

00584

2  
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE QUIMICA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SINTESIS TOTAL DE LA (!)  
PARVIFOLINA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS  
(QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA EL M. en C. QUIMICAS  
ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA

MEXICO, 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).

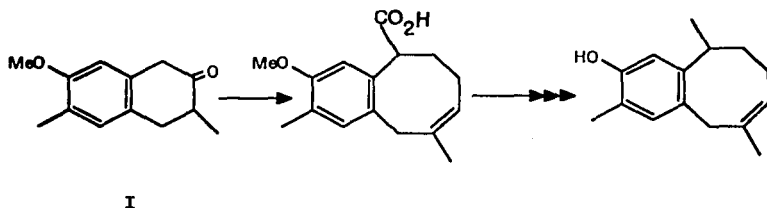
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

<b>CONTENIDO .....</b>	<b>Página</b>
<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCION. ....</b>	<b>3</b>
<b>III. DISCUSION Y RESULTADOS. ....</b>	<b>8</b>
<b>IV. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>79</b>
<b>V. CONCLUSIONES. ....</b>	<b>104</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFIA. ....</b>	<b>105</b>

## RESUMEN.

Se efectuó la primera Síntesis Total del producto natural Parvifolina en 14 etapas y en 10.7 % de rendimiento global.

Etapas claves en la síntesis incluye una preparación exitosa de la  $\beta$  tetralona I como materia de partida y una secuencia modificada de Stork-Landesman<sup>16</sup> para la construcción del esqueleto.

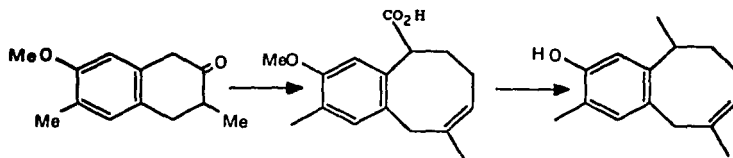


Dos aproximaciones a este interesante producto natural fueron también intentadas experimentalmente como alternativas y aunque no fueron completadas todavía han exhibido algunos aspectos de la química del novedoso sistema bicíclico presente en la parvifolina.

## SUMMARY.

The first total synthesis of the natural product Parvifolin is described. The synthesis proceeds in 14 steps and 10.7 % overall yield.

Key steps in the synthesis include a successful preparation of the  $\beta$  tetralone<sup>18</sup> as starting material and a modified Stork-Landesman<sup>16</sup> sequence for the construction of the skeleton.

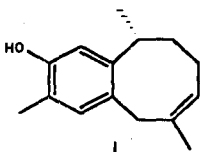


I

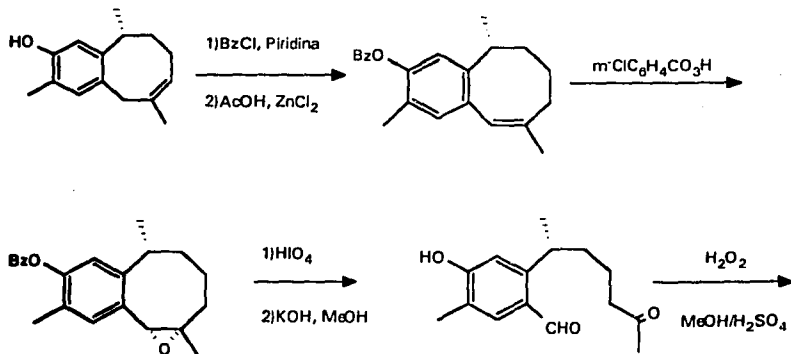
Two additional approaches to this interesting natural product were also experimentally attempted as alternatives and although not completed yet they have shown some aspects of the chemistry of the novel bicyclic ring system present in parvifolin.

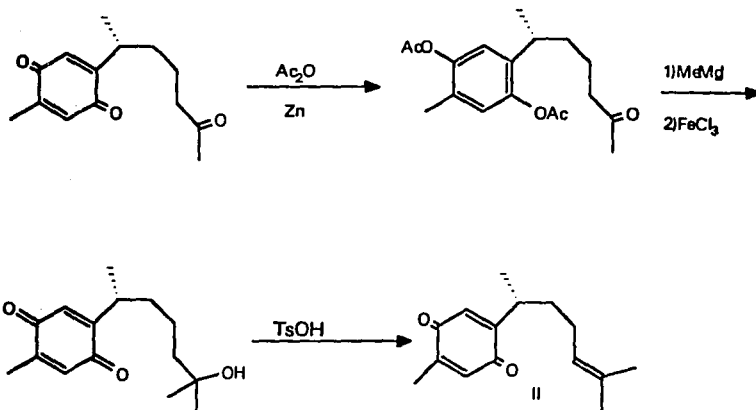
## INTRODUCCION

La Parvifolina I es un sesquiterpeno aislado de *Coreopsis parvifolia*<sup>1</sup>, *Perezia carpholepsis*<sup>2</sup> y *Perezia alamani* var. *colepis*.<sup>3</sup>



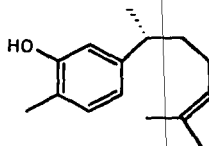
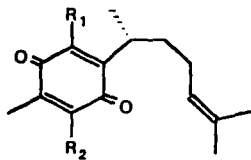
Su estructura fue deducida de datos espectroscópicos y transformaciones químicas<sup>1</sup>, mientras que su configuración absoluta fue determinada por su transformación química a Curcuquinona<sup>4</sup> II de la que ya se conocía su configuración absoluta<sup>5</sup>.





Debido a que un gran número de productos naturales con la función quinona han presentado actividad farmacológica<sup>(6 y 7)</sup>, se han desarrollado un gran número de rutas sintéticas hacia la construcción de quinonas naturales o a la introducción de funcionalidades en quinonas<sup>(8-11)</sup>.

En este aspecto la Parvifolina ha sido de gran utilidad ya que a partir de ella se han preparado benzoquinonas sesquiterpénicas como la perezona III, la isoperezona IV, la hidroxiperezona V y la curcuquinona VI, además del fenol sesquiterpénico xantorrizol VII.<sup>12</sup>



VII

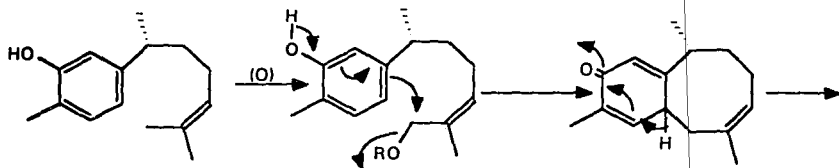
III R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H

IV R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH

V R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH

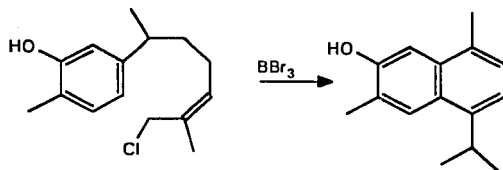
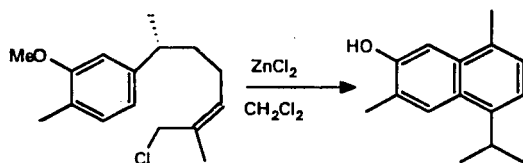
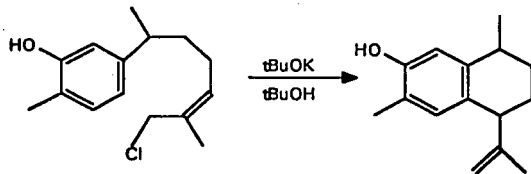
VI R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

Aunque la biogénesis precisa de la parvifolina no se conoce, se ha sugerido al xantorizol como su precursor biogénético, vía la ciclización de un hidroxixantorizol apropiadamente activado de acuerdo al siguiente esquema:

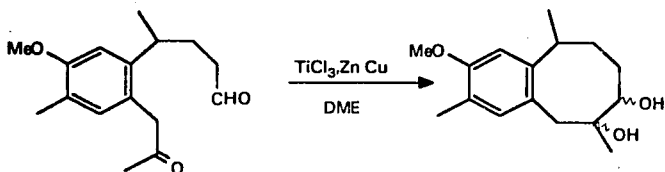


En la literatura se encuentra descrito un intento fallido de síntesis de la parvifolina basado en este modelo biogénético<sup>13</sup>. Sin embargo, este resultado no excluye todavía la proposición biogénética de la parvifolina vía un bisaboleno fenólico apropiadamente activado:

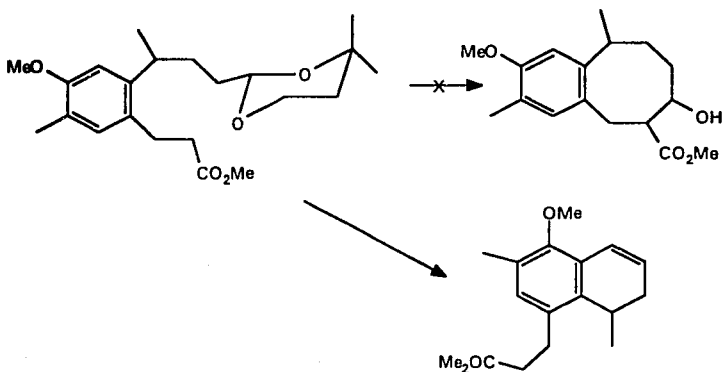




Otra aproximación sintética hacia la parvifolina basada en el acoplamiento dicarbonílico intramolecular inducido con  $\text{TiCl}_3$ , y el par  $\text{Zn-Cu}$  de McMurry para construir el anillo de cicloocteno se abandonó debido al bajo rendimiento de esta reacción<sup>14</sup>.



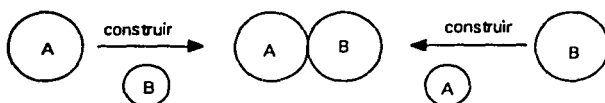
Los mismos autores ensayaron otra aproximación sintética basada en la condensación tipo aldólica de Mukaiyama<sup>15</sup>. Sin embargo la molécula prefirió ciclizarse hacia el anillo aromático en 23 % de rendimiento<sup>14</sup>. Evidentemente la mayor facilidad de formación de anillos de 6 miembros sobre los de 8 es el causante de esta desviación.



Con el antecedente de las aproximaciones sintéticas previas a este interesante compuesto de anillación poco usual, en el presente trabajo se analizó con fines sintéticos esta estructura y se propusieron algunas posibles rutas de síntesis de las cuales tres se llevaron a la práctica llegando en una de ellas al producto final.

## DISCUSION Y RESULTADOS.

Desde el punto de vista práctico se pueden considerar 2 formas posibles de aproximación sintética a una estructura bicíclica: 1) Aquellas que parten de materias primas conteniendo uno de los anillos (A) apropiadamente substituído y sobre él construir el anillo faltante (B) y 2) La secuencia alternativa mediante la cual la materia prima ya contenga el anillo (B) sobre el cual añadir el otro anillo (A).



Una tercera posibilidad, mediante la cual ambos anillos se puedan generar a partir de precursores acíclicos aunque conceptualmente muy interesante, resulta más difícil de aplicar. Ejemplos de este tercer tipo de aproximación se tiene en ciclizaciones poliolefinicas o bien cicloadiciones intramoléculares que han permitido síntesis eficientes y/o espectaculares de moléculas complejas policíclicas.

Aunque durante la aplicación del concepto anterior generalmente termina uno inclinándose por uno de los casos 1) ó 2) según la disponibilidad de las materias primas y/o

las dificultades que se puedan prever para elaborar el anillo restante, para el caso de la parvifolina encontramos ambas posibilidades igualmente atractivas por lo que se diseñaron rutas sintéticas que ejemplifican ambas aproximaciones.

I. Primera aproximación (el anillo aromático de la parvifolina se encuentra incluido dentro de la materia prima).

Para el caso de compuestos bicíclicos en los que uno de los 2 anillos es aromático, es una práctica común, en la metodología sintética, el utilizar este anillo como materia prima y sobre él construir el anillo faltante. Esto se debe por un lado a la dificultad para generar anillos aromáticos y por otro al gran número de compuestos aromáticos que se pueden considerar como materias primas potenciales. Esto explica el porqué todas las aproximaciones sintéticas hacia la parvifolina conocidas a la fecha, han utilizado compuestos aromáticos como materias primas y también el porqué nuestras primeras aproximaciones se basaron en esta premisa.

Una vez que se fijaron las características de la materia prima, las rutas sintéticas hacia la parvifolina se reducen a encontrar métodos adecuados para construir anillos de cicloocteno que sean compatibles con el anillo aromático de la materia prima y que además permita incluir la substitución necesaria en las posiciones requeridas (en

nuestro caso los grupos  $\text{CH}_3$  y la doble ligadura). Como alternativa se podrían considerar también aquellos métodos que sin dejar la substitución requerida se permitan la presencia de grupos funcionales a través de los cuales poder introducirlos.

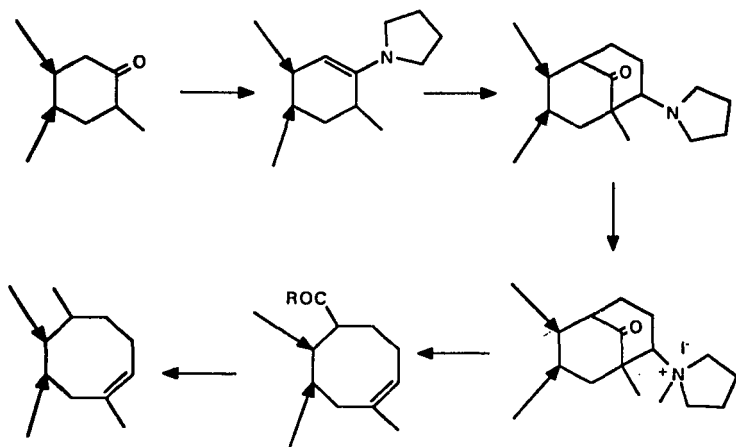
Los métodos preferidos para sintetizar anillos de 8 miembros son los que podríamos llamar indirectos entendiéndose por esto aquellos métodos que usan como precursores anillos de otros tamaños ( 5, 6, 7 miembros). En contraposición los métodos directos son aquellos en los que un precursor acíclico genera el anillo de 8 miembros sin pasar por intermediarios aislables con otro tamaño de anillo; para el caso de los anillos de 8 miembros estos últimos métodos son muy escasos (por ejemplo: síntesis aciloinica a alta dilución, acoplamiento dicarbonílico de McMurry) y como además no parecían ser útiles para nuestros propósitos o bien los antecedentes de que se disponía no le eran favorables para seguir investigándolos (pág.6), nuestra atención se centró en los métodos indirectos. De estos, aquellos que usan reacciones de fragmentación heterolítica de sistemas bicíclicos de [3.3.1] nonano y [3.3.0] octano parecieron los más convenientes y son los que se discuten a continuación\*.

---

\* RAZONES DE ESPACIO NO NOS PERMITEN DISCUTIR AQUI OTRAS APROXIMACIONES AL ANILLO DE CICLOCTENO DE LA PARVIFOLINA, IGUALMENTE INTERESANTES PERO NO BASADAS EN REACCIONES DE FRAGMENTACION HETEROLITICA.

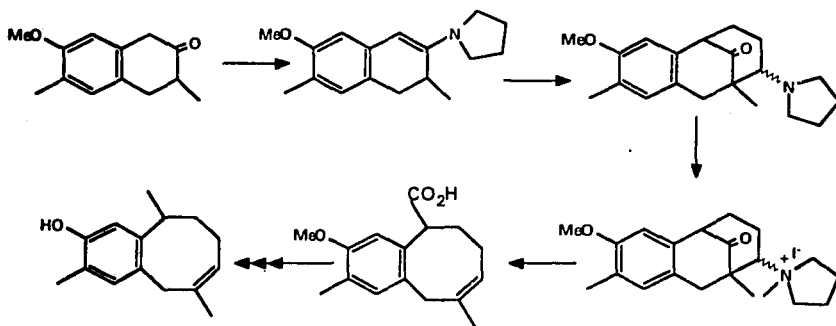
1a. Síntesis basada en la fragmentación heterolítica de un biciclo [3.3.1] nonano.

En 1956 Stork y Landesman<sup>16</sup> reportaron un método de expansión de anillos en 2 átomos de carbono ( $C_5 \rightarrow C_7$  ,  $C_6 \rightarrow C_8$  , etc.) que procede a través de un sistema bicíclico [n.3.1] y haciendo uso de la química de las entonces novedosas enaminas. Para el caso particular de la expansión  $C_6 \rightarrow C_8$  el sistema bicíclico intermediario es del tipo [3.3.1] nonano formado por la reacción de la enamina de ciclohexanona con acroleína. Este intermediario que posee grupos amino y cetona apropiadamente dispuestos, puede sufrir una reacción de fragmentación heterolítica inducida por base, previa activación del grupo amino para hacerlo buen grupo saliente, obteniéndose finalmente el derivado de un ácido cicloocténico. La secuencia completa de Stork - Landesman<sup>16</sup> se ejemplifica en el esquema siguiente para el caso de la 2-metilciclohexanona, donde la posición de la doble ligadura en la enamina corresponde a la tendencia general mostrada por este grupo funcional a dar preferentemente la doble ligadura menos substituída:



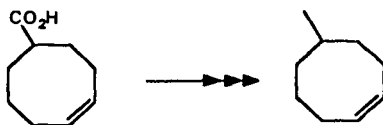
La secuencia anterior nos pareció un excelente modelo para ser aplicado a la construcción del anillo cicloocténico de la parvifolina ya que simultáneamente con la formación de este anillo se generan la doble ligadura trisustituída y un grupo acilo precursor del segundo grupo  $\text{CH}_3$  en la relación correcta. Además, la fusión del anillo aromático presente en la parvifolina a la molécula de 2-metilciclohexanona (ver flechas en el esquema anterior) es compatible con las reacciones de la secuencia, e incluso puede ser beneficiosa su presencia ya que la  $\beta$ -tetralona resultante de esa fusión debe favorecer aún más la regioselectividad de la doble ligadura de la enamina hacia la posición menos sustituida. Las consideraciones anteriores fueron entonces las que nos condujeron a proponer la siguiente aproximación sintética a

la parvifolina basados en la expansión de anillos  $C_6 \rightarrow C_8$  por el método de Stork-Landesman. El esquema de reacciones correspondiente se muestra a continuación:

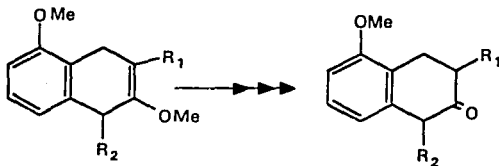
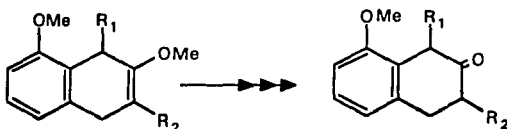


Como comentarios adicionales a la ruta anterior se pueden hacer todavía las siguientes observaciones. En primer lugar la presencia del ácido carboxílico al formarse el ciclo de ocho carbonos abre la interesante posibilidad de la resolución del par enantiomérico d,l en esta etapa, lo que permitiría en principio la síntesis total del enantiómero natural de la parvifolina. Por otro lado la conversión  $CO_2H \rightarrow CH_3$  tiene un antecedente cercano descrito en la literatura en la que el ácido 4-ciclooctencarboxílico es convertido en el 5-metilcicloocteno<sup>17</sup>.

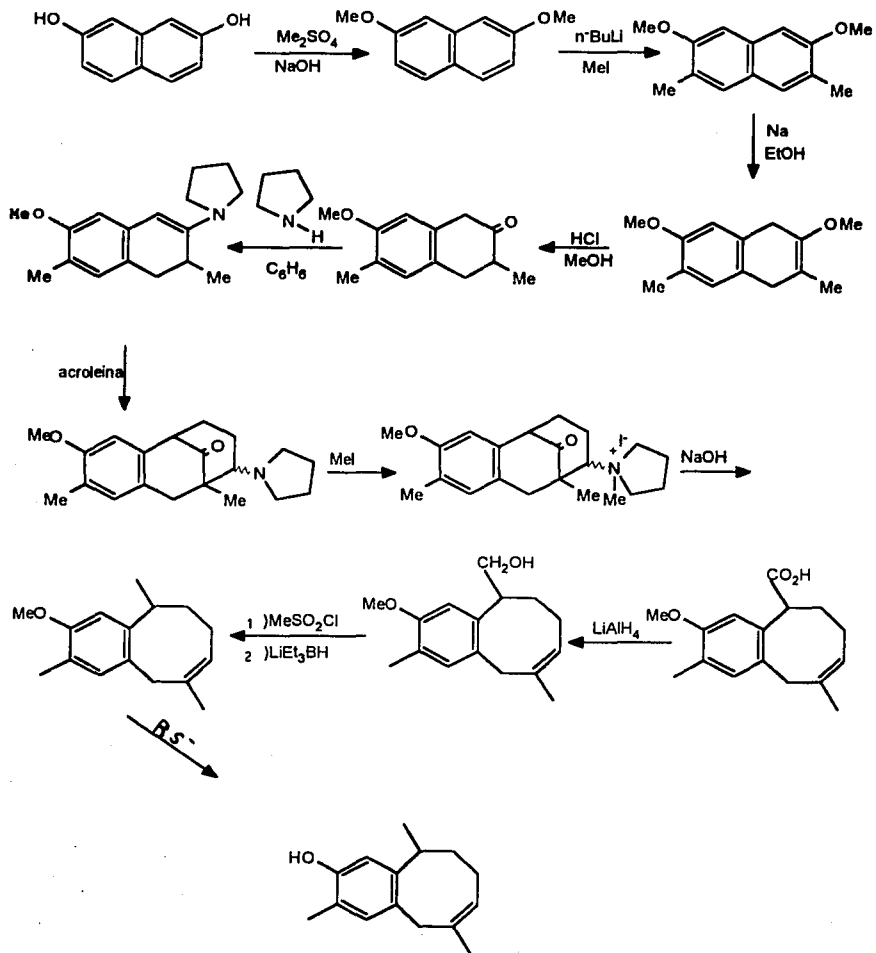




además de que muchas  $\beta$ -tetralonas estructuralmente relacionadas con la posible materia prima se han preparado en buenos rendimientos a partir de los correspondientes alcoxinaftalenos por reducción con Na en EtOH seguido de hidrólisis ácida<sup>18</sup>:



Así pues con todos estos antecedentes nos resultó imposible resistirnos a intentar la síntesis de la parvifolina por la secuencia del esquema:



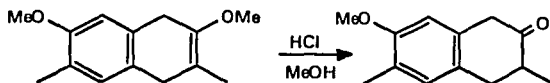
Por lo tanto esta ruta de síntesis se inició a partir del 2,7-dihidroxi-naftaleno el cual después de tratarlo con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  e  $\text{NaOH}^{19}$  produjo el éter dimetilico 1 en 96% de rendimiento. Este compuesto se caracterizó por su p.f. 136-137° (EtOH) acorde con el reportado en la literatura y por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que presenta un doblete ( $J=9$ ) en 7.6 (2H) asignados a los H aromáticos en 4 y 5; un singlete en 7.0 (2H) debido a los H-1 y H-8, un doblete ( $J=9$ ) en 6.95 (2H) debido a los H-3 y H-6 y un singlete en 3.86 correspondientes a los 2 metoxilos.

La metalación de 1 con 4 equivalentes de n-Buli seguido por exceso de  $\text{MeI}^{18}$  permitió obtener el 2,7 dimetoxi-3,6-dimetil naftaleno 2 p.f. 167-169°.

El rendimiento de esta reacción fue semejante al reportado en la literatura (72% por cromatografía de gases) solo que al purificar por recristalización con MeOH se obtiene un 40%. Además de su p.f., el compuesto 2 se caracterizó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que resultó muy informativo. Presenta un singlete (2H) en 7.38 correspondiente a los hidrógenos 4 y 5, un singlete (2H) a 6.99 que corresponde a los hidrógenos 1 y 8, un singlete (6H) en 3.92 correspondientes a los dos metoxilos y un singlete (6H) en 2.34 debido a los dos metilos aromáticos. La reducción 1,4 del compuesto 2 con Na en EtOH anhidro a

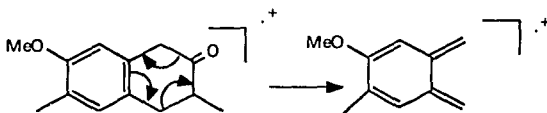
\* LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ESTAN DADOS EN ppm Y CORRESPONDEN A UNIDADES  $\sigma$ . LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ESTAN DADAS EN HERZIOS (Hz). EL DISOLVENTE FUE  $\text{CDCl}_3$  A MENOS QUE SE INDIQUE LO CONTRARIO.

reflujo<sup>19</sup> dió fácilmente el compuesto **3** con p.f. 103-105° C (MeOH) en 95% de rendimiento. Su espectro de RMN de <sup>1</sup>H presenta un singlete en 6.83 correspondiente al protón orto al metilo en el anillo aromático, un singlete en 6.52 que corresponde al hidrógeno orto al metoxilo del anillo aromático, un singlete en 3.78 (3H) pertenecientes al metoxilo aromático, un singlete en 3.66 (3H) que corresponde al metoxilo vinílico; en la región de 3.1 a 3.57 da una serie de señales que integran para cuatro hidrógenos correspondientes a los metilenos del anillo reducido y dos singletes en 2.14 y 1.7 (3H cada uno) correspondientes a los metilos aromático y vinílico respectivamente. Por espectrometría de masas\* (e.m.) se observa el ión molecular en 218 que indica la ganancia de dos hidrógenos con respecto al naftaleno de partida. La hidrólisis ácida del éter de enol (**3**) con HCl concentrado en MeOH a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub><sup>18</sup> produjo la β-tetralona (**4**), p.f. 84-85° C (MeOH) cuantitativamente.



\* LAS SEÑALES EN e.m SE DAN EN UNIDADES DE MASA (m/z) Y ENTRE PARENTESIS SE DAN LOS PORCENTAJES RELATIVOS AL PICO BASE QUE SE TOMA COMO 100%.

Esta tetralona fué caracterizada por su espectro de infrarrojo\* (IR) el cual tiene una banda intensa en 1708 debida al carbonilo de la cetona. En RMN de  $^1\text{H}$  se observan dos singuletes en 6.93 y 6.52 (1H cada uno) correspondientes a los hidrógenos 5 y 8 del anillo aromático respectivamente; dos singuletes en 3.78 y 2.15 (3H cada uno) que corresponden al metoxilo y Me aromáticos respectivamente; el metileno adyacente al carbonilo de la cetona da un singulete (2H) en 3.49 mientras que el metino y metileno restantes dan un multiplete (3H) en la región de 2.33 a 3.14; por último hay un doblete ( $J=6$ ) en 1.14 (3H) correspondiente al metilo secundario. En E.M. se observa el ion molecular en 204 (43%), y el pico base en 148 cuya formación se puede racionalizar como debida a una reacción de retro Diels en la que ocurre la ruptura de las uniones C-C bencílicas:

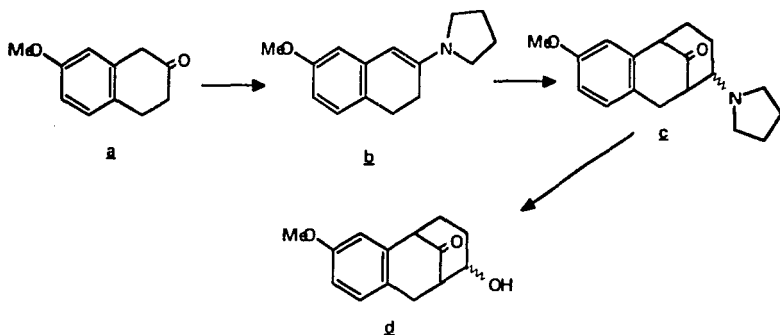


Con la obtención del compuesto 4 nos encontramos ya en condiciones de probar las reacciones conducentes a la formación del anillo de 8 miembros. Sin embargo, dado que el rendimiento total para obtener 4 fue solo moderado debido al bajo rendimiento del paso 1 al 2, nos pareció conveniente utilizar primero algún compuesto modelo más fácilmente

\* LA FRECUENCIA DE LOS MAXIMOS DE ABSORCION EN IR SE DAN EN  $\text{CM}^{-1}$

disponible, antes de intentarlo con 4 mismo. Con este fin se preparó el compuesto análogo 7-metoxi-2-tetralona a a partir de 1 por el mismo procedimiento ya descrito (reducción con Na en EtOH, seguido de hidrólisis ácida) en rendimientos comparables. El compuesto a se caracterizó en RMN de  $^1\text{H}$  por un doblete ( $J=9$ ) en 7.1 (1H) correspondiente al hidrógeno 5, un doblete ( $J=3$ ) en 6.75 (1H) para el hidrógeno 6 y un singulete ancho (1H) de 6.4 a 6.5 para el hidrógeno 8; dos singuletes en 3.78 (3H) y 3.5 (2H) correspondientes al metoxilo y al metileno bencílico alfa a la cetona respectivamente y por un par de tripletes ( $J=6$ ) en 2.97 y 2.47 correspondientes a los metilenos bencílico y alfa al carbonilo respectivamente. Por IR se observa la señal intensa del carbonilo en 1710.

La pirrolidinoenamina b de la 7-metoxi-2-tetralona se formó por el método convencional (pirrolidina en  $\text{C}_6\text{H}_6$  a reflujo y separación azeotrópica de agua), caracterizándose en el crudo de reacción por la aparición de la banda de enamina en 1610 y la desaparición de la banda de  $\text{C}=\text{O}$  en su espectro de IR. Esta enamina cruda libre de  $\text{C}_6\text{H}_6$ , se condensó con acroleína en dioxano seco obteniendo una mezcla del compuesto esperado c en 74 % y el cetol d en 15% de rendimiento.



La aminocetona **c** presenta en RMN de  $^1\text{H}$  un doblete ( $J=9$ ) en 7.02 (1H) correspondiente al hidrógeno meta al metoxilo, un doble de dobletes ( $J=9$  y 3) en 6.7 (1H) correspondiente al protón no aislado orto al metoxilo; un doblete ( $J=3$ ) en 6.4 (1H) debido al otro hidrógeno orto al metoxilo, un triplete ( $J=6$ ) en 3.6 (1H) correspondiente al hidrógeno del carbono bencílico terciario alfa a la cetona, un multiplete de 3.2 a 3.47 (1H) correspondiente al protón del carbono terciario unido a nitrógeno, una señal ancha de 2.78 a 2.97 (2H) correspondientes a los hidrógenos del metileno bencílico, un multiplete de 2.2 a 2.7 (5H) correspondientes a los hidrógenos de los metilenos alfa al nitrógeno y al metino no bencílico alfa al carbonilo y finalmente un multiplete de 1.4 a 1.97 correspondientes los hidrógenos de los metilenos restantes. Su espectro de IR mostró la señal esperada en 1710 debido a la presencia del grupo C=O.

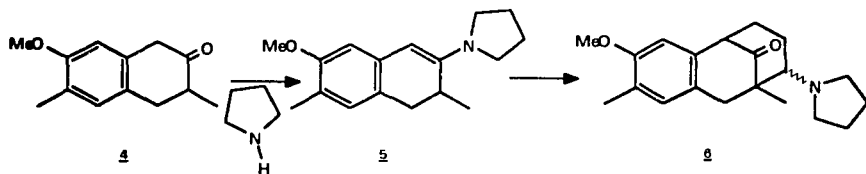
Por su lado el compuesto **d** se identificó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  el cual presentó un doble de dobles ( $J=9$  y  $3$ ) en  $7.0$  correspondiente al hidrógeno del carbono meta al metoxilo, otro doble de dobles ( $J=9$  y  $3$ ) en  $6.7$  ( $1\text{H}$ ) correspondiendo al protón no aislado del carbono orto al metoxilo, un triplete ( $J=3$ ) en  $6.43$  ( $1\text{H}$ ) correspondiente al otro hidrógeno orto al metoxilo; un doble de dobles ( $J=10.2$  y  $6$ ) en  $3.92$  ( $1\text{H}$ ) correspondiente al hidrógeno del metino bencílico alfa al carbonilo, un singulete en  $3.76$  ( $3\text{H}$ ) correspondiente al metoxilo, un multiplete de  $4.18$  a  $4.45$  ( $1\text{H}$ ) para el hidrógeno del carbono base del grupo hidroxilo, un par de multipletes ( $1\text{H}$  cada uno) entre  $3.47$ - $3.22$  y de  $3.22$ - $3.00$  para los hidrógenos del metileno bencílico, un multiplete de  $2.98$  a  $2.3$  ( $2\text{H}$ ) correspondientes al hidrógeno del metino no bencílico alfa al carbonilo y al OH (desaparece por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ), además de un multiplete de  $1.5$  a  $2$  ( $4\text{H}$ ) correspondientes a los hidrógenos de los metilenos restantes. Su espectro de IR da una señal ancha centrada en  $3420$  correspondiente al grupo alcohol y una señal intensa aguda en  $1716$  correspondiente al carbonilo.

La caracterización del compuesto **e** como el producto principal obtenido en buen rendimiento, de la reacción de la enamina **b** con acroleína, nos motivó a dejar a un lado el compuesto modelo e intentar inmediatamente la secuencia de expansión necesaria para la síntesis pero ahora con la tetralona **4**. Por otro lado es interesante señalar que en



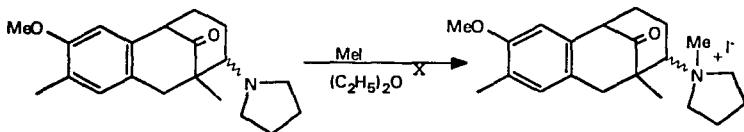
este momento, la obtención del cetol subproducto nos pareció sólo una desviación curiosa, aunque como veremos más adelante su caracterización resultó definitiva para completar satisfactoriamente la síntesis de la parvifolina que aquí se reporta.

A fin de intentar la secuencia de expansión necesaria  $C_6 \rightarrow C_8$  se trató la tetralona **4** con dos equivalentes de pirrolidina en benceno a reflujo bajo atmósfera de  $N_2$  con trampa Dean-Stark para remover azeotrópicamente el agua formada. La enamina **5** se obtuvo en aproximadamente 2 horas y al igual que en el caso de la enamina modelo **b** se identificó por la aparición de una señal intensa a 1610 en su espectro de IR correspondiente a la enamina y la desaparición de la señal a 1710 debida al carbonilo de la tetralona de partida. La enamina sin purificar se trató con acroleína recién destilada en dioxano anhidro obteniendo la amino cetona **6** la cual solo se caracterizó en forma cruda debido a que a diferencia de la amino cetona modelo **c**, ésta resultó inestable durante el intento de purificación cromatográfica. Su espectro de IR presentó una señal intensa en 1717



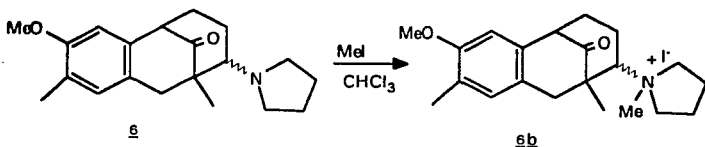
correspondiente al carbonilo y en RMN de  $^1\text{H}$  presentó dos singletes en 6.78 y 6.35 (1H cada uno) correspondientes a los hidrógenos aromáticos orto al metilo y metoxilo respectivamente. Además se observan otros 3 singletes en 3.78, 2.15 y 1.15 ( 3 hidrógenos cada uno) correspondiendo al metoxilo, al metilo unido al anillo aromático y al metilo unido al carbono cuaternario cabeza de puente respectivamente. Finalmente una serie de señales múltiples de 0.7 a 4.0 (16H) para los hidrógenos restantes.

Para continuar con la ruta indicada la amino cetona 6 se trató de convertir en la sal de amonio cuaternaria N-metilada 7 por reacción con 8 equivalentes de MeI en éter etílico anhidro a temperatura ambiente o a la de reflujo pero sin éxito, a pesar de usar tiempos de reacción largos (24 - 36 hrs).



Razonando que la falta de reacción se debía a la no reactividad del grupo amino relativamente impedido de 6 y de su baja solubilidad al agregar MeI; se cambió el disolvente ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) por uno más polar  $\text{CHCl}_3$  anhidro y con 10 equivalentes de MeI después de 36 hrs ya se había formado la sal de amonio 6b la cual se identificó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$

determinado en el producto crudo. Se observan dos dobletes ( $J=3$ ) en 6.82 y 6.35 (1H cada uno) correspondientes a los hidrógenos aromáticos orto al metoxilo y al metilo respectivamente y singuletes en 3.78, 2.15 y 1.37 (3H cada uno) asignados al metoxilo, el Me aromático y el metilo unido al carbono cuaternario respectivamente. La señal más informativa del espectro es un singulete en 3.56 que se ha asignado al metilo unido a nitrógeno formando la sal cuaternaria y además se observa la serie de señales múltiples correspondientes a los 16 hidrógenos restantes entre 0.7 y 4.0.

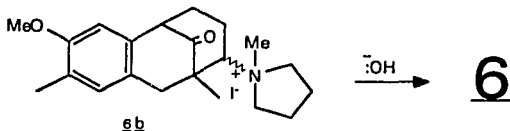


De los diferentes nucleófilos que se pueden utilizar para fragmentar el sistema bicíclico de sales de amonio cuaternarias como 6b, nos decidimos por hidróxidos metálicos ya que en este caso, al obtenerse la sal de un ácido carboxílico como producto, se podría separar más fácilmente de material neutro por una simple extracción con disolvente orgánico del medio alcalino de reacción. Por lo tanto 6b se trató con solución acuosa de NaOH al 15% a la temperatura de reflujo por 2.5 hrs bajo atmósfera de  $N_2$  (16,20). Para nuestra sorpresa después de eliminar el material neutro por

extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ , no se pudo aislar ningún material ácido al acidular el medio alcalino de reacción. De igual forma la sal de amonio cuaternaria derivada del compuesto modelo g se comportó similarmente: no produciendo material ácido en las condiciones de fragmentación anteriores.

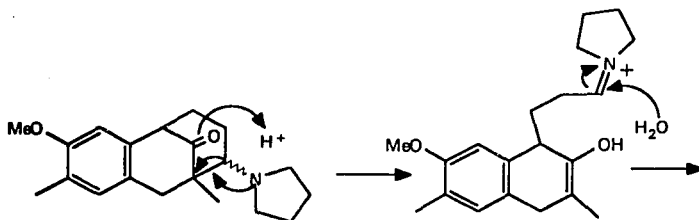
Después de otra serie de experimentos infructuosos en que se variaron las condiciones de fragmentación iniciales (hidróxido alcalino empleado, tiempos de reacción más largos, concentración de la base, etc.), nos decidimos a investigar la fracción orgánica "neutra".

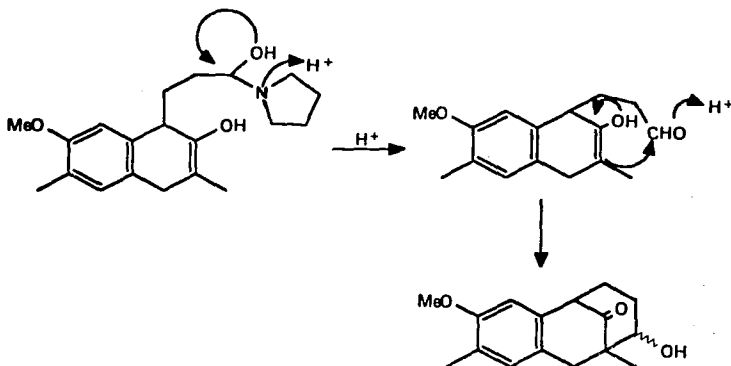
La evaporación a sequedad de una alícuota de esta fracción y la determinación de su espectro de RMN de H sobre el crudo así obtenido, mostró que se trataba de la amino cetona g impura, esto es, el hidróxido alcalino empleado en lugar de fragmentar el sistema bicíclico estaba demetilando a la sal de amonio cuaternaria 6b regenerando 6.



Por lo tanto aprovechando las características básicas de g, se trató de recuperarlo de la fracción orgánica eliminándole el material neutro que lo pudiera estar contaminando por lavados con  $\text{HCl}$  2N. Al tratar de recuperar g de la fracción acuosa por basificación con  $\text{NH}_4\text{OH}$  y

extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ , solo puede obtener trazas de material orgánico después de evaporar la fracción etérea. Este nuevo resultado inesperado nos llevó a dirigir nuestra atención hacia la fracción orgánica que quedó después de los lavados con  $\text{HCl}$  2N. El espectro de IR del residuo obtenido por evaporación a sequedad de esta fracción mostró bandas en 3500 y 1720 asignables a grupos  $\text{OH}$  y  $\text{C}=\text{O}$ , siendo el espectro completo muy parecido al del cetol g obtenido como subproducto durante la preparación de la amino cetona c de la ruta modelo ( ver págs. 19-21 ). Estas observaciones sugirieron fuertemente que también en este caso se estaban formando los cetoles correspondientes y dado que la amino cetona g fué identificada antes del tratamiento con  $\text{HCl}$  2N, esto prueba que g es el precursor de los cetoles en cuestión. En el sig. esquema se propone un mecanismo de reacción razonable para explicar esta transformación:





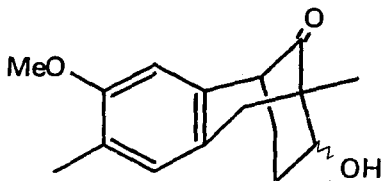
Probablemente el cetol d de la ruta del modelo se formó por un mecanismo de reacción similar al anterior donde la  $\text{SiO}_2$  actuó como el catalizador ácido.

La confirmación estructural de los cetoles se hizo a través de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz previa separación cromatográfica.

El cetol mas polar 7a p.f. 68-69° C obtenido en 24.7% de rendimiento presenta la siguiente espectroscopía : IR (KBr) 3400 (OH), 1710(C=O), 1245 y 1220 ; RMN de  $^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 300 MHz ), 6.8 y 6.4 (2H, 2s, Ar-H), 4 (1s, CH-OH), 3.8 (s, O-CH<sub>3</sub> ), 3.45 (s, Ar-CH-C=O), 3.05 ( sistema AB, J = 17 Hz , ArCH<sub>2</sub> ), 2.1 (s, ArCH<sub>3</sub> ) y 1.20 (s, C-CH<sub>3</sub> ). p.f. 68-69° C.

Por su parte el cetol menos polar 7b obtenido como aceite en 32 % de rendimiento presenta : IR (película), 3450(OH), 1715 (C=O), 220 y 1050 ; RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),

6.85 y 6.35 (2H, 2s, Ar-H), 3.8 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.65 y 2.60 (sistema AB, J = 18, Ar-CH<sub>2</sub> -), 3.60 (señal superpuesta, CH-OH), 3.45 (s, 1H, Ar-CH-C=O), 2.20 (s, Ar-CH<sub>3</sub>) y 1.20 (s, C-CH<sub>3</sub>).

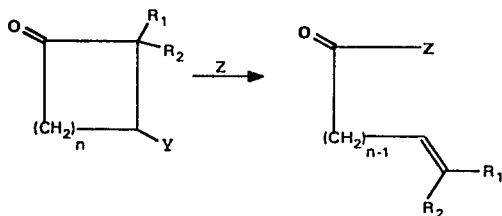


(7a y 7b)

Como de los datos espectroscópicos anteriores no se pudo establecer con certeza la estereoquímica del grupo  $\text{OH}$  en estos compuestos, decidimos resolver este problema mediante un estudio de difracción de rayos X del cetol cristalino 7a (ver pags.31-33). Sin embargo, del comportamiento observado de los mesilatos correspondientes hacia el ion  $\text{OH}^-$  se puede inferir cierta estereoquímica en ellos como se mencionará más adelante (pág. 33). Con la identificación de los cetoles (7a y 7b) como productos de la fácil N-demetilación inducida por  $\text{OH}^-$  de la sal de amonio cuaternaria 6b y la hidrólisis ácida de la amino cetona intermediaria 6, nuestro plan de síntesis original hacia la parvifolina pareció derrumbarse en este punto. Sin embargo

basándonos en los trabajos previos de Grob sobre fragmentaciones heterolíticas<sup>21</sup>, consideramos una alternativa sintética empleando los cetoles en cuestión y que como veremos a continuación no modifica mayormente nuestro plan original.

Tomando como base que la etapa de fragmentación en la secuencia de expansión de Stork-Landesman representa tan sólo un caso particular de una reacción de fragmentación heterolítica más general en la que se puede variar ampliamente el grupo saliente Y (nucleóforo) :

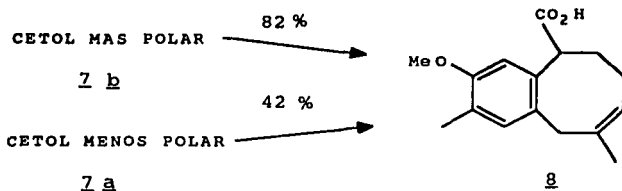


Y = N<sup>+</sup>R<sub>3</sub> ( reacción de Stork-Landesman ), halógeno, sulfonatos, etc.

Los grupos OH de cetoles apropiadamente substituidos (Y = OH en el esquema anterior) pueden ser utilizados para introducir algún grupo saliente e intentar en ellos la reacción de fragmentación. De las posibilidades consideradas por su facilidad de formación los sulfonatos fueron los primeros que se intentaron sobre nuestros cetoles (7a y 7b) a fin de ser sometidos a la reacción de fragmentación

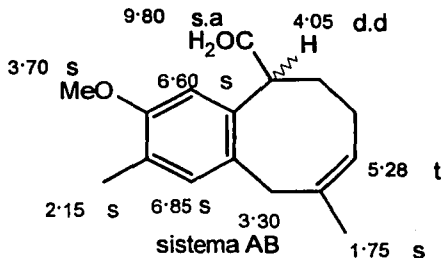


heterolítica. Por lo tanto cada uno de los cetoles estereoisoméricos ( 7a y 7b ) por separado, se convirtieron en los correspondientes mesilatos ( MsCl y Et<sub>3</sub>N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) y sin purificar se fragmentaron con solución al 15 % de NaOH a la temperatura de reflujo y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. En ambos casos por acidulación de la fracción alcalina se obtuvo el mismo ácido benzocicloocteno carboxílico 8 p.f. 154-156° C en rendimientos de 82 % para el cetol menos polar y de 41.8 % para el más polar :



El ácido 8 presenta en I.R. (KBr) una banda ancha de 3500 a 2500 ( CO<sub>2</sub>H ) y una banda en 1705 ( C=O ), además de otras en 1290 y 1215. Su espectro de RMN de <sup>1</sup>H ( CDCl<sub>3</sub> ) exhibió un singlete ancho en 9.80 que desaparece con D<sub>2</sub>O (1H) 2 singletes en 6.85 y 6.60 (1H cada uno) correspondientes a los hidrógenos aromáticos, un triplete en 5.28 con J = 7 (1H) correspondiente al protón vinílico, un doblete de dobletes [ J = 4.5, J = 12, 1H, Ar-CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>- ] en 4.05, un singlete en 3.70 (3H, -OCH ), un sistema AB en 3.30 (2H, Ar-CH -C=CH) y dos singletes en 2.15 y 1.75 ( 3H c/u, Ar-CH y CH -C=CH respectivamente ). En EM se observa el

ion molecular en 260 (100 %) que además es su pico base y el de la pérdida del carboxilo en 215 (64.8 %).



La similitud en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H del ácido g y la parvifolina representó en este momento la mejor confirmación que g poseía el esqueleto de benzocicloocteno esperado ( ver tabla siguiente):

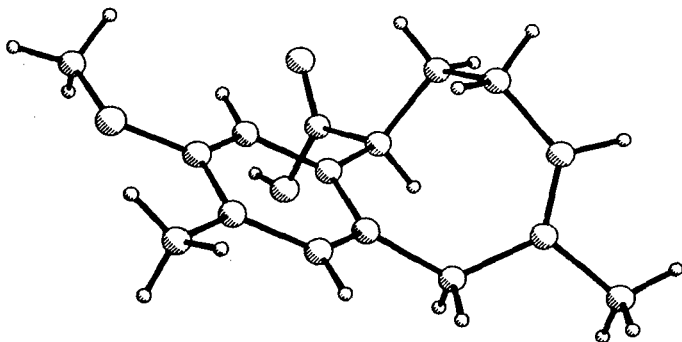
TABLA

Compuesto (8)	Parvifolina
6.85 (1H, s)	6.85 (1H, s)
6.60 (1H, s)	6.55 (1H, s)
5.28 (1H, t, J=7)	5.30 (1H, t, J=7)
4.05 (1H, dd, J=4.5 y 12)	3.17 (1H, m)
3.30 (2H, AB)	3.50 (1H, d, J=18)
2.15 (3H, s)	2.20 (3H, s)
1.15 (3H, s)	1.70 (3H, s)

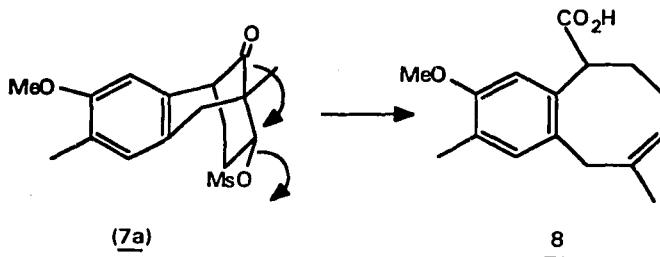
Posteriormente esta asignación se vería confirmada por la satisfactoria conversión de g en la parvifolina y por el

estudio de difracción de rayos X de este compuesto g el cual nos dio la siguiente estructura con lo que se concluiría la determinación estructural de este importante intermediario.

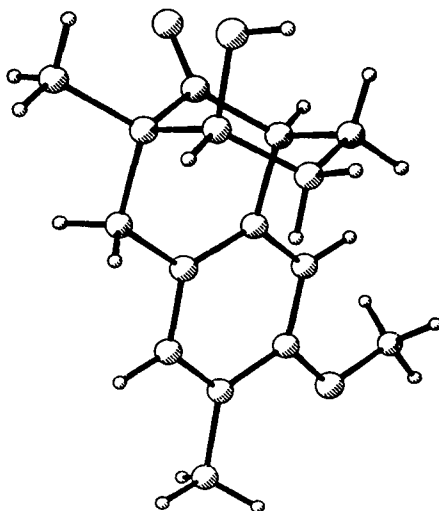
Es un hecho bien establecido que la disposición antiperiplanar de los enlaces participantes durante reacciones de fragmentación, transposición o eliminación concertadas, es un factor indispensable para observar una conversión satisfactoria. Por lo tanto y puesto que el rendimiento obtenido del ácido g resultó mucho más alto con uno de los mesilatos isoméricos sobre el otro, esto nos



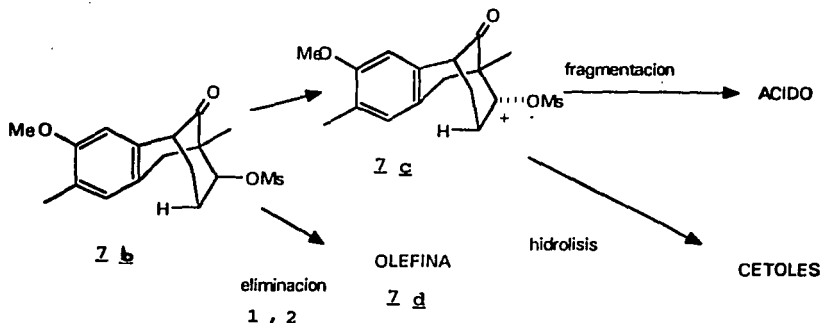
permite proponer la estructura 7b con un mesilato ecuatorial para el isómero que dá el rendimiento más alto del ácido g en la reacción de fragmentación.



En efecto gracias al estudio de difracción de rayos X del compuesto 7a, se pudo comprobar que nuestra hipótesis era correcta ya que como se puede notar en la siguiente estructura obtenida por rayos X, el alcohol esta en posición axial y los enlaces que se van a romper en la reacción de fragmentación no tienen la disposición espacial adecuada ya que no tienen un ángulo dihedral de  $180^\circ$ , ( $\text{CH-OH}$  y  $\text{O=C-CCH}_3$ ), mientras que en 7b si ya que el grupo OH debe estar en posición ecuatorial o sea donde se encuentra el hidrógeno del carbono que tiene el grupo alcohol en 7a lo que nos da además una ratificación de la explicación del mayor rendimiento en la reacción de fragmentación del mesilato correspondiente a 7b debido a la mayor facilidad con que ocurren todas las eliminaciones anti hecho que se puede dar en 7b pero no en 7a.



El hecho de que el isómero 7b, aún sin presentar la disposición de uniones adecuadas para la fragmentación, también haya producido el ácido 8 aunque en rendimiento más bajo, se puede interpretar como consecuencia de un mecanismo de reacción no concertado en la que hay la formación de un ion carbonio incipiente, previo al ataque del  $\text{OH}^-$  al grupo carbonilo. La hidrólisis alcalina del mesilato en 7a por ataque del OH sobre el ion carbonio 7c o bien la eliminación del mesilato con el H axial vecino para dar la olefina 7d son posibles reacciones laterales que explicarían el menor rendimiento observado de (8) a partir de (7a) :

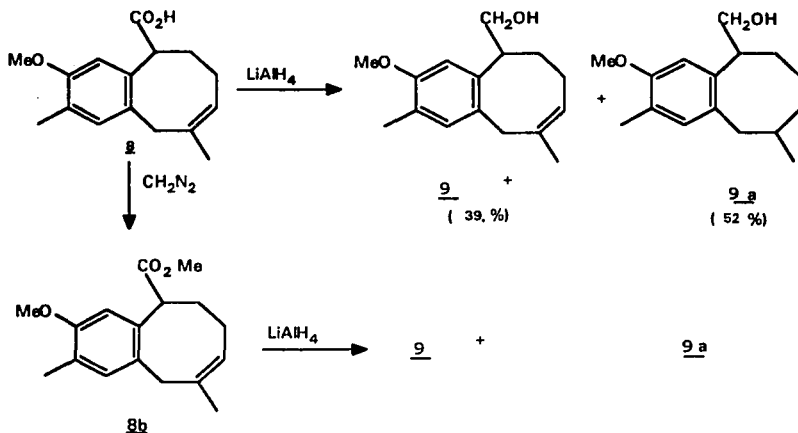


Con la preparación del ácido 8 se completó la construcción del esqueleto de la parvifolina, restando efectuar las conversiones :  $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$  y  $\text{ArOCH}_3 \rightarrow \text{ArOH}$  para culminar la síntesis de este producto natural. De los 2 posibles órdenes para efectuar estas conversiones escogimos la que en teoría representaría menos problemas y que sería dejar para el final la ruptura del éter. Siguiendo este orden nos evitaríamos el manejo de intermediarios con un grupo fenólico potencialmente inestable.

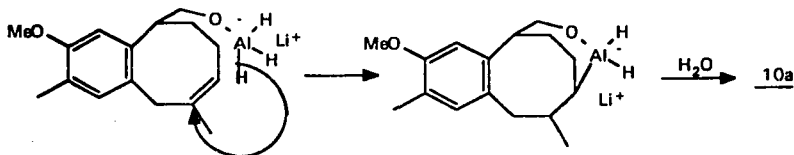
Para la conversión  $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$  nos pareció que la secuencia clásica  $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} > \text{CH}_2\text{OMs} \rightarrow \text{CH}_3$  sería una forma relativamente segura de poderla llevar a cabo.

Sin embargo la primera etapa de esta secuencia que es la transformación del grupo carboxilo a un alcohol no resultó una operación sencilla ya que la reducción con  $\text{LiAlH}_4$  de tanto el ácido carboxílico 8 como de su éster

metílico 8b preparado de 8 con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en  $\text{Et}_2\text{O}$  dieron cantidades substanciales del subproducto 9a en la que la doble ligadura aislada también se había reducido.



Esta reducción poco usual de un doble enlace aislado, por el  $\text{LiAlH}_4$  se podría explicar a través de una hidruro aluminación interna con un organo alcoxido de hidruro de litio y aluminio:

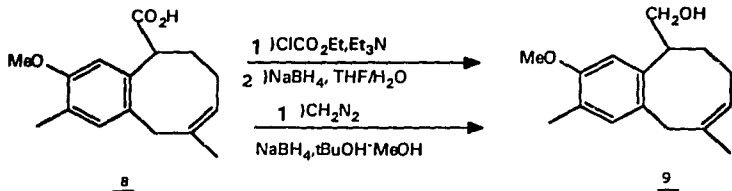


La RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 9a presento las siguientes señales: 2 singuletes ( 1H c/u ) en 6.8 y 6.5 correspondientes a los protones aromáticos, un singulete en 3.8 (  $\text{ArOCH}_3$  ), un multiplete de 3.95 a 3.4 correspondientes la parte AB del sistema ABX del metileno base del alcohol, una señal superpuesta de 2.4 a 2.2 que disminuye al agregar  $\text{D}_2\text{O}$  correspondiente al hidrógeno del alcohol y un doblete (  $J = 6$  ) en 1.05 ( 3H ) perteneciente al metilo del anillo de ciclooctano. La ausencia de la señal debida al  $\text{CH}_3$  vinílico y la aparición de este doblete en la región saturada del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  fueron claves para asignar la estructura propuesta. Su espectro de IR ( película ) presentó una banda larga y ancha de 3100 a 3650 (OH). El compuesto 9 en el IR presentó la banda de 3100 a 3650 (OH); mientras que su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presentó 2 singuletes en 6.90 y 6.60 ( 1H c/u ) pertenecientes a los protones aromáticos, un triplete (  $J = 7$  ) en 5.35 (1H) correspondiente al protón vinílico, un multiplete de 3.70 a 4.05 correspondientes al metileno del alcohol (parte AB del sistema ABX CH-CH OH), el singulete de éter metílico en 3.80 ( 3H ), un par de dobletes en 3.5 y 2.95 ( 1H c/u ) correspondientes al sistema AB del metileno bencil alílico (  $\text{Ar-CH}_2\text{-C=}$  ), un singulete en 2.20 ( 3H ) pertenecientes al metilo unido al anillo aromático y un singulete ancho en 1.70 ( 3H ) correspondiente al metilo vinílico.

A fin de evitar la sobrerreducción de la doble ligadura durante el tratamiento con  $\text{LiAlH}_4$  , se pensó en disminuir la



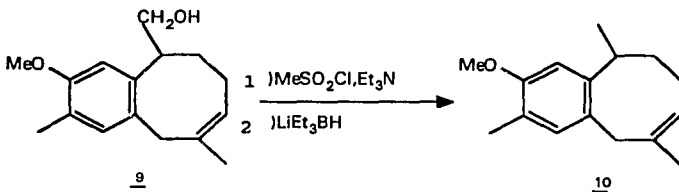
reactividad de reductor por otros menos vigorosos. Con este fin el ácido carboxílico 8 se convirtió en el anhídrido mixto 8a por reacción con  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  y  $\text{Et}_3\text{N}$  sin aislar y se redujo con  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{THF-H}_2\text{O}$ . En estas condiciones se obtuvo el alcohol deseado 9 libre del subproducto 9a en 78 % de rendimiento.



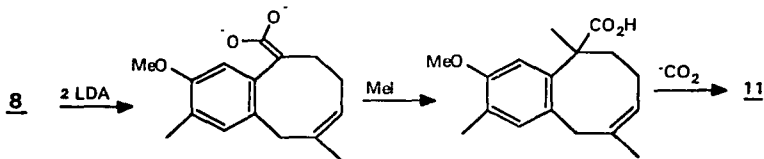
Posteriormente se encontró que el éster metílico 8b también se puede convertir limpiamente en 9 por reducción con  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{tBuOH-MeOH}$ <sup>23</sup> en rendimientos de 87 % .

La mesilación del alcohol 9 con  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  produjo el mesilato 9b ( IR, película  $\text{C=O}$  a 1723.9,  $-\text{OSO}_2\text{Me}$ , 1360 ) que sin purificar se redujo con  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  en  $\text{THF}$  para dar el éter metílico de la (d,l) parvifolina 10 en 41 % de rendimiento. Este compuesto tuvo idénticas propiedades espectroscópicas al compararlo con el éter metílico de la parvifolina natural<sup>24</sup> , preparado por el método usual ( $\text{MeSO}_4$  ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  , en  $\text{Me}_2\text{CO}$ ). El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 10 presentó las siguientes señales : dos singuletes en 6.85 y 6.60 (1H c/u) correspondientes a los hidrógenos aromáticos, un triplete ( $J=7$ ) en 5.3 (1H) correspondiente al protón

vinílico, un singulete en 3.8 (3H) perteneciente al metoxilo, 2 dobletes ( $J=18$ ) en 3.5 y 2.95 (1H c/u) debido al sistema AB de los dos hidrógenos bencil alílicos, un singulete (3H) correspondiente al Me aromático en 2.1, un singulete ancho (3H) en 1.75 el cual es el metilo vinílico y un doblete ( $J=7$ ) en 1.30 (3H) correspondiente al metilo unido al metino bencílico.



En el intento por mejorar el rendimiento de la conversión  $\text{9} \rightarrow \text{10}$  que es de solo 31-35 % se pensó como alternativa metilar el dianión  $\text{8c}$  proveniente del ácido  $\text{8}$  y descarboxilar el ácido  $\alpha$  metilado resultante:



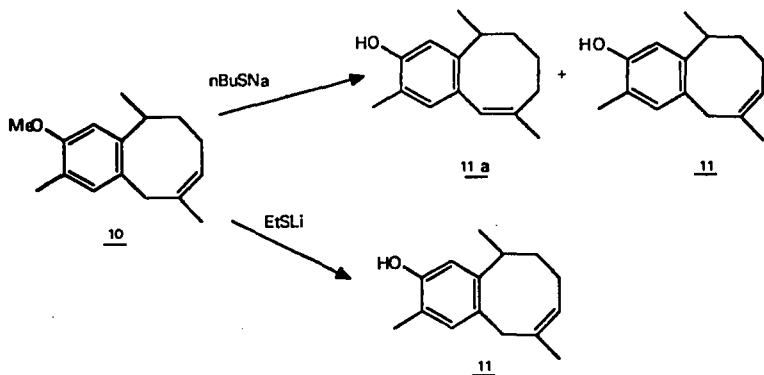
Con este fin el ácido  $\text{8}$  se trató con 2.2 eq. de  $i\text{Pr}_2\text{NLi}$

en THF para dar una solución amarilla, tomándose el desarrollo de color como evidencia de la formación de especies aniónicas. Sin embargo, aunque con la adición de exceso de MeI a la solución anterior se observó la desaparición del color, el trabajo de reacción mostró la recuperación de la materia prima. Después de otros intentos infructuosos en los que de nuevo hubo formación de color pero aunque también recuperación de la materia prima. Se decidió abandonar esta secuencia sin que hasta el momento dispongamos de una explicación razonable referente a los colores observados.

Para terminar esta síntesis total de la ( $\pm$ ) parvifolina el paso final consistía en la ruptura del éter metílico en 10. Puesto que es conocido que la parvifolina es isomerizada a isoparvifolina en medio ácido, los métodos tradicionales de ruptura de éteres que funcionan en estos medios ( HI, HBr, BBr<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, etc. ) no se pueden usar. Por lo tanto se consideraron reactivos que funcionan en medios neutros o ligeramente alcalinos, siendo el nBuSNa en DMF a 90-100° C el primer reactivo que se intentó. En estas condiciones se obtuvo en 94.8 % un producto que al ser analizado por RMN de <sup>1</sup>H mostró ser una mezcla de parvifolina e isoparvifolina en relación de aproximadamente 7:3. Para el análisis de esta mezcla por RMN de <sup>1</sup>H resultó particularmente importante el que los desplazamientos químicos de los hidrógenos aromáticos de la parvifolina e isoparvifolina fueran diferentes apareciendo en 6.85 y 6.55

para la parvifolina y en 6.83 y 6.62 para la isoparvifolina que además presentó un singlete en 6.12 (1H) correspondiente al H vinílico de la doble ligadura conjugada al anillo. Por lo tanto, aunque no parece haberse reportado, la parvifolina también puede ser isomerizada parcialmente en medio básico a la isoparvifolina.

Aunque con la identificación espectroscópica de la parvifolina en el producto de reacción, se podría considerar que la síntesis total de este producto natural ya era completa, la presencia de la isoparvifolina nos pareció molesta. Por lo tanto en un intento por eliminar parcial o totalmente esta reacción lateral se pensó disminuir la basicidad del tionúcleofilo en la reacción de ruptura del éter metílico de 10 cambiando el catión  $\text{Na}^+$  por  $\text{Li}^+$ . En efecto cuando 10 se calentó a  $90-100^\circ \text{C}$  con exceso de  $\text{EtSLi}$  en DMF bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  por aproximadamente 48 horas, se obtuvo en 97 % de rendimiento la parvifolina, libre de su isomero 11a. aparte del valor práctico de esta transformación para nuestros propósitos, este experimento demuestra que la basicidad del  $\text{nBuSNa}$  fué el causante de la isomerización observada. Hay que hacer notar que aunque en este último experimento también se usó un mercapturo diferente (  $\text{EtS}^-$  vs  $\text{nBuS}^-$  ) pensamos que este cambio es menos importante que el cambio del catión.

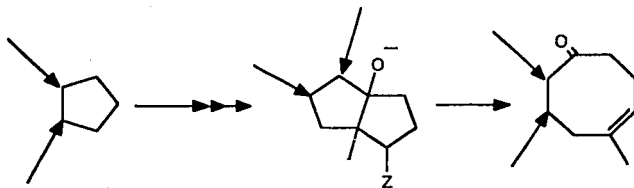


La parvifolina se caracterizó por sus datos espectroscópicos y comportamiento cromatográfico contra una muestra auténtica del producto natural resultando idénticos. Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presentó las siguientes señales dos singuletes en 6.85 y 6.55 (1H c/u) para los protones aromáticos, un triplete en 5.3 (1H,  $J = 7$ ) para el protón vinílico, un singulete ancho en 4.8 (1H) que desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$  correspondiente al hidrógeno del fenol, un par de dobletes (1H c/u,  $J = 18$ ) en 3.5 y 3 pertenecientes a los hidrógenos del metileno alil bencílico, un singulete en 2.2 (3H) que es el metilo unido al anillo aromático, un singulete ancho en 1.7 (3H) correspondiente al metilo vinílico y un doblete en 1.2 (3H,  $J = 7$ ) que pertenece al metilo unido al metino bencílico.

En conclusión se puede decir que nuestra síntesis de la ( $\pm$ ) parvifolina consiste de 11 pasos (operaciones sintéticas) y procede en 10.7 % de rendimiento global, a partir del 2,7 dihidroxinaftaleno. Puesto que algunos de estos pasos no se han intentado optimizar debido a la exploración de las otras rutas sintéticas, el rendimiento global de la síntesis parece susceptible de aumentarse.

1b. Síntesis basada en la fragmentación heterolítica de un biciclo [3.3.0] octano.

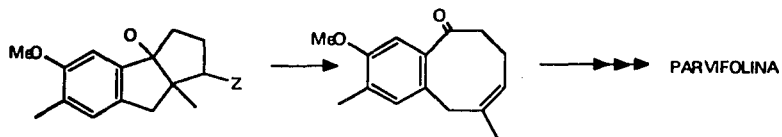
Otro tipo de fragmentación heterolítica que se ha usado en la síntesis de ciclooctenos y que se puede considerar como un método de expansión de anillos en 3 átomos de carbono, parte de biciclo [3.3.0] octanos adecuadamente funcionalizados. La funcionalidad más utilizada para esta fragmentación ( y que es apropiada para la síntesis de la parvifolina ) consiste en utilizar un alcóxido angular como iniciador de la fragmentación y un grupo saliente ( X, OMs, etc. ) como nucleófilo en relación 1,3 :



Si se piensa que el biciclo [3.3.0] octano que vá a sufrir la fragmentación proviene de la construcción de uno de los anillos de 5 miembros sobre el otro ya preformado, se entenderá el porqué el método anterior consiste en una expansión en 3 átomos de carbono.

Para el caso de una síntesis de la parvifolina basada en la fragmentación heterolítica anterior se requerirá un

sustrato tricíclico en la que el anillo aromático habría que incorporarlo en las posiciones señaladas por las flechas del esquema anterior :

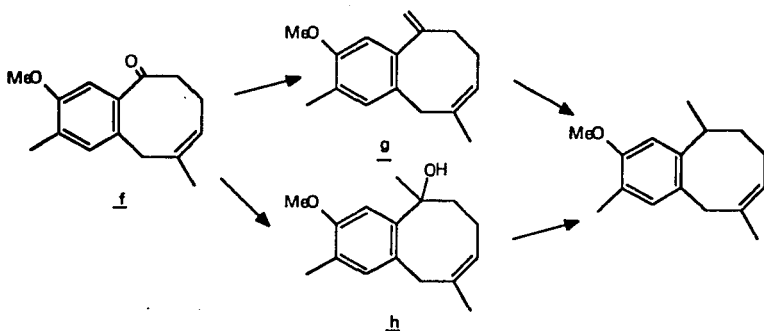


La fragmentación heterolítica anterior, al igual que la considerada en la sección 1a, tienen como característica común que la doble ligadura trisustituída es generada simultáneamente con la formación del anillo de cicloocteno y que además dejan en la posición adecuada cierta funcionalidad potencialmente convertible en el grupo  $\text{CH}_3$  secundario faltante. Quizás la principal diferencia entre ambos métodos se encuentre en que mientras la fragmentación a través de un biciclo [3.3.1] nonano ( método de la sección 1a ) condujo al esqueleto completo de la parvifolina ( todos los átomos de carbono en la posición adecuada ), en la fragmentación a través de un biciclo [3.3.0] octano se produce un compuesto al que le falta un átomo de carbono. Este sería introducido en el grupo carbonilo generado durante la fragmentación.

Otra característica común de ambos métodos es que el anillo aromático disustituído también parece ser compatible con la fragmentación e incluso se puede considerar como

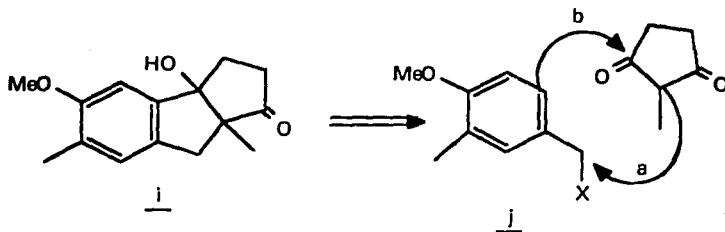


conveniente su presencia para el cambio que se tiene que hacer posteriormente ( $C=O \rightarrow CH-CH_3$ ) ya que la naturaleza bencílica de esa posición permitiría reacciones que de otra forma no serían posibles. Así por ejemplo, la construcción del  $CH_3$  secundario mediante la reducción quimoespecífica de la diolefina g (obtenida de la cetona insaturada f por una reacción de Wittig) debe ser posible por la naturaleza estirénica del metileno exocíclico. o alternativamente el alcohol terciario debe poder ser desoxigenado<sup>25</sup>, con reactivos como el  $Et_3SiH$ ,  $BF_3$ ,  $Et_2O$  gracias a la facilidad de formación del catión bencílico terciario correspondiente, intermediario en este método de desoxigenación:



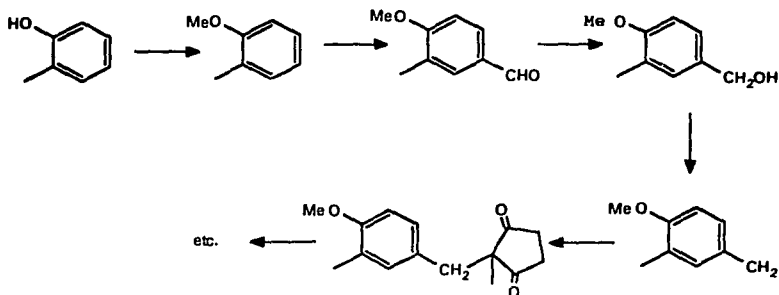
Para la síntesis del compuesto tricíclico i que contiene el sistema biciclo [3.3.0] octano, necesario para probar la fragmentación heterolítica, se pueden seguir

diferentes estrategias. En nuestro caso utilizamos una estrategia por asociación debido a la observación circunstancial que dentro de la estructura i se encuentra incluida la 2-metil-1,3-ciclopentadiona como posible materia prima. Así, la desconexión de las uniones señaladas en i libera esta materia prima y el análisis de sus características químicas determina las reacciones químicas para reconstruir i:



En efecto, el uso de la 2-metil-1,3-ciclopentadiona como agente nucleofílico alquilante para formar uniones C-C en la síntesis de muchos productos naturales como esteroides y terpenoides, se encuentra ampliamente sustentada en la literatura química de manera que podría servir para formar la ligadura a, mientras que las características nucleofílicas del anillo aromático y electrofílicas de los grupos carbonilo se podrían combinar para generar la ligadura b.

Por su parte la síntesis del haluro bencílico **15** se haría por reacciones convencionales de la química aromática con lo que se propuso la siguiente secuencia completa :

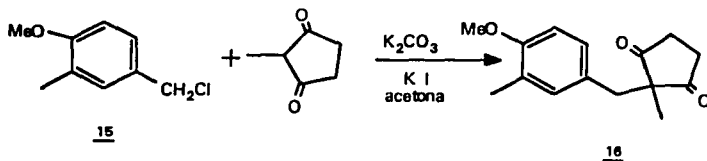


La metilación del *o*-cresol con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  e  $\text{NaOH}^{26}$  acuoso procedió sin incidente para dar en 92% de rendimiento el éter **12** el cual, se identificó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que presentó un multiplete de 6.5 a 7.15 de los protones aromáticos, además de un par de singuletes (3H c/u) en 3.6 y 2.1 correspondientes al metoxilo y al metilo unido al anillo aromático respectivamente. Cuando el éter se sometió a la reacción de Vilsmeier Haack<sup>27</sup> con  $\text{POCl}_3$  en DMF se obtuvo en 44 % de rendimiento el 4-formil-2-metil anisol, que se caracterizó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que presentó un singulete (1H) en 10.05 correspondiente al protón del formilo, un singulete ancho en 7.8 (1H) correspondiente al protón aromático que se encuentra entre el grupo formilo y Me aromáticos, un doblete (  $J = 9$  ) en 7.85 (1H)

perteneciente al hidrógeno orto al formilo y meta al metoxilo, un doblete (  $J = 9$  ) en 7.85 (1H) perteneciente al hidrógeno orto al formilo y meta al metoxilo, un doblete (  $J = 9$  ) en 7.05 (1H) atribuible al protón aromático restante, además de un par de singuletes en 4.00 y 2.30 correspondientes al metoxilo y metilo respectivamente. Su espectro de IR presenta una banda en 1700 y 2720 correspondiente al aldehído; la reducción del aldehído al alcohol correspondiente se hizo en forma cuantitativa con  $\text{NaBH}_4$  en MeOH y se caracterizó por IR por aparición de la banda del grupo OH en 3600. Finalmente el alcohol 14 se trató con HCl concentrado acuoso en una mezcla de THF- $\text{H}_2\text{O}$  1:1 para obtener el cloruro correspondiente en 95 % de rendimiento el cual se caracterizó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que presento las siguientes señales: un multiplete de 6.7 a 7.3 (3H) correspondientes a los hidrógenos aromáticos, un singulete en 3.9 (3H), correspondiente al metilo del metoxilo, un singulete en 3.7 (2H) correspondiente al metileno bencílico y un singulete en 2.3 (3H) correspondiente al metilo restante.

En un primer intento de alquilación el 4-clorometil-2-metil anisol y la 2-metil-1,3-ciclopentadiona se calentaron a reflujo con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en acetona a reflujo. Sin embargo después de 4 hrs la reacción no había procedido, se agregó 1 eq. de KI a fin de intercambiar in situ el cloro por yodo y así aumentar la reactividad del agente alquilante. Con este

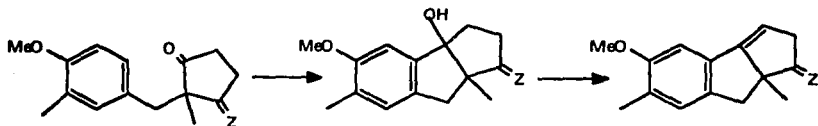
cambio la reacción se aceleró y al cabo de cinco horas ya era completa. El compuesto deseado 16 se obtuvo en 92 % de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice y se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  el



cual presentó las siguientes señales: un multiplete de 6.7 a 7.05 (3H) pertenecientes a los hidrógenos aromáticos, un par de singuletes en 3.18 y 2.18 (3H c/u) correspondientes al metoxilo y metilo unidos al anillo aromático, un singulete en 2.95 (2H) correspondiente al metileno bencílico, un multiplete de 1.82 a 2.72 (4H) perteneciente a los metilenos del anillo de ciclopentanodiona y un singulete en 1.25 (3H) atribuible al Me alifático restante unido al metino flanqueado por los dos grupos carbonilo. Su espectro de IR presenta una banda en 1720 perteneciente a los dos grupos carbonilo de la ciclopentanodiona.

Con la preparación de 16 nos encontramos ya en posibilidades de estudiar la ciclización faltante. Sin embargo como nuestro plan inicial para construir el anillo faltante del sistema biciclo [3.3.0] octano consistía en una reacción tipo Friedel-Crafts intramolecular entre uno de los

grupos carbonilo de ciclopentanona y el anillo aromático, también se prepararon como sustratos los compuestos **17** y **18** a partir de **16**. De esta forma se dispondría de 3 sustratos (**16**, **17** y **18**) para probar la ciclización con lo que se pensó se alcanzaría con alguna de ellas la información requerida:



**16**= Z=O

**18a**= Z=O

**18d**= Z=O

**17**= Z=OH, H

**18b**= Z=OH

**18e**= Z=OH

**18**= Z=Cl, H

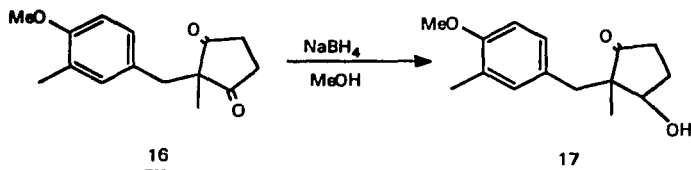
**18c**= Z=Cl

**18f**= Z=Cl

Hay que hacer la aclaración que en realidad en este punto nuestra meta eran más que los alcoholes **18a-c**, las olefinas correspondientes **18d-f** ya que dadas las condiciones ácidas en las que procede la reacción de Friedel-Crafts con toda seguridad aquellos serían deshidratados. De hecho todos los antecedentes de reacciones de ciclización tipo Friedel-Crafts como la que pretendíamos hacer, dan como productos de reacción las olefinas y no los alcoholes<sup>29</sup>. Sin embargo, dada la relativa facilidad con la que estas olefinas pueden ser rehidratadas en un sentido Markovnikoff a los alcoholes bencílicos terciarios que se necesitaban, la segura

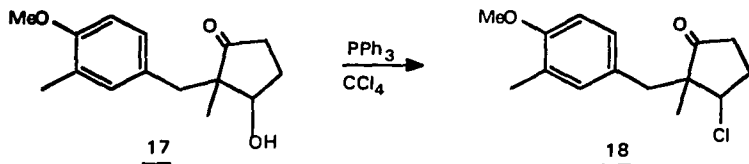
formación de aquellas durante la reacción de ciclización no nos preocupó mayormente.

Para la preparación de 17 la dicetona 16 se redujo cuantitativamente con una mol de  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{MeOH}$ .



Su espectro de IR muestra la banda del alcohol en 3450 además de la banda del carbonilo en 1730 y su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presentó las siguientes señales un multiplete de 6.8 a 7.45 (3H) correspondientes a los protones aromáticos, un triplete (  $J = 3$  ) en 4.5 (1H) correspondientes a los protones aromáticos, un triplete (  $J = 3$  ) en 4.5 (1H) correspondiente al protón base del alcohol, un singulete en 3.9 (3H) perteneciente al metoxilo aromático, un singulete ancho en 2.5 (2H) atribuible al metileno bencílico, un singulete en 2.2 (3H) correspondiente al Me aromático, un multiplete de 1.9 a 2.8 (4H) pertenecientes a los metilenos del anillo ciclopentánico, un multiplete que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$  de 1.7 a 1.9 (1H) correspondiente al protón del alcohol y un singulete en 0.9 (3H) que es la señal del metilo unido al anillo del cetol.

El tercer sustrato que se preparó para probar la reacción de ciclización fué el derivado clorado 18, que presenta como principal diferencia con respecto a los otros dos sustratos 16 y 17, la ausencia de otros grupos funcionales (aparte del carbonilo) que potencialmente pueden dar lugar a reacciones laterales. Este compuesto se preparó de 17 por intercambio del grupo OH por Cl con  $\text{PPh}_3$  en  $\text{CCl}_4$ <sup>28</sup> (60 % de rendimiento ) y se caracterizó por su espectro de IR que ya no muestra la banda debida al grupo OH, conservándose el grupo C=O como una banda en 1750.



Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presenta las siguientes señales, un multiplete de 6.5 a 6.85 (3H) correspondientes a los hidrógenos aromáticos, un doble de dobles (  $J = 5$  y  $7$  ) en 4 (1H) debido al CH base del cloro, un singulete en 3.7 (3H) que corresponde al metoxilo aromático, un par de dobletes en (  $J = 12$  ) 2.9 y 2.3 (2H) atribuibles a los hidrógenos del metileno bencílico, un singulete en 2.1 (3H) perteneciente al Me aromático, un multiplete de 1.45 a 2.30 (4H) correspondiente a los metilenos de la ciclopentanona y un singulete en 1.0 (3H) perteneciente a el Me alifático.



Los 3 sustratos 16, 17 y 18 se sometieron a diferentes pruebas de ciclización en las que se variaron las condiciones de reacción utilizando distintos catalizadores, disolventes y temperaturas (ver la tabla siguiente) pero sin éxito. Para el caso de los compuestos 16 y 18 en ocasiones se recuperó el sustrato inalterado o bien se obtuvieron mezclas intratables o muy complejas que no permitieron identificar algún producto inequívocamente.

TABLA

SUSTRATO	CATALIZADOR	DISOLVENTE	TEMPERATURA
16	ác.p-toluensulfónico	benceno	reflujo
17	" "	"	"
18	" "	"	"
18	" "	tolueno	"
18	MeSO <sub>3</sub> H:P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (10:1)		25° C
18	" "	"	45° C
18	MeSO <sub>3</sub> H:P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (10:1) 2ml	CHCl <sub>3</sub> 3ml	25° C
18	" "	" " " "	45° C
18	MeSO <sub>3</sub> H	CHCl <sub>3</sub>	50° C
18	"	CCl <sub>4</sub>	64° C
18	"	CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	100° C
18	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	CHCl <sub>3</sub>	25° C

En el caso del derivado clorado 18 se obtuvo de forma reproducible un compuesto que si bien por su espectro de IR

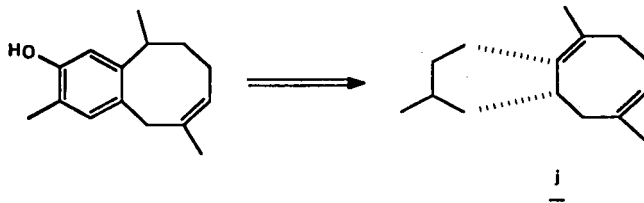
y su polaridad parece ser una olefina, por RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  resultó ser una mezcla de compuestos cuyos espectros no se pudieron interpretar satisfactoriamente. Debido a estos resultados negativos y al conocimiento que tuvimos que en otro laboratorio se estaba intentando una aproximación similar a la discutida en esta sección\*, decidimos suspender esta investigación volviendo nuestra atención a otra de las aproximaciones consideradas por nosotros.

---

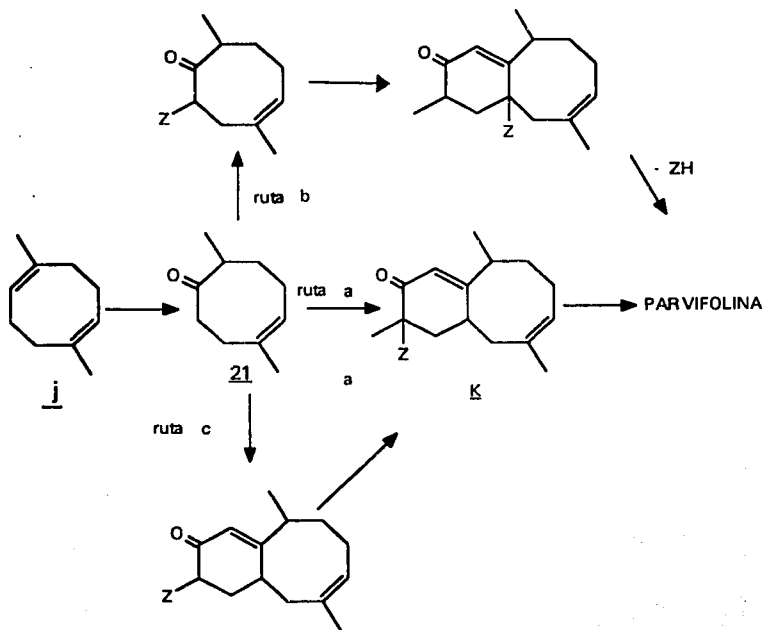
\* COMUNICACION PERSONAL DEL PROFESOR PEDRO JOSEPH-NATHAN DEL CIEA-IPN.

2. Segunda aproximación ( el anillo cicloocténico de la parvifolina se encuentra incluido dentro de la materia prima ).

En principio una segunda aproximación hacia la parvifolina consiste en utilizar un anillo de cicloocteno como materia prima y sobre él construir el anillo aromático faltante. Sin embargo, son aparentes rápidamente dos problemas para llevar a cabo en la práctica esta aproximación : 1) El encontrar la materia prima adecuada con el anillo de cicloocteno y 2) Lo poco usual que han sido las síntesis de productos naturales en donde se construye el anillo aromático. En nuestro caso decidimos intentar esta aproximación al encontrar una interesante relación estructural entre el anillo de dimetilcicloocteno presente en la parvifolina y el dímero del isopreno que es un producto comercial relativamente barato. De hecho bastaría añadir un fragmento de 5 átomos de carbono en las posiciones señaladas del anillo ciclooctadiénico ¡ para alcanzar la estructura del esqueleto de la parvifolina.

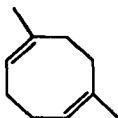


Siendo que en la síntesis orgánica el grupo carbonilo es el grupo funcional pivote a partir del cual se puede construir prácticamente cualquier sistema, nuestro plan para incorporar el anillo aromático al ciclooctadieno j consistió en funcionalizar este hidrocarburo a la cetona insaturada 21 y sobre ella intentar todas las variantes imaginables de anillaciones tipo Robinson para construir en una primera etapa la ciclohexanona k. ( ruta a ) precursora del anillo aromático:



Como alternativas interesantes, el uso de una funcionalidad adecuada ya sea en el anillo de cicloocteno (ruta b) o en la enona anillante de 5 átomos de carbono (ruta c) permitiría obtener ciclohexenonas con un sustituyente Z cuya eliminación posterior generaría el anillo aromático.

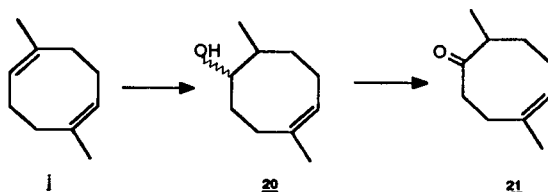
Una vez adquirida la materia prima, ¡ el primer problema a que nos enfrentamos fué que esta sustancia se encuentra contaminada con un 25 % de su regioisómero :



Como la eliminación de ella en este punto nos pareció imposible de llevarse a cabo de una forma sencilla y práctica, decidimos iniciar la síntesis con la mezcla comercial con la esperanza de que durante el desarrollo de la misma el material minoritario ( que debe dar las mismas reacciones que ) se pudiera ir perdiendo o bién en alguno de los intermediarios se manifestara alguna diferencia de polaridad entre los isómeros que permitiera su remoción completa por medios cromatográficos. Desafortunadamente esta expectativa no parece haber ocurrido ya que como se mostrará en la discusión que sigue los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los intermediarios fueron muy difíciles de interpretar debido

probablemente a la sobreposición de señales de isómeros obtenidos en cada etapa\*.

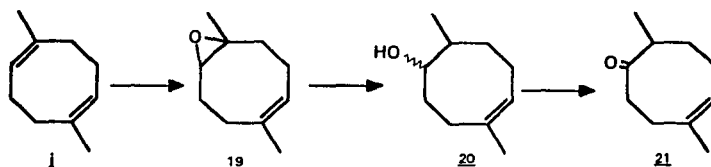
Para la síntesis de la ciclooctenona 21 se siguió inicialmente la técnica descrita por Mehta y colaboradores (32-34) quién por cierto parece ser el primer investigador que notó la relación estructural entre el dimero 1 y productos naturales que contienen el anillo de dimetilcicloocteno. En este método, que procede en 63 % de rendimiento, el dieno 1, sufre una monohidroboración-oxidación con 9-BBN primero y peróxido de hidrógeno alcalino después, para dar el alcohol secundario insaturado 20 cuya oxidación posterior a la cetona 21 se puede hacer con clorocromato de piridinio :



Sin embargo, este método no resultó muy práctico para nosotros ya que las soluciones de 9-BBN de que disponíamos aparte de su costo, no parecen contener la molaridad indicada por el proveedor lo que hacía que se necesitaran grandes volúmenes de esta solución para alcanzar los

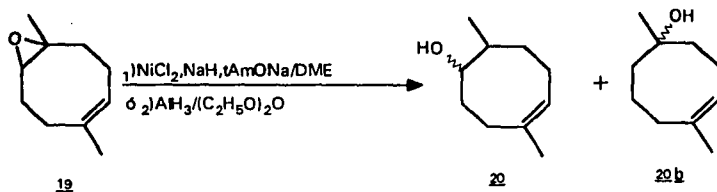
\* POR COMODIDAD Y PARA FACILITAR LA DISCUSION, SE OMITIÓ A CONTINUACIÓN (A MENOS QUE SEA NECESARIO) LAS ESTRUCTURAS DE LOS INTERMEDIARIOS CORRESPONDIENTES AL ISÓMERO MINORITARIO.

rendimientos reportados por Mehta. Aparentemente las soluciones comerciales de este agente hidroborante no son muy estables y disminuyen progresivamente su molaridad inicial. Por lo tanto se exploró un método alternativo por la siguiente secuencia de reacciones: 1) monoepoxidación, 2) apertura reductora del epóxido en el C terciario y 3) oxidación.



La epoxidación se realizó inicialmente con 1 mol de ácido *m*-cloroperbenzoico y 1 mol de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en diclorometano a temperatura ambiente. Sin embargo como después de 14 hrs la reacción todavía no era completa, se decidió cambiar el disolvente por acetato de etilo lográndose de esta manera la conversión completa ( observado por cromatografía en capa fina ). La purificación del producto por cromatografía en columna produjo en 97 % de rendimiento el epóxido buscado que se identificó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que mostró un triplete (  $J = 7$  ) en 5.30 (1H) correspondiente al protón vinílico, un triplete (  $J = 5$  ) en 2.75 (1H) perteneciente al protón base del epóxido, un singulete ancho en 1.70 (3H) atribuible al metilo vinílico y un singulete en 1.25 (3H)

correspondiente al metilo del anillo de oxirano. Para la apertura reductora del anillo de epóxido se utilizarón 2 reactivos que se han reportado como muy eficientes para producir alcoholes secundarios de oxiranos trisubstituidos como son 1) el NICRA (  $\text{NiCl}_2$  ,  $\text{NaH}$  y  $t\text{-AmONa}$  ) en dimetoxietano y 2)  $\text{AlH}_3$  en éter etílico . En ambos casos se obtuvo una mezcla de los 2 posibles alcoholes ( secundario y terciario ) los cuales se separaron por cromatografía en columna.



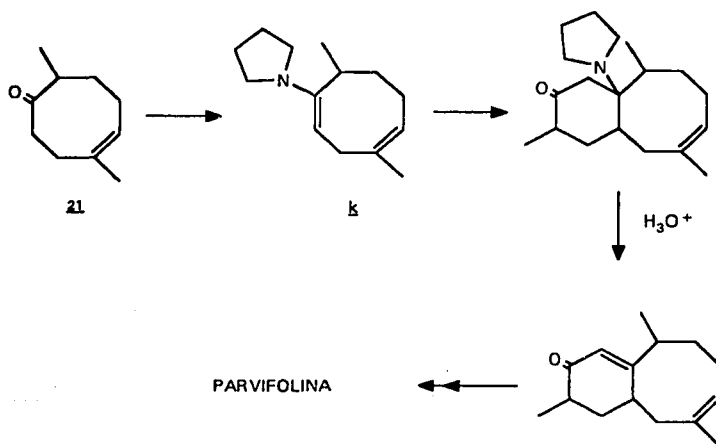
El alcohol menos polar se identificó como el alcohol secundario **20** por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$  ) que mostró un multiplete de 4.5 a 4.2 debido al protón del carbono base del alcohol  $\text{HOCH}(\text{CH})\text{CH}_2$  -, un doblete en 0.95 (3) perteneciente al metilo unido al C terciario  $\text{CH}_3\text{CH}$ -, un triplete (  $J = 7$  ) en 5.2 (1H) para el hidrógeno vinílico y un singulete en 1.6 para el  $\text{CH}_3$  vinílico además de que por oxidación produjo la ciclootenoona buscada **21** . Su espectro de IR (película) presenta la banda del alcohol en 3400 y la de la olefina en 1680. Por su parte el alcohol terciario **20b** presente en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  las siguientes señales



un triplete (  $J = 7$  ) en 5.5 (1H) atribuible al protón vinílico, un singulete en 1.2 (3H) correspondiente al metilo unido al carbono base del alcohol  $\text{CH}_3\text{CHOH}$  y un singulete ancho en 1.7 (3H) perteneciente al metilo vinílico  $\text{CH}_3\text{-C=}$ . Su espectro de IR ( película ) presento una banda en 3400 y otra en 1660 correspondientes al alcohol y a la olefina respectivamente. Los rendimientos obtenidos del alcohol secundario fueron de 80 % y 37 % con  $\text{AlH}_3$  y NICRA respectivamente por lo que el primer método fue el preferido. Finalmente la oxidación del alcohol secundario a la cetona 21 se hizo en rendimientos comparables (83-85 % ) tanto con clorocromato de piridinio como con el reactivo de Collins, por lo que esta secuencia alternativa a la ciclooctenona 21 aunque un paso mas larga que la de Mehta, procede en rendimiento global similar ( 66 % vs 61 % ). La cetona se caracterizó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presentando un triplete (  $J = 8$  ) en 5.4 (1H) perteneciente al protón vinílico, un singulete ancho en 1.7 (3H) correspondiente al metilo vinílico y un doblete (  $J = 7$  ) en 0.9 (3H) correspondiente al metilo unido al carbono adyacente al carbonilo  $\text{CH}_3\text{CH(C=O)}$ . Su espectro de IR presentó la banda del carbonilo en 1690 y la banda de la olefina en 1660.

Con la preparación eficiente de 21 pasamos entonces a probar la reacción de anillación de Robinson sobre este sustrato. De las 3 posibilidades mencionadas en el esquema de la pag. 53, la ruta a ya se puede aplicar inmediatamente

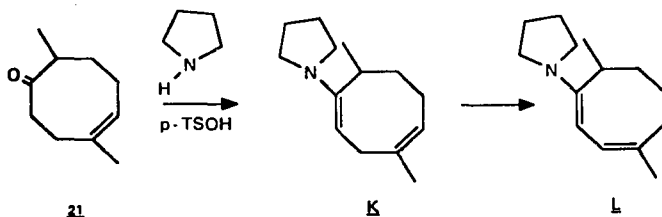
sin mayor preparación de los sustratos por lo que fué la primera opción que intentamos. Para ello se escogió el método de las enaminas de Stork mediante el cual la enamina de una cetona se hace reaccionar con una vinil cetona ( metil, isopropil cetona en nuestro caso ) y el aducto intermediario por hidrólisis produce la ciclohexanona correspondiente que en una etapa por separado sería aromatizada a la parvifolina:



También en este caso la regioquímica en la formación de la doble ligadura de la enamina nos era favorable ya que se debe obtener la enamina indicada (la menos substituída).

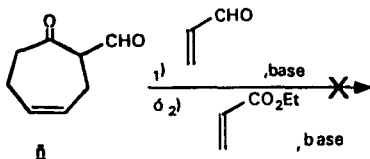
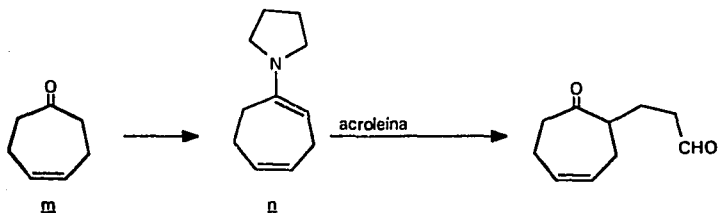
Para la formación de la enamina **k** de la ciclooctenona **21** inicialmente usamos condiciones sin catálisis ácida para

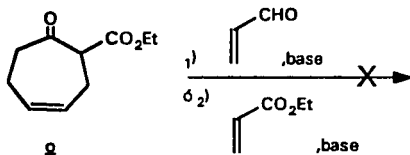
lo cual se mezclaron 1 equivalente de la cetona con 3 equivalentes de pirrolidina en benceno a reflujo bajo atmósfera de  $N_2$  y se fué monitoreando la reacción por espectroscopía de IR de alícuotas a diferentes intervalos de tiempo. Como aun después de 7 días, se observaba la presencia de  $C=O$  en el crudo de reacción, se decidió suspender el calentamiento y continuar el siguiente paso para lo cual se hizo reaccionar con tres equivalentes de isopropenil,metil cetona en dioxano. Sin embargo no se logró detectar ningún producto con las características esperadas por lo que aparentemente la cantidad de enamina formada (si es que se formó algo) había sido muy pobre. En este primer experimento se evitó usar catálisis ácida durante la formación de la enamina como se acostumbra con frecuencia pensando que esto podría isomerizar la enamina inicialmente formada a la enamina conjugada L :



Pero como se encuentra descrito en la literatura que la ciclohept-4-en-1-ona **III** forma sus enaminas

correspondientes con pirrolidina o morfolina en benceno con cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico sin mostrar ninguna tendencia para conjugarse las dobles ligaduras<sup>38</sup> decidimos intentar de nuevo la formación de la enamina de **21** pero ahora bajo catalisis ácida. Desafortunadamente en este mismo artículo<sup>38</sup> si bien se reporta la formación de la enamina **n**, también se indica la falta de reactividad de la misma hacia olefinas electrofílicas como la acroleína y también los intentos fallidos de estos autores para alquilar derivados relacionados de la 4-cicloheptenona **m** como los enolatos de la  $\alpha$ -formil cetona **n** o el  $\beta$ -ceto ester **o**:

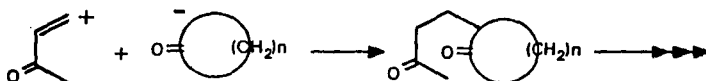




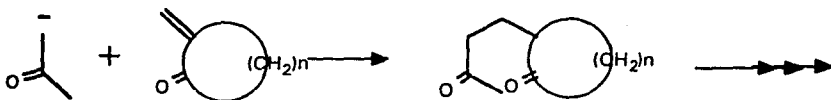
Dada la similitud estructural de la 4-cicloheptenona m y nuestra ciclooctenona 21 (por la relación que guardan la doble ligadura y el grupo C=O) los antecedentes anteriores nos hacían esperar problemas similares. En contraposición a esos antecedentes Mehta<sup>34</sup> ha descrito la alilación satisfactoria de la ciclooctenona 21 por lo que no es posible saber de momento si la contraposición de resultados es consecuencia de una reacción de reversibilidad desfavorable en las alquilaciones de Michael intentadas o algún otro factor menos claro de entender. De cualquier manera el resultado de Mehta<sup>34</sup> hacía suponer cierta probabilidad de poder formar la unión C-C necesaria en 21 por lo que se decidió utilizar catalisis de ácido p-toluensulfónico en la formación de la enamina. Sin embargo no se notó ningún cambio importante en el comportamiento de la reacción y como en el caso anterior, quedaba bastante cetona sin reaccionar. También en este nuevo experimento el crudo de reacción se intentó condensar con isopropenil, metil cetona pero tampoco se obtuvo el producto deseado.

Puesto que la formación de la enamina de la cetona 21 y su reacción con la metil, isopropenil cetona no

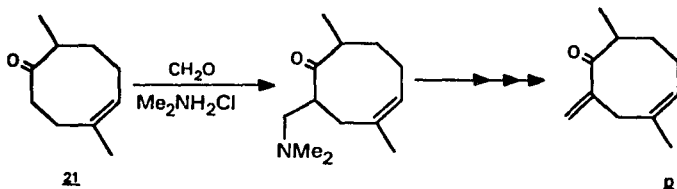
procedieron, se pensó como alternativa invertir los componentes electrofílico y nucleofílico en la adición de Michael que es la etapa inicial dentro de la anillación de Robinson. En efecto, si bien esta última en su forma clásica procede por la combinación de una cicloalcanona nucleofílica y una vinil cetona como electrófilo (una combinación 4 + 2 de componentes):



también se ha empleado ( aunque menos frecuentemente ) la combinación alternativa en la que la olefina electrofílica se encuentra incorporada en la cicloalcanona y el nucleófilo en el fragmento acíclico:

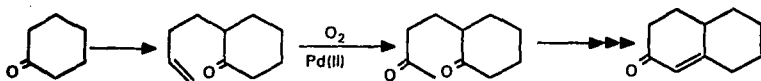


En este último caso la combinación de reactantes es del tipo 3 + 3. Para poner en práctica esta nueva ruta se trató de preparar la  $\alpha$ -metileno ciclooctenona p a través de una reacción de Mannich de 21 tal y como se ha descrito para otras cicloalcanonas como la ciclohexanona<sup>39</sup>:



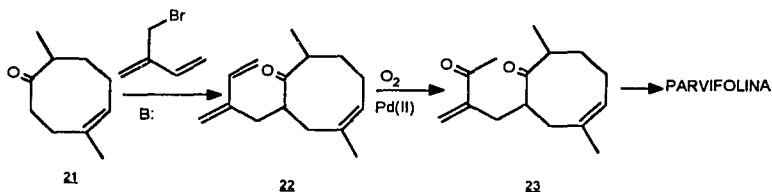
Sin embargo, una vez más la reacción no procedió, aislándose productos en cantidades insuficientes para poder ser caracterizados.

Finalmente y antes de abandonar esta ruta ( a del esquema de la pág.57 se hizo un último intento de anillación a la ciclooctenona 21. Disponiamos del antecedente según Mehta y Rao que el enolato de 21 se puede alquilar en 65 % con bromuro de alilo .Por otro lado se encuentra descrito el reporte que la oxigenación de grupos vinilo catalizado con Pd (II) produce metil cetonas<sup>40</sup> , reacción que se aplica a sustratos necesarios para continuar la secuencia de anillación de Robinson:



Una característica importante de esta reacción de oxigenación es su quimoselectividad hacia los grupos vinilo ya que olefinas di, tri, y tetrasustituidas son inertes a estas condiciones.

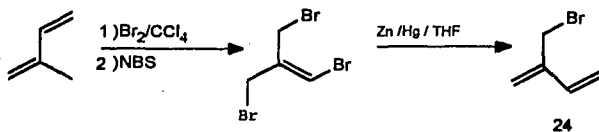
Con estos dos antecedentes se nos ocurrió que si se pudiera diseñar un agente alquilante que reuniera las características de ser un haluro alílico (para de acuerdo con Mehta y Rao poder alquilar la cetona 21 ) y que contuviera un grupo vinilo para que en el momento adecuado, por la reacción de oxigenación catalizada con Pd (II) produjera la metil 1,5-dicetona intermediaria para intentar la aldolización final de la anillación de Robinson, se podría resolver el problema que enfrentábamos. Estas 2 características pareció reunir las el 2- bromometil-1,3-butadieno cuya preparación ya ha sido descrita en la literatura<sup>41</sup> .



Aunque idealmente la ciclización final sería acompañada por la aromatización del anillo ciclohexénico inicialmente formado, la posibilidad de reacciones laterales como la polimerización de las enonas intermediarias era un riesgo que tendríamos que correr.

La preparación del 2-bromometil-1,3-butadieno 24 se hizo según como muestra el esquema siguiente:



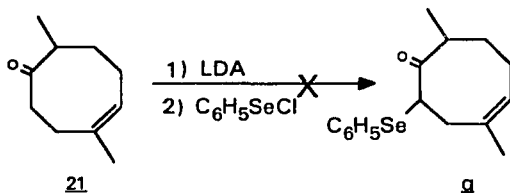


La alquilación del enolato de 21 con 24 se hizo siguiendo las indicaciones de Mehta y Rao para dar con un rendimiento comparable al descrito por estos autores para el caso del bromuro de alilo, la cetona  $\alpha$ -alquilada 22. Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presentó las siguientes señales un par de multipletes de 6.1 a 6.6 y otro de 4.85 a 5.7 correspondientes a los protones vinílicos, un singlete en 1.7 para el metilo vinílico y un doblete en 0.95 ( $J = 7$ ) para el Me alifático  $\alpha$  a la cetona. Este compuesto se sometió a la oxidación de Tsuji<sup>40</sup>, transformandose en un compuesto mas polar el cual debido a las dificultades encontradas para purificarlo fue sometido sin purificar a las condiciones de condensación aldolica con a) NaH en THF y b) tBuONa en tBuOH sin poder obtener en cantidades importantes algún material que permitiera dar evidencia de que las reacciones propuestas estaban ocurriendo.

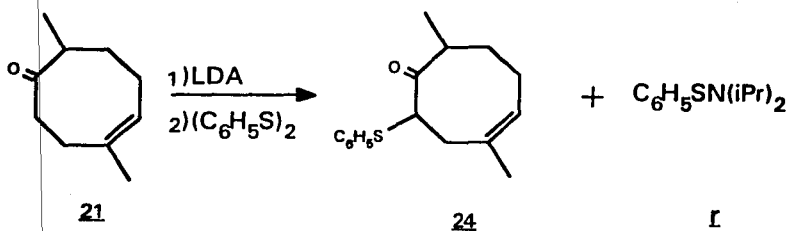
Con los fracasos anteriores decidimos cambiar la ruta a por la b del esquema de la pág. 56 para lo cual se pensó introducir como substituyente Z un grupo selenofenilo o tiofenilo. En principio estos grupos facilitarían la primera etapa de la anillación de Robinson (la reacción de Michael)

etapa de la anillación de Robinson (la reacción de Michael) y su eliminación como selenóxido o sulfóxido respectivamente al final de la secuencia establecerían el anillo aromático de la parvifolina.

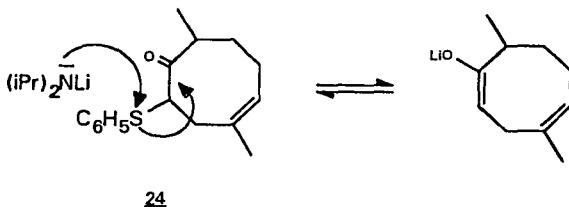
Se intentó primero formar la  $\alpha$ -fenil seleno cetona **g** por enolización cinética ( $iPr_2NLi$ ,  $-78^\circ C$ ) de nuestra cetona y reacción con cloruro de fenil selenio, pero la reacción no procedió.



De la misma forma el intento de introducir el grupo tiofenilo con disulfuro de difenilo tampoco ocurrió aunque en este caso se pudo aislar en excelente rendimiento (93.4%) la *N,N*-diisopropil fenilsulfenamida **r** la cual se identificó por su espectro de RMN de  $^1H$  el cual presenta un singulete en 7.2 (5H), un septeto en 3.6 (2H,  $J = 5$ ) y un doblete en 1.1 (12H,  $J = 5$ ).

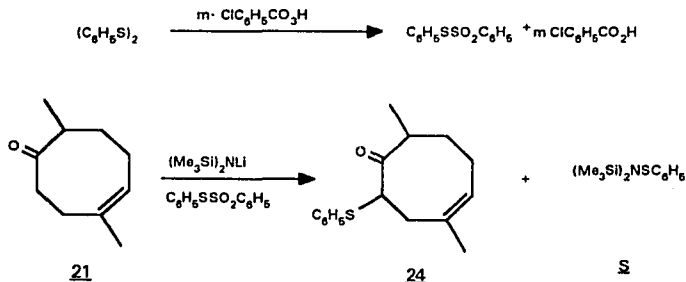


Aparentemente el enolato de la cetona **21** es poco nucleofílico lo que permite la competencia de las otras especies nucleofílicas presentes ( $\text{iPr}_2\text{N}^-$ ) por el electrófilo  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2$ . Como alternativa, la formación de **I** se puede racionalizar como consecuencia de la desulfenilación de **24** inicialmente formada por la  $\text{iPr}_2\text{N}^-$  en exceso. Aunque esta reacción es normal en la química de  $\alpha$ -tio y  $\alpha$ -seleno cetonas, no deja de ser extraña la participación del anión  $\text{iPr}_2\text{N}^-$  considerado como una base no nucleofílica.



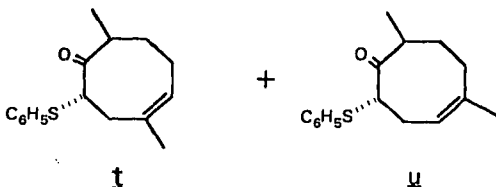
Se encuentra descrito en la literatura que para aquellos casos de enolatos que no se pueden fenilsulfenilar satisfactoriamente con  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2$  debido a la reversibilidad

de la reacción, se pueden lograr mejoras substanciales si se cambia al bencenosulfonato de fenilo como agente fenilsulfenilante<sup>43</sup>. En este caso el subproducto de la reacción es el anión bencenosulfonato muy poco nucleofílico con lo que se suprime la reacción reversible. Se decidió entonces probar este nuevo reactivo fenilsulfenilante el cual se preparó a partir de  $(C_6H_5S)_2$  por oxidación con dos equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico. Además se cambió a la base por el hexametil disilazuro de litio que es un anión más impedido estéricamente que la  $iPr_2N^-$ .

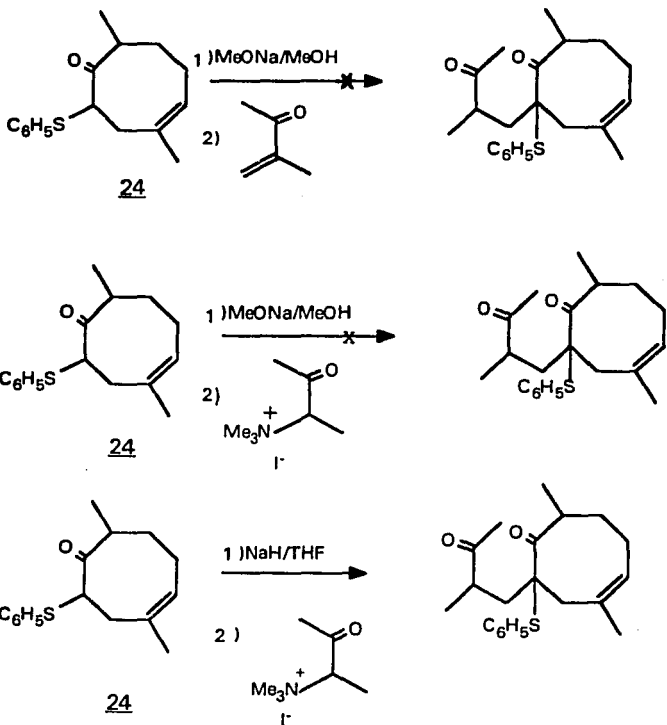


Después de alguna experimentación se consiguió obtener el  $\alpha$ -cetosulfuro **24** en rendimientos de 65.5 %. Aunque también como en los primeros ensayos se obtuvo el producto de condensación entre la base y el agente fenilsulfenilante ( la N,N-bis (trimetilsilil) fenilsulfenamida **g** ) en 35.6 % de rendimiento. El cetosulfuro **24** se caracterizó por su espectro de RMN de  $^1H$  que presentó las siguientes señales un

multiplete de 7.05 a 7.8 para los protones aromáticos, un multiplete de 4.9 a 5.55 para el hidrógeno vinílico, un doble de dobles en 3.8 ( $J = 6$ ) para el protón del carbono base del sulfuro y un doblete ( $J = 7$ ) en 0.9 para el Me alifático. La presencia de un par de singuletes anchos en 1.6 y 1.65 asignado al grupo  $\text{CH}_2$  vinílico probablemente se deba a la mezcla de regioisómeros presente i y ii que en este caso se manifiestan con desplazamientos distintos ( ver pags.57 y 58 ):

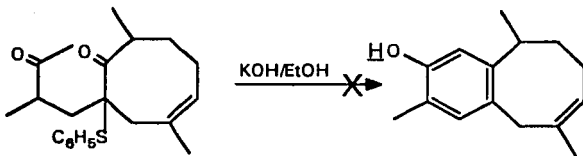


La posibilidad de que estas 2 señales se deban a los estereoisómeros syn y anti aunque no se puede descartar, es menos probable en base a los resultados de Clark Still<sup>44</sup> sobre la estereoselectividad de alquilaciones de ciclooctanonas y corroborado por la alilación cinéticamente controlada con LiHMDS de 21 por Mehta y Rao<sup>34</sup>, como ya se mencionó (pág.65); el espectro de IR de 24 presentó una banda en 1706 correspondiente a el carbonilo y una banda en 1472 y otra en 1438.5 para la olefina. Identificado el cetosulfuro 24 se probaron las siguientes condiciones para la anillación de Robinson pero sin éxito.



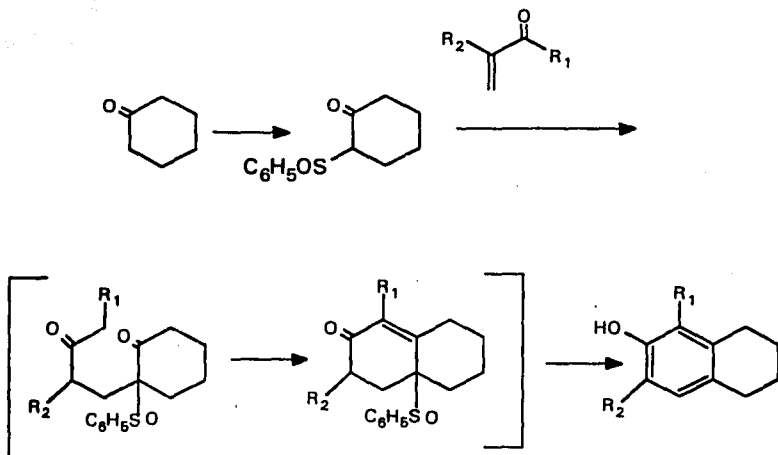
En el caso de la tercera reacción del esquema anterior se obtuvo un compuesto que espectroscópicamente parecía ser el aducto de Michael 25 esperado sólo que en un rendimiento del 6.5 %, mas al tratar de hacer la reacción de ciclización con KOH en EtOH se descompuso. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de este material presento un multiplete de 7 a 7.6

correspondiente a los protones aromáticos, un multiplete de 4.95 a 5.15 perteneciente al hidrógeno vinílico, un singulete ancho en 1.7 correspondiente al metilo vinílico y un doblete en 1.15 ( $J=7$ ) atribuible al Me alifático del ciclo de 8 carbonos.



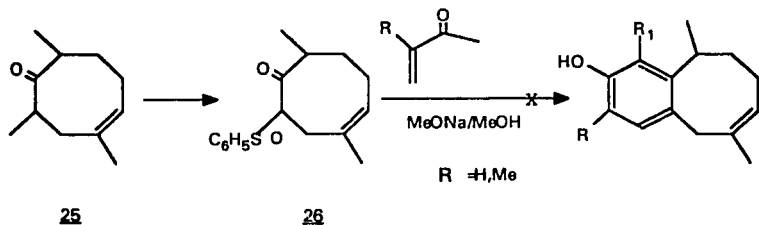
25

Dentro de las exploraciones de la ruta b se preparó el  $\beta$ -cetosulfóxido 26 por oxidación de 25 con ácido m-cloro perbenzoico, a fin de usarlo como sustrato para probar las reacciones de anillación de Robinson. Esta modificación se debe a Boger<sup>46</sup> y tiene como principales características que la adición de Michael inicial debe ocurrir más fácilmente que con el correspondiente sulfuro y que además la ciclización aldólica y aromatización (por eliminación del sulfóxido) ocurren in situ<sup>46</sup>.



Se usaron las condiciones de Boger con el fenilsulfóxido 26 e isopropenil, metil cetona o metil, vinil cetona en metanol absoluto en presencia de metóxido de sodio esperando obtener la (+-) parvifolina o la norparvifolina respectivamente pero al igual que antes se obtuvieron mezclas de compuestos en pequeñas cantidades que no permitieron su identificación.





Dados los resultados negativos obtenidos en la exploración de las rutas a y b decidimos abandonar este estudio sin probar la ruta c faltante ya que por los antecedentes anteriores uno debe esperar problemas similares también en esta ruta. De cualquier forma son nuestras expectativas el que la discusión de esta aproximación sirva de motivación para generar nuevas ideas a los interesados en llevar a la realidad una posible síntesis de la parvifolina basada en la construcción del anillo aromático sobre un cicloocteno preformado.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de  $\text{rmn}$  de  $^1\text{H}$  se determinaron en un espectrófotometro Varian EM-390-90 MHz, utilizando como referencia interna el tetrametil silano (TMS); los desplazamientos químicos estan expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro  $\delta$ . Los espectros de ir se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 559 B en película usando aire como referencia o en pastilla de KBr. Las frecuencias se especifican en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de masas se efectuaron en un espectrómetro Hewlett Packard 59854-A cuadrupolo del Instituto de Química de la UNAM.

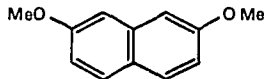
En la separación y purificación de los productos sintetizados que se efectuó por cromatografía, se utilizaron cromatoplasas de capa fina preparativa de gel de sílice Merck GF<sub>254</sub>, de dimensiones 20x20 ó 20x100 cm según el caso. En cromatografía en columna ordinaria se usó gel de sílice Merck 60 (70-230 mallas) y para cromatografía en columna relampago se empleó gel de sílice Merck 60 (230-400 mallas). La mezcla de disolventes empleados como eluyentes se indica en cada una de las preparaciones de las sustancias. En la observación de las sustancias en las placas de cromatografía en capa fina se usó una lampara UVSL-25 y como reveladores vapores de yodo y/o una solución de vainillina al 2% en etanol:ácido fosfórico al 85 % (1:1), seguida de calentamiento.

El término "se trabajó de la manera usual" significa extraer con el disolvente orgánico indicado, lavar con solución saturada de cloruro de sodio, secar con sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida empleando un evaporador rotatorio.

Las técnicas que a continuación se indican representan aquéllas para las que se obtuvieron los rendimientos más altos, ya sea en la prueba piloto o en el lote mayor.

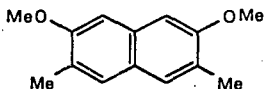
**2,7-Dimetoxinaftaleno 1.**

Se agregó 2,7-Dihidroxinaftaleno (97%, 11 g, 0.0666 moles) a una solución 2 M de NaOH (90ml, 0.18 moles) que había sido purgada con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. A la solución fuertemente agitada, se le agregó cuidadosamente sulfato de dimetilo (26.75 g, 99 %, 0.21 moles, 22.3 ml), manteniendo la temperatura entre 17 a 25° C por ajuste de la velocidad de adición del sulfato de dimetilo o por el uso de un baño de hielo. Después de tener la mezcla de reacción una hora a temperatura ambiente, se calentó a reflujo por una hora, se dejó enfriar y se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con NaOH 5M y después con agua, secó, se filtró y concentró. El producto se recrystalizó de EtOH obteniendo 12.03 g (96 %) de un sólido blanco, p.f. 136-137° C. RMN : 7.6 (d, 2H, hidrógenos aromáticos en C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>, J=9), 7.0 (s, 2H, hidrógenos aromáticos en C<sub>1</sub> y C<sub>8</sub>), 6.95 (d, 2H, hidrógenos aromáticos en C<sub>3</sub> y C<sub>6</sub>, J=9) y 3.86 (s, 6H, metoxilos).



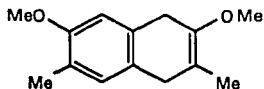
2,7-Dimetoxi-3,6-dimetilnaftaleno 2.

En un matraz de bola de 1 L con agitación magnética se disolvió 2,7-Dimetoxi naftaleno (1) (10.15g, 0.054 moles) en, 100 ml de THF seco y bajo atmósfera de  $N_2$ , se enfrió el matraz a  $-78\text{ C}$ . Se agregó una solución de n-butil litio en hexano (1.26 M, 0.2160 moles, 171.5 ml) y se dejó llegar lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente (aproximadamente una hora). Después de 17 horas a temperatura ambiente se enfrió el matraz a  $-78^\circ\text{ C}$ , se agregó lentamente MeI (0.27 moles, 99 %, 17 ml) y se dejó llegar la reacción a temperatura ambiente. Se agregó 75 ml de solución saturada acuosa de  $NH_4Cl$  y se trabajó de la manera usual (éter etílico) y el residuo se cristalizó de MeOH para dar 4.6656 g (40 %) de un sólido blanco p.f  $167-169^\circ\text{ C}$ . RMN : 7.38 (s, 2H, hidrógenos aromáticos en C4 y C5, 6.99 (s, 2H, hidrógenos aromáticos en C1 y C8), 3.92 (s, 6H, metoxilos) y 2.34 (s, 6H, metilos).



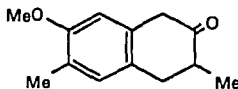
1,4-Dihidro-2,7-dimetoxi-3,6-dimetil naftaleno 3.

A una solución vigorosamente agitada de 2,7-dimetoxi-3,6-dimetil naftaleno (9.9546 g, 0.046 moles) en EtOH seco (166 ml), bajo atmósfera de  $N_2$  y a la temperatura de reflujo, se agregó en porciones, Na (17.44 g, 0.7582 moles) durante 2.5 horas. Se dejó enfriar y se agregó  $H_2O$  (70 ml) y  $NH_4Cl$  (43.4 g, 0.8266 moles). Después de la evaporación parcial a presión reducida del EtOH se agregó  $H_2O$  y se trabajó de la manera usual (éter etílico). El producto se cristalizó de MeOH obteniendo 9.54 g (95 %) de un sólido blanco, p.f. 103-105° C. RMN : 6.83 (s, 1H, H unido al C orto al Me aromático), 6.52 (s, 1H, H orto al metoxilo aromático), 3.78 (s, 3H, metoxilo aromático), 3.66 (s, 3H, metoxilo vinílico), 3.1 a 3.7 (m, 4H, metilenos), 2.14 (s, 3H, Me aromático) y 1.7 (s, 3H, Me vinílico). E. M. e/m (abund. rel.) : 218.8 ( $M^+$ , 10.1), 217.8 (50), 114.9 (76.3), 171.8 (78.8), 186.8 (92.7), 39 (100).



7-Metoxi-3,6-dimetil-2-tetralona 4.

1,4-Dihidro-2,7-dimetoxi-3,6-dimetil naftaleno 3, (2g, 0.0092 moles), HCl 12M (7 ml), y MeOH (31 ml) fueron calentados a reflujo bajo N<sub>2</sub> por 3 horas. Se enfrió a 0 C y el sólido así obtenido se filtró y lavó con agua obteniendo después de secar 1.87 g (100 %) de un sólido blanco p.f. 84-85° C (de MeOH). IR (KBr) 1708 (C=O). RMN : 6.93 (s, 1H, H orto al Me aromático), 6.52 (s, 1H, H orto al metoxilo aromático), 3.78 (s, 3H, metoxilo aromático), 2.15 (s, 3H, Me aromático), 3.49 (s, 2H, metileno α al carbonilo), 2.33 a 3.14 (m, 3H, metino y metileno en C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>) y 1.14 (d, 3H, metilo en C<sub>3</sub>). EM e/m (abund. rel.) : 204.8 (M<sup>+</sup>, 6.2), 203.8 (43), 90.9 (40.7), 39 (86.9), 147.9 (100)



4-Hidroxi-5,8-dimetil-9-metoxi-2,3-benzobicyclo  
[3.3.1] nonan-11-ona 7.

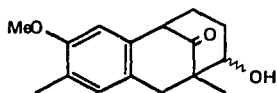
Una mezcla de 7-metoxi-3,6-dimetil-2-tetralona 4 (5.5065g, 0.027 moles) y 4.95 ml de pirrolidina (99 %, 0.058 moles) en benceno (75 ml) se calentaron a reflujo con

trampa Dean-Stark durante una hora y 45 minutos. Después de la evaporación del disolvente y el exceso de pirrolidina al vacío, se agregaron 40 ml de dioxano seco y bajo atmósfera de  $N_2$ , baño de hielo y agitación se agregaron 3.75 ml de acroleína (97 %, 0.054 moles) recién destilada. A los 30 minutos se retiró el baño de hielo y se dejó agitando por 15 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se extrajo con éter etílico y se lavó con HCl. La capa orgánica se trabajó de la manera usual, obteniendo 4.7051 g de residuo el cual se purificó por cromatografía en columna de  $SiO_2$  con AcOEt:Hexano (15:85) obteniendo 2.25 g del cetol menos polar en forma de semisólido y 1.732 g del cetol más polar en forma de sólido blanco p.f. 164.5-166.5° C. Rendimiento total sumando los dos compuestos 56.75 %. IR (KBr) : 3400 (OH), 1710 (C=O), 1245 y 1220. RMN (300 MHz) : 6.8 (s, 1H, H orto al Me aromático), 6.4 (s, 1H, H orto al metoxilo), 4 (s, 1H, H del C base del alcohol), 3.8 (s, 3H, metoxilo), 3.45 (s, 1H, H del metino bencílico), 3.05 (sistema AB, 2H, metileno bencílico  $J_{AB} = 17$ ) y 1.20 (s, 3H,  $CH_3$  alifático). EM e/m (abund. rel.) : 260.8 ( $M^+$ , 3.6), 259.8 (19.3), 185.9 (68.4), 39 (68.4), 56.9 (71.5), 42.9 (100).

7b IR : 3450 (OH), 1715 (C=O), 1220 y 1050. RMN (300 MHz) : 6.85 (s, 1H, H orto al metilo), 6.3 (s, 1H, H orto al metoxilo), 3.8 (s, 3H, metoxilo), 3.65 y 2.60 (sistema AB, 2H, metileno bencílico,  $J=18$ ), 3.60 (señal superpuesta, 1H, H del C base del alcohol), 3.45 (s, 1H, H del metino



benfílico), 2.20 (s, 3H, Me aromático) y 1.20 (s, 3H, Me alifático). EM e/m (abund. rel.) : 260.7 ( $M^+$ , 8.1), 259.7 (38.5), 39 (53.9), 41 (57.6), 42.9 (74.6), 56.9 (100).



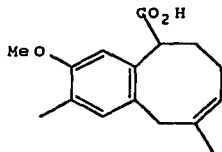
Acido-5,13-dimetil-6-metoxi-2,3-benzocicloocta-11-en-8-carboxílico g.

A 0.180 g del cetol 7b (0.6923 milimoles) disueltos en 10 ml de  $CH_2Cl_2$  seco, se le adicionó 0.15 ml de trietil amina seca (1.04 milimoles); y después 0.10 ml de cloruro de metansulfonilo (0.865 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, después de lo cual se vertió en 20 ml de solución acuosa saturada de NaCl y se trabajó de la manera usual (éter etílico). Se obtuvieron 0.2628 g de producto crudo los cuales fueron calentados a reflujo con 10 ml de NaOH acuoso al 10 % bajo atmósfera de  $N_2$ . Después de 2.5 horas la reacción se enfrió y se extrajo con éter etílico. La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se adicionó HCl 2N gota a gota hasta alcanzar un pH de 2. Se trabajó de la manera usual para

obtener 147.7 mg de un sólido blanco de p.f. 154-156° C, (82 %).

Bajo las mismas condiciones el isómero 7a da el mismo producto pero en 41.75 % de rendimiento. IR (KBr) :

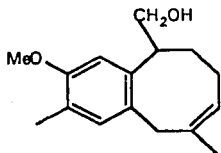
3500 (CO<sub>2</sub>H), 1705 (C=O). RMN : 9.80 (s.a, 1H, H del carboxilo, desaparece con D<sub>2</sub>O), 6.85 (s, 1H, H orto al Me aromático), 6.60 (s, 1H, H orto al metoxilo), 5.28 (t, 1H, H vinílico, J=7), 4.05 (dd, 1H, H del C terciario bencílico, J=4.5 y 12), 3.30 (sistema AB, 2H, metileno bencil alílico), 2.15 (s, 3H, Me aromático) y 1.75 (s, 3H, metilo vinílico). EM e/m (abund. rel.) : 260 (M<sup>+</sup>, 100), 115.1 (47.3), 215.1 (64.8), 173 (83.2).



5,13-dimetil-6-metoxi-9-hidroxi-2,3-benzobicycloocta-12-eno 8.

0.1 g del ácido carboxílico 8 .384 milimoles) disueltos en 0.6 ml de THF y 0.060 ml de trietil amina (0.4032 moles) se enfriaron en un baño de hielo y se les

adicion6 0.050 ml de cloroformiato de etilo (0.4032 moles). Después de 15 minutos se retir6 el ba6o de hielo y se agit6 a temperatura ambiente por 45 minutos. El precipitado blanco ( $\text{Et}_3\text{NHCl}$ ) se filtr6 y lav6 con 5 ml de THF seco y los filtrados combinados se agregaron durante 30 minutos a 0.0364 g de  $\text{NaBH}_4$  (0.963 moles) en 0.4 ml de agua enfriados en un ba6o de agua helada. Se agit6 a temperatura ambiente durante 3.5 horas y se acidul6 con  $\text{HCl}$  al 5% hasta pH 2. Se trabaj6 de la manera usual (6ter etílico). El residuo se purific6 por cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  relámpago usando  $\text{AcOEt}:\text{Hexano}$  (0.4:9.6) como eluyente obteniéndose 73.4 mg de un aceite amarillo, 78 %. IR : 3375 (OH). RMN : 6.90(s, 1H, H orto al metilo), 6.60 (s, 1H, H orto al metoxilo), 5.35 (t, 1H, H vinílico,  $J=7$ ), 3.70 a 4.05 (sistema ABX complejo, 2H, metileno base del alcohol), 3.8 (s, 3H, metoxilo), 3.30 (sistema AB, 2H, metileno bencil alílico  $J=18$ ), 2.2 (s, 3H, Me aromático) y 1.70 (s, 3H, metilo vinílico). EM e/m (abund. rel.) : 246 ( $\text{M}^+$ , <1), 39 (29.1), 41.1 (32.1), 55.1 (35), 43.1 (100).



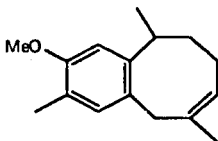
5,13-dimetil-6-metoxi-9-hidroxi-2,3-benzocicloocta-12-eno 2.

0.956 g del ácido 8 (3.677 milimoles) disueltos en 25 ml de éter etílico seco se esterificaron con 3 equivalentes de diazometano (preparado de 1.136 g, 0.011 moles de N-nitroso N-metil urea en 50 ml de éter etílico). El exceso de diazometano se eliminó agregando gota a gota 0.3 ml (5.07 milimoles) de ácido acético. El disolvente se evaporó al vacío y el éster metílico residual se disolvió en 20 ml de terbutanol anhidro. Se calentó a reflujo, se agregó 0.35 g de  $\text{NaBH}_4$  (9.26 milimoles) y lentamente, durante 45 minutos, 2.9 ml de MeOH anhidro. Se repitió el tratamiento de  $\text{NaBH}_4$  /MeOH dos veces más y el reflujo se dejó continuar 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y el MeOH y tBuOH se removieron con ayuda de vacío. La solución acuosa se trabajó de la manera usual (AcOEt). El producto crudo (0.8645 g) se purificó por cromatografía de  $\text{SiO}_2$  relámpago usando AcOEt:Hexano (0.4:9.6) como eluyente obteniendo 787 mg de producto en forma de aceite (87 %).

5,8,13-trimetil-6-metoxi-2,3-benzocicloocta-12-eno 10.

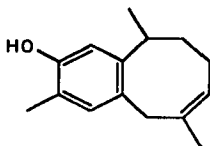
0.120 g del alcohol 9 ( $4.87 \times 10$  moles) se disolvieron en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en un matraz de bola de 10 ml; se enfrió en un baño de hielo y con agitación magnética se le

agregaron 0.1 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $7.3 \times 10^{-3}$  moles) y 0.050 ml de  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  ( $6.08 \times 10^{-3}$  moles). Después de 2.5 horas a temperatura ambiente se vertió en 10 ml de solución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  y se trabajó de la manera usual (éter étilico). El producto crudo se disolvió en 5 ml de THF seco, se enfrió en un baño de hielo y bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 1.05 ml de  $\text{LiBHET}_3$  1M ( $1.027 \times 10^{-3}$  moles). Se dejó la mezcla bajo agitación magnética y atmósfera inerte a temperatura ambiente por 10 horas, después de lo cual se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua helada y se trabajó de la manera usual (éter étilico) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [acetato de etilo-hexano (0.5:9.5)], obteniéndose 43.58 mg de producto puro (42 % de rendimiento). RMN : 6.85 (s, 1H, H orto al metilo), 6.60 (s, 1H, H orto al metoxilo), 5.3 (t, 1H, H vinílico), 3.8 (s, 3H, metoxilo), 3.20 (sistema AB, 2H, metileno bencílico,  $J=18$ ), 2.1 (s, 3H, Me aromático), 1.75 (s, 3H, metilo vinílico) y 1.30 (d, 3H, Me alifático,  $J=7$ ). EM e/m (abund.rel.) : 230 ( $\text{M}^+$ , <1), 229 (100), 189.1 (34.2), 173 (30.7), 187.1 (22.7).



5,8,13-trimetil-6-hidroxi-2,3-benzocicloocta-12-eno o parvifolina 11.

Se preparó una solución de EtSLi en DMF agregando a -78 C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, 10 ml de n-BuLi (1.6 M, 0.016 moles) a 3 ml de EtSH (97%, 2.44 g, 0.039 moles) y diluyendo con 10 ml de DMF anhidra. A la solución anterior se le agregó 0.1856 g (0.807 mmoles) de (±) O-metil parvifolina en 5 ml de DMF y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y agitación magnética se calentó a 90 C en un baño de aceite durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se virtió sobre 50 ml de agua helada, se aciduló a pH 7 con HCl al 10 % y se extrajo con ACOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl 7 veces, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> relámpago usando ACOEt:Hexano (0.5:9.5) como el eluyente, obteniendo 0.1675 g de (+-) parvifolina en forma de semisólido (97 %). RMN : 6.85 (s, 1H, H orto al metilo), 6.55 (s, 1H, H orto al metilo), 6.55 (s, 1H, H orto al metoxilo), 5.3 (t, 1H, H vinílico), 4.8 (s.a, 1H, H del fenol que desaparece con D<sub>2</sub>O), 3.5 y 3.0 (dd, metileno bencil alílico, J=18), 2.2 (s, 3H, Me aromático), 1.7 (s, 3H, metilo vinílico), 1.2 (d, 3H, Me alifático, J=7). EM e/m : 216.2 (M<sup>+</sup>, 51.7), 215.2 (100), 173.1 (54.5), 55.1 (46.3).



O-metil parvifolina.

A 0.5365 g de parvifolina natural (2.4838 mmoles) disuelta en 10 ml de acetona anhidra, se le agregó 0.40 ml de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (99 %, 0.55 g, 4.18 mmoles) y 1.70 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12.3 mmoles), la mezcla fue calentada a reflujo por 2.5 horas. Se enfrió, se filtró y concentró al vacío, el residuo se lavó con NaOH al 10% y se extrajo con éter etílico y se trabajó de la manera usual. Se purificó por cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  con ACOEt:Hexano (0.5:9.5) como eluyente, obteniéndose 0.5612 g de producto en forma de aceite (98.25 %).

Parvifolina 11 e Isoparvifolina 11a

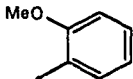
Se preparó una solución de nBuSNa en DMF agregando a 0 C y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  1.3ml de nBuSH (98%, 1.0946 g, 11.9 mmoles) a 0.27 g de NaH (100 %, 11.25 moles) y 3 ml de DMF anhidra. A la solución anterior se le agregó 0.1717 g de 0-

metil parvifolina en 2 ml de DMF anhidra y con agitación magnética se calentó a 90° C en un baño de aceite durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 50 ml de agua helada, se aciduló a pH 7 con HCL al 10 % y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl 7 veces, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> usando AcOEt:Hexano (0.5:9.5) como eluyente, obteniendo 0.1528 g de un aceite que al analizar por RMN de <sup>1</sup>H se observó que consistía de una mezcla de parvifolina e isoparvifolina en una relación aproximada de 7:3. Rendimiento total 94.8 %.

0-metil cresol 12.

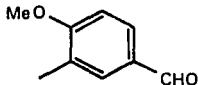
A 27 g del fenol (0.25 moles) se le agregó una solución de 12 g de NaOH (0.3 moles) en 115 ml agua y se agitó la mezcla a 10° C. Se agregó con agitación gota a gota 36.2 g de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (99 %, 0.287 moles ) durante una hora. Se calentó a reflujo por 2 horas, enseguida se enfrió y se agregó 100 ml de agua y se trabajó de la manera usual (AcOEt) y purificó por destilación al vacío (85-100 C a 25 mm de Hg) obteniendo 28.06 g de producto en forma de aceite (92 %). RMN : 6.15 a 7.15 (m, 4H, hidrógenos aromáticos), 3.6 (s, 3H, metoxilo) y 2.1 (s, 3H, metilo).





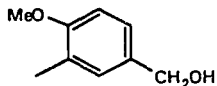
**4-formil-2-metil anisol 13.**

A una mezcla de 21.1 g de 0-metil anisol (0.173 moles) y 17 ml de DMF anhidra (exceso) se agregó durante 10 minutos 35.6 g de  $\text{POCl}_3$  (21.65 ml, 99 %, 0.2298 moles) con agitación magnética. La mezcla se calentó a  $90^\circ \text{C}$  por 14 horas. Se enfrió con un baño de hielo y se le agregó 130 g de AcONa disueltos en 230 ml de agua. Se diluyó la mezcla con 1 L de agua y se trabajó de la manera usual (AcOEt), el residuo se destiló a presión reducida (128-132 C, 24 mm de Hg), obteniendo 11.41 g de producto en forma de aceite (44 %) y 4.64 g de materia prima (85- $100^\circ \text{C}$  a 25 mm de Hg). IR : 1700 y 2720 (CHO). RMN : 10.05 (s, 1H, CHO), 7.85 (d, 1H, H de C5), 7.8 (s, 1H, H de C3), 7.05 (d, 1H, H de C6), 4.0 (s, 3H, metoxilo) y 2.3 (s, 3H, metilo).

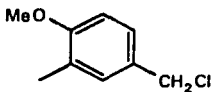


4-hidroximetil-2-metil-anisol 14.

9.65 g de 13 (64.3 mmoles) se disolvieron en 30 ml de MeOH anhidro y se le agregó poco a poco 2.43 g de  $\text{NaBH}_4$  (64.3 mmoles) a temperatura ambiente con agitación magnética durante 15 minutos. Después de 30 minutos se agregó 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se eliminó el MeOH al vacío y se trabajó de la manera usual (AcOEt) para obtener el alcohol 14 en forma homogénea cuantitativamente. IR : 3600 (OH).

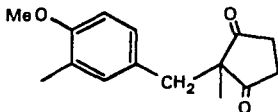
4-clorometil-2-metil-anisol 15.

A 2.4 g de alcohol (15.7 mmoles) disueltos en 10 ml de THF bajo un baño de hielo se le agregó 6 ml de HCl concentrado (37 %,  $d = 1.2$ ). Después de 10 minutos se retiró el baño de hielo y se dejó agitando a temperatura ambiente por 22 horas. Después se concentró la mezcla al vacío, se diluyó con agua y se trabajó de la manera usual (éter etílico) obteniéndose 2.47 g de producto en forma homogénea (91.71 %). RMN : 6.7 a 7.3 (m, 3H, hidrógenos aromáticos), 3.9 (s, 3H, metoxilo), 3.7 (s, 2H, metileno) y 2.3 (s, 3H, metilo).



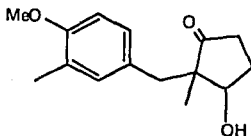
4-(1-metil-2,5-dioxociclopentano)metil-2-metil anisol  
16.

A 2.469 g del cloruro 15 disueltos en 20 ml de acetona anhidra se le agregó 1.57 g de  $K_2CO_3$  (11.3 mmoles) y 1.1598 g de 2-metil-1,3-ciclopentanodiona (10.13 mmoles) y 2.05 de KI (12.36 mmoles. La mezcla se calentó a reflujo con agitación magnética por 7 horas. La mezcla se enfrió, filtró y concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se trabajó manera usual. Se purificó por cromatografía en columna de  $SiO_2$  con  $AcOEt$ :hexano (1:9) como eluyente obteniendo 2.2584 g de producto puro en forma de aceite (90.57 %). IR : 1720 (carbonilos). RMN : 6.7 a 7.05 (m, 3H, hidrógenos aromáticos), 3.18 (s, 3H, metoxilo), 2.18 (s, 3H, Me aromático), 2.95 (s, 2H, metileno bencílico), 1.82 a 2.72 (m, 4H, metilenos del anillo de ciclopentanodiona) y 1.25 (s, 3H, Me alifático).



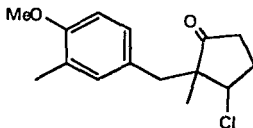
4-(1-metil-2-oxo-5-hidroxiciclopentano)metil-2-metil anisol 17.

Se agregó 0.016 g de  $\text{NaBH}_4$  (0.423 mmoles) a 0.26 g de la dicetona 16 (1.0569 mmoles) en 5 ml de MeOH a  $0^\circ\text{C}$  con agitación magnética. Después de 5 minutos se agregó 0.1 ml de HCl 2N y se evaporó el disolvente al vacío se agregó agua y se trabajó de la manera usual, el producto se purificó por columna de  $\text{SiO}_2$  usando AcOEt:hexano (1:4) como eluyente, obteniendo 0.2116 g de producto puro (99.80 %). IR : 3450 (OH), 1730 (C=O). RMN : 6.8 a 7.45 (m, 3H, hidrógenos aromáticos), 4.5 (t, 1H, H del C base del alcohol,  $J=3$ ), 3.9(s, 3H, metoxilo), 2.5 (s, 2H, metileno bencílico), 2.2 (s, 3H, Me aromático), 1.98 a 2.8 (m, 4H, metilenos del anillo ciclopentánico), 1.7 a 1.9 (m, 1H, H del alcohol, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ), y 0.9 (s, 3H, Me alifático).



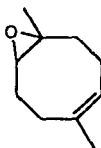
4-(1-metil-2-oxo-5-clorociclopentano)metil-2-metil  
anisol 18.

Se agregó  $P(C_6H_5)_3$  (1.9461 g, 7.4193 mmoles) a 0.5 g del cetol (17) (2.016 mmoles) disuelto en 4.3 ml de  $CHCl_3$  y 7.2 ml de  $CCl_4$  a temperatura ambiente con agitación magnética. Después de 15 minutos se calentó a  $57^\circ C$  por 3.25 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró, se concentró al vacío y se trabajó de la manera usual (éter etílico) y se purificó por cromatografía en columna de  $SiO_2$  con  $AcOEt:hexano$  (0.5:4.5), obteniendo 0.8464 g de producto en forma de aceite (65.96 %). IR : 1750 (C=O). RMN : 6.5 a 6.85 (m, 3H, hidrógenos aromáticos), 4.0 (dd, 1H, H del C base del Cl,  $J=5$  y 7), 3.7 (s, 3H, metoxilo), 2.3 y 2.9 (par de d , 2H, metileno bencílico,  $J=12$ ), 2.1 (s, 3H, Me aromático), 1.45 a 2.30 (m, 4H, metilenos de la ciclopentanona) y 1.0 (s, 3H, Me alifático).



1,2-epoxi-1,5-dimetilcicloocta-5-eno 21.

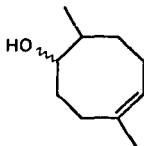
Se diluyó 21.675 g del ciclooctadieno (0.1590 moles) y 16.9 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.1590 moles) con 2 L de ACOEt y bajo agitación magnética se agregó a temperatura ambiente durante 15 minutos 36 g de ácido m-cloroperbenzoico (76.25 %, 0.159 moles). Después de 2.5 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró al vacío a 700 ml aproximadamente, se enfrió y filtró otra vez la mezcla y se terminó de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se purificó por columna de  $\text{SiO}_2$  usando hexano como eluyente, obteniendo 23.5 g de producto en forma de aceite (97 %). RMN : 5.30 (t, 1H, H vinílico, J=7), 2.75 (t, 1H, H del C base del epóxido), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  vinílico) y 1.25 (s, 3H, Me alifático).



4,8-dimetilcicloocta-4-en-1-ol 23.

A 6.05 g de  $\text{LiAlH}_4$  (0.1592 moles) se le agregó 300 ml de éter etílico anhidro helado, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  con agitación magnética y baño de hielo sal. 4.3 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$

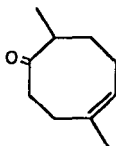
(98.2 %, 7.933 g, 0.0795 moles) se agregaron gota a gota durante 1 hora. Después de 20 minutos se agregó durante 15 minutos 23.5 g del epóxido (0.1543 moles). Después de 48 horas de reacción a temperatura ambiente se enfrió con un baño de hielo sal y se agregó gota a gota una solución de 8.6 ml de agua y 8,6 ml de THF. Se filtró la mezcla y se trabajó de la manera usual (éter etílico). Se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> con AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente obteniendo 19.04 g del alcohol en forma de aceite (80 %). IR : 3400 (OH) y 1680 (C=C). RMN (CCl<sub>4</sub>): 5.2 (t, 1H, H vinílico, J=7), 1.6 (s, 3H, CH<sub>3</sub> vinílico) 4.2 a 4.5 (m, 1H, CHOH), 0.95 (d, 3H, CH<sub>3</sub> alifático).



4,8-dimetilcicloocta-4-en-1-ona 23.

El alcohol 22 (1.88 g 12.38 mmoles) disuelto en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregó a una solución agitada magnéticamente de 4 g de clorocromato de piridinio (PCC) (18.57 mmoles) 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de 1.5 horas 20 ml de éter etílico seco se agregó y la solución se decantó. El residuo insoluble se

lavó con éter etílico (3X5 ml) y la solución orgánica se pasó sobre una columna de fluorisil y el disolvente se evaporó al vacío y purificó por columna de SiO<sub>2</sub> con AcOEt:Hexano (0.6:9.5) obteniendo 1.56 g de producto en forma de aceite (84 %). IR : 1690 (C=O), 1660 (C=C). RMN : 5.4 (t, 1H, H vinílico), 1.7 (s, 3H, CH<sub>3</sub> vinílico), 0.9 (d, 3H, CH<sub>3</sub> alifático).

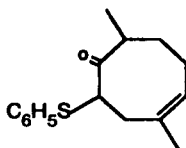


4,8-dimetil-2-feniltiocicloocta-4-en-1-ona 24.

A -40° C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se agregó, bajo agitación magnética, 13.15 ml de nBuLi (1.2 M, 15.78 mmoles) a 3.68 ml de (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH (98 %, 17.1 mmoles) y 35 ml de THF seco. Después de 20 minutos se agregó 2 g de la cetona 23 (13.15 mmoles). Luego de 1.5 horas se agregó una solución de 3.78 g de (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)SSO(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (16.15 mmoles en 15 ml de THF anhidro. Al cabo de 2 horas se llevó la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vació en un embudo de separación conteniendo éter etílico y HCl clorhídrico 1N, se trabajó de la manera usual y se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt:Hexano (1:9) como eluyente



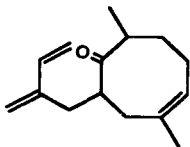
obteniendo 2.24 g del cetosulfuro 24 (65.49 %) y 1.5133 g de  $(C_6H_5)SN(SiMe)_3$ . IR : 1706 (C=O), 1472 y 1438.5 (C=C). RMN : 7.05 a 7.08 (m, 5H, hidrógenos aromáticos), 4.9 a 5.55 (m, 1H vinílico), 3.8 (dd, 1H, H del C base del sulfuro), 1.6 y 1.65 ( par de singuletes , 3H,  $CH_3$  vinílico), 0.9 (d, 3H,  $CH_3$  alifático, J=7).



2-(3,7-dimetilcicloocta-6-en-2-ona)metil-1,3-butadieno  
25.

A una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametil disilazuro de litio [de 1.3 ml (5.97 mmoles) de amina y 5.5 ml de n-BuLi (5.51 mmoles) en 10 ml de THF seco, fue agregado 0.7 g de la cetona 23 (4.59 mmoles) bajo atmósfera de  $N_2$  a  $-40^\circ C$ . Después de 1.5 horas se agregó 0.6 ml del 2-bromometil-1,3-butadieno (0.805 g 5.51 mmoles). Luego de dos horas se trabajó de la manera usual (éter etílico) y se purificó por cromatografía en columna de  $SiO_2$  usando AcOEt:Hexano (0.5:9.5) como eluyente, obteniendose 0.6428 g de producto en forma de aceite (64 %). RMN : 6.1 a 6.6 y 5.7 a 4.85

(multipletes, hidrógenos vinílicos), 1.7 (s, 3H, CH<sub>3</sub> vinílico), 0.95 (d, 3H, CH<sub>3</sub> alifático, J=7).



## CONCLUSIONES.

Se logró la primera síntesis total de la ( $\pm$ ) Parvifolina, en 10.7 % de rendimiento a partir del 2,7-dihidroxi-naftaleno, utilizando el método de preparación de  $\beta$  tetralonas de Johansson-Mellin<sup>18</sup> y el método de expansión de anillos de C6--->C8 de Stork-Landesman<sup>16</sup>, como antecedentes claves en la formación del esqueleto carbonado del compuesto objetivo.

Se intentó una segunda aproximación teniendo como principio el método de expansión de anillos C5--->C8 de un biciclo [3.3.0] octano adecuadamente funcionalizado.

Se reporta también una tercera aproximación partiendo del anillo de ocho carbonos presente en la parvifolina y sobre el se trató de formar el anillo aromático faltante.

Aunque las 2 últimas aproximaciones no se completaron permitieron conocer algunos aspectos de la química del sistema presente en este producto natural lo que debe ser de utilidad para estudios sintéticos posteriores.

Finalmente se discuten los datos espectroscópicos de los compuestos preparados en estos estudios y también se sugieren interpretaciones mecanísticas en algunas transformaciones selectas interesantes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Bohlman y C. Zdero, Chem. Ber., **110**, 468 (1977).
- 2.- P. Joseph-Nathan, J. Hernández, L. V. Román, Phytochemistry, **21**, 669 (1982).
- 3.- P. Joseph-Nathan, J. D. Hernández, Phytochemistry, **21**, 1129 (1982).
- 4.- P. Joseph-Nathan, M. del R. Hernández Medel, J. of Natural Products, **51**, 675 (1988).
- 5.- F. I McEnroe y W. Fenical, Tetrahedron, **34**, 1661 (1978).
- 6.- J. W. Lown, Acc. Chem. Res., **15**, 381 (1982),
- 7.- J. M. Cardoso y G. Alcantara Sarabia, Comparación Morfológica en la rata, de la flagosis inducida con perezona y con carragenina en la articulación de la rodilla. XVI Congreso Nacional de la Soc. Mexicana de Bioquímica, Taxco Gro. México, Nov. 1986 reporte No 123.
- 8.- I. H. Sánchez, S. Mendoza, J. Org. Chem., **50**, 5077 (1985).
- 9.- J. Tanada y K Adachi, J. Chem. Soc. Jpn. Ind. Chem. Sec. I., 1505 (1983).
- 10.- I. H. Sánchez, C. Lemín, J. Org. Chem., **46**, 4666 (1981).
- 11.- R. H. Thomson en Patai, " The Chemistry of the Quinonoid Compounds" parte 1, pags. 111-161, Wiley, New York (1971).
- 12.- E. García, A. Guzmán y V. Mendoza J. of Natural Products., **50**, 1055 (1987).

- 13.- F. Bohlman y W. Krause, Tetrahedron letts., **28**, No. 23, 2575, (1987).
- 14.- S. E. Berrones, "Estudios Tendientes a la síntesis Total de la Parvifolina", M. en C. Tesis, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química. U.N.A.M. (1986).
- 15.- T. Mukaiyama. J. Am. Chem. Soc., **96**, 7503 (1974).
- 16.- G. Stork y H. K. Landesman. J. Am. Chem. Soc. **78**, 5129 (1956).
- 17.- A. C. Cope y Garlok Woo. J. Am. Chem. Soc., **85**, 3601 (1963).
- 18.- Anette M. Johansson, Charlotta Mellin J. Org. Chem. **51**, 5252, (1986).
- 19.- Ames, D. E.; Evans, D.; Grey, T. F.; Richards, K. E. J. Chem. Soc., 2636, (1965).
- 20.- J. B. Hendrickson, R. K. Boeckman, Jr. J. Am. Chem. Soc., **93**, 1307 (1971).
- 21.- a) Grob, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **8**, 535-546 (1969).  
b) Grob, Angew. Chem. **81**, 543-554.  
c) Grob y Schiess, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **6**, 1-15 (1967), Angew. Chem. **79**, 1-14.
- 22.- Norio Minami y Shizimasa Kijima., Chem. Pharm. Bull., **27**, 816 (1979).
- 23.- K. Soai, H. Oyamada y A. Ookawa, Synth. Commun., **24**, 463 (1982).
- 24.- Se agradece a el M. en C. José Agustín Guzmán, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad

Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por una muestra de Parvifolina natural.

25.- Merwyn G. Adlington, M. Orfanopoulos y J. L. Fry. Tetrahedron Lett. No 34, 2955 (1976).

26.- A. Vogel. Vogel's., Practical Organic Chemistry, IV Ed. Longman Group Limited, 755 (1981).

27.- Buu-Hoi Bull. Soc. Chim. France 1594 (1955).

28.- Organic Reactions V. 29, pag. 1 John Wiley & Sons, INC. (1983).

29.- C. H. Kuo, D. Taub y N.L. Wendeer, J. of Org. Chem., 31, 3126 (1978).

30.- P. E. Eaton, G. R. Carlson y J. T. Lee. J. of Org. Chem. 38, 4071 (1973).

31.- T. Ross Kelly y M. Ghosal. J. Am. Chem. Soc., 107, 3879 (1955).

32.- G. Mehta, M. Sreenivasa Reddy y K. Srinivas Rao, Synthetic Commun., 20, 515 y 521 (1990).

33.- G. Mehta y K. Srinivas Rao, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1464 (1985).

34.- G. Mehta y K. S. Rao, J. Am. Chem. Soc., 108, 8015 (1986).

35.- P. Caubere y R. Vanderese, Tet. Lett., 3111 (1985).

36.- H. C. Brown y N. M. Yoon, J. Am. Chem. Soc., 90, 2927 (1968).

37.- R. Raatcliffe y Rodehorst. J. Org. Chem., 35, 4000 (1970).

- 38.- R. D. Allan, B. G. Cordiner y R. J. Wells. Tet. Lett., 6055 (1968).
- 39.- A. V. Logan, E. N. Marvell, R. Lapore y D. C. Bush., J. Am. Chem. Soc., 76, 4127 (1954).
- 40.- K. Tsuji, J. Shimizu, I. Yamamoto Tetrahedron Lett. 2975 (1976).
- 41.- A. G. Martinez y J. L. M. Contelles., Synthesis 742 (1982).
- 42.- a) M. Oki y W. Fonakoshi y A. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Jpn., 44, 828 (1971).  
b) M. Oki y W. Fonakoshi *ibid*, 44, 832 (1971).
- 43.- B. M. Trost, T. N. Salzmann y K. Hiroi J. Am. Chem. Soc., 98, 4887 (1976).
- 44.- C. Still y W. Galynker Tetrahedron 37, 3981 (1981).
- 45.- Dale L Boger y M. D. Mullikan. J. Org. Chem., 45, 5002 (1980).
- 46.- G. A. Russell, L. A. Ochirynowycz J. Org. Chem., 34, 3624 (1969).