

00573

4
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química
División de Estudios de Posgrado

" Síntesis Total de la (+/-)
Palescensona "

T E S I S

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Que, para obtener el grado de :

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

Presenta :

Q. Agustín Hinojosa Reyes



México, D F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PARTE TEORICA	5
RESULTADOS Y DISCUSION	19
PARTE EXPERIMENTAL	39
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFIA	53

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se presenta la síntesis de la (+/-) Palescensona (1) un nuevo sesquiterpeno furanoide aislado de la esponja marina *Dictyodendrilla Cavernosa*, partiendo de la 3-metilciclohexenona y 3-furillitio, utilizando reacciones de adición, oxidación, reducción y de Wittig.

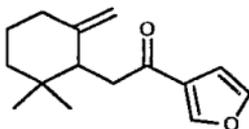
También se describe la síntesis formal total de la (+/-) Dihidropalecensina-2 (5), sesquiterpeno que guarda una estrecha relación estructural con la (+/-) Palescensona (1), aislado de *Dysidea Fragilis*.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

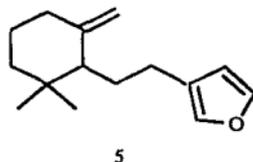
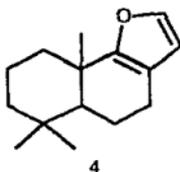
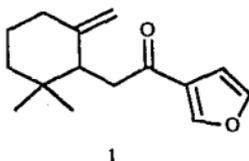
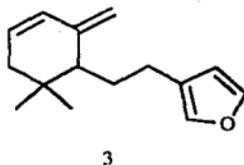
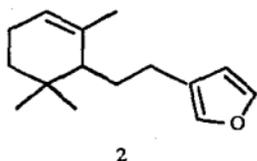
En 1987 R.C. Cambie y P.A. Craw informaron el aislamiento y la elucidación estructural de la Palescensona (1), un nuevo sesquiterpeno furanoide obtenido de la esponja marina *Dictyodendrilla Caverosa*, colectada en las costas de Nueva Zelanda¹.

La Palescensona (1), aislada en un 0.3% de rendimiento, es un sólido cristalino de punto de fusión 42 - 43°C y se le asignó una fórmula molecular de C₁₅H₂₀O₂. La elucidación estructural fué confirmada por las técnicas espectroscópicas de RMN ¹H y de ¹³C, I.R. y E.M



1

La (+/-) Palescensona (1) guarda una estrecha relación estructural con varios sesquiterpenos furanoides, los cuales se han aislado de *Dysidea Palescens*, p. ej., la Palescensina-1 (2), la Palescensina-2 (3) y el análogo triciclo, la Palescensina-A (4),² y de *Dysidea Fragillis*, p. ej., la Pentapalescensina 6 Dihidropalescensina-2 (5).^{3,4}



OBJETIVO

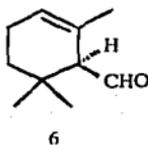
Se encuentra informado en la literatura la síntesis de varios de los sesquiterpenos mencionados anteriormente, sin embargo, no se ha informado hasta ahora ninguna síntesis para la Palescensona (1)

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es el de establecer una ruta de síntesis para la palescensona (1).

PARTE TEORICA

GENERALIDADES

En 1978 se informó la preparación de la Palescensina-A (4) y la Palescensina-1 (2),⁵ utilizando como materia prima el (R)-(-)- α -Ciclocitral (6).⁶

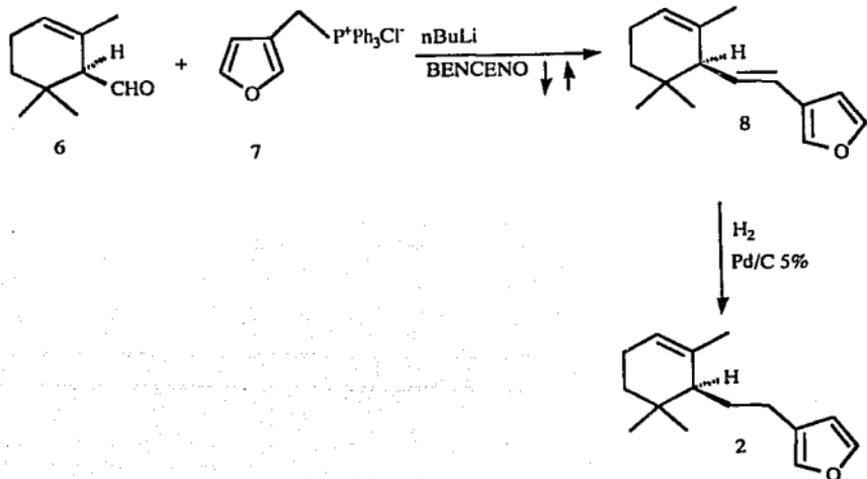


En esta síntesis, el cloruro de 3-Furilmetiltrifenilfosfonio (7) preparado a partir del 3-Clorometilfurano,⁷ se hizo reaccionar con el α -Ciclocitral (6) mediante la reacción de Wittig, obteniendo el compuesto (8) y este se sometió a una hidrogenación catalítica parcial en presencia de Pd/C al 5% para obtener la Palescensina-1 (2) en 79% de rendimiento. (Esquema I).

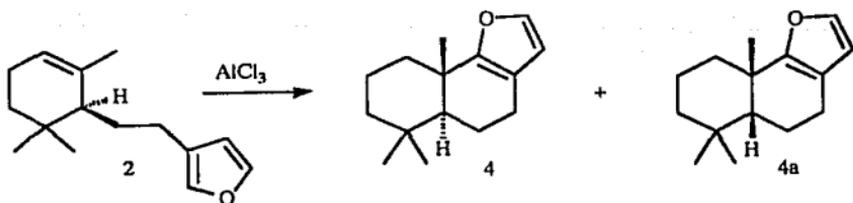
Posteriormente se realizó la ciclización intramolecular del compuesto (2) con cloruro de aluminio anhidro en cloruro de metileno a -5°C para obtener la Palescensina-A (4) y su estereoisómero (4a). (Esquema II).

La estereoquímica de la Palescensina-A (4) se estableció en base a la comparación de los espectros de RMN ^1H del producto sintético y natural. Además de que se sintetizaron los enantiómeros correspondientes partiendo del (S)-(+)- α -Ciclocitral.

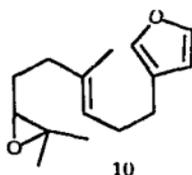
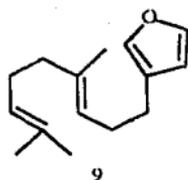
En 1979 se publicaron síntesis estereoselectivas para la Palescensina-A (4)⁸ partiendo por un lado del dieno (9) y por otro de la epoxiolefina (10).



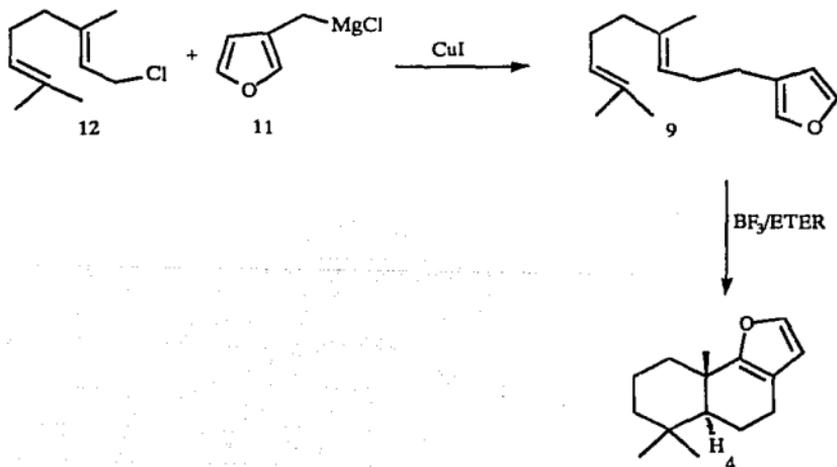
ESQUEMA I



ESQUEMA II

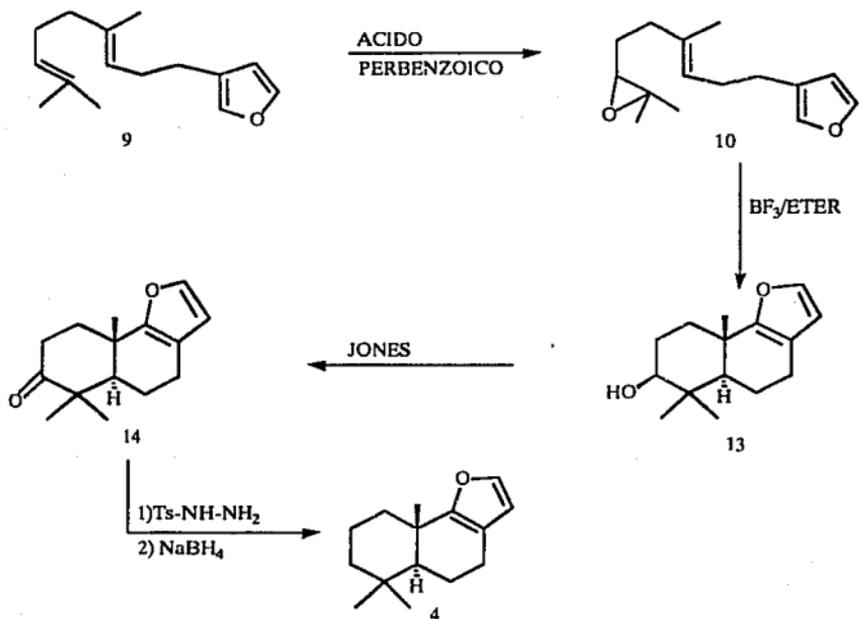


La olefina 6E-9-(3-furil)-2,6-dimetilnona-2,6-dieno (9) se preparó por una reacción de acoplamiento del cloruro de 3-furilmetilmagnesio (11) con el cloruro de geranilo (12) en presencia de yoduro cuproso,⁹ en un 95% de rendimiento; posteriormente se realizó la reacción de ciclización del dieno (9) con trifluoruro de boro en éter obteniéndose la Palescensina-A (4) en 84% de rendimiento.



ESQUEMA III

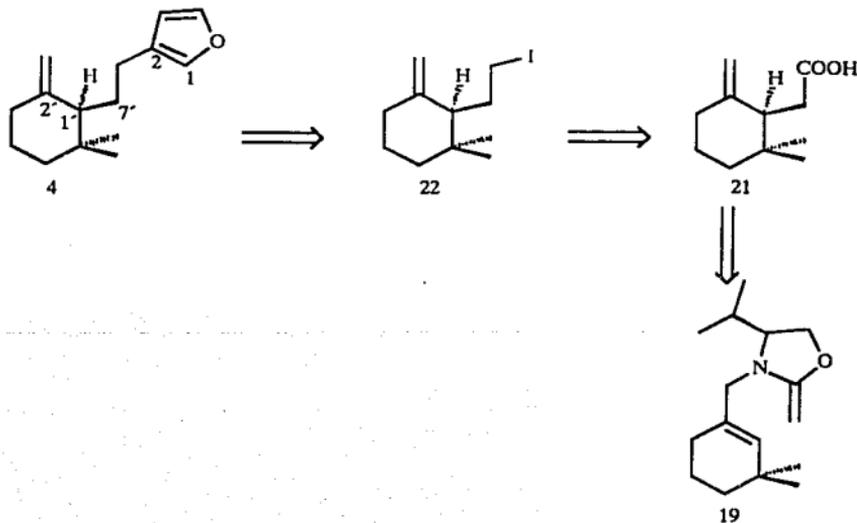
Una ruta alterna para la paleoscensina-A (4), es a partir de la epoxiolefina (10). El dieno (9) se convirtió en el epóxido (10) por tratamiento de (9) con 1 eq de ácido perbenzóico.¹⁰ El epóxido (10) se ciclizó con trifloruro de boro en éter dando la 3-β-hidroxpaleoscensina (13) en un 25% de rendimiento. El alcohol (13) se oxidó a la correspondiente cetona (14) por acción del reactivo de Jones, posteriormente dicha cetona se transformó en la tosilhidrazona y finalmente ésta se redujo con borohidruro de sodio¹¹ para obtener el sesquiterpeno identificado como Paleoscensina-A (4).



ESQUEMA IV

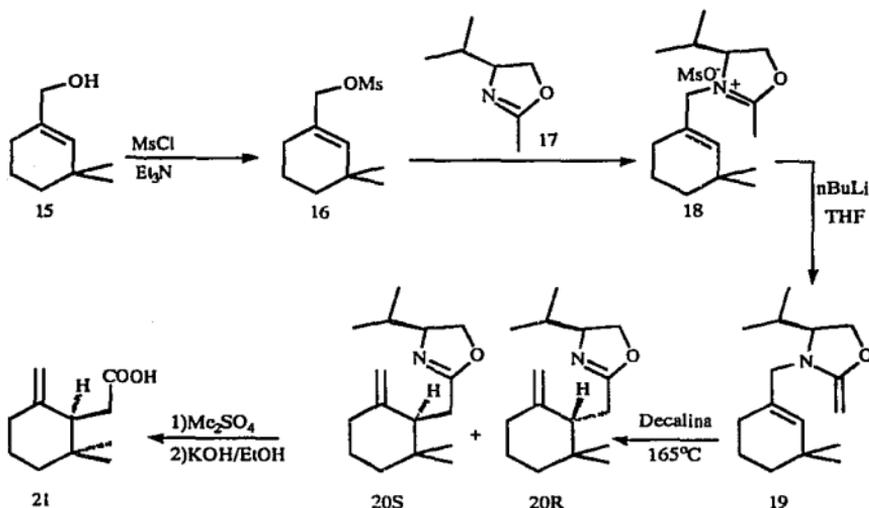
En 1987 se reportó la síntesis enantioselectiva de la (+)-Penlapalescensina o (+)-Dihidropalescensina-2 (5), a partir de una transposición asimétrica del tipo Aza-Claisen.¹²

En esta síntesis la estrategia se planteó tomando en cuenta la configuración absoluta del C(1') el cual es S en la (+)-Dihidropalescensina-2 (5). El control de dicho centro se obtuvo mediante una transposición asimétrica del tipo Aza-Claisen, la cual se sabe conduce a un estereocontrol absoluto en la preparación de los C-(α) y/o C-(β)-estereogénicos de ácidos pent-4-enóicos.¹²



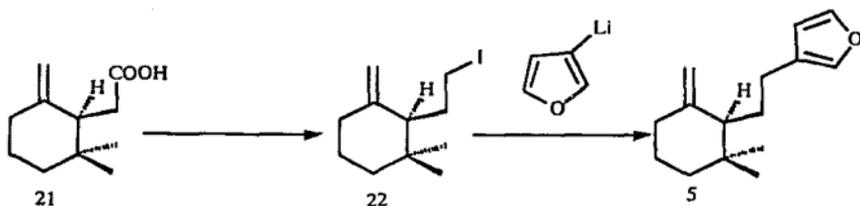
ESQUEMA V

La ruta de síntesis de (5) se realizó a partir del alcohol alílico (15), la preparación de éste, se realizó partiendo de la 2-metilciclohexanona¹³. El mesilato (16) se formó con el alcohol (15), trietilamina y cloruro de mesilo, y posteriormente se preparó la sal de oxazolona (18), haciendo reaccionar el mesilato (16) con la oxazolona (17). Dicha sal se hizo reaccionar con *n*BuLi. originando el intermediario clave (19), el cual se calentó a 165°C para obtener la oxazolona (20) mediante una transposición del tipo Aza-Claisen, logrando una relación 90:10 de los diastereoisómeros S y R respectivamente. Al hidrolizar el compuesto (20) se obtuvo el ácido carboxílico (21).



ESQUEMA VI

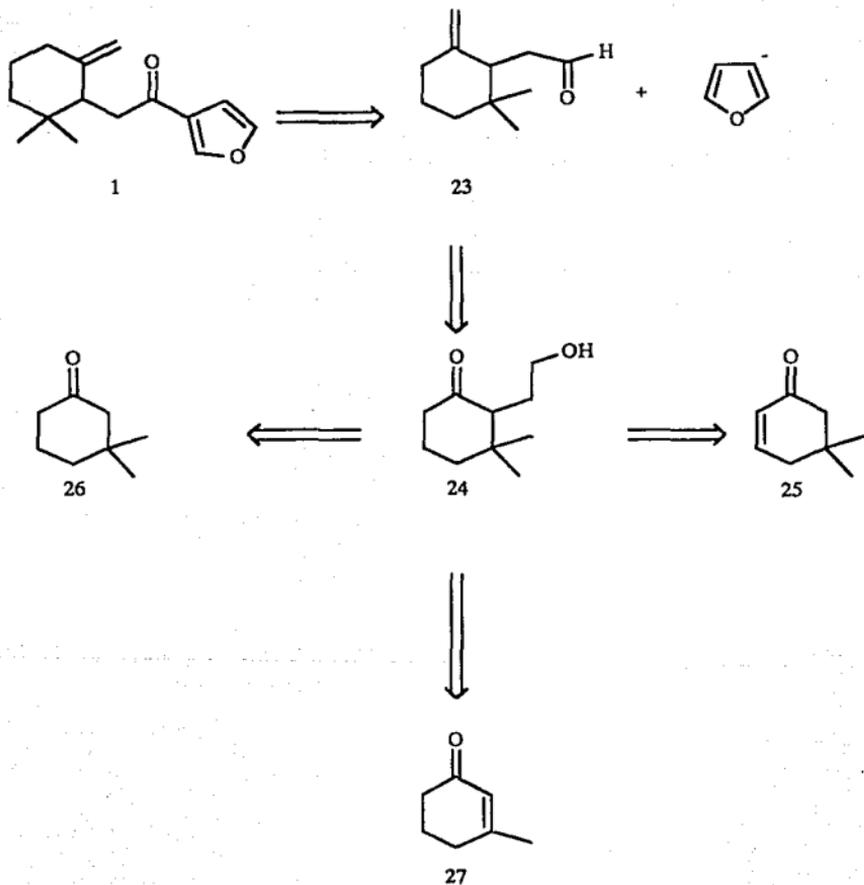
La reducción del grupo carbonilo del ácido (21) produjo el alcohol correspondiente, y éste se convirtió en el yoduro (22), finalmente se llevó a cabo una reacción de sustitución con 3-furillitio, logrando así establecer una ruta de síntesis enantioselectiva para la (+)-(S)-Dihidropalescensina-2 (5) ((+)-(S)-Penlapalescensina (5)).



ESQUEMA VII

ESTRATEGIA DE SINTESIS

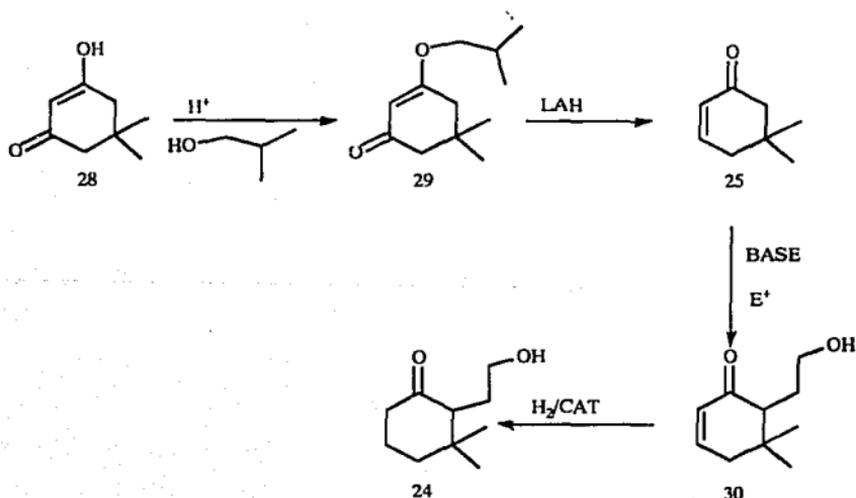
La estrategia sintética para la (+/-) Palescensona se estableció en base al siguiente análisis retrosintético.



ESQUEMA VIII

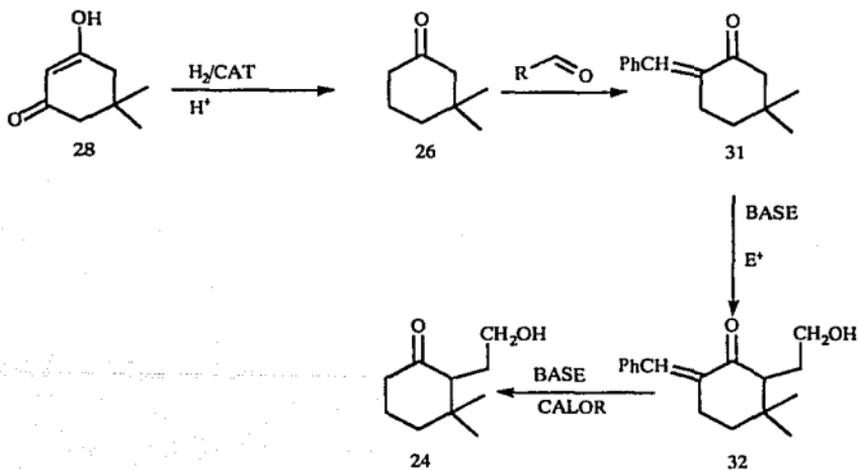
En esta estrategia de síntesis la primera desconexión es la ruptura de un enlace C-heterociclo, dando el sintón (23) y el 3-furilcarbanión. Este último podría provenir del 3-bromofurano, mientras que el sintón (23) se podría preparar a partir del alcohol (24), que se sintetizaría partiendo de las cetonas (25), (26) o (27).

Si se parte de la cetona (25) la estrategia a seguir sería la siguiente: la cetona (25) se obtiene de la reducción del éter de enol (29) de la dimedona (28); posteriormente se haría la alquilación cinética con el electrófilo adecuado, obteniendo el compuesto (30). Finalmente con una reducción catalítica, se lograría la síntesis del alcohol (24). Esquema IX.



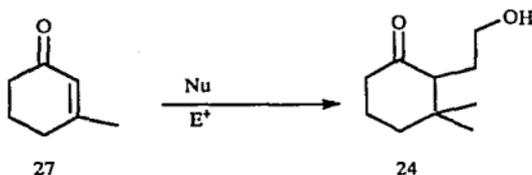
ESQUEMA IX

Otra opción de preparación del alcohol (24) sería a partir de la cetona (26). Esta cetona, también se puede preparar a partir de la dimedona (28), mediante una reducción catalítica en medio ácido. La técnica a seguir para la formación del compuesto (24) sería: primero, bloquear la posición 6; segundo, realizar la alquilación de la cetona bloqueada (31) con el electrófilo correspondiente para obtener el compuesto (32), y tercero, se eliminaría el grupo bloqueador para lograr la formación del síntón (24). Esta estrategia de síntesis se ilustra en el esquema X.



ESQUEMA X

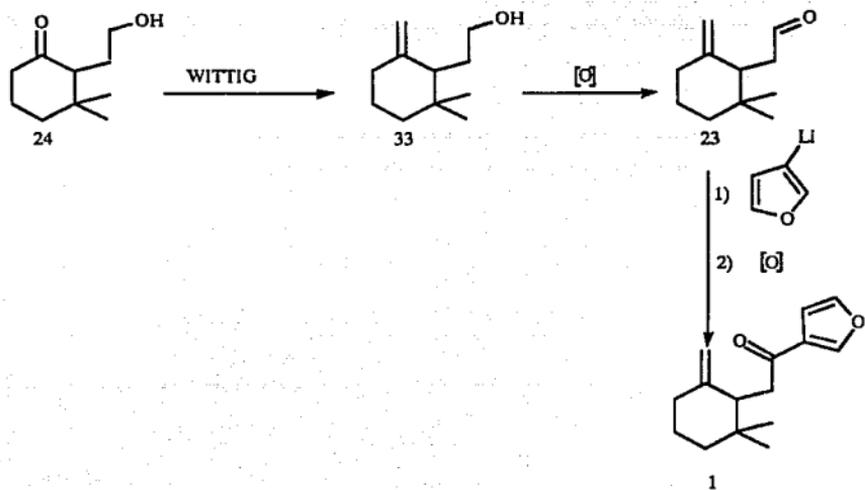
La tercera propuesta para la síntesis del alcohol (24) se planteó a partir de 3-metilciclohexenona (27) obtenida de la condensación del acetoacetato de etilo y paraformaldehído. A la cetona (27) se le haría una reacción del tipo Michael con el nucleófilo adecuado y el enolato que de esta reacción se obtiene se atraparía con el electrófilo indicado para lograr la obtención del síntón (24). Esquema XI



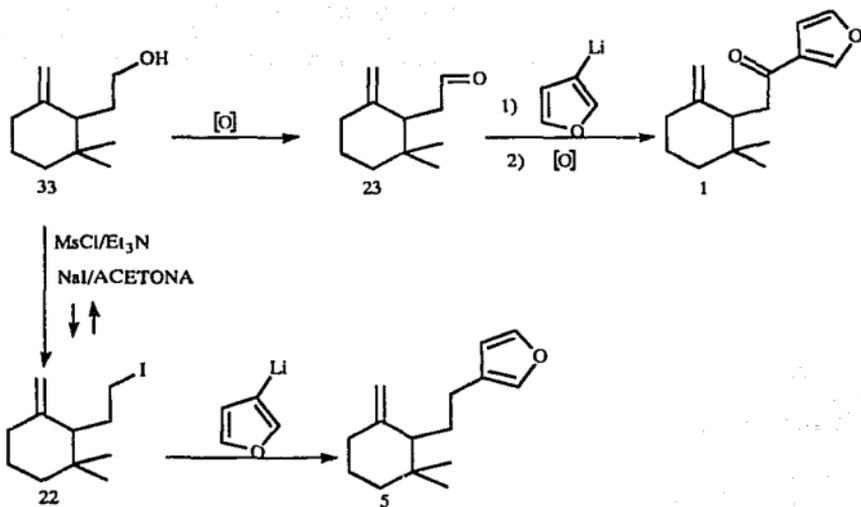
ESQUEMA XI

Con la obtención del intermediario (24) la siguiente reacción a realizar sería la transformación de un grupo carbonilo a un metileno terminal y después se haría la conversión del alcohol (33) al correspondiente aldehído (23), posteriormente se realizaría la adición del 3-furillitio y la oxidación de el alcohol obtenido de esta reacción nos daría la síntesis total de la (+/-) Palescensona (1), tal y como se ilustra en el esquema XII.

Como ventaja adicional a nuestra propuesta de síntesis al disponer del alcohol (33), se tendría la versatilidad de que este intermediario, nos permitiría lograr tanto la síntesis total de la (+/-) Palescensona (1), como la síntesis formal total de la (+/-) Dihidropalecensina-2 (5), esquema XIII.



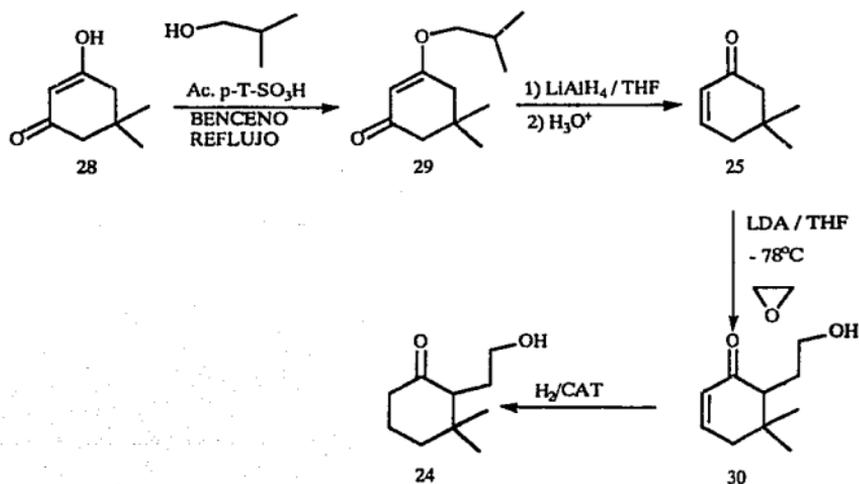
ESQUEMA XII



ESQUEMA XIII

RESULTADOS Y DISCUSION

Como se propuso en el capítulo anterior una de las estrategias a seguir se ilustra en el esquema IX.

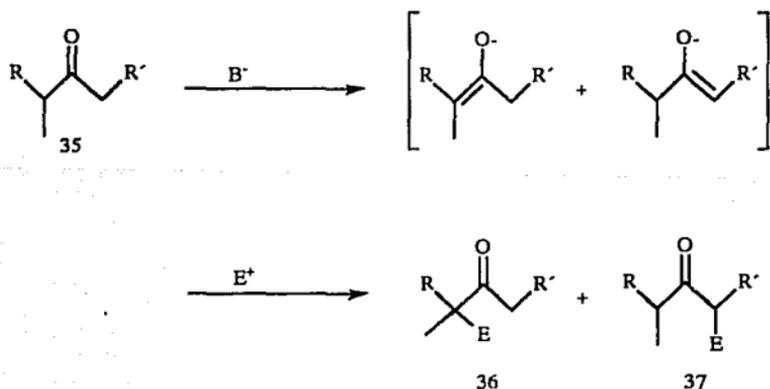


ESQUEMA IX

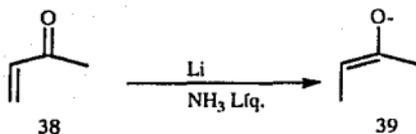
En esta ruta de síntesis, la materia prima inicial fué la dimedona (28), a partir de la cual se preparó el éter de enol (29),¹⁴ en muy buen rendimiento (90%). El alcohol isobutílico¹⁵ normalmente da rendimientos altos en la formación de éteres de enol,¹⁶ comparado con otros alcoholes (metanol, etanol, etc.).

En la siguiente reacción del esquema se llevó a cabo una reducción con hidruro de litio y aluminio en THF anhidro, seguido de la hidrólisis en medio ácido del éter de enol para obtener la ciclohexenona (25) en un 80% de rendimiento. cabe mencionar que esta reacción se realizó primero en éter y no se obtuvieron buenos resultados, por lo que se hizo el cambio de disolvente a THF.

El siguiente paso que es la formación del compuesto (30), consiste en la preparación de un enolato para su posterior alquilación con óxido de etileno. Es ampliamente conocido que los enolatos tienen una gran aplicación en síntesis orgánica, aunque en muchos casos es problemática la formación regioselectiva de un enolato en particular, ya que una cetona no simétrica α,α' enolizable da una mezcla de enolatos regioisoméricos, (esquema XIV). Por esta razón desde 1926 se han venido desarrollando investigaciones¹⁸ para tratar de dar una solución a este problema. Así por ejemplo en 1961 Stork^{19,20} desarrolló un método general para la preparación de enolatos regioespecíficos, el cual consiste en la reducción de una cetona α,β -insaturada con un metal (Na, Li, K, etc.) en amoníaco líquido, como se ilustra en el esquema XV.

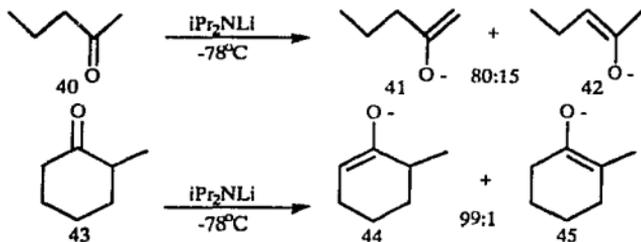


ESQUEMA XIV



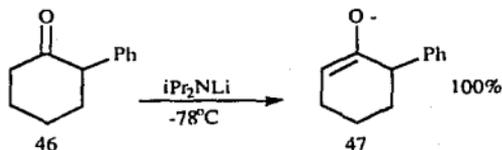
ESQUEMA XV

Sin embargo, de los varios métodos desarrollados para el control de la regioselectividad en la formación de enolatos a partir de cetonas no simétricas, los métodos que proceden a través de la formación de enolatos cinéticos y termodinámicos son los más utilizados, los enolatos cinéticos se generan mediante la abstracción irreversible del hidrógeno α al carbonilo de la cetona menos impedido estéricamente por la acción de una base fuerte a bajas temperaturas (-78°C) en disolventes apróticos (éter, THF, etc.). La regioselectividad de este tipo de enolatos es afectada por la base.^{21,22} Algunos ejemplos de estos, se ilustran en el esquema XVI.



ESQUEMA XVI

Para el caso de las cetonas α -fenil sustituidas, el sustituyente no modifica la regioselectividad del enolato ^{23, 24} Esquema XVII

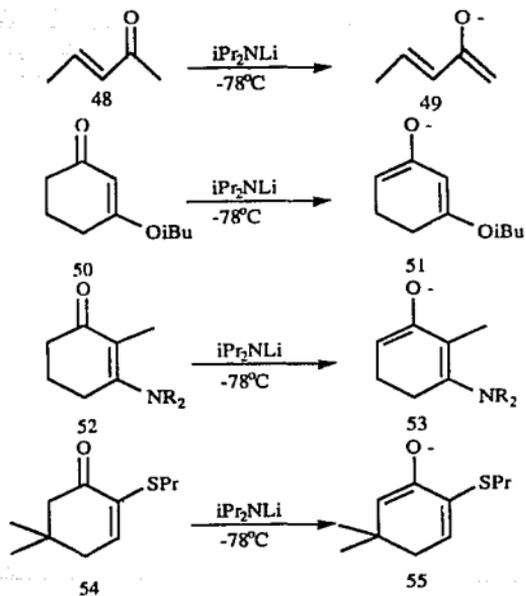


ESQUEMA XVII

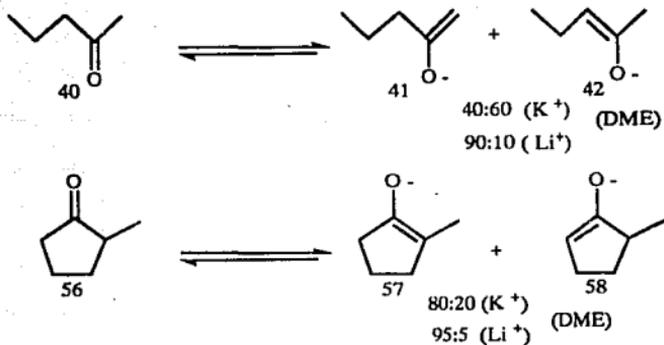
En cuanto a las cetonas α, β no saturadas el enolato cinético es el menos conjugado,²⁵⁻²⁸ algunos ejemplos de este tipo se ilustran en el esquema XVIII.

En lo que concierne a los enolatos termodinámicos, éstos, se preparan a temperatura ambiente o a reflujo, normalmente en disolventes próticos ($tBuO-K^+ / tBuOH$). Este tipo de reacción es reversible, por lo que las condiciones de equilibrio dan la formación del enolato más estable, que para el caso de las cetonas no simétricas sería el más sustituido.²⁹ En este tipo de enolatos, la regioselectividad depende del tamaño del catión (entre más pequeño es el catión mayor es la regioselectividad), del disolvente y de la temperatura.^{25,30} (Esquema XIX). Sin embargo, en algunos casos el impedimento estérico³¹ dificulta la formación del enolato termodinámico (más sustituido). (Esquema XX).

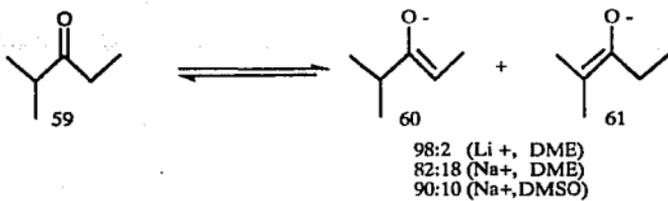
Con respecto a las cetonas α, β -insaturadas y β -arilcetonas el enolato termodinámico es el más conjugado.³²⁻³⁵ (Esquema XXI).



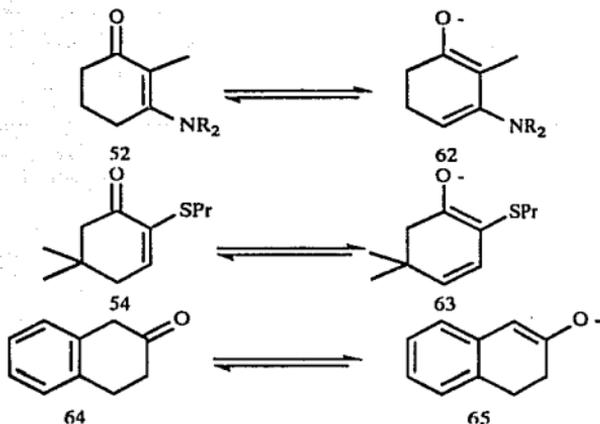
ESQUEMA XVIII



ESQUEMA XIX



ESQUEMA XX

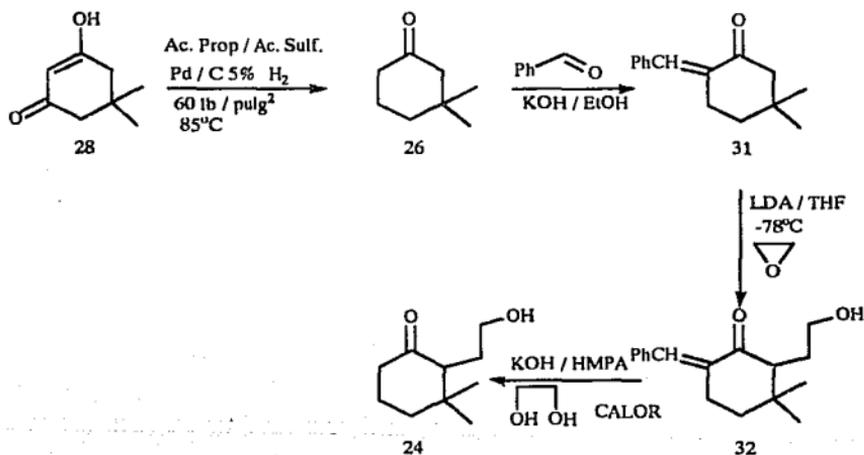


ESQUEMA XXI

Tomando en cuenta los factores anteriormente mencionados se procedió a la preparación del alcohol (30). Por deprotonación cinética de (25) y alquilación. Con este fin la 5,5-dimetilciclohexenona (25) se trató con diisopropilamiduro de litio (iPr_2Li) a $-78^\circ C$ en THF bajo atmósfera de nitrógeno adicionando posteriormente óxido de etileno. Desafortunadamente los resultados fueron negativos; la alquilación no se llevó a cabo. La reacción se intentó realizar con diferentes bases y electrófilos; entre las bases que se utilizaron fueron el hexametildisilamiduro de litio (Me_6Si_2NLi) y el amiduro de sodio ($NaNH_2$), y en cuanto a los electrófilos se intentó con el α -bromoacetato de etilo y el 2-bromoetildioxolano, pero sin éxito.

En base a los resultados anteriores, se procedió a intentar otra de las rutas de síntesis propuestas en el capítulo anterior.

En el esquema X se presenta la segunda propuesta de síntesis para el alcohol (24). En esta ruta, la primera reacción consiste en la reducción catalítica³⁶ de la dimedona (28), para obtener la 3,3-dimetilciclohexanona (26). Se sabe que las dicetonas se pueden reducir con una alta selectividad al cetol o al diol,^{37,38} aunque esta selectividad depende en gran parte del catalizador.

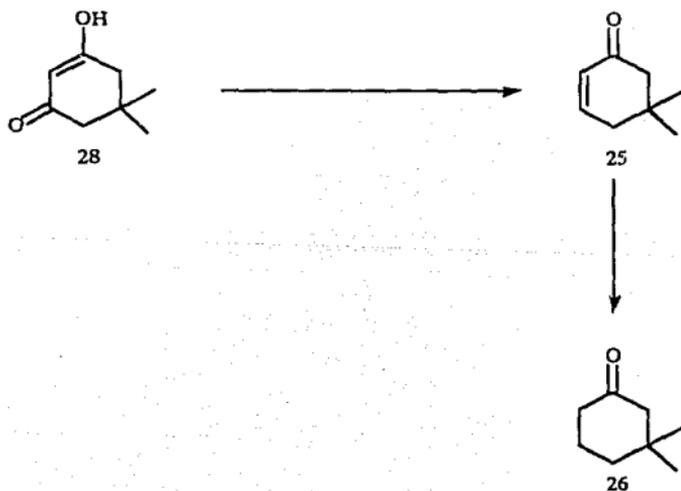


ESQUEMA X

La preparación de la 3,3-dimetilciclohexanona (26) ha sido descrita³⁹ con un rendimiento de 69-73% haciendo reaccionar la dimedona (28) con ácido propiónico y ácido sulfúrico concentrado en Pd / C al 5% como catalizador e hidrógeno a 80°C. En

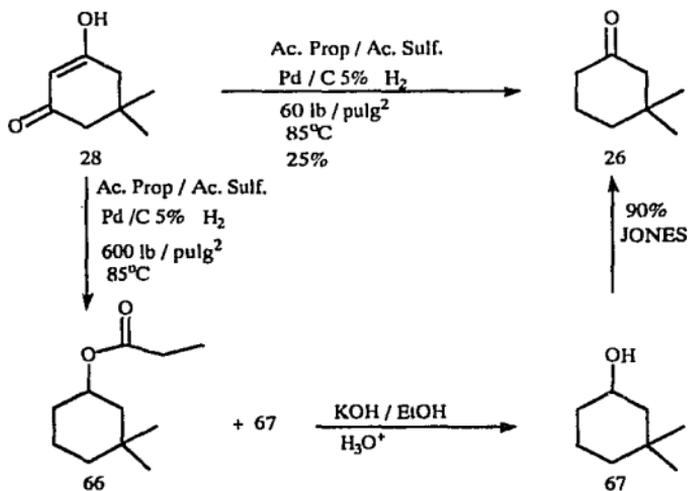
esta reacción se han encontrado evidencias de que la reducción pasa por la 5,5-dimetilciclohexenona (25).⁴⁰ Esquema XXII.

Al tratar de reproducir esta reacción siguiendo la misma metodología, se encontró que el rendimiento de la 3,3-dimetilciclohexanona obtenida era muy bajo, por lo que se decidió realizar una modificación a las condiciones de reacción. Dicha modificación consistió en aumentar la presión de hidrógeno a 600 libras sobre pulgada cuadrada, obteniendo de esta manera el propionato de 3,3-dimetilciclohexilo (66) en 80% de rendimiento y el 3,3-dimetilciclohexanol (67) en 20% de rendimiento. Posteriormente se hizo la hidrólisis del éster con hidróxido de potasio y finalmente la oxidación del alcohol con el reactivo de Jones⁴¹ (solución de ácido crómico y sulfúrico en agua), para lograr la preparación de la cetona (26) en un buen rendimiento (85-90%). Esquema XXIII



ESQUEMA XXII

Al disponer de la 3,3-dimetilciclohexanona (26) se procedió a bloquear la posición 6 de esta cetona con benzaldehído e hidróxido de potasio en etanol a temperatura ambiente,⁴² obteniendo la 2-benzal-5,5-dimetilciclohexanona (31) con un rendimiento de (85 %).



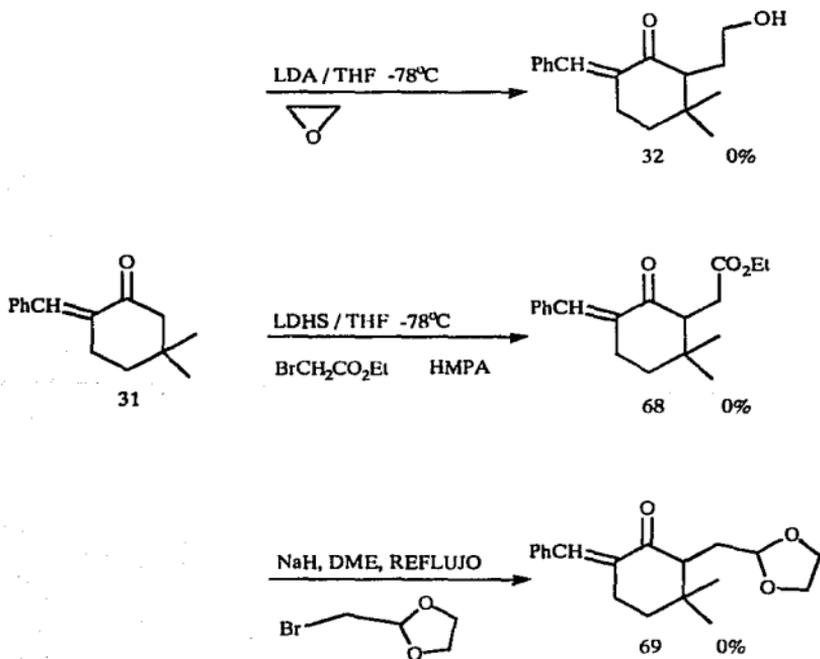
ESQUEMA XXIII

Teniendo preparada la cetona (31) se intentó preparar el enolato de ésta con diferentes bases y después atraparlos, también con diferentes electrófilos. Para lograr esto se realizaron las reacciones que se ilustran en el esquema XXIV.

En la primera de ellas se intentó preparar el enolato haciendo reaccionar la benzalcetona con diisopropilamido de litio en THF para después atraparlos con óxido de etileno y obtener el compuesto (32), pero desafortunadamente no se logró obtener dicho compuesto.

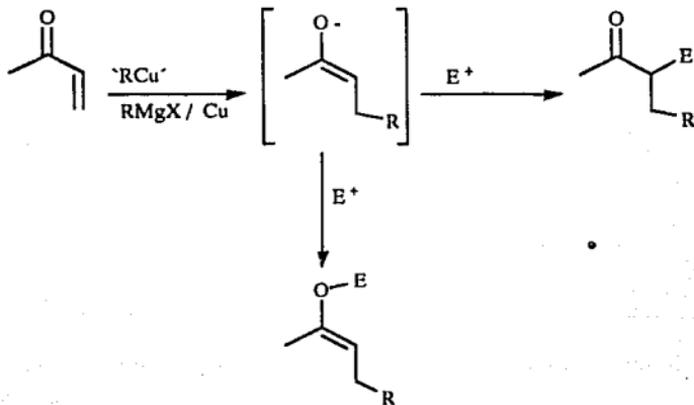
En un segundo intento se hizo reaccionar la cetona (31) con hexametildisilamido de litio en THF a -78°C y posteriormente se adicionó el electrófilo (α -bromoacetato de etilo en HMPA),⁴³ obteniendo nuevamente resultados negativos.

Finalmente se realizó un último intento de alquilación de esta benzal cetona (31) con hidruro de sodio en dimetoxietano y 2-bromometildioxolano a 83°C durante 24 hrs,⁴² pero en esta reacción tampoco fué posible preparar el compuesto (69). Es por esta razón que se dió por concluída la segunda ruta de síntesis abordada para la preparación del síntón (24).



ESQUEMA XXIV

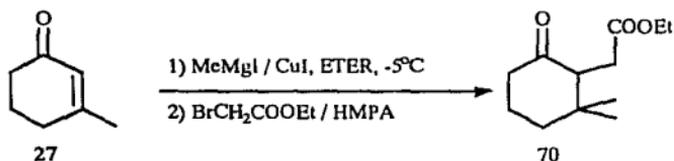
La tercera alternativa que se propuso para la síntesis del compuesto (24) contempla la formación del enolato en una reacción del tipo Michael,^{44,45} mediante la adición de un dialquilcuprato a un sistema carbonílico α,β -no saturado o bien por la adición 1,4 de un halogenuro de alquil magnesio (reactivo de Grignard) catalizado con cobre. (Esquema XXV)



ESQUEMA XXV

En este tipo de reacción se presenta la posibilidad de competencia entre las reacciones de C-alkilación vs O-alkilación.⁴⁶ Teniendo en cuenta, la generalización del concepto ácido-base de Lewis y sobre todo la división de estos ácidos y bases en duros y blandos de acuerdo al concepto de Pearson,⁴⁷ podríamos dirigir la reacción en el sentido deseado. De acuerdo a este concepto, el electrófilo que mejores resultados daría es el derivado yodado.⁴⁸ Sin embargo, como el enolato obtenido en esta reacción es un enolato muy impedido estéricamente podría tener dificultad para reaccionar con

el derivado yodado también muy impedido. Además en esta ruta ya no se intentó la preparación de los sintónes (24) o (23), debido a que para la formación de éstos, se necesitaría electrófilos poco activos, como lo son el óxido de etileno y el 2-bromometil dioxolano respectivamente, por todas estas razones se decidió preparar el intermediario (70) usando α -bromoacetato de etilo como electrófilo.⁴⁹⁻⁵⁵ Otro aspecto importante en estas reacciones, es el efecto del disolvente.⁵⁶ Se ha encontrado que la hexametilfosforamida (HMPA) es muy eficiente en este tipo de alquilaciones.^{45,57-59} En base a la discusión anterior, la preparación del intermedio (70) se hizo de la siguiente forma: Esquema XXVI.

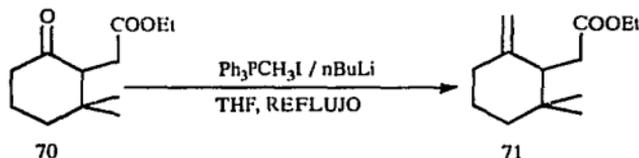


ESQUEMA XXVI

En esta reacción se llevó a cabo la adición 1,4 del yoduro de metilmagnesio en presencia de yoduro cuproso a la 3-metilciclohexenona, posteriormente se adicionó el α -bromoacetato de etilo en HMPA para atrapar el enolato formado, obteniendo de esta forma el sintón (70) en un 60% de rendimiento. El espectro de RMN ^1H (200 MHz), mostró 2 señales en forma de singlete en 0.72 y 1.06 ppm para los 2 metilos en la posición 3 del anillo de ciclohexano, en 1.25 ppm aparece un triplete $J=7.5$ Hz correspondiente al metilo del etilo, de 1.5 a 2.0 ppm se muestran 3 señales múltiples que integra para 4H, las cuales corresponde a los hidrógenos de los C-4 y C-5 del anillo de la ciclohexanona, en 2.21 ppm se observa una señal doble de doble que integran para 1H $J=2.5$ Hz, correspondientes a uno de los 2 protones α al carbonilo del acetato, en

2.37 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 2H y corresponde a los hidrógenos del C-6 de la ciclohexanona, en 2.69 ppm se observa una señal doble de doble que integran para 1H $J=10$ Hz, la cual corresponden a uno de los protones α al carbonilo del acetato, en 2.85 se tienen 1 señal doble de doble que integran para 1H $J=2.5$ Hz correspondientes al protón del C-2 del anillo de 6 y en 4.1 ppm aparece una señal en forma de cuarteto $J=7.5$ Hz que corresponde al metileno del etilo. En el espectro de IR se observan las bandas de absorción para los carbonilos del acetato y de la cetona en 1735.619 y 1712.203 cm^{-1} respectivamente; en el espectro de masas se tiene el ión molecular a m/e 212.

Una vez preparado el sintón (70), se planteó la formación del metileno terminal mediante una reacción de Wittig,⁶⁰ la cual, inicialmente se realizó en éter, pero el rendimiento fué muy bajo, por lo que se cambió el disolvente a THF, lográndose de este modo un mejor rendimiento⁶¹ (80%). Esquema XXVII.



ESQUEMA XXVII

En el espectro de RMN ^1H (200 MHz) de este compuesto (71), se observan 2 singuletes correspondientes a los metilos del ciclohexano en la posición 3 en 0.79 y 0.95 ppm, En 1.25 ppm se tiene un triplete $J=7.5$ Hz correspondiente al metilo del etilo, de 1.3 a 1.65 ppm se observan 2 señales múltiples que integran para 4H, las cuales corresponden a los hidrógenos del C-4 y C-5 del ciclohexano, en 2.5 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2H correspondientes a los protones del C-6 del

anillo de ciclohexano, en 2.43 se observa una señal múltiple que integra para 2H que corresponde a los hidrógenos del acetato, en 2.51 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H el cual corresponde al protón del C-2 del anillo de 6, en 4.1 ppm aparece un cuarteto que integra para 2H $J=7.5$ Hz para el metileno del etilo y en 4.55 y 4.75 ppm se tienen dos señales simples que integran para 1H cada una correspondientes al metileno terminal. En el espectro de IR se observa la banda de absorción característica del grupo carbonilo de éster en 1737.760 cm^{-1} . En el espectro de masas se tiene el ión molecular a m/e 210.

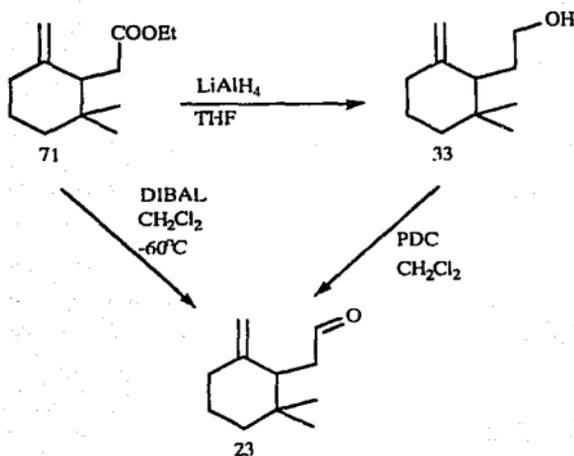
El siguiente paso de la síntesis consistió en una interconversión de grupo funcional del éster (71) al aldehído (23). Esta transformación se realizó mediante una reducción del éster (71) al alcohol correspondiente (33) con hidruro de litio y aluminio¹² en un rendimiento casi cuantitativo. El espectro de RMN ^1H del alcohol (33) muestra dos señales simples en 0.82 y 0.91 ppm para los dos metilos en la posición 3 del ciclohexano, en 1.4 y 1.75 ppm aparecen dos señales múltiples que integran para 6H correspondientes a los 4 protones del C-4 y C-5 del anillo de 6 y a los 2 protones del C-2 de la cadena del alcohol, en 1.9 ppm se tiene una señal doble de doble que integra para 1H $J=5$ Hz, la cual corresponde al protón del C-2 del ciclohexano, en 2.1 ppm tenemos una señal múltiple que integra para 2H correspondientes a los protones del C-6 del anillo, en 3.6 ppm podemos ver una señal múltiple para los protones del C-1 de la cadena del alcohol, en 4.6 y 4.8 ppm tenemos dos señales múltiples para los hidrógenos del metileno exocíclico. En el espectro de IR se observan las bandas de absorción para el -OH a 3337.142 cm^{-1} y 889.773 cm^{-1} para el doble enlace. En el espectro de masas se tiene el pico base a m/e 41 y un fragmento a m/e 153 (M^+-15)

El alcohol 33, como ya lo comentamos, constituye un intermediario muy versátil, pues a partir de él puede realizarse la síntesis formal total de la (+/-) Dihidropalescensina-2 (5) y la síntesis total de la (+/-) Palescensona (1). La primera, la síntesis formal total se lleva a cabo siguiendo la secuencia sintética reportada por M.J. Kurth y C.J. Soares,¹² quienes ya habían obtenido el compuesto (5) y la síntesis total de la Palescensona (1) como sigue: la posterior oxidación con dicromato de piridinio (PDC)⁶⁵ del alcohol (33) nos condujo al aldehído deseado (23) con un rendimiento del 90%. Esquema XXVIII. El espectro de RMN ^1H (200 MHz) de este aldehído presenta dos señales simples en 0.79 y 0.98 ppm para los metilos de la posición 3 del ciclohexano, en 1.4 y 1.6 ppm se tienen dos señales múltiples que integran para 4H, para los protones del C-4 y C-5 del anillo, de 2.0-2.23 ppm se observa una señal

múltiple que integra para 2H que corresponde a los protones del metileno α al doble enlace, en 2.3 ppm tenemos una señal doble de doble correspondiente al protón del C-2 del anillo de 6, de 2.4-2.55 ppm se tiene una señal múltiple que integra para 2H correspondientes al metileno α al carbonilo, en 4.52 y 4.82 ppm aparecen dos señales simples para los protones del metileno exocíclico y en 9.65 ppm aparece un triplete que integra para 1H, el cual corresponde al protón del aldehído. En el espectro de IR se observan las bandas de absorción para el carbonilo del aldehído a 1726.340 cm^{-1} y para el doble enlace a 894.028 cm^{-1} .

Reportes en la literatura indican que la transformación de un éster en un aldehído es de las reducciones parciales más difíciles de llevar a cabo, por lo que se han desarrollado varias técnicas y reactivos para realizar este tipo de reacciones, en donde una de las características que deben de tener este tipo de compuestos, es la de poseer grupos voluminosos para modificar la reactividad mediante factores estéricos. Un ejemplo de estos reductores, es el hidruro de triterbutóxi litio y aluminio,⁶² el cual es muy usado en la reducción parcial de cloruros de ácido. Otro de los compuestos de este tipo es el hidruro de bis (2-metóxi etóxi) sodio y aluminio,⁶³ Este reactivo es soluble en tolueno a -78C y es capaz de reducir los ésteres en aldehídos. Pero probablemente el reactivo más utilizado en la reducción de los ésteres a aldehídos es el hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL),⁶⁴ ya que solamente se requiere del control estequiométrico del reactivo y de la temperatura.

Por lo tanto en un intento de preparación de (23) más directo se efectuó la reducción parcial del (2,2-dimetil-6-metilenciclohexil) acetato de etilo (71) con hidruro de diisobutil aluminio a -60°C en cloruro de metileno anhidro y atmósfera inerte. El resultado fué que aunque sí se obtiene el 2,2-dimetil-6-metilenciclohexanoacetaldehído (γ -ciclohomicitral) (23), el rendimiento es muy bajo. El producto principal de esta reacción es el alcohol (33), además de recuperar una pequeña cantidad del éster (71).

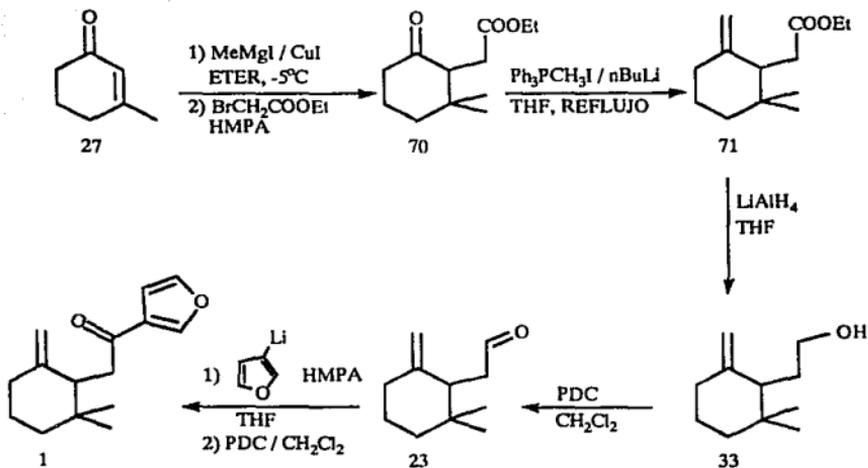


ESQUEMA XXVIII

Una vez obtenido el 2,2-dimetil-6-metilciclohexanoacetaldehído (23), se realizó la reacción de adición⁶⁶ del 3-furil litio, (el cual se preparó de 3-bromofurano y *tert*-butil litio en THF a -78°C durante 30 min.) en HMPA al grupo carbonilo del aldehído para obtener el alcohol secundario el cual no se caracterizó. La subsecuente oxidación⁶⁵ de este alcohol con dicromato de piridinio (PDC) en cloruro de metileno a 25°C durante 24 hrs., produjo la (+/-) Palescensona (1) en 85% de rendimiento a partir del γ -ciclohomocitral (23). El espectro de RMN ^1H (300 MHz) para este compuesto, presenta dos señales en forma de singulete que integran para 3H cada una correspondientes a los metilos en la posición 3 del ciclo de 6 en 0.8 y 0.95 ppm, en 1.4 y 1.5 ppm aparecen dos señales múltiples que integran para 4H que corresponden a los 4 protones de los C-4 y C-5 del ciclohexano, en 2.1 ppm se tien una señal múltiple que

integra para 2H correspondiente a los protones del C-6 del anillo, en 2.64 ppm encontramos 1 señal doble de doble que integran para 1H $J=5$ Hz para uno de los dos protones α al carbonilo, en 2.8 ppm tenemos otra señal doble de doble que integra para 1H $J=5$ Hz correspondiente a uno de los protones α al carbonilo, en 2.9 ppm se observa otra señal doble de doble que integra para 1H $J=10$ Hz, para el protón del C-1 del ciclohexano, en 4.4 y 4.7 ppm se observan dos señales simples para los dos protones del metileno exocíclico, en 6.77 ppm tenemos una señal en forma de cuarteto que integra para 1H correspondiente al protón del C-4 del heterociclo, en 7.44 ppm observamos otra señal en forma de cuarteto que integra para 1H que corresponde al protón del C-5 del furano y en 8.05 ppm podemos ver la señal en forma de cuarteto para el protón del C-2 del anillo del furano. El espectro de IR presenta las bandas de absorción para el grupo carbonilo α,β no saturado a 1675 cm^{-1} y para el doble enlace terminal en 870 cm^{-1} . En el espectro de masas se encuentra el ión moléculas a m/e 232 y el pico base a m/e 95.

Finalmente se ilustra el esquema XXIX, en el cual se resume la estrategia de síntesis que se siguió en la preparación de la (+/-) Palescensona (1).



ESQUEMA XXIX

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES

El punto de fusión, reportado en grados centígrados, se determinó en un equipo Melting-Point Fisher Johns. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno ^1H y de carbono ^{13}C se realizaron en espectrómetros Varian FT 80A que opera a 80 MHz de radiofrecuencia para ^1H , Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz para ^1H y Varian VXR 300S que opera a 300 MHz de radiofrecuencia para ^1H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C , usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (ppm) (δ) y las constantes de acoplamiento están expresadas en Herts. los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s= señal simple, d= señal doble, dd=señal doble de doble, t= señal triple, c=señal cuadruple y m= señal multiple. Las determinaciones las realizó el Q. Rubén Gaviño Ramírez.

Los espectros de infrarojo (IR) se determinaron en espectrofotómetro Perkin Elmer 283B y un Nicolet Analytical Instruments 55X FT. Las determinaciones las hizo la Q.F.B. Rocio Patiño Maya.

Los espectros de masas se hicieron en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 9876A, se proporciona el valor m/e del ion molecular M^+ y entre paréntesis se indica la abundancia relativa. Las determinaciones fueron realizadas por el IQ. Luis Velasco Ibarra

El THF y el éter fueron destilados sobre sodio y benzofenona, la hexametilfosforamida (HMPA) se calentó a temperatura de reflujo con hidruro de calcio y se destiló a presión normal, posteriormente se redestiló de óxido de calcio.

Las soluciones de n-butil litio y terbutil litio (Aldrich) se valoraron con ácido bifeníl acético en THF. El material de vidrio que se utilizó para llevar a cabo todas las reacciones anhidras se secó a 250°C durante 24 hrs.. El curso de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina (ccp) y los compuestos intermedios fueron purificados por cromatografía en columna utilizando sílica gel de malla 70-230 de Merck.

3-ISOBUTOXI-5,5-DIMETIL-2-CICLOHEXENONA (29)

En un matraz de 1.5 l., equipado con una trampa de Dean Stark se colocó una solución de 60 g (0.428 moles) de dimedona (28), 2.3 g de ácido p-toluen sulfónico monohidratado y 300 ml de isobutanol en 900 ml de benceno. Esta mezcla se calentó hasta ebullición durante 8 hrs, removiendo el azeótropo de benceno-alcohol-agua. Después de este tiempo se suspendió el calentamiento y la reacción se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio, posteriormente se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La solución orgánica resultante se lavó varias veces con agua, hasta que se obtuvo un pH neutro en las aguas de lavado, se secó y finalmente se procedió a concentrar el producto. El líquido residual obtenido se destiló a 20 mm de Hg (80°C). Obteniendo 75.6 g (90%) de rendimiento.

RMN, ¹H (80 MHz) (CDCl₃) δ 1.0 (d, 6H, J=7Hz), 1.1 (s, 6H), 1.8-2.2 (m, 1H, J=7Hz), 2.25 (d, 2H, J=8Hz), 5.3 (s, 1H).

IR, (Película) 2959.978, 1658.897, 1608.217, 1365.518, 1221.019 cm⁻¹

E. Masas, m/z 196 (M⁺, 10), 84 (100)

5,5-DIMETIL-2-CICLOHEXENONA (25)

En un matraz de dos bocas equipado con refrigerante, agitador magnético embudo de adición y atmósfera inerte (N₂) se colocaron 0.7093 g (0.0986 moles) de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de THF anhidro. Posteriormente se adicionó una solución de 3.663 g (0.0186 moles) de 3-isobutoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (29) en THF anhidro y la mezcla de reacción se reflujo durante 1 hora. El complejo obtenido y el exceso de hidruro de litio y aluminio se descompusieron con una solución saturada de cloruro de amonio, se aciduló con solución acuosa de ácido sulfúrico al 10%, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se

secó con sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente obteniendo 1.85 g (80%) de rendimiento.

RMN ^1H (80 MHz) (CDCl_3) δ 1.05 (s, 6H), 2.25 (s, 4H), 5.85-6.15 (2t, 1H, $J=11.5\text{Hz}$), 6.65 - 7.00 (2t, 1H, $J=4\text{Hz}$).

E. Masas, m/z 124 (M^+ 10), 68 (100).

2(5,5-DIMETIL-2-CICLOHEXENONA) ETANOL (30)

En un matraz de 100 ml provisto de agitador magnético, atmósfera de nitrógeno y baño de hielo seco acetona (-78°C), se colocó una solución de 17.21 ml (0.016 moles) de diisopropil amiduro de litio al 10% y posteriormente se adicionó una solución de 5,5-dimetil-2-ciclohexenona (25) 1.825 g (0.0147 moles) en THF anhidro. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 hrs, después de este tiempo se adicionaron 1.29 g, (0.0294 moles) de óxido de etileno. Después de 10 min., de finalizar la adición, se suspendió el enfriamiento y la reacción se dejó en agitación durante toda la noche.

A la mezcla de reacción se le adicionó agua (30 ml) y se extrajo con éter etílico varias veces, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se le evaporó el disolvente.

Esta reacción se intentó con otras bases (hexametildisilamiduro de litio y amiduro de sodio), pero desgraciadamente, se obtuvieron resultados negativos.

3,3-DIMETILCICLOHEXANONA (26)

En un matraz para hidrogenación se colocaron 12.5 ml de ácido propiónico, 0.25

ml de ácido sulfúrico concentrado, 7 g (0.05 moles) de dimedona (28) y .25 g de Pd/C al 5%. Posteriormente esta mezcla se colocó en una bala para hidrogenación de alta presión, adicionando hidrógeno, hasta alcanzar una presión de 60 libras sobre pulgada cuadrada, y la reacción se llevó a cabo a 85°C durante 24 hrs.

La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró y se extrajo con hexano; el exceso de disolvente se evaporó y el producto de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniendo la cetona esperada en un rendimiento muy bajo. (25%).

PROPIONATO DE 3,3-DIMETILCICLOHEXILO (66)

En un matraz para hidrogenación se colocaron 25 ml de ácido propiónico 0.5 ml de ácido sulfúrico concentrado, 0.5 g de Pd/C al 5% y 14 g (0.1 moles) de dimedona (28). Posteriormente esta mezcla de reacción se introdujo en una bala para hidrogenación a alta presión, suministrándole hidrógeno, hasta alcanzar una presión inicial de 600 libras sobre pulgada cuadrada, elevando la temperatura a 85°C y se dejó en agitación durante 15 hrs..La mezcla de reacción se diluyó con agua se filtró, se extrajo con hexano, se evaporó el disolvente y la mezcla obtenida se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el producto esperado en un 80% de rendimiento.

RMN, ^1H (80 MHz), (CDCl_3) δ 0.96 (s, 6H), 1.13 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$), 1.25-1.73 (m, 8H), 2.3 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$), 4.6-5.1 (m, 1H).

IR, (Película), 2947.925, 1736.885, 1462.950, 1350.257, 1193.566 cm^{-1}

3,3-DIMETILCICLOHEXANOL (67)

En un matraz de 100 ml., equipado con refrigerante de aire y agitador magnético,

se mezclaron 6 g (0.0326 moles) de propionato de 3,3-dimetilciclohexilo (66), una solución de 2.73 g (0.0326 moles) de hidróxido de potasio en etanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Después de este tiempo se evaporó el disolvente se adicionó agua, una solución de ácido clorhídrico al 10%, se extrajo con éter, se secó y se evaporó el disolvente, obteniendo el alcohol deseado en un rendimiento cuantitativo.

RMN, ^1H (80 MHz), (CDCl_3), δ 1.9 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05-2.00 (m, 8H), 2.1 (m, 1H, D_2O), 3.5-3.95 (m, 1H).

IR, (Película), 3341.276, 2928.212, 1459.988, 1364.352, 1063.220 cm^{-1}

3,3-DIMETILCICLOHEXANONA (26)

En un matraz de 100 ml., provisto de agitador magnético y baño de hielo se colocaron 2.5 g (0.0195 moles) de 3,3-dimetilciclohexanol (67) en acetona y se titularon con el reactivo de Jones (ácido sulfúrico, ácido crómico y agua) 8 N, hasta que el color verde obtenido pasó a color café amarillento. Posteriormente, se adicionó etanol hasta regresar a la coloración inicial. La mezcla de reacción, se filtró, se le evaporó el disolvente y al producto obtenido se le adicionó agua, se extrajo varias veces con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro se decoloró con carbon activado y finalmente se evaporó el éter. El producto esperado se obtiene en un 95% (2.33 g) de rendimiento.

RMN, ^1H , (80 MHz), (CDCl_3), δ 0.95 (s, 6H), 1.05-1.35 (m, 2H), 1.5-2.1 (m, 2H), 2.15-2.4 (m, 4H).

IR, (Solución), (CHCl_3), 2958.332, 1705.159, 1461.079, 1075.560 cm^{-1} .

2-BENCILIDEN-5,5-DIMETILCICLOHEXANONA (31)

En un matraz de 100 ml provisto de un refrigerante de aire y agitador magnético se hizo reaccionar 1.0079 g (0.00793 moles) de 3,3-dimetilciclohexanona (26) con 1.662 g (0.0119 moles) de benzaldehído y una solución de 0.66 g (0.00793 moles) de hidróxido de potasio en etanol, dejando la reacción en agitación durante 3 hrs.

Al final de este tiempo la mezcla de reacción se llevó hasta pH neutro con ácido acético, posteriormente se le evaporó el disolvente y el producto obtenido se diluyó con agua, se extrajo varias veces con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y se le evaporó el disolvente. En esta reacción se logró tener un buen rendimiento 1.78 g (90%).

RMN, ^1H (80 MHz), (CDCl_3) δ 1.05 (s, 6H), 1.50–1.7 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 22.3 (s, 2H), 2.7-2.95 (t d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.3 (s, 6H).

IR, (Película), 3056.340, 2954.499, 1681.244, 1594.709, 1259.500, 1199.399. cm^{-1}

2,(2-BENCILIDEN-5,5-DIMETILCICLOHEXANONA) ETANOL (32)

En un matraz de bola de 50 ml equipado con agitador magnético, atmósfera de nitrógeno y un baño de enfriamiento (-5°C), se adicionaron 0.271 ml (0.00128 moles) de hexametildisilazano en THF, seguidos de 3.3 ml de n-butil litio 0.6 molar. Después de 30 mfn. de agitación, la temperatura de reacción se llevó a -78°C y a esta temperatura se realizó la adición de 0.250 g (0.00116 moles) de 2-benciliden-5,5-dimetilciclohexanona (31) en THF, se dejó en agitación durante 30 mfn., posteriormente se agregaron 5 ml de hexametiltosforamida y 0.1028 g (0.00232 moles) de óxido de etileno. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación 3 hrs, al finalizar este tiempo se adicionaron 20 ml de agua, se extrajo varias veces con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, del residuo solo

se recuperó la benciliden cetona (31).

Utilizando las condiciones anteriores pero con bromoacetato de etilo como electrófilo tampoco se obtuvo el compuesto (68).

3-METILCICLOHEXENONA (27)

En un matraz de 1000 ml provisto de agitador y refrigerante se hizo reaccionar 260 g (2 moles) de acetoacetato de etilo, 30 g (0.33 moles) de paraformaldehído y 10 ml de piperidina, la reacción se calentó hasta temperatura de reflujo durante 2 hrs. Al finalizar este tiempo se adicionó una solución de ácido acético, ácido sulfúrico concentrado y agua, dejándose a reflujo toda la noche.

La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio hasta alcanzar un pH ligeramente básico, se extrajo con éter, se evaporó el disolvente y el producto obtenido se destiló a presión reducida (16 mm de Hg) recogiendo la fracción obtenida entre 75-80°C., obteniendo 70 g (77%) de rendimiento.

RMN, ^1H (200MHz), (CDCl_3), δ 1.91 (s, 3H), 1.93-2.2 (m, 2H), 2.18-2.4 (m, 4H), 5.85 (q, 4H).

IR, (Película), 3028.567, 2939.974, 1665.878, 1629.647, 1430.010, 1379.592, 1250.861, 1192.337, 885.611 cm^{-1} .

2,2-DIMETIL-6-OXO-CICLOHEXIL ACETATO DE ETILO (70)

En un matraz de 100 ml provisto de agitador magnético y atmósfera de

nitrógeno, se preparó el yoduro de metilmagnesio con 0.22063 g (0.00907 moles) de magnesio metálico y 1.28 g (0.00907 moles) de yoduro de metilo en éter a temperatura ambiente. Este reactivo de Grignard se adicionó a una suspensión de yoduro cuproso de alta pureza (99.999%) en éter, se llevó hasta -5°C y se agitó durante 30 min.. Al finalizar este tiempo, se adicionó una solución de 1 g (0.00907 moles) de 3-metilciclohexenona (27) en éter continuando con la agitación a -5°C durante 1.5 hrs.; después se adicionaron 20 ml. de hexametilfosforamida (HMPA) y 1.51 g (0.00907 moles) de α -bromoacetato de etilo en 5 ml., de hexametilfosforamida. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente 15 hrs..

Después de este tiempo, a la reacción se le adicionaron 30 ml., de solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo varias veces con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el 60% de rendimiento, 1.14 g..

RMN, ^1H (200 MHz), (CDCl_3), δ 0.72 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.5-2.0 (m, 4H), 2.15-2.3 (2d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 2.3-2.45 (m, 2H), 2.6-2.77 (2d, 1h, $J=10\text{Hz}$), 2.8-2.9 (2d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 4.05-4.2 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR, (Película), 2962.128, 1735.619, 1712.203, 1461.233, 1323.428, 1175.780 cm^{-1}

EM, m/e 212 ($M+5$), 41 (100).

2-METILIDEN-5,5-DIMETILCICLOHEXIL ACETATO DE ETILO (71)

En un matraz de 2 bocas equipado con agitador magnético, refrigerante y atmósfera inerte, se hizo reaccionar el yoduro de trifenilmetilfosfonio 3.42 g (0.00849 moles) con 5 ml. de n-butil litio 2N en THF a temperatura ambiente durante 4 hrs.. Después de este tiempo, se adicionó una solución de 1.83 g (0.00849 moles) del cetoéster (24) en THF anhidro; al finalizar la adición, la reacción se calentó a reflujo toda la noche. Posteriormente se adicionó éter, se filtró y el filtrado se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo varias veces con éter, se juntaron las fases orgánicas, se secaron

con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniendo un rendimiento de 1.26 g (80%).

RMN, ^1H , (200MHz), (CDCl_3), δ 0.79 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.3-1.45 (m, 2H), 2.0-2.12 (2d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 4.1 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.55 (s, 1H), 4.75 (s, 1H)

IR, (Película) 3075.540, 2930.921, 1737.660, 1156.492, 892.524, 757.335 cm^{-1}

EM, m/e 210 (M^+ 5), 41 (100).

2(2,2-DIMETIL-6-METILIDENCICLOHEXIL) ETANOL (33)

En un matraz de 100 ml provisto de agitador magnético y atmósfera inerte se llevó a cabo la reducción de 0.4g (0.0019 moles) de 2(2-metiliden-5,5-dimetilciclohexil) acetato de etilo (71) en THF, con 0.0722 g (0.0019 moles) de hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente durante 5 hrs.. Al finalizar este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró, se extrajo con éter, se secó se evaporó el disolvente y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniendo 0.305 g (87%) de rendimiento.

RMN, ^1H , (200 MHz), (CDCl_3), δ 1.82 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.40-1.75 (m, 6H), 1.8-2.2 (m, 3H), 3.45-3.75 (m, 2H), 4.6 (s, 1H), 4.8 (s, 1H).

IR, (Película), 3337.142, 3067.142, 2929.955, 1644.786, 1453.964, 1052.621, 889.773 cm^{-1}

EM, m/e 153 (M^+-15), 41 (100)

2,2-DIMETIL-6-METILIDENCICLOHEXANOACETALDEHIDO (23)

En un matraz de 50 ml equipado con agitador magnético y atmósfera inerte se realizó la oxidación de 0.3 g (0.00178 moles) del alcohol 33 con 0.671 g (0.00178 moles) de dicromato de piridinio en cloruro de metileno anhidro, la mezcla de reacción se dejó en agitación, a temperatura ambiente durante 24 hrs. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con éter, se filtró sobre silica gel y se evaporó el disolvente obteniendo 90% de rendimiento 0.2667 g..

RMN, ¹H, (200 MHz), (CDCl₃), δ 0.79 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.0-2.35(m, 2H), 2.4-2.55 (m, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).

IR, (Película), 3072.920, 2927.618, 2717.307, 1726.340, 1457.741, 894.028 cm⁻¹.

2(2',2'-DIMETIL-6'-METILIDENCICLOHEXIL)-1-(3FURIL) ETANONA (1)

En un matraz de 50 ml provisto de agitador magnético y atmósfera de argón se colocó una solución de 0.138 g (0.000903 moles) de 3-bromofurano en THF anhidro a -78°C; posteriormente se adicionaron 0.1157 g (0.001807 moles) de t-butil litio (1.5 ml, 1.33 molar). Después de 40 min. de agitación, se adicionó una solución de 0.15 g (0.0009036 moles) de γ-ciclohomicitral (23) en 3 ml de THF anhidro y 6 ml de HMPA, agitando la mezcla de reacción durante 1.5 hrs a -78°C. Al finalizar este tiempo se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se extrajo con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente.

El producto obtenido anteriormente 0.1 g (0.000427 moles) se hicieron reaccionar

con 0.3215 g (0.000854 moles) de dicromato de piridinio en cloruro de metileno anhidro a temperatura ambiente durante 24 hrs, después de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con éter se filtró con silica gel, se evaporó el disolvente y el compuesto obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniendo 0.085 g de la Palescensona (1), (85%) de rendimiento a partir del γ -ciclohomicitral (23).

RMN, ^1H , (300 MHz), (CDCl_3) δ 0.8 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.3-1.7 (m, 4H), 1.95-2.3 (2m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 6.75 (q, 1H), 7.45 (q, 1H), 8.05 (q, 1H).

IR, (Solución), 3120, 2920, 1675, 1640, 1560, 1510, 1150, 870 cm^{-1} .

EM, m/e 232 (M^+ 5), 95 (100).

CONCLUSIONES

- 1.- Se llevó a cabo la preparación de la (+/-) Palescensona (1) mediante una ruta de síntesis que involucra 4 intermediarios claves.
- 2.- Se realizó la síntesis del 2(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)etanol (33), intermediario que nos permite llevar a cabo la síntesis total de la (+/-) Palescensona y la síntesis formal total de la (+/-) Dihidropalescensina-2 (5).
- 3.- En la ruta de síntesis de la (+/-) Palescensona se logró un rendimiento global del 34.8% partiendo de la 3-metilciclohexenona.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- R.C. Cambie, P.A. Craw, P.R. Bergquist and P. Karuso, *J. of Nat. Prod.*, 50, 948 (1987).
- 2.- G. Cimino, S. De Stefano, A. Guerriero and L. Minale *Tetrahedron Letters*, 16, 1417, 1421, 1425 (1975).
- 3.- G. Guella, A. Guerriero, P. Traldi and F. Pietra, *Ibid*, 24, 3897 (1983).
- 4.- J.E. Thompson, R.P. Walker, S.J. Wratten and D.J. Faulkner, *Tetrahedron*, 38, 1865 (1982).
- 5.- T. Matsumoto and S. Usui, *Chem. Lett.*, 105, (1978).
- 6.- C.H. Eugster, R. Buchecker, C. Tsharner, G. Uhde and G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, 52, 1729 (1969).
- 7.- E. Sherman and E.D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2195 (1950).
- 8.- D. Nasipuri and G. Das, *J. C. S. Perkin I*, 2776 (1979).
- 9.- F. Derguini-Boumechal, R. Lorne and G. Linstrumelle, *Tetrahedron Letters*, 1181 (1977).
- 10.- D. Nasipuri and S.R. Ray Chaudhuri, *J.C.S. Perkin I*, 262 (1975).
- 11.- L. Caglioti and M. Magi, *Chem and Ind.*, 153 (1964).
- 12.- M.J. Kurth and C.J. Soares, *Tetrahedron Letters*, 28, 1031 (1987).
- 13.- T. Kawanobe, K. Kogami, K. Hayashi and M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, 48, 461 (1984).
- 14.- W.F. Gannon and H.O. House, *Org. Syntheses, Coll. vol 5*, 539 (1973).
- 15.- B.H. Chase and J. Walker, *J. Chem. Soc.*, 3518 (1953).
- 16.- A. Eschenmoser, J. Schreiber and S.A. Julia, *Helv. Chim. Acta*, 36, 482 (1953).
- 17.- W.F. Gannon and H.O. House, *Org. Syntheses, Coll. vol 5*, 295 (1973).
- 18.- G.A.R. Kon and J.H. Nutland, *J. Chem. Soc.*, 3101 (1926).
- 19.- G. Stork, P. Rosen and N.L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2965 (1961).
- 20.- G. Stork, P. Rosen, N.L. Goldman, R.V. Combs and J. Tsuji, *Ibid*, 87, 275 (1965).
- 21.- H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall and H.D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 34, 2324 (1969).
- 22.- H.O. House, M. Gall and H.D. Olmstead, *Ibid*, 36, 2361 (1961).
- 23.- H.J. Reich, J.M. Renga and I.L. Reich, *ibid*, 39, 2133 (1974).
- 24.- E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5944 (1974).
- 25.- G. Stork, G.A. Kraus and G.A. Garcia, *J. Org. Chem.*, 39, 3459 (1974).
- 26.- G. Stork and R.L. Danheiser, *Ibid*, 38, 1775 (1973).
- 27.- J.E. Telschow and W. Reush, *Ibid*, 40, 862 (1975).
- 28.- G. Schultz and D.S. Kashdan, *Ibid*, 38, 3814 (1973).
- 29.- J. d'Angelo, *Tetrahedron*, 32, 2979 (1976).
- 30.- C.A. Brown, *J Org. Chem.*, 39, 1324 (1974).

- 31.- H.O. House and V. Kramar, *Ibid*, 28, 2362 (1963).
- 32.- Y. Mazur and F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5220 (1958).
- 33.- R.B. Woodward, A.A. Patchet, D.H.R. Barton, D.A.J. Ives and R.B. Kelly, *Ibid*, 76, 2852 (1954).
- 34.- M. Yoshimoto, N. Ishida and T. Hiraoka, *Tetrahedron Letters*, 39 (1973).
- 35.- J.W. Conforth, R.H. Conforth and Sir R. Robinson. *J. Chem. Soc.*, 689 (1942).
- 36.- N.P. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, London, 1985, pp 71-73.
- 37.- A.T. Blomquist and J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5423 (1955).
- 38.- M. Bonnet, P. Geneste and M. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, 45, 40 (1980).
- 39.- R.L. Shriner and H.R. Todd, *Org. Syntheses, Coll. Vol. 2*, 200 (1943).
- 40.- R.A. Cormier, *Synth. Commun.*, 11, 295 (1981).
- 41.- Bowden, Heilbron, Jones y Weedon, *J. Chem. Soc.*, 39 (1946), Bowden, Heilbron, Jones y Lemin, *J. Chem. Soc.*, 2548 (1953).
- 42.- M.T. Thomas and A.G. Fallis, *Tetrahedron Letters*, 4687 (1973).
- 43.- A.G. Schultz and D.S. Kashdan, *J. Org. Chem.*, 38, 3814 (1973).
- 44.- R.J.K. Taylor, *Synthesis*, 364 (1985).
- 45.- F. Näf and R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta*, 57, 1317 (1974).
- 46.- J.F. Normant and A. Alexakis, *Synthesis*, 841 (1981).
- 47.- R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3533 (1963), R.G. Pearson and G. Songstad, *Ibid*, 89, 1827 (1967)
- 48.- G.H. Posner, M.J. Chapdelaine and C.M. Lentz, *J. Org. Chem.*, 44, 3661 (1979).
- 49.- G.H. Posner and C.M. Lentz, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 934 (1979).
- 50.- G.H. Posner and C.M. Lentz, *Tetrahedron Letters*, 3215 (1977).
- 51.- G.H. Posner, J.J. Sterling, C.E. Whitten, D.J. Brunelle and C.M. Lentz, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 934 (1979).
- 52.- M.F. Semmelhack, A. Yamashita, J.C. Tomesch and K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 5565 (1978).
- 53.- W. Oppolzer, K. Battig and M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta*, 61, 1945 (1978).
- 54.- K.C. Nicolaou, W.E. Barnette and P. Ma, *J. Org. Chem.*, 45, 1463 (1980).
- 55.- Y. Ito, M. Nakatsuka and T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 7609 (1982).
- 56.- G. Stork, *Pure Appl. Chem.*, 17, 383 (1968).
- 57.- R.K. Boeckman, *J. Org. Chem.*, 38, 4450 (1973).
- 58.- G. Stork, G.L. Nelson, F. Rouessac and O. Gringore, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3091 (1971)
- 59.- M.R. Binns and R.K. Haynes, *J. Org. Chem.*, 46, 3790 (1981).

- 60.- B.E. Maryanoff and A.B. Reitz, *Chem. Rev.*, 89, 863 (1989).
61.- A. Maercker, *Org. React.*, 14, 270, (1965).
62.- H.C. Brown and B.C. Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5377 (1958).
63.- J. Malek and M. Cerny, *Synthesis*, 217 (1972).
64.- E. Winterfeldt, *Synthesis*, 617 (1975), S.E. de Laszlo and P.G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 199 (1985), M. Cushman and W.C. Wong, *Tetrahedron Letters*, 27, 2103 (1986), P. Garner and J.M. Park, *J. Org. Chem.*, 52, 2361 (1987).
65.- E.J. Corey and G Schmidt, *Tetrahedron Letters*, 399, (1979).
66.- Y. Kojima, S Wakita and N. Kato, *Ibid*, 4577 (1979).