



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química

**«Estudios sobre
la apertura intramolecular de epóxidos»**

Alejandrina Acosta Huerta

QUIMICO

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS 1998

NO. _____
AÑO M.3
FECHA _____
PROG. _____
C. _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE:	DR. HELIO FLORES RAMIREZ
VOCAL:	DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA
SECRETARIO:	DR. VICTOR M. CORONADO BRAVO
1er. SUPLENTE:	DR. JOSE ANTONIO NOGUEZ AMAYA
2o. SUPLENTE:	QUIM. IRMA KORKOWSKI DE ARNAUD

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA,
U. N. A. M.

SUSTENTANTE: ALEJANDRINA ACOSTA HUERTA

ASESOR DEL TEMA: DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN EL
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
DE LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA (UNAM),
Y SU REALIZACION FUE POSIBLE
GRACIAS A LA BECA ESPECIAL OTORGADA
POR LA DIRECCION GENERAL DEL
PROFESORADO DE LA UNAM.

CON PROFUNDA ADMIRACION
Y SINCERO AGRADECIMIENTO AL
DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA
MORA POR SU DIRECCION, AYUDA
Y CONFIANZA, QUE HICIERON
POSIBLE LA REALIZACION DE
ESTE TRABAJO.

A mis padres, con amor.

A mis hermanos, por su comprensión.

A mis maestros y amigos.

INTRODUCCION

La síntesis de lactonas sesquiterpénicas no ha sido ampliamente desarrollada debido, principalmente, a la complejidad y gran número de centros asimétricos de sus estructuras.

A raíz de que algunas lactonas sesquiterpénicas mostraron actividad citotóxica, los intentos de síntesis de algunas de ellas ha sido la principal actividad de varios grupos de investigación.

La vernolepina y la vernomenina, descubiertas por M. Kupchan, son un ejemplo de sustancias con gran actividad citotóxica y debido a ello se han llevado a cabo varios intentos para su síntesis, y hasta 1977 fué informada la primera síntesis total de estos compuestos.

Debido a las características estructurales de la vernolepina, una elemanólida conteniendo dos grupos lactónicos de cinco y seis miembros, su síntesis ha representado un reto para los químicos.

La metodología para la planeación de síntesis de compuestos orgánicos plantea siempre un análisis retrosintético, que nos permita elaborar el compuesto deseado de la forma más sencilla posible y sobre todo a partir de materias primas accesibles, baratas ó fáciles de elaborar. En la presente tesis se lleva a cabo un estudio de aperturas intramoleculares de epóxidos, para formar lactonas, con compuestos modelo y extrapolar los resultados posteriormente a la síntesis de vernolepina,

a través de una ruta sintética que permita la formación de lactonas por un proceso de apertura de epóxidos partiendo de ácido benzoico como materia prima principal.

ANTECEDENTES

tónicas.

Kupchan realizó diversas reacciones para confirmar que grupos funcionales tenía la vernolepina. Uno de los derivados así obtenidos, el p-Bromobencen-sulfonato fué sometido a cristalografía de Rayos X, con los datos que proporcionó el espectrograma se conoció la estructura y estereoquímica que posee la molécula.

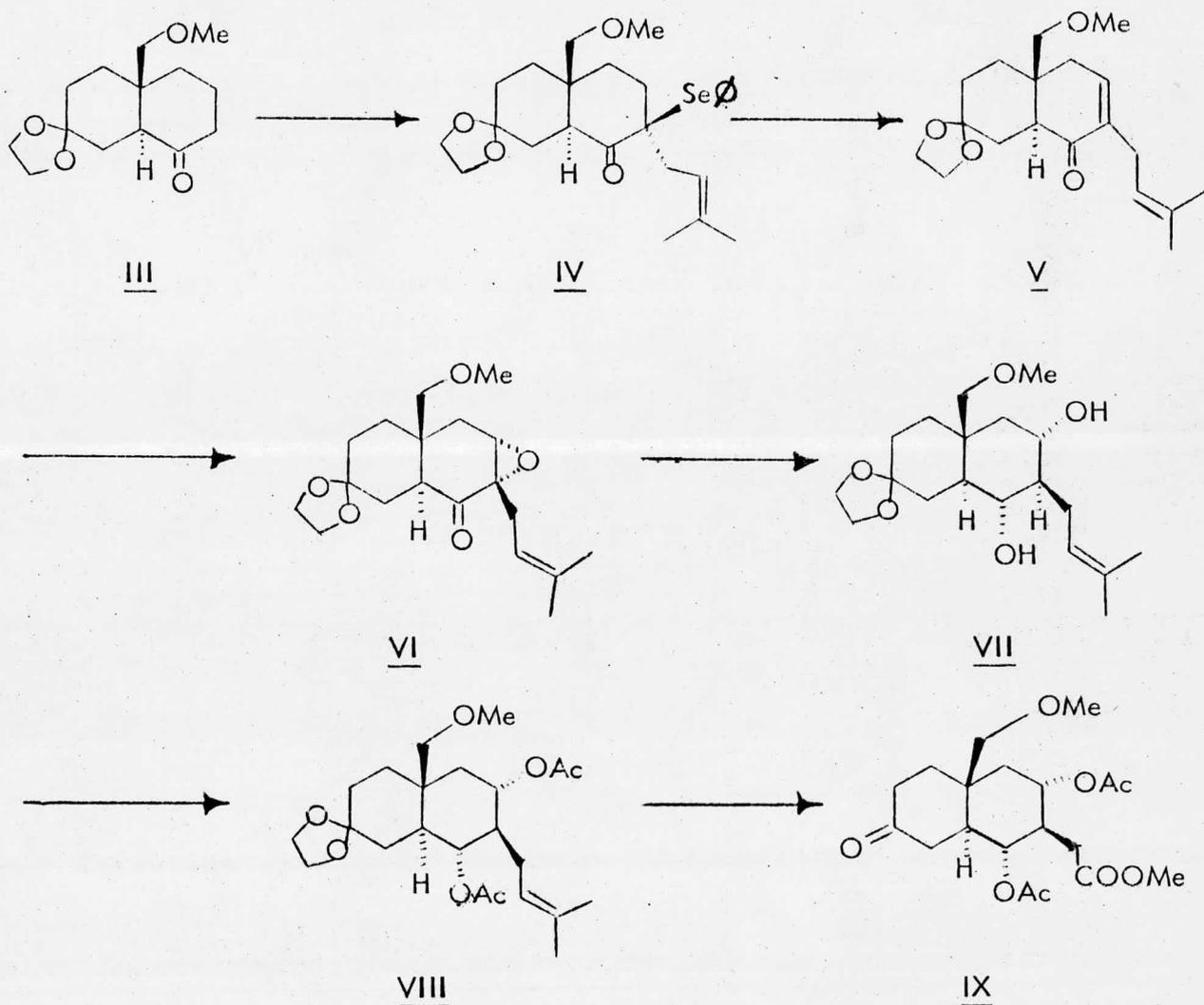
La vernomenina que también presenta una actividad inhibitoria similar a la vernolepina, fué caracterizada de la misma manera, y una de las diferencias estructurales la reveló la RMN de sus acetatos, ya que, el de la vernomenina mostró que posee una lactona cerrada en el C - 8 y un grupo oxhidrilo en el C - 6 y la vernolepina tiene el cierre de la lactona en el C - 6 y el grupo oxhidrilo en el C - 8. La estructura y estereoquímica que posee la vernomenina se conoció también por la cristalografía de Rayos X del p-Bromobencen-sulfonato de la vernomenina. Estudios posteriores demostraron que la vernolepina es un inhibidor muy potente del crecimiento de plantas.

Al parecer, tanto la vernolepina como la vernomenina son las primeras dilactonas elemanolidas encontradas. Debido al interés que presenta este producto natural como un anticancerígeno varios investigadores han estudiado su obtención de manera sintética.

La primera síntesis total de la (\pm) Vernolepina y la (\pm) Vernomenina fué informada en 1977 por el Dr. Paul A. Grieco² y colaboradores. Ellos habían trabajado con anterioridad en modelos para la formación de dos de los anillos

que presenta la molécula³. La ruta sintética seguida por Grieco para obtener la molécula de esta dilactona sesquiterpénica se muestra en los esquemas 1 y 2.

La materia prima para la síntesis es la *trans*,2,2,etilendi-oxi-10 β metoximetil-8-decalona III.



ESQUEMA 1

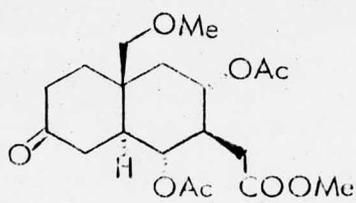
A grandes rasgos, la primera parte consistió en la alquila-

ción del enolato de la decalona III para dar el producto IV. Formación de la doble ligadura (V); seguida por epoxidación (VI), apertura del epóxido y reducción de la cetona para obtener el diol VII con la estereoquímica apropiada de los alcoholes. Después de la acetilación a VIII se procedió a realizar la azonólisis de la doble ligadura de la cadena alquílica, seguida de una oxidación con reactivo de Jones para dar el ácido, que fué esterificado con diazometano. Por último, hidrólisis ácida lleva a la cetona IX.

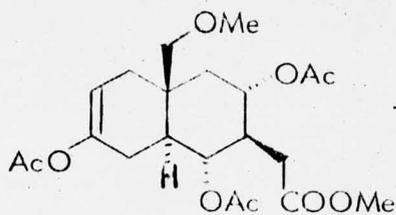
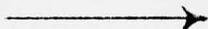
Teniendo ya los grupos funcionales necesarios, entre los que se encuentran los que van a dar lugar a la lactona de 5 miembros, se trabajó en la formación de la δ -lactona, lo que constituye la segunda etapa de la síntesis. (Esquema 2)

Se necesitaba realizar una ruptura entre los carbonos 2 y 3; lo que se logró formando el acetato X, que posteriormente fué ozonizado y reducido con borohidruro de sodio, seguido de esterificación con diazometano, para dar el producto XI. Tratamiento de XI con p-nitrofenilselenocianuro, produce XII; el cual por posterior oxidación-eliminación conduce a la doble ligadura. Reacción de XIII con tribromuro de boro lleva a la ruptura del éter metílico y así obtener, por medio de una lactonización el compuesto XIV. La formación de la γ -lactona se consiguen cuando se hidrolizan los acetatos del anillo B de la molécula, obteniéndose, tanto productos de cierre de lactona a C - 8, como a C - 6; es decir, se obtiene bisnorvernolepina y bisnorvernomenina.

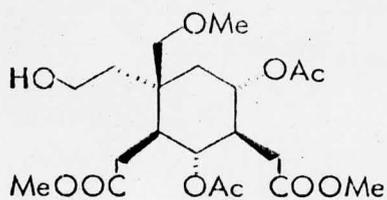
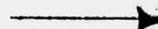
Después de proteger el alcohol con dihidropirano, la introducción de los metilenos se llevó a cabo a través de la reacción de los enolatos de las



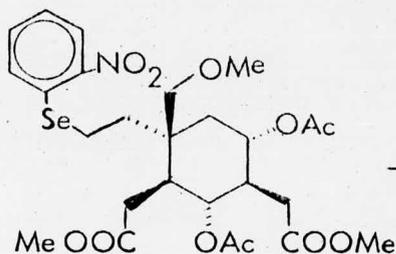
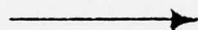
IX



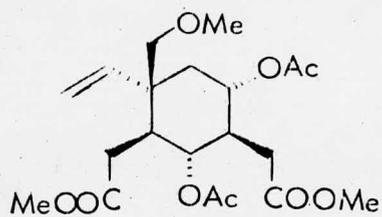
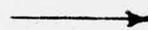
X



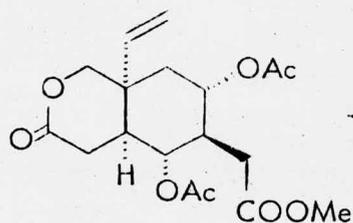
XI



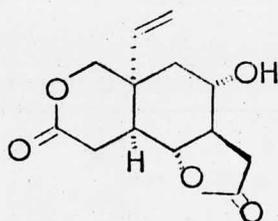
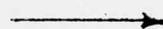
XII



XIII

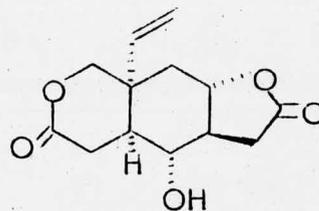


XIV



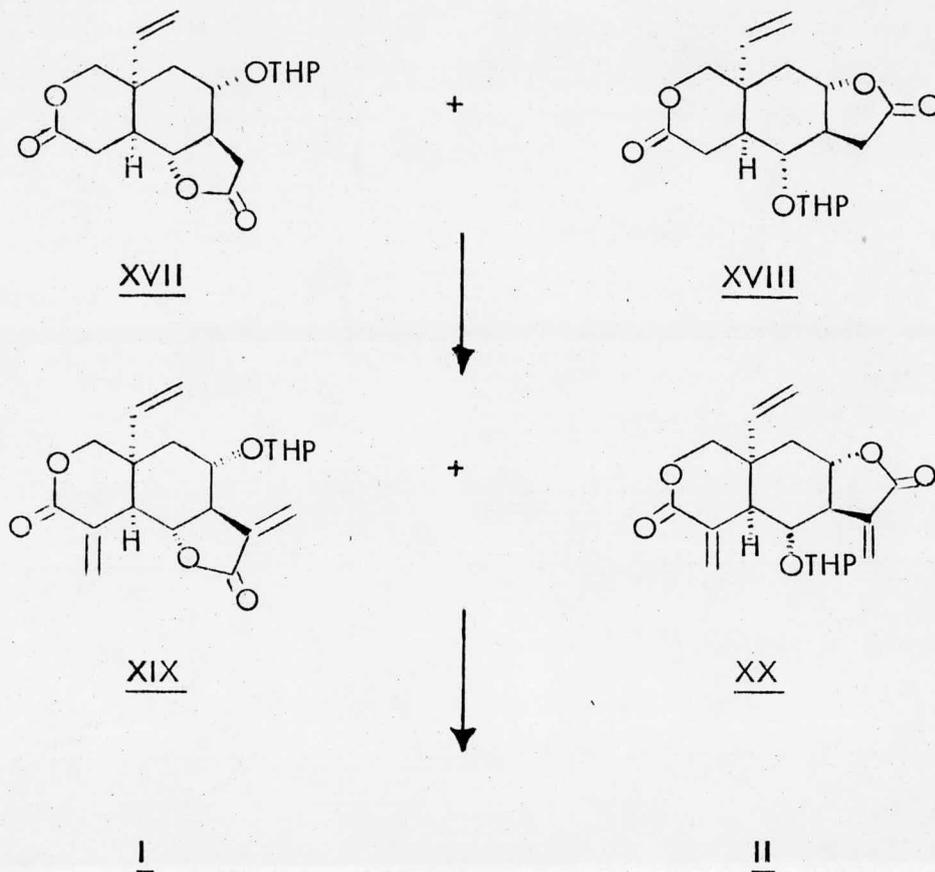
XV

+



XVI

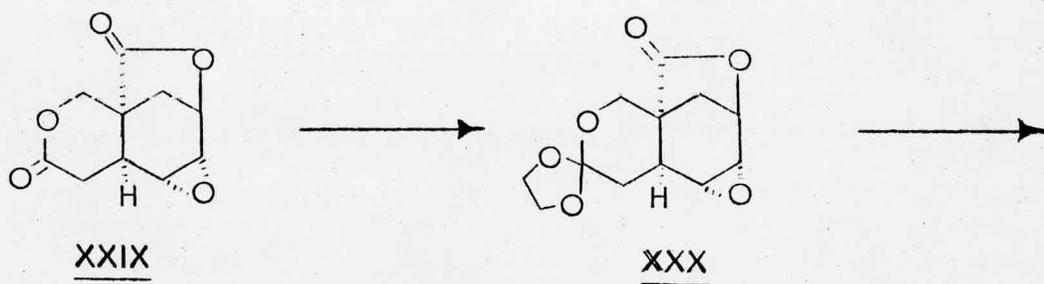
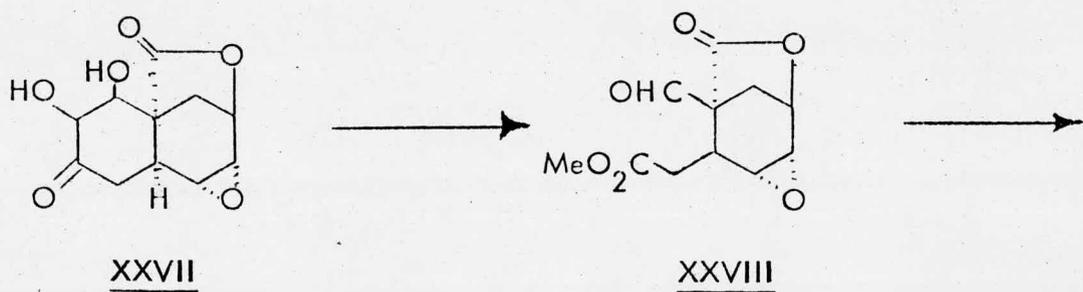
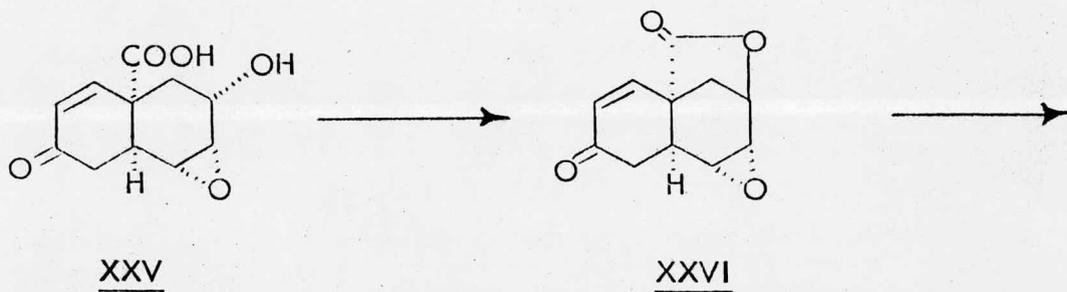
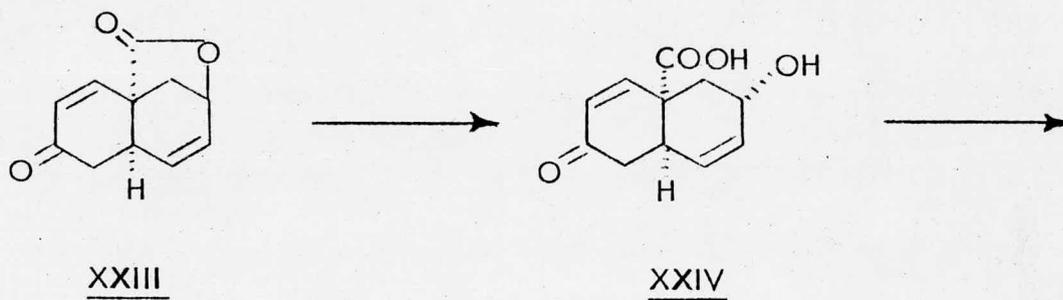
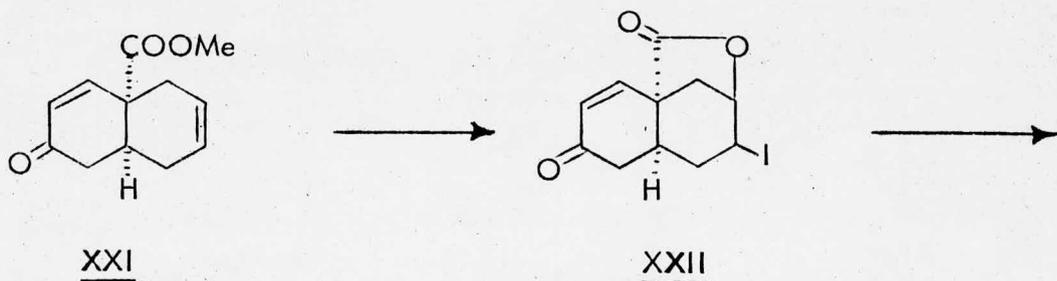


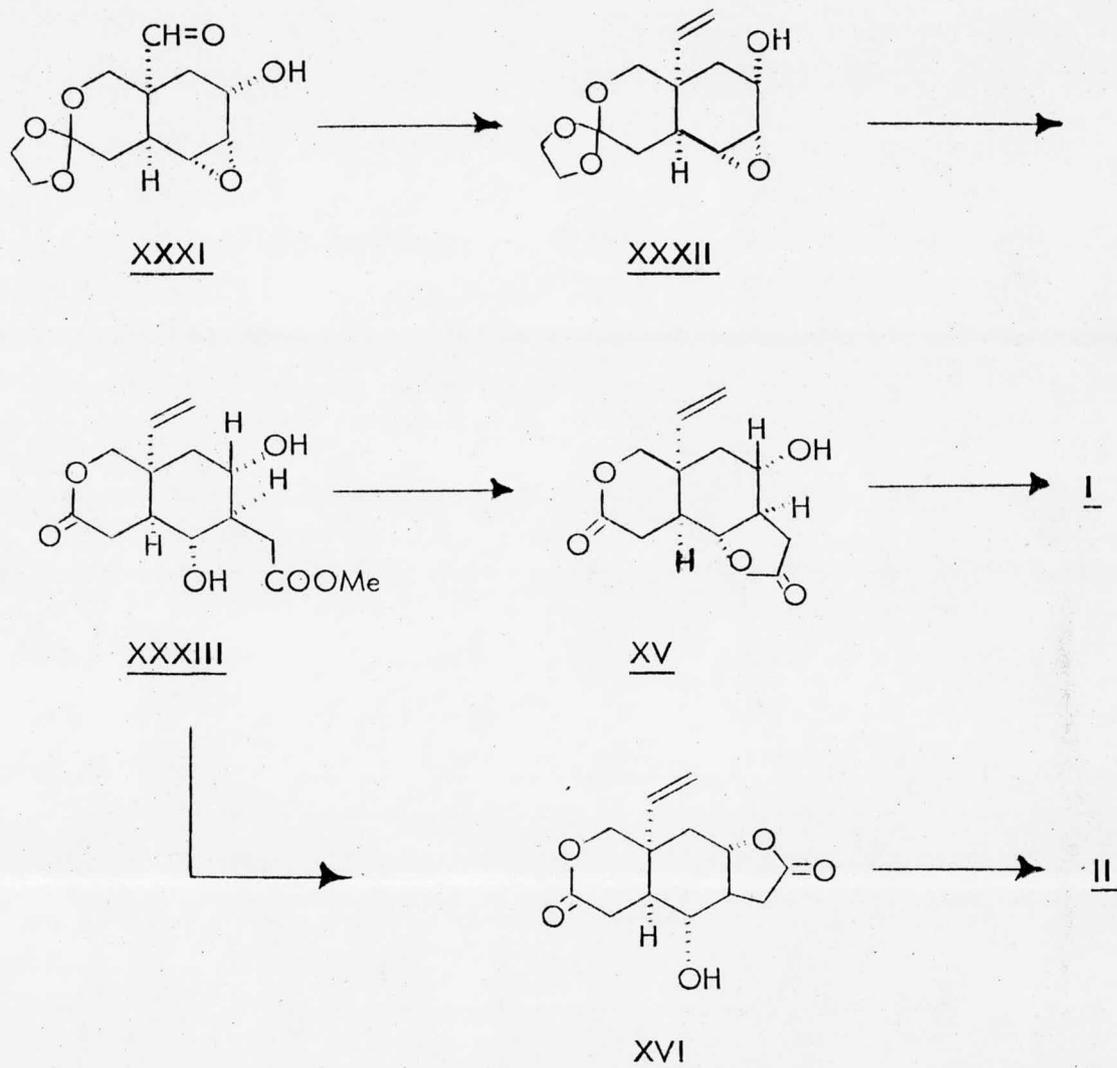


ESQUEMA 2

lactonas con formaldehído, mesilación de los alcoholes resultantes y eliminación. Hidrólisis de los grupos protectores finaliza en la mezcla de vernolepina y vernomenina, que fué separada en cromatografía en capa preparativa.

Ese mismo año, el Dr. Samuel Danishefsky⁴ y su equipo de colaboradores informaron la segunda síntesis total. En el esquema 3 se muestran los pasos seguidos que son: Por reacciones de Diels-Alder obtener la dienona éster XXI, generación de la iodolactona XXII y posterior tratamiento con DBU para dar la dienona XXIII; hidrólisis de la lactona para dar el producto XXIV, epoxidación del doble enlace (se consideró clave, ya que la estereoquímica del epóxido les sirvió para el anillo de la γ -lactona) para dar el compuesto XXV. Ciclización a dar nuevamente el anillo





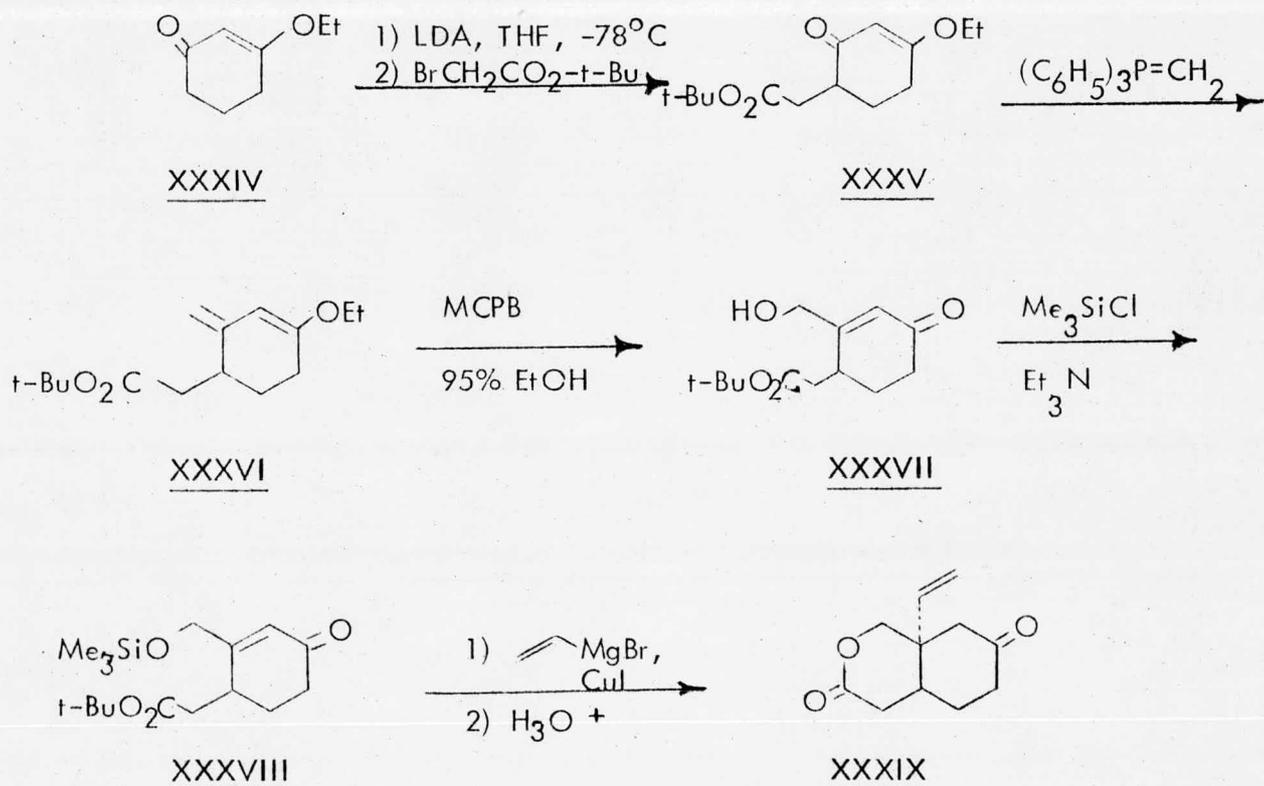
ESQUEMA 3

de la lactona XXVI, tratamiento con tetróxido de osmio sobre la doble ligadura, para dar el glicol XXVII, rompimiento del anillo para obtener XXVIII y cierre a la γ -lactona, obteniéndose el compuesto XXIX, protección del carbonilo y reducción de la lactona para dar el hidroxi-aldehído XXXI, reacción de Wittig para dar el grupo vinílico angular del compuesto XXXII, apertura del epóxido de manera selectiva, para dar el compuesto XXXIII (que es un producto intermediario en la síntesis de Grieco), lactonización en medio ácido para dar la bisnorvernolepina y la bisnorvernomenina.

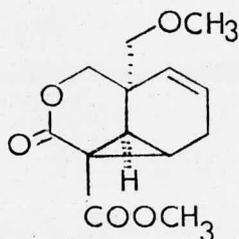
A diferencia de las síntesis de Grieco los alcoholes no fueron protegidos durante la bis α -metilación, la cual se llevó a cabo con la sal de litio de la diisopropilamina en THF-HMPA y yoduro de dimetil(metilen)amonio, que por tratamiento posterior con yoduro de metilo y bicarbonato de sodio da lugar a la vernolepina y vernomenina.

Estas dos son las primeras síntesis totales informadas, pero se ha seguido trabajando con modelos para la formación y estereoquímica de los anillos de la molécula de la vernolepina.

Entre los grupos de investigación que han trabajado en este tipo de modelos, se encuentra el de Heathcock⁵. Ellos han estudiado la elaboración de la fusión de los anillos A y B. El esquema 4 nos da una idea del camino seguido.

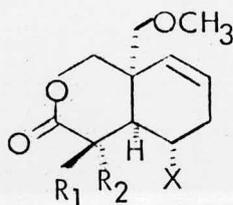


Zeeterman, DeClerq y Vandewall⁶ trabajaron con modelos para obtener la δ -lactona también; pero ellos no rompieron ninguna ligadura C-C en el anillo. El compuesto al que llegaron es:



XL

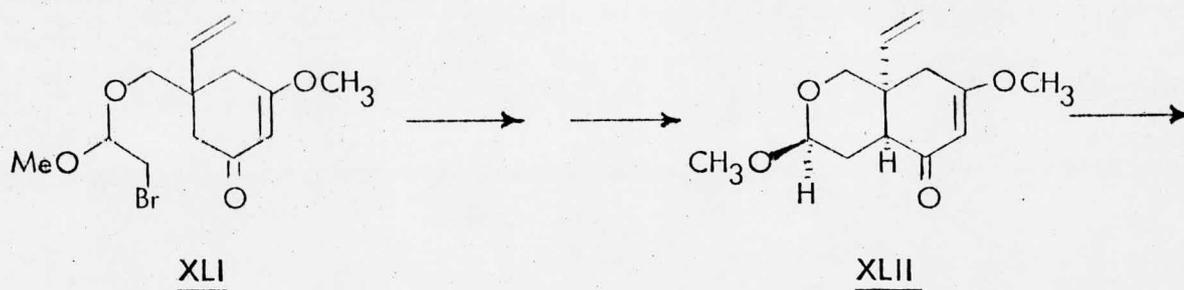
que por reacciones posteriores da lugar a productos del tipo de :

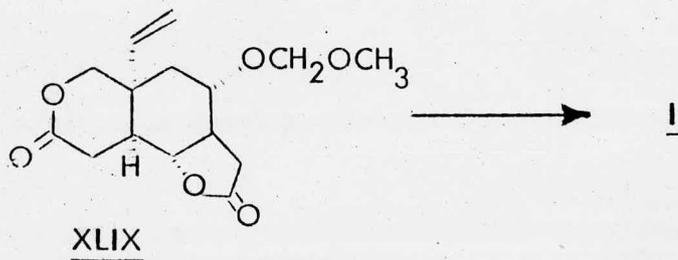
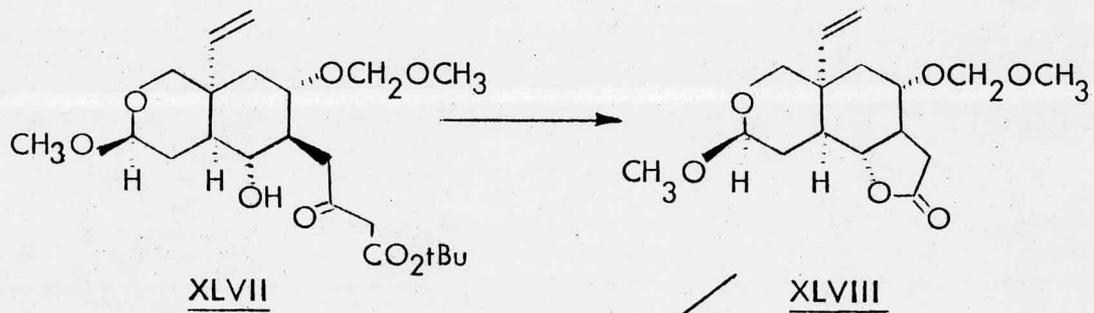
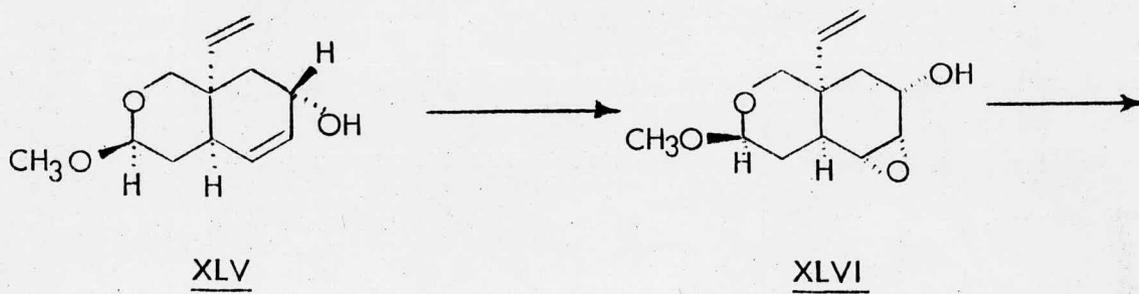
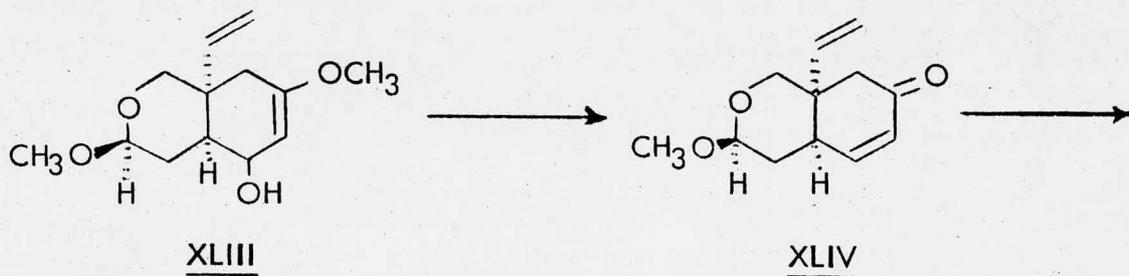


X = OAc
R₁, R₂ = H

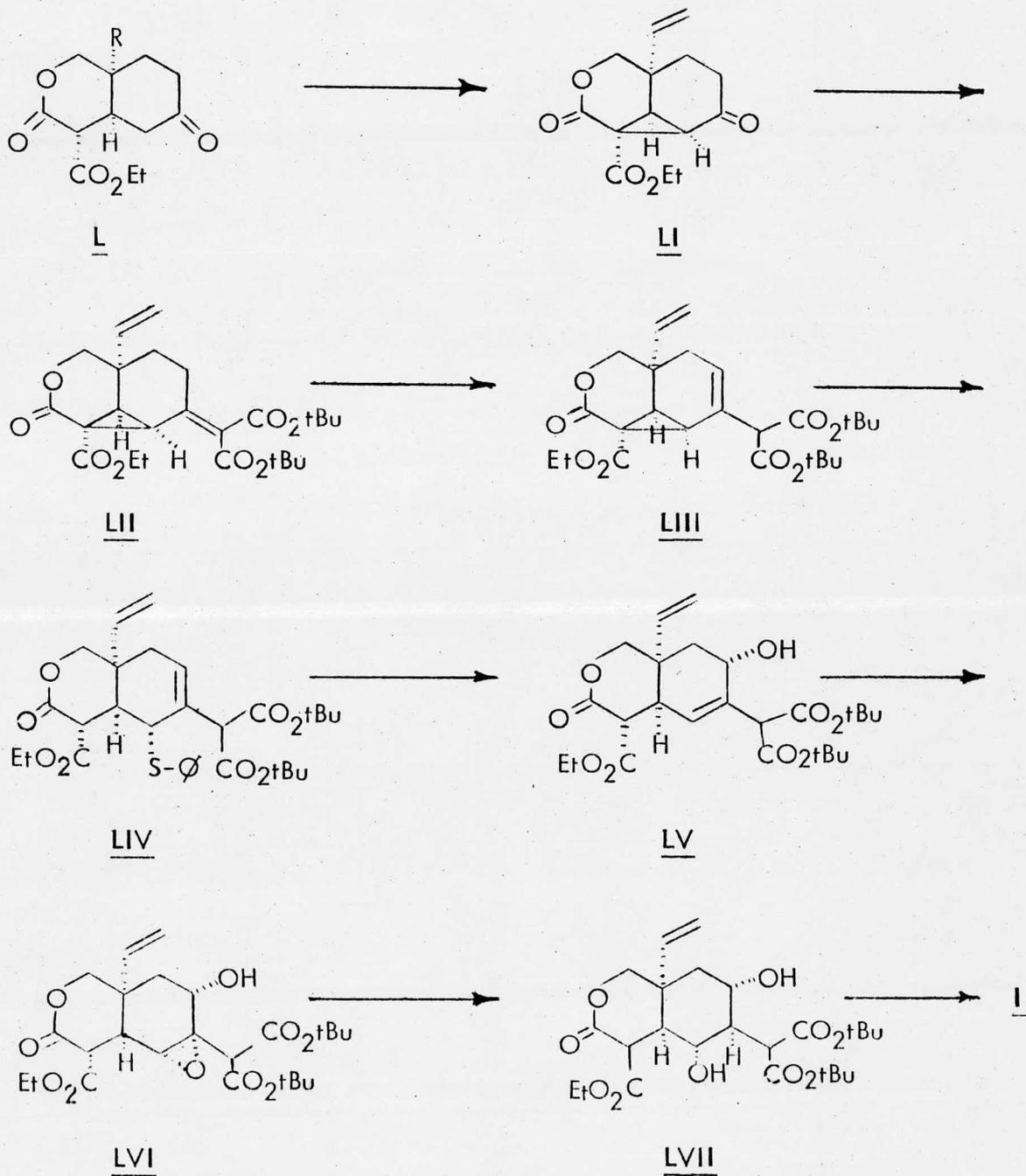
Schlessinger⁷ e Isobe⁸ han reportado recientemente la síntesis total de la vernolepina por caminos diferentes y han obtenido la vernolepina de una manera selectiva (sin contaminación de vernomenina).

El trabajo realizado por Schlessinger y colaboradores se muestra en el siguiente esquema. (Esquema 5).





El grupo de Isobe llevó a cabo una síntesis estereoespecífica y es la que se muestra en el esquema 6.



DISCUSION Y RESULTADOS

Como se ha descrito con anterioridad, la síntesis de la función de cualquiera de los tres anillos que constituyen la molécula de la vernolepina ha sido de interés general.

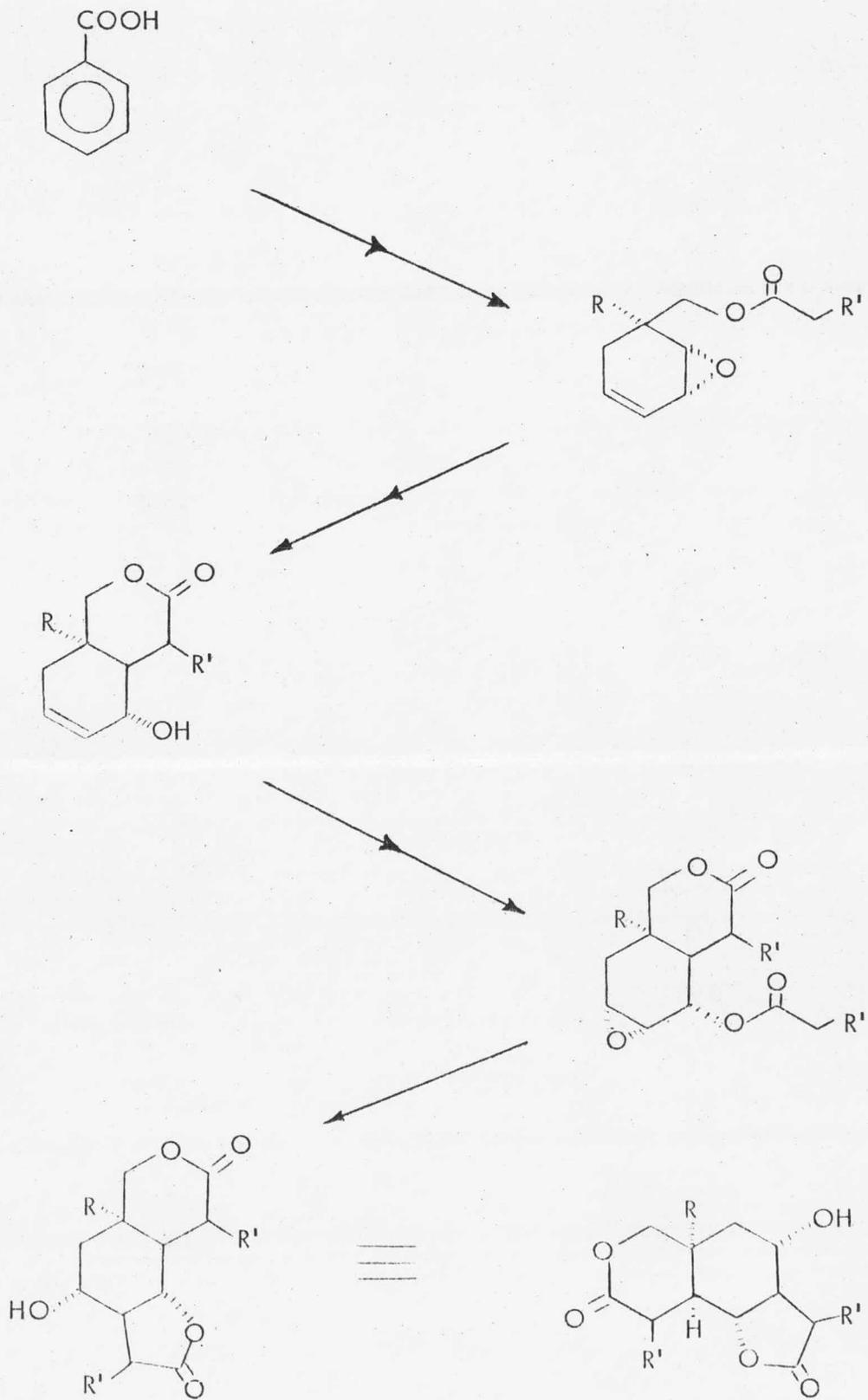
Sin embargo, era interesante tratar de obtener las funcionalidades de la vernolepina a partir de sustancias accesibles, así como, intentar introducir una nueva reacción de apertura intramolecular de epóxidos con el objeto de obtener en un solo paso las δ -lactonas y dejar en posición adecuada un alcohol que nos permitiera obtener la γ -lactona.

La esquematización de la idea se ilustra en el esquema 7.

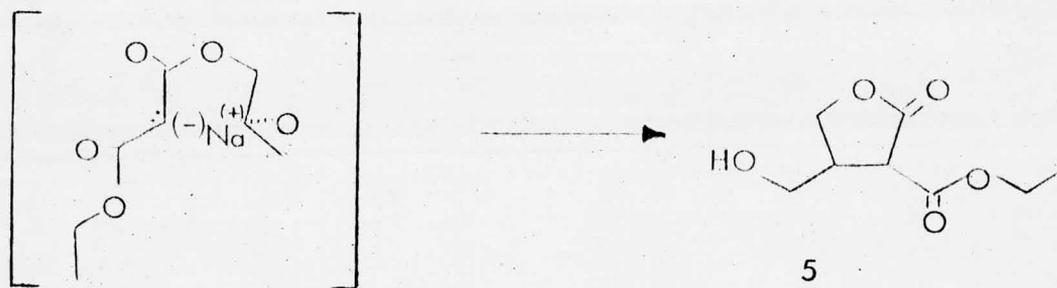
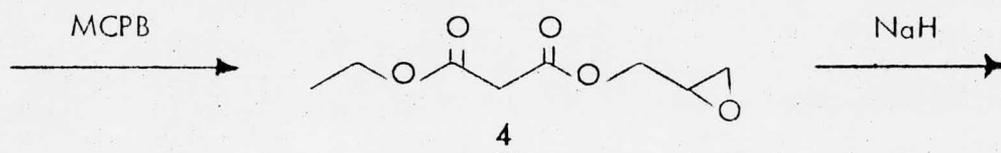
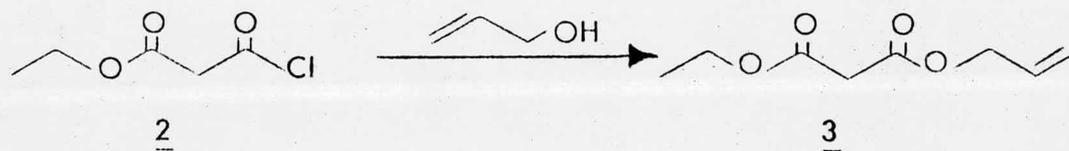
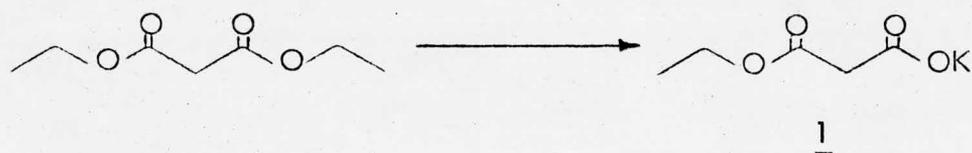
El problema que se consideró como principal, fué la apertura intramolecular del epóxido, por lo tanto se procedió a estudiar con modelos la factibilidad de la reacción.

Por sencillez, se escogió como modelo para la apertura intramolecular de epóxido al malonato etil-alílico, el cual presentaría un hidrógeno bastante ácido, que podría ser extraído con hidruro de sodio. (Ver el esquema 8).

La formación de la monosal de potasio del éster se hizo según Strable⁹ con potasa en etanol absoluto, dando un producto (1) en forma de hojuelas blancas, con un rendimiento de 78 %. Los datos espectroscópicos que presenta la sal son los siguientes:



En el IR presenta bandas de vibración C-H saturado alrededor de 2960 cm^{-1} , en 1740 cm^{-1} la banda de vibración de carbonilo de éster y en 1620 cm^{-1} la de vibración de carboxilato. En la resonancia magnética nuclear (RMN) en agua deuterada, se observa en 1.28 ppm un triplete ($J = 7\text{ Hz}$) para el metilo del éster; un singulete en 3.33 ppm que fué asignado al metileno α a los carbonilos; finalmente en 4.27 ppm aparece un cuarteto ($J = 7\text{ Hz}$) para el metileno del éster.



La monosal 1 se hizo reaccionar con cloruro de tionilo en cloroformo y atmósfera inerte, obteniéndose un aceite amarillo 2 muy espeso, que se descompone al contacto con la humedad, por lo que inmediatamente se metió a reaccionar con el alcohol alílico para dar el éster 3; que fué identificado por espectroscopía. El IR presenta una banda en 3080 cm^{-1} correspondiente a la vibración C-H de doble ligadura, además dos bandas en la región de carbonilos en 1760 y 1740 cm^{-1} . La RMN en solución clorofórmica, proporcionó los siguientes datos: Un triplete en 1.3 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) que integra para tres hidrógenos y que fué asignado al $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; un singulete ancho en 3.4 ppm del metileno alfa a los carbonilos; un cuarteto ($J = 7\text{ Hz}$) en 4.2 ppm que corresponde al metileno del etilo ($-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); un doblete ($J = 5\text{ Hz}$) que integra para los dos hidrógenos del metileno alílico; finalmente las señales de los protones del metileno terminal aparecen entre 5.3 y 5.6 ppm para dos hidrógenos y en 5.8 ppm un multiplete para el protón vinílico.

La epoxidación de la doble ligadura se hizo con ácido meta-Cloroperbenzoico (MCPB) al 85 % en cloroformo como disolvente, agitándose a temperatura ambiente (TA) por varias horas. El rendimiento fué de 56 %.

La evidencia de la estructura del epóxido 4 la da la desaparición en el espectro de IR de la banda de vibración de la doble ligadura, lo mismo que en el espectro de RMN los protones vinílicos no aparecen, y en su lugar, aparece una señal multiple entre 2.58 y 3.21 ppm , asignándose esta señal a los hidrógenos de la base del epóxido.

La apertura intramolecular del epóxido se intentó formándose la sal de sodio con hidruro de sodio en THF, atmósfera inerte y a 0° C . La reac

ción se siguió por cromatografía en capa fina (ccf) y al cabo de 12 horas no se observó ningún cambio.

La reacción se trató también en medio ácido. El epóxido 4 se disolvió en benceno y se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-Toluen sulfónico, manteniéndose a reflujo por dos días; tampoco se observó cambio.

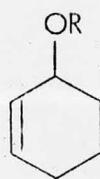
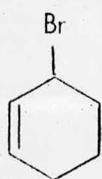
Debido a que con esta secuencia, no se llegó al producto deseado, se cambió de compuesto modelo con objeto de observar si se llevaba a cabo con un epóxido diferente.

La materia prima que se empleó fué el 3-Bromociclohexeno¹⁰, que se preparó mediante una bromación alílica con N-Bromosuccinimida y ciclohexeno, y cuyas propiedades espectroscópicas están de acuerdo con su estructura. El espectro de IR nos da dos bandas en 585 y 520 cm^{-1} , que corresponden a la vibración de C - Br, además de la banda de vibración de la doble ligadura en 3020 cm^{-1} . El espectro de RMN nos da los protones del anillo en forma de multiplete centrado en 2.19 ppm y que integra para seis protones; en 4.7 ppm un singulete ancho que se le asigna al hidrógeno base del Bromo y los hidrógenos de la doble ligadura aparecen en 5.79 ppm como una señal ancha.

El esquema 9 muestra los diferentes compuestos que fueron obtenidos a partir del derivado bromado.

El compuesto 8 se preparó con un equivalente de derivado bromado, 5 equivalentes de ácido acético y un equivalente de acetato de sodio, la

reacción se dejó agitando por toda la noche. Se extrajo, se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual. Los datos que proporcionó el espectro de IR son los siguientes: En 3020 cm^{-1} bandas de vibración de doble enlace, en 2925 , 2850 y 2830 cm^{-1} bandas de vibración de C-H saturado. La banda de vibración del grupo carbonilo aparece en 1740 cm^{-1} , junto con una banda intensa en 1240 cm^{-1} que corresponde a la vibración C-O. El espectro de RMN presenta en 1.75 ppm un multiplete para los hidrógenos del anillo, en 2.05 ppm se observa otro multiplete para los protones alílicos, se puede observar también el singulete del metilo del acetato. El hidrógeno base del éster aparece en 5.23 ppm formando un multiplete y por último en 5.81 ppm se observa otro multiplete para los protones vinílicos.



7, R = H

8, R = -OC-CH₃

9, R = -OC-CH₂-CH₃

10, R = -OC-CH₂-CO₂-CH₂-CH₃

ESQUEMA 9

El éster propiónico se preparó de una manera similar, empleando para ello un equivalente de Bromociclohexeno, 4 equivalentes de ácido propiónico y un equivalente de propionato de sodio; se dejó agitando por toda la noche y

al día siguiente se trabajó de manera usual.

El éster 9 así obtenido, se destiló a presión reducida y a $t = 45^{\circ} \text{C}$, dando un líquido transparente. En su espectro de IR se observa la aparición de la banda de vibración del grupo carbonilo de éster en 1735 cm^{-1} . Las principales señales en el espectro de RMN fueron asignadas de la siguiente manera: Un triplete ($J = 7 \text{ Hz}$) para el metileno de $-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y que integra para dos protones; el hidrógeno base del éster sufre un desplazamiento a campo más bajo, localizándose ahora a 5.26 ppm en forma de un singulete ancho; los protones vinílicos aparecen en 5.83 ppm como una señal compleja.

El éster mixto del malonato 10 se formó empleando la monosal de potasio 1 suspendida en THF y HMPA (no fué posible disolverla completamente) y añadiendo lentamente el derivado bromado. Se trabajó de manera usual; después de lo cual fué identificado por espectroscopía. El espectro de infrarrojo muestra bandas entre 3030 y 2800 cm^{-1} de C-H no saturado y saturado respectivamente, y la vibración del grupo carbonilo en 1745 cm^{-1} . La RMN presenta un espectro muy interesante; en 1.3 ppm un triplete ($J = 7 \text{ Hz}$) que corresponde al metilo terminal, un multiplete centrado en 1.9 ppm en el que se encuentran los protones restantes del anillo, el metileno α a los carbonilos se localiza en 3.27 ppm en forma de singulete y el metileno del grupo etilo da un cuarteto ($J = 7 \text{ Hz}$) que se localiza en 4.2 ppm ; formando un singulete ancho en 5.28 ppm se localiza la base del éster, por último, aparecen los protones vinílicos en 5.8 ppm en forma de multiplete.

Se escogió primeramente el éster propiónico 9 para reali-

zar la epoxidación y apertura, debido a que nos daría una α -metil lactona que tiene mayor similitud con las α -metilen lactonas.

La epoxidación se llevó a cabo con ácido m-Cloro-perbenzoico en tetracloruro de carbono. Se siguió por ccf, donde se observó la formación de dos productos en proporción igual y que son los isómeros cis y trans del epóxido con el éster.

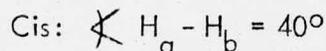
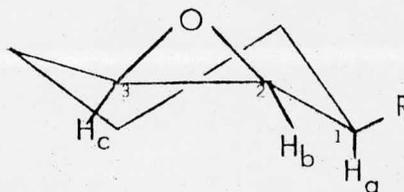
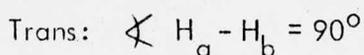
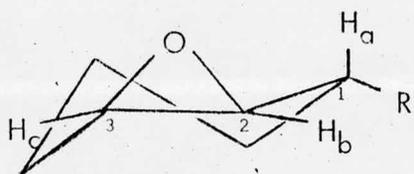
Los espectros de IR de los dos compuestos muestran la desaparición de la banda de vibración de la doble ligadura. El espectro de RMN del compuesto menos polar muestra dos señales para los protones base del epóxido; un doblete en 2.9 ppm con una constante de acoplamiento de 4 Hz y un multiplete en 3.1 ppm.

Por otra parte el compuesto más polar produce solamente un singulete ancho para los dos protones base del epóxido en 3.2 ppm. Los otros protones de la molécula no presentan diferencias significativas en sus desplazamientos químicos, entre un isómero y otro, y así el metilo se encuentra como un triplete en 1.18 ppm ($J = 7$ Hz), un par de multipletes entre 1.53 y 1.77 ppm para los seis protones del anillo, el metileno del éster da lugar a un cuadruplete ($J = 7$ Hz) en 2.35 ppm. Solo una pequeña diferencia de 4 Hz se encuentra para las bases de los ésteres, el isómero menos polar da un multiplete en 4.93 ppm y el más polar en 5.0 ppm.

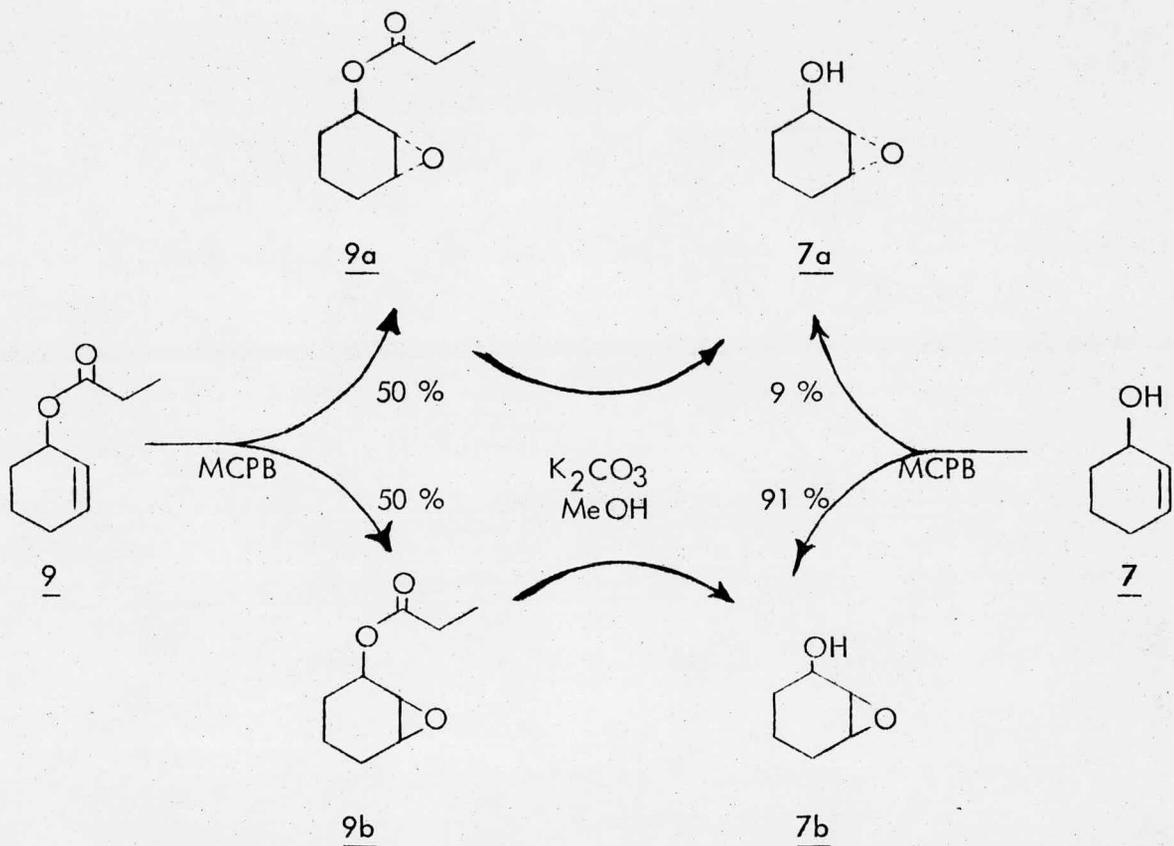
Estas pequeñas diferencias pueden ser racionalizadas de la siguiente forma: El hecho de que el isómero menos polar presente diferentes desplazamientos químicos para los dos protones base del epóxido quiere decir que tienen diferentes ambientes magnéticos; por otro lado, el menos desplazado de ellos es un doblete

te, lo que nos indica que solo existe acoplamiento con el protón base del epóxido y por lo tanto, solo puede ser el protón del carbono 2 con acoplamiento con el protón en el carbono tres y sin acoplamiento con el protón en C - 1. Esto solo puede ser posible con un ángulo de aproximadamente 90° entre los dos protones en C - 1 y C - 2.

Basandose en lo anterior y por construcción de modelos moleculares, se puede proponer al compuesto menos polar como el isómero trans y explica el hecho de que el otro isómero presente solo un singulete para los dos protones en C - 2 y C - 3, puesto que tienen un ambiente magnético (en base a los modelos) más similar. (Vease el siguiente dibujo).



Todo esto viene a ser apoyado por el hecho de que la hidrólisis del isómero menos polar (trans) produce el isómero que se obtiene en menor proporción al epoxidar con ácido m-Cloro-perbenzoico el ciclohexen-2-en-1-ol, el cual se conoce¹¹ da preferentemente el isómero cis. (Ver el esquema 10).



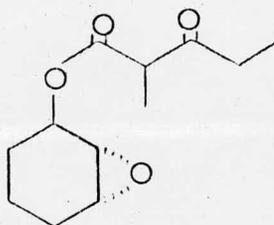
ESQUEMA 10

Considerando que el epóxido trans sería el que con mayor facilidad daría la γ -lactona, pues se obtendría una cis γ -lactona; se sometió a reacción empleando la sal de litio de la diisopropil amina a $-78^\circ C$, goteándole, al amiduro ya formado, el epóxido. La reacción se siguió por ccf, observándose la desaparición de la materia prima y la aparición de manchas más polares.

La mezcla de reacción fué purificada por cromatografía en capa preparativa y el producto de mayor proporción resultó un líquido cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes: El espectro de IR muestra en 1750 y 1730

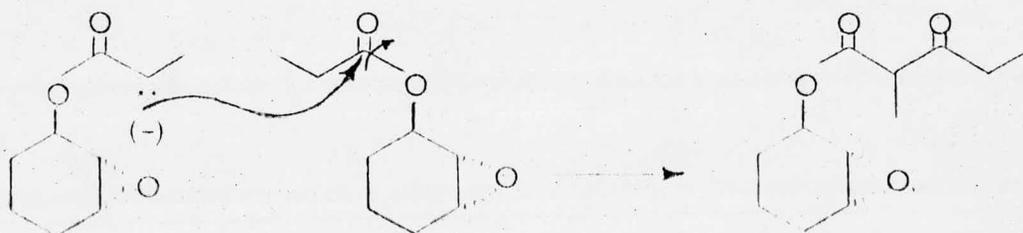
cm^{-1} bandas fuertes correspondientes a los carbonilos y no se observa banda de OH.

El espectro de RMN muestra una señal triple con una constante de acoplamiento de 7 Hz en 1.1 ppm, que integra para tres protones; en 1.4 ppm una señal doble ($J = 7$ Hz) con área bajo la curva correspondiente a tres protones; en 1.9 ppm un multiplete que integra para seis protones; un cuarteto ($J = 7$ Hz) para dos hidrógenos en 2.6 ppm; un multiplete en 3.15 ppm que integra para dos protones. En 3.6 ppm aparece un cuarteto ($J = 7$ Hz) con una área bajo la curva de un hidrógeno; por último, en 5.1 ppm aparece un multiplete que integra para un protón. Este espectro lleva, sin lugar a dudas, a la estructura 11:



11

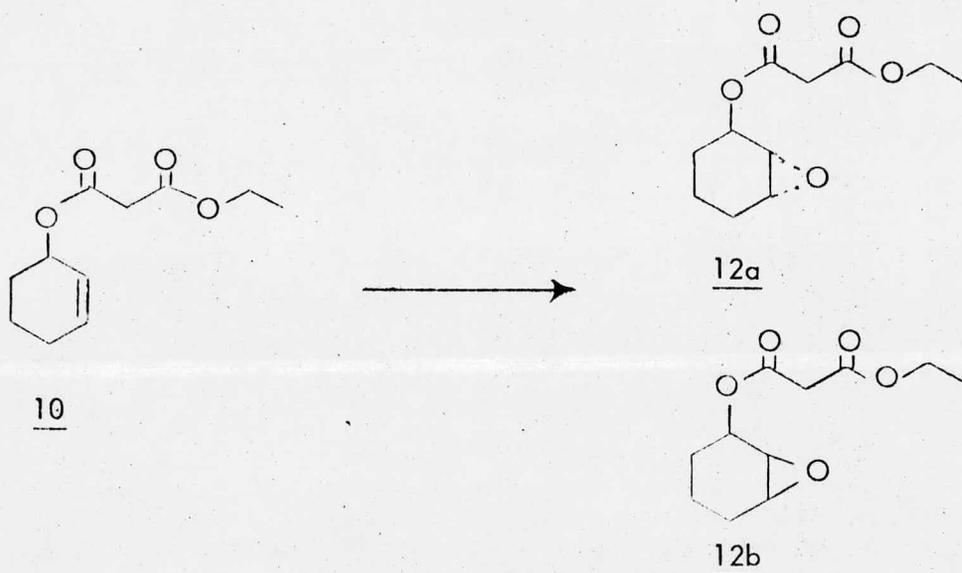
que fué formada por lo que podríamos denominar como una transacilación:



Un producto de características similares fué formado cuando el cis epóxido 9b fué tratado en las mismas condiciones.

Debido a las reacciones intermoleculares no deseadas se intentó la reacción con el epóxido del éster malónico mixto 12, el cual posee hidrógenos más ácidos que puedan efectuar la apertura intramolecular del epóxido.

El epóxido 12 fué preparado con ácido MCPB en CCl_4 para producir la mezcla cis - trans, que fué separada por cromatografía en capa preparativa. (Esquema 11).



ESQUEMA 11

Los cuales fueron identificados por sus datos espectroscópicos. El espectro de IR es igual para los dos isómeros y se describe en la parte experimental. El compuesto menos polar presenta en su espectro de RMN dos señales para los hidrógenos base del epóxido; en 3.1 ppm un doblete ($J = 4 \text{ Hz}$) y en 3.4 ppm un multiplete. La diferencia con el compuesto más polar es que este da en 3.31 ppm u-

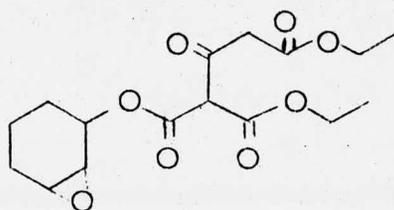
na sola señal sencilla pero ancha para los protones base del epóxido.

Los desplazamientos químicos entre un isómero y otro de los restantes hidrógenos de la molécula no presentan mucha diferencia; así, un triplete ($J = 7$ Hz) en 1.3 ppm se asigna al metilo; entre 1.5 y 1.83 ppm un par de multipletes de los seis hidrógenos del anillo; un singulete en 3.47 ppm para el metileno alfa a los carbonilos; en 4.22 ppm aparece un cuarteto ($J = 7$ Hz) del metileno del etilo. Hay una pequeña diferencia para el protón base del éster en el anillo; en 5.1 ppm aparece el del compuesto menos polar y en 5.17 ppm el del compuesto más polar, esta diferencia es de 4 Hz.

Recordando los espectros de RMN de los isómeros del propionato y si hacemos las mismas consideraciones, se les pueden asignar configuraciones similares a los epóxidos del malonato, ya que presentan espectros muy semejantes entre si; así, el compuesto menos polar (12 a) se le asigna la relación trans del éster con respecto al epóxido y al más polar la cis (12 b).

Puesto que los protones de los ésteres malónicos son mucho más ácidos, la reacción de apertura del epóxido se intentó primero con estos ésteres; empleando para ello hidruro de sodio (base menos fuerte) en THF como disolvente y agregando un poco de hexametilfosforamida como codisolvente. La reacción se siguió por ccf, la cual no indicó ningún cambio en la materia prima. Se utilizó entonces etóxido de sodio como base, en atmósfera de nitrógeno, siguiendo de la misma forma el curso de la reacción, se aisló un producto que por sus características espectroscópicas parece ser, sin estar completamente establecida la estructura, el resultado de una trans-

acilación 13.



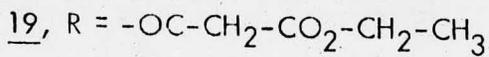
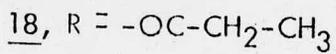
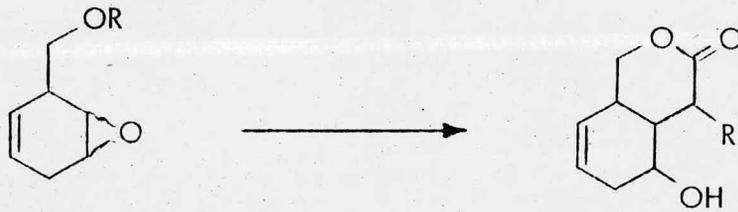
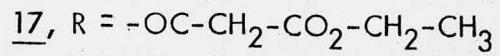
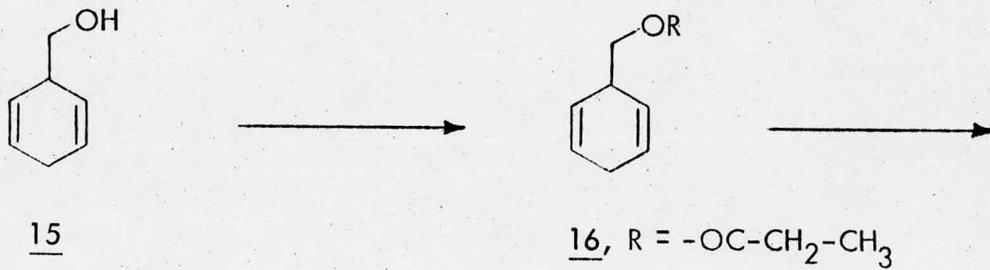
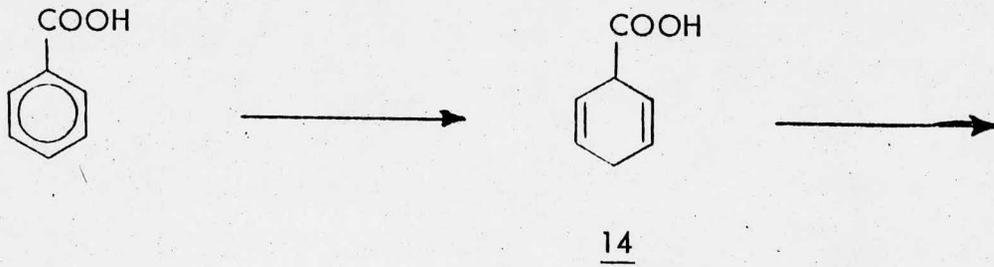
13

Pensando que una de las posibles causas de que la apertura intramolecular de los epóxidos 9 y 12 no se efectuaran, fueran las tensiones a las que esta sometido el anillo de ciclohexeno al tener un epóxido y necesitar adquirir una conformación determinada para dar una lactona de cinco miembros, se decidió realizar intentos de apertura con formación de lactonas de seis miembros, lo que le daría una mayor flexibilidad a la molécula antes y después de la reacción.

La materia prima para la apertura sería el epóxido 18, que puede ser obtenido a partir de ácido benzoico de acuerdo con el esquema 12.

La primera reacción es una reducción de Birch¹² del ácido benzoico con sodio en amoníaco líquido usando etanol como fuente de protones. El compuesto 14 se obtuvo en 85 % de rendimiento después de purificarlo por destilación 81° C/0.8 mm Hg.

El ácido 2,5-ciclohexadienoico es de olor penetrante, desagradable e irritante a la piel. Debe conservarse en atmósfera inerte.



ESQUEMA 12

Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

En el IR se observa una banda muy ancha correspondiente a vibración longitudinal de C-OH de ácido entre 3500 y 2500 cm⁻¹, observándose alrededor de esa misma frecuencia las vibraciones longitudinales de C-H de doble ligadura y C-H saturado; en 1720

cm^{-1} una banda de vibración de carbonilo de ácido y en $930 - 885 \text{ cm}^{-1}$ pequeñas bandas de deformación de oxhidrilo de ácido. El espectro de RMN muestra claramente un par de multipletes en 2.6 y 3.7 ppm para el metileno doblemente alílico y el hidrógeno base del ácido respectivamente; un singulete en 5.85 ppm para los protones vinílicos y finalmente en 11.18 ppm un singulete para el OH que desaparece al agregar D_2O .

En presencia de aire el producto obtenido pasa lentamente a ácido benzoico; por lo que inmediatamente se redujo al alcohol 15 con dos equivalentes de LiAlH_4 en THF anhidro como disolvente. La reacción se controló por ccf. Las propiedades espectroscópicas del alcohol resultante son las siguientes:

En el IR, banda de vibración longitudinal de OH asociado en 3355 cm^{-1} y la doble ligadura en 3015 cm^{-1} , y una serie de bandas de carbono-hidrógeno alifático entre 2912 y 2816 cm^{-1} .

En RMN se observa la desaparición del singulete en 11.18 ppm y la aparición de dos señales, una en 3.49 ppm en forma de doblete con constante de acoplamiento de 5 Hz del metileno unido al OH y la otra en forma de singulete en 3.14 ppm del protón del oxhidrilo y desaparece al tratarlo con D_2O ; además se observa en 2.7 ppm una señal múltiple para los tres protones alílicos.

La reacción de epoxidación puede hacerse antes ó después de la esterificación del alcohol. La epoxidación del alcohol tiene la ventaja de que puede obtenerse mayor proporción del epóxido cis; sin embargo, su solubilidad en agua y su sensibilidad a la oxidación para producir alcohol bencílico hacen preferible

realizar la epoxidación sobre los ésteres.

La esterificación se realizó con 2,5-ciclohexadienil-carbinol 15, usando piridina como disolvente y con 1.2 equivalentes de anhídrido propiónico. La reacción se siguió por ccf y después fué purificado el producto por cromatografía en columna, obteniéndose un buen rendimiento (82 %).

El compuesto 16 presenta los siguientes espectros:

IR: En 3010 y 1640 cm^{-1} las bandas de vibración de C-H insaturado, en 1745 cm^{-1} aparece la banda de vibración longitudinal de carbonilo. En RMN: Un triplete ($J = 7$ Hz) que aparece en 1.17 ppm y se le asignó al metilo del éster, un cuarteto con una constante de acoplamiento de 7 Hz para el metileno: $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ en 2.33 ppm, el metileno del anillo aparece en 2.71 ppm formando un multiplete muy fino; en 4.0 ppm hay un doblete ($J = 6$ Hz) para el metileno bencílico y por último, los protones vinílicos dan una señal multiple en 5.67 ppm.

El éster 17 se preparó con 1.3 equivalentes de cloruro de ácido del hemiéster etil malónico y el alcohol 15, empleando como disolvente cloroforno, obteniéndose un rendimiento de 91 % y fué identificado por sus propiedades espectroscópicas. En el IR se observa la banda en 3010 cm^{-1} de vibración longitudinal C-H de doble ligadura; las bandas correspondientes a la vibración longitudinal de las ligaduras C-H del alcano y de C=O a 2960 - 2800 cm^{-1} y 1750 - 1740 cm^{-1} respectivamente. La RMN presenta en 1.37 ppm un triplete con una constante de acoplamiento de 7 Hz que fué asignado al metilo ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); un multiplete en 2.74 ppm para el metileno doblemente alílico, en 3.1 ppm aparece el protón

del metino como multiplete; en 3.4 ppm se observa el metileno α a los grupos carbonilos como singulete; un cuarteto en 4.21 ppm con una constante de acoplamiento de 7 Hz, superpuesto con un doblete y que integra para cuatro protones, se asignaron a los dos metilenos del éster ($\text{>CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-$ y $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$); por último, los hidrógenos vinílicos dan una señal múltiple en 5.74 ppm.

La epoxidación para dar el compuesto 19 se llevó a cabo con 1.1 equivalentes de ácido m-Cloroperbenzoico en CHCl_3 como disolvente, obteniéndose mezcla de monoepóxido y de una fracción más polar que se piensa sean los diepóxidos, aunque estos últimos, en muy pequeña proporción. La separación de la mezcla se llevó a cabo por cromatografía en capa preparativa y aunque la estructura de los dos compuestos no está bien establecida, es muy probable que sean diepóxidos, puesto que el espectro de RMN no muestra señales de protones vinílicos y además alrededor de 3.0 ppm se observan señales para cuatro protones que serían las bases de los epóxidos.

La fracción menos polar (monoepóxidos) presenta las siguientes características espectroscópicas. En el IR las vibraciones longitudinales de C-H de la doble ligadura da una banda en 3010 cm^{-1} ; bandas de vibración C-H saturado entre 2970 y 2830 cm^{-1} y en 1725 cm^{-1} una banda debida a los dos carbonilos. En el espectro de RMN se observa en 1.3 ppm un triplete ($J = 7 \text{ Hz}$) que fué asignado al metilo; el metileno alílico aparece en 2.53 ppm formando una señal sencilla, en 2.92 ppm un multiplete para el metino alílico, los protones base del epóxido dan una señal doble en 3.24 ppm. El metileno α a los carbonilos da un singulete en 3.47 ppm; en 4.26 ppm aparece un cuarteto para los hidrógenos de los dos metile-

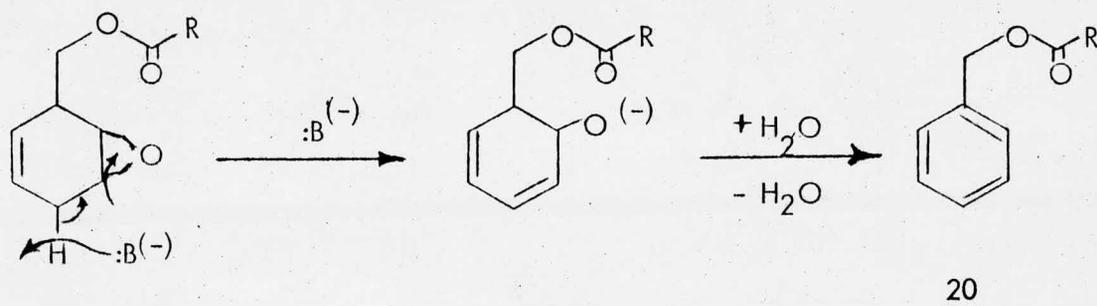
nos de la cadena, finalmente los protones vinílicos dan una señal múltiple en 5.48 ppm que integra para dos hidrógenos.

Aunque es posible separar por cromatografía en placa preparativa los isómeros cis y trans, esto no se llevó a cabo debido a que primero se quería tener alguna evidencia de apertura intramolecular del epóxido, para después hacer la separación e identificación de los monoepóxidos, ya que esto último requiere de un proceso elaborado de separación y de interpretación de la espectroscopía de los compuestos.

El intento de apertura del epóxido se llevó a cabo en tetrahidrofurano como disolvente y usando hidruro de sodio como base para generar el anión. Después de varios días de reacción, la cual se siguió por ccf, se observó la aparición de un compuesto menos polar, así como, una pequeña proporción de un compuesto más polar que la materia prima. El compuesto menos polar, que se obtiene en aproximadamente un 55 % presenta en el IR bandas de C-H saturado y no saturado, así como bandas de carbonilos en 1740 y 1730 cm^{-1} ; por otro lado, se observan dos bandas en 745 y 700 cm^{-1} que parecen indicar que se encuentra un anillo aromático. Esto último se ve confirmado por el espectro de RMN el cual muestra una señal en 7.3 ppm, con área bajo la curva de cinco protones, además se observan las señales correspondientes a los protones bencílicos en 5.03 ppm; en 4.07 ppm se observa el cuarteto del metileno; finalmente se observa en 3.22 ppm el singulete del metileno alfa a los dos ésteres y el triplete del metilo en 1.2 ppm.

La aromatización del epóxido 19 a 20 puede ser racionalizada

zada bajo el siguiente mecanismo:



La reacción se intentó usando como base terbutóxido de potasio en terbutanol ¹³; sin embargo los resultados fueron similares; es decir, el producto de aromatización como el compuesto principal de la mezcla de reacción.

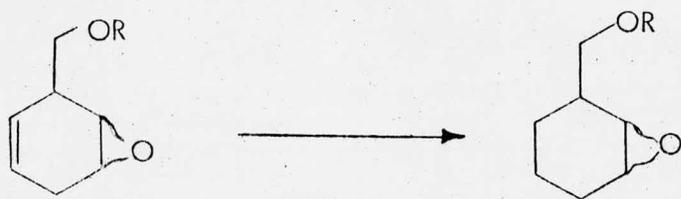
La aromatización, aunque no deseada, no era inesperada o ilógica, puesto que existen antecedentes de epóxidos similares, que con tratamiento básico conducen al compuesto aromático ¹⁴.

Existían dos maneras de evitar formación del compuesto aromático: Eliminar la doble ligadura restante ó alquilar la posición 1, lo cual impide la aromatización (Esquema 13 - A). Debido a que ya se contaba con los ésteres epóxidos 18 y 19 se optó primeramente por realizar una hidrogenación catalítica del epóxido 18 usando acetato de etilo como disolvente y Pd/C al 10 %, como catalizador. La reacción se siguió por ccf y cuando la materia prima había desaparecido se suspendió la reacción. Desafortunadamente se obtuvieron varios productos resultantes de hidrogenólisis del epóxido y aunque el producto deseado se logró aislar, solo fué en 5 % de rendimiento.

Las propiedades espectroscópicas del epóxido 21 son las siguientes:

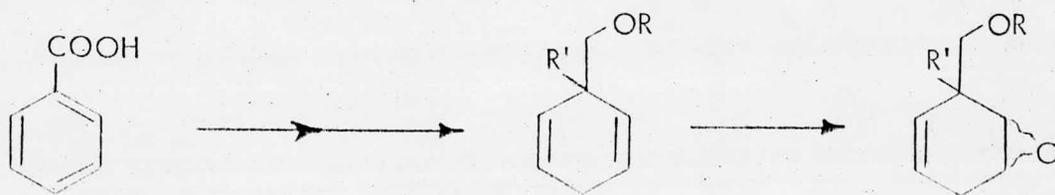
IR: Se observa como principal diferencia la desaparición de la banda de C-H no saturada alrededor de 3100 cm^{-1} y C=C en 1670 cm^{-1} . La RMN es más concluyente, se puede observar la desaparición de las señales de los protones vinílicos y un aumento de señales en 1.5 - 2.0 ppm debido a los metilenos del anillo.

Debido al bajo rendimiento de la reacción de hidrogenación se cambió a la siguiente alternativa, la cual también parte de ácido benzoico y solamente es necesario agregar un agente alquilante durante la reacción de Birch de acuerdo a las instrucciones informadas por M. D. Bachi¹⁵ y colaboradores. (Ver esquema 13 - B).



21, R = -OC-CH₂-CH₃

A



B

Por facilidad y accesibilidad del reactivo, se usó como agente alquilante yoduro de metilo. El compuesto 22, se obtuvo en 98 % de rendimiento y la estructura está confirmada por sus constantes espectroscópicas, que son:

El espectro de IR es típico de un ácido, presenta una banda muy ancha de 3500 a 2550 cm^{-1} debida al oxhidrilo del ácido; otras dos bandas, una en 1710 cm^{-1} debida a la vibración del carbonilo del ácido, la otra en 1630 cm^{-1} debida a la vibración longitudinal de la doble ligadura. El espectro de RMN es bastante claro: presenta un singulete en 1.38 ppm para el metilo cuaternario ó angular e integra para tres protones; en 2.6 ppm se observa un singulete ancho que integra para 2 hidrógenos que pertenecen al metileno del anillo; los protones vinílicos de los dobles enlaces, dan una señal múltiple en 5.73 ppm ; por último, el protón del ácido da lugar a un singulete en 11.3 ppm que desaparece al tratarlo con agua deuterada.

El producto obtenido es irritante a la piel, por lo que debe manejarse con cuidado.

La transformación al alcohol 23 se hizo por reducción en tetrahidrofurano con dos equivalentes de hidruro doble de aluminio y litio a temperatura ambiente y se siguió la reacción por ccf. Después de aproximadamente 6 horas se paró la reacción con $\text{H}_2\text{O}-\text{NaOH}$ (5 %), se filtró y extrajo, dando un aceite incoloro en 80 % de rendimiento.

Existía la posibilidad de que en el medio básico de la reacción las dobles ligaduras se conjugaran; sin embargo, solo se observó una pequeña absorción en el ultravioleta en aproximadamente 260 nm ; que correspondería a la absorción del compuesto conjugado.

En el espectro de IR se observa una banda ancha centrada en 3350 cm^{-1} debida a la vibración longitudinal del alcohol asociado, en 3015 cm^{-1} la banda del doble enlace (vibración C=C-H) y en 1035 cm^{-1} la banda de vibración C-O.

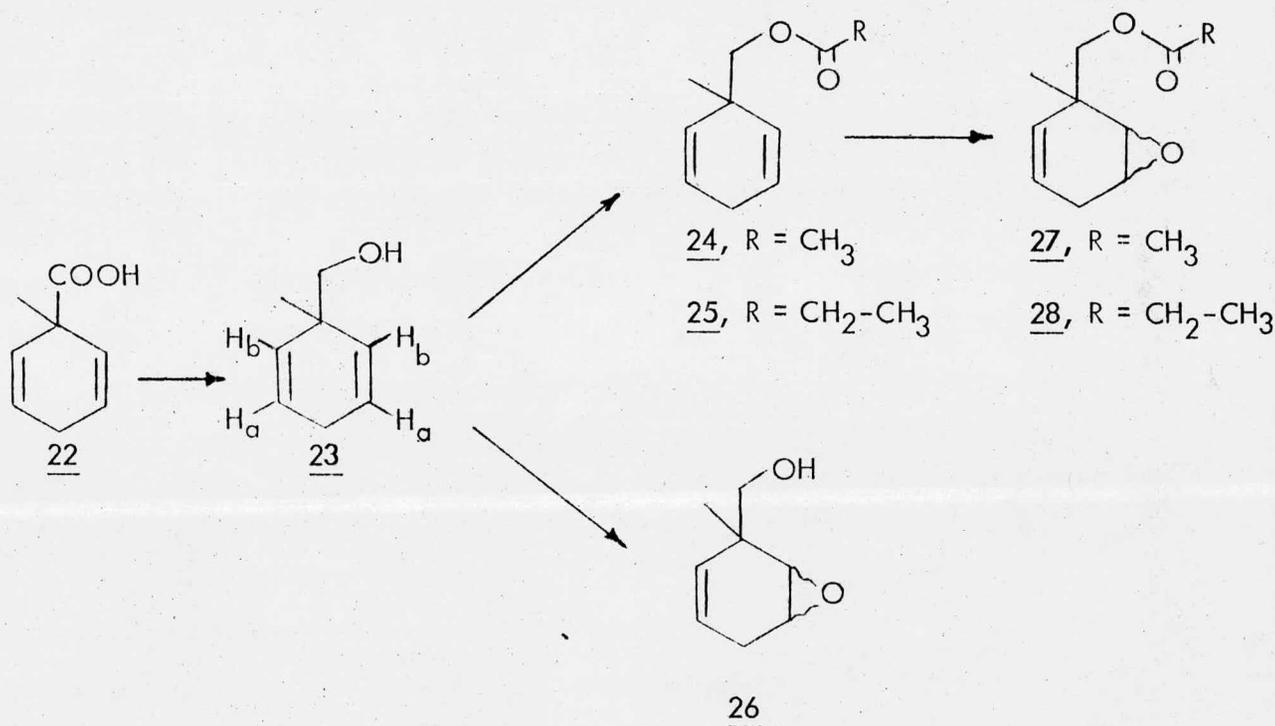
En el espectro de resonancia magnética nuclear puede verse en 1.03 ppm la señal sencilla del metilo angular, en 2.4 ppm una señal simple que integra para un hidrógeno (Desaparece con D_2O) la cual fué asignada al OH , en 2.6 ppm un multiplete del metileno doblemente alílico del anillo; otra señal simple en 3.3 ppm para el metileno unido al alcohol y finalmente los protones vinílicos dan una serie de multipletes de 5.26 ppm a 5.86 ppm, que pueden ser interpretados como doblete de doblete de doblete con constante de acoplamiento de 3, 5 y 11 Hz respectivamente, para el protón H_b centrada en 5.3 ppm y en 5.74 ppm para H_a una señal del mismo tipo pero solo se puede distinguir el acoplamiento mayor (11 Hz).

Una vez preparado el alcohol 23, se procedió a la obtención de los ésteres acético 24 y propiónico 25 para su posterior epoxidación, así como la epoxidación directa del alcohol. (Ver el esquema 14).

El estér 24 fué preparado con un equivalente del alcohol 23, piridina y 1.2 equivalentes de anhídrido acético. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y terminada la reacción se trabajó de la forma usual.

El producto obtenido da los siguientes datos espectoscópicos: En el espectro de IR aparece en 3010 cm^{-1} y 1745 cm^{-1} bandas de vibración de doble ligadura y carbonilo de éster respectivamente; en 1240 cm^{-1} una banda intensa

que corresponde a la vibración C-O-C de acetato. En RMN: se observan dos singuletes en 1.04 y 1.98 ppm para los metilos angular y del acetato respectivamente, el metileno del anillo da una señal multiple en 2.58 ppm, el metileno angular aparece en 3.82 ppm formando un singulete y finalmente de 5.32 a 5.8 ppm se forman varias señales multiples, cuya integración corresponde a cuatro y se asigna a los protones vinílicos.



ESQUEMA 14

También se preparó el éster propiónico **25** con un equivalente del 1-metil-2,5-ciclohexadienil-carbinol **23**, piridina y 2.2 equivalentes de anhídrido propiónico, terminada la esterificación, la reacción se trabajó de la forma usual. La mezcla de reacción se purificó en cromatografía en columna, empleando como soporte silica gel, eluyendose con una mezcla de 90 % de hexano, 5 % de benceno y 5 %

de acetato de etilo; obteniéndose un rendimiento de 66 % de producto puro; cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

El IR: desaparición de la banda de OH en 3350 cm^{-1} y aparición de la banda de vibración longitudinal de carbonilo de éster en 1740 cm^{-1} .

El espectro de RMN muestra en 1.07 ppm un multiplete para seis hidrógenos asignado a los dos metilos; un cuarteto ($J = 7\text{ Hz}$) en 2.28 ppm que integra para dos protones del metileno del grupo propiónico; los hidrógenos del metileno del anillo aparecen en 2.59 ppm formando un multiplete; en 3.87 ppm se encuentra un singulete cuya área bajo la curva es dos y corresponde al metileno angular y por último la señal múltiple de los protones vinílicos que aparece de 5.24 a 5.82 ppm.

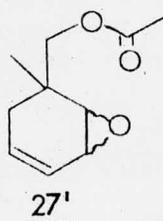
La formación del epóxido del compuesto 24 se hizo agregando 1.1 equivalentes de ácido m-Cloroperbenzoico, empleando CH_2Cl_2 como disolvente a 0° C . La mezcla de reacción se purificó en cromatografía en placa preparativa. Se aislaron dos productos principales que fueron caracterizados por sus datos espectroscópicos.

El espectro de infrarrojo para estos dos compuestos es bastante similar entre si y presenta en 3040 y 1670 cm^{-1} bandas de vibración que corresponden al doble enlace; en 1740 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración del grupo carbonilo del éster y en 920 y 845 cm^{-1} las bandas de vibración del epóxido.

Los espectros de RMN presentan diferencias más marcadas.

Así, el del compuesto más polar presenta en 1.5 y 2.04 ppm singuletes dobleteados para el metilo angular y el metilo del acetato respectivamente; en 2.47 ppm aparece el metileno del anillo formando un multiplete. Se observan dos señales para los protones base del epóxido, una en 3.0 ppm y la otra en 3.28 ppm formando cada una un multiplete; los hidrógenos del metileno angular aparecen en 3.98 ppm formando un singulete, los protones vinílicos aparecen en forma de multiplete centrado en 5.26 ppm.

Empleando la técnica de doble irradiación se observaron las siguientes modificaciones en el espectro: Si se irradian los protones vinílicos, se modifica la base del epóxido formando ahora dos dobletes anchos. Con esto debemos suponer que la doble ligadura se encuentra cercana al epóxido, o sea, la única estructura que puede presentar dicho comportamiento en resonancia magnética nuclear es la mostrada a continuación:



La formación de este producto solo puede ser explicada suponiendo que en el medio ácido de la reacción el dieno no conjugado se conjuga con anterioridad a la epoxidación. Finalmente el desdoblamiento en dos señales para los metilos nos induce a pensar que se trata de la mezcla de isómeros cis-trans de la estructura 27'.

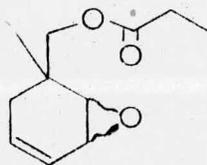
El espectro del compuesto menos polar muestra la señal de los protones base del epóxido en 3.14 ppm; cuando se irradia la señal de los protones vinílicos no se observa ninguna modificación en la señal de los protones del epóxido, lo mismo ocurre cuando lo que se irradia son los protones del epóxido. Como no se observa ningún cambio en el espectro de este compuesto al ser irradiado, nos hace pensar que la interacción del doble enlace con el epóxido está lejana; o sea, que es el producto esperado 27. Además en el espectro se puede observar que tenemos los isómeros cis y trans del epóxido con respecto al éster, puesto que se divide la señal sencilla del metilo del acetato y del metilo angular. Los demás protones de la molécula aparecen de la siguiente forma: en 1.08 ppm un singulete que corresponde al metilo angular, en 2.04 ppm aparece una señal sencilla cuya punta se divide y fué asignada al metilo del acetato; el metileno del anillo forma una señal ancha de 1.8 a 2.3 ppm; en 3.96 ppm aparece un singulete de los protones del metileno angular, finalmente los hidrógenos del doble enlace forman un multiplete en 5.22 ppm.

La epoxidación del compuesto 25 se llevó a cabo con 1.1 equivalentes de ácido MCPB al 85 % en cloruro de metileno y a 0° C. La reacción se siguió en placa y cuando estuvo terminada, se paró agregando una solución de bisulfito de sodio al 10 %, la cual se dejó agitar 10 minutos más con la mezcla de reacción, después se le añadió solución de NaOH al 10 % hasta pH básico, después de lo cual se trabajó de la manera usual. Los productos de la reacción se separaron por cromatografía en capa preparativa.

La separación por cromatografía permitió la obtención de dos compuestos isoméricos cuyos espectros de IR son muy similares, observándose prin

principalmente las bandas de carbonilo en 1740 cm^{-1} y las del epóxido en 915 y 837 cm^{-1} .

El espectro de resonancia del isómero más polar presenta las mismas señales que el epóxido 27' con excepción del metilo y el metileno del propionato, es decir: En 1.05 ppm aparece el metilo angular y el metilo del propionato como un multiplete; el metileno del anillo y el del propionato se observan como multiplete entre 2.12 y 2.3 ppm; los protones base del epóxido se observan como dos multipletes en 2.92 y 3.15 ppm; el metileno angular aparece en 3.86 ppm como un pequeño doblete que nos indica mezcla de isómeros cis-trans del epóxido, finalmente los protones vinílicos se observan en 5.0 y 5.3 ppm como multipletes. Por las razones expuestas para el compuesto 27' a este epóxido se le asignó la estructura 28':

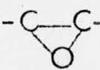


28'

El compuesto menos polar también corresponde en su espectro de RMN al compuesto 27 ó sea el esperado 28; siendo la principal característica el que las señales de los dos protones base del epóxido aparecen en 3.08 ppm como un multiplete. También se puede observar que se trata de una mezcla cis-trans, puesto que el singulete del metileno angular aparece dividido.

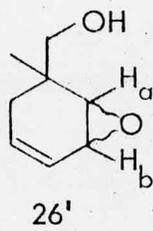
El 1-metil-2,5-ciclohexadienil-carbinol 23 fué sometido a epoxidación directa con 1.1 equivalentes de ácido m-Cloroperbenzoico, emplean-

do cloroformo como disolvente a 0° C. La reacción se siguió por ccf. Terminada la epoxidación se trabajó de la forma usual.

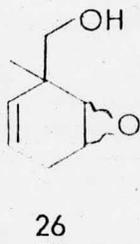
Se realizó la separación de la mezcla de reacción por medio de cromatografía en capa preparativa, donde se observaron tres productos en la placa, muy cercanos entre sí. La espectroscopía de los compuestos muestra lo siguiente: Los espectros de IR de cada uno de los tres productos presentan en la región de los hidroxilos una banda ancha correspondiente a la vibración O-H y las bandas en 910 y 835 cm^{-1} correspondientes a la vibración del epóxido . La RMN presenta una variación en los espectros de cada uno, lo que nos hace pensar que tenemos también aquí, isómeros del epóxido y del doble enlace. La información que nos dan los espectros se describe a continuación.

La RMN del alcohol más polar presenta un singulete fino en 1.07 ppm asignado al metilo exo del anillo, en 2.5 ppm aparece una señal sencilla que se dobletea y fué asignado al metileno del anillo, en 3.08 y 3.33 ppm aparece la señal de los hidrógenos del epóxido como multiplete, el metileno unido al alcohol aparece en 3.53 ppm y los protones vinílicos dan dobletes en 5.11 y 5.6 ppm que se dividen en varios acoplamientos. Con el objeto de aclarar la estructura completamente se llevaron a cabo técnicas de doble irradiación, observándose que si se irradia la doble ligadura, el H_b de la base del epóxido sufre una modificación dando ahora un doblete de constante de acoplamiento de 4 Hz y el H_a también se observa como doblete de $J = 3$ Hz. Irradiando el metileno del anillo, las señales de los protones vinílicos cambian notablemente, la de 5.11 ppm forma dos dobletes y la de 5.6 ppm forma dos singuletes anchos. Cuando se irradiaron los protones del epóxi

do, los de la doble ligadura también se modifican, los de 5.11 ppm forman un doblete y los que están en 5.6 ppm forman un triplete de doblete. Con estos datos se pensó que la estructura era la siguiente:



El espectro de RMN del producto de polaridad media muestra las siguientes señales: en 1.1 ppm un singulete debido al metilo, en 2.5 ppm un singulete ancho que fué asignado al metileno del anillo, de 3.27 a 3.08 ppm aparece la señal de los protones base del epóxido y el protón del OH respectivamente, esta última señal se ve modificada al tratarla con D₂O. En 3.55 ppm se forma un singulete debido al hidroximetileno y por último, en 5.3 ppm hay un multiplete de los protones vinílicos. Tanto la señal de los protones del epóxido, como la señal de la doble ligadura forman multipletes delgados, lo que hace suponer que el producto es el que se esperaba (26).



El compuesto menos polar se obtuvo en cantidades muy pe

queñas, sin embargo, por sus características espectroscópicas parece ser isómero con figuracional del epóxido 26'.

Una vez obtenidos los epóxidos 28 y 28' se volvió a intentar la ciclización intramolecular con el objeto de obtener la lactona. Así, el epóxido 28 disuelto en THF se agregó a una solución de LDA en tetrahidrofurano anhidro a -78° C, posteriormente se llevó a temperatura ambiente. La ccf no indicó cambio en la reacción, por lo que se procedió a elevar la temperatura hasta aproximadamente 40° C (reflujo); sin embargo, solamente se obtuvo una mezcla compleja de productos.

También se intentó la apertura del epóxido 27, pero ahora con el dianión del ácido acético, reactivo que es capaz de abrir epóxidos, según recientes informes de Danishefsky¹⁶; desafortunadamente otra vez se obtuvieron mezclas complejas de reacción.

La reacción del alcohol epóxido 26 tanto con diisopropilamido de litio, como con el dianión del ácido acético también condujeron a resultados pobres, puesto que, ó se obtenían muchos productos, ó se destruía la materia prima sin señales de algún producto principal.

Los resultados anteriores conducen a pensar que para estos epóxidos en particular, las capacidades nucleofílicas del anión interno y del anión del ácido acético no son suficientes para llevar a cabo la apertura del epóxido ó si algo del epóxido es abierto el producto se encuentra en una proporción muy peque-

ña con respecto a otros productos.

Recientemente se ha informado¹⁷ un intento, también vano, de apertura de un epóxido con estructura similar a los nuestros, y la falla se atribuye a la poca capacidad nucleofílica del reactivo (dianión del ácido acético).

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

- 1.- El término "extraer en la forma usual", se refiere a agregar el disolvente mencionado, lavar con solución saturada de cloruro de sodio hasta pH aproximadamente igual a 7, secar con sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar a sequedad a presión reducida en un evaporador rotatorio.
- 2.- Cuando se menciona solamente el rendimiento crudo de la reacción, es debido a que una cromatografía en capa fina, muestra exclusivamente un producto y además mediante espectroscopía de RMN no se observan señales de otros subproductos.
- 3.- La cromatografía en capa fina (ccf), tanto para el control como para la purificación se llevo a cabo utilizando como adsorbente sílica gel GF-254 tipo 60 Merck; luz ultravioleta y yodo como reveladores. La extracción de los productos después de su separación en cromatografía en capa preparativa se hizo con acetato de etilo y un 3 - 5 % de metanol. La cromatografía en columna a su vez, se hizo con sílica gel tipo 60 de 70 - 230 mallas, la mezcla con que se eluyó, se da en la parte experimental.
- 4.- Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 337, en película para los líquidos y en pastilla de KBr para los sólidos. Los espectros se describen de la siguiente forma: Posición de la banda (cm^{-1}); Intensidad (i significa intensa; m , media; d , débil); Tipo de vibración (ν = vibración por alargamiento; δ = vibración por deformación); finalmente la asignación.

5.- Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron determinados en un espectrómetro analítico Varian EM-360, empleando CCl_4 ó CDCl_3 , a menos que se indique otro disolvente y tetrametil silano como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . En la parte experimental están descritos como sigue: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), multiplete (m), doblete de doblete (dd), doblete de doblete de doblete (ddd), etc.; Constante de acoplamiento (J) dada en Hertz; Integración y Asignación.

Sal de potasio del éster monoetílico del ácido malónico. 1.

En un matraz redondo de 1 l., con agitación magnética se colocaron 50 g (0.312 moles) de malonato de dietilo y 200 ml de etanol absoluto, se le adicionó una solución de 17.5 g (0.312 moles) de potasa en 200 ml de etanol absoluto durante una hora a temperatura ambiente. Durante la adición se formaron unos cristales blancos que precipitaron, después que todo el hidróxido se agregó se continuó agitando por 2 horas más. Después la mezcla se dejó reposar toda la noche y al día siguiente se calentó a ebullición en baño de vapor, se filtró en caliente y el filtrado se enfrió en un baño de hielo-agua, lo cuál, ayudó a la precipitación de la sal; se filtró, se lavó con pequeñas cantidades de éter (50 ml) y se secó a presión reducida y a temperatura ambiente. Se concentraron las aguas madres a 100 - 150 ml y se obtuvo una cantidad adicional de sal. Posteriormente se suspendió en hexano y se filtró nuevamente. Se obtuvieron 41.7 g de un sólido blanco en forma de escamas (78.59 % de rendimiento).

IR (pastilla): 2960 d (v, C-H alcano); 1740 i (v, C=O); 1620 i (v, ⁻O-C=O); 1390 m (δ, CH₃); 1305, 1115 i (v, C-O).

RMN (D₂O): 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 3.33 (s, 2H; -OC-CH₂-CO); 4.27 (c, J = 7 Hz, 2H; -CH₂-CH₃).

Preparación del cloruro de ácido. 2.

A 10 g (5.8 n moles) de la sal monopotásica 1, en 150 ml de cloroformo seco a 0° C (hielo-agua) y con agitación; se le adicionó lentamente 1.5 e quivalentes (6.44 ml) de cloruro de tionilo; terminada la adición se retiró el baño, se

dejó subir la temperatura a la temperatura ambiente y se le colocó una trampa de cloruro de calcio, se continuó la agitación durante toda la noche. Se filtró el cloruro de potasio resultante. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en 50 ml de cloroformo y se volvió a evaporar repitiéndose una vez más el procedimiento. Se obtuvo un aceite amarillo con peso de 6.89 g (77.87 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción.

IR (película): 2975, 2925, 2890 $m(\nu, \text{C-H saturado})$; 1780, 1750 $i(\nu, \text{C=O})$; 1370 $m(\delta, \text{CH}_3)$; 1060 $m(\nu, \text{C-O})$.

Ester alil-etil-malónico. 3.

8.84 g (58.71 mmoles) del cloruro de ácido 2 se disolvieron en 100 ml de cloroformo seco, se enfrió la solución a 0° C. Se agregó gota a gota y con agitación una solución de 3.40 g (58.73 mmoles) de alcohol alílico en 50 ml de cloroformo seco. La reacción se siguió por ccf (hexano 80, acetato de etilo 20, yodo), se continuó la agitación durante la noche. Cuando la reacción estuvo lista se agregó agua (75 ml) y se lavó con solución diluida de cloruro de sodio (30 ml) a pH neutro, se secó y evaporó el disolvente. Se obtuvo 8.09 g (80.16 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción. Aceite amarillo.

IR (película): 3080 $m(\nu, \text{C-H no saturado})$; 2980 $m(\nu, \text{C-H alifático})$; 1760, 1740 $i(\nu, \text{C=O})$; 1655 $d(\nu, \text{C=C})$; 1035 $i(\nu, \text{C-O})$.

RMN (CDCl_3): 1.3 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-}$); 3.4 (s, 2H; $-\text{OOC-CH}_2\text{-COO-}$); 4.2 (c, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H; $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 4.6 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H; $=\text{CH-CH}_2\text{-O-}$); 5.3 - 5.6 (m, 2H; $\text{CH}_2=\text{CH-}$); 5.8 (m, 1H; $-\text{CH}=\text{CH}_2$).

Malonato doble de etilo y de (2,3-epóxi)propilo. 4.

1 g (5.8 mmoles) del éster 3 se disolvió en 25 ml de cloruro de metileno, la solución se enfrió a 0° C (hielo-agua) y con agitación, se le adicionó una solución de 1.2 equivalentes (7.56 mmoles) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en 50 ml de cloruro de metileno. Se siguió la reacción por ccf. Se continuó la agitación por 72 horas. Se agregaron 10 ml de una solución al 10 % de sulfito de sodio y se continuó la agitación por 10 minutos más. Se neutralizó con solución al 10 % de sosa hasta pH = 8, se diluyó y se lavó a neutralidad con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se evaporó. Obteniéndose 56 % de rendimiento (0.612 g) como producto crudo de la reacción. Aceite amarillo.

IR (película): 2980 m (ν, C-H alcano); 1760, 1740 i (ν, C=O); 1380 m (δ, CH₃); 1145 m (ν, C-O); 1027 i (ν, C-O).

RMN (CDCl₃): 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H; CH₃-CH₂-CO-); 2.58 - 3.21 (m, 2H; CH₂-CH-); 3.45 (s, 2H; -OC-CH₂-CO-); 4.02 - 4.8 (m, 4H; CH₃-CH₂-O-, >CH-CH₂-O-).

3-Bromo-1-ciclohexeno. 6.

En un matraz redondo de 1 l se colocó una solución de 140 g (790 mmoles) de N-Bromosuccinimida en 500 ml de tetracloruro de carbono seco, con agitación. Se adicionó con cuidado 82 g (1 mol) de ciclohexeno, se colocó una corriente de nitrógeno y se calentó con luz a reflujo por 40 minutos. Teniendo cuidado para evitar un sobrecalentamiento. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó dos veces con porciones de 100 ml de tetracloruro de carbono. Se evaporó en el rotavapor

El residuo se destiló a presión reducida, dando un rendimiento de 48 % (77.76 g) de 3-Bromociclohexeno como producto puro de la reacción. Líquido transparente.

IR (película): 3020 m (ν , C-H no saturado); 2925, 2825 m (ν , C-H saturado); 1695, 1650 m (ν , C=C); 1450 m (δ , CH₂).

RMN (CCl₄): 2.19 (m, 6H); 4.7 (s, 1H; Br-CH-); 5.79 (m, 2H; -CH = CH-).

Acetato de 2-ciclohexenilo. 8.

A 10 g (62.1 mmoles) de 6 se le agregó un equivalente (5.09 g) de acetato de sodio y 20 g de ácido acético, se dejó agitando por toda la noche; la reacción se siguió por placa (hexano 90, acetato de etilo 10, yodo). Se agregaron 50 ml de agua y 75 ml de cloruro de metileno; se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio y luego se lavó tres veces con solución diluida de cloruro de sodio a pH neutro. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Dando 7.5 g (86 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción.

IR (película): 3020 d (ν , C-H no saturado); 2925, 2830 m (ν , C-H saturado); 1740 i (ν , C=O); 1370 m (δ , CH₃); 1240 i (ν , C-O); 730 m (δ , C=C).

RMN (CDCl₃): 1.75 (m, 4H); 2.05 (m, 2H; alílicos); 2.05 (s, 3H; -OOC-CH₃); 5.23 (m, 1H; H-C-O-CO); 5.81 (m, 2H; vinílicos).

Propionato de 2-ciclohexenilo. 9.

A 25 g (0.155 mmoles) de 6 se le agregó 50 g de ácido propiónico y un equivalente (14.89 g) de propionato de sodio, se dejó agitando por toda la noche agitando. Se siguió por ccf. Se agregó agua (75 ml) y 100 ml de cloruro de metileno y se extrajo. Se siguió el mismo procedimiento que para 8. Obteniendose

20.8 g (87 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción. Que fué purificado por destilación al vacío. Obteniéndose un aceite transparente.

IR (película): 3015 m (v, C-H no saturado); 2929 i (v, C-H); 1735 i (v, C=O); 1455 d (δ, CH₂); 1370 d (δ, CH₃); 1185 i (v, C-O); 730 m (δ, C=C).

RMN (CDCl₃): 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 1.67 - 2.13 (m, 6H); 2.32 (c, J = 7 Hz, 2H; -CO-CH₂-CH₃); 5.26 (s, 1H; >CH-O-CO-); 5.83 (m, 2H; vinílicos).

Ester etil-1-ciclohexenil malónico. 10.

Se añadió 1.3 equivalentes (17.67 g) de la sal monopotásica del malonato de dietilo (1) a una mezcla de 50 ml de THF y 50 ml de HMPA. Se le agregaron 12.87 g (79.9 mmoles) de 3-Bromociclohexeno 6. Se dejó agitando por toda la noche; la reacción se siguió por placa (hexano 90, acetato de sodio 10, yodo). Se evaporó el disolvente y al residuo se le agregaron 100 ml de agua y se extrajo con hexano (75 ml); se hicieron dos lavados con 25 ml de solución diluida de cloruro de sodio a pH neutro; se secó y evaporó. Obteniéndose 12.59 g (74 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción. Aceite amarillo.

IR (película): 3030 d (v, C-H no saturado); 2930, 2870 m (v, C-H alifático); 1760, 1745 i (v, C=O); 1145, 1035 m (v, C-O).

RMN (CCl₄): 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H; CH₃-CH₂-); 1.9 (m, 6H); 3.27 (s, 2H; -OC-CH₂-CO-); 4.2 (c, J = 7 Hz, 2H; -O-CH₂-CH₃); 5.28 (s, 1H; >CH-O); 5.8 (m, 2H; -CH = CH-).

1-hidroxí-ciclohex-2-eno. 7.

A 5.1 g (31.6 mmoles) del bromado 6 disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano se le agregó un equivalente de hidroxido de sodio al 30 %. Se dejó agitando por 5 días, al finalizar estos, se agregó 15 ml de hidroxido de sodio al 5 % y se continuó la agitación por 2 horas más. La reacción se paró agregando 50 ml de éter y 50 ml de solución sobresaturada de sal, se extrajo con éter y se lavó dos veces con pequeñas cantidades (5 ml) de solución saturada de cloruro de sodio a pH neutro. Se secó y evaporó en el rotavapor. Obteniéndose un aceite amarillo, que se purificó por destilación a presión reducida; dando un líquido transparente de peso 2.65 g (85 % de rendimiento) como producto puro.

IR (película): 3350 i (ν , O-H de alcohol); 3040 m (ν , C-H no saturado); 2945, 2880 i (ν , C-H alifático); 1670 d (ν , C=C); 1460, 1440 m (δ , CH₂); 1065 i (ν , C-O); 730 i (δ , C=C).

RMN (CDCl₃): 1.73 - 2.0 (m, 6H); 2.74 (s, 1H; \gt CH-OH); 4.14 (s, 1H; \gt CH-OH); 5.72 (s, 2H; vinílicos).

2, 3 -epoxi-1-ciclohexanol. 7 a, b.

1 g (10.2 mmoles) de alcohol 7 disuelto en 10 ml de cloroformo se colocan en un baño a 0° C (hielo-agua) y se le goteó una solución de 1.5 equivalentes (3.1 g) de ácido meta - Cloroperbenzoico al 85 % en cloroformo; terminada la adición, se elevó la temperatura a temperatura ambiente y se continuó la agitación por toda la noche. Al día siguiente se agregaron 10 ml de una solución al 10 % de sulfito de sodio y se continuó la agitación por 10 minutos más. Se neutralizó con solución al 10 % de hidróxido de sodio hasta pH = 8, se diluyó y se lavó a neu-

tralidad con solución sobresaturada de cloruro de sodio (2 x 30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Obteniéndose 641 mg (55 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción. Aceite transparente. El cual fué purificado por cromatografía en capa preparativa (hexano 60, acetato de etilo 40, desarrollada dos veces) dando dos productos que fueron identificados como los isómeros cis y trans del alcohol y el epóxido. Los espectros de IR son idénticos para los dos isómeros.

IR (película): 3390 i (ν, O-H alcohol); 2985, 2860 i (ν, C-H alifático); 1470 d (δ, CH₂) 1055 i (ν, C-O); 950 d (ν, C-C de epóxido).

RMN (CDCl₃); trans 7a: 1.52 - 1.83 (m, 6H); 3.37 (s ancho, 3H; base del epóxido y >CH-OH); 4.07 (m, 1H; base del alcohol).

RMN (CDCl₃); cis 7b: 1.52 - 1.83 (m, 6H); 3.3 (s, 2H; base del epóxido); 3.37 (s, 1H; >CH-OH); 4.06 (m, 1H; base del alcohol).

Propionato de 2, 3-epoxi - 1-ciclohexilo. 9 a, b

6 g (38.8 mmoles) de éster propiónico 9 disueltos en 50 ml de tetracloruro de carbono se colocaron en un baño a 0° C (hielo - agua) y se les fué agregando gota a gota una solución de 1.5 equivalentes de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en 100 ml de tetracloruro de carbono, se elevó la temperatura a temperatura ambiente y se continuó la agitación por 40 horas más. Para extraer la reacción se siguió el mismo procedimiento que para 7a,b. Obteniéndose 5.5 g (82.2 %) de un aceite amarillo como producto crudo de la reacción. Se purificó por cromatografía en capa preparativa eluyéndose con una mezcla de hexano 90 - acetato de etilo 10; aislandose dos productos en igual proporción (9a y 9b). Los espectros de IR son casi igua

les para los dos isómeros.

IR (película): 2920, 2850 ν , C-H alifático; 1750 ν , C=O; 1460 ν , CH₂; 1380 ν , CH₃; 1185 ν , C-O).

RMN (CDCl₃); 9a: 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 1.9 (m, 6H); 2.3 (c, J = 7 Hz, 2H; -OC-CH₂-CH₃); 2.9 (d, J = 4 Hz, 1H; H_b-C₂-C₁); 3.1 (m, 1H; -C₁-C₂-H_c); 4.93 (m, 1H; $\begin{matrix} \text{-CH}_2 \\ \text{>CH} \end{matrix} \text{>CH-O-}$).

RMN (CDCl₃); 9b: 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 1.53 - 1.77 (m, 6H); 2.35 (c, J = 7 Hz, 2H; -OC-CH₂-CH₃); 3.2 (s, 2H; base del epóxido); 5.0 (m, 1H; $\begin{matrix} \text{-CH}_2 \\ \text{>CH} \end{matrix} \text{>CH-O-}$).

Hidrólisis del epóxido 9a.

Se tomaron 100 mg (0.58 mmoles) de epóxido 9a se disolvieron en 1 ml de metanol y se le añadió 50 mg de carbonato de potasio; se dejó agitando por 48 horas. Se extrajo agregando éter; se lavó dos veces con solución sobresaturada de sal (20 ml) a neutralidad; se secó y evaporó a sequedad el disolvente. Obteniéndose un aceite transparente cuyos datos espectroscópicos coinciden con el compuesto 7a.

Hidrólisis del epóxido 9b.

114 mg (0.673 mmoles) de epóxido 9b se disuelven en 1 ml de metanol y se le agregó 100 mg (0.724 mmoles) de carbonato de potasio; se continuó la agitación por 48 horas. La reacción se paró agregando 15 ml de éter y se lavó dos veces con 15 ml de solución sobresaturada de cloruro de sodio; se secó y evaporó el disolvente al vacío. Obteniéndose un alcohol cuyas características espectroscópi

cas son las mismas que el compuesto 7b y de una muestra original de isómero cis.

Malonato doble de etilo y 2,3-epóxi-ciclohexilo. 12.

10 g (47.2 mmoles de éster 10 se disolvieron en 50 ml de tetracloruro de carbono y se colocaron en un baño a 0° C (hielo - agua), se le goteó una solución de 1.5 equivalentes (14.35 g) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en 125 ml de tetracloruro de carbono; terminada la adición se elevó la temperatura a temperatura ambiente. La reacción se siguió por ccf (hexano 70, acetato de etilo 30, 3 veces, yodo); se agitó por 56 horas, se filtró al vacío el ácido m-Clorobenzoico; al filtrado se le agregó 15 ml de una solución al 10 % de sulfito de sodio y se siguió el mismo procedimiento que para 7 a, b. Obteniéndose 9.01g (84.4 %) como crudo de la reacción. Que fué purificado por cromatografía en capa preparativa (hexano 70, acetato de etilo 30, desarrollada 3 veces). Obteniéndose el isómero trans 12a y el cis 12b, cuyos espectros de IR son muy parecidos.

IR (película): 2950, 2830 $m(\nu)$, C-H alifático); 1750 $i(\nu)$, C=O); 1450, 1430 (δ , CH₂ y CH₃); 1150 $m(\nu)$, C-O); 1025 $m(\nu)$, C-O).

RMN (CDCl₃): 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 1.5 - 1.83 (m, 8H; 3.15 (d, J = 4 Hz, 1H; $\underline{H}_b - \underset{\text{O}}{\text{C}} - \text{C}-$); 3.4 (m, 1H; $-\underset{\text{O}}{\text{C}} - \text{C} - \underline{H}_c$); 3.47 (s, 2H; -CO-CH₂-CO-); 4.22 (c, J = 7 Hz, 2H; -O-CH₂-CH₃); 5.1 (m, 1H; $-\text{CH}_2 \begin{matrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{matrix} - \text{O}-$).

RMN (CDCl₃): 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 1.5 - 1.83 (m, 8H); 3.31 (s, 2H; base del epóxido); 3.47 (s, 2H; -OC-CH₂-CO-); 4.22 (c, J = 7 Hz, 2H; -O-CH₂-CH₃); 5.17 (m, 1H; $-\text{CH}_2 \begin{matrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{matrix} - \text{O}-$).

Acido 2,5-ciclohexadienoico. 14.

En un matraz de 3 l de tres bocas equipado con agitación magnética, en una boca se colocó una salida para el amoniaco, en otra una trampa para hielo seco y en la última una entrada para el amoniaco, se disolvieron 15 g (123 mmoles) de ácido benzoico en 100 ml de etanol seco y se le agregó 600 ml de amoniaco líquido. Inmediatamente se adicionó lentamente 9.3 g (404 mmoles) de sodio en pequeños trozos. Cuando aproximadamente una tercera parte de sodio se había agregado, precipitó la sal de sodio del ácido y en la mezcla de reacción apareció una fuerte espuma. Después de que todo el sodio se consumió (fué evidente cuando el color azul desapareció) cuidadosamente se adicionó 21.9 g (405 mmoles) de cloruro de amonio. La mezcla se agitó por una hora más continuandose entonces la agitación para que el amoniaco se evaporara. El residuo se disolvió en 450 ml de agua. La solución se vertió sobre 300 g de hielo y se acidificó (HCl al 10 %) a un pH cercano a 4. La mezcla resultante se extrajo con cuatro porciones de 200 ml de éter, juntandose éstas; se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio; se secó y evaporó. El aceite residual se destiló a presión reducida. Obteniendose 15 g (98.4 % de rendimiento) de producto puro. Punto de ebullición 81° C a 0.8 mmHg. Aceite transparente.

IR (película): 3500 - 2500 (v, O-H ácido); 1720 i (v, C=O); 1645 d (v, C=C); 1420 m (δ, CH₂) 1275, 1215 i (v, C-O); 885, 930 m (δ, O-H ácido); 745 m (δ, C=C).

RMN (CDCl₃): 2.6 (m, 2H; =CH-CH₂-CH=); 3.7 (m, 1H; base del alcohol); 5.85 (s, 4H; vinílicos); 11.18 (s, 1H; CH-COOH).

2,5-ciclohexadienil-carbinol. 15.

15 g (120.9 mmoles) de ácido 14 disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano seco se enfriaron a 0° C (baño hielo-agua) con agitación magnética. Se le fué agregando lentamente 2 equivalentes (9.2 g) de hidruro doble de litio y aluminio. Cuando se terminó de adicionar todo el hidruro, se retiró el baño de hielo y se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente. La reacción se siguió por ccf (hexano 80, acetato de etilo 20, yodo). La reacción se paró agregando alternadamente una gota de solución al 10 % de hidróxido de sodio y una gota de agua hasta que dejó de reaccionar todo el hidruro; quedando un precipitado gelatinoso que fué filtrado al vacío y lavado con éter (3 x 50 ml). El filtrado se lavó con solución saturada de cloruro de sodio a pH neutro, se secó y evaporó el disolvente. Obteniéndose un líquido transparente de consistencia aceitosa, con peso de 13.08 g (87.3 % de rendimiento) como producto puro de la reacción.

IR (película): 3355 i (ν, O-H alcohol); 3015 i (ν, C-H no saturado); 2912, 2868, 2816 i (ν, C-H saturado); 1640 d (ν, C=C); 1425 m (δ, CH₂); 1055, 1015 i (ν, C-O); 659 m (δ, C=C).

RMN (CDCl₃): 2.7 (s, 3H; base del hidroximetileno); 3.14 (s, 1H; -CH₂-OH); 3,49 (d, J = 5 Hz, 2H; >CH-CH₂-OH); 5.73 (s, 4H; vinílicos).

Propionato de 2,5-ciclohexadienil-carbinol. 16.

A 7.2 g (65.5 mmoles) del compuesto 15 se le goteó 9 ml de piridina seca y 1.2 equivalentes (10 g) de anhídrido propiónico y se colocó en agitación magnética a temperatura ambiente. La reacción se siguió por placa (hexano 70, acetato de etilo 30, yodo). Después de 3 horas, la reacción se mató vaciándola sobre

una mezcla de hielo - agua - éter; se extrajo agregando unas gotas de solución diluida de ácido clorhídrico, después se lavó a neutralidad con solución diluida de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secó y el disolvente se evaporó al vacío. Obteniéndose 8.87 g (82.7 %) como producto crudo. El cual se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de hexano 95, acetato de etilo 5; produciendo un rendimiento de 71 % (7.6 g) de producto puro. Aceite amarillo.

IR (película): 3010 m (ν, C-H no saturado); 2970, 2930, 2875 i (ν, C-H saturado); 1745 i (ν, C=O); 1640 d (ν, C=C); 1460 m (δ, CH₃); 1425 m (δ, CH₂); 1160 i (ν, C-O).

RMN (CDCl₃): 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 2.33 (c, J = 7 Hz, 2H; -O-CH₂-CH₃); 2.71 (s, 2H; =CH-CH₂-CH=); 3.0 (m, 1H; $\begin{matrix} =CH \\ \diagdown \\ CH-CH_2- \end{matrix}$); 4.0 (d, J = 6 Hz, 2H; >CH-CH₂-O-); 5.67 (m, 4H; vinílicos).

Malonato doble de etilo y 2,5-ciclohexadienil-carbinol. 17.

Una solución de 3 g (27.3 mmoles) de alcohol 15 en 40 ml de cloroformo, se le goteó a otra solución de 1.3 equivalentes (5.36 g) de cloruro de ácido 2 en 50 ml de cloroformo que estaba a 0° C, se continuó la agitación por toda la noche. Se paró la reacción agregando 50 ml de agua y 40 ml de cloroformo, la fase orgánica se lavó a neutralidad, se secó y evaporó. Obteniéndose un aceite amarillo de peso 5.6 g (92 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción.

IR (película): 3000 d (ν, C-H vinílicos); 2925, 2870, 2800 i (ν, C-H alifático); 1760, 1740 i (ν, C=O éster); 1625 d (ν, C=C); 1450 m (δ, CH₂); 1400, 1370 m (δ, CH₃); 1145, 1025 i (ν, C-O); 700 m (δ, C=C).

RMN (CDCl₃): 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 2.74 (m, 2H; =CH-CH₂-CH-);

3.1 (m, 1H; del metino); 3.4 (s, 2H; $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-$); 4.21 (c, J = 7 Hz, 2H; $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$); 4.21 (d, 2H; $\text{>CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$); 5.74 (m, 4H; vinílicos).

Propionato de 2,3-epóxi-5-ciclohexenil-carbinol. 18.

11.6 g (69.9 mmoles) de éster 16 se disolvieron en 200 ml de cloroformo; la solución se enfrió a 0° C (baño hielo - agua) y se le goteó, por es pacio de una hora, una solución de 1.1 equivalentes (15.6 g) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en cloroformo. Terminada la adición se retiró el baño y se dejó su bir la temperatura a temperatura ambiente. Se siguió la reacción por ccf. Cuando en la placa no se observó nada de materia prima, se paró la reacción adicionando 30 ml de solución al 10 % de sulfito de sodio; siguiendose el mismo procedimiento que para 7 a, b. Obteniendose 12.08 g (95 % de rendimiento) como producto crudo de la reac ción; el cual se destiló a presión reducida. Obteniendose un aceite transparente con un rendimiento de 67 % (8.5 g) como producto puro.

IR (película): 3020 m (ν , C-H no saturado); 2975, 2870 m (ν , C-H saturado); 1750 i (ν , C=O); 1430 m (δ , CH_2); 1390, 1360 m (δ , CH_3); 1185, 1085 i (ν , C-O); 712 m (δ , C=C).

RMN (CDCl_3): 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H; $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$); 2.17 - 2.52 (m, 4H; alíli cos y $-\text{OC}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$); 3.12 (d, J = 5 Hz, 2H; base de epóxido); 4.1 (m, 2H; $\text{>CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$); 5.4 (m, 2H; vinílicos).

Malonato doble de etilo y 2,3-epóxi-5-ciclohexenil-carbinol. 19.

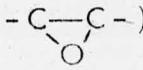
5.5 g (24.6 mmoles) del diéster 17 disueltos en 30 ml de cloroformo se colocaron en un baño a 0° C (hielo - agua); lentamente se goteó una

solución de 1.1 equivalentes (5.48 g) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % y se continuó la agitación por espacio de toda la noche. Al día siguiente cuando la reacción estuvo terminada se trabajó como en la reacción 7 a, b. Obteniendose 4.6 g (78.2 % de rendimiento crudo). El crudo se purificó en cromatografía en capa preparativa empleando hexano y acetato de etilo en una mezcla 85 - 5 como eluyente. Separando-se un producto principal y dos subproductos. La fracción menos polar (que es la de mayor proporción) fué identificada como la mezcla cis - trans del monoepóxido.

IR (película): 3010 m (ν , C-H vinílico); 2970, 2890 m (ν , C-H alifático); 1730 i (ν , C=O); 1450, 1415, 1360 m (δ , CH₂, CH₃); 1140, 1020 i (ν , C-O); 700 m (δ , C=C).

RMN (CCl₄): 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃); 2.53 (s, 2H; =CH-CH₂-CH=); 2.92 (m, 1H; >CH-CH₂-); 3.24 (m, 2H; base del epóxido); 3.47 (s, 2H; -CO-CH₂-CO-); 4.26 (c, 2H; -O-CH₂-CH₃); 4.26 (d, 2H; -O-CH₂-CH<); 5.48 (m, 2H; vinílicos).

Los otros dos productos (muy polares), se pudieron separar y fueron identificados como los isómeros del diepóxido. Obteniendose 719 mg del producto más polar de ellos, el cual se cree que los dos epóxidos están hacia el mismo lado (ya sea cis o trans al éster). Sus propiedades espectroscópicas son:

IR (película): 2975, 2900 m (ν , C-H alifático); 1750 i (ν , C=O); 1480 m (δ , CH₂); 1430, 1380 m (δ , CH₃); 1150, 1030 i (ν , C-O); 860 m (ν , -C-C-).


RMN (CCl₄): 4.2 (m, 4H; >CH-CH₂-O- y -CO-CH₂-CH₃); 3.3 (s, 2H; -CO-CH₂-CO-); 3 - 2.6 (m, 5H; base del epóxido y el metino); 2.25 (s, 2H; =CH-CH₂-CH=); 1.27 (t, J = 7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃).

RMN (CCl_4): 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H; $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$); 2,2 (m, 2H; doblemente α -lípico); 2.48 (m, 1H; $\begin{matrix} >\text{CH} \\ >\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$); 2.9 (m, 4H; base de los epóxidos); 3.27 (s, 2H; $-\text{OC}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-$); 4.2 (c, $J = 7$ Hz, 2H; $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$); 4.34 (d, $J = 3$ Hz, 2H; $>\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$).

Propionato de ciclohexenil-carbinol. 21.

1 g (5.5 mmoles) del epóxido 18 disueltos en 20 ml de acetato de etilo, se adicionaron a un matraz para hidrogenación, que contenía 100 mg de catalizador (Pd/C al 10 %) disuelto en 10 ml de acetato de etilo (el catalizador se hidrogenó previamente) y se le colocó agitación magnética a temperatura y presión ambiente. La reacción se siguió por ccf (hexano 70, acetato de etilo 30, yodo); terminada la hidrogenación se dejó aproximadamente 10 minutos más. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente a sequedad en el rotavapor. Obteniéndose 930 mg como producto crudo de la reacción. Se purificó en cromatografía en placa preparativa (hexano 70, acetato de etilo 30); observándose varios subproductos de hidrogenación y en muy pequeña cantidad (5 %). Aceite transparente.

IR (película): 2985, 2940, 2860 $\text{m}(\nu)$, C-H alifático); 1745 $\text{i}(\nu)$, C=O); 1463 $\text{m}(\delta)$, CH_2); 1350 $\text{m}(\delta)$, CH_3); 1278, 1075 $\text{m}(\nu)$, C-O); 810, 760 $\text{m}(\nu)$, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}-$).

RMN (CDCl_3): 0.97 - 2.0 (m, 10H); 2.17 (c, $J = 7$ Hz, 2H; $-\text{OC}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$); 3.02 (m, 2H; base de epóxido); 4.07 (m, 2H; $>\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$).

Acido 1-metil-2,5-ciclohexadienoico. 22.

En un matraz de 3 l de 3 bocas, una con una salida para ga

ses, otra con una trampa para hielo seco (acetona/hielo seco) y en la otra un tapón algodón, se colocaron 15 g (123 mmoles) de ácido benzoico disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano y se le goteó 1.2 l de amoniac líquido. Posteriormente se le fué agregando lentamente 9.3 g (404 mmoles) de sodio en trozitos. Cuando se terminó de agregar todo el sodio, se adicionó 2 equivalentes (34.91 g) de ioduro de metilo disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano; conforme se fué agregando, el color varió de azul a amarillo. Terminada la adición se dejó agitando para que se evaporara el amoniac, después de lo cual se agregó 21.9 g de cloruro de amonio. La mezcla resultante se disolvió en 200 ml de agua y se vertió sobre 300 g de hielo, se ajustó el pH a 4 con ácido clorhídrico diluido. Se extrajo con cuatro porciones de 100 ml de éter. Se juntaron las fracciones orgánicas y se lavaron con 50 ml de una solución al 5 % de tiosulfato de sodio para eliminar el iodo que está en la solución; después se lavó dos veces con una solución diluida de cloruro de sodio a pH cercano a 7; se secó y evaporó. Se destiló a presión reducida; obteniéndose un producto de consistencia aceitosa, con un rendimiento de 98 % (16.6 g).

IR (película): 3500 - 2500 ν (O-H ácido; ν , C-H no saturado y saturado);

1710 ν (C=O ácido); 1630 ν (C=C).

RMN (CDCl₃): 1.38 (s, 3H; $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\underline{CH_3}$); 2.6 (s, 2H; =CH-CH₂-CH=); 5.73 (m, 4H; vinílicos); 11.3 (s, 1H; hidroxilo del ácido).

1-metil-2,5-ciclohexadienil-carbinol. 23.

13.11 g (95 mmoles) del ácido 22 se disolvieron en 200 ml de tetrahidrofurano seco y se colocaron en un baño a 0° C (hielo - agua) con agitación; se le fué agregando lentamente 2.1 equivalentes (7.58 g) de hidruro doble de

aluminio y litio; terminada la adición, se deja subir la temperatura a temperatura ambiente. La reacción se siguió por ccf (hexano 70, acetato de etilo 30, yodo); después de 12 horas la reacción se mató agregando gota a gota solución al 10 % de hidróxido de sodio y agua alternadamente; se filtró la gel formada al vacío y se lavó con éter (3 x 50 ml). El filtrado se lavó con solución diluida de cloruro de sodio (50 ml) a pH neutro; se secó y evaporó el disolvente en el rotavapor. Obteniéndose 9.49 g (81 % de rendimiento) como producto puro de la reacción. Aceite transparente.

IR (película): 3350 i (ν, O-H alcohol); 3015 i (ν, C-H vinílico); 2940, 2900, 2985 i (ν, C-H alifático); 1440 m (δ, CH₂); 1410 m (δ, CH₃); 1035 i (ν, C-O); 735, 710 m (δ, C=C).

RMN (CDCl₃): 1.02 (s, 3H; - $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ -CH₃); 2.4 (s, 1H; -CH₂-OH); 2.6 (m, 2H; =CH-CH₂-CH=); 3.3 (s, 2H; - $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ -CH₂-OH); 5.26 - 5.86 (m, 4H; vinílicos).

Acetato de (1-metil-2,5-ciclohexadienil)carbinol. 24.

A 2.5 g (20.2 mmoles) de alcohol 23 se le agregó 3 ml de piridina seca y 1.2 equivalentes (2.46 g) de anhídrido acético y se le colocó agitación magnética; se siguió la reacción por placa (hexano 90, acetato de etilo 10, yodo). Después de 4 horas; se paró la reacción agregándola sobre una mezcla de hielo-éter y se extrajo agregando 10 ml de una solución al 10 % de ácido clorhídrico a ajustar el pH a 4, se lavó con tres fracciones de 20 ml de solución diluida de cloruro de sodio a un pH cercano a 7 y se trabajó de la forma usual. Obteniéndose un líquido transparente de peso 3.17 g (94.7 % de rendimiento crudo).

IR (película): 3010 m (ν , C - H no saturado); 2970, 2870, 2820 m (ν , C - H saturado); 1745 i (ν , C = O); 1645 d (ν , C = C); 1460 m (δ , CH₂); 1380 m (δ , CH₃); 1240 i (ν , C - O - C de acetato); 1035 i (ν , C - O); 740, 710 m (δ , C = C).

RMN (CCl₄): 1.04 (s, 3H; metilo angular); 1.98 (s, 3H; -OC-CH₃); 2.58 (m, 2H; =CH-CH₂-CH=); 3.82 (s, 2H; -C-CH₂-O-); 5.32 - 5.8 (m, 4H; vinílicos).

Propionato de (1-metil-2,5-ciclohexadienil)carbinol. 25.

A 4 g (32.3 mmoles) de alcohol 23 se le agregaron 6 ml de piridina seca y 1.3 equivalentes (5.5 g) de anhídrido propiónico y se puso a agitar a temperatura ambiente. Se siguió por ccf (hexano 90, acetato de etilo 10, yodo). Concluida la reacción, se paró agregandola en una mezcla de hielo - éter y se siguió el mismo procedimiento que para 24. Obteniendose 5 g de producto crudo. Qué fué pu-rificado en columna, empleando silica gel para cromatografía en columna como soporte y como eluyente una mezcla de hexano 90, acetato de etilo 5, benceno 5. Produciendose 3.87 g (66.7 % de rendimiento) como producto puro. Aceite amarillo.

IR (película): 3005 m (ν , C - H no saturado); 2950, 2860 i (ν , C - H saturado); 1750 i (ν , C = O); 1470 m (δ , CH₂); 1360 m (δ , CH₃); 1185, 1085 i (ν , C - O); 740 m (δ , C = C).

RMN (CDCl₃): 1.07 (m, 6H; -C-CH₃, -CH₂-CH₃); 2.28 (c, J = 7 Hz, 2H; -OC-CH₂-CH₃); 2.59 (m, 2H; =CH-CH₂-CH=); 3.87 (s, 2H; -C-CH₂-O-); 5.24 - 5.82 (m, 4H; vinílicos).

1-metil-2,3-epóxi-5-ciclohexadienil-carbinol. 26.

1.5 g (12.4 mmoles) de alcohol 23 disueltos en 30 ml de cloroformo se enfriaron en un baño a 0° C (hielo - agua) y se le goteó una solución de 1.1 equivalentes (2.77 g) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en cloroformo. La agitación se continuó por 6 horas más, siguiendose la reacción por placa; cuando ya no se observó materia prima, la reacción se paró y se siguió el mismo procedimiento que para 7 a, b. Obteniendose 1.2 g (69.9 % de rendimiento) como producto crudo de la reacción. Aceite transparente. Mediante purificación en cromatografía en capa preparativa (hexano 70, acetato de etilo 30) se obtuvieron tres productos, los cuales presentan gran similitud en sus espectros de IR. Por resonancia magnética nuclear se identificaron como los compuestos 26' (el más polar), 26 (el de polaridad media) y un isómero configuracional de 26' (el menos polar).

IR (película): 3410 i (ν, O-H alcohol); 3010 m (ν, C-H vinílico); 2950, 2890, 2860 i (ν, C-H alifático); 1645 d (ν, C=C); 1470 m (δ, CH₂); 1390 m (δ, CH₃); 1040 i (ν, C-O); 910, 835 i (ν, $\begin{array}{c} \text{---C---C---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$).

RMN (CDCl₃): 1.07 (s, 3H; metilo angular); 2.27 (s, 1H; $\text{---CH}_2\text{---OH}$); 2.5 (s, 2H; $\begin{array}{c} | \\ \text{---C---CH}_2\text{---CH=} \\ | \end{array}$); 3.08 (m, 1H; H_b base del epóxido); 3.33 (m, 1H; H_a base del epóxido); 3.53 (s, 2H; $\begin{array}{c} | \\ \text{---C---CH}_2\text{---OH} \\ | \end{array}$); 5.11 - 5.6 (m, 2H; vinílicos).

RMN (CDCl₃): 1.1 (s, 3H; metilo angular); 2.5 (s, 2H; $\text{=CH---CH}_2\text{---}\begin{array}{c} | \\ \text{CH} \end{array}$); 3.08 (m, 1H; $\text{---CH}_2\text{---OH}$); 3.27 (m, 2H; base del epóxido); 3.55 (s, 2H; $\begin{array}{c} | \\ \text{---C---CH}_2\text{---OH} \\ | \end{array}$); 5.3 (m, 2H; vinílicos).

RMN (CDCl₃): 1.07 (s, 3H; metilo angular); 2.55 (s, 1H; $\text{---CH}_2\text{---OH}$); 2.59 (m, 2H; $\begin{array}{c} | \\ \text{---C---CH}_2\text{---CH=} \\ | \end{array}$); 3.07 (m, 2H; base de epóxido); 3.59 (s, 2H; $\begin{array}{c} | \\ \text{---C---CH}_2\text{---OH} \\ | \end{array}$); 5.07 - 5.42 (m, 2H; vinílicos).

Acetato de (1-metil-2,3-epóxi-5-ciclohexenil)carbinol. 27.

A 2.5 g (15.7 mmoles) de éster acético 24 disueltos en cloruro de metileno y enfriados a 0° C (hielo - agua), se le adicionó gota a gota u na solución de 1.1 equivalentes (3.36 g) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en 50 ml de cloruro de metileno. La agitación se continuó por 6 horas y se paró la reacción de la misma manera que 7 a, b, siguiendose ese mismo procedimiento para su extracción. Obteniendose 2.67 g (95.8 % de rendimiento) de producto crudo. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en capa preparativa (hexano 90, acetato de etilo 10, desarrollada dos veces); la cual produjo los productos 27 y 27'. Sus espectros de IR son muy similares, y se describe a continuación.

IR (película): 3040 m (ν , C-H no saturado); 2975, 2840 m (ν , C-H alifático); 1740 i (ν , C=O); 1670 m (ν , C=C); 1480 m (δ , CH₂); 1395 m (δ , CH₃); 1240 i (ν , C-O-C de acetato); 1045 i (ν , C-O); 920, 845 m (ν , $\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$); 730 m (δ , C=C).

Del producto más polar 27' se obtuvieron 523 mg.

RMN (CDCl₃): 1.15 (s, 3H; $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$); 2.04 (s, 3H; $-\text{OC}-\text{CH}_3$); 2.47 (m, 2H; $=\text{CH}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$); 3.0 (m, 1H; H_b del epóxido); 3.28 (m, 1H; H_a base del epóxido); 3.98 (s, 2H; $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 5.26 (m, 2H; vinílicos).

y del producto menos polar 27, se obtuvieron 872 mg.

RMN (CDCl₃): 1.08 (s, 3H; metilo angular); 2.04 (s, 2H; $-\text{OC}-\text{CH}_3$); 1.8 - 2.3 (m, 2H; $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}<$); 3.14 (m, 2H; base del epóxido); 3.96 (s, 2H; $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 5.22 (m, 2H; $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$).

Propionato de (1-metil-2,3-epóxi-5-ciclohexenil)carbinol. 28.

2 g (11.1 mmoles) de éster 25 se disolvieron en 10 ml de cloruro de metileno y se colocaron en un baño a 0° C (hielo - agua). Se le goteó lentamente una solución de 1.1 equivalentes (2.48 g) de ácido m-Cloroperbenzoico al 85 % en 30 ml de cloruro de metileno. La reacción se siguió por placa (hexano 90, acetato de etilo 10, desarrollada 2 veces). Después de 5 horas en la placa ya no se observó nada de materia prima, trabajándose de acuerdo al compuesto 7 a, b. Obteniéndose un aceite transparente de color amarillo con un rendimiento de 88 % (1.913 g) de producto crudo de la reacción. Fué purificado en cromatografía en placa preparativa. De la placa se aislaron dos productos que fueron identificados como los compuestos 28 y 28'.

IR (película): 3015 m (ν, C-H vinílico); 2960, 2875 m (ν, C-H alifático); 1740 i (ν, C=O); 1460, 1360 m (δ, CH₂ y CH₃); 1180, 1080 i (ν, C-O); 910, 835 m (ν, ); 725 m (δ, C=C).

RMN (CDCl₃): 1.05 (m, 6H; metilo angular; -CH₂-CH₃); 2.12 (m, 2H; -OC-CH₂-CH₃); 2.35 (m, 2H; =CH-CH₂-CH); 3.08 (m, 2H; base del epóxido); 3.86 (s, 2H; --); 5.13 (m, 2H; vinílicos).

RMN (CDCl₃): 1.05 (m, 6H; metilo angular, -CH₂-CH₃); 2.12 (m, 2H; -OC-CH₂-CH₃); 2.34 (m, 2H; alílicos); 2.92 (m, 1H; H_b base del epóxido); 3.15 (m, 1H; H_a base del epóxido); 3.86 (s, 2H; --); 5.0 - 5.3 (m, 2H; CH₂-CH=CH--).

CONCLUSIONES

- 1.- Se informan la síntesis de los compuestos 3, 4, 7, 7a, 7b, 8, 9, 9a, 9b, 10, 12a, 12b, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28. De los cuales los 3, 4, 9, 9a, 9b, 10, 12a, 12b, 16, 17, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 28; no habían sido informados en la literatura.
- 2.- Se discuten estereoquímica y propiedades espectroscópicas de los epóxidos 9a, 9b, 12a, y 12b.
- 3.- Quedó establecido que los epóxidos de los ésteres alílicos 9a, 9b, 12a y 12b, por tratamiento básico sufren solamente trans-acilación.
- 4.- Se establece que los epóxidos de los ésteres homoalílicos 18 y 19, conducen a la aromatización por tratamiento básico.
- 5.- Se concluye que la apertura intramolecular de epóxidos por aniones de ésteres es una reacción poco favorecida.
- 6.- Puesto que el camino sintético propuesto para la obtención de vernolepina es corto y accesible, es necesario realizar pruebas de apertura de los epóxidos de una manera intermolecular con nucleófilos más poderosos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner and A. Karim. J. Org. Chem., 34, 3903, (1969).
- 2.- P. A. Grieco, M. Nishizawa, T. Oguri, S. D. Burke and N. Marinovic. J. Am. Chem. Soc., 99, 5773, (1977).
- 3.- P. A. Grieco, K. Siroi, J. J. Reap and J. A. Noguez. J. Org. Chem., 40, 1450, (1975).
- 4.- S. Danishefsky, P. F. Schuda, T. Kithara and S. J. Etheredge. J. Am. Chem. Soc., 99, 6066, (1977).
- 5.- C. H. Heathcock, P. M. Wege and R. D. Clark. J. Org. Chem., 41, 3144, (1976).
- 6.- P. Zutterman, P. De Clerq and M. Vandewalle. Tetrahedron Lett., 3191, (1977).
- 7.- R. H. Schlessinger and G. R. Kieczkowski. J. Am. Chem. Soc., 100, 1938, (1978).
- 8.- M. Isobe, H. Iio, T. Kawai and T. Goto. J. Am. Chem. Soc., 100, 1940, (1978).
- 9.- N. Rabjohn, "Organic Syntheses", Vol. IV, pág. 417, John Wiley and Sons, Inc., N. Y. (1967).

- 10.- R. S. Monson, "Advanced Organic Synthesis", pág: 48, Academic Press, N. Y. (1972).
- 11.- H. B. Henbest and R. A. Wilson. J. Chem. Soc., 1958, (1957).
- 12.- H. E. Baumgarten, "Organic Syntheses", Vol. V, pág. 400, John Wiley and Sons, Inc., N. Y. (1973).
- 13.- J. Wolinsky, P. Hull and E. M. White. Tetrahedron, 32, 1335, (1976).
- 14.- J. Staroscik and B. Rickborn. J. Am. Chem. Soc., 93, 3046, (1971).
- 15.- M. D. Bachi, J. W. Epstein, Y. Herzberg-Mirzly and H. J. E. Locwenthal. J. Org. Chem., 34, 126, (1969).
- 16.- S. Danishefsky, M. Y. Tsai and T. Kitahara. J. Org. Chem., 42, 394, (1977).
- 17.- R. H. Schlessinger, G. R. Kieczkowski and M. R. Roberts. J. Org. Chem., 43, 788, (1978).