-acetoxi-1,3-butadieno p. eb. 58°C/37 mm.

IR.: 3090 ( $\nu$  C=O); 1840 y 1680 ( $\nu$  C=C); 1770 ( $\nu$  C=O); 1210 y 1105 ( $\nu$  C-O).

RMP.: 2 (s,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 4.8-5.2 (grupo de señales,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ); 5.6-6.3 (grupo de señales,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}$ ); 7.2 (d, J=11,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ).

2.- Cis 2-acetoxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo (XIX).

Una mezcla de 1 g de acrilato de metilo (11.6 mmol), 1.3 g de 1-acetoxi-1,3 butadieno (11.6 mmol) y unos cristales de hidroquinona como

catalizador, se calentó a 80-105°C durante 15 ns, a 150-170°C durante 5 ns y finalmente a 165°C durante 5 ns.

El producto crudo se trató de purificar e identificar, pero no fue posible, ya que se descompone rápidamente.

Se repitió la misma reacción anterior, aumentando la cantidad de hidroquinón y utilizando benceno como disolvente. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 7 ns aproximadamente.

El disolvente se eliminó con ayuda de vacío. El producto crudo -- fue destilado a presión reducida obteniéndose 0.7 g (30%) de cis 2-acetoxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo, p.eb. 85-85°C/3 mm.

IR.: 1740 ( $\nu$  C=O); 1660 ( $\nu$  C=C).

RMP.: 1.95 (s,  $\text{CH}_3\text{-COO}$ ); 2.5-2.7 (grupo de señales,  $\text{CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{-CH}_3$ ); 3.7 (s,  $\text{CH}_3\text{-O-CO}$ ); 5.3-5.55 (grupo de señales,  $\text{CH-OCOCH}_3$ ); 5.75-6 (grupo de señales  $\text{CH=CH}$ ).

### 3.- 2-hidroxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo (XX).

Se disolvieron 1.844 g de cis 2-acetoxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo (9.3 mmol) en metanol y se añadieron 0.602 g de metóxido de sodio (11.1 mmol) disueltos en 20 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo inmediatamente, como se hizo evidente por cpf. La mezcla de -- reacción se vertió en una mezcla de ácido acético-agua 1:1, se eliminó el metanol en un evaporador rotatorio, se agregó más agua, la fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se trataron de la manera usual.

El producto crudo se purificó mediante una filtración rápida en

columna (benceno 100%) obteniéndose 0.1735 g (12%) de 2-hidroxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo.

IR.: 3400 ( $\nu$ OH); 3010 ( $\nu$  C=C); 1745 ( $\nu$  C=O).

RMP.: 1.8-2.2 (grupo de señales,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$ ); 2.5-2.7 (grupo de señales,  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}_3$ ); 3.13 (s, OH, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3.7 (s,  $\text{CH}_2-\text{OCO}$ ); 4.2-4.4 (grupo de señales,  $\text{CH}-\text{OH}$ ); 5.55-5.9 (grupo de señales,  $\text{CH}=\text{CH}$ ).

4.- Tosilato del 2-hidroxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo (XXI).

Se disolvieron 0.17 g de (XXI) (1.08 mmol) en 5 ml de piridina, se enfrió la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron 0.51 g de cloruro de para toluén sulfonilo (1.6 mmol). Se dejó reposar durante 12 hs en el refrigerador. Se removió la piridina con ayuda de vacío, se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con una solución al 10% de sulfato de cobre hasta eliminar el exceso de piridina y se trabajaron de la manera usual, obteniéndose 0.21 g (63%) del tosilato del 2-hidroxi-3-ciclonexén carboxilato de metilo.

IR.: 1170 ( $\nu$  S=O).

5.- Intento de obtención del 1,3-ciclonexadién carboxilato de metilo (XVII).

En un matraz redondo de 25 ml se colocaron 310 mg de tosilato (XXI) (1 mmol), se agregaron 20 ml de metanol como disolvente, 2 ml de dimetil sulfoxido y 31 mg de metóxido de sodio (1.5 mmol). Se calentó

a la temperatura de reflujo durante 40 min., se aciduló con ácido acético, se evaporó el metanol, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se trabajó de la manera usual. Se obtuvo una mezcla compleja de sustancias que no se pudieron caracterizar.

c) Experimentos dirigidos hacia la síntesis total de la juvabiona por la segunda ruta (Esquema X).

Se disolvieron 550 mg de (XV) (2.7 mmol) en 10 ml de THF. Se añadieron 259 mg de 2-ciclonexén-1-ona (2.7 mmol), y dos gotas de tritón B como catalizador. Se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 24 hs. No hubo reacción.

Se repitió la reacción anterior, calentando a la temperatura de reflujo. La reacción se controló por cpf (hexano 5.5, acetato de etilo 0.5). Se obtuvo un compuesto más polar que no pudo identificarse.

b) Con tritón B como catalizador y terbutanol como disolvente.

Se disolvieron 600 mg de (XV) (2.95 mmol) en 10 ml de terbutanol. Se agregaron 285 mg de 2-ciclonexén-1-ona (2.95 mmol) y dos gotas de tritón B como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 hs a temperatura ambiente. Se obtuvo una mezcla de cuatro compuestos que se separaron por cpf preparativa (hexano 5.5; acetato de etilo 0.5, 1 elución). Dos de los productos se identificaron como materias primas, y los otros dos no se pudieron identificar.

c) con benceno como disolvente e hidruro de sodio.

Se disolvieron 100 mg de (XV) (0.49 mmol) en 10 ml de benceno seco. Se agregaron 47 mg de 2-ciclonexén-1-ona (0.49 mmol) y 11.8 mg de -

hidruro de sodio (dispersión en aceite al 50%, 0.49 mmol). Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 hs. Se obtuvo una mezcla compleja de compuestos que no se identificaron.

d) con benceno seco como disolvente e hidruro de sodio como catalizador.

Se disolvieron 100 mg de (XV) (49.2 mmol) en 5 ml de benceno seco. Se agregaron 47 mg de 2-ciclonexén-1-ona (49.2 mmol) e hidruro de sodio como catalizador (dispersión en aceite al 50%). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 hs.

Se añadieron 2 gotas de ácido acético y 20 ml de agua y se separó la capa bencénica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se trabajaron de la manera usual. El producto crudo se purificó por cpi preparativa en 2 placas de 20 x 20 (hexano 3.5:acetato de etilo 2.5, 2 eluciones). Se obtuvieron 38 mg (26%) del 3-(etilén cetal del 3'-ceto-5'-metil-1'-nitro-hexil)-ciclonexanona -- (XXIV).

IR.: 1720 ( $\nu$  C=O); 1550 y 1370 ( $\nu$  NO<sub>2</sub>); 1140 y 1030 ( $\nu$  C-O).

NMP.: 0.98 (d, J=6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.5 (d, J=5, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>); 1.7-3 (grupo de señales, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>-CH-NO<sub>2</sub>, hidrógenos del ciclo); 3.9 (s, CH<sub>2</sub>-O); 4.61 (grupo de señales CH-NO<sub>2</sub>).

2.- 3-(etilén cetal del 3'-ceto-5'-metil-1'-nitro hexil)-ciclonexanol  
(XXVI).

Se disolvieron 50 mg de 3-(etilén cetal del 3'-ceto-5'-metil-1'-nitro-hexil)-ciclonexanona (0.16 mmol) en 5 ml de etanol. Se enfrió a 0°C en baño de hielo y se agregaron lentamente pequeñas cantidades de borohidruro de sodio. La reacción se controló por cpi (hexano 3.5: ace-

tato de etilo 2.5) hasta desaparición completa de la materia prima. Se agregaron 5 gotas de ácido acético, se evaporó el disolvente con ayuda de vacío, se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El disolvente se removió en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 50 mg de 3-(etilén cetil del 3'-ceto-5'-metil-1'-nitro-hexil)-ciclohexanol (100%), como un aceite incoloro.

IR.: 3340 ( $\nu$ OH); 1545 y 1360 ( $\nu$ NO<sub>2</sub>).

RMP.: 0.86 (a, J=0, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1-3 (grupo de señales, hidrógenos del ciclo, CH<sub>2</sub>-CH-NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>-C-CH<sub>2</sub>); 2.45 (grupo de señales, OH); 4 (s, CH<sub>2</sub>-O); 4.6 (grupo de señales, CH-NO<sub>2</sub>).

3.- 3-(3'-ceto-5'-metil-1'-nitro-hexil)-ciclohexanol (XXVII).

Se disolvieron 50.1 mg de (XXVI) (0.17 mmol) en 5 ml de THF. Se agregaron 3 ml de una solución al 5% de ácido sulfúrico y 3 gotas de ácido acético para hacer homogénea la mezcla. Se agitó durante 43 ns a temperatura de reflujo, mientras se controló la reacción por cpi (hexano 3: acetato de etilo 2), hasta desaparición completa de la materia prima (aproximadamente 2 ns). Se agregaron 20 ml de una solución al 10% de bicarbonato de sodio, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se trabajaron de la manera usual. Se obtuvieron 38.7 mg (39%) de (XXVII).

IR.: 3280 ( $\nu$  OH); 1700 ( $\nu$  C=O); 1530 y 1360 ( $\nu$  NO<sub>2</sub>).

RMP.: 1.13 (a, J=6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.4-3.5 (grupo de señales, hidróge-

nos del ciclo,  $\underline{\text{OH}}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}$ ; 4.9-5.2 (grupo de señales,  $\underline{\text{CH}}-\text{NO}_2$ ).

4.- 3-(3'-ceto-5'-metil-1'-hexenil)-ciclohexanol (XXVII).

Se disolvieron 33.7 mg de (XXVII) (0.15 mmol) en 10 ml de THF, se agregaron 2 gotas de trietil amina y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. No se observó ninguna reacción después de 48 hs, por lo que se calentó a la temperatura de reflujo controlando la reacción por cpf (hexano 3: acetato de etilo 2) hasta desaparición completa de la materia prima (aproximadamente 2 hs).

Se agregaron 2 gotas de ácido acético, se removió el disolvente con ayuda de vacío. Se añadió agua, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se trabajaron de la manera usual. Se obtuvieron 29.5 mg (94%) de (XXVIII).

IR.: 3400 ( $\rightarrow$  OH); 1670 ( $\rightarrow$  C=O insaturado).

RMP.: 1.05 (d, J=6,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1.1-2.5 (grupo de señales, hidrógenos del ciclo,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}$ ); 6.15 (d, J=16.5,  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$ ); 6.88 (dd,  $J_{\text{de}}=16.5$ ,  $J_{\text{ef}}=6$ ,  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}$ ).

5.- Eter  $\alpha$ -etoxi etílico del 3-(3'-ceto-5'-metil-1'-hexenil)-ciclohexanol (XXX).

En un matraz redondo de 25 ml se pusieron 37.7 mg de (XXVIII) (0.15 mmol), se añadió un cristal de ácido para toluén sulfónico y se agregaron lentamente pequeñas cantidades de éter etil vinílico. La reacción se controló por cpf (hexano 3: acetato de etilo 2) hasta desaparición

ción completa de la materia prima (aproximadamente 2 ns). Se agregó una solución al 10% de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se trabajaron de la manera usual. Se obtuvo una mezcla del polímero del éter etil vinílico y el compuesto (XXX). Se purificó por cpf preparativa en 2 placas de 20 x 20 (hexano 3: acetato de etilo 2, 2 eluciones) obteniéndose 50 mg del producto, todavía mezclado con algo de polímero.

CONCLUSIONES

- 1.- Se propone un nuevo reactivo que se dice, es equivalente al grupo 3-oxo vinílico.
- 2.- Se comprueba que el reactivo propuesto actúa como se había previsto, pero falta encontrar las condiciones de reacción apropiadas.
- 3.- Se trata de aplicar este reactivo a la síntesis de un producto natural, para lo cual se escoge la javabona.
- 4.- Se describen y discuten los datos espectroscópicos de los intermediarios empleados.
- 5.- Se describe detalladamente la metodología seguida para la elaboración del plan de trabajo.
- 6.- Se sugieren otras posibles aplicaciones del reactivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Para trabajo previo en este campo procedente de nuestro laboratorio véase:  
J. A. Noguez y L. A. Maldonado, Synthetic Comm. **6**, 39 (1976).  
F. L. Maianco "Síntesis Totales de ar-Turmerona,  $\alpha$ -bisabololona y  $\alpha$ -trans atlantona" Tesis doctoral (1975).  
Oee Sook Park "Síntesis totales de algunos sesquiterpenos" Tesis doctoral (1975).
- 2.- W. S. Bowers, M. J. Pales y E. C. Uebel, Science, **154**, 1020 (1966).
- 3.- Para recopilación detallada véase:  
C. H. Heathclock "Total synthesis of sesquiterpenes", J. Apsimon (editor) "The total synthesis of natural products" Vol. 2 Wiley-Interscience (1973) página 253.
- 4.- J. Ficini, J. d'Angelo y J. Noiré, J. Am. Chem. Soc., **96**, 1213 (1974).
- 5.- E. J. Corey, B. W. Erickson y R. Noyoré, J. Amer. Chem. Soc., **93**, 1724 (1971).
- 6.- Véase por ejemplo:  
C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, R. Sood y G. Peruzzotti, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 857 (1975).
- 7.- E. D. Bergmann, D. Ginsburg y R. Pappo Organic Reactions, **10**, 179 (1959).
- 8.- S. A. Ferrigno "Nuevas reacciones de ciannidinas protegidas con olefinas electrofílicas" Tesis de licenciatura (1975).
- 9.- N. Kornblum y J. W. Powers, J. Org. Chem., **22**, 455 (1957).
- 10.- V. Meyer y O. Stube, Ber., **5**, 205 (1872).

- 11.- S. N. Huckin y L. Weiler, J. Amer. Chem. Soc., 96, 1082 (1974).
- 12.- B. A. Mc. Andrew y G. Riezebos, J. Chem. Soc., , 367 (1972).
- 13.- N. Kornblum y H. E. Ungnade, Org. Synth. Coll. vol. 4 pág. 724 (1965).
- 14.- R. C. Fuson "Reactions of Organic Compounds" John Wiley and Sons Inc. (1962) pág. 512.
- 15.- W. J. Bailey y R. Barclay, J. Org. Chem., 21, 528 (1956).
- 16.- W. J. Bailey y R. A. Baylouny, J. Amer. Chem. Soc., 81, 2126 (1959).
- 17.- W. J. Bailey, R. Barclay y R. A. Baylouny, J. Org. Chem., 27, 1351 (1962).
- 18.- M. Aratani, L. V. Dunkerton, R. Fukuyama, Y. Kisni, H. Kakoi, S. Sugiura y S. Inoue, J. Org. Chem., 40, 2009 (1975).
- 19.- E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen y K. Harding, J. Amer. Chem. Soc., 90, 3247 (1968).
- 20.- G. H. Posner, Org. Reactions, 19, 1 (1972);  
J. F. Normant, Synthesis, 63 (1972).

Esta edición se imprimió en los talleres de  
TESIS GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.  
Av. Cuauhtémoc 1201, Col. Vértiz Narvarte,  
México 13, D. F., Tel. 559-22-77 con tres líneas