

25
2eje



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

LA REACCION GRIGNARD DE
4-ACETIL-1-TRIMETILSILILOXI-CICLOHEXENO
CON
2-(3-BROMO PROPIL)-2-METIL-1,3 DIOXOLANO



EXAMENES ESPECIALIZADOS
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

ALEJANDRA AURELIA LOPEZ CALOCA



MEXICO D. F.

JUNIO 1992

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

I.- INTRODUCCION

III.- DISCUSION Y RESULTADOS

IV.- PARTE EXPERIMENTAL

V.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

VI.- ESPECTROS

VII.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Los éteres de siliol-enol han sido ampliamente usados como protectores del grupo carbonilo hacia reacciones nucleofílicas. En este trabajo se estudió la reactividad del mono éter de siliol-enol de 4-acetil-ciclohexanona frente a un reactivo de Grignard.

La presencia de un grupo cetónico libre y otro protegido en el 1-trimetilsililoxi-4-acetil ciclohexeno hace prever que puede usarse como intermediario sintético importante, puesto que pueden hacerse reacciones sucesivas sobre los grupos carbonilo. Se vio la posibilidad de llevar a cabo dos reacciones con reactivos de Grignard diferentes para obtener γ -bisaboleno sesquiterpeno que según demostraron Overton¹ y Anastasis² es intermediario biosintético de numerosos sesquiterpenos naturales.

Se preparó en primer lugar el 1-trimetilsililoxi-4-acetil ciclohexeno mediante una reacción de Diels-Alder de metil vinil cetona (dienófilo) con el éter de enol de la misma cetona (dieno).

Se estudiaron dos posibles rutas para la síntesis de γ -bisaboleno: la primera por reacción de Grignard con el bromuro de 4-metil-3-pentenil magnesio y la segunda con el magnesiano de 2-(3-bromo propil)-2- metil-1,3 dioxolano.

Después de preparar las materias primas y con base en la mayor facilidad de obtención de 2-(3-bromo propil)-2-metil-1,3 dioxolano se seleccionó la segunda alternativa. Se preparó el reactivo de Grignard correspondiente y se hizo reaccionar con el éter de siliol-enol mencionado en diferentes condiciones experimentales.

Los resultados demostraron que este reactivo reacciona como base y provoca la condensación de tipo aldólico del éter de sili-enol. Se obtuvo el producto esperado en pequeñas cantidades.

Se describe los diferentes experimentos que se efectuaron para la optimización de los métodos sintéticos así como la espectroscopia de los productos que se identificaron en el transcurso de las reacciones.

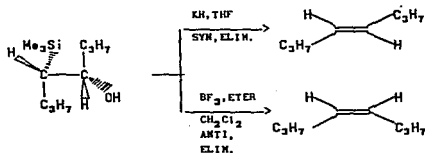
Se discuten los resultados con base en la reactividad anormal del reactivo de Grignard y la inestabilidad del éter de sili-enol.

ANTECEDENTES

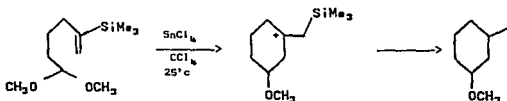
GENERALIDADES DE LOS ETERES DE SILIL-ENOL

Los grupos trialquil sililo $(CH_3)_3Si-$ se emplean ampliamente en síntesis orgánica y tienen tres papeles principales³:

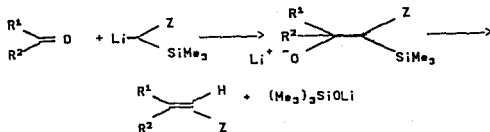
- a) Son grupos protectores e intermediarios reactivos.
- b) Pueden capturar oxígeno, eliminarse y formar alquenos (reacción de Peterson)



c) Se utilizan para estabilización de carbocationes beta a partir de un alil-silano produciendo la ciclización

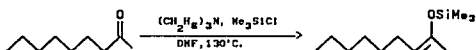


Y también para estabilizar alfa-carbaniones por deprotonación de tetrametilsilano usando n-butililitio para dar α -litio metil trimetilsilano, carbanión que se utiliza para la síntesis de alquenos heterosustituídos

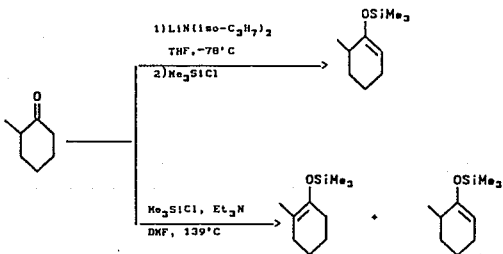


Las formas de preparar los éteres de enol son sencillas y variadas y fueron revisadas por Brownbridge ⁴:

En general, se obtienen por acción de una base sobre el compuesto carbonílico para formar el enolato, que se hace reaccionar posteriormente con cloruro de trimetilsilano



La deprotonación con diisopropilamido de litio como base y posterior reacción con cloruro de trimetilsilano da principalmente el éter de sili-enol menos sustituido. El éter de enol termodinámico se obtiene de la equilibración de la mezcla obtenida con trietilamina y cloruro de trimetilsilano o con yoduro de trimetilsilano con hexametildisilazano



También se han usado gran variedad de agentes silanzantes selectivos del tipo $(H_3C)_2Si X$; donde X influye y se favorece ya

sea el producto cinético o el termodinámico, como se muestra en la Figura 1

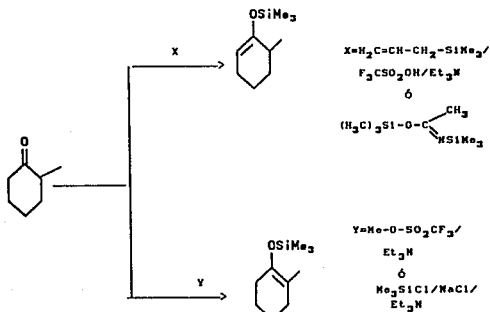
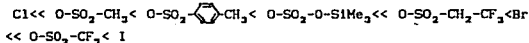
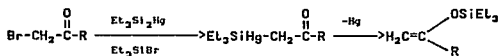


Figura 1

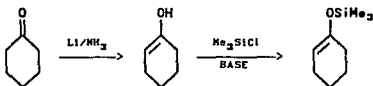
Se ha comparado la reactividad de agentes silanzantes $(H_3C)_3SiX$ con ciclopentanona y diisopropil cetona usando trietilamina en 1,2 dicloroetano a temperaturas entre 20 y 70°C y se tiene el siguiente orden de reactividad según sea X:



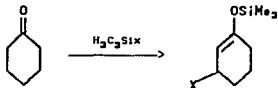
Otro método de preparación de éteres de enol es la siliación reductiva de α -halo-cetonas, con bis-(trietilsilil)-mercurio este método produce rendimientos del 50-96%



La litiación reductiva de una cetona para dar el enolato correspondiente el cual es silanizado es un tercer método de obtener éteres de silil-enol

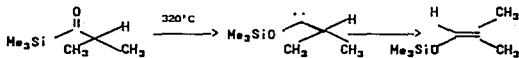


Si la reacción no se hiciera de esta manera habria una adición 1,4 del nucleófilo silanizado $(\text{HC}_2)_2\text{SiX}$ a través del sistema conjugado

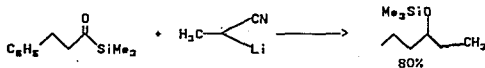


X=Cl, Br

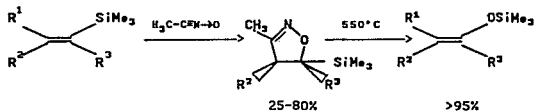
Tambien pueden pirólizarse acil silanos para dar éteres de silil-enol a través de α -sililoxycarbenos



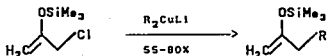
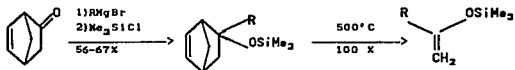
Otro método útil es partir de un acilsilano y un carbanión que tenga un grupo α saliente



La conversión de vinilsilanos a éteres de enol tiene la ventaja de que sucede con retención de la configuración

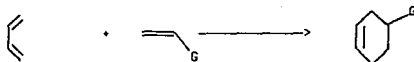


Por último, a partir de reactivos organomagnesianos o de compuestos organocúpricos, también se obtienen éteres de enol, por ejemplo



GENERALIDADES DE LAS REACCIONES DE DIELS-ALDER.

La reacción de Diels-Alder es de las más usadas en Química Orgánica. Consiste en la cicloadición de un dieno conjugado (un sistema de 4 electrones π) con un compuesto insaturado (un sistema con 2 electrones π) llamado dienófilo, obteniéndose un producto que contiene un anillo de seis miembros que presenta una insaturación que frecuentemente se denomina aducto.



La velocidad de la reacción se incrementa por sustituyentes electrodonadores en el dieno y sustituyentes electroattractores en el dienófilo.

Estas reacciones tienen lugar fácilmente con solo mezclar los componentes a temperatura ambiente o con ligero calentamiento en un disolvente adecuado. En algunos casos son aceleradas por ácidos de Lewis como catalizadores.

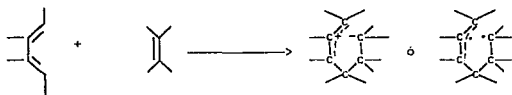
En la reacción de Diels-Alder se forman dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π del dieno y del dienófilo. En general como la formación del enlace σ es más fuerte que la del π , se favorece energéticamente la formación del aducto.

Para explicar la reacción de Diels-Alder se proponen dos mecanismos.

El primero y el más aceptable explica los productos de la reacción de Diels-Alder como los de una reacción concertada⁵. Se propone que el inicio de la reacción se presenta cuando el dieno transfiere y acepta electrones al dienófilo por medio de una

reacción de carácter concertado en donde se produce un rearrreglo en los orbitales moleculares para estabilizar los nuevos enlaces σ formados a costa del doble enlace en los carbonos 2 y 3 que presentan el dieno; siendo así, el producto un anillo de seis miembros (Woodward y Hoffmann, 1970).

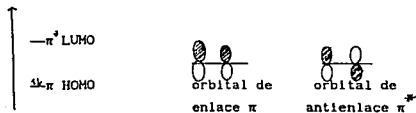
La segunda posibilidad para explicar los productos propone que la reacción tendría lugar en dos pasos⁶; en el primero tendría lugar la formación de un enlace sencillo entre los reactivos; la adición se completaría en un segundo paso por la formación de otro enlace. El intermediario podría ser un par-iónico (zwitterionic) o tener carácter de diradical



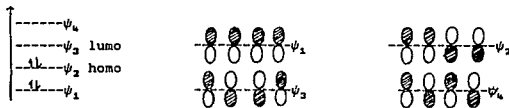
Para predecir la regioselectividad y el curso estereoquímico de la reacción de Diels-Alder se usan las reglas de Woodward y Hoffman basadas en la Teoría de los orbitales moleculares, donde la interacción de los orbitales de los reactivos es la que va a determinar si la reacción se lleva a cabo o no.

En la reacción de Diels-Alder interactúan los orbitales de un sistema diénico con los orbitales de un sistema monoénico. Los orbitales involucrados en un proceso de cicloadición son el HOMO (orbital ocupado de mayor energía) y el LUMO (orbital desocupado de menor energía). La interacción del HOMO del dieno con el LUMO del monoeno es la que genera los productos pero el HOMO debe de tener la simetría adecuada para reaccionar con el LUMO⁵.

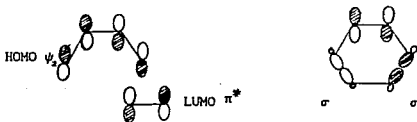
En un sistema monoénico se presentan dos orbitales moleculares debido a que son dos electrones los que están en un sistema π como se ve a continuación



Por parte del sistema diénico hay cuatro electrones π por lo que el sistema π presenta cuatro orbitales moleculares

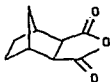


La cicloadición se realiza en el momento en que los orbitales se translanan y se forman los nuevos enlaces σ .

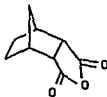


La alta estereoselectividad de la reacción de Diels-Alder es consecuencia del mecanismo concertado en la reacción. La reacción con dienos cíclicos presenta dos posibles orientaciones: la adición *exo* en la que hay una menor interacción estérica de los grupos activantes o de los grupos insaturados es mayor, y la *endo* que se favorece en dienófilos con enlaces π adicionales ya que hay una interacción de orbitales secundarios que favorecen el estado de transición *endo*, las interacciones secundarias entre el HOMO y el LUMO son las que estabilizan este estado de transición.

Una explicación alternativa a la adición *endo* es el resultado de un traslape geométrico más eficiente en la adición *endo* que en la adición *exo* como en la dimerización del ciclopentadieno



EXO



ENDO

DIENÓFILOS

Los dienófilos pueden dividirse en dos grupos: dienófilos etilénicos y dienófilos acetilénicos. En los dienófilos etilénicos el doble enlace puede ser conjugado con uno o más grupos insaturados, otorgando esta conjugación una mayor reactividad al dienófilo.

Los compuestos etilénicos que pueden participar en la reacción de Diels-Alder presentan las estructuras⁶

$R-CH=CH-Y$ y $Y-CH=CCH-Y$ donde:

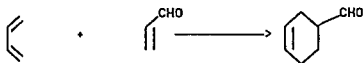
$R=-H, -CH_3, -C_2H_5$ y $Y=-CHO, -CO_2H, -CO_2R, -COCl, -CN, -NO_2, -SO_2R, -CH_2Cl, -CH_2OH, -CH_2NH_2$, etc.

Los compuestos acetilénicos presentan las estructuras $R-C\equiv C-Y$ y $Y-C\equiv C-Y$ donde

$R=-H, -CH_3, -C_2H_5$ y $Y=-CHO, -CO_2H, -CO_2R, -CN, -H$.

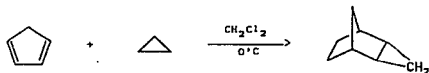
En general sustituyentes electroatrayentes en un enlace doble o triple hacen al dienófilo más reactivo, debido a la disminución de energía de los orbitales moleculares³.

Los compuestos α - β insaturados son dienófilos muy reactivos y muy usados. Un ejemplo típico es la reacción del butadieno con acroleína en solución de benceno a 0°C



Otro grupo importante de dienófilos es el de los carbonilos α - β insaturados como las quinonas. La p-Benzoquinona por ejemplo reacciona con butadieno a temperatura ambiente dando el mono-aducto, tetrahidronaftaquinona.

Existe gran número de reacciones de Diels-Alder intramoleculares con alquenos cíclicos y alquinos que actúan como dienófilos. Por ejemplo, el ciclopropeno reacciona rápidamente y estereoespecíficamente con ciclopentadieno a 0°C para dar el aducto endo en 96% de rendimiento



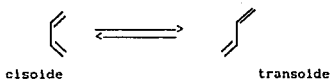
DIENOS

Los dienos capaces de participar en la reacción de cicloadición pueden presentar diferentes características estructurales clasificándose de la siguiente forma⁶:

1. Dienos acíclicos: butadieno, alquilbutadienos, arilbutadienos.
2. Compuestos alicíclicos:
 - Dienos completamente alicíclicos: ciclopentadieno, ciclohexadieno cicloheptadieno.
 - Compuestos alicíclicos-acíclicos: 1-vinil-ciclohexeno, 1-vinil-

- 3,4- dihidronaftalenos, 1-etinil-6-metoxi-3,4- dihidronaftaleno.
- Compuestos bicíclicos: biciclohexenilo.
 - 3.-Compuestos aromáticos:
 - Compuestos completamente aromáticos: antraceno, 9-bromo-antraceno.
 - Compuestos aromáticos-alicíclicos: 1-vinil-naftaleno.
 - 4.-Compuestos heterocíclicos: furano, 2-metil-furano, 1,3-difenil- 5-6-dimetil-isobenzofurano.

El dieno deberá ser capaz de adoptar la conformación cisoides antes de tomar parte en reacciones de Diels-Alders con dienófilos



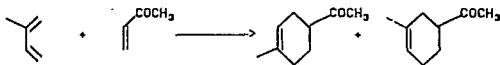
Los sustituyentes en el butadieno tienen gran influencia en la velocidad de cicloadición a través de su naturaleza electrónica y su efecto estérico en el equilibrio conformacional.

Los sustituyentes alquilo o arilo en la posición 1 del dieno reducen su reactividad por que la conformación cisoides se encuentra impedida a través de la interacción con un átomo de hidrógeno del C-4



CATALIZADORES

La reacción de Diels-Alder puede ser catalizada por ácidos. Se ha encontrado que algunas condensaciones de Diels-Alder son aceleradas marcadamente por cloruro de aluminio y otros ácidos de Lewis tales como el trifluoruro de boro y el cloruro de estaño IV incrementando su selectividad³, por ejemplo la adición de metil vinil cetona a isopreno forma dos isómeros estructurales de los cuales predomina uno



sin catalizador, tolueno 120°C

71%

29%

SnCl₄ 5H₂O, benceno 25°C

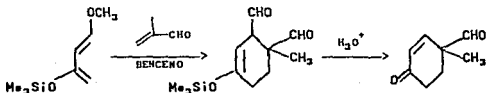
93%

7%

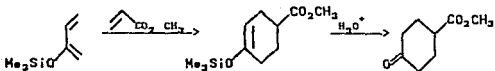
REACTIVIDAD DEL 2-TRIMETILSILIOXI-BUTADIENO COMO DIENO.

Los grupos donadores de electrones como pueden ser los éteres de trimetil silicio aumentan la reactividad de los dienos. Según Stork⁶ estos éteres de enol dentro de un sistema diénico presentan una gran versatilidad debido a que el grupo éter de sililo es fácilmente hidrolizable aun en medio acuoso, y puede obtenerse un grupo cetónico de este, independientemente de que otorga una mayor actividad al sistema diénico.

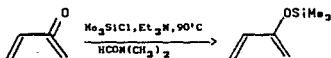
Uno de los dienos más ampliamente usados en las últimas décadas es el 1-metoxi-3-trimetilsililoxibutadieno (dieno Danishefsky); ha sido empleado en diferentes síntesis de productos naturales. Por ejemplo, la reacción con 2-metil propenal da 4-formil-4-metilciclohexenona después de la hidrólisis ácida, el producto se ha usado como intermediario de síntesis.



Los derivados de 2-alcoxi y 2-trimetilsililoxi-butadieno reaccionan fácilmente con dienófilos para formar aductos como éteres de enol, los cuales se hidrolizan a derivados de ciclohexanona⁷

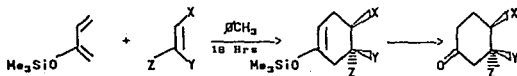


Jung⁹ menciona la reacción de 2-trimetilsiloxi-1-butadieno con metil-vinil-cetona, reportando un rendimiento de 60 por ciento



Jung¹⁰ estudió el 2-trimetilsiloxi-1-3-butadieno y debido a sus propiedades como dieno en la reacción de Diels-Alder lo hizo reaccionar con diferentes dienófilos como se indica en la tabla 1.

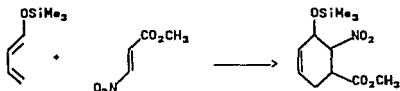
TABLA 1



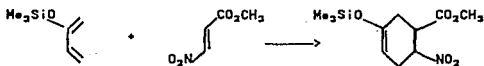
Compuesto	X	Y	Z	Rendimiento %
a	COCH ₃	H	H	60
b	CO ₂ Me	H	H	35
c	CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	71
d	CO ₂ Et	H	CO ₂ Et	77
e	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	39

Este tipo de dienos activados presentan una gran regioselectividad en reacciones de Diels-Alders con dienófilos asimétricos. En los trabajos de Petrziška¹¹, por ejemplo, la

reacción de 1-trimetilsililoxi-butadieno con dienófilos asimétricos produce el aducto orto



Lo mismo sucede con otros dienos como el 2-trimetilsililoxi-butadieno que muestra marcada regioselectividad por el aducto para como lo muestran los trabajos de Petržílka¹¹



REACCION DE GRIGNARD

El reactivo de Grignard es uno de los reactivos más útiles y versátiles para el químico orgánico.

El reactivo de Grignard se caracteriza por la unión carbono a un metal altamente polar. Aunque el grupo orgánico no es un carbanión total, el carbono posee carga negativa, por lo que es considerable el carácter carbaniónico, lo que puede servir de fuente de transferencia de carbono con sus electrones.



La misma reactividad que hace ser tan útil al reactivo de Grignard limita estrictamente las posibilidades de su empleo. Todo compuesto que tiene hidrógeno unido a un elemento oxígeno nitrógeno, azufre e incluso, carbono con enlace triple, es suficientemente ácido como para descomponer al reactivo de Grignard, que también reacciona velozmente con oxígeno y dióxido de carbono y con casi todos los compuestos orgánicos con enlaces múltiples carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno.

No puede prepararse un reactivo de Grignard con un compuesto que además de halógeno, contenga grupos carboxilo (-COOH), hidroxilo (-OH), amino(-NH₂) y (-SO₂H) que contienen hidrógeno unido a oxígeno o nitrógeno, puesto que son tan ácidos que descompondrían un reactivo de Grignard.

Los reactivos de Grignard se preparan normalmente por adición del haluro a una suspensión agitada de virutas de magnesio usando aparatos, reactivos secos y un disolvente básico como éter o tetrahidrofurano. Aunque el éter dietílico es el disolvente preferido, hay reactivos de Grignard que no se pueden preparar en éter dietílico y pueden prepararse fácilmente en

tetrahidrofurano que es más básico, como son los reactivos de Grignard de vinilo y vinilos sustituidos.

Se ha encontrado que los reactivos de Grignard¹² en disoluciones diluidas están constituidas principalmente por MgX , monómero solvatado, junto con cantidades muy pequeñas de otras especies iónicas. A concentraciones más elevadas son cada vez más abundantes dimeros y especies más asociadas probablemente a través del halógeno. (Fig. 2)

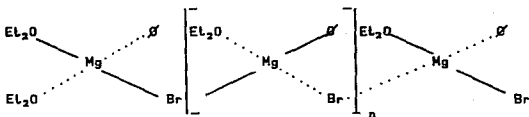


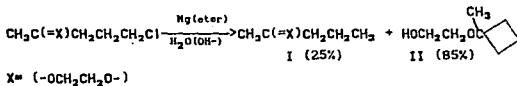
Figura 2

Los reactivos de Grignard son monómeros en tetrahidrofurano en un gran intervalo de concentraciones. Esta diferencia respecto al éter se debe a que el THF, más fuertemente básico, es capaz de desplazar al halógeno de las posiciones de coordinación del metal, mejor que la base más débil: Et₂O, con la que el halógeno puede competir con cierto éxito.

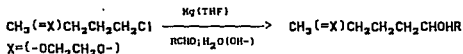
La utilización de reactivos de Grignard de compuestos halogenados con grupos aldehído y cetonas protegidas, ofrece interesantes perspectivas en síntesis.

La formación de organomagnesianos de cetales se ve influida por el disolvente ocasionando productos anormales según Feugeaus¹³.

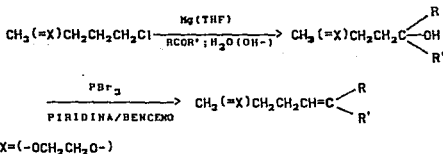
El reactivo de Grignard de cetales del tipo del 2-(3-cloropropil)-2-metil-1,3-dioxolano en éter y en THF al hidrolizarse da productos diferentes; en el primer caso se obtiene el producto esperado en un 25 por ciento siendo el metil-1-ciclobutanol el producto mayoritario. Cuando la reacción se hizo en THF, el producto de hidrólisis fue el metil-2-propil-2-(1,3-dioxolano) con un rendimiento de 80 por ciento.



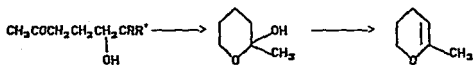
Estos organomagnesianos reaccionan con derivados carbonílicos para dar el alcohol secundario correspondiente



Resulta interesante la acción sobre cetonas alifáticas cíclicas pues permite la síntesis de una cetona-alcohol de 5 átomos de carbono más, una vez deshidratado y decetalizado el producto puede ser condensado nuevamente sobre el mismo organomagnesiano permitiendo así edificar estructuras terpénicas:



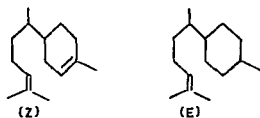
Cuando se lleva a cabo la reacción con organomagnesianos que pueden conducir del alcohol-cetona a un dihidropirano, por una hidrólisis ácida o durante la destilación, deben descomponerse los organomagnesianos con NH_4Cl -congelado y destilar con un buen vacío. La transformación a partir del dioxolano halogenado a la cetona da rendimientos de 50 por ciento.



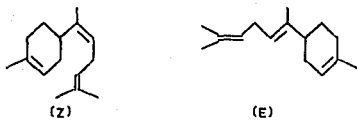
Se encontró que los rendimientos son buenos si las condiciones de condensación se efectúan por debajo de 60°C . A temperaturas superiores disminuye el rendimiento, ya que la reacción compete por la apertura del cetol.

BISABOLENO

El bisaboleno es un sesquiterpeno, que existe en las tres formas isoméricas que se representan a continuación:



γ -bisaboleno

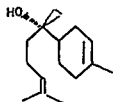


α -bisaboleno



β -bisaboleno

El α -bisaboleno es un constituyente del aceite de *Populus balsamifera*; por otro lado el β -bisabolol es un constituyente de las hojas del algodón y tiene dos formas isoméricas:

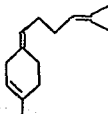


α -bisabolol

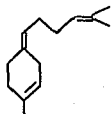


β -bisabolol

El γ -bisaboleno fue aislado por primera vez del aceite de mirra por Tuscholka en 1897; y después se encontró en diferentes aceites esenciales. También se ha determinado en el alga roja del género *Laurencia*, por Lawrence E. Wolinsky¹⁴. En esta especie solo se encuentra el isómero (E)- γ -bisaboleno. Tanto el aceite de mirra y aceite de lima contienen el isómero (Z)- γ bisaboleno



(Z)



(E)

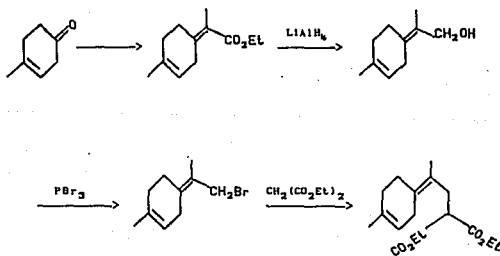
El γ -bisaboleno así como sus derivados catiónicos son intermediarios importantes en la biosíntesis de una gran variedad de sesquiterpenos naturales, según estudios de Panayiotis Anastasis², en experimentos con cultivos de *Andrographis panicula*.

SINTESIS

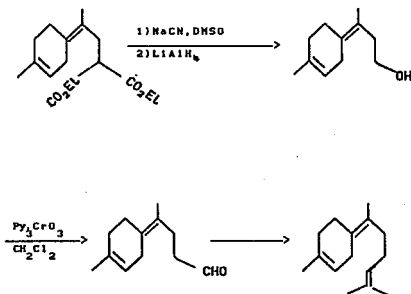
Existen seis síntesis distintas para el γ -bisaboleno.

Vig O.P.⁵ reportó una síntesis que comprende ocho pasos.

La reacción del 4-metilciclohex-3-enona mediante una reacción de Wittig con etil α -diethylfosfonopropionato dió 4-metil-(1-carboxi-etilidén)-3-ciclohexeno. El éster insaturado se redujo con LiAlH_4 al alcohol correspondiente el cual en presencia de PBr_3 dió 4-metil-1-(1-bromometil-etilidén)-ciclohexeno, que al tratarse con malonato de dietilo en presencia de tertbutoxido de potasio produjo 2-carboxietil-4-(4-metil-3-hex-3-enilidén) pentanoato de etilo:

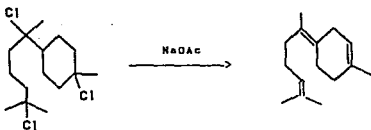
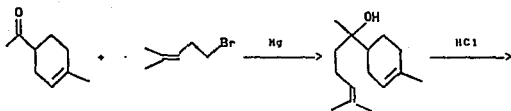
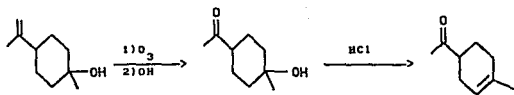


La descarboxilación del compuesto anterior, seguida de la reducción con LiAlH_4 , dió 4-(3-hidroxi-1-metil propiliden) ciclohexeno que por oxidación con trióxido de cromo-piridina en cloruro de metileno dió el aldehído correspondiente, el cual con una reacción de Wittig con isopropiliden-trifenilfosforano produjo γ -bisaboleno con rendimiento global de 67 por ciento.

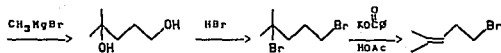
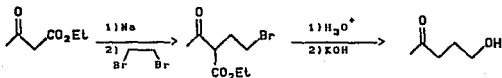


Una segunda síntesis de γ -bisaboleno fue descrita por Ruzicka¹⁶, quien a partir de una ozonólisis-dihidratación de β -terpinol obtuvo 4-acetilciclohexeno. Este producto fue tratado con 1-bromo 4-metil 3-penteno que posteriormente se trató con HCL. El producto trihalogenado se trató con ácido acético para

dar el γ -bisaboleno:

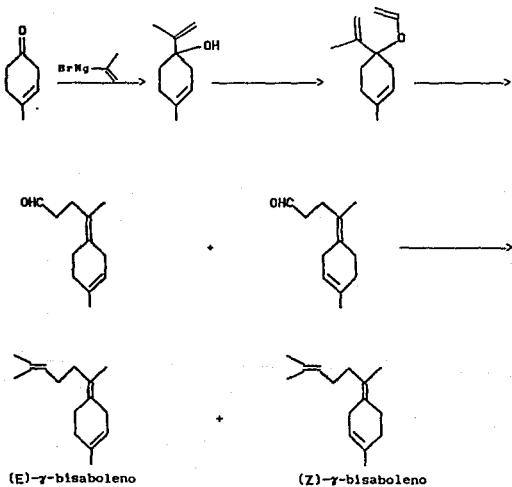


El 1-bromo 4-metil-3-penteno intermedio sintético en esta ruta, se obtuvo a través de la siguiente secuencia de reacción.

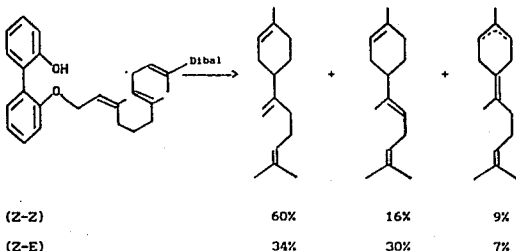


Faulkner y Wolinsky¹⁷, propusieron una síntesis a partir de 4-metil-3-ciclohexenona, la cual se preparó de p-cresol por el método de Braude y Webb. Esta cetona se trató con bromuro de isopropenilmagnesio para obtener el alcohol que se transformó a su correspondiente éter vinílico usando acetato de mercurio en la reacción de transesterificación.

La pirolisis del alil vinil éter II dió como resultado el aldehído (E) y (Z) vía reacción de Claisen. Por último, se llevó a cabo una reacción de Wittig con la sal de isopropiltrifenilfosfonio para obtener el (E) y (Z) γ -bisaboleno.



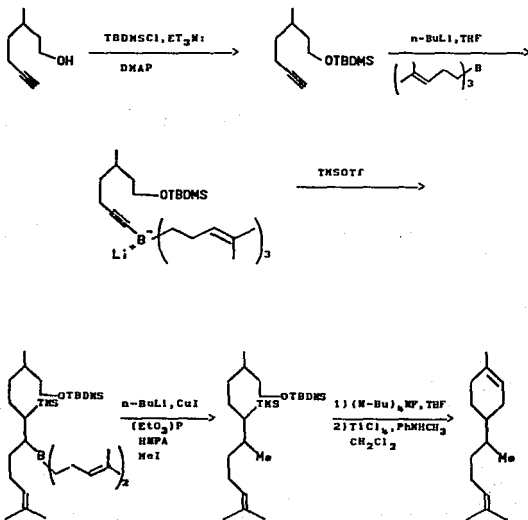
Sakane y Fujiwara¹⁹ propusieron una síntesis a partir de los isómeros (Z,Z) y (Z,E) del éter monofarnesílico de α - α dihidroxibifenilo. Ambos se trataron con Dibal y se obtuvo una mezcla de β -bisaboleno, α -bisaboleno, γ -bisaboleno



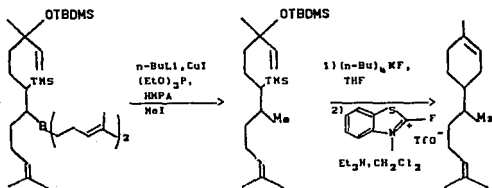
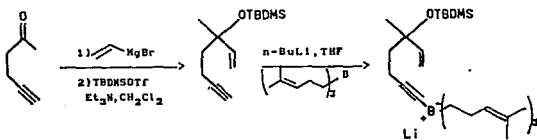
Corey¹⁹ propuso la síntesis estereoselectiva de (E)- γ -bisaboleno de un precursor acetilénico acíclico con rendimiento de 91 por ciento. El acetileno fue deprotonado con n-butililitio y tratando con tris(4-metil-3-pentenil)borano para dar el alquiltrialquilborano. La adición de sulfonato de trimetilsilil trifluorometano se convirtió al sililato de vinilborano. Este se trató sucesivamente con n-butililitio, yoduro de cobre, trietilfosfito, hexametil fosforamida y yoduro de metilo produciendo un silil trieno.

La desililación con TBAF-THF dió el alcohol correspondiente el cual fue tratado en solución de cloruro de metileno con un

complejo de titanio lo que resultó la ciclización para producir el E- γ -bisaboleno

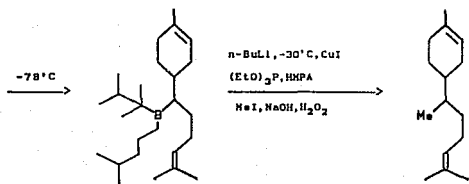
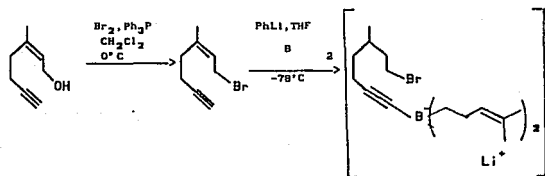


Una ruta alternativa para obtener (E)- γ -bisaboleno¹⁹ utiliza como materia prima la 5-hexin-2-ona y a través de reacciones con boranos se obtuvo un rendimiento del 85 por ciento



Por último Corey²⁰ propone la síntesis estereoselectiva de (Z)- γ -bisaboleno con 71 por ciento de rendimiento a partir de 3-metil hept-2-en-6-in-1-ol que se transformó en el correspondiente bromuro por reacción con el bromuro de trifenilfosfina en cloruro de metileno. Se efectuó la deprotonación con fenillitio y se trató con bis

(4-metil-3-pentenil) texilborano para dar el correspondiente alquinilborato. El vinilborano cíclico metilado por último, se trató con peróxido de hidrógeno para destruir el organoborano y aislar el (Z)- γ -bisaboleno:

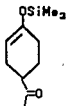


(Z) y (E)

DISCUSION Y RESULTADOS

En los últimos años los éteres de trimetil-silil-enol han sido ampliamente usados como grupos protectores del grupo carbonilo en diferentes reacciones; sin embargo, han sido poco estudiados como protectores en reacciones de Grignard.

El objetivo de este trabajo fue el estudio de la reacción de 1-trimetilsililoxi-4-acetil-ciclohexeno **1** con un reactivo de Grignard que daría lugar al γ -bisaboleno; sesquiterpeno de interés en la industria del perfume y como intermediario en biosíntesis de una gran variedad de sesquiterpenoides naturales¹.



Compuesto **1**

El compuesto **1**, al tener un grupo cetónico libre y otro protegido como éter de enol, podría emplearse para obtener diferentes compuestos mediante reacciones nucleofílicas sucesivas sobre los grupos carbonilos. Se analizó la posibilidad de usar el compuesto **1** como intermediario en la síntesis de γ -bisaboleno.

En un estudio retrosintético se propusieron inicialmente dos rutas posibles para la síntesis de γ -bisaboleno a través de reacciones de Grignard.

En la primera ruta el compuesto I se haría reaccionar, en una primera etapa, con el reactivo de Grignard del 5-bromo-2-metil-2-penteno II; el intermediario III se haría reaccionar con el yoduro de metil magnesio para lograr posteriormente el γ -bisaboleno IV (fig 3)

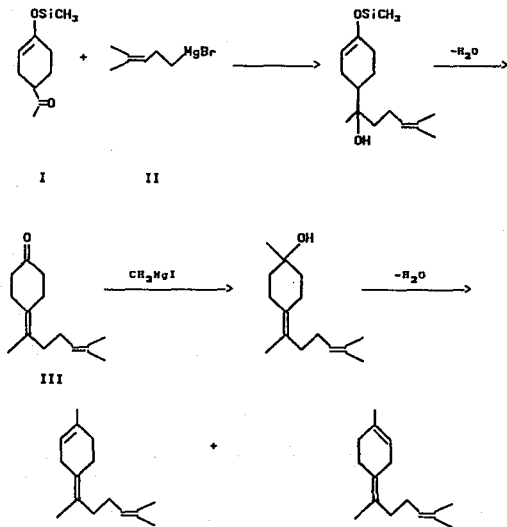
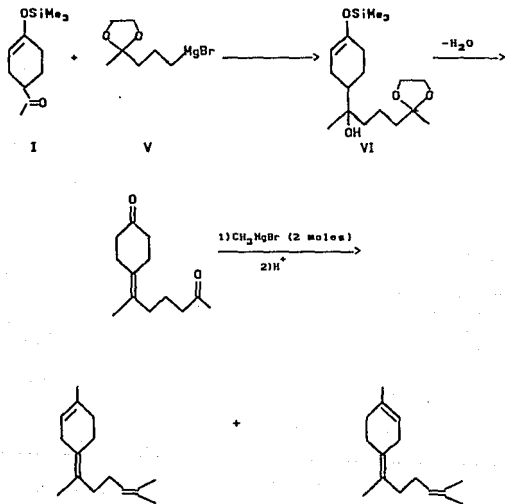


FIGURA 3

La otra síntesis propuesta partiría de igual manera del compuesto I haciéndolo reaccionar primero con el reactivo de Grignard del 2-(3-bromo-propil)-2-metil-1,3 dioxolano V. Después de la desprotección de los grupos carbonilo se haría otra reacción con el bromuro de metil magnesio para obtener el γ -bisaboleno IV (fig 4)

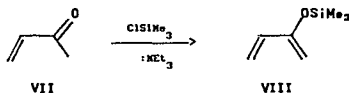


IV .(E), (Z)- γ - bisaboleno

FIGURA 4

Con base en las rutas propuestas se procedió a preparar las materias primas requeridas.

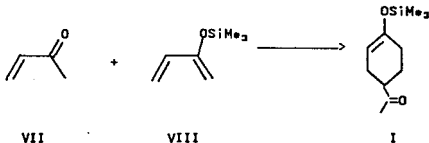
Para obtener el compuesto I se partió de 2-trimetilsililoxi-butadieno VIII el cual se preparó con el método de Jung⁹ a partir de metil vinyl cetona y cloruro de trimetil silicio, usando trietil amina como base. La tautomería ceto-enólica que presentan las cetonas puede ser desplazada hacia la forma enólica en presencia de la base; esta forma enólica fue atrapada como éter sililado por el cloruro de trimetilsilicio como se muestra



El compuesto VIII con un punto de ebullición de 60°C/95mmHg y un 30% de rendimiento se caracterizó con base en sus datos espectroscópicos: en el espectro de I.R presentó bandas de absorción en 3110, 3015, 1640, 1600 cm^{-1} que corresponden a C-H insaturado y C=C respectivamente, además de la banda en 1380 cm^{-1} de metilo y las bandas de 1250,870 cm^{-1} que corresponden al sistema C-O-Si.

Su espectro de RMN muestra un singulete en 0.26 ppm que integra para 9H que corresponde al grupo trimetilsililo; un singulete en 4.26 ppm correspondiente a 2H vinílicos geminales que se asignaron a los hidrógenos del doble enlace que sostiene el éter de enol; doblete de multiplete en 5.1 ppm correspondiente a 1H vinílico con un doble enlace conjugado en posición trans; doblete de dobletes en 5.4 ppm correspondiente a 1H vinílico con un doble enlace conjugado en posición cis; doblete de dobletes en 6.1 ppm correspondiente a 1H vinílico con una doble ligadura sustituida en posición gem. (Espectros 1 y 1a).

Jung⁹ reportó la reacción de Diels-Alders entre metil vinyl cetona VII y 2-trimetilsililoxi-butadieno VIII en tolueno como disolvente a reflujo por 18 hrs; sin embargo si se hace dicha reacción en ampollita cerrada a 90°C durante 80 hrs como lo describió Nava²¹ da mejores resultados.

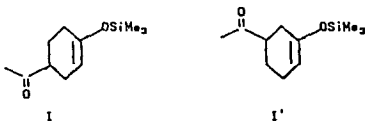


En este trabajo se siguió el procedimiento de Nava²¹. El dieno VIII y metil vinyl cetona VII se hicieron reaccionar en una ampollita cerrada ya que el dieno que se utilizó era sensible a la humedad; además se añadieron trazas de 2,6 diterbutil-p-cresol con el propósito de disminuir la reacción de polimerización que sufre la metil vinyl cetona. El producto 1-trimetilsililoxi-4-acetil ciclohexeno I se destiló a 123°C/3mmHg con un rendimiento del 60 por ciento.

El compuesto I se caracterizó por sus datos espectroscópicos. En I.R se obtuvieron bandas en 1715 cm^{-1} que corresponden a la vibración de carbonilo; además en 3059, 1684 cm^{-1} bandas correspondiente a carbono doble enlace carbono y en 1106, 840 cm^{-1} las que se asignaron a silicio -oxígeno-carbono.

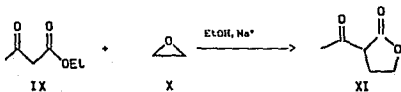
En la RMN se encontró un singulete en 0.16 ppm que integra para 9H pertenecientes al grupo trimetil-sililo; en 1.3-2.4 ppm un multiplete y en 2.2 ppm un singulete ambas señales integran para 10H; en 4.7 ppm un triplete que integra para 1H vinílico. (Espectros 2, 2a).

Aunque existen dos posibles productos (I y I') en la reacción de Diels-Alder los estudios de Jung⁹ y Nava²¹ demostraron que esta reacción es regioespecífica, obteniéndose exclusivamente el compuesto de adición para



La reacción de Grignard podría llevarse a cabo con dos compuestos diferentes: 5-bromo 2-metil-2-penteno o con 2-(3-bromopropil) 2-metil-1,3 dioxolano, los cuales se pueden sintetizar a partir de acetil-butirolactona.

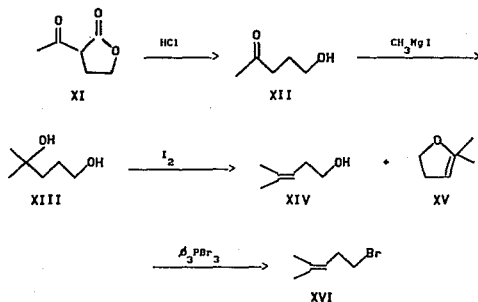
Aunque la acetil-butirolactona XI es comercial, esta se obtuvo haciendo reaccionar acetoacetato de etilo IX, óxido de etileno X en presencia de etóxido de sodio según el método de Willmann²². Para obtener buenos rendimientos en esta reacción se requiere que no haya humedad y tener buena agitación.



Como el acetoacetato de etilo tiene hidrógenos ácidos, en presencia de una base, estos pueden formar un anión, el cual ataca al óxido de etileno; que forma el enolato sódico de la ceto-lactona que posteriormente se trató en medio ácido para dar la acetil-butirolactona. Se obtuvo dicho producto como se esperaba con un punto de ebullición de 122°C/11mmHg y 44 por ciento de rendimiento.

El compuesto XI se caracterizó mediante sus datos espectroscópicos; en el I.R hay bandas en 1760 y 1150 cm^{-1} características de éster y en 1715 cm^{-1} de carbonilo de cetona. En RMN se tiene en 2.3 ppm un singlete correspondiente a 3H de metilo junto a carbonilo; en 3.7 ppm un doblete de doblete para 1H de metino entre los dos grupos carbonilo; un multiplete en 2.7 ppm para 2H de metileno y por último en 4.2 ppm un triplete para 2H que corresponde a un metileno junto a oxígeno. (Espectros 3,3a).

Se intentó llevar a cabo la preparación del 5-bromo-2-metil-2-penteno mediante la siguiente secuencia de reacciones



Según el método de Willmann²² se logró sintetizar la pentanol-4-ona XII en un 79.63% de rendimiento, mediante la apertura de acetil-butirolactona, por calentamiento en HCl al 5% durante 2hrs; durante la sustitución nucleofílica se observó eliminación CO_2 . De la mezcla de reacción después del tratamiento usual se obtuvo XII, compuesto incoloro que destiló a 90° C/11mmHg, que en espectroscopía de I.R da en 3500 una banda correspondiente a alcohol; en 3000-2800 bandas que corresponden a

metilos-metilenos; en 1715 cm^{-1} una banda correspondientes a cetona; además en 1400 cm^{-1} una banda de $-\text{C}-\text{O}-\text{H}$; y en 1050 y 650 cm^{-1} bandas que corresponden a la vibración de un alcohol primario.

En RMN se tiene en 1.8 ppm un quintuplete que integra para 2H de metileno; en 2.1 un singlete que integra para 3H de metilo junto a carbonilo de cetona; en 2.5 un triplete para 2H de metileno y en 3.6 un triplete de metileno junto a un alcohol primario que integra para 2H. (Espectro 4,4a).

Para la síntesis de 4-metil 1,4-pentanodiol XIII, se hizo reaccionar la pentanol-4-ona con dos moles del organomagnesiano de yoduro de metilo en atmósfera inerte, éter como disolvente y yodo como iniciador de la reacción.

La adición de pentanol-4-ona se realizó a -15°C por 2hrs dado que a mayor temperatura puede haber reacciones intramoleculares. La reacción se dejó 8 hrs a temperatura ambiente, se vertió en una solución de NH_4Cl , se extrajo con un aparato Kutsher Strudel por 4 días, se evaporó el disolvente y se destiló el producto que se obtuvo con un punto de ebullición de $99-101^{\circ}\text{C}$ con 25.03 por ciento de rendimiento.

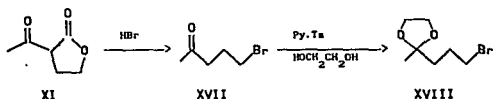
El compuesto se caracterizó mediante datos espectroscópicos. En el I.R presentó bandas en 3500 cm^{-1} que pertenecen a alcohol; en $3000-2800$, 1380 cm^{-1} bandas de metilos-metilenos; en 1150 cm^{-1} una banda que corresponde a la vibración $-\text{C}-\text{O}$ y además la desaparición de la banda de carbonilo. En RMN muestra un singlete en 1.3 ppm para 6H que pertenecen a dos metilenos junto a un alcohol terciario; en 1.6 ppm un multiplete para 2H que corresponden a un metileno; en 3.5 ppm un multiplete para 4H correspondientes a dos metilenos junto a alcohol. (Espectro 5,5a).

El 4-metil-1-4-pentanodiol XIII se sometió a deshidratación selectiva con I_2 ; la reacción tiene el inconveniente de dar como subproducto el 2,2 dimetil tetrahidrofurano XV en gran porcentaje²²; la reacción se llevó a reflujo por 2hrs; se destiló a 85-95°C a 720 mmHg con la idea de separar el compuesto XIV. El residuo se trató con bisulfito de sodio para eliminar el yodo, se extrajo con éter y se evaporó el disolvente.

Se aisló el 10 por ciento de un compuesto que por cromatografía en placa fina daba una sola mancha; sin embargo, el espectro de I.R. mostró bandas en 3500 cm^{-1} de alcohol; en $3000-2800, 1480\text{ cm}^{-1}$ bandas de metilos-metilenos; y en $1110-1000\text{ cm}^{-1}$ una banda intensa correspondiente a la vibración del $-C-O-C-$. Por RMN demostró mezcla de los compuesto XIII y XIV, presentó dos singletes en 1.6 ppm que pertenecen a dos metilos junto a doble enlace; en 5.1 ppm un triplete de a un hidrógeno vinílico; en 3.9 ppm un triple de un metileno junto a $-OH$ (estas señales pueden pertenecer al 4- metil-3-penten-1-ol XIII), y en 2.8 ppm dos singletes que pertenecen a 2 metilos; en 5.1 ppm un triplete de hidrógeno vinílico que posiblemente sea del 2,2-dimetil tetrahidrofurano XIV. (Espectro 6-6a).

Debido a los bajos rendimientos obtenidos del diol XIII por su difícil extracción y posterior deshidratación para dar el compuesto XIV y XV, se decidió la alternativa que en principio era la más corta, aunque podrían preverse problema con el reactivo de Grignard del dioxolano¹⁴.

Se obtuvo 2-(3-bromo propil)-3-metil-1,3-dioxolano XVIII con la secuencia siguiente



La apertura de acetil-butirilactona²³ se realizó con ácido bromhídrico diluido para dar 5-bromo-2-pentanona XVII; adaptando un aparato de destilación para extraer el producto de reacción por arrastre de vapor con objeto de que el bromuro llevara a cabo la sustitución antes que el agua. Tanto el desprendimiento de CO_2 , como el cambio de color de naranja a negro de la mezcla de reacción, indicaron la apertura de la butirilactona. El producto se recibió en un baño de hielo ya que el CO_2 que se desprendió podía arrastrar el producto; se extrajo con éter, teniendo cuidado con la temperatura de vaporización ya que éste es muy volátil; se obtuvo un compuesto incoloro que destiló a $77^\circ\text{C}/14$ mmHg con 43% de rendimiento. (Espectros 7-7a).

El espectro de I.R. de este compuesto presentó bandas en 3060 cm^{-1} un sobretono de carbonilo; en $3000\text{--}2800$, 1380 cm^{-1} bandas correspondientes a metilos-metilenos; además en 1715 y 1045 cm^{-1} otras que corresponden a carbonilo de cetona y por último en 780 cm^{-1} de la vibración carbono-bromo.

La RMN presentó un triplete en 2.1 ppm una señal para 2H el cual pertenece a un metileno; en 2.2 ppm un singulete para 3H de metilo junto a carbonilo de cetona; un singulete en 2.6 ppm para 2H de metileno junto a carbonilo y en 3.4 ppm un triplete para 2H de metileno junto a bromo.

Para obtener el cetal correspondiente de 5-bromo-2-pentanona XVII, se siguió en un principio el método tradicional de Sami²⁴,

el que consiste en tratar a la cetona con etilen glicol en presencia de ácido p-toluensulfónico en benceno seco, sin embargo, dado que se trabajaba con un catalizador muy ácido y la reacción era reversible no se pudo obtener el cetal con buenos rendimientos.

Dentro de la literatura se encontró el uso de tosilato de piridinio²⁵ un catalizador que se obtiene fácilmente; este agente de acetilización, gracias a su propiedad de ácido débil y a su fácil separación de la mezcla de reacción mejoró los rendimientos obtenidos con el ácido p-toluensulfónico. Otra ventaja es que con el tosilato de piridinio el tiempo de reacción fue de 2 hrs, mucho menor que el caso anterior.

Experimentalmente se mezcló la cetona con etilen glicol y tosilato de piridinio en benceno a reflujo hasta obtener en la trampa de Dean-Stark la cantidad de agua equimolecular que se desprende de la reacción. El tosilato de piridina se eliminó del medio de reacción con un embudo de separación, se evaporó el disolvente y se destiló el producto a 70°C/2 mmHg; como este producto es sensible a la luz y a la humedad es recomendable añadir carbonato de potasio para evitar su descomposición. Se obtuvo un 70 por ciento de rendimiento. (Espectros 8,8a).

En I.R el compuesto presentó bandas en 3000-2800, 1300 cm^{-1} correspondientes de metilos-metilenos; en 1046 cm^{-1} banda de absorción característica de cetal, en 830 cm^{-1} banda debida a la vibración carbono-bromo, además la banda de 1715 cm^{-1} de carbonilo disminuye considerablemente lo que indicó que la cetona se protegió.

En la RMN se observa un singulete en 1.3 ppm de un metilo junto al cetal que integra para 3H; en 1.9 ppm un multiplete que integra para 4H correspondientes a metilenos; en 3.5 ppm un triplete de metileno unido a bromo correspondiente a 2H y en 3.9 ppm un singulete para 4H de cetal.

REACCION DE GRIGNARD.

Debido a que el 4-acetil-trimetilsililoxi-ciclohexeno tiene una cetona protegida como éter de enol y otra desprotegida, esta última será susceptible al ataque del carbono nucleofílico del reactivo de Grignard del 2-(3-bromo propil)-3-metil-1,3-dioxolano como se muestra en la figura 5

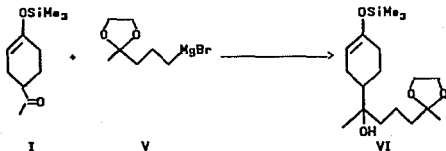


FIGURA 5

La formación del reactivo de Grignard con el compuesto halogenado XVII se realizó de tal manera que la temperatura se conservó entre 30 a 36°C debido a que Feugeas¹³ observó formación de éteres cíclicos cuando se trabaja con este reactivo a mayores temperaturas.

Se agregó el compuesto halogenado XVII al magnesio en THF como disolvente y se utilizó 1,2-dibromo etano como activador en la reacción. El consumo del magnesio y la coloración verde olivo, indicó la formación total del reactivo de Grignard.

También Feugeas¹³ vio la formación normal de compuestos organomagnesianos si el número de carbonos entre el cetal y el halógeno es superior a dos en THF y a cinco en éter, además la

REACCION DE GRIGNARD.

Debido a que el 4-acetil-trimetilsiloxi-ciclohexeno tiene una cetona protegida como éter de enol y otra desprotegida, esta última será susceptible al ataque del carbono nucleofílico del reactivo de Grignard del 2-(3-bromo propil)-3-metil-1,3-dioxolano como se muestra en la figura 5

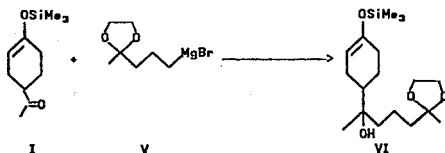


FIGURA 5

La formación del reactivo de Grignard con el compuesto halogenado XVII se realizó de tal manera que la temperatura se conservó entre 30 a 36°C debido a que Feugeas¹³ observó formación de éteres cíclicos cuando se trabaja con este reactivo a mayores temperaturas.

Se agregó el compuesto halogenado XVII al magnesio en THF como disolvente y se utilizó 1,2-dibromo etano como activador en la reacción. El consumo del magnesio y la coloración verde olivo, indicó la formación total del reactivo de Grignard.

También Feugeas¹³ vio la formación normal de compuestos organomagnesianos si el número de carbonos entre el cetol y el halógeno es superior a dos en THF y a cinco en éter, además la

apertura del ciclo dioxolano es más frecuente en éter que en THF¹³.

El organomagnesiano ν estudiado por Feugeas¹³ en diferentes condensaciones, se comporta normalmente si la temperatura de la reacción se efectúa por debajo de 60°C ya que a temperaturas superiores la reacción es competitiva con la apertura del cetal.

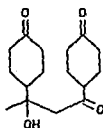
En la reacción entre los compuestos i y ν se siguió el método de Feugeas: se trabajó en tres diferentes condiciones, temperatura ambiente durante la noche, a 50°C por 3hrs. y a 40°C por 4hrs.

En un primer experimento la reacción entre el compuesto i y el reactivo de Grignard ν se llevó a cabo a temperatura ambiente y como tiempo de reacción toda la noche; la reacción se virtió en una solución de NH_4Cl y se extrajo con éter. Se obtuvo una mezcla compleja de la cual se logró separar por cromatografía en columna un compuesto con 25.54 por ciento de rendimiento en base al sililado.

Este compuesto se caracterizó mediante sus datos espectroscópicos: En I.R aparece una banda en 3500 cm^{-1} perteneciente a un alcohol; en $3000-2800\text{ cm}^{-1}$ bandas correspondientes a metilos-metilenos y en 1700 cm^{-1} una banda de carbonilo.

En RMN una señal múltiple entre 1.8-2.8 ppm en la que se aprecia un singulete en 2.2 ppm característico de metilo unido a alcohol. El espectro de masas muestra fragmentos m/z : 43, 55, 57, 70, 71, 104, 113, 149, 150, 167 con un peso molecular de 280. A este compuesto se le asignó la estructura XIX. El patrón de fragmentación probable se muestra en el Esquema I, Ia, Ib. (Espectro 9,9a,9b).

Este compuesto es el producto de condensación aldólica de la cetona y proviene del reactivo de Grignard que actúa como base, por lo que se pueden extraer un hidrógeno ácido del metilo que está junto al carbonilo formando el producto de condensación.

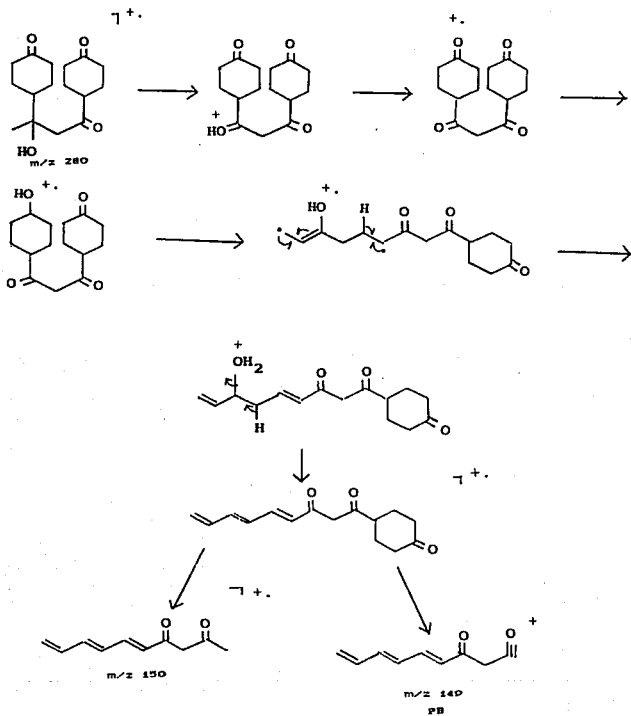


ESTRUCTURA XIX

En un segundo experimento después de agregar el reactivo de Grignard, se calentó la mezcla a 50°C por 3hrs. Después de trabajar la reacción en la forma acostumbrada se aisló un producto que por espectroscopia de I.R. y RMN se encontró que tenía la estructura XIX, el cual estaba con 67.19% de rendimiento en base al sililado.

El residuo se trató con HCl al 5% en MeOH-H₂O con el propósito de hidrolizar el éter de silil-enol, así como el cetil que protegía la cetona. Se identificó la 2-pentanona, que por espectroscopia de I.R se presentaron bandas en 3000-2800 y 1380 cm⁻¹ que pertenecen a metilos-metilenos y en 1715 cm⁻¹ bandas de carbonilo. En RMN se encuentra un singulete en 2.0 ppm característico de metilo junto a carbonilo que integra para 3H, en 2.3 ppm un triplete que integra para 2H de metileno junto a -CO y entre 1.0-1.6 ppm un multiplete que integra para 5H que pertenece a los hidrógenos restantes (-CH₂CH₃). (Espectros 10, 10a).

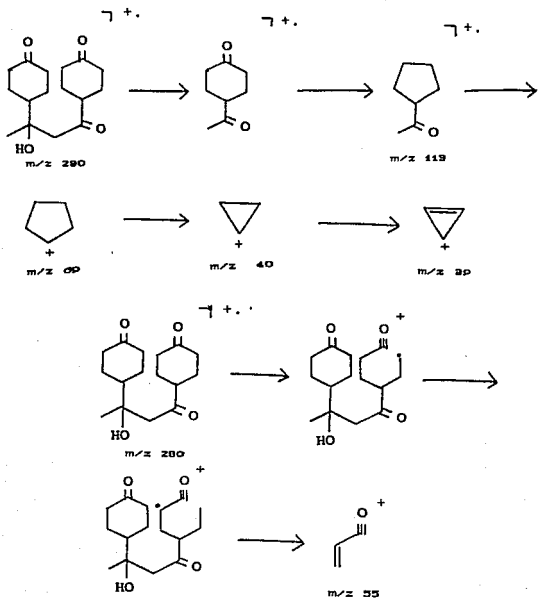
La pentanona obtenida en un 25.82% proviene del comportamiento como base del reactivo de Grignard para abstraer el protón alfa a la cetona, que a su vez se condensa para obtener el producto XIX.



ESQUEMA I

PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XIX.

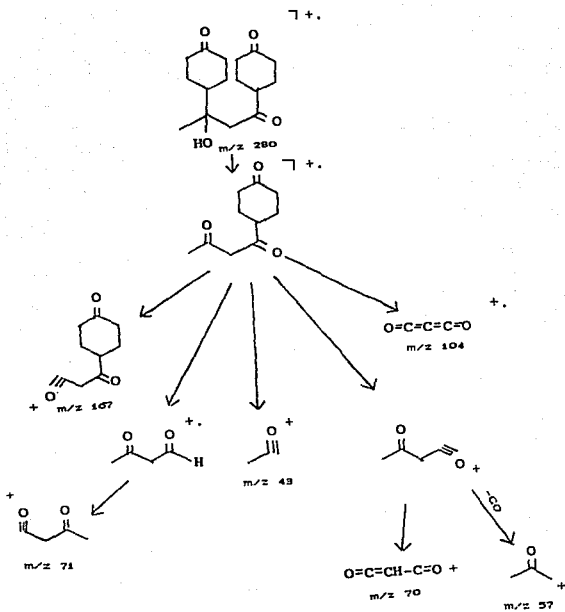
Fragmentos m/z 149, 150.



ESQUEMA Ia

PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XIX

Fragmentos m/z : 39, 40, 55, 69, 113.

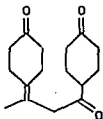


ESQUEMA Ib
 PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XIX
 Fragmentos m/z: 43, 57, 70, 71, 104, 167.

Un tercer experimento se realizó con 4hrs de calentamiento y se trabajó de la misma manera que el anterior, 100 mg de la mezcla se separaron por cromatografía en columna y por espectroscopia de I.R y RMN se identificó el compuesto XIX.

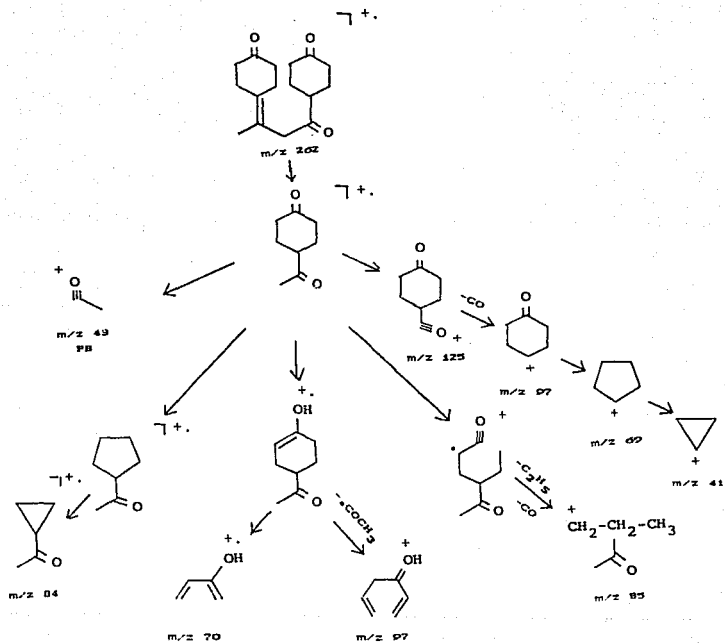
Con objeto de comprobar la estructura XIX, la mezcla restante se hidrolizó y como en el experimento previo se obtuvieron tres fracciones.

La primera fracción con un 67.14 por ciento de rendimiento con respecto al siliado; presentó en I.R bandas en 3000-2800 y 1300 cm^{-1} de metilos-metilenos; en 2850 cm^{-1} una banda debido a la vibración $-\text{C}=\text{C}-$ y en 1700 cm^{-1} una banda de carbonilo. En la RMN, la cromatografía de gases y espectroscopia de masas se demostró que se tiene una mezcla de productos de la cual se tiene un compuesto con peso molecular de 204 con un tiempo de retención de 0.6 que no se identificó y otro compuesto con un peso molecular de 262 con un tiempo de retención de 0.5 el cual tiene los fragmentos m/z son: 41, 42, 43, 55, 69, 70, 85, 97, 112, 125, 140. Se asignó a este compuesto la estructura XX y proviene de la deshidratación de XIX. El patrón de fragmentación probable se muestra en el Esquema II, IIa. (Espectros 11, 11a, 11b).

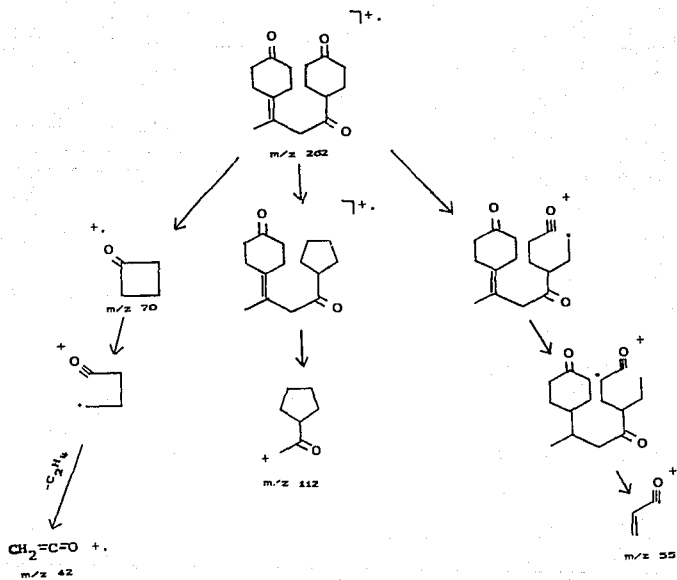


ESTRUCTURA XX

La otra fracción se obtuvo en 9.67% de rendimiento con respecto al siliado; presentó en I.R bandas en 3000-2800 cm^{-1} perteneciente de metilos y metilenos; en 2850 cm^{-1} una banda característica de $-\text{C}=\text{C}-$; en 1700 cm^{-1} una banda característica de carbonilo.



ESQUEMA II
 PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XX
 Fragmentos m/z : 41, 43, 69, 70, 84, 85, 97, 125, 140.



ESQUEMA IIa

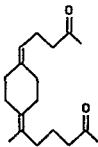
PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XX

Fragmentos m/z: 42, 55, 70, 112.

A pesar de que se manejó una temperatura menor a 60°C para no tener problemas con el reactivo de Grignard, se encontró que en nuestras condiciones de reacción este reactivo puede comportarse anormalmente como base. A pesar de que está estudiado¹³ que el reactivo reacciona con cetonas alifáticas como acetona, butanona etc., así como acetofenona que sería menos reactiva que el éter de siliil-enol de acetyl ciclohexanona, esta reacción dió resultados negativos .

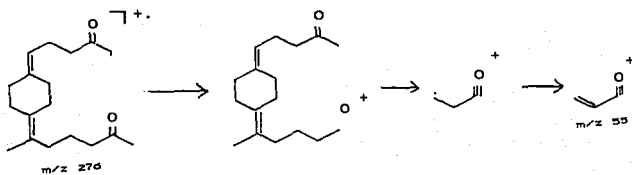
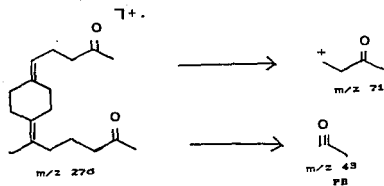
Considerando el gran tamaño del reactivo de Grignard y la conformación probable de la cetona, es posible que los factores estéricos sean los que dirijan la reacción hacia la condensación de tipo aldólico, como se demuestra con la estructura XIX.

Por RMN y cromatografía de gases - espectroscopia de masas se demostró que se tenía en la mezcla un compuesto con peso molecular de 308 y un tiempo de retención de 3.5 y otro cuyo peso molecular era de 206; este último con un tiempo de retención de 276 dió fragmentos de m/z de 41, 43, 55, 71, 85, 95, 97, 244, 262. Se asignó a este compuesto la estructura XXI. El patrón de fragmentación se muestra en el Esquema III, IIIa IIIb. (Espectros 12,12a,12b).



ESTRUCTURA XXI

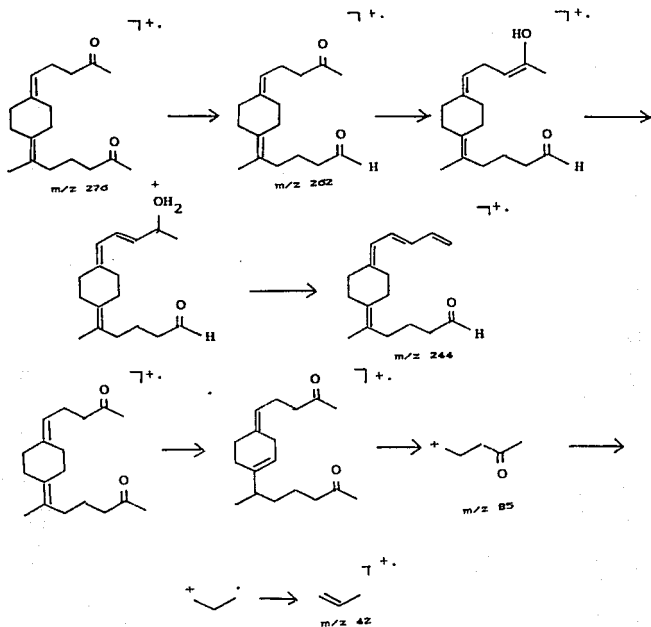
Con base en la estructura XXI podemos afirmar que parte del 1-trimetilsililoxi-4-acetyl-ciclohexeno fue desprotegido durante la reacción y la adición se llevó a cabo en ambos lados.



ESQUEMA III

PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XXI

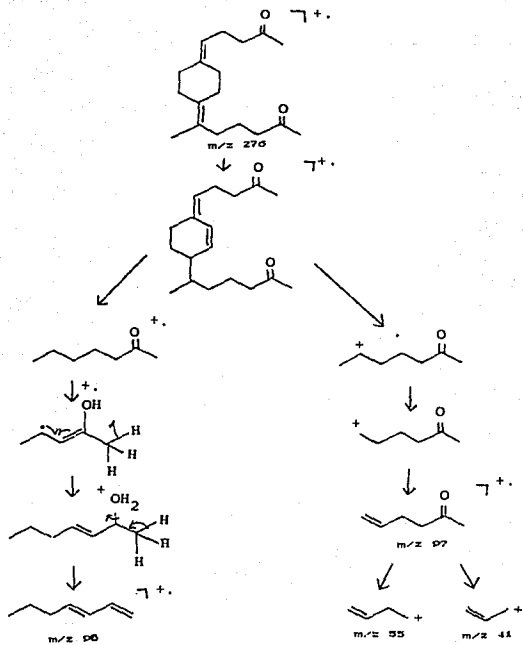
Fragmentos m/z : 43, 71, 55.



ESQUEMA IIIa

PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XXI

Fragmentos m/z : 42, 43, 71, 85, 244, 262.



ESQUEMA IIIb

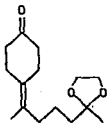
PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XXI

Fragmentos m/z : 41, 55, 96, 97.

La última fracción en un 2.44 % de rendimiento, se identificó, I.R que tiene bandas entre 3000-2800 cm^{-1} de metilos-metilenos; en 1715 cm^{-1} banda correspondiente a carbonilo; en 1670 cm^{-1} bandas -C=C- ; en 1200-1040 cm^{-1} bandas del grupo cetal; en 1380 bandas de metilos y en 840 cm^{-1} banda que corresponde a -OSiMe_3 .

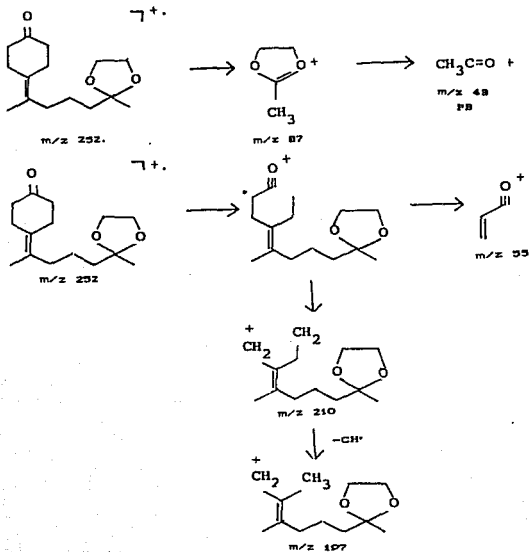
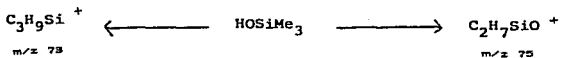
Por RMN en 0.9 ppm un singlete en mayor proporción que pertenece a -OSiMe_3 en 3.8 ppm un singlete correspondiente a un cetal; 2.1 ppm un singlete de metilo junto a -CO ; en 1.2 ppm un singlete que pertenece a un metilo junto a doble enlace y entre 1.2-2.2 ppm varias señales múltiples. (Espectro 13, 13a, 13b).

Cuando se tienen compuestos como HOSiMe_3 es posible que el peso molecular no se detecte²⁶. El peso molecular de 252 y los fragmentos característicos m/z 39, 41, 42, 43, 45, 55, 73, 75, 87, 127, 169, 197 registran para la estructura xxii, con un patron de fragmentación que se propone en el Esquema IV, IVA.



ESTRUCTURA XXII

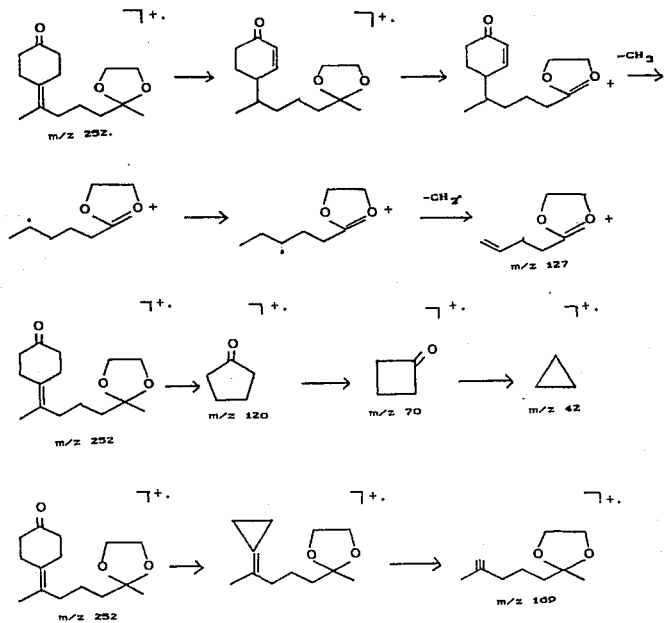
El aislamiento del compuesto con estructura xxii demostró que se lleva a cabo la reacción de Grignard sobre carbonilo libre en bajos rendimientos, sin embargo en estas condiciones predomina el comportamiento del reactivo de Grignard como base para dar el producto de condensación aldólica.



ESQUEMA IV

PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XXII

Fragmentos m/z : 43, 55, 73, 75, 87, 197, 210.



ESQUEMA IVa

PATRON DE FRAGMENTACION DEL COMPUESTO XXII

Fragmentos m/z: 43, 70, 120, 127, 169.

IV.-PARTE EXPERIMENTAL

Las separaciones cromatográficas en columna se efectuaron en sílica -gel 60 Merk (70-230 mesh ASTM). Las cromatografías cualitativas para determinar la pureza de los productos, reactivos y el desarrollo de las reacciones se hicieron con cromatoplacas de sílica-gel Merck F-254.

Las determinaciones espectroscópicas usuales se hicieron en los siguientes instrumentos:

Los espectros de infrarrojo en un aparato Perkin Elmer 599 B dispersivo. Las determinaciones se realizaron en película y en pastilla de KBr para los sólidos por la QFB. Graciela Chavez y la Q. Marisela Gutiérrez.

Los espectros de RMN fueron realizados por la Q. Alejandrina Acosta, la QFB. Silvia Mendoza y la Q. Ernestina Cervera en un aparato Varian 120 EM 390. Se usó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos se dan en partes por millón y las constantes de acoplamiento en Hertz. La multiplicidad de las señales se especifica en cada caso.

Los espectros de cromatografía de gases-espectroscopia de masas los realizo el I.Q. Luis Velasco en un aparato Hewlett-Packard modelo 5985 B GC-MS system.

PREPARACION DE 2-TRIMETILSILILOXI-1,3-BUTADIENO. (ref 9)

En un matraz de tres bocas de 500 ml. provisto de un refrigerante, se agregaron con ayuda de dos embudos de adición 25.0 g de metil vinil cetona en 25 ml de dimetilformamida (DMF) y 43.4 g de cloruro de trimetilsilano en 25 ml de DMF a 80-90°C durante 30 min, a una solución con 40.5 g de trietilamina en 200 ml de DMF. La reacción se dejó por 14 hrs o toda la noche en atmósfera de N₂.

La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido formado se filtró con un embudo el cual tiene fibra de vidrio en lugar de papel filtro, se recibió en 100 ml de hexano y se neutralizó con una solución al 10% de bicarbonato de potasio. Se extrajo con hexano varias veces y se lavó con agua fría para quitar la DMF. Se evaporó el disolvente y se destiló el compuesto a 60°C/95 mmHg. Se obtuvo 3.3 g (23% de rendimiento de producto). El destilado presentó el espectro de IR (cm⁻¹); 3110, 3015, 1640, 1600, 1380, 1250, 850. RMN (ppm) 0.26 singulete (9H), 4.26 singulete (2H), 5 doblete de multipletes (1H), 5.4 doblete dobleteado (1H), 6.1 doblete de dobletes (1H).

REACCION DE METIL VINIL CETONA CON 2-TRIMETILSILILOXI-BUTADIENO. (ref.21)

En una ampollita se colocaron 2 g de 1-trimetilsililoxi-butadieno con 2 g de metil vinil cetona y unas trazas de 2,6 diterbutil p-cresol para evitar la polimerización de la cetona. Se cerró la ampollita y se calentó a 90°C durante 80 hrs. Se destiló a 140°C/25 mmHg. Se obtuvieron 2.12 g del producto incoloro. Dicho destilado presentó en IR (cm⁻¹) 3059, 1715, 1684, 1106, 840 bandas. RMN (ppm), 0.16 singulete (9H), 1.3-2.4 multiplete (10H), 4.7 Triplete (1H). Rendimiento 41.43 %.

PREPARACION DE ACETOBUTIRO LACTONA. (ref 22).

Una solución de etóxido de sodio, preparada de 8.5 g de sodio, en 48 ml de etanol absoluto se agitó con 50 g de acetoacetato de etilo, después de 2 hrs se le adicionó 22 g de óxido de etileno que se pasaron por una columna de potasa para secarlo. Después de la adición se dejó la mezcla con agitación toda la noche. Se evaporó el disolvente. El sólido formado que es el enolato de sodio de la aceto-lactona se trató con una solución de ácido acético al 33% y se extrajo con éter. Se obtuvo 3.77 g (44 % de rendimiento) de un producto incoloro que destiló 11 mmHg a 22°C. Presentó bandas en IR (cm^{-1}): 3500, 1760, 1715, 1150; y en RMN (ppm): 2.3 singulete (3H), 3.7 triplete(H), 2.7 multiplete (2H), 4.2 triplete (2H).

PREPARACION DE PENTANOL-4-ONA. (ref 22)

En un matraz de 250 ml se pusieron 13.6511 g de acetil butirrolactona y 70 ml de una solución de HCl al 5%; la mezcla se calentó por 2 hrs. Hubo eliminación rápida de CO_2 y la solución se tornó café oscuro, se neutralizó con potasa. El punto de neutralización es evidente (de café oscuro pasa a amarillo naranja). Se adicionó 30 ml de solución saturada de K_2CO_3 y se separó un aceite café oscuro que se extrajo con éter. La fase acuosa se extrajo con un aparato de extracción continua. Se obtuvo 14.2135 g (79.63% de rendimiento) del producto con un punto de ebullición de 90°C/11 mmHg. Presenta bandas en I.R (cm^{-1}): 3500, 3000-2800, 1715, 1400, 1050, 650 y en RMN (ppm) 1.8 quintuplete (2H), 2.1 singulete (3H), 2.5 triplete (2H), 3.6 triplete (2H).

PREPARACION DE 4-METIL-1-4-PENTANODIOL. (ref 22).

Una solución de Grignard 45.19 g de yoduro de metilo y 7.7395 g de Mg en 109 ml de éter seco se adicionó a -15°C durante 2 hrs. con 12.87 g de pentanol-4-ona disuelto en 36 ml de éter. Después de dejarlo 8 hrs a temperatura ambiente, se agregó la mezcla cuidadosamente a una solución enfriada en hielo de 54.17 g de NH_4Cl en 100 ml de H_2O .

Se extrajo con éter la fase acuosa en un aparato de extracción continua por 5 días. Se obtuvieron 3.2 g (25.02% de rendimiento). El producto se destiló a $91^{\circ}\text{C}/0.6$ mmHg. En I.R (cm^{-1}) presentó bandas en 3500, 3000-2800, 1380, y en RMN (ppm) en 1.3 singlete (6H), 1.6 multiplete (2H), 3.5 multiplete (4H).

PREPARACION DE 4-METIL PENTENOL. (ref 22).

Se pusieron a reflujo durante 2 hrs 3.0 g del diol con unas trazas de I_2 la mezcla de reacción se destiló entre $85-95^{\circ}\text{C}$ a 720 mmHg para separar el 2,2 dimetil tetrahidrofurano. El residuo 4-metil penteno, se trató con bisulfito de sodio para eliminar el yodo, se extrajo con éter y se evaporó el disolvente. Se obtuvo 0.3 gramos de una mezcla que presentó bandas en I R (cm^{-1}) 3500, 3000-2800, 1110-1000 y en RMN (ppm) 1.6 dos singuletes, 2.8 dos singuletes, 3.9 triplete, 5.1 triplete.

PREPARACION DE 5-BROMO 2-PENTANONA. (ref 23).

Una mezcla de 45 g de acetil -butirolactona con 45 ml de ácido bromhídrico y 45 ml de agua se pusieron en el matraz de un aparato de destilación, al iniciar con un ligero calentamiento hubo desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla de reacción pasa de color naranja a negro, en ese momento se aumenta la temperatura y se continua una destilación por arrastre de vapor, el producto se recibió en baño de hielo. Después de recolectar cierta cantidad del destilado se adicionó más agua y se

continuó destilando.

Se decantó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con éter, se reunieron las fases orgánicas y se secaron con carbonato de potasio el disolvente se evaporó. Se obtuvo 25 g (43% de rendimiento). El compuesto presentó bandas en IR (cm^{-1}): 3060, 3000-2800, 1715, 1380, 1045, 730, y en RMN (ppm): 2.2 singulete y 2.1 triplete ambas (5H), 2.6 triplete (2H), 3.4 Triplete (2H).

PREPARACION DE TOSILATO DE PIRIDINA. (ref 25).

A 5.7 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado se añadieron a 12.1 ml. de piridina con agitación a temperatura ambiente (reacción ligeramente exotérmica). Después de agitar 20 minutos, el exceso de piridina se eliminó en el rotavapor. Se obtuvo 14.7 g del producto. Los cristales tuvieron un punto de fusión de 110-115°C. Con un rendimiento de 90%.

PREPARACION DE (2-(3-BROMO-PROPIL)-2-METIL-1,3-DIOXOLANO). (ref 24).

Se pusieron a reflujo 24.65 g de cetona con 29.8 g de etilen glicol y 11.20 g de tosilato de piridina. El agua se separó mediante una trampa Dean Stark. Se dejó la reacción durante 3hrs hasta obtener el agua teórica que desprende la reacción. Se formaron dos capas; la mas densa, que es el tosilato, se separó con un embudo. Se evaporó el disolvente y destiló a 70°C/2 mmHg. Se obtuvo 21 g de producto (70% de rendimiento). El destilado presentó en el espectro de IR (cm^{-1}): 3000-2800, 1380, 1046, 830. En RMN (ppm): 1.3 singulete (3H), 1.9 multiplete (4H), 3.5 triplete (2H), 3.9 singulete (4H).

REACCION DE 1-TRIMETILSILILOXI-4-ACETIL-CICLOHEXENO CON EL
MAGNESIANO DE 2-(3-BROMO-PROPI)-2-METIL-1,3 DIOXOLANO.

EXPERIMENTO 1.

Una solución de Grignard con 700 mg de 2-(3-bromo-propil)-2-metil-1,3 dioxolano y 79 mg de Mg en THF seco se preparó a 30-36°C utilizando 1,2-dibromo etano como iniciador de la reacción en atmósfera de N_2 . El reactivo se formó completamente despues de dos ó tres horas y la mezcla de reacción se tornó verde olivo.

Se adicionó 700 mg de 1-trimetilsililoxi-4-acetil-ciclohexeno a temperatura ambiente y se dejó la mezcla en la noche. La mezcla de reacción se virtió en una solución enfriada de NH_4Cl al 25%, se extrajo con éter y se evaporó el disolvente. Se utilizó una columna de silice gel de 230-400 mallas ASTM y como eluyente hexano: AcOEt (40:60). Se obtuvo 118.1 mg de un producto que presentó en espectroscopía: I.R (cm^{-1}) 3500, 3000-2800, 1700; RMN (ppM) 1.8-2.8 multiplete, 2.2 singulete; y el espectro de masas un compuesto con peso molecular de 280 y fragmentos m/z 43, 55, 57, 70, 71, 104, 113, 149, 150, 167.

EXPERIMENTO 2.

Se preparó una solución de Grignard de igual manera que el experimento anterior con 1.1548 g del cetal y 130 mg de Mg en THF y atmósfera de N_2 .

Se adicionó 1.1992 g de sililado a 50°C por 3hrs. La mezcla de reacción se virtió en una solución enfriada de NH_4Cl al 25% y se extrajo con éter. Se purificó por una columna de silica gel 230-400 mallas ASTM y se eluyó con una solución Hexano/AcOEt (20/80) se obtuvieron dos fracciones la primera 532.1 mg mostró en I.R (cm^{-1}) 3500, 3000-2800, 1700; en RMN (ppm) 1.8-2.8 un multiplete, 2.2 un singulete.

La fracción restante se trató con HCl al 5% en metanol/H₂O durante media hora y se obtuvo 125.7 mg de un compuesto que presentó bandas en I.R (cm⁻¹) 3000-2800, 1715; RMN (ppm) 1.0-1.6 multiplete (5H), 2.0 singulete (3H), 2.3 triplete (2H).

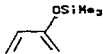
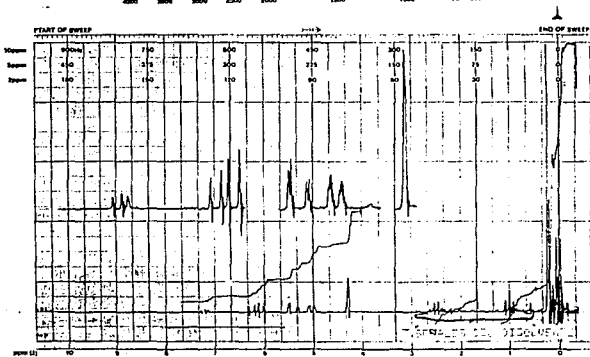
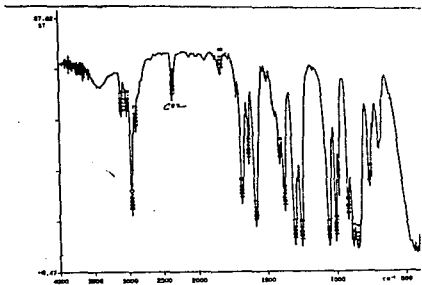
EXPERIMENTO 3.

Se puso 1.0 g del cetal y 113 mg de Mg en THF y atmósfera de N₂ como las anteriores.

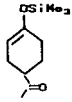
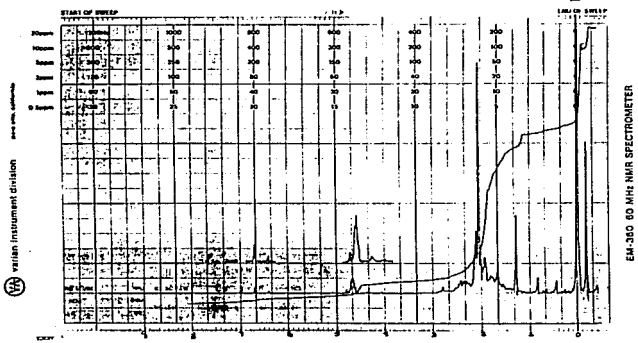
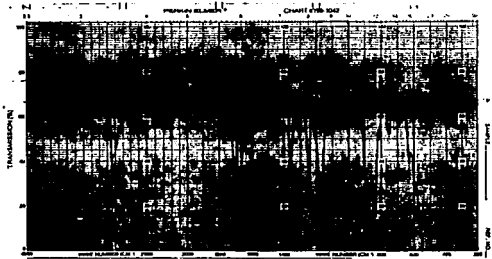
La reacción se llevó a cabo con 1.0 g del compuesto sellado a 40°C por 4hrs; la mezcla de reacción se virtió en una solución enfriada de NH₄Cl al 10% y se extrajo 1.33 g de la mezcla, que se paso por una columna de silica gel de 230-400 mallas ASTM. Utilizando como eluyente Hexano: AcOEt (90/10) se obtuvieron dos fracciones inicialmente: la primera 371.4 mg presentó bandas en I.R (cm⁻¹) en 3000-2800, 2850, 1700; la RMN, la cromatografía de gases y espectroscopía de masas demostró una mezcla difícil de separar. Se obtuvieron dos compuestos, uno con peso molecular de 308 que no se identificó y otro con 276 con fragmentos m/z: 41, 43, 55, 71, 85, 95, 97, 244, 262.

La segunda fracción con 29.1 mg presentó en el espectro de I.R (cm⁻¹) bandas en 3000-2800, 1715, 1670, 1200-1040, 1380, 840; la RMN, la cromatografía de gases y espectroscopía de masas también demostró una mezcla de dos compuestos uno con PM. de 252 cuyos fragmentos m/z: 39, 41, 42, 43, 45, 55, 73, 75, 87, 127, 169.

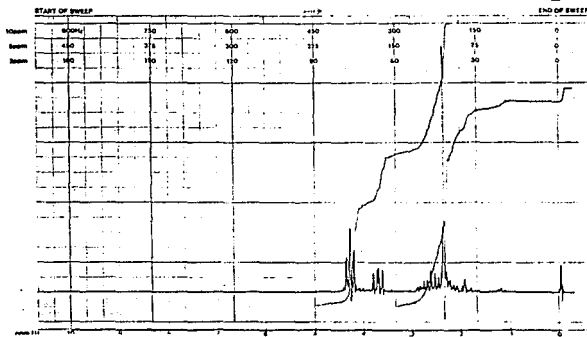
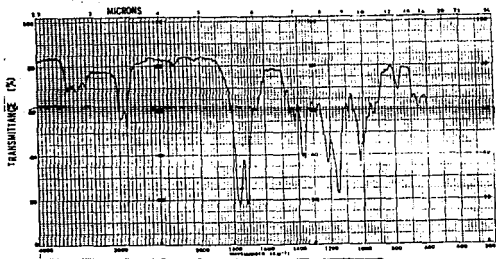
El residuo de la columna se eluyó con AcOEt y se obtuvo 650 mg, 550 mg se trataron con una mezcla de metanol y agua 1:1 durante media hora, se extrajo con éter 550 mg. El producto de hidrólisis presentó los siguientes datos espectroscópicos: I.R (cm⁻¹) 3000-2800, 2850, 1700, 1300, la RMN, la cromatografía de gases y la espectroscopía de masas presentó una mezcla con un compuesto de PM: de 264 y otro de 262 con fragmentos m/z: 41, 42, 43, 55, 69, 70, 85, 97, 112, 125, 140.



Espectro 1, 1a.



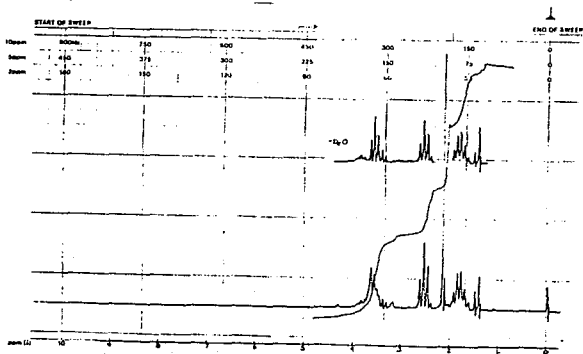
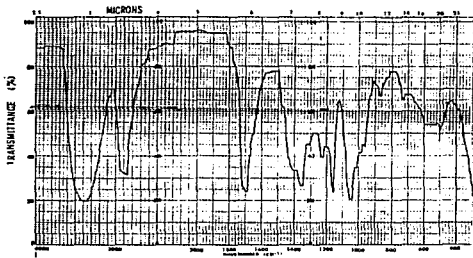
Espectro 2, 2a.



EM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER

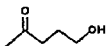


SPECTRO 3, 3a.

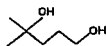
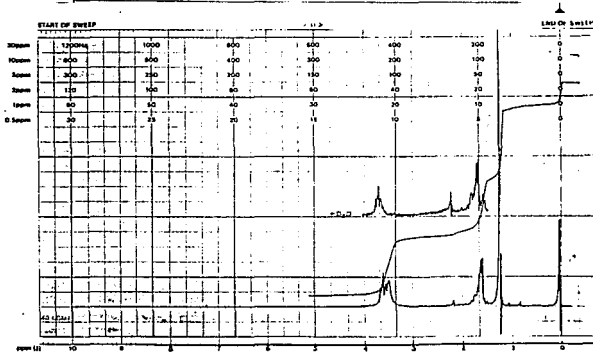
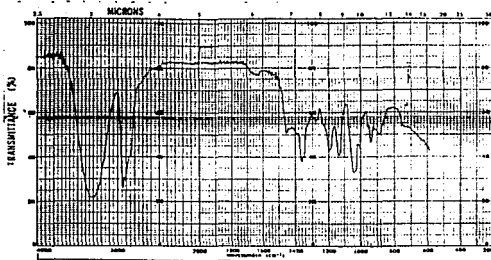



 PerkinElmer Instrument Division

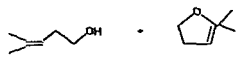
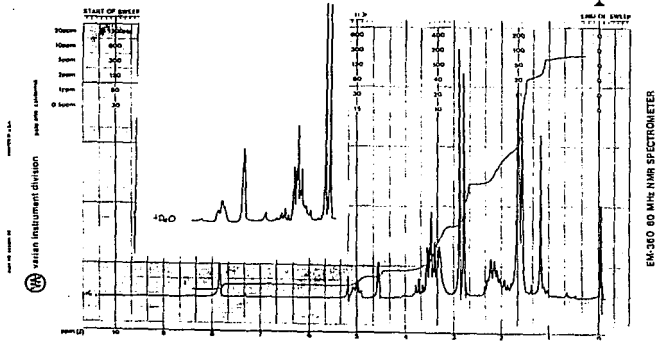
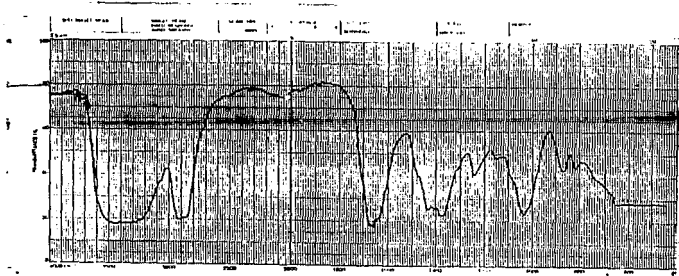
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



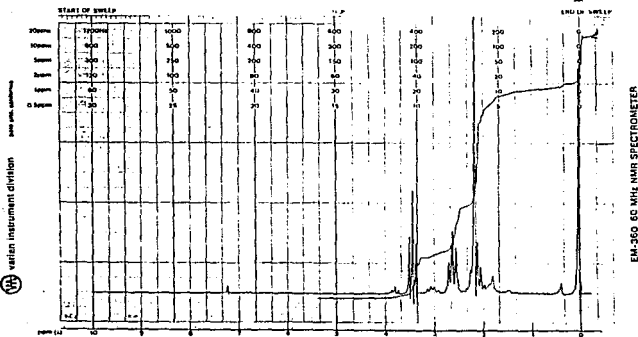
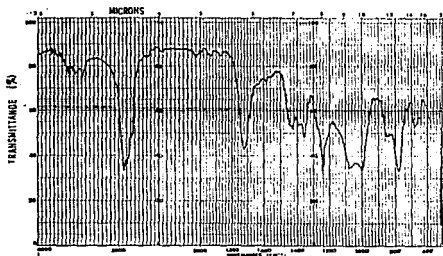
Spectro 4, 4a.



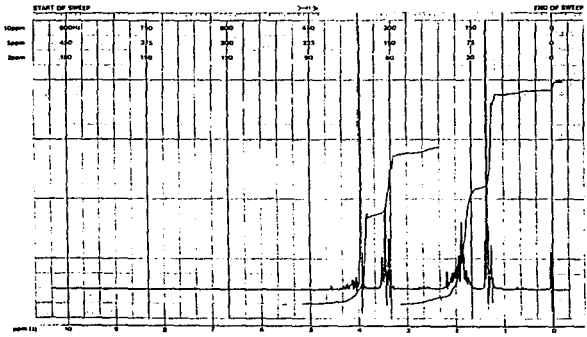
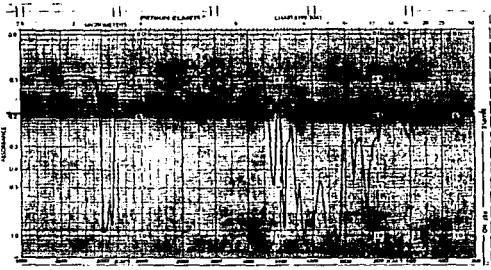
Espectro 5, 5a



Espectro 6, 6a.

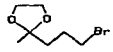


Espectro 7, 7a.



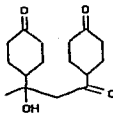
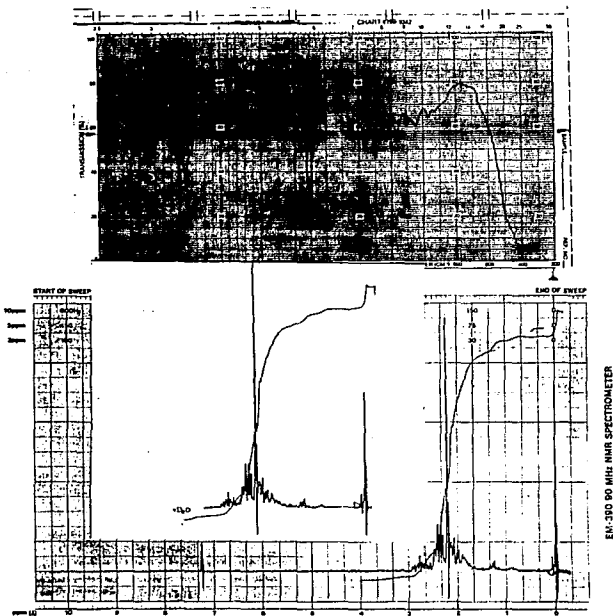
VARIAN INSTRUMENT DIVISION
 114

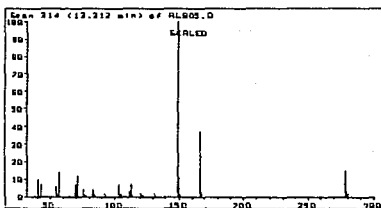
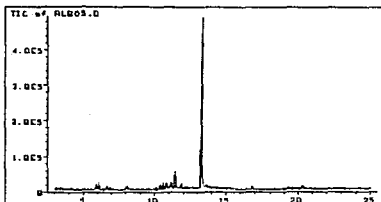
EM-380 90 MHz NMR SPECTROMETER



Espectro B. 8a.

WESTINGHOUSE
NMR Instrument Division





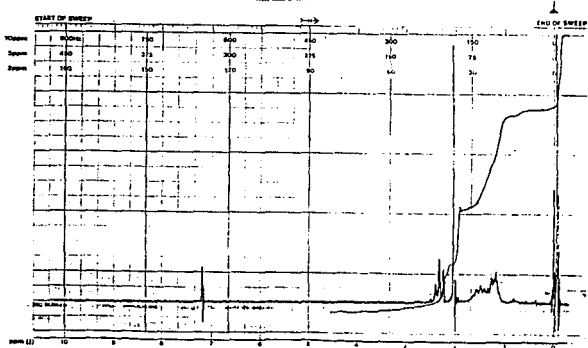
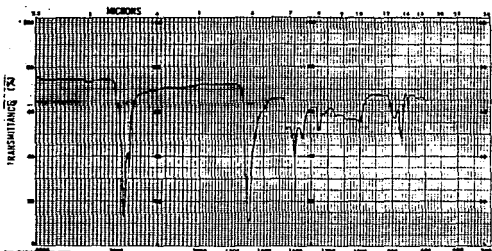
Scan 314 (13.312 min) of ALBOS.D

HUESTRA ALEJANDRAE

.CHCL3

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
38.75	1	68.95	2	92.95	2	148.95	100
40.75	10	69.95	7	103.90	7	149.95	11
41.75	1	70.95	12	104.90	2	150.95	1
42.90	7	75.80	4	112.00	3	166.95	37
54.90	6	76.80	1	113.00	7	167.95	3
55.90	2	81.95	1	120.90	2	279.15	15
56.95	14	82.95	4	121.90	1	280.15	2
64.80	1	83.95	2	131.90	2		

Espectro 9b.

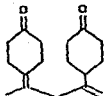
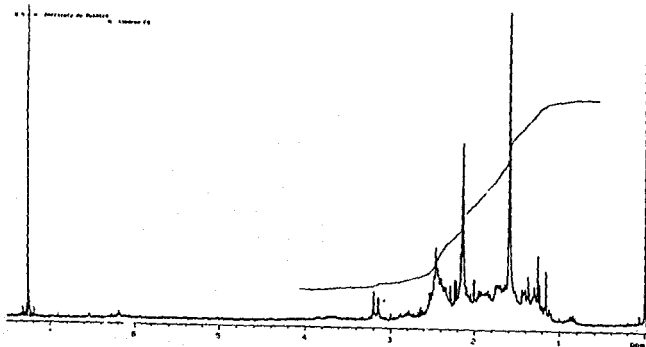


varian instrument division

EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

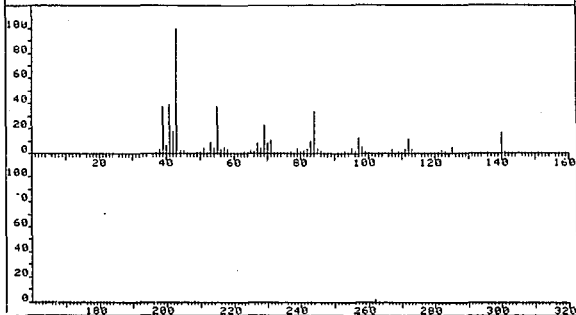


Espectro 10, 10a.

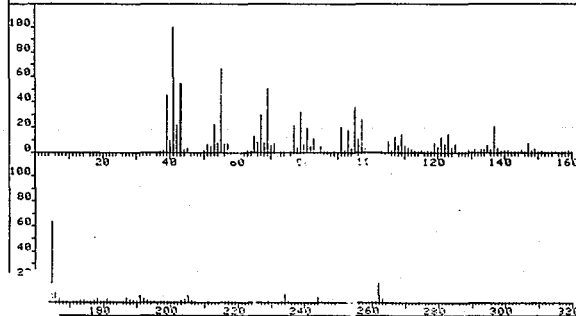


Espectro 11. 11a.

PRN 9117	SPECTRUM 6		RETENTION TIME .5	
LARGST 4:	43.1, 100.0	41.1, 39.4	55.1, 38.1	39.1, 37.7
LAST 4:	192.2, .2	205.0, .2	208.2, .1	262.2, .2
				PAGE 1 Y = 1.00

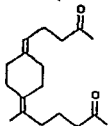
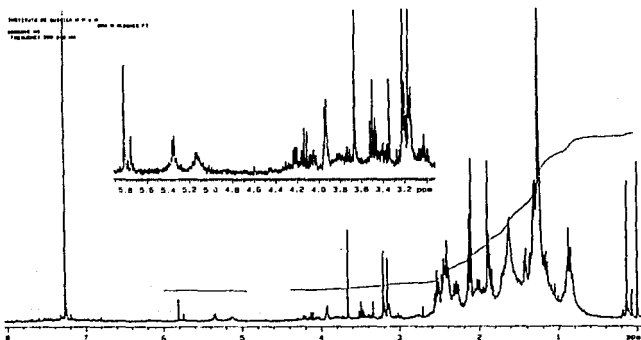
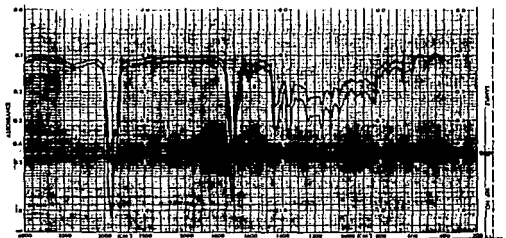


PRN 9117	SPECTRUM 56		RETENTION TIME 3.6	
LARGST 4:	41.1, 100.0	55.1, 67.0	165.1, 63.5	43.1, 54.5
LAST 4:	261.1, .4	262.2, 15.2	263.2, 3.5	264.2, .6
				PAGE 1 Y = 1.00



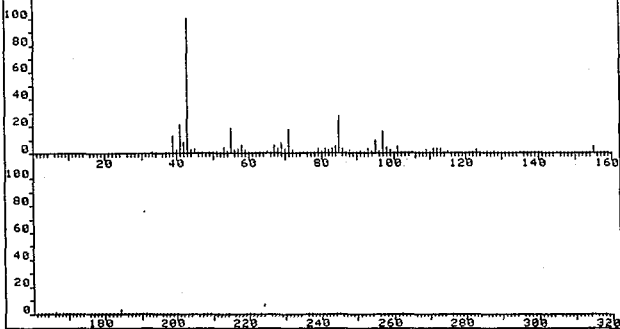
Espectro 11b.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

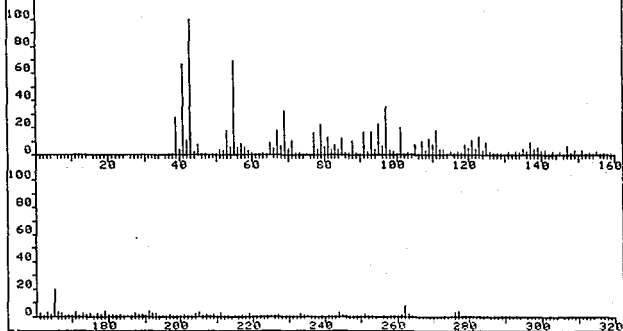


Espectro 12, 12a.

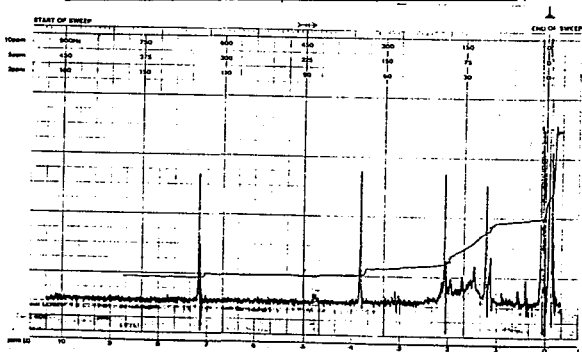
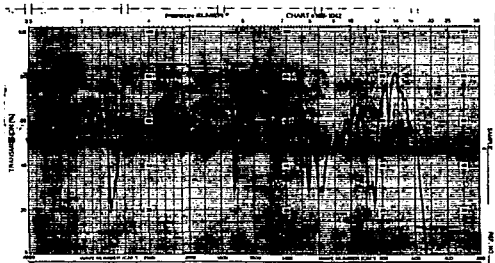
FRN 9118	SPECTRUM 7		RETENTION TIME .6	
LARGST 4:	43.1, 100.0	85.1, 27.9	41.1, 21.3	55.1, 19.1
LAST 4:	244.2, .1	245.2, .0	262.1, .1	276.1, .0
			PAGE 1 Y = 1.00	



FRN 9118	SPECTRUM 51		RETENTION TIME 3.5	
LARGST 4:	43.1, 100.0	55.1, 69.2	41.1, 67.0	97.1, 35.7
LAST 4:	291.2, .4	293.1, .3	302.2, .2	309.2, .3
			PAGE 1 Y = 1.00	

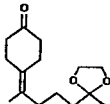


Espectro 12b.



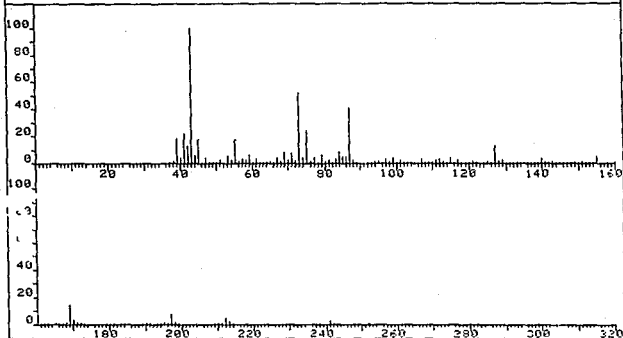
Varian Instrument Division

EM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER



Spectro 13, 13a.

FRN 9259	SPECTRUM 17	RETENTION TIME 1.2
LARGST 4: 43.0, 100.0	73.1, 52.2	87.1, 41.6
LAST 4: 255.1, .1	280.1, .3	299.2, .3
		75.0, 23.9
		342.2, .2
		PAGE 1 Y = 1.00



Espectro 13b.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se sintetizaron con rendimientos aceptables los siguientes compuestos: 1-trimetilsililoxi-4-acetil-ciclohexeno por reacción de 2-trimetilsililoxi-butadieno con metil vinil cetona; pentan-1-ol-4-ona mediante la reacción de apertura de acetil-butirolactona y 2-(3-bromo propil)-3-metil- 1,3-dioxolano mediante una reacción de extrusión a partir de acetil butirolactona.

Se hicieron tres experimentos de la reacción de Grignard entre 1-trimetilsililoxi-4-acetil-ciclohexeno con el 2-(3-bromo propil)-2-metil-1,3-dioxolano, obteniéndose rendimientos variables del producto de condensación de tipo aldólico de la cetona, así como productos de hidrólisis del éter de silil-enol y de deshidratación del alcohol correspondiente. Se obtuvo además 2-pentanona producto de reducción del reactivo de Grignard.

En bajos rendimientos se aislaron de la reacción de Grignard el 4-(1-metil-4-(1,3-dioxolano)-1-pentilén)-ciclohexanona que es el producto esperado y 1-(4-oxa-pentilén)-4-(1-metil-4-oxa-pentilén)-ciclohexano.

La identidad de los productos obtenidos se determinó con base en sus características espectroscópicas.

Las características estereoquímicas de los reactivos que impiden la reacción normal del reactivo de Grignard y la labilidad del éter de silil-enol pueden explicar los resultados obtenidos.

Se concluyó que la ruta propuesta para sintetizar γ -bisaboleno no produce los resultados esperados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Overton, K.H. et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1976), 105.
- 2) Anastasis, P. et al. *Can. J. Chem.*, (1984), 62.
- 3) Carruthers, W., *Some modern methods of organic synthesis*, Cambridge, 1986, pg. 229, 318.
- 4) Brownbridge, P. *Synthesis*, (1983), 1.
- 5) Gilchrist, T.L. and Storr, R.C., *Organic reactions and orbital symmetry*, London, 1972, pg. 114.
- 6) Holmes, H.L., *Organic reactions*. Vol. IV. cap. 2., 1948.
- 7) Jung, M.E., *Mc. Combs.*, *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), 103, 6677.
- 8) Stok, G. and Hundrlik., *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), 90, 4462.
- 9) Jung, M.E. and C.A. *Mc. Combs.*, *Organic Syntheses*, (1978), 58, 163.
- 10) Jung, M.E. and C.A. *Mc. Combs.*, *Tetrahedron letters*. (1976), 34, 2935.
- 11) Petrzilka, P.M. and Grayson, J.I., *Synthesis*, (1981), 753.
- 12) Coates, G.E., Green, M.L. *Principios de Química Organometálica*. Ed. Reverté. 1975, pg. 63.
- 13) Feugeas., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963), 2568.
- 14) Lawrence, E. Wolinsky, *J. Org. Chem.*, (1976), 40, 389.
- 15) Vig, O.P. et al. *Indian J. Chem.*, (1970), 8, 955.
- 16) Ruzicka, L., Capato, E., *Helv. Chim. Acta.*, (1925), 8, 259.
- 17) Faulkner, J. and Wolinsky., *J. Org. Chem.*, (1975), 40, 389.
- 18) Sakane, J. Fujiwara, K., *J. Am. Chem. Soc.*, (1983), 105, 6154.
- 19) Corey, E.J and Seibel, W.L., *Tetrahedron Lett.* (1986), 27, 905.
- 20) Corey, E.J and Seibel, W.L., *Tetrahedron Lett.* (1986), 27, 909.
- 21) Nava, V.O. Tesis. Facultad de Química. UNAM. 1988.
- 22) Willmann, L. et al., *Helv. Chim. Acta.*, (1952), 35, 2401.
- 23) Cannon, G.W; Ellis, C.R. *Organic Synthesis Collective*. Ed. John Wiley. Vol IV., 1963, p 597.
- 24) Salmi, E.S.; *Ber.*, (1938), 1803.
- 25) Sterzycki, R., *Synthesis*, (1979), 724.
- 26) Budzikielwicz, D.W., *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. Ed. Holden-day. p 471-476.