

00573

5
20/2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

“ Síntesis Total y Estereoselectiva de
(±)Peperomina C ”

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que, para obtener el grado de :

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

Presenta:

Q. Fernando Padilla Higareda

MEXICO, D. F.

1992





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

| | |
|-------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCION | 2 |
| ESTRATEGIA SINTETICA | 4 |
| RESULTADOS Y DISCUSION | 16 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 33 |
| CONCLUSIONES | 43 |
| BIBLIOGRAFIA | 44 |

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de la (+/-)Peperomina C un nuevo secolignano con posible actividad antitumoral que fué aislado de una planta perteneciente a la familia de las Piperaceas conocida como *Peperomia japonica* Makino, mediante la adición estereoselectiva tipo Michael catalizada con yoduro cuproso del carbanión de litio del bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) sobre una lactona α,β -insaturada la 3-metil-2(5H)furanona (3).

Se describe también la preparación de bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) mediante una reacción de Friedel-Crafts y por un método nuevo que tiene como paso más importante la pirólisis del clorhidrato del 2,6-dimetoxi-4-[(N,N-dimetilamino)metil]fenol (28).

Se describe además una nueva síntesis de la 3-metil-2(5H)furanona (3), una lactona que es de gran utilidad en la síntesis de productos naturales biológicamente activos.

INTRODUCCION

La necesidad de construir moléculas cada vez más complicadas ha permitido a los Químicos Orgánicos desarrollar una gran habilidad dentro del campo de la síntesis Química, por ejemplo en el diseño de nuevas rutas sintéticas usando reacciones ya establecidas o bien en la creación de nuevos métodos para llevar a cabo una transformación específica.

La Síntesis es una de las áreas más promisorias y dinámicas de la Química, actualmente la síntesis de productos naturales ha alcanzado un amplio poder al grado de que se han incluido reacciones y reactivos que involucran más de 60 de los elementos Químicos, aunque usualmente sólo alrededor de una docena de éstos están presentes en los productos finales.

Muchos de los productos naturales que se han sintetizado son de gran utilidad para el hombre, se puede citar como ejemplo el caso de los lignanos.

Los lignanos son productos naturales cuyos esqueletos carbonados son construídos por la unión de dos unidades de fenilpropano ((C₆-C₃)₂), las cuales son formadas biogénicamente a través de la ruta del ácido shikímico¹.

Las actividades biológicas de los lignanos son ampliamente reconocidas, se citarán por ejemplo la actividad antitumoral, antimicótica, antiviral, catártica y alérgica, así como también efectos cardiovasculares, toxicidad en peces y mamíferos, y la capacidad de actuar sobre el metabolismo de ácidos nucleicos².

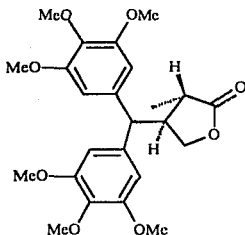
A nivel ecológico hay evidencias de que los lignanos participan en las interacciones planta-planta, planta-hongos y planta-insectos³.

Los lignanos están ampliamente distribuídos en el reino vegetal, han sido identificados en alrededor de 70 familias de plantas, muchas de ellas han sido usadas en medicina tradicional.

Recientemente los lignanos han sido detectados en mamíferos, incluyendo al hombre, y se ha sugerido su posible actividad hormonal,^{4,5} aunque otros autores sugieren que su actividad está relacionada con la asimilación de los alimentos⁶ o

bien, que son productos metabólicos de la microflora intestinal⁷.

La peperomina C (1) es un nuevo secolignano con posible actividad antitumoral que fué recientemente aislado⁸ de una planta China perteneciente a la familia de las Piperaceas conocida como *Peperomia japonica* Makino y caracterizada por métodos espectroscópicos y difracción de rayos X, asignándosele la estructura (1).



Peperomina C (1)

A la fecha no se ha propuesto una síntesis para este importante compuesto, por lo que el objetivo principal de este trabajo va encaminado a su síntesis total.

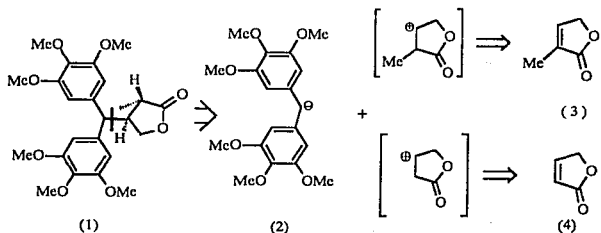
ESTRATEGIA SINTETICA

Haciendo un análisis de la estructura de la Peperomina C, se pueden encontrar algunos aspectos estructurales importantes que permiten plantear un esquema retrosintético sencillo.

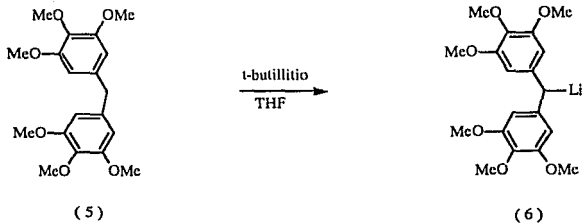
Así por ejemplo, la simetría observada en los anillos aromáticos, disminuye el número posible de enlaces que pudieran ser desconectados, por lo que se puede pensar inicialmente en dos fragmentos principales; un derivado del bifenilmetano y una γ -lactona.

Por otro lado, debido a la posición relativa de los sustituyentes en la γ -lactona, en donde se observa que el grupo metilo y el derivado bifenílico guardan una relación "trans" en el enlace entre los carbonos C₃-C₄ de dicha lactona, se puede esperar que al efectuar un ataque de tipo Michael del carbanión del bifenilmetano (2) sobre una lactona α,β -insaturada (3) ó (4) y la posterior captura del enolato con hidrógeno o metilo respectivamente, dieran lugar al producto con la estereoquímica adecuada.

Por lo anteriormente expuesto, se consideró que la retrosíntesis que a continuación se propone, representa una de las desconexiones más lógicas.



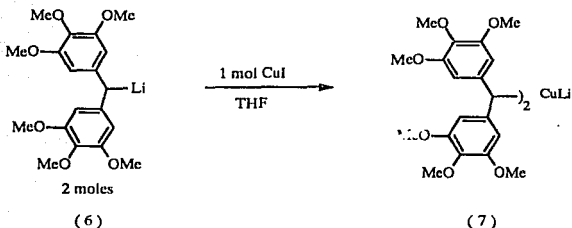
Para preparar el carbanión del bifenílmetano (2), se puede efectuar la metalación del derivado del bifenílmetano (5) con una base fuerte como *t*-butillitio y así obtener el derivado litiado (6).



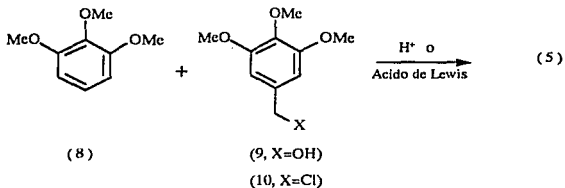
Sin embargo, no se puede efectuar directamente el ataque del compuesto litiado (6) sobre la lactona α,β -insaturada (3) ó (4) (pag. 4), ya que los compuestos litiados efectúan de manera preferente la adición 1,2 sobre el carbono del carbonilo⁹, lo que en este caso traería consigo la apertura de la γ -lactona en lugar del esperado ataque de tipo Michael.

Se sabe que los reactivos organo-cobre efectúan adiciones conjugadas de tipo Michael (o adiciones 1,4) sobre sistemas carbonílicos α,β -insaturados para producir enolatos los cuales son normalmente protonados al trabajar la reacción, o bien capturados con otro electrófilo, para dar como producto el derivado carbonílico sustituido en posición β , y en α y β respectivamente¹⁰.

Por lo anteriormente expuesto, se requiere de la preparación de un organocuprato que se pudiera obtener al tratar el compuesto litiado (6) con yoduro cuproso y así obtener el dialquilcuprato de litio (7).



A su vez, la preparación del derivado del bifenilmetano (5) se puede efectuar mediante una sustitución electrofílica aromática (SEA) empleando particularmente 1, 2, 3-trimetoxibenceno (8), ya sea con el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (9) o bien el cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (10) en condiciones de la reacción de Friedel-Crafts (F.C.).

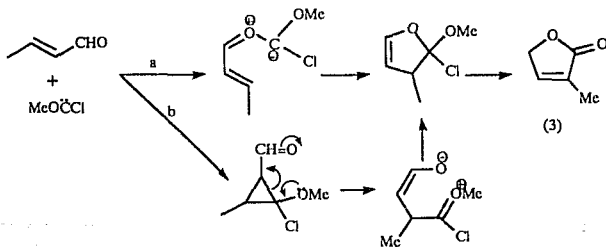


La 2(5H)-furanona (4) (pag. 4) está disponible comercialmente; sin embargo, para efectuar sobre ésta la reacción de adición conjugada, se tendría que efectuar la captura del enolato generado con metilo. Aunque esta reacción se lleva a cabo en el mismo matraz donde se efectúa el ataque del carbanión al sistema α,β -insaturado, presenta como desventaja el hecho de que requiere para ello de ciertas condiciones especiales para aumentar la eficiencia, como son: el cambio de

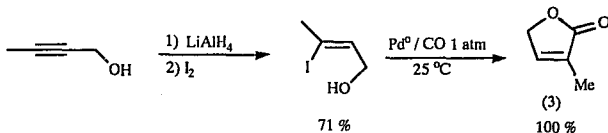
disolvente^{11,12}, uso de codisolventes tales como hexametilfosforamida (HMPT)^{13,14}, o bien, el uso de algunos aditivos como tetrametilendiamina (TMEDA)^{12,13}, TMEDA / N-metilpirrolidina^{15,16}, TMEDA / HMPT¹⁷ o amoníaco líquido^{16,19}. Otra alternativa que se considera más factible es la de efectuar el ataque del carbanión (2) sobre la lactona (3) (pag. 4) ya que ésta incluye el metilo en su estructura y por lo tanto la captura del enolato sería más sencilla.

La 3-metil-2(5H)-furanona (3) ya ha sido preparada con anterioridad, se han reportado varios métodos de preparación usando como materias primas compuestos alicíclicos, algunos de los cuales se mencionan a continuación:

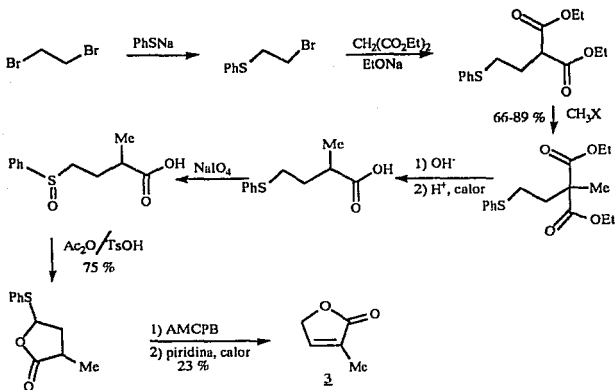
A-1 A partir de clorometoxicarbeno y crotonaldehído²⁰.



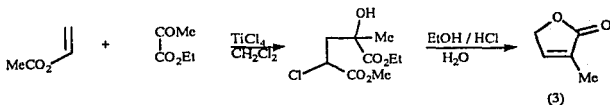
A-2 A partir de 2-butin-1-ol^{21,22}.



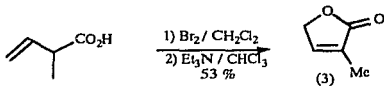
A-3 A partir de 1,2-dibromoetano²³.



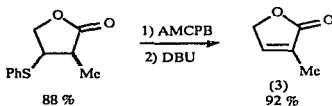
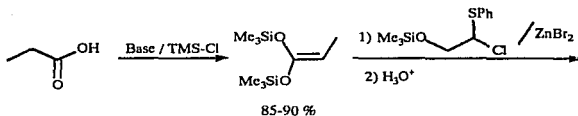
A-4 A partir de piruvato de etilo y acetato de vinilo²⁴.



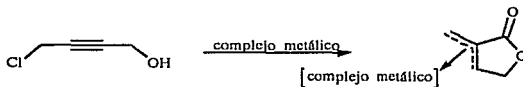
A-5 A partir del ácido α -metilvinilacético²⁵.



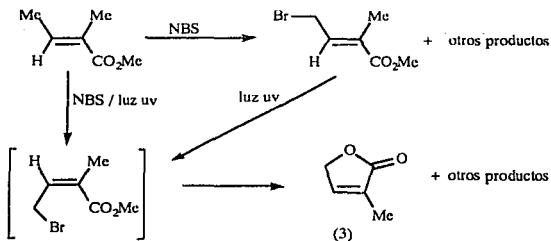
A-6 A partir de ácido propiónico²⁶.



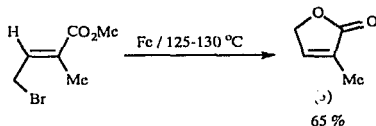
A-7 A partir del 4-clorobut-1-ino²⁷.



A-8 A partir del E-2-metilcrotonato de metilo²⁸.

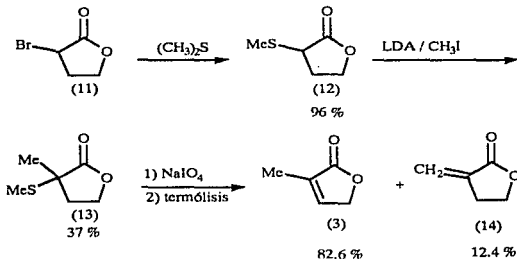


A-9 A partir del E-4-bromo-2-metilcrotonato de metilo²⁹.

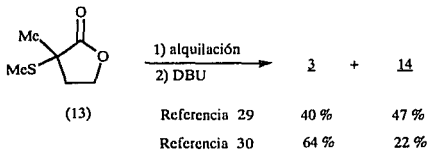


Se han descrito también algunos métodos de preparación partiendo de la γ -butirolactona o sus derivados, por ejemplo los siguientes:

B-1 A partir de α -bromo- γ -butirolactona (11)³⁰.

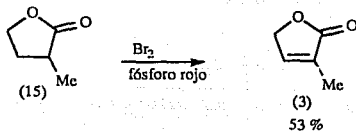


B-2 A partir de α -metil- α -tiometil- γ -butirolactona (13)^{31,32}.

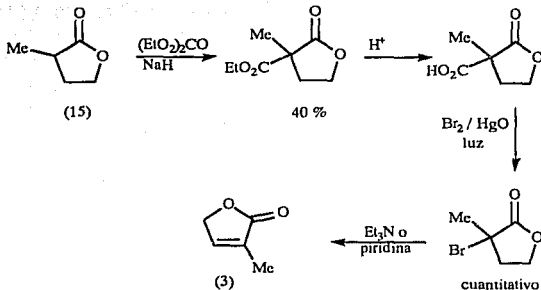


B-3 A partir de α -metil- γ -butirolactona (15)^{24,33,34}.

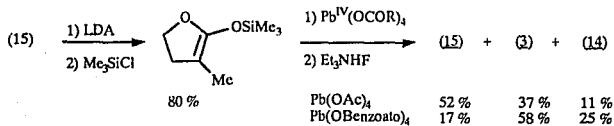
B-3.1



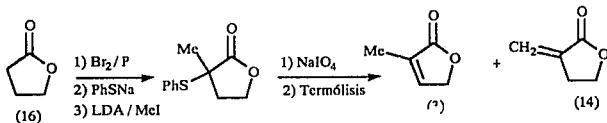
B-3.2



B-3.3.

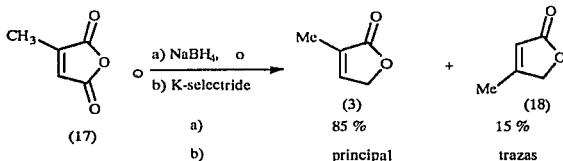


B-4 A partir de γ -butirolactona (16)²⁸.

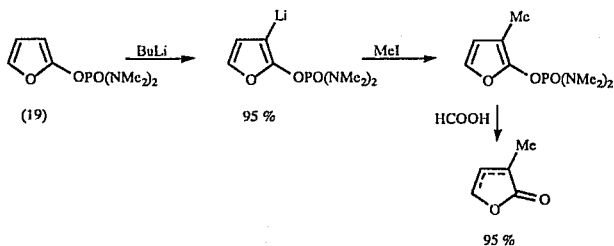


Algunos otros métodos de preparación de (3) emplean como materias primas derivados cíclicos diferentes a la γ -butirolactona como es el caso de los siguientes:

C-1 A partir de anhídrido citracónico (17)³⁵.

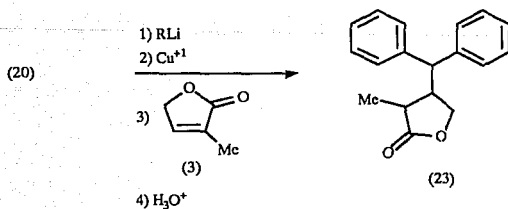
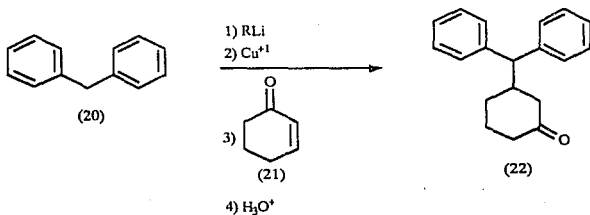


C-2 A partir de un derivado de furano (19)³⁶.



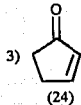
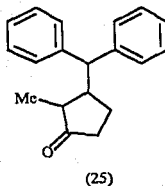
Existen muchos métodos de preparación para el compuesto (3) de aquí se seleccionarán algunos métodos en función de las materias primas disponibles, simplicidad y eficiencia de la ruta sintética.

La última etapa y la más compleja puesto que de ésta depende el éxito de la síntesis, es la unión mediante una adición conjugada tipo Michael del bifenilmetano (5) y la lactona (3) ó (4) (pag. 4). Para esta última etapa es necesario efectuar una optimización muy cuidadosa de las variables de la reacción, primero en reacciones modelo empleando reactivos que sean disponibles comercialmente y después con los apropiados para la obtención de la (+/-)Peperomina C. Las reacciones modelo que se pretenden estudiar son las siguientes:



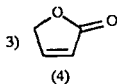
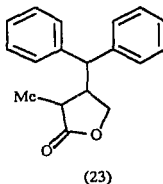
(20)

1) RLi
2) Cu⁺¹

4) CH₃-X

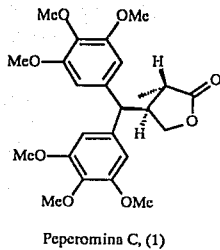
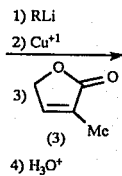
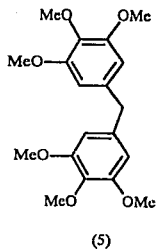
(20)

1) RLi
2) Cu⁺¹

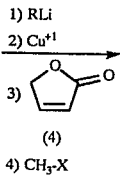
4) CH₃-X

Algunas de las variables que se deben optimizar son: a) temperatura y tiempo de formación del compuesto litiado, b) temperatura y tiempo de formación del dialquilcuprato, c) selección del disolvente, d) selección de la sal de cobre (I), e) temperatura y tiempo de adición del aceptor de Michael al dialquilcuprato, f) selección del gas para generar atmósfera inerte y g) empleo de algunos aditivos para las reacciones donde la captura del enolato se hace con metilo.

Una vez teniendo las condiciones óptimas de la reacción de adición conjugada, se realizará por último la reacción empleando los reactivos (5) y (3) ó (4), para obtener ya la (+/-)Peperomina C como se muestra a continuación:



(5)



Peperomina C, (1)

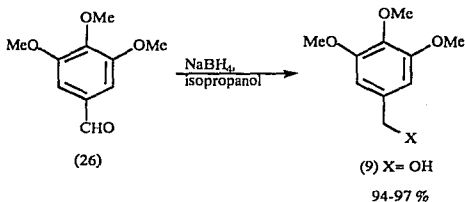
RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados del trabajo se dividieron en tres partes principales:

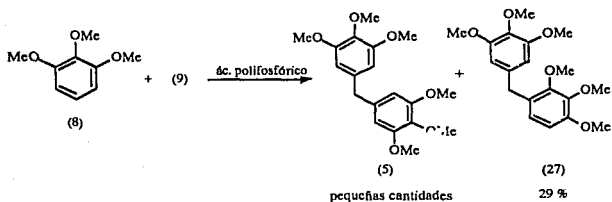
- 1.- Preparación del Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5).
- 2.- Preparación de la 3-metil-2(5H)furanona (3).
- 3.- Reacciones de adición 1,4.

Primera parte: Preparación del Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5).

El Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) (pag. 5) se preparó por el método tradicional de obtención del bifenilmetano^{37,38} (Ruta A) que consiste en una reacción de sustitución electrofílica aromática (S.E.A.), para lo cual se preparó el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (9), usando como materia prima el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (26), que se redujo con borohidruro de sodio en isopropanol dando el alcohol en buenos rendimientos (94-97 %).



El alcohol (9) así obtenido, se sometió a una reacción de S.E.A. con el 1, 2, 3-trimetoxibenceno (8) y ácido polifosfórico a reflujo en una mezcla de acetona-agua como disolvente (Ruta A, Método A).

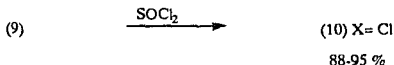


En esta reacción se obtuvo como producto principal un isómero del producto deseado identificado como el (2,3,4-trimetoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metano (27). En el espectro de RMN ^1H del compuesto (27) se observó lo siguiente: una señal simple en 3.8 ppm que integra para 3 protones, una señal simple en 3.83 ppm para 9 protones, una señal simple en 3.9 ppm para 3 protones, y una señal simple en 3.94 ppm para 3 protones, estas señales se asignaron a los metoxilos; una señal simple en 3.92 para 2 protones atribuida al metileno; una señal simple en 6.42 ppm para los 2 hidrógenos equivalentes del anillo bencénico simétrico, una señal doble centrada en 6.58 ppm con una constante de acoplamiento $J=10\text{Hz}$ para un protón debida al hidrógeno de la posición 5 del anillo aromático no simétrico; por último, una señal doble centrada en 6.74 ppm con una $J=10\text{Hz}$ para el hidrógeno de la posición 6 del anillo bencénico no simétrico. La constante de acoplamiento de 10Hz confirma la existencia de un acoplamiento vecinal orto, lo cual a su vez confirma la estructura propuesta para (27). En el espectro de IR las bandas de 1127 y 1096 cm^{-1} confirman la presencia de los éteres aromáticos. En EM el ión molecular a una relación de m/z de 348 coincide con el peso molecular de (27), además de que éste es el pico de mayor abundancia en el espectro (pico base).

El producto deseado (5) solamente se obtuvo en pequeñas cantidades, en el espectro de RMN ^1H se observó lo siguiente: una señal simple en 3.81 ppm asignada a los metoxilos de las posiciones 3, 5, 3' y 5'; una señal simple en 3.83 ppm para los metoxilos de las posiciones 4 y 4'; una señal simple en 6.39 ppm que corresponde a los hidrógenos aromáticos; la señal del metileno se oculta con las señales de los metoxilos. Adicionalmente se observaron señales correspondientes a impurezas

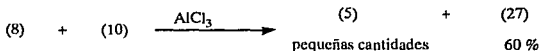
no identificadas, las cuales no se pudieron eliminar.

Como la reacción anterior presentó en general resultados desfavorables, se modificaron las condiciones de la S.E.A. a condiciones de reacción típicas de Friedel-Crafts, por lo tanto el alcohol (9) se transformó en el cloruro correspondiente (10) (pag. 16). Así, el alcohol (9) se disolvió en acetato de etilo, la solución se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de tionilo para dar el cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (10) en 88-95 % de rendimiento.



En el espectro de RMN ^1H del cloruro (10) se observó lo siguiente: una señal simple en 3.84 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metoxilo de la posición 4 del anillo bencénico; una señal simple en 3.88 ppm para 6 protones asignada a los metoxilos equivalentes de las posiciones 3 y 5; una señal simple en 4.51 ppm para 2 protones debida al metileno bencílico unido al cloro; y una señal simple en 6.6 ppm atribuida a los 2 protones aromáticos equivalentes de las posiciones 2 y 6. En el espectro de IR se observó la desaparición de la banda característica de alcoholes para dar lugar a una banda en 692 cm^{-1} característica de una unión carbono-cloro. En EM el ión molecular M^+ a una relación de m/z de 216 y con la contribución isotópica M^{+2} a una relación de m/z de 218 en una relación de 3 a 1 comprobaron la presencia del átomo de cloro en la molécula.

Una vez preparado el cloruro (10) se efectuó la reacción de Friedel-Crafts (Ruta A, Método B), el cloruro se disolvió junto con el 1, 2, 3-trimetoxibenceno (8) (pag. 17) en diclorometano anhidro, la solución se enfrió en baño de hielo y se adicionó tricloruro de aluminio anhidro. Se obtuvo el producto deseado en pequeñas cantidades pero nuevamente contaminado y el isómero (27) (pag. 17) en un 60 % de rendimiento.



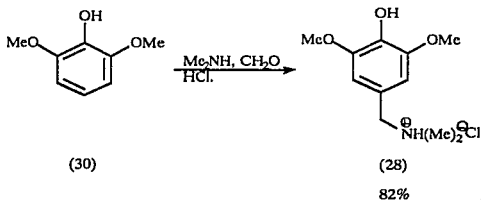
Como se pudo observar, en ambos métodos se obtiene el compuesto (5) en una proporción baja y el isómero (27) en mayor proporción. Estos resultados son

contrarios a lo que se esperaba, ya que se sabe que la alquilación de éteres fenólicos en condiciones de Friedel-Crafts se favorece en la posición para³⁹.

Si observamos la estructura del 1, 2, 3-trimetoxibenceno (8) (pag. 17) podemos ver que aún teniendo las posiciones 4 y 6 activadas por el efecto inductivo de los metoxilos de las posiciones 1 y 3 respectivamente, estas posiciones pudieran estar impedidas estéricamente y por lo tanto dar mayor proporción de la sustitución en la posición 5, la cual presenta activación por el metoxilo de la posición 2 y no se encuentra impedida estéricamente. Sin embargo, en función de los resultados obtenidos creemos que la mayor proporción de la sustitución en las posiciones 2 y 6 se debió básicamente a que los metoxilos también presentan un marcado efecto de activación de las posiciones orto que sumada al efecto de activación de la posición para y al aparentemente nulo efecto de impedimento estérico, da la mayor sustitución en esas posiciones.

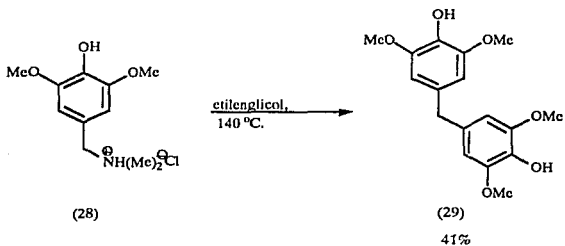
Por los problemas antes mencionados, se puede observar que la preparación del compuesto (5) por el método tradicional no es muy satisfactoria. Por tal motivo se buscó una nueva ruta (Ruta B) para su preparación. La nueva ruta se estableció gracias a la observación de que el clorhidrato del 2, 6-dimetoxi-4-[(N,N-dimetilamino)metil]fenol (28) cuando es calentado en etilenglicol da como producto el Bis(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)metano (29)⁴⁰. Este por una metilación con hidruro de sodio en dimetilsulfóxido daría como resultado el producto deseado (5).

Para la preparación del clorhidrato (28) se llevó a cabo una aminometilación tratando el 2,6-dimetoxifenol (30) con dimetilamina y formaldehído en ácido clorhídrico, obteniéndose un 82 % de rendimiento de (28).



En el espectro de RMN ^1H del clorhidrato (28) se observó lo siguiente: una señal simple en 2.75 ppm que integra para 6 protones que corresponde a los 2 metilos unidos al nitrógeno positivo; una señal simple en 3.77 ppm asignada a los 2 metoxilos; una señal simple en 4.06 ppm para 2 protones atribuida al metileno benílico unido al nitrógeno positivo; una señal simple en 6.63 ppm para los 2 protones aromáticos equivalentes; el protón fenólico y el protón unido al nitrógeno no se observan ya que el espectro se realizó usando como disolvente agua deuterada. En el espectro de IR se observa una señal ancha en 3195 cm^{-1} característica del hidroxilo fenólico y en 2650 cm^{-1} una banda mediana característica de una sal cuaternaria de amonio.

Posteriormente el clorhidrato (28) se sometió a una termólisis en etilenglicol para generar el compuesto (29) en un 41 % de rendimiento.

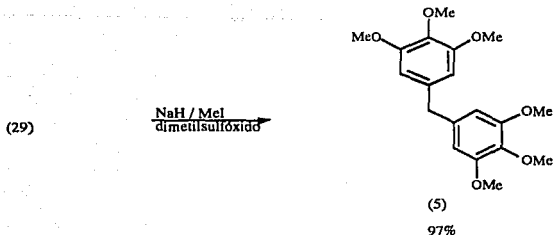
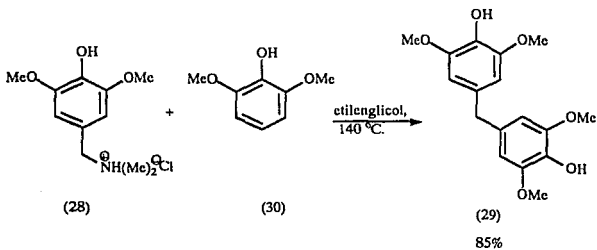


En el espectro de RMN ^1H del compuesto (29) se observó lo siguiente: una señal simple en 3.74 ppm que integra para 12 protones que corresponde a los 4 metoxilos; una señal simple en 6.5 ppm para 4 protones asignada a los 4 hidrógenos aromáticos; y una señal simple en 7.95 para 2 protones que se intercambian con agua deuterada, atribuida por lo tanto a los hidroxilos fenólicos. En el espectro de IR se observa una señal ancha centrada en 3492 cm^{-1} y una banda mediana en 1103 cm^{-1} que confirman la existencia de los hidroxilos fenólicos. En EM el ión molecular aparece a una relación de m/z de 320 lo que confirma el peso molecular esperado para el compuesto (29), el pico base (PB) a una relación de m/z de 167 se origina por la pérdida de 153 unidades de masa que corresponden a la pérdida

de uno de los fenilos para generar el ión tropilio.

El rendimiento de esta reacción no fué muy satisfactorio por lo que se hizo una modificación, la reacción se llevó a cabo empleando ahora 2,6-dimetoxifenol (30) y el clorhidrato (28) en condiciones de reacción idénticas a las empleadas en el método anterior, el rendimiento mejoró notablemente (85 %).

Una vez teniendo el compuesto (29) se efectuó una metilación de los hidroxilos empleando hidruro de sodio como base y como agente metilante yoduro de metilo, en dimetilsulfóxido; se obtuvo un 97 % de rendimiento del compuesto (5).



En el espectro de RMN ^1H de (5) se observó lo siguiente: una señal simple en 3.81 ppm que integra para 12 protones que corresponde a los 4 metoxilos idénticos de las posiciones 3, 5 y 3', 5'; una señal simple en 3.82 ppm para 6 protones debida a los metoxilos de las posiciones 4 y 4'; una señal simple en 3.83 ppm para 2 protones asignada al metileno; y una señal simple en 6.37 ppm para 4 protones atribuida a los 4 hidrógenos aromáticos equivalentes. En el espectro de IR las bandas de 1236 y 1126 cm^{-1} confirman la presencia de éteres aromáticos. En EM el ión molecular a una relación de m/z de 348 confirma el peso molecular esperado, el pico base se origina por una pérdida de 167 unidades de masa que es la pérdida de uno de los fenilos para generar el ión propilio a una relación de m/z de 181.

Con este nuevo método se logró obtener el compuesto (5) en un rendimiento total del 66 % tomando como material de partida el 2,6-dimetoxifenol (30), el cual está disponible comercialmente.

Segunda parte: Preparación de la 3-metil-2(5H)furanona (3).

De los métodos descritos en la literatura²⁰⁻³⁶ para la preparación de (3) decidimos seleccionar aquellos en los que se empleó como materia prima la γ -butirolactona (16) o sus derivados, ya que son de fácil acceso y además presentan rutas de síntesis más cortas que aquellos métodos que emplean compuestos abiertos. En estos últimos se puede apreciar que en general los compuestos que se someten a ciclización son preparados en varias etapas y en rendimientos bajos, además de que la reacción de ciclización también procede en bajos rendimientos²⁰⁻²⁹.

La mayoría de los métodos en los que se requiere γ -butirolactona o sus derivados para la obtención de (3), convergen en la preparación de la α -metil- α -tiometil- γ -butirolactona (13)^{28,30-32,41}, por tal motivo, se decidió prepararlo mediante las siguientes reacciones:

a) Partiendo de α -metil- γ -butirolactona (15)⁴¹ que se trató primero con diisopropilamida de litio (LDA) y posteriormente con dimetildisulfuro, todo esto en tetrahydrofurano (THF) anhidro y atmósfera de nitrógeno a -78°C . Se obtuvo el producto (13) en un 19% de rendimiento. En el espectro de RMN ^1H del compuesto (13), se observó lo siguiente: una señal simple en 1.57 ppm que integra para 3

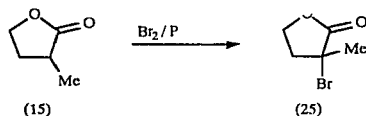
protones y que corresponde al metilo que esta directamente unido a la lactona; una señal simple en 2.16 ppm para 3 protones debida al metilo que esta unido al átomo de azufre; una señal múltiple entre 2.2-2.4 ppm para 2 protones asignada a los hidrógenos de la posición β de la lactona; una señal múltiple entre 4.2-4.6 ppm para 2 protones atribuida a los hidrógenos de la posición γ de la lactona. En el espectro de IR se observa una banda en 1761 cm^{-1} característica para el grupo carbonilo de este tipo de lactonas. En EM a una relación de m/z de 146 aparece el ión molecular, confirmando el peso molecular esperado para el compuesto (13); la pérdida de un fragmento de 46 unidades de masa ($\text{CH}_2=\text{S}$) da lugar al ión de $m/z=100$ que es el de mayor abundancia. Estas señales coinciden con las reportadas en la literatura para este compuesto⁴².

b) Partiendo de α -bromo- γ -butirolactona (11)³⁰ que se trató a reflujo con dimetilsulfuro, en donde se obtuvo la α -tiometil- γ -butirolactona (12) en una rendimiento del 96 %. En el espectro de RMN ^1H de (12) se observó lo siguiente: una señal simple en 2.30 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo unido al átomo de azufre, una señal múltiple entre 2.35-2.85 ppm para 2 protones debida a los hidrógenos de la posición β de la lactona; una señal doble duplicada con constantes de acoplamiento de $J=9\text{Hz}$ y $J=6\text{Hz}$ entre 3.2-3.5 ppm para 1 protón asignada al hidrógeno de la posición α de la lactona, el cual se encuentra interaccionando con los hidrógenos del metileno de la posición β ; una señal múltiple entre 4.2-4.6 ppm para 2 protones atribuida a los hidrógenos de la posición γ de la lactona. En EM se observa el ión molecular a una relación de m/z de 132 lo que comprueba el peso molecular esperado para este compuesto.

El compuesto (12) así obtenido se trató primero con LDA y posteriormente con yoduro de metilo, ambos en THF anhidro y atmósfera de nitrógeno a -78°C ; se obtuvo (13) en un 13 % de rendimiento.

La preparación de (13) presentó el problema de que no se pudieron reproducir los resultados que se reportan en la literatura y sólo se logró obtener en rendimientos bajos. Si se considera además que la etapa de eliminación del grupo tiometil para generar la insaturación, da lugar a la formación de una cantidad considerable de un isómero con el doble enlace exocíclico (14), entonces la obtención de (3) por esta vía no resultó ser muy conveniente, por lo que se buscó un método más eficaz para su preparación.

Teniendo como antecedente que la bromación de la γ -butirolactona (16) para generar la α -bromo- γ -butirolactona (11) transcurre en buenos rendimientos⁴³, se consideró que la bromación de la α -metil- γ -butirolactona (15) en condiciones similares daría lugar a la α -bromo- α -metil- γ -butirolactona (12) mediante la siguiente reacción:



Así, se trató la lactona (15) con bromo y fósforo rojo calentando la mezcla de reacción por varias horas a reflujo. Después de trabajar la reacción se obtuvo el compuesto (25) como un líquido transparente ligeramente rojizo en un 81 % de rendimiento. Johnson A. W., et al.²⁴, reportaron que por este método fué posible preparar directamente el compuesto (3), sin embargo, no dan evidencias espectroscópicas para dicho compuesto. Aún repitiendo la reacción varias veces se obtuvo exclusivamente el compuesto (25). Esto se confirmó al obtener el espectro de RMN ^1H de (25) ya que no se detectó la existencia del compuesto (3) y sólo se observan las siguientes señales: una simple en 1.95 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo; una señal múltiple centrada en 2.55 ppm para 2 protones y que es debida a los hidrógenos del metileno de la posición β de la lactona; una señal múltiple centrada en 4.3 ppm para 2 protones asignada a los hidrógenos del metileno de la posición γ de la lactona. En el espectro de IR se observa la señal del carbonilo en 1780 cm^{-1} y las señales características de la unión C-Br en 738 y 678 cm^{-1} . En EM el ión molecular (M^+) para Br^{79} a una relación m/z de 178 y la contribución isotópica (M^{+2}) para Br^{81} a una relación de m/z de 180, confirman el peso molecular esperado para este compuesto.

Una vez teniendo la bromolactona (25), decidimos realizar directamente sobre ésta una reacción de dehidrobromación a través del tratamiento con alguna base para generar la lactona α,β -insaturada (3). Se probaron varias bases hasta encontrar alguna que efectuara la reacción de manera más conveniente. Las bases que se probaron fueron las siguientes:

1.- Se trató (25) con piridina a reflujo por 2 horas y se obtuvieron varios productos

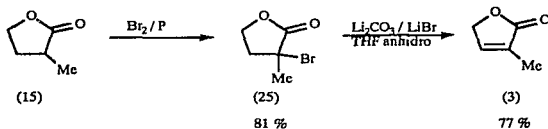
de descomposición. Se consideró que se deberían cambiar las condiciones de reacción a condiciones de reacción más suaves y así se realizó el siguiente intento agitando (25) con piridina a temperatura ambiente por varias horas y nuevamente se obtuvieron varios productos de descomposición. Se cambió la base por colidina y trietilamina y se obtuvieron nuevamente resultados similares.

2.- Se trató (25) con acetato de potasio en ácido acético glacial agitando a temperatura ambiente, después de varias horas se observó la formación de varios productos de descomposición.

Como los métodos anteriores no resultaron fructíferos, se decidió cambiar la base orgánica por alguna inorgánica cuyo poder nucleofílico fuese mínimo y que exclusivamente efectuara la abstracción de uno de los protones de la posición β de (25) y consecuentemente la eliminación del bromo, evitando en lo posible reacciones secundarias.

3.- Así, se trató (25) con una suspensión de carbonato de litio y bromuro de litio en THF anhidro a reflujo por varias horas. Se obtuvo el producto (3) como un líquido viscoso incoloro en un 77 % de rendimiento. En el espectro de RMN ^1H de (3) se observó lo siguiente: una señal cuádruple en 1.93 ppm que integra para 3 protones que corresponde al metilo; una señal quintuple en 4.75 ppm para 2 protones asignada a los hidrógenos del metileno; y una señal séxtuple en 7.25 ppm para 1 protón debida al hidrógeno vinflico. En el espectro de IR se observa la señal del carbonilo en 1749 cm^{-1} . En el espectro de masas aparece el ión molecular a una relación de m/z de 98 confirmando el peso molecular esperado para este compuesto.

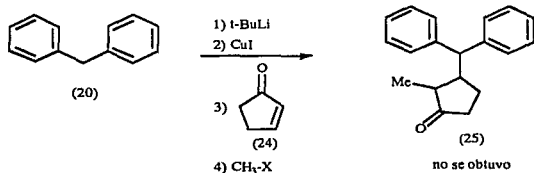
Este nuevo método que a continuación se esquematiza, permitió la preparación de (3) en un rendimiento total del 61.6 % partiendo de la α -metil- γ -butirolactona (15) de la cual se dispone comercialmente.



Este método de preparación de (3) representa una arma sintética muy importante si se considera que este compuesto pudiera ser de gran utilidad para la preparación de algunos productos naturales biológicamente activos⁴⁴⁻⁴⁹ que incluyen a la α -metil- γ -butirolactona como parte de su estructura. Por tal motivo decidimos publicar esta preparación⁵⁰ ya que las descritas anteriormente no son muy satisfactorias para fines sintéticos.

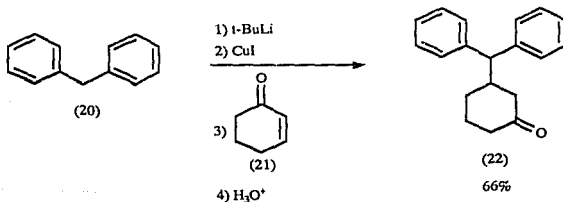
Tercera parte: Reacciones de Adición 1,4.

Como ya se mencionó en la estrategia sintética, esta etapa es de vital importancia para el éxito de la síntesis de la (+/-)Peperomina C, ya que se requiere que el ataque del carbanión (2) sobre la lactona (3) ó (4) y la posterior captura del enolato con hidrógeno o metilo respectivamente, transcurra estereoespecíficamente para dar lugar exclusivamente al producto con la estereoquímica deseada. Con la finalidad de establecer las condiciones óptimas de la reacción de adición, se consideró en primer término, efectuar reacciones modelo empleando reactivos lo más parecido posible a aquellos propuestos para la preparación de la (+/-)Peperomina C y de los cuales se dispone comercialmente. Así, se seleccionó el bifenílmetano (20), la 2-ciclohexenona (21) y la 2-ciclopentenona (24), y después de varios intentos se lograron establecer las condiciones óptimas para la reacción de adición del bifenílmetano (20) sobre la 2-ciclohexenona (21). Sin embargo, al intentar efectuar la adición conjugada del bifenílmetano (20) sobre la 2-ciclopentenona (24) y la posterior captura del enolato con yoduro de metilo en THF como disolvente, se observó que en varios intentos no se efectuó la captura. Se decidió entonces adicionar la tetrametiletilendiamina como codisolvente sin lograr resultados positivos; posteriormente se formó el carbanión y se efectuó la reacción de adición en THF, para luego llevar a cabo la captura del enolato en dimetoxietano, sin lograr el objetivo.



La captura del enolato no arrojó resultados positivos y debido a que paralelamente a esta reacción se estuvo trabajando en la adición de (20) sobre (21) con éxito, se decidió abandonar las reacciones que implicaran la captura con metilo para dedicarnos mas específicamente a optimizar las que implican captura con hidrógeno.

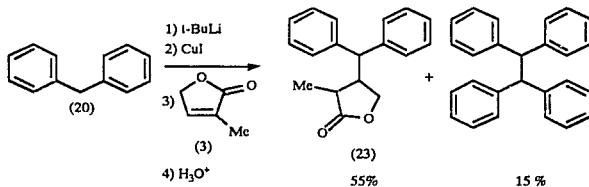
La reacción de adición del bifenilmetano (20) sobre la 2-ciclohexenona (21), se discute brevemente a continuación. Se disolvió el bifenilmetano (20) en THF anhidro, la mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno y se trató con t-butillitio por 2 horas, luego la temperatura se elevó a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó yoduro cuproso recristalizado y seco⁵¹ permaneciendo así durante 1 h y nuevamente se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para agregar la 2-ciclohexenona (21) y agitar por 3 hs mas. Una vez trabajada la reacción se obtuvo el producto de adición 1,4 como un sólido blanco de punto de fusión $93\text{-}96\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un rendimiento del 66 %, que se identificó espectroscópicamente como la 3-(difenilmetil)ciclohexanona (22).



En el espectro de RMN ¹H de (22) se observó lo siguiente: una señal múltiple entre 1.70-2.75 ppm que integra para 9 protones que corresponde a todos los hidrógenos de la ciclohexanona; una señal doble en 3.62 ppm con una constante de acoplamiento de 7.6Hz y que es debida al hidrógeno del metino unido a los 2 fenilos y a la ciclohexanona; por último una señal múltiple centrada en 7.25 ppm para 10 protones asignada a los hidrógenos aromáticos. En el espectro de IR se observa la banda del carbonilo en 1708 cm^{-1} , la cual concuerda para una cetona cíclica saturada de 6 miembros. En EM el ión molecular M⁺ a una relación m/z de

264 comprueba el peso molecular esperado para este compuesto, el ión de mayor abundancia (PB) a una m/z de 167 se origina por la pérdida del fragmento de la ciclohexanona.

Con las condiciones de la reacción anteriores se pudo efectuar la reacción tipo Michael, sin embargo no se tiene el sistema carbonílico α,β -insaturado que además tenga un grupo metilo como sustituyente en la posición α al carbonilo, por lo que no se pudo establecer si la reacción transcurría o no con la estereoquímica adecuada. Para elucidar este problema se decidió realizar la reacción con el bifenílmetano (20) y la lactona (3) empleando las mismas condiciones de reacción. Una vez trabajada la reacción se obtuvieron 2 compuestos sólidos blancos uno de punto de fusión de 120-122 °C identificado espectroscópicamente como la α -metil- β -(difenílmetil)- γ -butirolactona (23), y el otro de un punto de fusión de 216-218 °C identificado espectroscópicamente como el tetrafeniletileno, cuya formación pudiera explicarse si se considera que la reacción de adición de cupratos a sistemas carbonílicos α,β no saturados procede por el mecanismo de transferencia de un solo electrón⁵². Sin embargo, Corey E. J. y Boaz N. E.⁵³ alternativamente proponen en una publicación más reciente un mecanismo iónico para esta misma reacción, el cual transcurre a través de un complejo $d-\pi^*$.

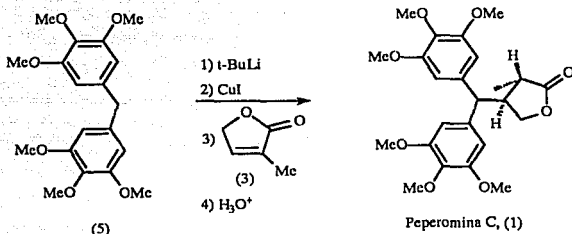


En el espectro de RMN ^1H de (23) se observó lo siguiente: una señal doble en 0.84 ppm que integra para 3 protones con una constante de acoplamiento $J=7.2\text{Hz}$ que corresponde al metilo unido a la lactona; una señal múltiple en 2.34 ppm para 1 protón debida al hidrógeno del carbón α de la lactona; una señal múltiple en 3.04 ppm para 1 protón asignada al hidrógeno del carbón β de la lactona; una señal doble duplicada en 3.76 ppm con constantes de acoplamiento $J=9.75\text{Hz}$ y $J=7.75\text{Hz}$ para un protón y atribuida a uno de los hidrógenos del metileno de la

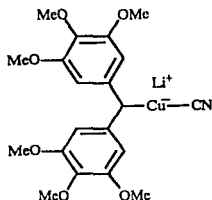
posición γ , los cuales por el efecto de protección de los grupos fenilos, soportan campos magnéticos diferentes y por lo tanto son magnéticamente diferenciables; una señal doble en 3.78 ppm con una constante de acoplamiento $J=11\text{Hz}$ para 1 protón correspondiente al hidrógeno del carbono que esta unido a los 2 fenilos y a la lactona; una señal doble duplicada en 4.27 ppm con constantes de acoplamiento $J=9.75\text{Hz}$ y $J=7.75\text{Hz}$ para 1 protón y que se debe al otro hidrógeno del metileno de la posición γ de la lactona; una señal múltiple centrada en 7.24 ppm para 10 protones y atribuida a los hidrógenos de los 2 anillos aromáticos. En el espectro de IR se observa la señal del carbonilo en 1770 cm^{-1} . En EM el ión molecular a una relación de m/z de 266 confirma el peso molecular esperado para el compuesto (23), el pico más abundante ($PB=167$) se origina por la pérdida del fragmento de la lactona.

Como se puede observar por los datos de RMN únicamente se tiene un metilo, lo cual indica que la reacción procedió estereoselectivamente, de lo contrario se observarían 2 tipos de metilo; uno en una posición relativa "trans" con respecto al difenilmetano, que tendría poco efecto de protección por parte del bifenilmetano y su desplazamiento químico no variaría mucho y el otro con una posición relativa "cis", que por estar del mismo lado del bifenilmetano sufriría una modificación del desplazamiento químico por tal efecto de protección. Por la posición del metilo se consideró como el isomero "trans", pues el metilo se encuentra dentro de la posición normal. Además, el patrón de señales de RMN ^1H es el mismo al reportado para la Peperomina C⁸.

Como la reacción anterior se llevó a cabo exitosamente para dar lugar al producto con la estereoquímica adecuada, se decidió efectuar la reacción empleando ya los reactivos adecuados para la obtención de la Peperomina C.



Se empleó el bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) y la 3-metil-2(5H)furanona (3) con las condiciones experimentales antes descritas, y al finalizar la reacción se obtuvieron sólo pequeñas cantidades del producto deseado identificado por RMN y se recuperó la mayoría de la materia prima. Este resultado se atribuyó básicamente a que la formación del carbanión del compuesto (5) (pag. 29) sería mucho más difícil que en el caso del bifenilmetano (20) debido a la presencia de los metoxilos, ya que éstos no presentan un efecto de estabilización de la carga negativa y por tal motivo se requerirá de condiciones más drásticas para su formación. Considerando esta situación, se decidió modificar las condiciones de la formación del carbanión del compuesto (5), y así se realizó en dos etapas: a -78 °C por 30 min y de ahí a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se repitió varias veces con esta modificación y en todas se obtuvieron resultados negativos. Se consideró entonces que el dialquilocuprato de litio era demasiado voluminoso y por lo tanto poco reactivo y solamente una parte de éste efectuaba el ataque sobre la lactona; por lo que se modificó la sal de Cu⁺¹ reemplazándose el yoduro cuproso por cianuro cuproso para formar un cuprato mixto, es decir, un alquilcianocuprato de litio, el cual sólo emplea una molécula del compuesto (5) y el grupo ciano, que es el otro ligante no participa en la reacción¹⁰.



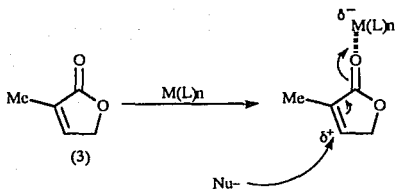
Sin embargo, al realizar la reacción en la forma anteriormente descrita se observó que los resultados no variaron, es decir se obtuvieron pequeñas cantidades de la (+/-)Peperomina C y nuevamente se recuperó la mayoría de la materia prima.

Se tienen evidencias de que algunos compuestos aromáticos organocobre con sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático son más estables⁵⁴ bajo ciertas condiciones que aquellos que no tienen dichos sustituyentes y al parecer el reactivo organocobre que se forma en ambos casos presenta un efecto similar de estabilización por la presencia de los 6 metoxilos, lo que trae consigo que al final de la reacción se recupere una buena parte de la materia prima. Esto podría ser una buena explicación a los resultados hasta aquí obtenidos en el intento por obtener la adición de Michael mediante los cupratos.

En vista de los resultados anteriores decidimos probar la adición del compuesto organolitado directamente sobre la lactona (3), se observó por cromatografía en capa fina que había desaparecido la materia prima pero al analizar la mezcla de reacción por la técnica de infrarrojo se detectó que había una cantidad considerable de alcohol generado por un ataque lógico de tipo 1,2 y no se observó la banda del carbonilo esperada alrededor de 1770 cm^{-1} para la Peperomina C.

Para evitar en lo posible la adición 1,2 se buscaron algunos reactivos que efectuaran una coordinación con el oxígeno del carbonilo para favorecer la

adición conjugada 1,4 y minimizar así la adición 1,2.



Así, se realizó la reacción de adición con el compuesto litiado empleando el eterato de BF_3 . Al analizar por la técnica de infrarrojo la mezcla de reacción se observó que la cantidad de alcohol producto de la adición 1,2 disminuyó notablemente para dar paso a la aparición de la banda de carbonilo aproximadamente en 1770 cm^{-1} que corresponde a la reportada⁸ para la Peperomina C. En este método ya se obtenían cantidades mayores del producto deseado (Peperomina C), pero no se eliminaba por completo la adición 1,2; por lo que se pensó en efectuar la reacción con el compuesto litiado adicionando ahora solamente cantidades catalíticas de yoduro cuproso.

La reacción se realizó adicionando a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 0.1 moles de yoduro cuproso por cada mol del del carbanión de litio del compuesto (5) y adicionando a los 5 minutos la lactona (3), en esta reacción se cree que no hubo una formación total del reactivo organocobre ya que no se observó la coloración característica de éstos.

Con estas modificaciones se pudo obtener la (+/-) Peperomina C en un 50 % de rendimiento como un sólido incoloro de punto de fusión de $159\text{-}161\text{ }^\circ\text{C}$ y cuyos datos espectroscópicos coinciden completamente con los reportados⁸.

En el espectro de RMN ^1H de la (+/-) Peperomina C se observó lo siguiente: una señal doble en 0.94 ppm con una $J=7.42\text{ Hz}$ que integra para 3 protones y que corresponde al metilo unido a la lactona; una señal múltiple en 2.38 ppm para un protón debida al hidrógeno α de la lactona; una señal múltiple en 2.97 ppm para

un protón atribuida al hidrógeno β de la lactona; una señal doble en 3.68 ppm con una $J=11.42$ Hz para un protón asignada al hidrógeno del metino unido a los dos anillos aromáticos y a la lactona; una señal simple en 3.82 ppm para 6 protones, debida a 2 de los metoxilos; una señal simple en 3.86 ppm para 6 protones que se debe a otros 2 metoxilos; una señal simple en 3.87 ppm para 6 protones, asignada a los 2 metoxilos restantes; en el rango de los metoxilos (3.82-3.87 ppm) se oculta la señal que corresponde a uno de los hidrógenos diastereotópicos de la posición γ de la lactona y que debe ser idéntica a la siguiente señal doble duplicada en 4.32 ppm con $J=9.42$ Hz y $J=7.45$ Hz para un protón debida al otro hidrógeno de la posición γ de la lactona; una señal simple en 6.52 ppm para 4 protones y que corresponde a los hidrógenos aromáticos.

En el espectro de RMN ^{13}C se observa la señal del carbonilo de la lactona en 179.52 ppm, para los carbonos C-3 y C-5 de los anillos aromáticos en 153.4 y 153.3 ppm, los carbonos C-4 de los anillos aromáticos en 137.45 ppm, los carbonos C-1 de los anillos aromáticos en 137.03 ppm, los carbonos C-6 y C-2 en 104.73 y 104.58 ppm, el carbono de la posición γ de la lactona en 70.32 ppm, los carbonos de los metoxilos de la posición 4 en 60.81 ppm, el carbono del metino unido a los 2 fenilos y a la lactona en 56.56 ppm, los carbonos de los metoxilos de las posiciones 3 y 5 en 56.20 y 56.18 ppm, el carbono de la posición α de la lactona en 47.22 ppm, el carbono de la posición β de la lactona en 40.20 ppm y el carbono del metilo en 15.70 ppm.

En el espectro de IR la banda del carbonilo aparece en 1767 cm^{-1} concuerda con la banda característica de γ -lactonas.

En EM el ión molecular M^+ a una m/z de 447 coincide con el peso molecular esperado para la Peperomina C, el ión PB a una m/z de 347 se origina por la pérdida del fragmento de la lactona.

PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el monitoreo de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina empleando cromatoplaques de sílica gel Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor con indicador de fluorescencia, utilizando como revelador una lámpara de luz ultravioleta y/o una solución de sulfato cérico al 1 % en ácido sulfúrico 2N.

La purificación de los productos se llevó a cabo según el caso en cromatografía en columna, cromatografía preparativa en capa fina o destilando en caso de productos líquidos. Las cromatografías en columna fueron cromatografías relámpago empleando sílica gel Merck 60 (70-230 mallas), para las cromatografías preparativas se usaron cromatoplaques Merck 60 F254 de 20x20 cm de 2 mm de espesor y para las destilaciones se usaron microdestiladores.

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

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en los siguientes espectrómetros de RMN; Varian FT 80A que opera a 80 MHz de frecuencia para ^1H , Gemini 200 que opera a 200 MHz para ^1H y VXR 300S que opera a 300 MHz de frecuencia para ^1H y 75 MHz de frecuencia para ^{13}C . Los disolventes que se emplearon fueron: deuteriocloroformo (CDCl_3), hexadeuterodimetilsulfóxido (DMSO-d_6) y agua deuterada (D_2O). Como referencia interna se usó tetrametilsilano (TMS). Las abreviaciones usadas para denotar la multiplicidad de las señales son las siguientes: s, señal simple; d, señal doble; t, señal triple; c, señal cuádruple; q, señal quintuple; m, señal múltiple. Las constantes de acoplamiento se midieron directamente del espectro. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm). Las determinaciones fueron realizadas por el Q. Ruben Gaviño Ramirez.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Nicolet FT-55X para las técnicas de película y disolución, y en un Perkin Elmer 283B para las técnicas de pastilla en KBr. Las determinaciones fueron realizadas por la Q.F.B. Rocio Patiño Maya.

Los espectros de masas se registraron en un sistema acoplado gases-masas Hewlett-Packard 5985B GC/MS con la técnica de impacto electrónico. Las determinaciones fueron realizadas por el I. Q. Luis Velasco Ibarra.

Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5). Ruta A:**Alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (9):**

En un matraz de bola de 500 ml equipado con agitador magnético y condensador de aire, se pusieron 200 ml de isopropanol y 18.4g (0.486 moles) de borohidruro de sodio. El matraz se enfrió externamente con un baño de hielo y se le adicionaron lentamente y con agitación 20 g (0.102 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (24), concluída la adición se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó por 5 hs a temperatura ambiente. Al final de ese tiempo se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio, el residuo se vertió en 500 ml de agua y la mezcla se saturó con carbonato de potasio anhidro. El producto se extrajo con diclorometano, los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el diclorometano se eliminó en un evaporador rotatorio, obteniéndose un líquido viscoso transparente. Rendimiento 19.4 g (96 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ: 2.21 (s, 1H, intercambiable con D₂O, -OH), 3.84 (s, 3H, CH₃-O), 3.86 (s, 6H, 2 CH₃-O), 4.59 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 6.56 (s, 2H, H aromáticos).

IR (película) 3450, 2840, 1700, 1596, 1110 cm⁻¹.

E. Masas; m/z 198 (M⁺, 89), 127 (100).

Cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (10):

En un matraz de bola de 250 ml equipado con agitador magnético y condensador de aire se disolvieron 10 g (0.05 moles) de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (9) en 100 ml de acetato de etilo, el matraz se enfrió externamente con un baño de hielo y se adicionaron lentamente y con agitación 25 ml (0.3427 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó por una hora a esa temperatura. Al final de ese tiempo se le adicionaron lentamente 50 ml de agua, se separó la fase orgánica, se le hicieron varios lavados con solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio quedando un sólido color crema de punto de fusión 60-62 °C. Rendimiento 9.58 g (88 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, CH₃-O), 3.88 (s, 6H, 2 CH₃-O), 4.51 (s, 2H, Ar-CH₂-Cl), 6.6 (s, 2H, H aromáticos).

IR (KBr) 2830, 1587, 1118, 692, 621 cm⁻¹.

E. Masas; m/z 216 (M⁺, 23), 218 (M⁺², 8), 181 (100).

Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5):

Metodo A. En un matraz de bola de 50 ml equipado con agitador magnético, canasta de calentamiento y condensador en posición de reflujo, se disolvieron 0.25 g (1.26 mmoles) de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (9) y 0.318 g (1.89 mmoles) de 1,2,3-trimetoxibenceno (20) en 5 ml de una solución de acetona-agua (4:1). A esta solución se agregaron 60 mg de ácido polifosfórico disueltos en 1 ml de la solución de acetona-agua. La mezcla de reacción se calentó a ebullición y se mantuvo a reflujo por 20 hs.. Concluido ese tiempo se evaporó la acetona en un evaporador rotatorio y el producto se extrajo con diclorometano, los extractos se lavaron con una solución de carbonato de sodio al 10 % y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El diclorometano se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto se sometió a una separación por cromatografía en columna eluyendo con una solución de hexano-acetato de etilo (7:3). Se obtuvieron 2 productos principales: 170 mg (29 %) de un sólido ligeramente amarillo de punto de fusión 73-74 °C, que correspondió al [(2,3,4-trimetoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)]metano (27) cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación:

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ : 3.8 (s,3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.83 (s,9H, 3 $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.9 (s,3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.92 (s,2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.94 (s,3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 6.42 (s,2H, H aromáticos), 6.58 (d,1H,J=10Hz, H aromático), 6.74 (d,1H,J=10Hz, H aromático).

IR (película) 2835, 1590, 1127, 1096 cm^{-1} .

E. Masas m/z 348 (M^+ ,100), 181 (48).

El bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) se obtuvo en pequeñas cantidades y solamente se caracterizó por RMN ^1H , sus señales pudieron ser asignadas y comprobadas mediante su comparación con el producto puro obtenido por la ruta B.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80MHz) δ : 3.81 (s,12H, 4 $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.83 (s,6H, 2 $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.83 (s,2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 6.39 (s,4H, H aromáticos). , sin embargo, se observaron algunas señales adicionales de impurezas no identificadas.

Metodo B. En un matraz de bola de 100 ml perfectamente seco, equipado con agitador magnético, condensador de aire y atmósfera de nitrógeno; se disolvieron 2g (9.28 mmoles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (10) y 2.32 g (13.62 mmoles) de 1,2,3-trimetoxibenceno (8) en 30 ml de diclorometano anhidro. El

matraz se enfrió externamente con un baño de hielo y se adicionaron en una porción 0.386 g (2.87 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a esa temperatura, hecho esto se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 hs. Al final de ese tiempo se adicionaron 10 g de hielo y se agitó vigorosamente por 10 min. Una vez eliminada el agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto se separó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla hexano-acetato de etilo (7:3), obteniéndose 1.96 g (60 %) del [(2,3,4-trimetoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)]metano (27) y solamente pequeñas cantidades del bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5), ambos obtenidos con las características mencionadas en el método anterior.

Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5). Ruta B:

Clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-[(N,N-dimetilamino)metil]fenol (28).

En un matraz de bola de 250 ml equipado con agitador magnético y condensador de aire se pusieron 63 ml (0.126 mol) de una solución de ácido clorhídrico 2N, 11.25 g (0.15 moles) de una solución de dimetilamina en agua al 60 % y 16.2 g (0.2 moles) de una solución de formaldehído al 37 % en agua. A esa mezcla se adicionaron lentamente y con agitación vigorosa 18.4 g (0.12 moles) de 2,6-dimetoxifenol (30), posteriormente se adicionaron lentamente 3.8 g (0.05 moles) más de la solución de dimetilamina. La mezcla de reacción se agitó 12 hs a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío y el sólido resultante se lavó con varias porciones de éter y se cristalizó de etanol. Se obtuvieron 24.35 g (82 %) de un sólido blanco de punto de descomposición 225-227 °C.

RMN ¹H (D₂O, 80MHz) δ: 2.75 (s,6H, (CH₃)₂-N⁺), 3.77 (s,6H, 2 CH₃-O), 4.06 (s,2H, Ar-CH₂-N⁺), 6.63 (s,2H, H aromáticos).

IR (KBr) 3195, 2650, 1608, 1512 cm⁻¹.

Bis(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)metano (29):

Método 1. En un matraz de bola de 250 ml perfectamente seco equipado con agitador magnético, refrigerante en posición de reflujo, canasta de

calentamiento y corriente de nitrógeno se disolvieron 3.42 g (13.8 mmoles) de clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-[(N,N-dimetilamino)metil]fenol (28) y 0.82 g (15.1 mmoles) de metóxido de sodio en 15 ml de etilenglicol anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se mantuvo 8 hs a esa temperatura, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el etilenglicol por evaporación al alto vacío. Al residuo se le adicionaron 5 ml de una solución al 5 % de ácido clorhídrico y el producto se extrajo y cristalizó de acetato de etilo, obteniéndose 0.92 g (41 %) de cristales ligeramente café de punto de fusión 117-119 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 80MHz) δ: 3.74 (s,12H, 4 CH₃-O), 6.5 (s,4H, H aromáticos), 7.95 (s,2H, intercambiables con D₂O, 2 Ar-OH).

IR (KBr) 3492, 3385, 2830, 1608, 1103 cm⁻¹.

E. Masas; m/z 320 (M⁺,39), 167 (100).

Método 2. En un matraz de bola de 250 ml perfectamente seco, equipado con agitador magnético, condensador en posición de reflujo, canasta de calentamiento y corriente de nitrógeno, se disolvieron 4.4 g (28 mmoles) de 2,6-dimetoxifenol (30) y 3.75 g (69 mmoles) de metóxido de sodio en 30 ml de etilenglicol anhidro, la mezcla se agitó por 10 min a temperatura ambiente, en ese momento se adicionaron 10.17 g (41 mmoles) de clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-[(N,N-dimetilamino)metil]fenol (28) y la temperatura de la reacción se llevó a 140 °C, en donde permaneció 8 hs. Al final de ese tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etilenglicol se eliminó por evaporación al alto vacío. Al residuo se le adicionaron 10 ml de una solución de ácido clorhídrico al 5 %, el producto se extrajo y cristalizó de acetato de etilo. Obteniéndose 8.1 g (85 %) de producto con las características espectroscópicas y físicas idénticas a las obtenidas por el método anterior.

Bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5):

En un matraz de bola de 100 ml perfectamente seco, equipado con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se pusieron 0.9152 g (19 mmoles) de suspensión de hidruro de sodio al 50 % en nujol, la suspensión se lavó 3 veces con porciones de 20 ml de éter anhidro. Hecho lo anterior se adicionaron a través de una cánula 1.13 g (3.5 mmoles) de bis(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)metano (29) previamente disueltos en 15 ml de dimetilsulfóxido anhidro y la mezcla se agitó por 10 min a

temperatura ambiente, posteriormente se adicionaron 9.93 g (4.36 ml, 70 mmoles) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó por 8 hs a temperatura ambiente. Al final de ese tiempo el dimetilsulfóxido se eliminó por evaporación al alto vacío, el producto se extrajo con acetato de etilo y se le hicieron varios lavados con solución fría de hidróxido de sodio al 10 %, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro, se trató con carbón activado y se eliminó el acetato de etilo en un evaporador rotatorio. El producto así obtenido se recri-alizó de éter dando 1.15 g (97 %) de un sólido blanco de punto de fusión 102-103 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 80MHz) δ: 3.81 (s, 12H, 4 CH₃-O), 3.82 (s, 6H, 2 CH₃-O), 3.83 (s, 2H, Ar-CH₂-Ar), 6.37 (s, 4H, H aromáticos).

IR (película) 2836, 1589, 1236, 1126 cm⁻¹.

E. Masas; m/z 348 (M⁺, 88), 181 (100).

α-metil-α-tiometil-γ-butirolactona (13). A partir de α-metil-γ-butirolactona (15):

En un matraz de bola de 100 ml perfectamente seco equipado con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se pusieron 0.5 g (5 mmoles) de (15) disueltos en 10 ml de THF anhidro, el matraz se enfrió a -78 °C y se adicionaron lentamente y con agitación 8.1 ml (7.5 mmoles) de suspensión de LDA al 10 % en hexanos y la reacción se agitó 30 min a esa temperatura. En ese momento se adicionaron 0.706 g (7.5 mmoles) de dimetildisulfuro previamente disueltos en 5 ml de THF anhidro, hecho esto la temperatura se aumentó lentamente a -30 °C y así se mantuvo por 3 hs. Después de ese tiempo se adicionaron cuidadosamente 30 ml de agua y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. El producto se extrajo con éter y éste se eliminó posteriormente en un evaporador rotatorio, quedando un líquido amarillo, el cual se separó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3), se obtuvieron 137 mg (19 %) del compuesto (13), cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación: RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ: 1.57 (s, 3H, CH₃-lactona), 2.16 (s, 3H, CH₃-S), 2.2-2.4 (m, 2H, Hβ), 4.2-4.6 (m, 2H, Hγ).

IR (CHCl₃) 1761, 1428, 1375, 1172 cm⁻¹

E. Masas; m/z 146 (M⁺, 35), 100 (100).

α-tiometil-γ-butirolactona (12):

En un matraz de bola de 50 ml perfectamente seco equipado con agitador

magnético, refrigerante en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se adicionó una mezcla de 5.82 g (35 mmoles) de α -bromo- γ -butirolactona (11) en 10 ml (137 mmoles) de dimetilsulfuro, la mezcla de reacción se reflujo por 20 hs bajo atmósfera de nitrógeno. Después de ese tiempo se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado formado (bromuro de trimetilsulfonio) se eliminó por filtración y se lavó varias veces con éter. Los lavados fueron combinados con el filtrado original. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para dar un líquido ligeramente amarillo el cual se destiló para dar 4.43 g (96 % de rendimiento) de la α -tiometil- γ -butirolactona (12), cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación: RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ : 2.3 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-S}$), 2.35-2.85 (m, 2H, H β), 3.2-3.5 (d,d, J=9, 6Hz, H α), 4.2-4.6 (m, 2H, H γ).

E. Masas; m/z 132 (M^+ , 15), 41 (100).

α -metil- α -tiometil- γ -butirolactona (13). A partir de α -tiometil- γ -butirolactona (12):

En un matraz de 50 ml perfectamente seco equipado con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se puso una solución de 0.505 g (5 mmoles) de diisopropilamina en 6 ml de THF anhidro, y el matraz se enfrió a -78°C y en ese momento se adicionaron lentamente y con agitación 8.5 ml (6 mmoles) de una solución de t-butilitio 0.7 molar en pentano. La reacción se agitó por 15 min a esa temperatura y se adicionaron lentamente 0.66 g (5 mmoles) del compuesto (12) previamente disueltos en 5 ml de THF anhidro, la mezcla de reacción se agitó por 15 min. Posteriormente se adicionaron 0.71 g (5 mmoles) de yoduro de metilo y se dejó agitar la mezcla de reacción 15 min más a esa temperatura. Al final se adicionaron 20 ml de agua y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. El producto se extrajo con éter, los extractos se secaron con carbonato de potasio y el éter se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se separó por cromatografía en columna usando diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 107 mg (13 % de rendimiento) del compuesto (13), las características espectroscópicas coinciden con las del producto obtenido a partir del compuesto (15).

α -bromo- α -metil- γ -butirolactona (25).

En un matraz de bola de 2 bocas de 200 ml equipado con agitador magnético,

embudo de adición y condensador en posición de reflujo, se colocaron 5.8 g (58 mmoles) de α -metil- γ -butirolactona (15) recién destilada y 0.670 g de fósforo rojo. El matraz de reacción se enfrió externamente con un baño de hielo y se adicionaron lentamente a través del embudo 9.75 g (60.5 mmoles) de bromo. La temperatura de la reacción se elevó entonces a 70 °C y se adicionaron 9.75 g (60.5 mmoles) más de bromo, concluida la adición del bromo la temperatura de la reacción se elevó a 80 °C y así permaneció 3 hs. Después de ese tiempo se pasó una corriente de aire sobre la mezcla de reacción para eliminar el exceso de bromo y ácido bromhídrico. Posteriormente se adicionaron lentamente y con agitación vigorosa 50 ml de agua y la temperatura de la reacción se aumentó a ebullición permaneciendo 4 horas. Al final de ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente apareciendo 2 fases, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con éter (3 x 20 ml). Una vez combinados los extractos etereos, se les adicionó cuidadosamente y con agitación vigorosa carbonato de potasio anhidro (hasta que cesó una reacción vigorosa), hecho esto se filtraron los extractos para eliminar el sólido formado y se secaron con sulfato de sodio anhidro, el éter se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se destiló al vacío, obteniéndose 8.412 g (81 %) de un líquido ligeramente amarillo cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) δ : 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.55 (m, 2H, H β), 4.3 (m, 2H, H γ).

IR (película) 2874, 2921, 1780, 738, 678 cm^{-1}

E. Masas; m/z 178 (M^+ , 8), 180 (M^{+2} , 7), 55 (100).

3-metil-2(5H)furanona (3).

En un matraz de bola de 2 bocas de 250 ml perfectamente seco, equipado con condensador en posición de reflujo, agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se pusieron 8.1 g (45 mmoles) de α -bromo- α -metil- γ -butirolactona (25) previamente disueltos en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro. A esta mezcla se adicionaron 13.2 g (151 mmoles) de bromuro de litio y 10.14 g (137 mmoles) de carbonato de litio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y así permaneció por 20 hs. Al final de ese tiempo se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar el sólido y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución al 10 % de bicarbonato de potasio, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y el diclorometano se

eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se destiló al vacío para dar 3.41 g (77 %) de un líquido incoloro, cuyas características espectroscópicas se dan a continuación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80MHz) δ : 1.93 (c, 3H, CH_3 -), 4.75 (q, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 7.25 (señal sextuple, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$).

IR (película) 1749, 1492, 1450, 1349, 1212 cm^{-1} .

E. Masas; m/z 98 (M^+ , 89), 39 (100).

3-(difenilmetil)ciclohexanona (22):

En una matraz de bola de 100 ml perfectamente seco, equipado con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 600 mg (3.56 mmoles) de bifenilmetano (20) recién destilado en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, el matraz se enfrió a -78°C y se adicionaron lentamente con agitación vigorosa 5.1 ml (3.56 mmoles) mas un pequeño exceso de una solución de t-butillitio 0.7 molar en hexanos y la reacción se agitó por 2 hs a esa temperatura. Después de ese tiempo la temperatura de la reacción se elevó a -60°C y se adicionaron 0.34 g (1.78 mmoles) de yoduro cuproso recristalizado y seco⁵¹, la reacción se mantuvo 1 h a esa temperatura. Posteriormente se bajó nuevamente la temperatura a -78°C y se adicionaron 342 mg (3.56 mmoles) de 2-ciclohexanona (21) previamente disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se dejó 3 hs más a esa temperatura. La reacción se terminó adicionando 10 ml de solución de cloruro de amonio al 10 %. El producto se extrajo con acetato de etilo, los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el acetato de etilo se eliminó en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se sometió a una separación por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (75:25) como eluyente. Obteniéndose 0.62 g (66 %) de un sólido blanco de punto de fusión $93-96^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80MHz) δ : 1.70-2.75 (m, 9H, H del anillo de ciclohexanona), 3.62 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, Ar2-CH-ciclohexanona), 7.25 (m, 10H, H aromáticos).

IR (película) 3025, 2949, 1708, 1493, 1450 cm^{-1} .

E. Masas; m/z 264 (M^+ , 4), 167 (100).

α -metil- β -(difenilmetil)- γ -butirolactona (23):

Se siguió la misma técnica empleada para la preparación de la 3-(difenílmét)ilciclohexanona (22) [sólo que en lugar de usar 2-ciclohexenona (21) se empleó 3-metil-2(5H)furanona (3)], usando las siguientes cantidades de reactivos: 300 mg (1.78 mmoles) de bifenílmétano (20), 1.18 ml (1.78 mmoles) de solución de t-butillitio 1.5 M en pentano, 0.17 g (1.78 mmoles) de 3-metil-2(5H)furanona (3). Se obtuvieron 2 productos sólidos blancos; 71 mg (15 %) de un producto con un punto de fusión 216-218 °C que correspondió al tetrafeníletileno cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ: 4.72 (s, 2H, 2 Ar₂-CH), 7.1 (m, 20H, H aromáticos).

IR (CHCl₃) 3030, 2912, 1494, 1450 cm⁻¹.

E. Masas m/z 334 (M⁺, 18), 167 (100).

El otro producto que se obtuvo fué el deseado, del cual se obtuvieron 26 mg (55 %) con un punto de fusión de 120-122 °C y cuya espectroscopía se da a continuación.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) δ: 0.84 (d, 3H, J=7.2 Hz, CH₃-CH), 2.34 (m, 1H, H_α de la lactona), 3.04 (m, H_β de la lactona), 3.76 (d, d, 1H, J=9.75 Hz, J=7.75 Hz, H_γ de la lactona), 3.78 (d, 1H, J=11 Hz, Ar₂-CH-lactona), 4.27 (d, d, 1H, J=9.75 Hz, J=7.75 Hz, H_γb de la lactona), 7.24 (m, 10H, H aromáticos).

IR (KBr) 3008, 2962, 2772, 2490, 1770, 1443 cm⁻¹.

E. Masas; m/z 266 (M⁺, 4), 167 (100).

(+/-)Peperomina C (1).

Método normal: La peperomina C se preparó siguiendo la misma metodología descrita para los compuestos anteriores empleando las siguientes cantidades de reactivos: 336 mg (0.96 mmoles) del bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5), 0.64 ml de solución 1.5 molar de t-butillitio en hexanos, 92 mg (0.48 mmoles) de yoduro cuproso y 94 mg de 3-metil-2(5H)furanona (3), una vez terminada la reacción se obtuvo la (+/-)Peperomina C en cantidades cualitativas caracterizada por RMN ¹H (cuyos datos espectroscópicos se discuten mas adelante) y se recuperó una cantidad considerable del compuesto (5).

Método modificado: En un matraz de bola de 100 ml perfectamente seco equipado con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 660 mg (1.89 mmoles) de bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) en 20 ml de tetrahidrofurano

anhidro y el matraz se enfrió a -78°C . A esa temperatura se adicionaron a través de una cánula lentamente y con agitación 1.73 ml (1.89 mmoles) mas un pequeño exceso de una solución de *t*-butillitio 1.1M en pentano. La mezcla de reacción se agitó 30 min a esa temperatura, posteriormente la temperatura se elevó a 0°C y ahí permaneció por 20 minutos más. Hecho esto se bajó nuevamente a -78°C y se adicionaron 36 mg (0.189 mmoles) de yoduro cuproso y se agitó por 5 min, en ese momento se adicionaron 186 mg (1.89 mmoles) de 3-etil-2(5H)furanona (3) previamente disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla de reacción se agitó 3 hs a esa temperatura. Al final de ese tiempo se adicionaron 15 ml de solución de cloruro de amonio al 10 %, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el acetato de etilo se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto se sometió a una separación en columna eluyendo con una mezcla diclorometano-acetona (95:5), obteniéndose 0.422 g (50 %) de un sólido incoloro de punto de fusión $159-161^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.94 (d, 3H, $J=7.42$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 2.38 (m, 1H, H_α de la lactona), 2.97 (m, 1H, H_β de la lactona), 3.68 (d, 1H, $J=11.42$ Hz, $\text{Ar}_2\text{-CH-lactona}$), 3.82 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.84 (m, 1 H, el cual no se puede ver por que lo tapa la señal de los metoxilos, pero debe ser una señal d, d, $J=9.42\text{Hz}$, $J=7.45\text{Hz}$, CH_γ de la lactona), 3.86 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.87 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.32 (d, d, 1H, $J=9.42\text{Hz}$, $J=7.45\text{Hz}$, H_γ de la lactona), 6.52 (s, 4H, H aromáticos).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 179.52 ($-\text{CO-O}-$), 153.40 (C_3 o C_5 de los fenilos), 153.3 (C_3 o C_5 de los fenilos), 137.45 (C_4 de los fenilos), 137.03 (C_1 de los fenilos), 104.73 (C_2 o C_6 de los fenilos), 104.58 (C_2 o C_6 de los fenilos), 70.32 (C_γ de la lactona), 60.81 (C de los metoxilos de la posición 4), 56.56 ($\text{Ar}_2\text{-C-lactona}$), 56.20 (C de los metoxilos de las posiciones 3 o 5), 56.18 (C de los metoxilos de las posiciones 3 o 5), 47.22 (C_α de la lactona), 40.20 (C_β de la lactona), 15.70 ($\text{CH}_3\text{-lactona}$).

IR (película) 3010, 2938, 2837, 1767, 1590, 1504, 1461, 1423 cm^{-1} .

E. Masas; m/z 446 (M^+ , 15), 347 (100).

CONCLUSIONES

1.- Se llevó a cabo la preparación del bis(3,4,5-trimetoxifenil)metano (5) compuesto que es un intermediario en la preparación de (+/-)Peperomina C, mediante una nueva síntesis en la que se obtiene (5) con un rendimiento total del 66 % teniendo como material de partida al 2,6-dimetoxifenol (30) y que tiene como paso más importante la pirólisis del clorhidrato del 2,6-dimetoxi-4-[(N,N-dimetilamino)metil]fenol (28).

2.- Se desarrolló una nueva síntesis para la 3-metil-2(5H)furanona (3) otro compuesto empleado en la preparación de (+/-)Peperomina C, con un rendimiento total del 61.6 % teniendo como material de partida la α -metil- γ -butirolactona (15).

3.- La síntesis de la (+/-)Peperomina C se llevó a cabo mediante una adición estereoselectiva tipo Michael de un compuesto organolitado catalizada con yoduro cuproso con un 50 % de rendimiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pelter A., "The Shikimic acid pathway", Ed. Eric E. Conn., Plenum Press, New York, 1986, p 201.
- 2.- MacRae W. D., Towers G. H. N., *Phytochemistry*, 23, 1207 (1984).
- 3.- Massanet G. M., Pando E., Rodriguez-Luis F. Zubia E., *Fitoterapia*, 60, 1 (1989).
- 4.- Sitch S. R., Toumba J. K., Croen M. B., Funke C. W., Leemhuis J. Vink J., Woods G. F., *Nature*, 287, 738 (1980).
- 5.- Setchell K. D. R., Lawson A. M., Conway E., Taylor N. F., Kirk D. N., Cooley G., Farrant R. D., *Nature*, 287, 740 (1980).
- 6.- Coert A., Noordegraaf C. A., Groen M. B., Van der Vies J., *Experientia*, 38, 904 (1982).
- 7.- Axelson M., Sjoval J., Gustafson B. E., Setchell K. D. R., *Nature*, 290, 659 (1982).
- 8.- Chen C. M., Jan F. Y., Chen M. T., Lee T. J., *Heterocycles*, 29, 411 (1989).
- 9.- Heajin C., Pinkerton A. A., Fry J. L., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 225 (1987).
- 10.- Taylor R. J. K., *Synthesis*, 364 (1985).
- 11.- Stork G., Nelson G. L., Rouessac F., Gringore O., *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3091 (1971).
- 12.- Coates R. M., Sandefur L. O., *J. Org. Chem.*, 39, 275 (1974).
- 13.- Stork G., *Pure Appl. Chem.*, 17, 383 (1968).

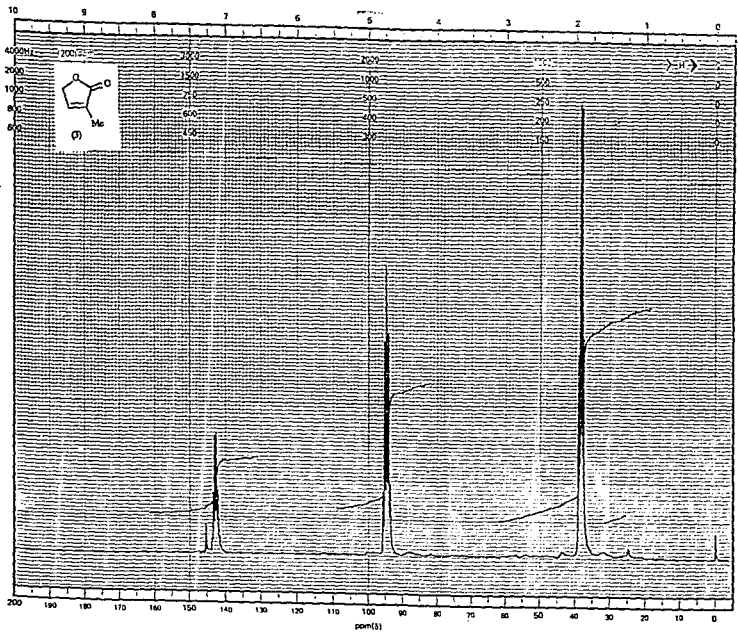
- 14.- Naf F., Decorzant R., *Helv. Chim. Acta*, 57, 1317 (1974).
- 15.- Posner G. H., Sterling J. J., Whitten C. E., Lentz C. M., Brunelle D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 107 (1975).
- 16.- Posner G. H., Mallarmo J., Hulse M., Frye L. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4180 (1982).
- 17.- Greene A. E., Crabbe P., *Tetrahedron Lett.*, 4867 (1976).
- 18.- Dixon A. J., Taylor R. J. K., Newton R. F., Wadsworth A. H., Klinkert G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1923 (1982).
- 19.- Dixon A. J., Taylor R. J. K., Newton R. F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1407 (1981).
- 20.- Smith N. P., Stevens I. D. R., *Tetrahedron Lett.*, 1931 (1978).
- 21.- Cowell A., Still J. K., *Tetrahedron Lett.*, 133 (1979).
- 22.- Cowell A., Still J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 4193 (1980).
- 23.- Watanabe M., Nakamori S., Hasegawa H., Shirai K., Kumamoto T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54, 817 (1981).
- 24.- Johnson A. W., Gowda G., Hassanali A., Knox J., Monaco S., Razavi Z., Rosebery G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1734 (1981).
- 25.- Franck-Neumann M., Berger C., *Bul. Soc. Chim. Fr.*, 10, 4067 (1968).
- 26.- Khan H. A., Paterson I., *Tetrahedron Lett.*, 5083 (1982).
- 27.- Benamou C., Benaim J., *J. Organomet. Chem.*, 280, 377 (1985).
- 28.- Ishii H., Ishige M., Matsushima Y., Tohojoh T., Ishikawa T., Kawanabe E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2353 (1985).

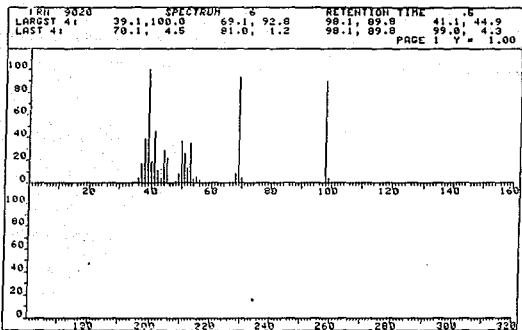
- 29.- Loffler A., Norris F., Taub K. L., Svanholt K. L., Dreiding A. S., *Helv. Chim. Acta*, 53, 403 (1970).
- 30.- Trost B. M., Salzman T. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6840 (1973).
- 31.- Vedejs E., Engler D. A., *Tetrahedron Lett.*, 3487 (1976).
- 32.- Vedejs E., Martinez G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 6452 (1979).
- 33.- Inayama S., Kawamata T., *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 461 (1971).
- 34.- Rubotom G. M., Gruber J. M., Marrero R., Juve H. D. Jr., Kim W. C., *J. Org. Chem.*, 48, 4940 (1983).
- 35.- Morand P., Salvator J., Kayser M. M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 8, 458 (1982).
- 36.- Näsman H. J., Kopola N., Pensar G., *Tetrahedron Lett.*, 27, 1391 (1986).
- 37.- Huston R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 46, 2775 (1924).
- 38.- Vogel A. I., "Practical Organic Chemistry" 3rd ed., Ed. Longman, London 1954, p 509.
- 39.- Miquel J. F., Buu-Hoi N. P., Royer R., *J. Chem. Soc.*, 3417 (1955).
- 40.- Roth B., Strelitz J. Z., Rauckman B. S., *J. Med. Chem.*, 23, 379 (1980).
- 41.- Trost B. M., Salzman T. N., Hiroi K., *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 4887 (1976).
- 42.- Trost B. M., Arndt H. C., *J. Org. Chem.*, 38, 3140 (1973).
- 43.- Price C. C., Judge J. M., *Org. Synth.*, 45, 22 (1965).
- 44.- Iwakami S., Ebizuka Y., Sancawa U., *Heterocycles*, 30, 795 (1990).
- 45.- Fischer N. H., Weindenhamer J. D., Bradow J. M., *Phytochemistry*, 28, 2315

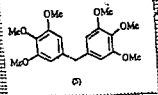
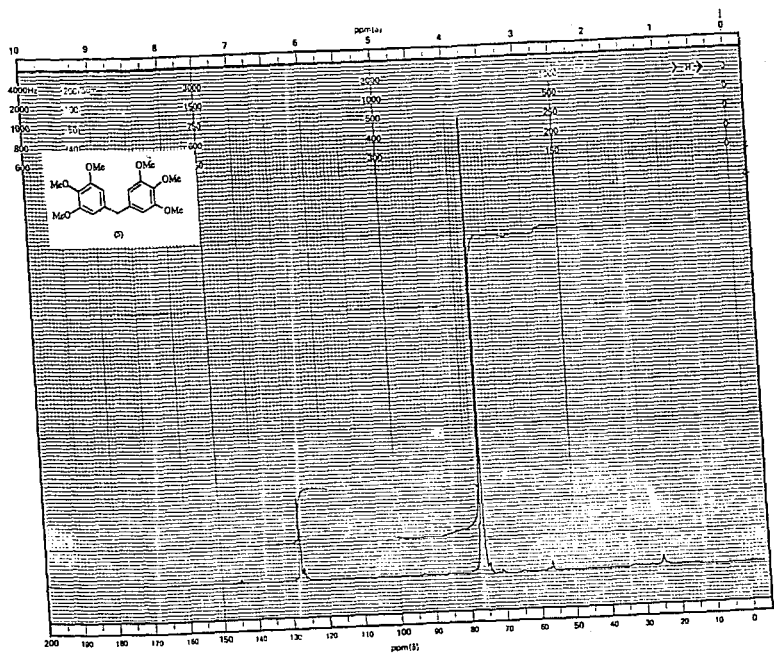
(1989).

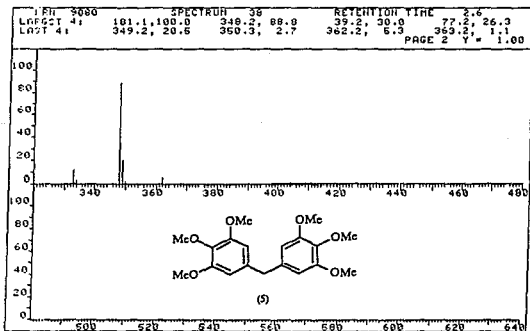
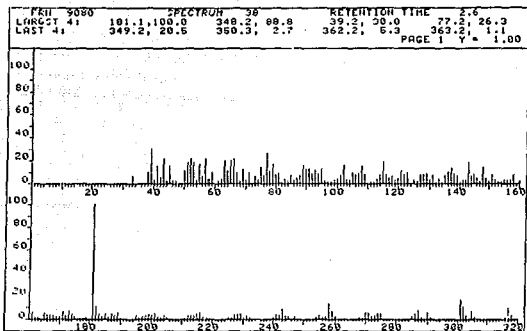
- 46.- Chen C. M., Jan F. Y., Chem M. T., Lee T. J., *Heterocycles*, 29, 411 (1989).
- 47.- Fung S. Y., Schripsema J., Verpoorte R., *Phytochemistry*, 29, 517 (1990).
- 48.- Zdero C., Bohlmann F., *Phytochemistry*, 29, 189 (1990).
- 49.- Dastlik K. A., Forster P. G., Ghisalberti E. L., Jefferies P. R., *Phytochemistry*, 28, 1425 (1989); Knight D. W., Pattenden G., *Tetrahedron Lett.*, 1115 (1975).
- 50.- Cruz-Almanza R., Padilla F. H., *Shynth. Commun.*, 21, 1097 (1991).
- 51.- Alderdice M., Sum F. W., Weiler L., *Org. Synth.*, 62, 14 (1984).
- 52.- House H. O., *Accts. Chem. Res.*, 9, 59 (1976).
- 53.- Corey E. J., Boaz N. W., *Tetrahedron Lett.*, 26, 6015 (1985).
- 54.- Normant J. F., *Synthesis*, 63 (1972).

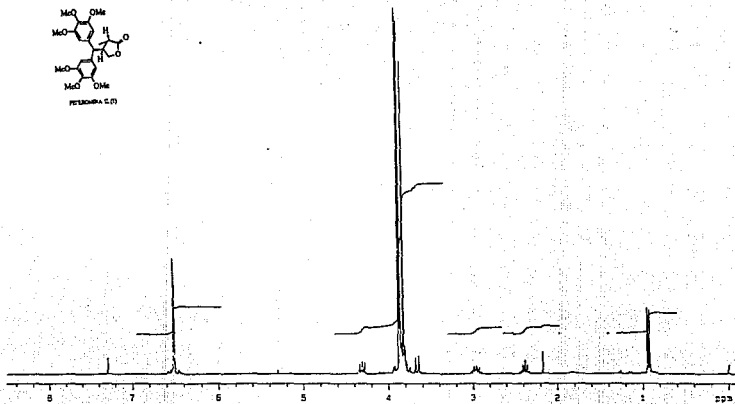
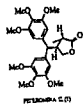
SECCION DE ESPECTROS

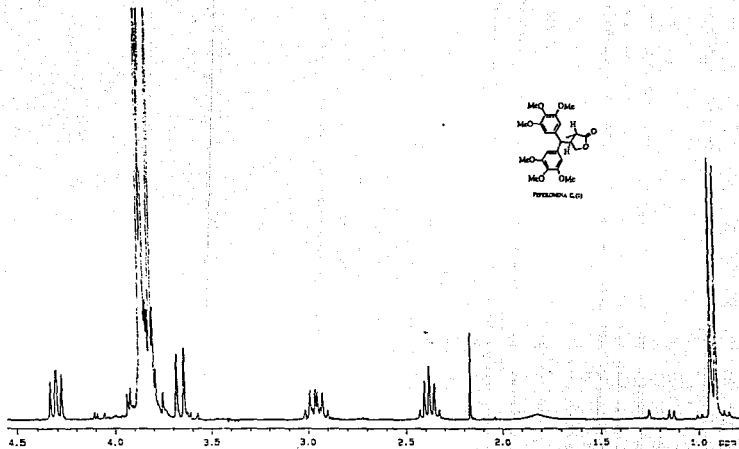


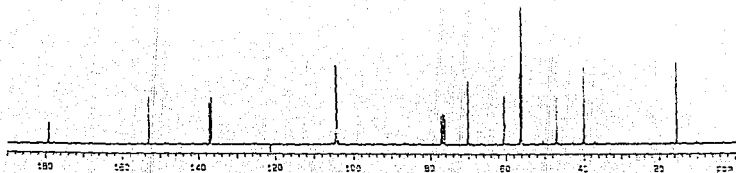
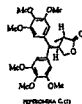
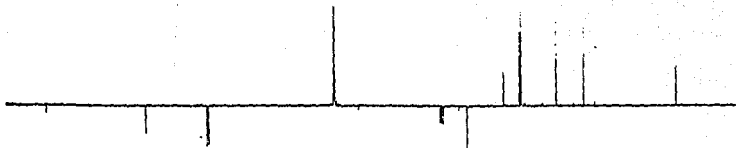




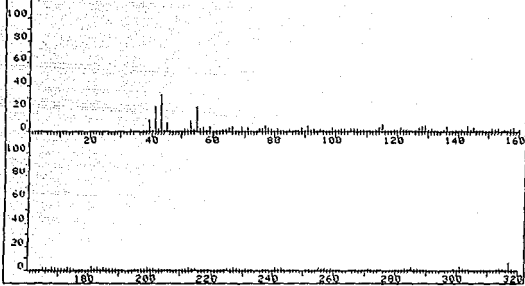




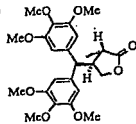
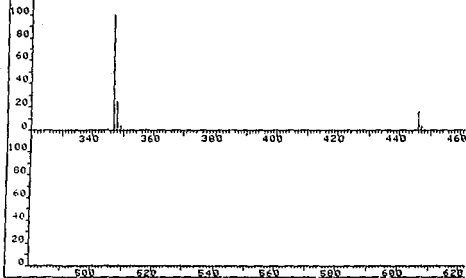




| PK# | 3242 | SPECTRUM | 56 | RETENTION TIME | 3.6 |
|-----------|--------------|-------------|-------------|-----------------|-----|
| LARGST 4: | 347.2, 100.0 | 43.1, 32.1 | 348.2, 24.2 | 55.1, 22.2 | |
| LRST 4: | 399.0, .2 | 446.3, 15.0 | 447.3, 3.1 | 448.2, .7 | |
| | | | | PRCE 1 Y = 1.00 | |



| PK# | 3242 | SPECTRUM | 56 | RETENTION TIME | 3.6 |
|-----------|--------------|-------------|-------------|-----------------|-----|
| LARGST 4: | 347.2, 100.0 | 43.1, 32.1 | 348.2, 24.2 | 55.1, 22.2 | |
| LRST 4: | 399.0, .2 | 446.3, 15.0 | 447.3, 3.1 | 448.2, .7 | |
| | | | | PRCE 2 Y = 1.00 | |



PIPEROMINA C (1)