

41
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE LA NOR- α -CUPARENONA"

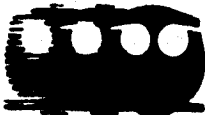
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

ERIKA SANCHEZ GUZMAN



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. Luis Angel Maldonado Graniel
VOCAL: Prof. Gustavo García De La Mora
SECRETARIO: Prof. María Cristina Rock Fernandez
1er. SUPLENTE: Prof. Ana Adela Sánchez Mendoza
2o. SUPLENTE: Prof. Nidia Paulina Villalva Servín

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

* Lab. 205 de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química. Ciudad Universitaria, México D.F.

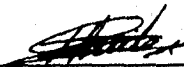
* Lab. 1-1 del Instituto de Química. Ciudad Universitaria, México D.F.

ASESOR DEL TEMA:



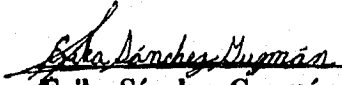
Dr. Luis Angel Maldonado Graniel

SUPERVISOR TÉCNICO:



M. en C. José Gustavo Ávila Zárraga

SUSTENTANTE:



Erika Sánchez Guzmán

**ESTE TRABAJO SE PRESENTO EN EL XXXI CONGRESO MEXICANO DE
QUÍMICA CELEBRADO EN LA CIUDAD DE MAZATLAN, SINALOA EN EL
MES DE SEPTIEMBRE DE 1995.**

**A DIOS NUESTRO SEÑOR POR DARME LA OPORTUNIDAD DE
VIVIR Y REALIZAR MIS SUEÑOS**

**EN MEMORIA A MI ABUELITA MARGARITA, GRACIAS POR
SEGUIR CONMIGO**

**A MIS PADRES
PORQUE CUANDO TUVE SED DERRAMARON SU SANGRE
PARA DARME DE BEBER**

**A MIS HERMANOS
MARTHA, MERCEDES Y ARTURO POR QUE SOMOS RAMAS DE
UN MISMO ARBOL NOS DAMOS COBIJO ANTE LOS FUERTES
VIENTOS**

**A MIS ABUELITOS, TIOS, PRIMOS Y CUÑADOS POR SER
PARTE DE MI VIDA
A LOS PEQUEÑOS DE LA FAMILIA ERICK, SAMUEL Y MIGUEL
ANGEL**

**A JAVIER MARCOS
ES FUERTE EL AMOR QUE ME LLEVA A TUS BRAZOS , EN EL
QUE NO CABE DUDA, MENTIRA O TRACIÓN AUNQUE
SANGREN MIS PIES SEGUIRE YO TUS PASOS Y SI ES DURO EL
CAMINO SEGUIRE POR TU AMOR**

**A MARISOL Y CESAR
GRACIAS PORQUE SIEMPRE ESTUVIERON CUANDO MÁS LOS
NECESITE**

**AL DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL
"SON POCAS LAS PERSONAS QUE TIENEN LA SENCILLEZ DE LOS
VERDADERAMENTE GRANDES"
GRACIAS**

**A GUSTAVO
GRACIAS POR TODO LO QUE ME HAS ENSEÑADO PERO SOBRE TODO
GRACIAS POR SER MI AMIGO**

**AL DR. ROBERTO MARTÍNEZ
GRACIAS POR TODO SU APOYO**

**A MIS COMPAÑEROS DE LABORATORIO FERNANDO CORTES, ANITA,
GUSTAVO G., BETY, FERNANDO CANTU, VICKY Y FEDERICO GRACIAS
POR SU AYUDA**

**A MIS AMIGOS QUIMICOS GENERACIÓN 90: YURI, MARIANA,
VANESAA, NATALIA, ANTONIO, BETY, LUIS, MARTÍN, GEMA, ANA
MARÍA, MARU, CESAR, EDUARDO, ALBERTO, GASTÓN, GUILLERMO,
MARTHA, ALEJANDRO, MONICA, SERGIO, JESUS Y FRANCISCO**

**A LA FAMILIA OLÍN BALDERAS*BRINDIS*TORRES POR RECIBIRME
ENTRE USTEDES DANDOME A LA PERSONA MAS IMPORTANTE EN MI
VIDA JAVIER**

**A MIS AMIGOS SILVIA, CLAUDIA, GISELA, LETICIA, ELENA,
ALBERTO, PEDRO, ANGEL, ALEJANDRO, ARTURO, DULA, JUAN,
FRANCISCO Y DANIEL.**

**A LA FACULTAD DE QUÍMICA EN LA QUE HICE REALIDAD UNO DE MIS
MÁS GRANDES SUEÑOS.**

ÍNDICE

ÍNDICE:

1.- Introducción.....	2
2.- Antecedentes.....	5
2.1. Síntesis del cupareno.....	5
2.2. Síntesis de la β -cuparenona.....	7
2.3. Síntesis de la α -cuparenona.....	9
2.4. Síntesis de anillos de ciclobutanos y ciclopentanos.....	12
3.- Propuesta de síntesis.....	14
4.- Objetivo.....	17
5.- Discusión y Resultados.....	18
5.1. Síntesis de la ciclopropilmetilcetona.....	18
5.2. Síntesis del 1-yodo-4-metil-3-penteno.....	20
5.3. Síntesis del 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexeno.....	21
5.4. Síntesis del 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenil-propil)- oxirano.....	24
5.5. Síntesis del 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenil- ciclopentanol.....	25
5.5.1. Caracterización del subproducto de la reacción de ciclación.....	28
5.5.2. Caracterización de la ciclopentanol.....	37
5.5.3. Caracterización del ciclobutil-2-hidroxi- isopropil.....	41
5.6. Síntesis del 2,2,3-trimetil-3-fenil-ciclopentanol.....	44
5.7. Síntesis de la 2,2,3-trimetil-3-fenil-ciclopentanona (nor- α -cuparenona).....	46
5.8. La regioselectividad y la estereoselectividad de la reacción de ciclación.....	47
6.- Parte experimental.....	52
7.- Conclusiones.....	59
8.- Bibliografía.....	60
9.- Espectros.....	62

INTRODUCCIÓN

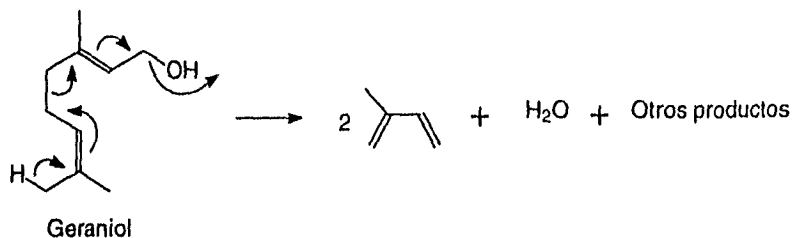
1.- INTRODUCCION

El metabolismo es el conjunto de procesos químicos mediante el cual un organismo obtiene su energía para crecer y funcionar. Los compuestos que participan directamente en estos procesos se conocen como metabolitos primarios y a ellos pertenecen las grasas, los hidratos de carbono, las proteínas, los ácidos nucleicos, etc. Muchos de los productos finales del metabolismo son compuestos orgánicos aislables y poseen una gran importancia histórica dentro de la química orgánica. Estos compuestos se agrupan bajo el título de productos naturales ó metabolitos secundarios.

Dependiendo de la biogénesis por la cual son formados en los organismos de que provienen, los productos naturales se han agrupado en 4 grandes familias: los alcaloides, los terpenoides, los policetónidos* y los shikimatos. Sin embargo, a esta lista habría que agregar la de aquellos metabolitos que poseen biogénesis mixtas (alcaloides-terpenoides, policetónidos-terpenoides, etc.) y también la de los que poseen una biogénesis muy particular diferente a la de las familias arriba mencionadas.

Al estudiar los perfumes naturales a fines del siglo pasado e inicios del presente, se fué haciendo evidente para los investigadores dedicados en este campo, que aquellos presentaban como rasgo común el poseer en su fórmula condensada múltiplos de una unidad de 5 átomos de carbono: $n(C_5)$ donde $n=1, 2, 3, \dots$ etc.. La observación simultánea que muchos de estos perfumes naturales producían isopreno (2-metilbutaldieno) por pirólisis, sugirió que éste compuesto era la unidad fundamental en la biosíntesis de los terpenos, nombre con el cual se bautizó a estos metabolitos secundarios (esquema 1):

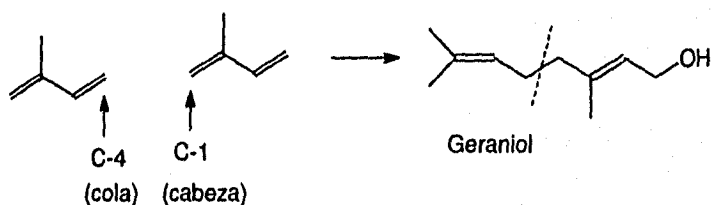
* En el idioma inglés: polyketides. Según las reglas químicas actuales la españolización de esta palabra sería estrictamente la de policeturos. Sin embargo, como este término no refleja la naturaleza policetónica de los precursores biogénéticos a que se desea hacer referencia, hemos preferido el término policetónidos para designar en español a estos productos naturales.



ESQUEMA 1

La condensación de una unidad isoprénica con otras u otras siguiendo patrones de unión definidos de 2 unidades isoprénicas dá lugar a los monoterpenos (C₁₀), 3 unidades producen los sesquiterpenos (C₁₅), 4 unidades dan los diterpenos (C₂₀), 5 unidades dan los sesterterpenos (C₂₅), 6 unidades dan los triterpenos (C₃₀) y 8 unidades dan los tetraterpenos (C₄₀).

Para los terpenos acíclicos, el patrón de unión más favorecido de las unidades isoprénicas involucra el C-4 (cola) de una unidad y el C-1 (cabeza) de otra. Por ejemplo:



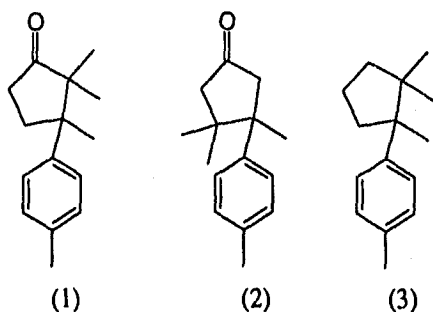
ESQUEMA 2

Aunque en la actualidad se sabe que el isopreno no es un intermediario biogénico de los terpenos¹, la frecuencia con la que se presenta en este patrón de unión, llevó a L. Ruzicka a enunciar su famosa "regla del isopreno"² que mucho contribuyó al desarrollo de la química de estos productos naturales.

Para los terpenos cíclicos el correspondiente precursor acíclico sufre reacciones adicionales de la química carbocatiónica convencional en la que participan las dobles ligaduras presentes para formar nuevas uniones C-C en los sitios apropiados para así generar un sistema cíclico particular.

La α -cuparenona (1) es un sesquiterpeno que fué aislado por Chetty y Dev³ en 1963 del aceite esencial proveniente del tronco de la conífera de "mayur pankhi"*; dicho aceite proporcionó seis nuevos sesquiterpenos entre ellos las α y β -cuparenonas (1 y 2 respectivamente).

Dichos autores basándose principalmente en datos espectroscópicos, propusieron las estructuras de las α y β -cuparenonas, de las cuales se puede observar que son derivados oxigenados del cupareno (3), que fué descrito por Enzell y Erdtman en 1958⁴. El esqueleto base de éstos compuestos es muy común en los sesquiterpenos aislados de plantas del orden de los cupresales⁵.



En la presente tesis se describe la síntesis de un modelo de la α -cuparenona (la nor- α -cuparenona) por una ruta novedosa no informada hasta el momento para estos sesquiterpenos, que esperamos dé la pauta en un futuro próximo para sintetizar algunos productos naturales pertenecientes a esta familia.

* El origen botánico de éste material no está bien definido si es *Thuja orientalis* ó *Thuja compacta*.

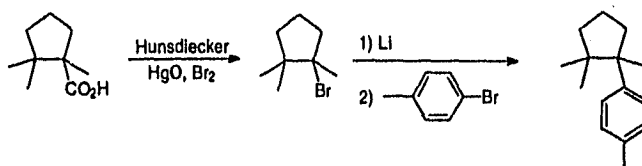
ANTECEDENTES

2.- ANTECEDENTES

El principal problema al que uno se enfrenta al plantear una síntesis de los sesquiterpenos de esta familia es como construir los dos centros cuaternarios vecinos. Lo anterior se ha resuelto de diferentes maneras, mostrándose a continuación algunas de estas rutas desarrolladas a lo largo de varios años.

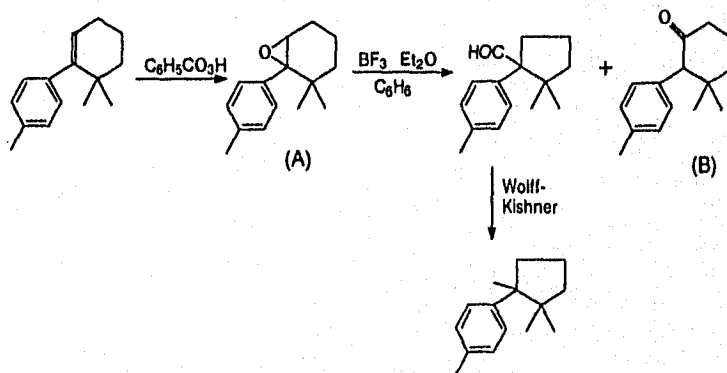
2.1.- Síntesis del cupareno

En 1960 T. Nozoe y H. Takeshita⁶, informaron la primera síntesis del cupareno (esquema 3), usando como materia prima un sustrato que ya posee los 2 centros cuaternarios vecinos.



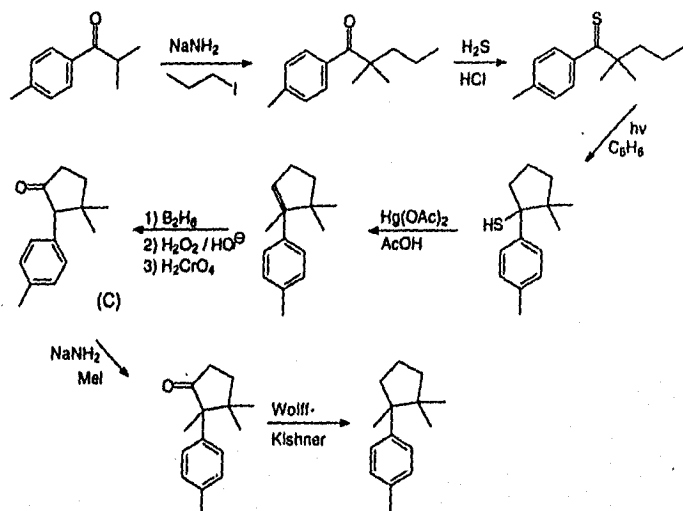
ESQUEMA 3

En 1973 C. W. Bird, J. C. Yeong y J. Hudec⁷ describieron otra ruta de síntesis del cupareno usando como reacción clave la contracción del anillo de ciclohexano en el epóxido (A). El aldehído así obtenido (22% de rendimiento) una vez separado del subproducto (B) (25% de rendimiento) se redujo por el método de Wolff-Kishner al cupareno (esquema 4).

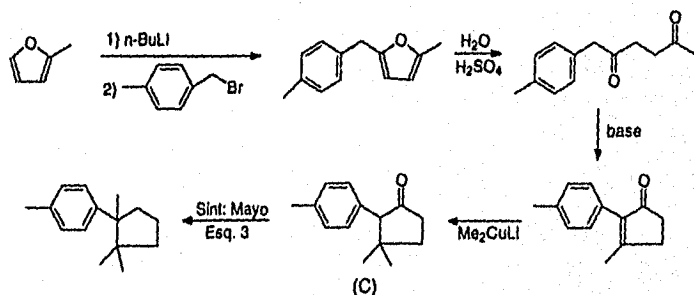


ESQUEMA 4

En 1974 P. de Mayo y R. Suau⁸ informaron otra ruta de síntesis del cupareno, en la cual el paso clave fué la construcción fotoquímica del anillo de ciclopentano a partir de una aril-alquil-tiona. La eliminación del mercaptano con ayuda de sales mercuricas y reacciones más o menos convencionales para introducir el grupo CH₃ faltante condujeron a la formación del cupareno. En esta ruta de síntesis se obtuvo la 3,3-dimetil-2-p-tolil-ciclopentanona (C) como intermediario (esquema 5), compuesto para el que en 1979 T. Kametani, M. Tsubuki y H. Nemoto⁹ informaron una nueva ruta de síntesis. En esta nueva ruta de síntesis de (C) se parte del 2-metil-furano que con una reacción de alquilación, seguida de apertura hidrolítica ácida del anillo de furano y tratamiento básico de la 1,4-dicetona resultante da origen al anillo de cinco miembros (esquema 6).



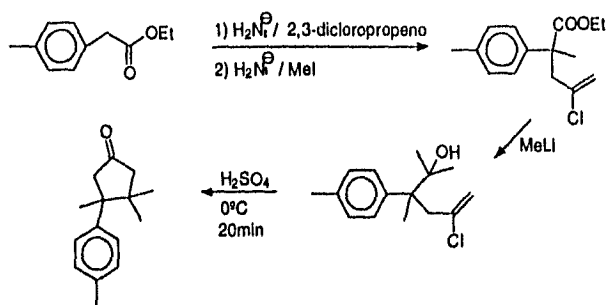
ESQUEMA 5



ESQUEMA 6

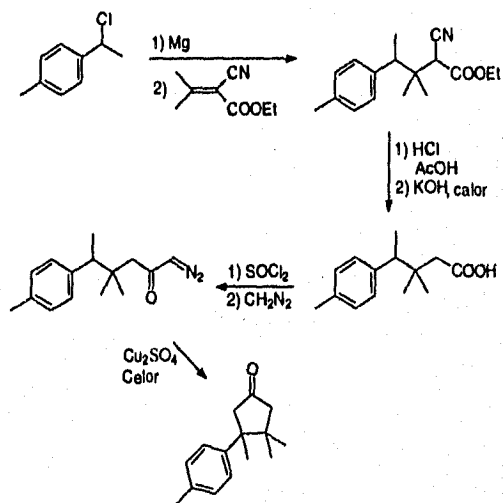
2.2.- Síntesis de la β -cuparenona

La primera síntesis de la β -cuparenona fué descrita en 1969 por Lansbury y Hilfiker¹⁰, quienes haciendo uso de una anillación de clorolefinas, como paso clave, llegaron a la β -cuparenona (esquema 7).



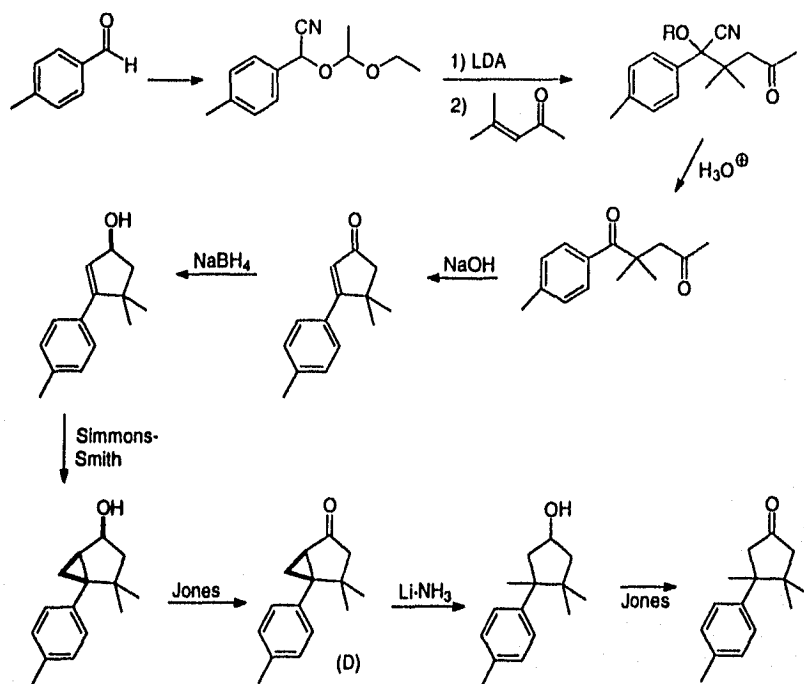
ESQUEMA 7

En 1973 Mane y Krishna Rao¹¹ describieron una segunda síntesis de la β -cuparenona, en la cual a partir del derivado acilcarbeno de una diazocetona, llevaron a cabo una ciclación para obtener la β -cuparenona en un 39% de rendimiento (esquema 8).



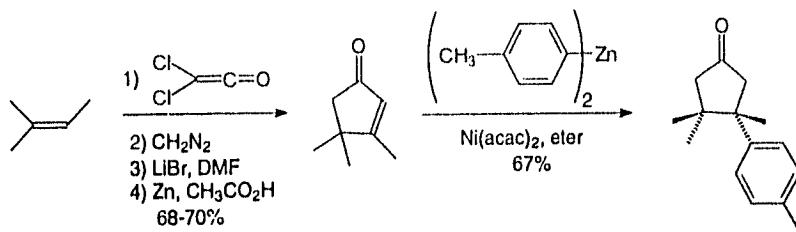
ESQUEMA 8

En 1976 L. A. Maldonado y A. Casares¹² publicaron otra ruta de síntesis de la β -cuparenona, en la cual el paso clave fué la formación de una cetona α,β -insaturada, que se obtuvo a partir de un compuesto 1,4 dicarbonílico (esquema 9).



ESQUEMA 9

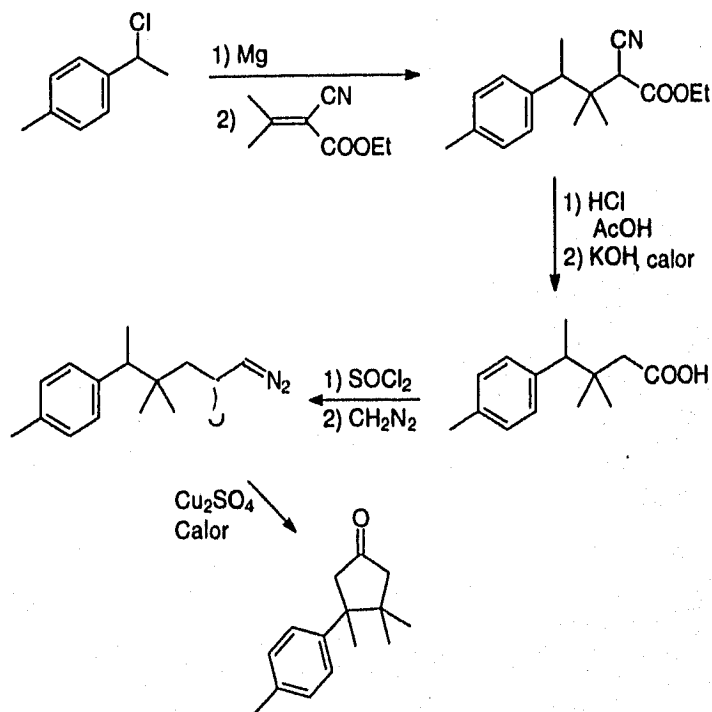
Puesto que la ciclopentanona (D) no reaccionó con el dimetilcuprato de litio (lo que daría directamente la β -cuparenona) fué necesario usar un método indirecto más largo para introducir el grupo CH_3 faltante. Posteriormente, Greene¹³ informó que la adición conjugada del grupo CH_3 a la ciclopentanona (D) se pudo hacer con $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ y $\text{Ni}(\text{acac})_2$ como catalizador. Con esta modificación, la presente ruta es una de las más cortas y eficientes para sintetizar la β -cuparenona (esquema 10).



ESQUEMA 10

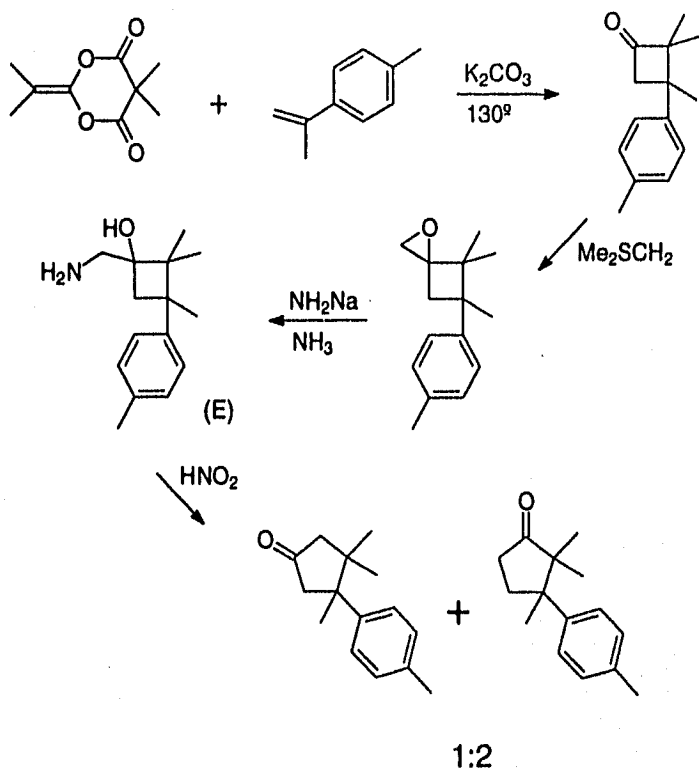
2.3.- Síntesis de la α -cuparenona

La primera síntesis de la α -cuparenona fué publicada en 1961 por W. Parker, R. Ramage y R.A. Raphael^{14,15} quienes también convirtieron en su material sintético en el cupareno; según se muestra en el esquema 11.



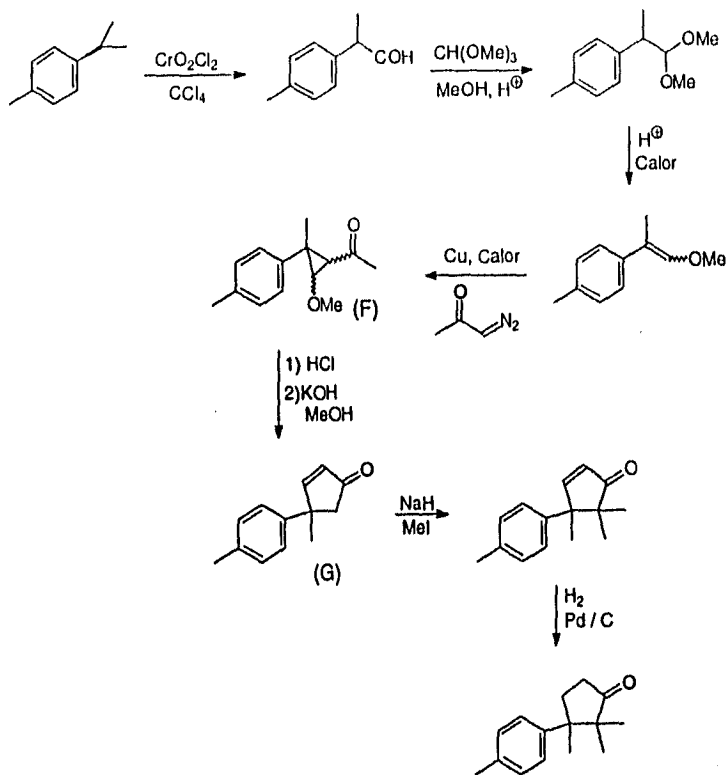
ESQUEMA 11

En 1973 P. Leriverend¹⁶ publicó una nueva ruta de síntesis, que sin embargo, condujo a una mezcla de las α y β -cuparenonas. El paso clave fue una expansión de Demjanov-Tiffeneau del amino ciclobutanol (E), (esquema 12); que al no proceder regioselectivamente¹⁷ produjo la mezcla de cetonas en una relación 2:1.



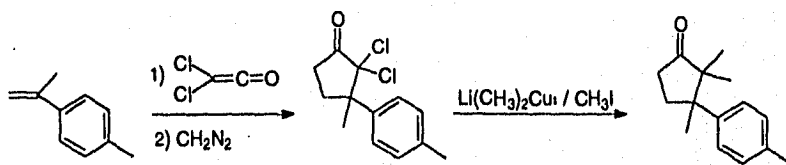
ESQUEMA 12

Otra ruta de síntesis desarrollada para la α -cuparenona fue realizada en 1978 por E. Wenkert, B. L. Buckwalter, A. A. Craveiro, E. L. Sánchez y S. S. Sathe¹⁸. En esta síntesis la α -ciclopropilmetilcetona substituida (F) sirvió de precursor de la ciclopentanona (G), la cual posteriormente originó la α -cuparenona (esquema 13).



ESQUEMA 13

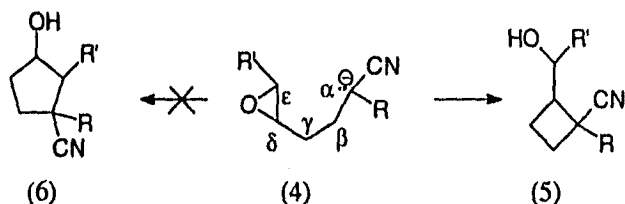
En 1983 Greene, Lansard, Luche y Petrier¹⁹, publicaron que apartir de la diclorocetena y el metil-p-toliletileno se puede llevar a cabo una cicloadición 2+2 y posteriormente una expansión regioespecífica con CH_2N_2 como se muestra en el esquema 14.



ESQUEMA 14

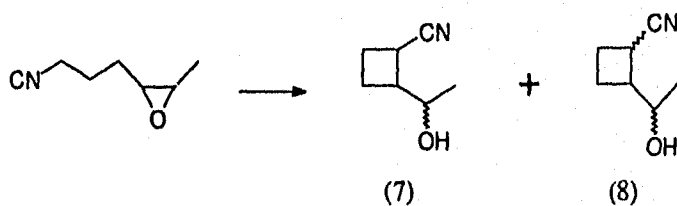
2.4.- Síntesis de anillos de ciclobutanos y ciclopentanos

La preparación de ciclobutanos generalmente se hace por métodos de adición fotoquímica (2+2). Sin embargo, en 1974 G. Stork y J. F. Cohen publicaron²⁰ un método no fotoquímico para preparar éste tipo de sistemas. En éste método un δ,ϵ -epoxi- α -cianocarbanión (4), es ciclado con rendimientos excelentes al ciclobutano correspondiente (5), con preferencia sobre el ciclopentano (6), que también se podría obtener.

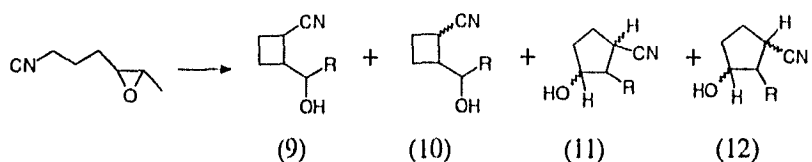


De hecho a través de diferentes ejemplos, los autores generalizaron que "con igual sustitución en ambos extremos del anillo de oxirano, los ciclobutanos siempre se forman en preferencia a los ciclopentanos, conduciendo así a una síntesis general, no fotoquímica de ciclobutanos funcionalmente sustituidos".

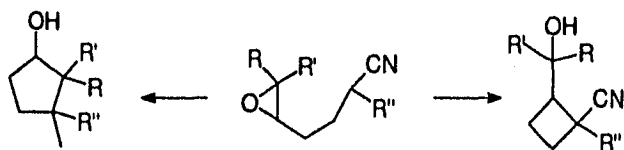
Posteriormente en 1975 J. Y. Lallemand y M. Onanga publicaron²¹ que si bien a partir de un *cis*- γ -cianoepóxido se obtenía una mezcla de dos cianoalcoholes (7, 8), con anillos de cuatro miembros; cuando se usa como



sustrato un *trans*- γ -cianoepóxidos se obtiene una mezcla de alcoholes con anillos de cuatro (9, 10) y cinco (11, 12) miembros, predominando estos últimos. Por lo tanto la naturaleza de los productos en esta reacción de ciclación depende de la geometría del epóxido de partida.

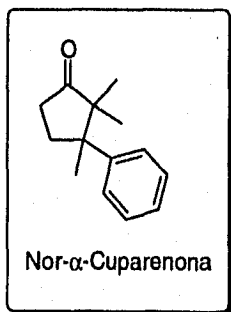


Por otra parte en un estudio sobre la ciclación de aniones de γ -cianoepóxidos trisustituídos desarrollado en nuestro laboratorio, se han encontrado condiciones experimentales que favorecen la formación de anillos de 5 miembros²².



Estos resultados nos han conducido a explorar las condiciones óptimas para la formación de anillos de cinco miembros y así, utilizar esta estrategia para sintetizar productos naturales que contengan ciclopentanos en su esqueleto base, como es la α -cuparenona.

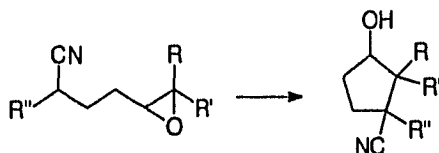
Nuestros experimentos iniciales que aquí se describen nos han permitido sintetizar un análogo de la α -cuparenona (la nor- α -cuparenona), lo que abre la posibilidad de sintetizar posteriormente tanto a este producto natural como a otros relacionados de la misma forma.



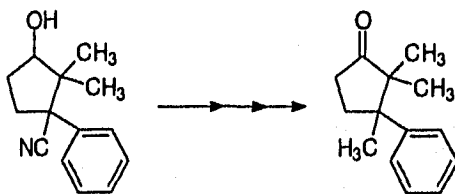
PROPUESTA DE SÍNTESIS

3.- PROPUESTA DE SINTESIS

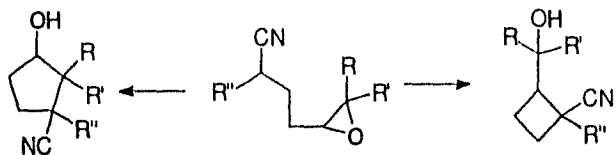
El método de síntesis de la nor- α -cuparenona que aquí se presenta se basa en la hipótesis inicial de que la construcción del anillo de cinco miembros es posible mediante la ciclación del anión de un γ -cianoepóxido trisustituido.



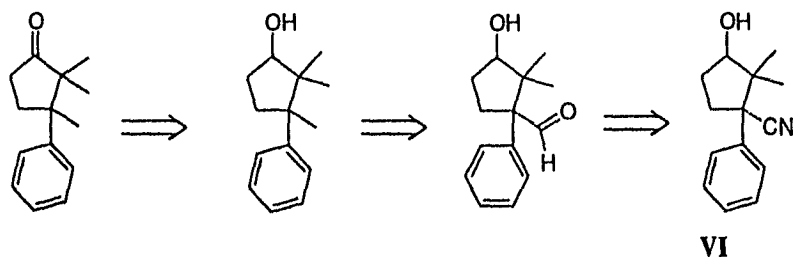
Sin embargo, con base a la estructura del epóxido y a los estudios previos de Stork-Cohen podemos obtener no solo el ciclopentanol sino también el ciclobutanol, ya que el carbanión puede atacar al epóxido de una forma regioespecífica y dar ambos compuestos. Por lo tanto resulta claro que la parte inicial de nuestro estudio debe ser el encontrar las condiciones necesarias para favorecer la formación del anillo de ciclopentano.



En el supuesto que ocurra la transformación anterior en el sentido deseado y para el caso en el que R y R' sean metilos y R'' un fenilo, obtendremos una estructura, que potencialmente nos puede llevar a la formación de la nor- α -cuparenona.

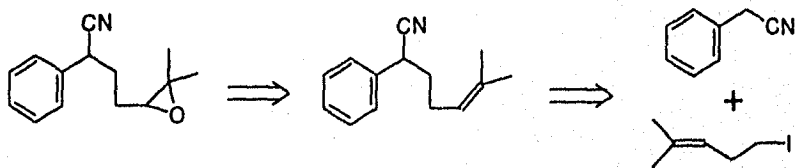


Una posible ruta para convertir el ciclopentanol VI a la nor- α -cuparenona se muestra en el esquema retrosintético 1.

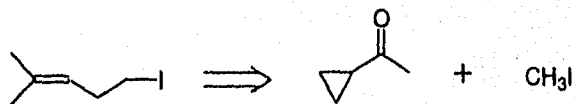


ESQUEMA RETROSINTÉTICO No. 1

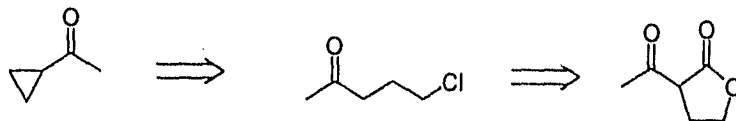
Para la obtención del epóxido requerido, este se obtendría a partir del alqueno correspondiente y éste a su vez sería el resultado de una reacción de alquilación entre el carbanión del cianuro de bencilo y el 2-metil-5-yodo-2-penteno.



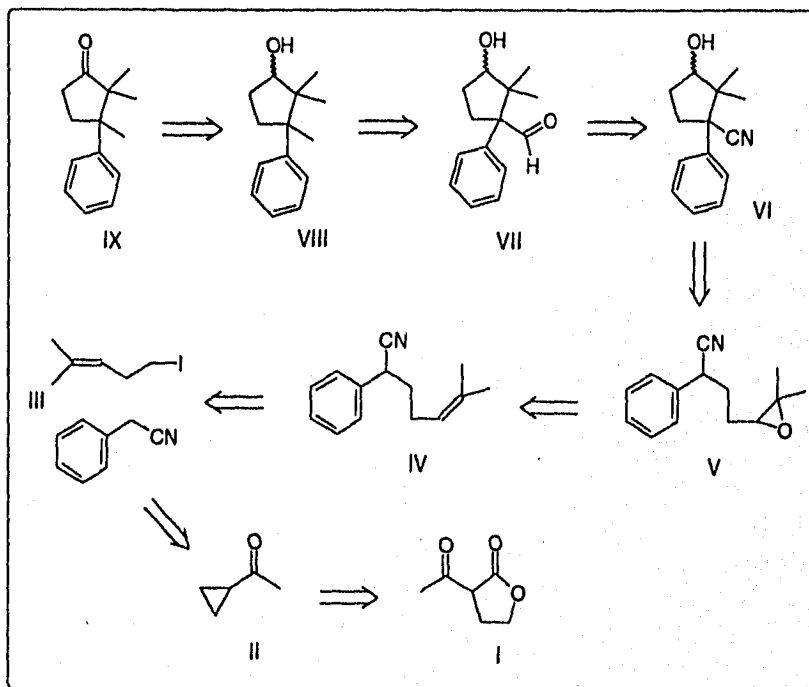
Para nuestro caso disponíamos cianuro de bencilo de comercial que sería una de nuestras materias primas mientras que el derivado halogenado se prepararía de la ciclopropilmetilcetona según está descrito en la literatura.



Aunque la ciclopropilmetilcetona es un producto comercial relativamente barato, al inicio de esta investigación no se disponía de ella por lo que fue necesario prepararla también a partir de α -acetil- γ -butirolactona.



Hechas las consideraciones anteriores, el análisis retrosintético para la nor α -cuparenona se muestra en el siguiente esquema:

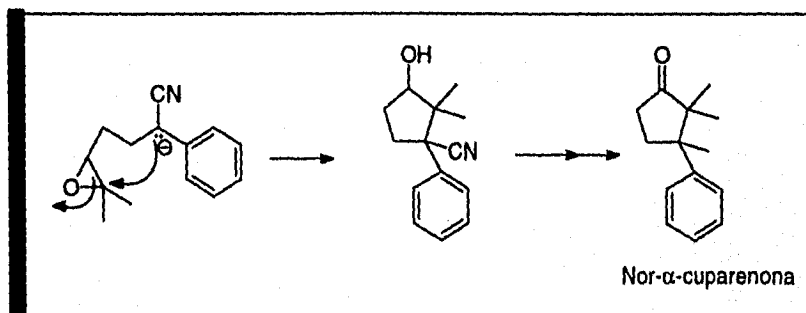


OBJETIVO

4.- OBJETIVO

Las observaciones hechas por Lallemand y Onanga²¹ y por nosotros mismos²², de que la síntesis de ciclobutanol funcionalizados de Stork y Cohen²⁰ no es tan general como originalmente se había planteado, nos ha llevado a buscar aplicaciones a los productos laterales de esta reacción (los ciclopentanos). El hecho de que se conozcan muchos productos naturales que contienen en su estructura anillos de ciclopentano, nos brindó entonces la posibilidad de explorar este nuevo método para sintetizar algunas de estas estructuras y por lo tanto en este trabajo nos planteamos como objetivo:

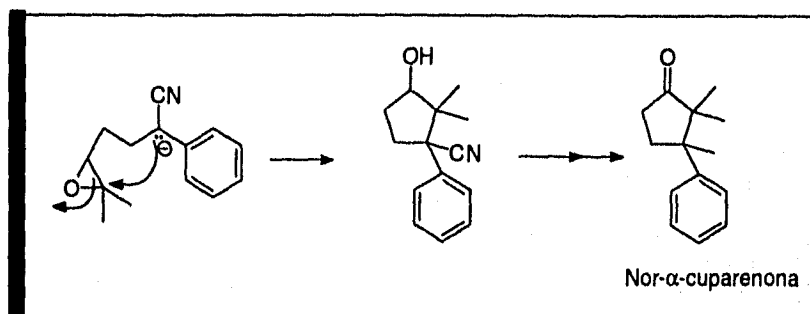
Diseñar una estrategia para la construcción de un anillo de cinco miembros a través de un γ -cianoepóxido trisustituido que nos lleve a la síntesis de la nor- α -cuparenona.



4.- OBJETIVO

Las observaciones hechas por Lallemand y Onanga²¹ y por nosotros mismos²², de que la síntesis de ciclobutanol funcionalizados de Stork y Cohen²⁰ no es tan general como originalmente se había planteado, nos ha llevado a buscar aplicaciones a los productos laterales de esta reacción (los ciclopentanos). El hecho de que se conozcan muchos productos naturales que contienen en su estructura anillos de ciclopentano, nos brindó entonces la posibilidad de explorar este nuevo método para sintetizar algunas de estas estructuras y por lo tanto en este trabajo nos planteamos como objetivo:

Diseñar una estrategia para la construcción de un anillo de cinco miembros a través de un γ -cianoepóxido trisustituido que nos lleve a la síntesis de la nor- α -cuparenona.

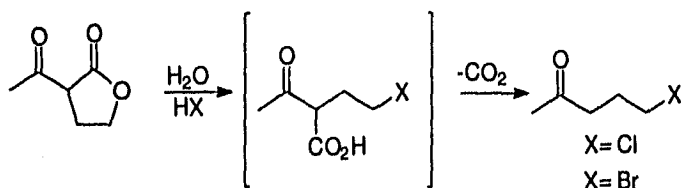


DISCUSIÓN Y RESULTADOS

5.- DISCUSION Y RESULTADOS

5.1.-Síntesis de la ciclopropilmetilcetona (II):

El método más empleado para la obtención de la ciclopropilmetilcetona es a partir de la α -acetil- γ -butirolactona²³. En este método, se hace reaccionar primero la α -acetil- γ -butirolactona con una solución de ácido clorhídrico concentrado, el cual abre el anillo de lactona para dar un γ -cloro ácido intermediario que se descarboxila in situ a la 5-cloro-2-pentanona.



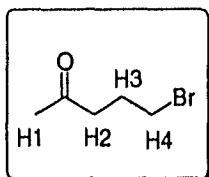
Sin embargo, siguiendo las condiciones de reacción publicadas²³ el rendimiento resultó muy bajo y no reproducible.

Debido a esto se optó por cambiar las condiciones de trabajo²⁴, en las cuales ahora se usó ácido bromhídrico al 48%, CHCl_3 como disolvente y cloruro de trietilbencilamonio (cloruro de TEBA) como catalizador de transferencia de fase para dar la 5-bromo-2-pentanona en un 82% de rendimiento. El alto rendimiento de ésta reacción (que mecanísticamente es similar a la reacción con HCl) se debe al uso del catalizador de transferencia de fase que permite un mayor contacto entre las fases.

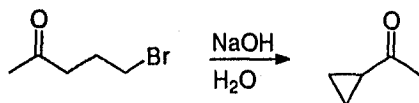
La identificación de éste intermediario se hizo por métodos espectroscópicos. Así su espectro en la región infrarroja (IR) muestra una banda en 1714cm^{-1} * debida al carbonilo de la cetona (espectro 2), mientras que la materia prima presenta dos bandas de carbonilo en 1788 (γ -lactona) y 1718 (cetona) (espectro 1). Su espectro de resonancia magnética nuclear de

* Los espectros de IR la unidad de frecuencia será dada siempre en cm^{-1} y no se volverá a indicar en el resto del texto.

hidrógeno (RMN-¹H) muestra un triplete en δ* 3.6 a 3.4ppm (J= 6.3Hz) que corresponde a los dos hidrógenos beta del bromo por lo que la señal está a bajo campo (H4), en 2.7 a 2.5ppm un triplete (J= 6.3) que corresponde al CH₂ vecino al carbonilo (H2), en 2.2ppm un singulete que corresponde a los tres hidrógenos del metilo (H1) y en 2.2 a 2.1ppm un quintuplete (J= 5.4) que corresponde al CH₂ (H3) (espectro 3).

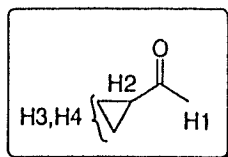


Como segundo paso en la obtención de la ciclopropilmetilcetona, la 5-bromo-2-pentanona se cicló con una solución acuosa concentrada de NaOH a la temperatura de reflujo. Experimentalmente se encontró que para que esta reacción procediera bien era importante que por cada mililitro de agua se agregara un gramo de hidróxido de sodio.



El rendimiento de producto purificado por destilación fraccionada fué de 80% y al alto valor obtenido ha de haber contribuído también el hecho de disponer en el sustrato de un mejor grupo saliente (Br) comparado con el derivado clorado que se usa en la técnica original. En el espectro de IR se observan bandas en 1640 correspondiente al ciclopropil unido a un carbonilo y un grupo alquilo (C₃H₅C=O-al) y en 1380 debido al metilo (espectro 4). En RMN-¹H (espectro 5) se observa un singulete en 2.24 que integra para tres hidrógenos (H1), un multiplete de 2.0 a 1.88 que integra para un hidrógeno (H2) y un multiplete de 1.06 a 0.83 que integra para cuatro hidrógenos (H3 y H4).

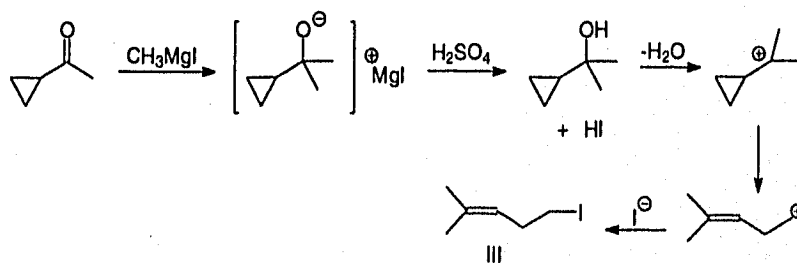
*Los espectros de RMN-¹H los desplazamientos químicos serán dados en ppm usando el parámetro δ, las constantes de acoplamiento (J) se darán en Herzios (Hz), todos los espectros fueron tomados en el mismo aparato a 200 Mhz, solamente el espectro 3 fué tomado en un aparato a 90MHz. No se volverá a indicar en el resto del texto.



En el espectro de masas (EM) que se realizó con la técnica de ionización electrónica se observa el ión molecular en m/z^* 84 y la señal más abundante (pico base) en 69 que corresponde a la pérdida del grupo $-CH_3$, (espectro 6).

5.2. Síntesis del 1-yodo-4-metil-3-penteno (III):

El derivado yodado (III), necesario para alquilar al cianuro de bencilo (reacción IV), se preparó a partir de la ciclopropilmetilcetona por el método ya descrito²⁵. En este método la adición de CH_3MgI (generado con yoduro de metilo (1.15eq) y magnesio (1.1eq) en éter seco) a la ciclopropilmetilcetona genera el alcóxido de yodomagnesio como intermediario, el cual en medio ácido (H_2SO_4 50%) libera el alcohol terciario correspondiente y ácido yodhídrico quien promueve la apertura del anillo de ciclopropano y la transposición al derivado yodado III.

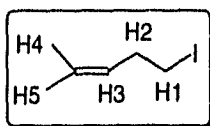


El producto crudo se purificó por destilación fraccionada y fué utilizado inmediatamente en la siguiente reacción ya que se descompone con la luz.

*Los espectros de masas (EM) se obtuvieron por la técnica de ionización electrónica y los valores de los fragmentos obtenidos a que se hace referencia en la discusión corresponden a sus relaciones masa/carga (m/z). Sin embargo, por comodidad para el presente autor, las discusiones siguientes de los EM solo indicarán valores numéricos para los picos, en el entendimiento que estrictamente se está hablando de relaciones m/z .

El espectro de IR muestra bandas en 3000 debida a C-H insaturado (Csp^2), en 2920 debida a C-H saturado (Csp^3) y en 1669 debida a la doble ligadura trisustituida (espectro 7).

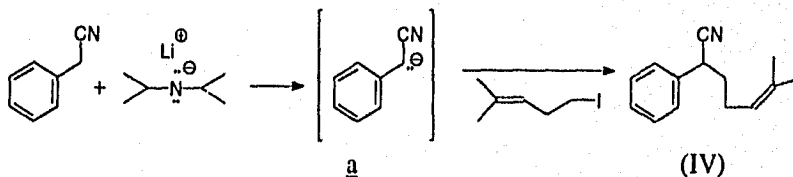
En RMN- 1H se observa un multiplete en 5.09 que integra para el hidrógeno vinílico (H3), en 3.1 un triplete ($J= 7.6$) que integra para los dos hidrógenos vecinos al yodo (H1), en 2.55 un cuarteto que integra para los hidrógenos (H2) del CH_2 alílico y en 1.66 y 1.65 se tienen dos singletes que integran para tres hidrógenos cada uno que corresponden a los metilos geminales que se tienen (H4 y H5) espectro 8.



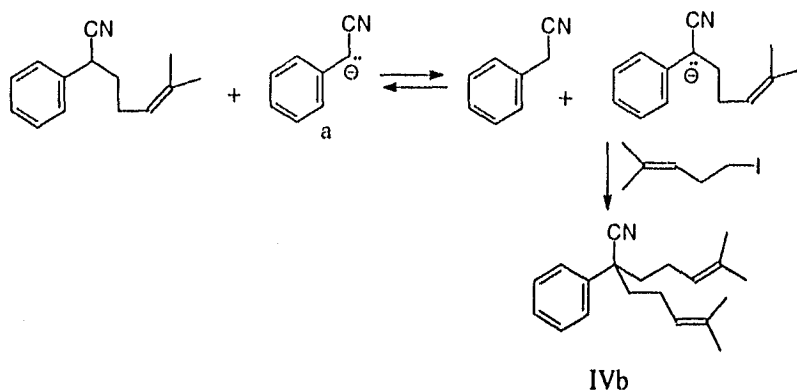
En la EM que se realizó con la técnica de ionización electrónica se observa el ión molecular en m/z 210 (espectro 9).

5.3. Síntesis del 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexenos (IV)

Para la reacción de alquilación del cianuro de bencilo con el derivado yodado (III) se utilizó como base la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) la cual se preparó de 1.2eq de diisopropilamina y 1.15eq de $n-BuLi$, en THF seco. Esta base es suficientemente fuerte como para reaccionar con el cianuro de bencilo generando el carbanión correspondiente el que a su vez reacciona con (III), llevándose a cabo el desplazamiento del yoduro para generar así el producto monoalquilado.



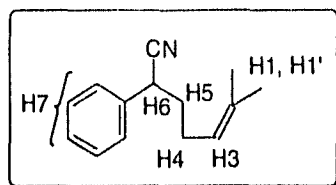
Debido a que el producto inicial de esta reacción (IV) también posee un hidrógeno ácido (α al ciano) es posible su deprotonación por alguna base presente (por ejemplo el carbanión inicial a) lo que se manifiesta en la formación de producto dialquilado.



Aunque esta reacción se investigó brevemente para tratar de eliminar la formación de producto dialquilado (IVb), lo más que pudimos lograr fué su disminución a valores entre 5-10% de rendimiento. La separación de los productos mono y dialquilado se hizo por cromatografía en columna de SiO_2 (hex. 80 - AcEt 20 como eluyente) obteniéndose el producto monoalquilado en rendimientos consistentes de 60%.

El producto monoalquilado se identificó por IR (espectro 10) donde se tiene en 3064 banda debida a C-H insaturado (Csp^2), 2926 banda debida a C-H saturado (Csp^3), en 2241 banda debida al grupo nitrilo, de 2000 a 1800 sobretonos correspondientes a anillo aromático mono sustituido, en 1670 banda debida a la doble ligadura trisustituida y en 757 y 698 bandas debidas a anillo aromático monosustituido.

En el espectro (11) de $\text{RMN-}^1\text{H}$ se tiene un multiplete en 7.3 que corresponde a los cinco hidrógenos del sistema aromático (H7), en 5.07 un multiplete que corresponde al hidrógeno vinílico (H3), un doble de dobles en 3.7 ($J=6.3$, $J=4.5$) que corresponde al hidrógeno α al ciano (H6) ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCNCH}_2-$) (esta señal en el espectro del producto dialquilado no se observa), en 1.89 se tiene un multiplete que integra para cuatro hidrógenos, los cuales corresponden a los dos metilenos (H4 y H5), por último dos singletes uno en 1.7 y en 1.6 que corresponden a los dos metilos geminales (H1 y H1').

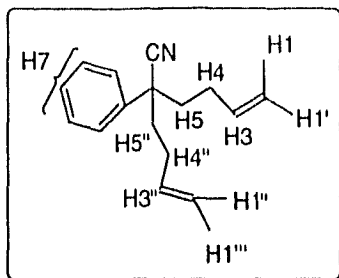


Finalmente en EM (12), la cual se realizó con la técnica de ionización electrónica se observa el ión molecular en m/z 199 que corresponde al producto esperado, además de que está de acuerdo con la regla del nitrógeno ("Cuando un compuesto tiene número non de nitrógeno la masa molecular siempre será non").

El producto dialquilado se identificó por IR (espectro 13) donde se tiene en 3062 banda debida a C-H insaturado (Csp^2), 2927 banda debida a C-H saturado (Csp^3), en 2235 banda debida al grupo nitrilo, de 2000 a 1800 sobretonos correspondientes a anillo aromático mono sustituido, en 1673 banda debida a la doble ligadura trisustituida y en 757 y 698 bandas debidas a anillo aromático monosustituido.

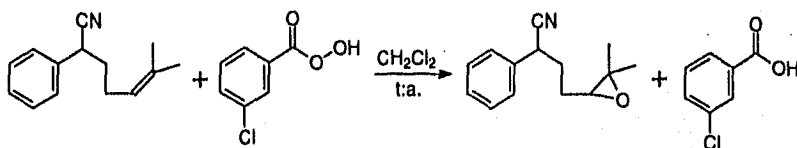
En el espectro (14) de $RMN-^1H$ se tiene un multiplete de 7.4 a 7.29 que corresponde a los cinco hidrógenos del sistema aromático (H7), de 5.04 a 4.97 un multiplete que corresponde a los hidrógenos vinílicos (H3 y H3''), de 2.13 a 1.73 se tiene un multiplete que integra para los hidrógenos de los cuatro metilenos (H4, H5, H4'' y H5''), por último dos singuletes uno en 1.63 y en 1.48 que corresponden a los metilos geminales (H1, H1', H1'' y H1'''), toda esta área (de 2.13 a 1.48) integra para 20H lo que corresponde con lo descrito anteriormente.

Finalmente en la EM (espectro 15) se observa el ion molecular en m/z 281 que corresponde al producto dialquilado.



5.4. Síntesis del 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenil-propil)oxirano (V)

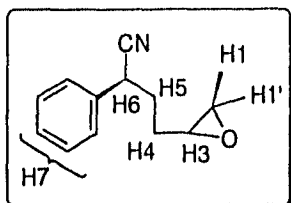
Esta reacción se llevó a cabo con 1eq del ácido m-cloro perbenzóico en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por cuatro horas, y se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 80-20), obteniendo el epóxido esperado en un 90%.



Este epóxido se identificó por IR (espectro 16) el cual presenta en 3064 banda debida a C-H insaturado (Csp^2), en 2963 banda debida a C-H saturado (Csp^3), las bandas características de epóxido se tienen en 3032, 3000, 1250 y 873, en 2240 banda debida al grupo nitrilo, de 2000 a 1800 sobretonos correspondientes a anillo aromático monosustituido y en 758 y 708 bandas debidas a anillo monosustituido.

En el espectro (17) de RMN- ^1H se tiene un multiplete en 7.3 que corresponde a los cinco hidrógenos del anillo aromático (H7), en 3.9 un multiplete que corresponde al hidrógeno del carbono α al nitrilo (H6), en 2.72 un multiplete que corresponde al hidrógeno del anillo del epóxido (H3), en 1.8 un multiplete que integra para cuatro hidrógenos, los cuales corresponden a los dos metilenos (H4, H5), en 1.3 un singulete que integra para tres hidrógenos, el cual corresponde al metilo que se encuentre hacia el mismo lado que el anillo aromático (H1) en esta parte la señal se observa doble debido a que se trata de una mezcla de diastereoisómeros (en el singulete

grande han de haber coincidido 2 de los CH₃ y los otros 2 CH₃ son los singuletes chicos), y en 1.22 un singulete que corresponde a los dos metilos (H1').



Finalmente en EM (18), la cual se realizó con la técnica de ionización electrónica se observa el ión molecular en m/z 215 que está de acuerdo con el producto esperado.

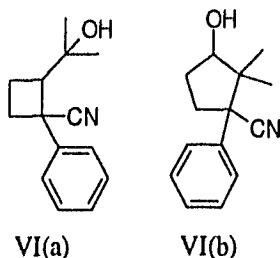
5.5. Síntesis del 2,2-dimetil-3-ciano-3-arilciclopentanol (VI)

Como ya se mencionó en la página 17 el paso clave de nuestra ruta de síntesis consiste en la formación de un ciclopentanol a partir del anión de un γ -cianoepóxido trisustituido. Sin embargo, como existe en principio la posibilidad de formación de un anillo de ciclobutano en la misma reacción, fué necesario estudiar esta reacción con el propósito de encontrar las condiciones que favorecieran la obtención del producto deseado (el ciclopentanol) sobre el no deseado (el ciclobutano).

Antes de llevar a cabo algún experimento nos pareció que sería importante establecer primero el criterio ó criterios espectroscópico(s) que nos permitirían identificar a cada uno de los dos posibles productos. Para ello y de acuerdo con las estructuras de ambos isómeros, resultó relativamente simple determinar que la espectroscopía en el IR sería de poca ayuda ya que ambos isómeros poseen las mismas funcionalidades que dan señales típicas en el IR como son el oxhidrilo (OH), el ciano (CN) y el fenilo (C₆H₅).

Por el contrario por RMN-¹H, si bien ambos compuestos mostrarían los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo y dos grupos CH₃ geminales, el desplazamiento químico y la forma de las señales de estos últimos los esperaríamos diferentes. Así, en el isómero ciclobutánico VI(a) los CH₃ geminales estan unidos a un carbono que sostiene a un grupo OH, por lo que debemos esperar que su desplazamiento químico sea mayor (deben resonar a menor campo) que el de los mismos CH₃ geminales del ciclopentanol VI(b).

Además, muy probablemente los CH₃ geminales del ciclobutanol VI(a) (por estar en una cadena lateral con aparente giro libre) aparezcan como una sola señal sencilla, mientras que en el ciclopentanol los mismos CH₃ al estar incorporados en el anillo de ciclopentano deben ser diastereotópicos y mostrar dos señales (una para cada grupo CH₃).



Otra diferencia importante que se debe esperar en los espectros de RMN-¹H de ambos isómeros es que el ciclopentanol VI(b) por ser un alcohol secundario posee un CH base de OH cuyo desplazamiento químico debe estar en δ 3.50-4.00, mientras que el ciclobutano VI(a) no debe presentar ninguna señal en esta región del espectro.

Hay que hacer la aclaración que la discusión anterior no ha tomado en cuenta el hecho de que tanto el ciclobutano VI(a) como el ciclopentanol VI(b) se pueden presentar como mezclas de 2 diastereoisómeros cada uno ya que poseen 2 centros asimétricos. Por lo tanto era muy probable que ya en la realidad, los espectros de RMN-¹H de cada isómero fuera más complejo de lo que la discusión arriba mencionada pudiera parecer.

También en este punto de nuestro análisis resultó claro que ambos isómeros se podrían distinguir químicamente por su diferente comportamiento hacia los oxidantes, pues mientras que el ciclopentanol secundario VI(b) daría una ciclopentanona, el ciclobutano VI(a) por ser terciario no sería afectado en condiciones suaves.

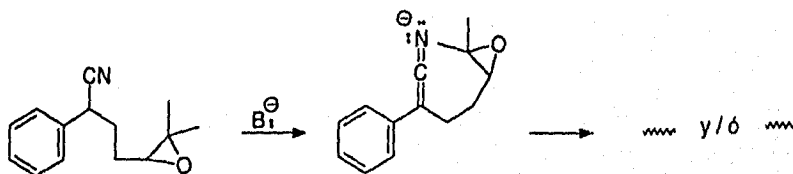
En resumen nos pareció que en teoría ambos isómeros se podrían distinguir tanto por vía espectroscópica de RMN-¹H, como por vía química, pasando entonces al estudio de las condiciones de reacción de formación de ellos a partir del cianoepóxido (V). En la tabla 1 se presenta un resumen del estudio realizado (en algunos casos los experimentos se realizaron más de una

vez) en el que los parámetros que se variaron fueron el tipo de base, los equivalentes de base usados y la temperatura.

TABLA I

EXPERI- MENTO	BASE	EQUIVALENTES	CONDICIONES
1	NaNH ₂	2.0	THF, 4hrs. a 40°C
2	LDA	1.1	THF, 8hrs. a 0°C
3	NaH	6.0	THF, 8hrs. a 0°C
4	Hexametildisilazuro de litio	2.0	THF, 8hrs. a 0°C
5	Hexametildisilazuro de litio	2.5	Benceno, reflujo 1hr.

Lo primero que se debe notar con respecto a la tabla 1 es que todas las bases seleccionadas caen dentro de la categoría de fuertes a muy fuertes. Esta selección resulta lógica si tomamos en cuenta que la reacción de ciclación depende de la formación inicial eficiente del carbanión bencílico α al grupo CN y esta eficiencia debe ser alcanzada más rápidamente mientras mayor sea la basicidad de la base empleada para deprotonar:



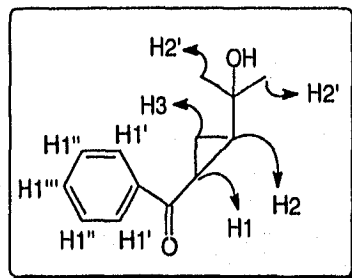
También se debe destacar que con excepción del experimento 5 los demás experimentos se hicieron a baja temperatura (0°C) ó cercana a la ambiente (40°C).

Con respecto a los resultados obtenidos los experimentos 1, 2 y 4 fueron muy similares encuanto a que hubo una alta recuperación de sustrato y una baja conversión (6%) a producto el cual cualitativamente parece ser el mismo para los 3 experimentos. Aunque este material no se purificó exhaustivamente (por las bajas cantidades de que se disponía) y tampoco se caracterizó

completamente, la ausencia del ciclopentanol deseado VI(b) en las muestras parece ser segura pues en los correspondientes espectros de RMN-¹H no están presentes señales en la región de 3.50-4.00 que esperábamos como característica para VI(b). Por otro lado estas muestras si presentan bandas en el IR para OH y CN, lo que hizo que se le asignara tentativamente la estructura del 2-hidroxi-isopropilo VI(a) al material obtenido de estos experimentos. Esta asignación se corroboró como correcta posteriormente al disponer de una mayor cantidad de producto (ver más adelante).

5.5.1. Caracterización del subproducto de la reacción de ciclación

En el caso del experimento 3 se obtuvieron resultados algo diferentes ya que si bien se tuvo de nuevo alta recuperación del sustrato, el rendimiento de producto fué algo mayor (14%). El producto obtenido mostró por espectroscopía de IR las siguientes bandas (espectro 19).

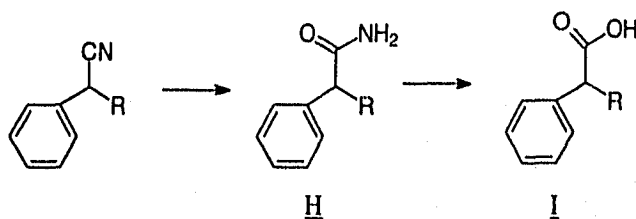


3471	Banda debida a -OH
3061	Banda debida a C-H insaturado (Csp ²)
2970, 2928, 2873	Banda debida a C-H saturado (Csp ³)
1450, 1650	Banda debida a -C=C- aromático (Csp ²)
1664	Banda debida a un carbonilo α,β -insaturado
2000, 1800	Sobretonos de anillo mono sustituido
1450, 1220	Presencia de -OH (sin importancia práctica)
1210, 1100	Presencia de un -OH en un carbono trisustituido
955, 731, 695	Bandas debidas a anillo monosustituido

De los datos del espectro de IR de esta substancia resultan 2 detalles que llamaron inmediatamente nuestra atención. El primero fué la ausencia de la banda debida al grupo CN cuya identificación por esta técnica

espectroscópica es de las más sencillas por encontrarse en una región del espectro (2100) en la cual no son muchos los grupos que absorben y en segundo lugar, la presencia de una banda de intensidad fuerte en 1660 que nos sugirió que el compuesto obtenido poseía un C=O α,β -insaturado.

Por otro lado la banda en 3460 nos dice que el compuesto es un alcohol y una banda fina intensa en 1223 probablemente se debe a la unión C-O del mismo grupo funcional inesperado (C=O) era consecuencia de la desaparición del otro (CN) ó lo que es lo mismo que el grupo CN se hubiera transformado en otro grupo que contuviera al C=O. Las posibilidades más sencillas son el pensar en hidrólisis del CN catalizadas por base a la amida ó al ácido carboxílico correspondiente:

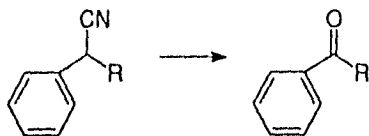


Sin embargo, e independientemente que las condiciones de reacción no parecían favorables para que ocurrieran reacciones de este tipo (supuestamente anhidras y a 0°C), se puede descartar rápidamente la estructura del ácido carboxílico por el hecho de que es insoluble en medio básico acuoso y además ni su comportamiento cromatográfico en capa fina (muy polar), ni la posición que en teoría presentaría el C=O de un ácido como I en la espectroscopía de IR (1730) están de acuerdo con lo observado.

Por lo que respecta a la estructura de amida H, aunque la posición esperada para la banda debida a su C=O se encuentra dentro del intervalo reportado en tablas para ese grupo funcional (1650-1700)²⁶, también se pudo descartar con ayuda de la EM que mostró un ión molecular (M⁺) en 204. Siendo éste un número par, el compuesto problema no puede tener un átomo de nitrógeno en su molécula*.

Otra posibilidad para convertir un grupo CN en C=O consiste en pensar en una "decianación oxidante":

* Por razones obvias aquellas posibilidades con números de átomos de nitrógeno pares no se consideraron.



Ejemplos de esta transformación son conocidos²⁷ y su adopción al caso que nos ocupa nos pareció interesante ya que además de explicar la presencia del C=O se justificaba la posición de la banda de absorción en IR como la de un C=O α,β -insaturado.

En el espectro (20) de RMN-¹H el compuesto desconocido presenta:

- 8.06 a 8.01 multiplete, 2H, del anillo aromático (hidrógenos orto H1')
- 7.60 a 7.35 multiplete, 3H, del anillo aromático (2 hidrógenos meta H1'' y 1 hidrógeno para H1''')
- 2.75 a 2.84 multiplete, 1H, que corresponde a H1
- 1.83 a 1.73 multiplete, 1H, que corresponde a H2
- 1.43 a 1.15 multiplete, 2H, que corresponden a los de H3
- 1.32 a 1.31 singulete, 6H, de los dos metilos geminales H2'

La presencia de un grupo C₆H₅-C=O (benzoflo) se puede establecer con seguridad por el patrón típico de los hidrógenos aromáticos de este grupo que muestra a los 2 hidrógenos orto a menor campo magnético (8.06-8.01) que los hidrógenos meta y para (7.60-7.35).

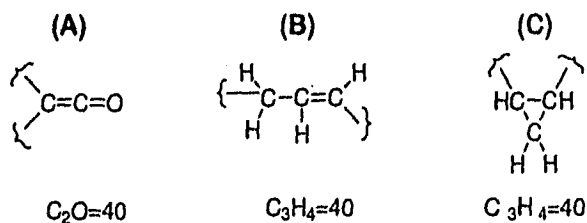
Por otro lado el singulete en 1.31 (6H) sugiere la presencia de un grupo dimetilo geminal el cual por su desplazamiento químico debe estar unido a un átomo electronegativo (el oxígeno en forma de grupo OH). El que el alcohol del compuesto desconocido es terciario queda demostrado por el hecho que su espectro de RMN-¹H no muestra señales en la región de 3.50-4.00 que estarían presentes si el alcohol fuera secundario ó primario.

Así, por el análisis del espectro de RMN-¹H pudimos identificar como constituyentes del compuesto desconocido a los grupos C₆H₅-C=O (benzoflo) y (CH₃)₂C-OH (dimetilcarbinolilo). Si ahora a la masa molecular de nuestro

problema (204) le restamos la masa de los fragmentos identificados podemos saber cual es la masa del fragmento faltante:

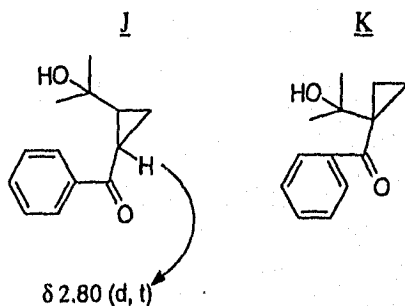
$$M(204) - C_6H_5C=O (105) - (CH_3)_2C-OH (59) = 40$$

Con el valor de 40 así encontrado y conociendo que nuestro problema no contiene nitrógeno podemos concluir que las únicas 3 posibilidades estructurales para ese fragmento* son:



La estructura de cetena (A) es descartada fácilmente pues la posición de la banda de C=O de ese grupo funcional en el IR es muy característica (2100-2150) y no se encuentra presente en el problema. Igualmente para la segunda estructura (B) en la que por cierto hay varios posibles arreglos según donde se coloquen los substituyentes e hidrógenos, también se puede descartar pues el espectro de RMN-¹H del problema no presenta hidrógenos vinílicos y cuando menos debería observarse uno de ellos.

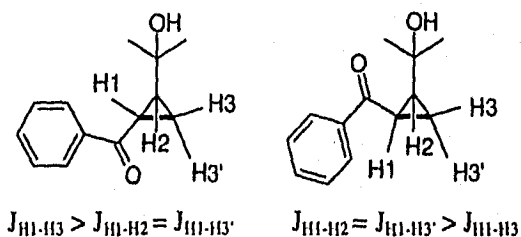
La estructura del fragmento faltante debe ser por lo tanto la del ciclopropano (C) y la estructura completa que proponemos para el compuesto aislado en las condiciones del experimento 3 es J:



* Tómese en cuenta que los fragmentos probables tienen 2 valencias libres para permitir su unión a los fragmentos ya indicados (el benzoilo y el dimetilcarbinol).

La estructura isomérica alternativa K la descartamos pues con ella no podríamos explicar la señal de doblete tripleteado en 2.80 que se observa en el espectro de RMN-¹H del problema. Por el contrario para la estructura J esa señal debe corresponder al CH vecino al C=O como muestra la ilustración. También hay que tener en cuenta que mecanísticamente resulta mucho más fácil explicar la formación de J que la de K a partir del cianoepóxido (V) ya que para el segundo caso tendríamos que reacomodar el esqueleto carbonado. Nuestra proposición mecanística se presentará más adelante en la página 34.

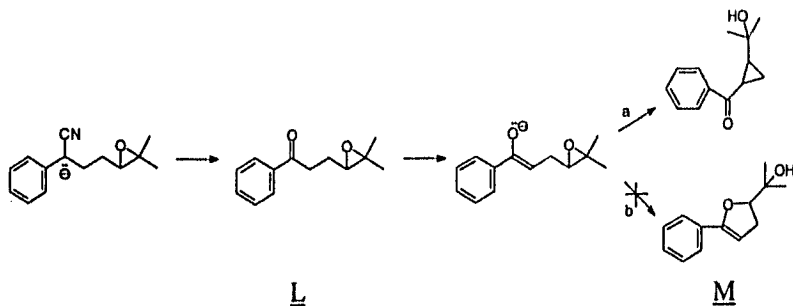
La estereoquímica trans de los sustituyentes en la estructura J la asignamos en base a: 1) Puesto que la reacción se lleva a cabo en medio básico, el grupo benzilo tuvo la posibilidad de equilibrarse a la configuración más estable (trans) a través de su enolato correspondiente; 2) en el espectro de RMN-¹H del compuesto problema, los grupos CH₃ geminales aparecen como una señal sencilla lo que indica que existe rotación libre en el grupo 2-hidroxi-isopropil y eso es posible solo si se encuentra trans al grupo benzoilo y 3) la multiplicidad observada para el CH vecino al C=O de doblete tripleteado ($J=7.5, 4.5$) está más de acuerdo con la configuración trans que con la cis que debería ser la de un triplete dobleteado:



Es importante hacer notar que con la proposición del anillo de ciclopropano conjugado al grupo C=O para la estructura del compuesto obtenido, se conocía también la posición de la banda de absorción para el grupo C=O en el espectro de IR (1665) ya que el efecto del ciclopropano es equivalente a la de una doble ligadura (corrimiento de la posición de la banda de C=O a menor frecuencia)*.

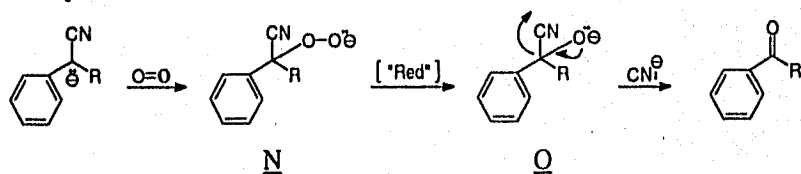
*A manera de comparación la ciclopropilmetilcetona muestra la banda de absorción del C=O en 1697 cm⁻¹ y la n-propilmetilcetona (2-pentanona) en cm⁻¹ 26

Con respecto al mecanismo de reacción, nuestra sugerencia para explicar la formación de L implica dos etapas. En la primera el grupo CN sufre una "decianación oxidante" para generar la fenona L y en la segunda etapa el enolato de ésta abre el anillo de oxirano formando así el ciclopropano:

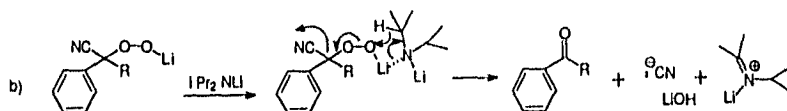
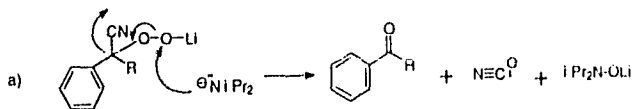


Aunque mecanísticamente también se pudo haber obtenido el dihidrofurano M (ruta b), es conocido que la facilidad de formación de anillos sigue el orden 3>5. Así por ejemplo Stork y Cohen²⁰ durante su estudio de ciclación de aniones de cianoepóxidos encontraron que cuando compite la formación de ciclopropano contra la formación de cualquier otro cicloalcano, aquella es siempre la preferida.

La de "decianación oxidante" se acostumbra explicar por la participación de oxígeno molecular (introducido advenedizamente ó a propósito) que atrapa al carbanión del nitrilo para dar inicialmente el oxianión de un α -hidroperoxinitrilo. La reducción de la unión O-O en este hidroperoxianión genera el oxianión de una α -cianohidrina que al expulsar ion cianuro produce el compuesto carbonílico:

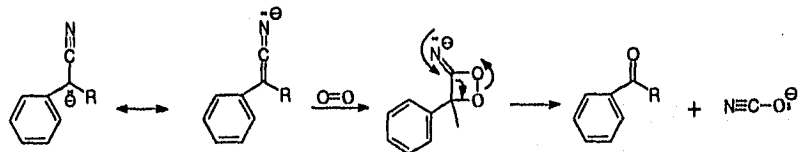


Esta explicación que se ha utilizado ampliamente, no nos dice sin embargo cual es la especie reductora en la etapa N \rightarrow O, aunque para el caso de amidas de litio (como la LDA por ejemplo) se podía proponer a estas bases como las especies reductoras. Dos posibles mecanismos se muestran a continuación:



En nuestro caso estas explicaciones son inadmisibles pues la base empleada no fué la LDA sino el NaH cuya capacidad no reductora es muy bien conocida. Además, en el supuesto que por alguna razón desconocida ahora si estuviera actuando el NaH como reductor, habfa que explicar porque redujo al hidroperóxido y no a la cetona que se produjo en la reacción.

Nuestra propia explicación, que se podría generalizar a otros casos, consiste en suponer que la forma resonante de cetenoimiduro del carbanión del nitrilo sufre una adición 2+2 con el oxígeno molecular y el dioxetano así formado se fragmenta al compuesto carbonílico y anión cianato:

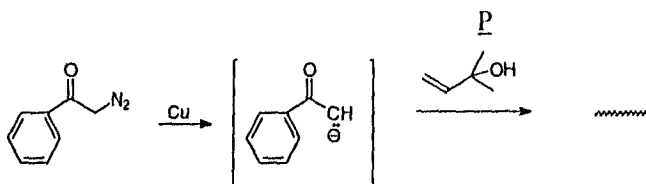


Donde la fragil unión O-O en el intermediario dioxetánico provee de la fuerza motriz para que ocurra fácilmente esta fragmentación.

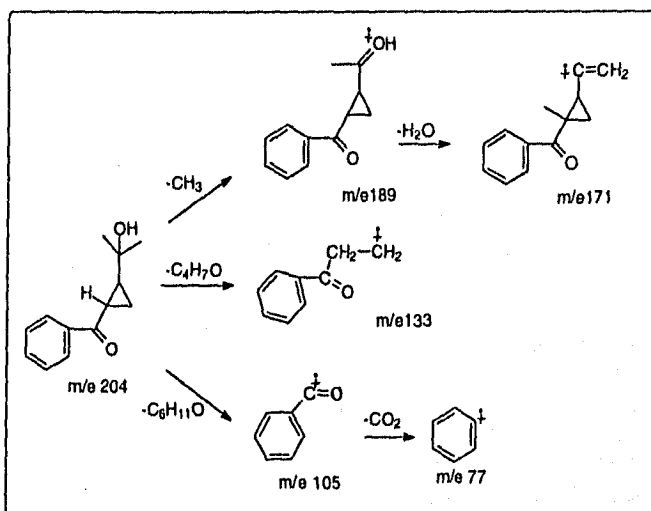
Una diferencia importante en el mecanismo que estamos sugiriendo ahora y el antes propuesto es el subproducto inorgánico de la reacción (cianato ahora vs. cianuro antes) por lo que la difracción cualitativa de estos aniones podría ser suficiente para aclarar el mecanismo verdadero de esta transformación.

Con respecto a la estructura del ciclopropano J obtenido en el experimento 3 actualmente estamos considerando la posibilidad de sintetizarlo por una ruta inequívoca con lo que se confirmaría la estructura propuesta. Una forma

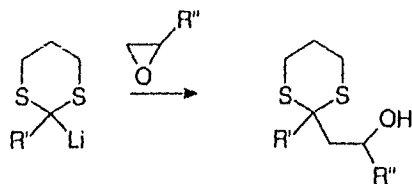
relativamente simple podría ser la adición catalizada por cobre del benzoilcarbeno al alcohol alílico P.



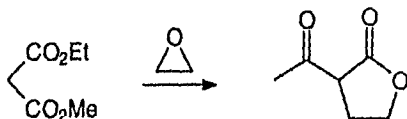
En la EM (21) se tiene el ión molecular m/z 204, de donde se obtiene el siguiente esquema con probales estructuras de los picos más importantes:



En esta etapa el estudio no resultaba claro para nosotros el porqué, si se estaban usando aparentemente las bases adecuadas para deprotonar fácilmente al sustrato (V), la reacción de ciclación no procedía más allá de bajos rendimientos y esto a pesar de usar tiempos de reacción relativamente largos (8hr.). La respuesta la encontramos al consultar y encontrar en la literatura que los epóxidos no son buenos electrófilos, necesitando para ciertos nucleófilos condiciones extremas de tiempo y/o temperatura para que reaccionen eficientemente. Como ejemplo se pueden citar el caso del 2-carbanión de los 1,3-ditanos que necesitan de 1-7 días a -20°C para abrir el anillo de oxirano²⁸

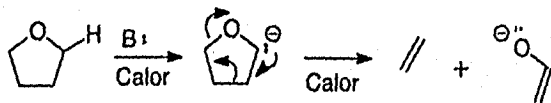


y el carbanión derivado del malonato de etilmetilo²⁹ que reacciona con oxido de etileno a la temperatura de 0 a -5°C por 48 horas.



Si bién es cierto que los ejemplos mencionados representan casos extremos de reacciones intermoleculares, muy distintos al caso que nos ocupa que es una reacción intramolecular (y por lo tanto en teoría a mucho más rápida), también es cierto que los carbaniones usados como ejemplo son conocidos por su poder nucleófilo contra electrófilos convencionales como yoduros ó tosيلات de alquilo en reacciones intra ó intermoleculares.

De acuerdo con lo anterior consideramos que era necesario usar condiciones de reacción más vigorosas para forzar la reacción de ciclación y esto se hizo en el experimento 5 usando como base el hexametildisilazuro de litio a la temperatura de ebullición del benceno. Aunque el tetrahidrofurano es el disolvente más utilizado en reacciones de deprotonación con bases fuertes a bajas temperaturas debido a su carácter aprótico polar que las favorece, presenta la desventaja que a altas temperaturas no es del todo inerte reaccionando con las especies básicas presentes en el medio:



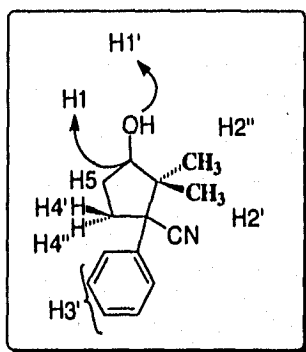
Esta fué la razón por la cual cambiamos el disolvente del medio de reacción, pues el benceno es inerte a las bases fuertes a altas temperaturas y

por otro lado se usó como base el hexametildisilazuro de litio por ser una base fuerte soluble en C_6H_6 .

Para nuestra fortuna en el experimento 5, después de una hora a la temperatura de reflujo del benceno el sustrato ya se había consumido en su totalidad convirtiéndose en una mezcla de productos más polares. El espectro de RMN- 1H de esta mezcla resultó muy informativo acerca de la presencia del ciclopentanol buscado VI(b) mostrando una señal en δ 4.35 para el CH base del OH (H1') (a campo aún más bajo que lo esperado por nosotros!) y singuletes en 1.10 y 0.62 para los CH_3 (H2' y H2'') geminales. Por otro lado el hecho de que también se observaron otros singuletes en la región de δ 1.40-1.10 nos sugirió que probablemente también se encontrara presente en la mezcla el ciclobutilcarbinol VI(a), aunque como producto minoritario por la intensidad relativa de las señales de los CH_3 de uno y otro compuesto.

Aunque con polaridades muy parecidas que hicieron difícil la separación de VI(a) y VI(b), esto se puede conseguir parcialmente por cromatografía en placa fina (cpr) después de múltiples eluciones (5) usando Hex.(80)-AcEt(20) como eluyente. El producto más abundante que fue el más polar se identificó como el ciclopentanol VI(b) por sus datos espectroscópicos.

5.5.2. Caracterización del ciclopentanol



Su espectro de IR muestra las siguientes bandas importantes (Espectro 22).

3448	Banda debida a -OH
3060, 3035	Banda debida a C-H insaturado (Csp^2)
2965, 2934, 2877	Banda debida a C-H saturado (Csp^3)
2232	Banda debida a -CN
1450, 1600	Banda debida a -C=C- aromático (Csp^2)
2000, 1700	Sobretonos de anillo mono sustituido
931, 765, 744, 699	Bandas debidas a anillo monosustituido

En el espectro de RMN- 1H se observan las siguientes señales (Espectro 23).

7.34 a 7.49	multiplete, 5H, del anillo aromático
4.34 a 4.42	tripleto ($J=8.3$) para el CH-OH
2.83 a 2.67	multiplete, 1H, H4' syn al grupo CN
2.56 a 2.21	multiplete, 2H, de -CH ₂ - (H5)
1.88 a 1.70	multiplete, 1H, H4'' syn al grupo fenilo
1.59	singulete ancho que intercambia con D ₂ O, OH
1.2	singulete, 3H, de -CH ₃ anti al grupo fenilo (H2')
0.58	singulete, 3H, de -CH ₃ syn al grupo fenilo (H2'')

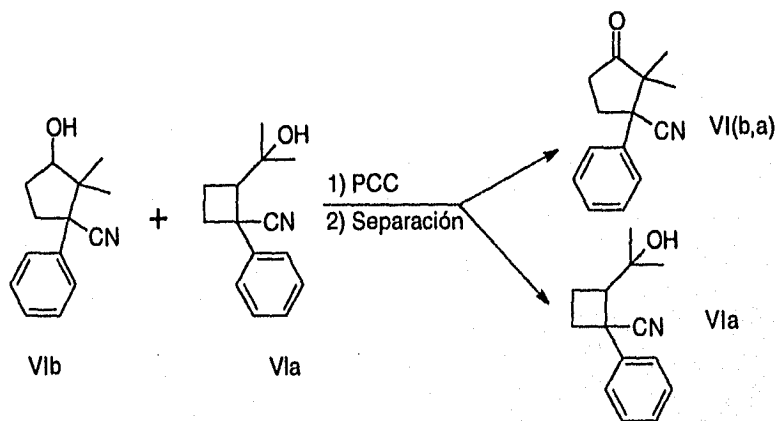
Como se indica en las asignaciones, las importantes diferencias en desplazamientos químicos entre los 2 grupos CH₃ geminales en C-2 y los hidrógenos del CH₂ en H4 se deben indudablemente al anillo aromático quien ejerce su efecto de protección diamagnética sobre el CH₃ e hidrógeno que le quedan al mismo lado (syn). Esta diferencia en los desplazamientos químicos de los CH geminales es típica de los sesquiterpenos de la familia del cupareno y por lo tanto lo adoptamos como prueba de que se había alcanzado el objetivo de construcción de este esqueleto.

Su EM presenta el ion molecular en m/z 215 que está de acuerdo con el producto esperado (espectro 24).

El hecho de que durante la ciclación del epóxido (V) se obtuviera una mezcla de productos de polaridad mayor cercanos entre sí, que hizo necesario emplear un procedimiento tedioso para separar el ciclopentanol deseado VI(b), nos hizo ver que para poder continuar con la síntesis planeada era necesario disponer de un método de separación más práctico. Para ello se nos ocurrió la diferencia en reactividad química hacia los oxidantes de los productos teóricos de la reacción (el ciclobutil-2-hidroxi-isobutil VI(a) y el

ciclopentanol VI(b)) podría ser para alcanzar ese objetivo. Así, si la mezcla de reacción cruda proveniente de la ciclación de (V) se sometía a una oxidación suave, el ciclopentanol VI(b) sería oxidado a la ciclopentanona correspondiente VI(b,a), que dada su menor polaridad con respecto a la mezcla de alcoholes originales le permitiría ya ser separado del ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VI(b) inalterado por algún procedimiento adecuado como la cromatografía en columna.

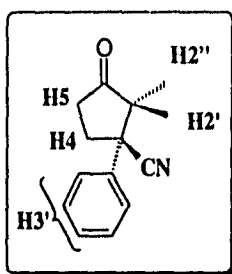
Llevado a la práctica, este procedimiento resultó ser muy conveniente y con clorocromato de piridinio³² (PCC) que fué el único oxidante que se probó y la cromatografía en columna de SiO₂ "flash" como método de purificación, permitió obtener la ciclopentanona VI(b,a) y el ciclobutilcarbinol VI(a) en rendimientos consistentes de 40 y 17% respectivamente.



Antes de continuar con la descripción de la síntesis de IX, hay 2 puntos que nos gustaría resaltar con respecto al procedimiento de separación utilizado. El primero es que con la separación utilizada. El primero es que con la separación completa y eficiente de los productos cíclicos de 4 y 5 miembros, pudimos disponer de suficiente material para lograr la caracterización del ciclobutilcarbinol VI(a), que si bien ya se había obtenido previamente en varias ocasiones, por la falta de disponibilidad de material y/ó purificaciones deficientes no había sido posible.

En segundo lugar, el manejo de la ciclopentanona VI(b,a) en lugar del ciclopentanol VI(b) como intermediario de la síntesis, no afecta el número de pasos de la misma.

A continuación se dan los datos espectroscópicos de la ciclopentanona VI(b,a) y el ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VI(a). La ciclopentanona VI(b,a) es un sólido pf 69-71°C, su espectro de IR presenta las siguientes bandas (espectro 25):



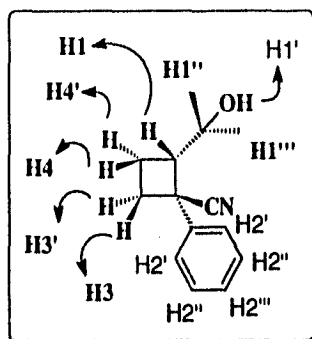
3063, 3021	Banda debida a C-H insaturado (Csp ²)
2978, 2935, 2875	Banda debida a C-H saturado (Csp ³)
2233	Banda debida a -CN
1745	Banda debida al carbonilo
1450, 1650	Banda debida a -C=C- aromático (Csp ²)
2000, 1800	Sobretonos de anillo mono sustituido
937, 756	Bandas debidas a anillo monosustituido

En el espectro de RMN-¹H se observan las siguientes señales (Espectro 26).

7.43	multiplete, 5H del anillo aromático (H3')
2.7	multiplete, 4H de dos -CH ₂ - (H4, H5)
1.35	singulete 3H de -CH ₃ (H2')
0.64	singulete, 3H de -CH ₃ (H2'')

Por último en EM se presenta el ión molecular m/z 213 que corresponde al producto esperado (espectro 27).

5.5.3. Caracterización del ciclobutil-2-hidroxi-isopropil (VIa)



El ciclobutil-2-hidroxi-isopropil es un aceite espeso que muestra en su espectro de IR las siguientes bandas (Espectro 28).

3575, 3463	Banda debida a -OH
3091, 3061, 3028	Banda debida a C-H insaturado (Csp^2)
2971, 2930, 2878	Banda debida a C-H saturado (Csp^3)
2230	Banda debida a -CN
1450, 1650	Banda debida a -C=C- aromático (Csp^2)
2000, 1800	Sobretonos de anillo mono sustituido
946, 761, 733, 701	Bandas debidas a anillo monosustituido

En su espectro de RMN- 1H se observan las siguientes señales (Espectro 29).

7.65	multiplete, 2H, del anillo aromático (hidrógenos orto) (H2, H2')
7.40	multiplete, 3H, del anillo aromático (2 hidrógenos meta y 1 hidrógeno para) (H3, H3' y H4)
3.15	doble de dobles ($J_1=1.8$, $J_2=9.0$), 1H, del C1 (H1)
2.86 a 2.39	multiplete, 3H, dos de C4 (H4, H4') y uno de C3 (syn al CN) (H3)
2.23 a 2.08	multiplete, 1H, de C3 (syn al fenilo) (H3')
1.05	singulete, 3H, de metilo, H1''
0.9	singulete, 3H, de metilo H1''''

La señal debida al OH (que intercambia con D₂O) aparece como una señal ancha en 0.80-1.0 (H1').

Es importante hacer notar que en el espectro de RMN-¹H del isómero ciclobutánico VI(a), los hidrógenos aromáticos orto (H2 y H2') se encuentran a menor campo (7.65) que los otros tres hidrógenos aromáticos (H3, H3' y H4) (7.40) lo que resulta en una forma simple de identificarlo en mezclas. Aunque es muy probable que el grupo CN bencílico sea el principal causante de esta desprotonación para los hidrógenos orto, el tamaño del anillo también parece ser importante, pues si así no fuera entonces el isómero ciclopentánico (que también tiene un CN bencílico) presentaría el mismo fenómeno, cosa que no ocurre.

Por último en EM se tiene el ión molecular m/e 215 que corresponde al esperado (espectro 30).

Al igual que su compañero de formación, el ciclopentanol VI(b), el ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VI(a) parece ser un solo diastereoisómero a pesar de los dos centros asimétricos presentes en cada compuesto. La probable estereoquímica relativa de estos compuestos se discutirá en una sección aparte y por ahora solo queremos referirnos al hecho de que los grupos CH₃ geminales del ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VI(a), que los esperabamos magnéticamente equivalentes en RMN-¹H y que aparecieran como una señal sencilla, resultaron ser magnéticamente no equivalentes y por lo tanto dando cada grupo CH₃ su propia señal.

Esta falta de equivalencia magnética significa que el grupo C(CH₃)₂OH en el ciclobutano alcohol VI(a) presenta rotación restringida lo que trae consecuencias estereoquímicas interesantes que se discutirán más adelante.

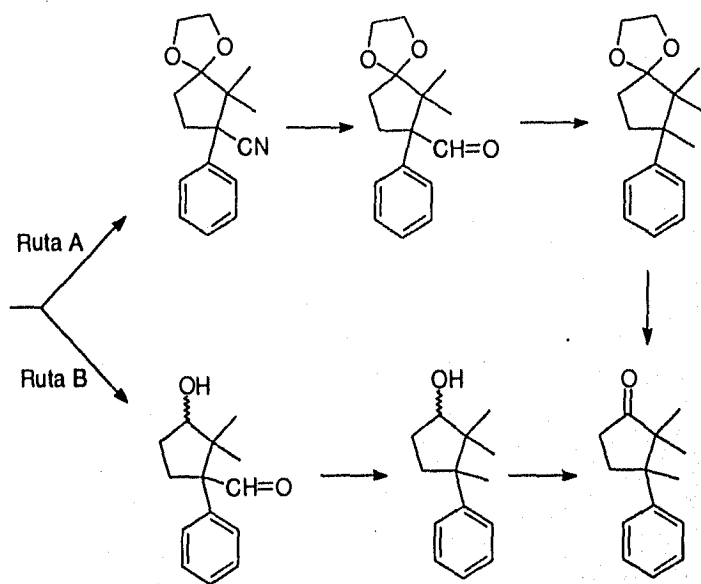
Para concluir la síntesis de la nor- α -cuparenona IX a partir de la cianociclopentanona VI(b,a) se necesita convertir un grupo CN en CH₃. Aunque se podrían considerar algunas posibilidades nosotros optamos por aquella que nos pareció más corta y que involucra dos pasos:

1) Reducción del CN a aldehído y 2) Reducción del carbonilo del aldehído a CH₃:



Para la conversión $CN \rightarrow CH=O$, el reactivo elegido es el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) por ser el que más eficiente para lograr esa transformación, mientras que para la conversión $CH=O \rightarrow CH_3$ hay varias alternativas nosotros nos inclinamos por la modificación de Huang-Minlon³⁰ a la reducción de Wolff-Kishner³¹, ya que consiste en un solo paso.

Existe sin embargo, un problema adicional para llevar a cabo esta secuencia sobre el sustrato VI(b,a) y es la presencia del C=O de ciclopentanona. Como resultado claro que este grupo funcional sería modificado por cualquiera de las dos reacciones involucradas en la conversión $CN \rightarrow CH_3$, antes de intentarlo experimentalmente se analizó cual sería la mejor forma que aseguraría la presencia del grupo C=O de ciclopentanona en el producto final. Las dos posibilidades que se nos ocurrieron se muestran en el siguiente esquema:



En la ruta A se trata de conservar al grupo C=O mediante el uso de un grupo protector (un dioxolano) que evitaría que fuera atacado por los

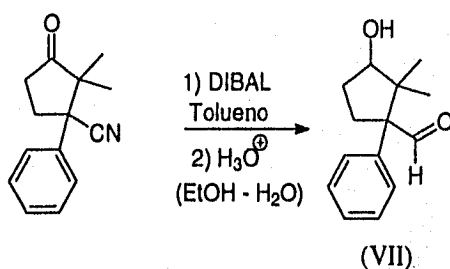
reactivos necesarios para efectuar la conversión $\text{CN} \rightarrow \text{CH}_3$, reoxidar el ciclopentanol a la nor- α -cuparenona.

En la ruta B se dejaría que el grupo $\text{C}=\text{O}$ fuera reducido por el DIBAL (simultáneo a la conversión $\text{CN} \rightarrow \text{CH}=\text{O}$) y después de efectuar la conversión $\text{CH}=\text{O} \rightarrow \text{CH}_3$, reoxidar el ciclopentanol a la nor- α -cuparenona.

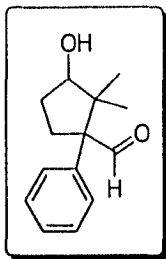
Dado que la ruta A involucra un paso más que la ruta B y además como en la primera existe el peligro potencial de la pérdida del grupo protector durante la conversión $\text{CN} \rightarrow \text{CH}=\text{O}$ (por hacer uso de condiciones ácidas para hidrolizar la imina intermediaria), nos inclinamos por intentar primero la ruta B, a pesar de la dificultad que implica el manejo de mezclas diastereoisoméricas.

5.6. Síntesis del 2,2,3-trimetil-3-fenilciclopentanol

En el primer paso, se llevó a cabo la reducción del compuesto (VIa,b) en tolueno seco, a -78°C , adicionando 4eq de DIBAL (exceso) y manteniendo la reacción por cuatro horas a temperatura ambiente. Al final de la reacción la hidrólisis ácida de la imina intermediaria con H_2SO_4 al 5% en un medio de etanol-agua produjo el β -hidroxialdehído (VII).

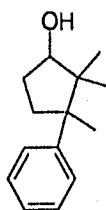


La identificación de éste intermediario se hizo por espectroscopía de IR la cual muestra las siguientes bandas (espectro 31).



- 3381 Banda debida al -OH
 3090, 3059, 3024 Banda debida a C-H insaturado (Csp^2)
 2961, 2875 Banda debida a C-H saturado (Csp^3)
 1450, 1650 Banda debida a -C=C- aromático (Csp^2)
 1717 Banda debida al aldehído
 2000, 1700 Sobretonos de anillo mono sustituido
 925, 760, 746, 700 Bandas debidas a anillo monosustituido

El producto crudo de la reacción anterior se sometió a la modificación de Huang-Minlon a la reducción de Wolff-Kishner para lo cual se hizo reaccionar primero con hidrato de hidrazina en etilenglicol a $120^{\circ}C$ por una hora, y la hidrazona intermediaria se trató con KOH/H_2O a $200-230^{\circ}C$ para inducir su descomposición al derivado metilado (VIII).

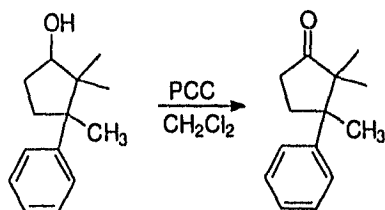


(VIII)

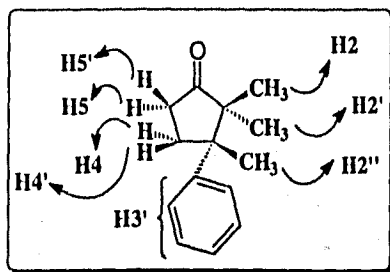
El producto crudo entró directamente a la reacción de oxidación del alcohol, para obtener ya el producto final.

5.7. Síntesis de la 2,2,3-trimetil-3-fenilciclopentanona (nor α -cuparenona)

En el último paso de la síntesis la oxidación del alcohol secundario de VIII, se hizo nuevamente con PCC (3eq) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por una hora³², obteniendo después de purificar por cpf preparativa un líquido muy denso de color amarillento y de olor característico.



En éste caso en el espectro de IR tenemos las siguientes bandas (Espectro 32).



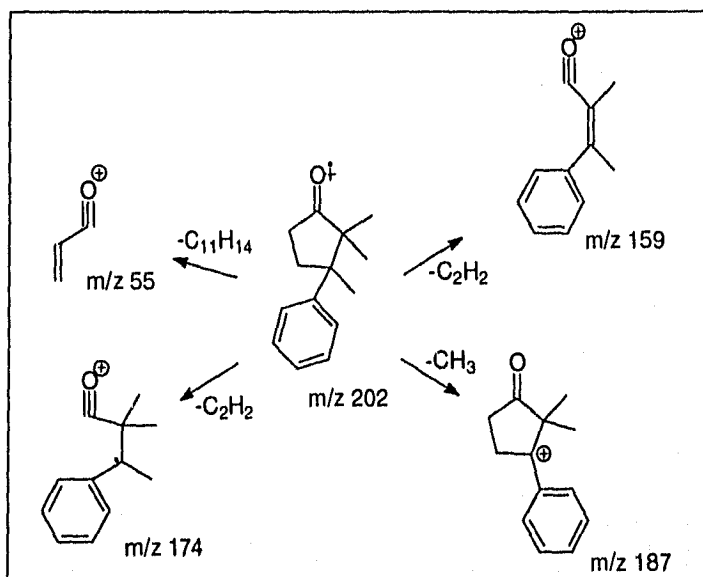
- 3058 Banda debida a C-H insaturado (Csp^2)
- 2968, 2929, 2874 Banda debida a C-H saturado (Csp^3)
- 1450, 1600 Banda debida a -C=C- aromático (Csp^2)
- 1739 Banda debida a carbonilo de la ciclopentanona
- 2000, 1800 Sobretonos de anillo mono sustituido
- 947, 767, 700 Bandas debidas a anillo monosustituido

En el espectro de RMN- ^1H se observan las siguientes señales (Espectro 33).

- 7.38 multiplete 4H del anillo aromático ($\text{H}3'$)
- 2.78 a 2.32 multiplete 3H de dos $-\text{CH}_2-$ ($\text{H}4$ $\text{H}4'$ y $\text{H}5'$)

- 1.99 a 1.88 multiplete 1H de C4 syn al grupo fenilo (H5)
- 1.3 singulete 3H de -CH₃ (H2)
- 1.2 singulete 3H de -CH₃(H3)
- 0.64 singulete 3H de -CH₃(H2')

Por último en EM (espectro 34) que se realizó con la técnica de ionización electrónica, muestra un patrón de fragmentación en el que se observa el ión molecular m/z 202, en donde se tienen los siguientes fragmentos principales:

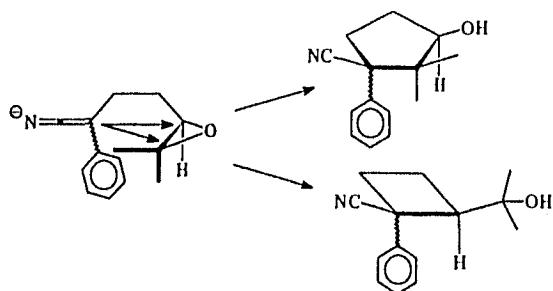


5.8. La regioselectividad y la estereoselectividad de la reacción de ciclación

Como es mencionado en la página 25 la ciclación del anión del γ -cianoepóxido (V) conduce a una mezcla de productos de 5 y 4 miembros (VIb y VIa, respectivamente) en una relación de aproximadamente 2:1. Como la formación de esos compuestos depende del sitio de ataque en el epóxido por el carbanión, se podría decir entonces que la reacción es solo moderadamente regioselectiva, de acuerdo con la definición dada al término regio*. Esto

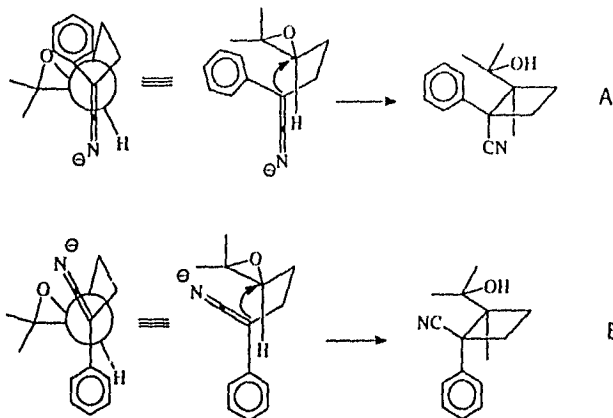
*Preferencia direccional durante la formación ó ruptura de uniones²⁸.

quiere decir que en el estado de transición el centro carbaniónico se encuentra cercano a ser equidistante a los carbonos del anillo de oxirano que en ambas direcciones de ataque se alcanza la conveniente disposición anti entre la unión C-C que se está formando y la unión C-O que se está rompiendo.



Con respecto a la estereoquímica de los productos de ciclación también se hizo mención (pag. 26) que a pesar de poseer cada uno de ellos 2 centros asimétricos, sus datos espectroscópicos (particularmente la RMN- ^1H) parecen indicar que son estereoquímicamente puros. Esto indica que la reacción de ciclación es estereoselectiva pero, cual es el diastereoisómero que se obtuvo en cada caso. Nuestros argumentos para asignar sus configuraciones relativas a cada uno de los diastereoisómeros obtenidos, se basan en el análisis que se hizo de los estados de transición que explica su formación y son los siguientes.

a) Ciclobutil-2-hidroxi-isopropil (VIa): Los dos posibles estados de transición para la formación de este compuesto, utilizando la representación de Newman son:



Desde el punto de vista estérico el conformero de la ruta B parece estar más favorecido que el de la ruta A debido a que en el segundo caso el grupo fenilo está eclipsado con un hidrógeno, mientras que en la ruta A el eclipsamiento ocurre con el grupo 2-hidroxi-isopropil muy voluminoso.

Sin embargo, desde el punto de vista estereoelectrónico la situación anterior se invierte pues en el conformero de la ruta B las cargas negativas del carbanión entrante y del oxígeno saliente del oxirano se encuentran más cercanos a una disposición *syn* (más energética) que la del conformero de la ruta A donde las mismas cargas están en una disposición *anti* (menos energética).

Como en términos generales los efectos estereoelectrónicos son más importantes que los estéricos esto nos lleva a concluir que la reacción de ciclación que conduce al ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VI(a) debe llevarse a cabo por la ruta A, lo que significa que el producto de esta reacción debe ser VI(a) esto es, el diastereoisómero que en los grupos fenilo y 2-hidroxi-isopropil *cis* (ó *syn*).

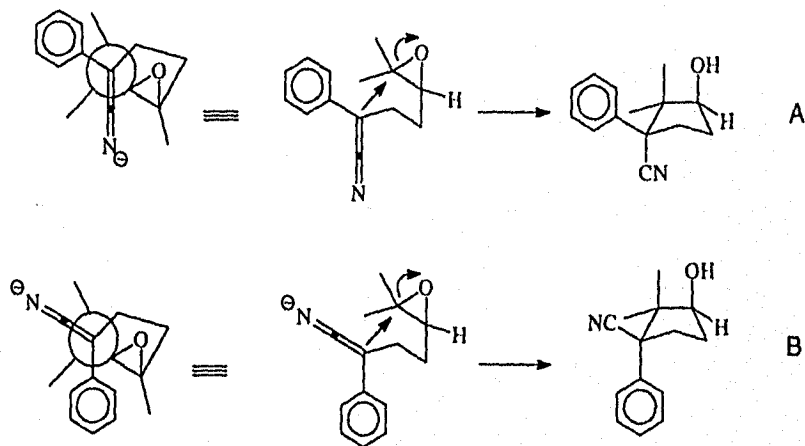
Evidencia a favor de esta proposición se obtuvo por un análisis del espectro de RMN-¹H del producto obtenido y en particular por la forma como se presentan las señales debidas a los grupos CH₃ geminales. Como ya se mencionó anteriormente (pag. 25), en el producto obtenido esos grupos CH₃ no son magnéticamente equivalentes, lo que se manifiesta como dos señales

sencillas (una para cada grupo CH_3). De esta observación se deduce que el grupo dimetilcarbinilo no presenta rotación libre sino restringida a lo largo de la ligadura que lo une al anillo de ciclobutano y esto es posible solo si, *cis* (*syn*) a él se encuentra un grupo voluminoso.

Como de las dos posibilidades de grupos *cis* (*syn*), el grupo fenilo es un grupo más voluminoso que el ciano, nuestra conclusión es que el grupo fenilo es el que debe ocupar esa posición, acorde con el estado de transición de la ruta A que es el que preferimos según la discusión arriba expresada.*

En caso de disponerse del otro diastereoisómero VIa sería interesante verificar si en la región de los grupos CH_3 geminales de su espectro de RMN ^1H , ambos CH_3 dan una sola señal como consecuencia de la equivalenciamagnética que se debe esperar para ellos al existir una mayor libertad rotacional del grupo 2-hidroxi-isopropil (que ahora está *cis* (*syn*) al grupo CN más pequeño).

b) Ciclopentanol VI(b): Al igual que para su isómero B, nuestra asignación de la estereoquímica relativa del diastereoisómero ciclopentánico se basó en las diferencias energéticas que cualitativamente esperábamos para los 2 estados de transición teóricos conducentes a su formación:



* Recientemente esta asignación estructural se confirmó inequívocamente, mediante un estudio de difracción de rayos X de la amida derivada de VI(a).

También en este caso y quizás con mayor claridad que para el ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VI(a), este estado de transición que procede por la ruta A nos parece energéticamente más favorecido que el de la ruta B por la mejor disposición anti (trans) que muestran el carbanión entrante y el alcóxido saliente resultado de la apertura del oxirano.

Nótese también que en este caso el confórmero de la ruta B se encuentra energéticamente más desfavorecido que el proveniente de la ruta A por la posición endo (uasi axial) que ocupa el grupo fenilo alguno de los estados de transición, pues en ambos casos no se puede evitar ese eclipsamiento.

En este caso el eclipsamiento del grupo fenilo con cualquiera de los grupos CH_3 del oxirano no contribuye para favorecer o desfavorecer alguno de los estados de transición, pues en ambos casos no se puede evitar ese eclipsamiento.

La configuración relativa del diastereoisómero del ciclopentanol obtenido es por lo tanto la indicada por la estructura VIb. El hecho de que tanto para el ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VIb como para el ciclopentanol VIa los grupos CN y la porción alcohólica de esas moléculas ocupen posiciones anti (trans) resulta lógico si tomamos en cuenta que se ha usado el mismo argumento para proponer sus configuraciones relativas: la disposición anti (trans) que deben guardar los grupos aniónicos entrante (el CN) y saliente (el oxígeno del oxirano).

Volviendo al caso de la configuración relativa del diastereoisómero del ciclopentanol obtenido, desafortunadamente ahora no pudimos apoyar nuestra proposición estructural con evidencia adicional (espectroscópica o química) como fué el caso del ciclobutil-2-hidroxi-isopropil VIa. Lo más simple y seguro sería preparar algún derivado sólido cristalino de VIb para un estudio de difracción de rayos X, pero hasta el momento esto no se ha hecho.

PARTE EXPERIMENTAL

6.- PARTE EXPERIMENTAL

Datos generales:

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X y/o en un Perkin Elmer 283-B de doble haz, en película ó en solución de cloroformo según el caso.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C se determinaron en un espectrofotómetro Varian VXR-3000S, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ .

La espectrometría de masas (EM) se realizó en un espectrómetro JOEL JSM-SX 102A Masas Spectrometer de doble haz y en el espectrómetro de masas cuadrupolo Hewlett-Packard 5985-B GC/ MS System utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico.

El punto de fusión fué tomado en un aparato Fisher-Johns y está dado en $^{\circ}\text{C}$.

La purificación de los productos se realizaron por cromatografía en columna, empleando sílica gel Merck 60F-254.

El avance de las reacciones se verificó por cromatografía en capa fina analítica con gel de sílice F-254 tipo 60 Merck, usando como reveladores yodo y luz ultra violeta.

El término "se trabajo de la forma usual" significa extraer con el disolvente indicado, lavar la fase orgánica con soluciones de bisulfito de sodio al 5%, bicarbonato de sodio al 5% y solución saturada de cloruro de sodio; secar con sulfato de sodio anhidro; y evaporar el disolvente a presión reducida en el rotavapor.

Obtención de la ciclopropilmetilcetona (II)

1a) Obtención de la 5-cloro-2-pentanona(1a)

Una mezcla de 28ml de ácido clorhídrico concentrado, 33ml de agua y 24g de α -acetil- γ -butirolactona se calienta a ebullición. La solución adquiere primero una coloración amarilla, después anaranjada y finalmente negra (mientras que se observa desprendimiento de CO_2). Se destilan aproximadamente 60ml lo más rápido que sea posible; al matraz de reacción se le agregan 30ml de agua y se colectan 20ml más de destilado.

El material orgánico amarillo insoluble se separa del destilado y la capa acuosa se extrae con tres porciones de 20ml de éter. La capa amarilla y los extractos etéreos se secan con sulfato de sodio anhidro y finalmente se concentra en el rotavapor, obteniendo un bajo rendimiento de la.

2a) Obtención de la 5-bromo-2-pentanona (1b)

Se disuelven 29.17g (0.2279mol) de α -acetil- γ -butirolactona y 2.6g de cloruro de TEBA en 50ml de cloroformo. Se diluye con 100ml más de cloroformo, se agregan 150ml de ácido bromhídrico al 48% y se deja por 20 horas a temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera inerte. La reacción se trabaja de la forma usual (cloroformo), obteniendo 30.84g de producto crudo con un rendimiento del 82%. I.R. (CHCl_3 , cm^{-1}) 300, 2920 y 1714; ^1H -RMN (90 Mhz, CDCl_3) δ 3.6 a 3.4 (t, 2H), 2.7 a 2.5 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 a 2.1 (t, 2H).

b) Obtención de la ciclopropilmetilcetona (II)

Se disuelven 10g de hidróxido de sodio en 10ml de agua y a ésta solución se le adicionan lentamente 30.84g de 5-bromo-2-pentanona (si durante la adición la mezcla de reacción no comienza a ebullición se calienta ligeramente). Se calienta a la temperatura de reflujo por una hora, se adicionan 370ml de agua y se calienta a reflujo por una hora más. Finalmente se destila, colectando la fracción que destile de 80 a 90°C y éste destilado se trabaja de la forma usual (éter).

Se obtuvieron 14.4g de producto crudo con un rendimiento del 90%. I.R. (CHCl_3 , cm^{-1}) 3000, 1690, 1380, 1170, 1090, 1025, 965 y 898; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 2.0 a 1.88 (m, 1H), 1.06 a 0.83 (m, 4H); EM m/z 84.

Obtención del 1-yodo-4-metil-3-penteno (III)

En un matraz de fondo redondo de 200ml previamente secado en la estufa se pesan 6.35g (0.2612mol) de magnesio metálico y se le agrega un cristal de yodo.

El matraz se coloca en un baño de ultrasonido a una temperatura de 5 °C, se añaden 20ml de éter seco, y con agitación se agregan gota a gota 38.8g (0.260mol) de CH_3I diluido con 10ml de éter seco. Mientras se inicia el ultrasonido. La adición debe ser muy lenta por lo exotérmico de la reacción. Una vez que se terminó la adición se deja el ultrasonido por 45 minutos más. Se adicionan gota a gota 20g (0.2377mol) de ciclopropilmetilcetona diluída en 20ml de éter seco, y se deja con agitación por dos horas a temperatura ambiente.

Se adiciona lentamente 50ml de H_2SO_4 al 50% y se deja con agitación magnética toda la noche a temperatura ambiente. Se diluye con 20ml de agua y se trabaja de forma usual (éter).

El producto obtenido se destila a presión reducida obteniendo un líquido ligeramente amarillo y con un rendimiento del 80-90%. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3000, 2920 y 1670; $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.09 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.55 (q, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); EM m/z 210.

Obtención del 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexeno (IV)

En un matraz de dos bocas se pesan 8.18g (8.1×10^{-2} mol) de diisopropilamina seca, se disuelven en 20ml de THF seco y se enfría a -78°C bajo atmósfera inerte (N_2). Se agregan gota a gota 48.6ml (7.76mol) de solución hexánica 1.6M de n-dutil litio, se deja 10 minutos a -78°C y se agregan 7.90g (6.75×10^{-2} mol) de cianuro de bencilo diluido con 10 ml de THF seco. Después de 10 minutos se adicionan 15.6g (7.43×10^{-2} mol) de (III)

diluido en 10ml de THF seco y se deja con agitación magnética por toda la noche a temperatura ambiente.

Al matraz de reacción se le adiciona una solución saturada de cloruro de amonio hasta formar una solución ligeramente amarilla y se trabaja de la forma usual (acetato de etilo).

Se obtiene un líquido muy denso el cual se purifica por cromatografía en columna de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (95-5). El producto monoalquilado se obtiene con un rendimiento del 60% y el dialquilado en un 5-10%. El producto monoalquilado presenta en IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3064, 2926, 2241, 1670; $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ 7.3 (m, 5H), 5.07 (m, 1H), 3.7 (q, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); EM m/z 199 y el dialquilado IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3062, 2927, 2235, 2000-1800, 1673, 757 y 698; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.4 a 7.29 (m, 5H), 5.04 a 4.97 (m, 2H), 2.13 a 1.73 (m, 8H), 1.63 y 1.48 (d, s, 12H); EM m/z 281.

Obtención del 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenil-propil)-oxirano (γ -cianoepóxidos) (V)

Se disuelven 16.67g (8.38×10^{-2} mol) de (IV) en 20ml de CH_2Cl_2 seco en un matraz redondo de 100ml y se enfría a 0 °C en un baño de hielo. Se le agrega gota a gota una solución de 17g (8.38×10^{-2} mol) de ácido m-cloroperbenzóico al 85% en 40ml de CH_2Cl_2 y se deja por una hora a 0 °C y tres horas a temperatura ambiente.

El sólido formado se filtra y lava con CH_2Cl_2 y el filtrado se trabaja de la forma usual (dicloro metano). El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80-20), obteniendo un rendimiento del 90%. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3064, 3062, 3035, 2231; $^1\text{H-RMN}$ (200 Mhz, CDCl_3) δ 7.3 (m, 5H), 3.9 (m, 1H), 2.72 (m, 1H) 1.8 (m, 4H), 1.3 (d, 3H), 1.2 (s, 3H); EM m/z 215.

Experimentos de ciclación:

Experimento 1: (NaNH₂ como base)

A una suspensión de 40 mg, 2eq (9.3×10^{-4} mol) de amido de sodio, en 10ml de THF seco, a -78°C bajo atmósfera inerte (N_2) se le se adicionan 100mg del epóxido (V) diluido en 10ml de THF. Se deja llegar a temperatura ambiente y se calienta en un baño de aceite a 40°C por 4 horas.

Se agrega una solución saturada de cloruro de amonio y se trabaja la de forma usual (éter).

Experimento 2: (LDA como base)

0.1643g, 1.1eq (1.62×10^{-3} mol) de diisopropilamina seca, en 10ml de THF seco se enfría a -78°C bajo atmósfera inerte (N_2). Se adiciona 1ml (1.1eq) de solución hexánica 1.6M y después 300 mg del epóxido (V) diluido en 10ml de THF. Después de 30 minutos se deja subir la temperatura a 0°C y se mantiene así por ocho horas.

Terminado el tiempo se agrega una solución saturada de cloruro de amonio y se trabaja de la forma usual (Acetato de etilo).

Experimento 3: (NaH como base)

A una solución de 0.3g (1.39×10^{-3} mol) del epóxido (V), en 15ml de THF seco bajo atmósfera inerte (N_2) y a 0°C se le añaden aproximadamente 6eq de hidruro de sodio y se deja con agitación por 8 horas manteniendo así la temperatura.

Terminado el tiempo se agregan unas gotas de etanol, una solución saturada de cloruro de amonio y se trabaja de la forma usual (Acetato de etilo)

Experimento 4: (Hexametildisilazuro de litio como base a 0°C)

La base se preparó bajo atmósfera inerte a -78°C a partir de 0.4575g, 2eq (2.79×10^{-3} mol) de hexametildisilazano seco, 10ml de THF seco y 2ml (2eq) de solución hexánica 1.6M de n-butil litio. Se agregó a esta temperatura 300mg (1.39×10^{-3} mol) del epóxido diluido en 10ml de THF y después de

30 minutos se dejó subir la temperatura a 0°C manteniéndola así por ocho horas.

Terminado el tiempo se agrega una solución saturada de cloruro de amonio y se trabaja de la forma usual (Acetato de etilo).

Experimento 5: (Hexametildisilazuro de litio como base a 80°C)

3.74g (2.32×10^{-2} mol) de hexametildisilazano seco, en 20 ml de benceno seco se enfrió a 5°C bajo atmósfera inerte (N_2) y se agregó 14.57ml (2.32×10^{-2} mol) de solución hexánica 1.6M de n-butil litio. Se agregaron 2g (9.3×10^{-3} mol) del epóxido diluido en 10ml de benceno seco y se calentó a la temperatura de reflujo por una hora. Se dejó enfriar y se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) 3448, 3060, 3035, 2965, 2934, 2877, 2232, 1450, 1600, 1700, 931, 765, 744, 699; 1H -RMN (200 Mhz, $CDCl_3$) δ 7.34 a 7.49 (m, 5H), 4.34 a 4.42 (t, 1H), 2.83 a 2.67 (m, 5H) 1.88 a 1.70 (m, 5H), 1.59 (s, 1H), 1.2 (s, 3H), 0.58 (s, 3H); EM m/z 215.

El producto crudo del experimento E se oxidó con 3eq de PCC en CH_2Cl_2 con agitación magnética a temperatura ambiente por una hora. Se filtró al vacío con CH_2Cl_2 , se concentró y el producto crudo se purifica en una columna usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80-20).

Teniendo un sólido transparente (p.f. de 69-71°C) con un rendimiento del 40% y el anillo de cuatro miembros es un líquido denso de color amarillo con un rendimiento del 17%. Ciclopentanona IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) 3063, 3021, 2978, 2935, 2875, 2233, 1745, 1450, 1650, 2000, 1800, 937, 756; 1H -RMN (200MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (m, 5H), 2.7 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.64 (s, 3H); EM m/z 213. Ciclobutanol IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) 3575, 3463, 3091, 3061, 3028, 2971, 2930, 2878, 2230, 1450, 1650, 2000, 1800, 946, 761, 733, 701; RMN- 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 3.15 (d, 1H), 2.86 a 2.39 (m, 3H), 2.23 a 2.08 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.9 (s, 3H); EM m/z 213.

Síntesis de la 2,2,3-trimetil-3-fenilciclopentanona (nor- α -cuparenona) (IX)

Se pesan 0.1g (4.65×10^{-4} mol) de (VI b,c), se coloca bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 5ml de tolueno seco, se baja la temperatura a 0°C; se agregan 0.6ml de DIBAL y se deja con agitación magnética a temperatura ambiente 4 horas.

Transcurrido éste tiempo se agrega 1ml de etanol, 1ml de agua y 5ml de ácido sulfúrico al 10%, dejando agitar por 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo y a la fase orgánica se le hace un lavado con una solución al 5% de bicarbonato de sodio, finalmente se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra en el rotavapor, obteniendo así (VII), el cual se identificó por IR ya que chequeando la desaparición de la banda de 2230 debida al nitrilo y la aparición en 1717 banda debida al aldehído.

Al producto crudo se le adicionaron 1.5ml de etilenglicol, 0.5ml de hidrato de hidrazina y se calienta a 120°C por una hora, se deja enfriar y se le adicionan 1.8g de KOH disueltos en 1.5ml de agua, se calienta a 200 °C por 1.5 horas y finalmente a 230°C por 2.0 horas.

Se adicionan 15ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo, a la fase orgánica se le hacen lavados con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida en el rotavapor IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3381, 3090, 3059, 3024, 2961, 2875, 1450, 1650, 1717, 2000, 1700, 925, 760, 746, 700.

Finalmente el producto crudo (VIII) entra a la reacción de oxidación del alcohol, lo cual se efectuó con 3eq. de PCC en CH_2Cl_2 con agitación magnética a temperatura ambiente por una hora. El producto crudo se purifica en una cromatoplaaca usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80-20). Obteniendo un rendimiento del 40%. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3059, 2969, 2930, 2874, 1450, 1600, 1739, 2000, 1800, 947, 768, 701; RMN- ^1H (200MHz, CDCl_3) δ 7.43 a 7.21 (m, 5H), 2.78 a 2.32 (m, 2H), 1.99 a 1.88 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.61 (s, 3H); EM m/z 202.

CONCLUSIONES

7.-CONCLUSIONES:

1) Se realizó la síntesis de IX como un modelo del producto natural la α -cuparenona. Los resultados aquí presentados servirán de base para extrapolar posteriormente esta nueva ruta de síntesis a la preparación de este sesquiterpeno.

2) Se sintetizaron varios nuevos compuestos como:

el 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexeno

el 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenil-propil)oxirano

el 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanol

la 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenil ciclopentanona

el 2,2-dimetil-3-formil-3-fenil ciclopentanol

el 2,2,3-trimetil-3-fenil ciclopentanol

el 6-ciano-6-fenil-2,10-dimetil-undecadieno-2,10

el trans-1-benzoyl-2-(2-hidroxi-isopropil) ciclopropano

3) Para la mayoría de los compuestos preparados se reportan sus datos espectroscópicos completos y se discuten en función de las estructuras propuestas.

4) A lo largo del presente trabajo se proponen los mecanismos de formación de algunos productos.

5) Se discute la probable estereoquímica de los productos de la reacción de ciclación de acuerdo a la espectroscopía disponible y a argumentos mecanísticos. Estos resultados son de gran interés tanto para el mecanismo de la reacción de ciclación así como para investigaciones relacionadas que actualmente están en desarrollo en nuestro laboratorio.

6) Por los resultados aquí obtenidos se puede concluir que a partir de un γ -cianoepóxido trisustituido se pueden encontrar las condiciones experimentales para formar ya sea un ciclopropano, ciclobutano o bien un ciclopentano.

7) De acuerdo con los puntos 5 y 6 anteriores, se concluye que la reacción de ciclación del anión del γ -cianoepóxido (V) estudiada en este trabajo no es regioselectiva pero si estereoselectiva para cada producto de reacción.

BIBLIOGRAFÍA

8.- BIBLIOGRAFIA:

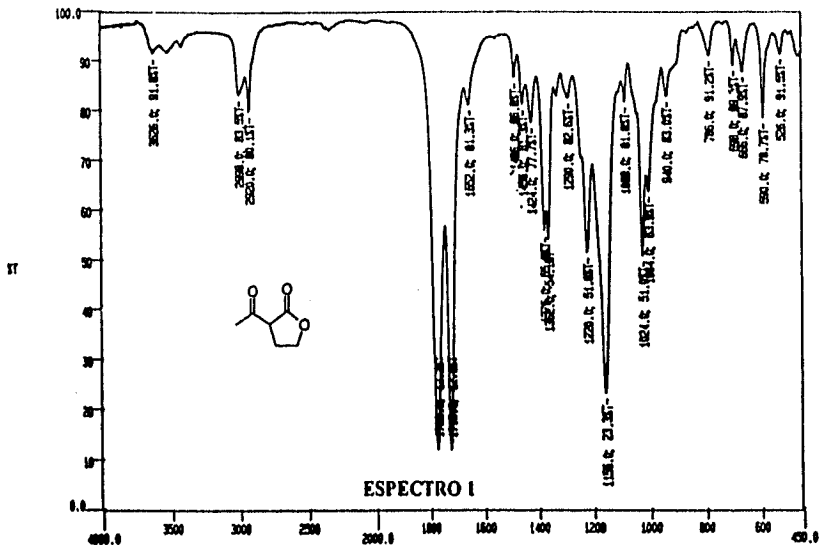
- 1.- **Secondary metabolism** J. Mann, 2a. edición Clarendon Press (1987).
- 2.- **Química Orgánica Vol.II, Estereoquímica y química de los compuestos naturales**, Y. L. Finar, 2a. edición Alhambra (1980).
- 3.- G. L. Chetty and S. Dev, **Tetrahedron Lett**, 2, 73, (1964).
- 4.- C. Enzell and H. Erdtman, **Tetrahedron**, 4, 361, (1958).
- 5.- H. Erdtman and T. Norin, **Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe**, 24, 234 (1966).
- 6.- T. Nozoe and H. Takeshita, **Tetrahedron Lett**, 23, 14-17 (1960).
- 7.- C. W. Bird, Y. C. Yeong and J. Hudec, **Synthesis**, 27 (1974).
- 8.- P. de Mayo and R. Suau, **J. Chem. Soc., Perkin Trans I**, 1806 (1973).
- 9.- T. Kametani, M. Tsubuki and H. Nemoto, **Heterocycles**, 12, 791 (1979).
- 10.- a) P. T. Lansbury and F. R. Hilfiker, **Chem. Comm.**, 619 (1969).
b) P. T. Lansbury, E. J. Nienhouse, D. J. Scharf and F. R. Hilfiker, **J. Am. Chem. Soc.**, 92, 5649 (1970).
- 11.- R. B. Mane and G. S. Krishna Rao, **J. Chem. Soc. Perkin Trans I**, 1806 (1973).
- 12.- A. Casares and L. A. Maldonado, **Synth. Commun.**, 6, 11 (1976).
- 13.- A. E. Greene, J. P. Lansard, J. L. Luche and C. Petrier, **J. Org. Chem.** 49, 932, 1984.
- 14.- W. Parker, R. Ramage and R. A. Raphael, **Proc. Chem. Soc.** 74, (1961).
- 15.- W. Parker, R. Ramage and R. A. Raphael, **J. Chem. Soc.** 1558 (1962).
- 16.- P. Lerichevand, **Bull. Soc. Chem. Fr.**, 12, 3498 (1973).
- 17.- A. Hassner, **J. Org. Chem.** 33, 2684 (1968).
- 18.- E. Wenkert, B. L. Buckwalter, A. A. Craveiro, E. L. Sánchez and S. S. Sathé, **J. Am. Chem. Soc.**, 100, 1267 (1978).
- 19.- A. E. Greene, J.P. Lansard, J.L. Luche and Ch. Petrier, **J. Org. Chem.** 48, 4763-4764 (1983).
- 20.- G. Stork and J.F. Cohen, **J. Am. Chem. Soc.**, 97, 5270 (1974).
- 21.- J. Y. Lallemand and M. Onanga, **Tetrahedron Lett**, 8, 585-588 (1975).
- 22.- J. G. Avila Zárraga y L. A. Maldonado Grael, **Rev. Soc. Quím. Méx.**, 37, No. 6, 63 (1993).
- 23.- G. W. Cannon, R. C. Ellis and J. R. Leal, **Organic Syntheses**, CO11., Vol. 4, 597-600 (1963).
- 24.- J. ApSimon and R. Seguin, **Synth. Comun.**, 10, 897 (1986).
- 25.- M. Julia and P. Ward, **Bull. Soc., Chem. France**, 3065 (1973).
- 26.- a) Charles J. Pouchert, **The Aldrich Library of FT-IR Spectra**, Vol.1.

- b) Dr. Protsch, Dr. T. Clerc, Dr. J. Seibl, Dr. W. Simon, **Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos**, 1985.
- 27.- a) D. S. Watt, **J. Org. Chem.** 39, 2799, 1974.
b) M. S. Kharasch* and G. Sosnovsky, **Tetrahedron** 3, 97, 1958.
c) H. G. Aurich, **Tetrahedron Lett.** 6, 57, 1964.
- 28.- a) D. Seebach, N.R. Jones and E. J. Corey, **J. Org. Chem.**, 33, 300 (1968)
b) D. Seebach and E. J. Corey, **J. Org. Chem.**, 40, 231 (1975).
- 29.- L. Johnson, **S. pat.** 2, 443-827. C.A., 43, 678 (1949).
- 30.- a) Kishner N.; Zh. Russk, **Fiz.-Khim. Obshch**; 43, 582 (1911)
b) Wolff, Li., **J. Liebigs Annalen Chem.**, 86, 394 (1912)
- 31.- a) Huang-Minlon, **J. Am. Chem. Soc.**, 68, 2487 (1946)
b) B.M. Trost and D.E. Keeley, **J. Org. Chem**; 40, 2013, (1975)
c) k. Mori, **Tetrahedron**, 33, 289 (1977)
- 32.- Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., **Synthesis**, 245 (1982)

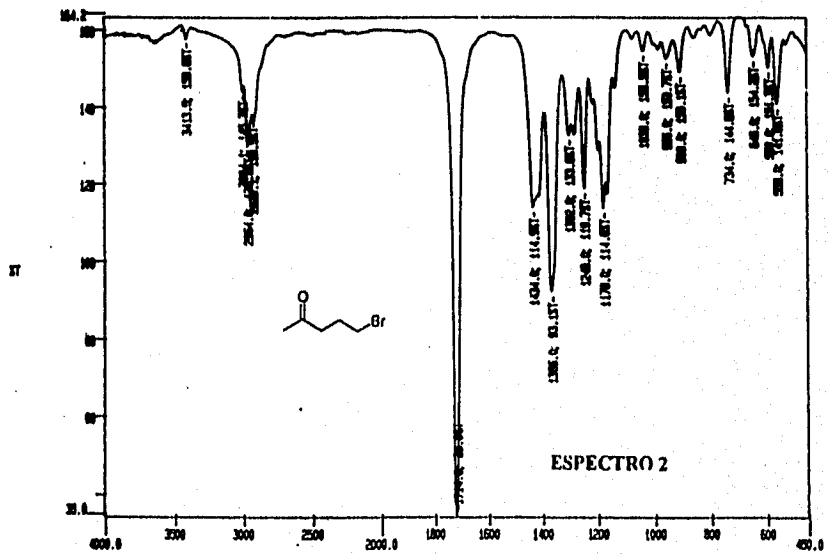
ESPECTROS

9.- ESPECTROS

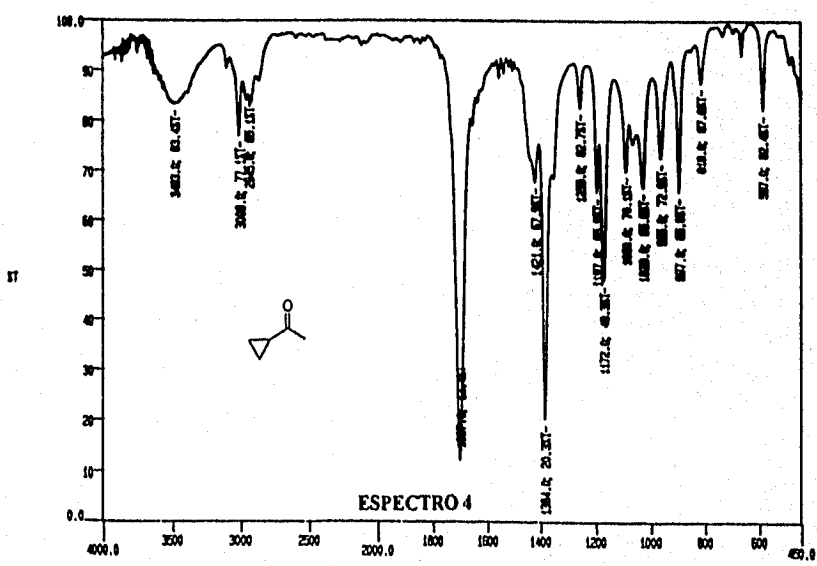
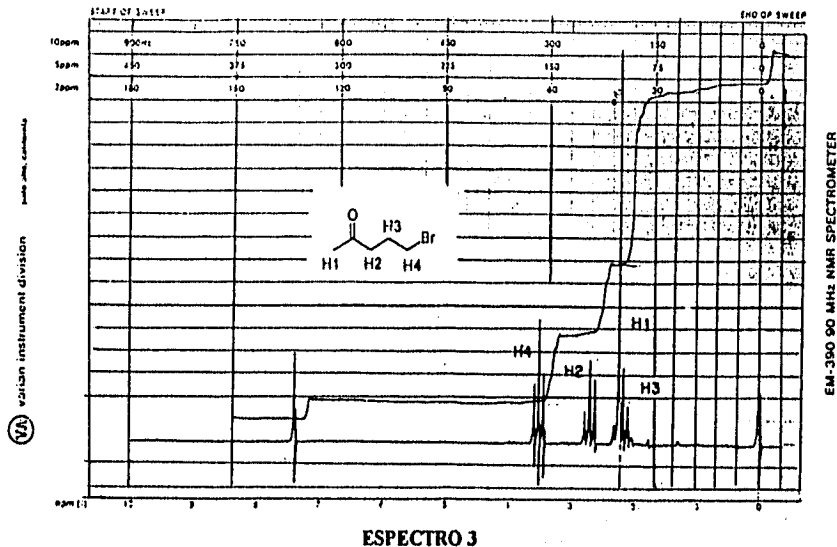
- 1.- α -acetil- γ -butirolactona IR
- 2.- 5-bromo-2-pentanona IR
- 3.- 5-bromo-2-pentanona $^1\text{H-RMN}$
- 4.- Ciclopropilmetilcetona IR
- 5.- Ciclopropilmetilcetona $^1\text{H-RMN}$
- 6.- Ciclopropilmetilcetona EM
- 7.- 1-yodo-4-metil-3-penteno IR
- 8.- 1-yodo-4-metil-3-penteno $^1\text{H-RMN}$
- 9.- 1-yodo-4-metil-3-penteno EM
- 10.- 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexeno IR
- 11.- 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexeno $^1\text{H-RMN}$
- 12.- 2-metil-6-ciano-6-fenil-2-hexeno EM
- 13.- 6-ciano-6-fenil-2,10-dimetil-undecadieno-2,10 IR
- 14.- 6-ciano-6-fenil-2,10-dimetil-undecadieno-2,10 $^1\text{H-RMN}$
- 15.- 6-ciano-6-fenil-2,10-dimetil-undecadieno-2,10 EM
- 16.- 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenilpropil)oxirano IR
- 17.- 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenilpropil)oxirano $^1\text{H-RMN}$
- 18.- 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'-fenilpropil)oxirano EM
- 19.- trans-1-benzoil-2-dimetilcarbinolilciclopropano IR
- 20.- trans-1-benzoil-2-dimetilcarbinolilciclopropano $^1\text{H-RMN}$
- 21.- trans-1-benzoil-2-dimetilcarbinolilciclopropano EM
- 22.- 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanol IR
- 23.- 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanol $^1\text{H-RMN}$
- 24.- 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanol EM
- 25.- 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanona IR
- 26.- 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanona $^1\text{H-RMN}$
- 27.- 2,2-dimetil-3-ciano-3-fenilciclopentanona EM
- 28.- ciclobutilcarbinol IR
- 29.- ciclobutilcarbinol $^1\text{H-RMN}$
- 30.- ciclobutilcarbinol EM
- 31.- β -hidroxialdehído IR
- 32.- 2,2,3-trimetil-3-fenilciclopentanona IR
- 33.- 2,2,3-trimetil-3-fenilciclopentanona $^1\text{H-RMN}$
- 34.- 2,2,3-trimetil-3-fenilciclopentanona EM

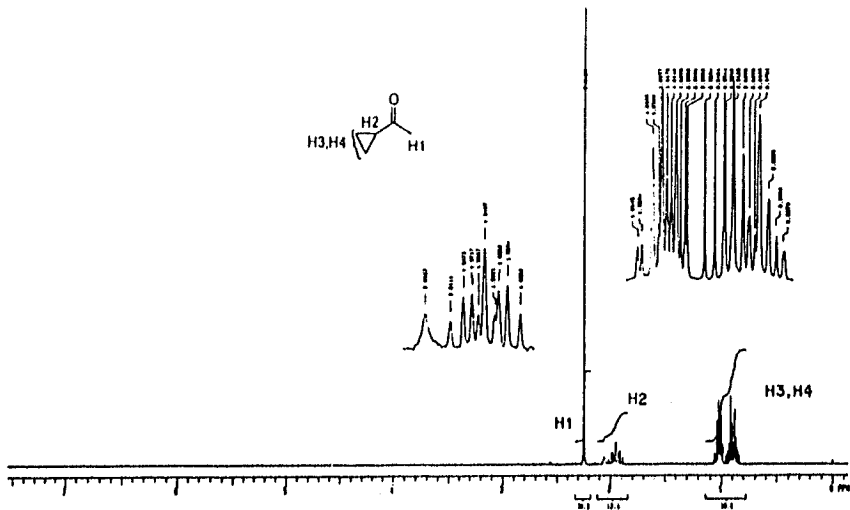


CH-1

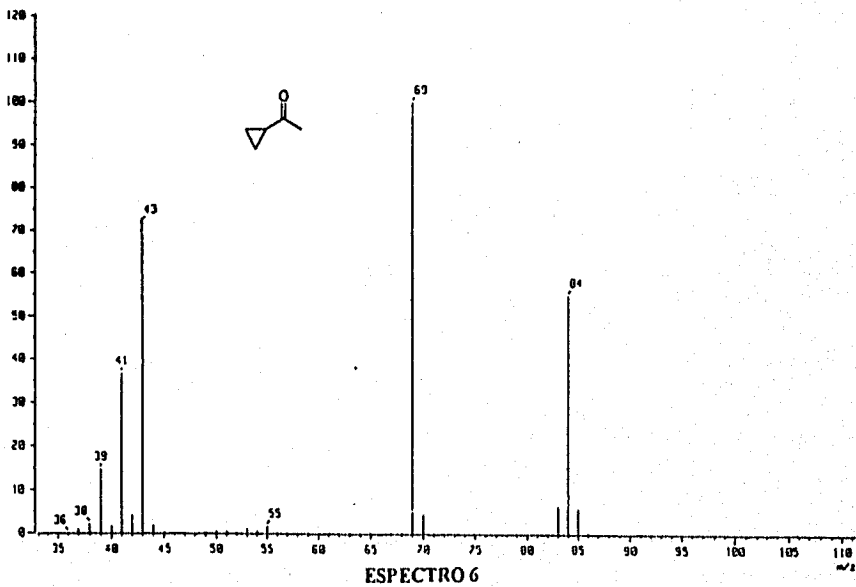


CH-1

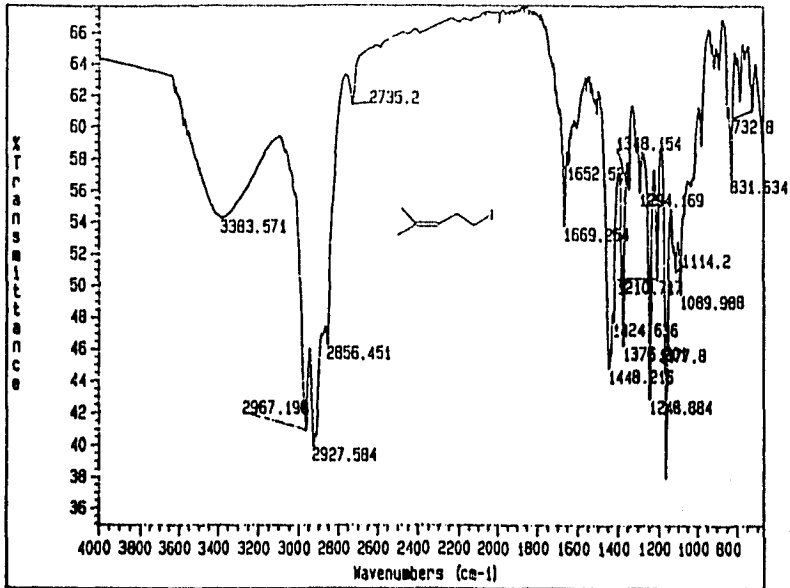




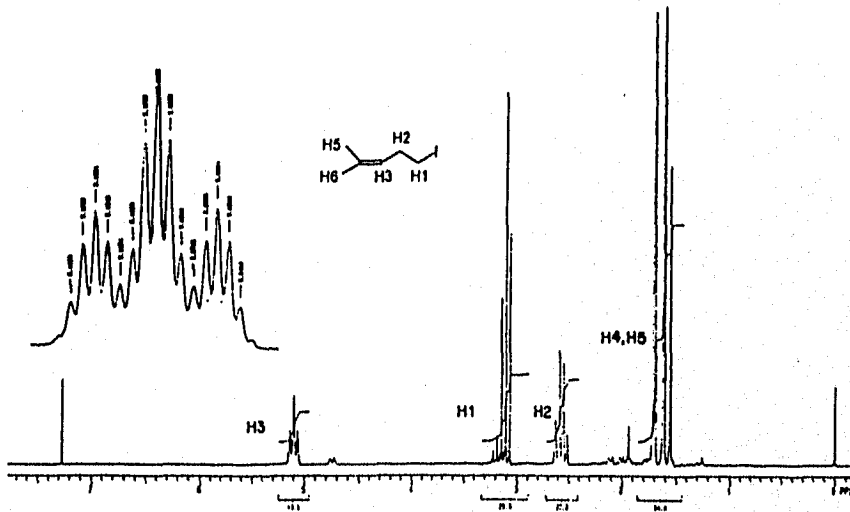
ESPECTRO 5



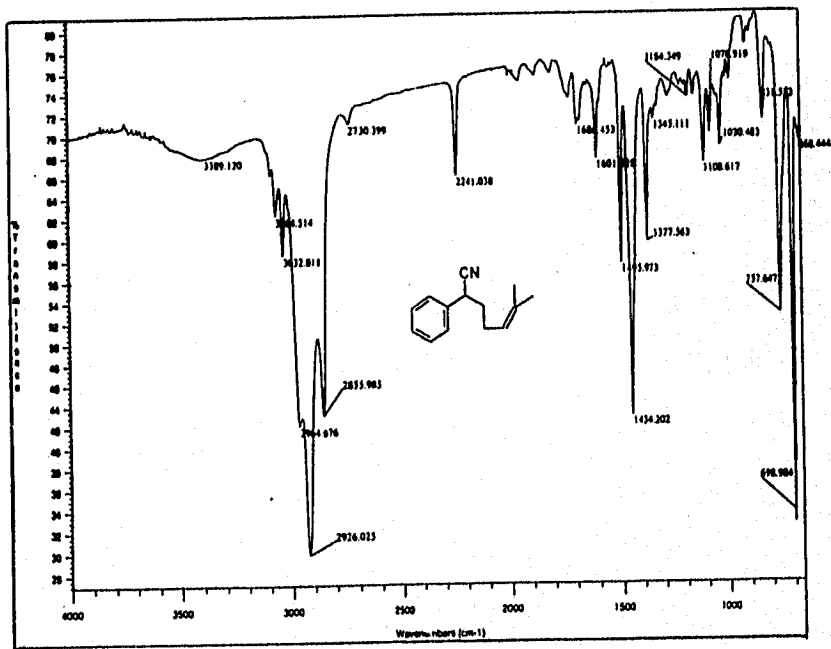
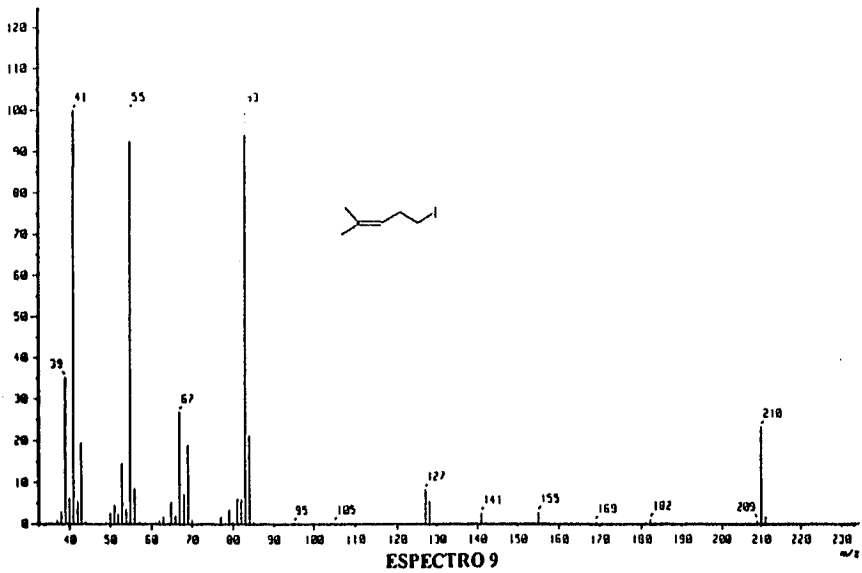
ESPECTRO 6



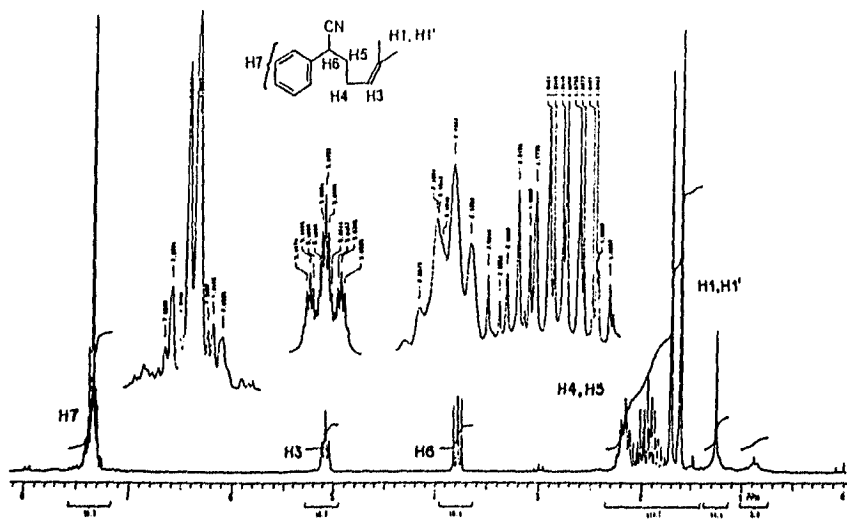
ESPECTRO 7



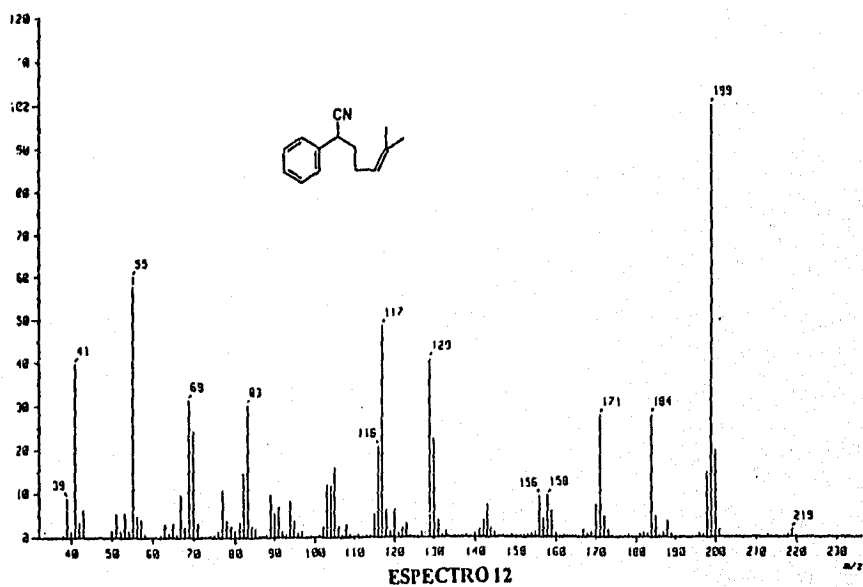
ESPECTRO 8



ESPECTRO 10

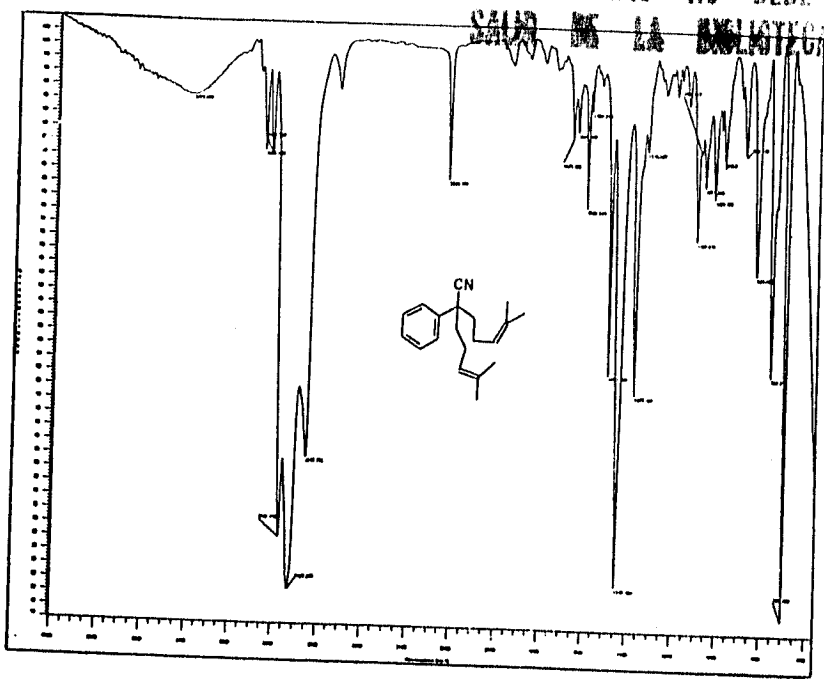


ESPECTRO 11

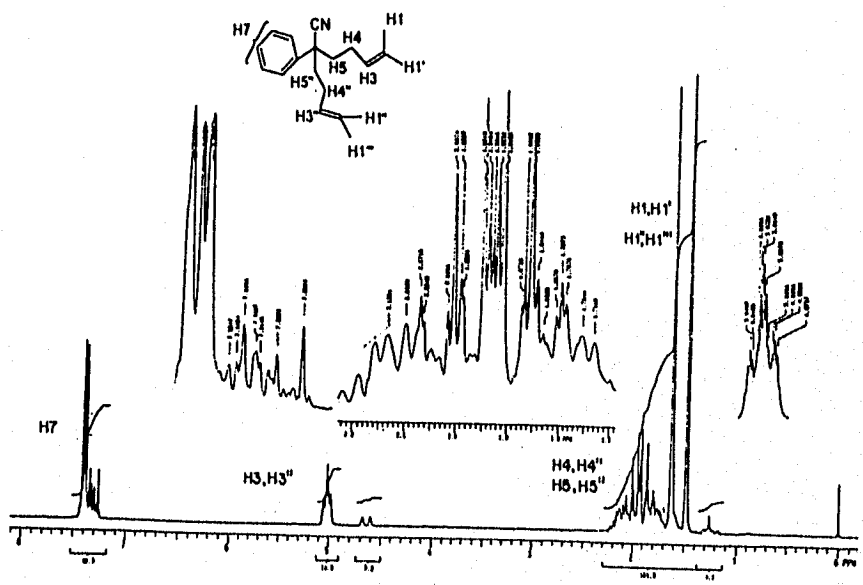


ESPECTRO 12

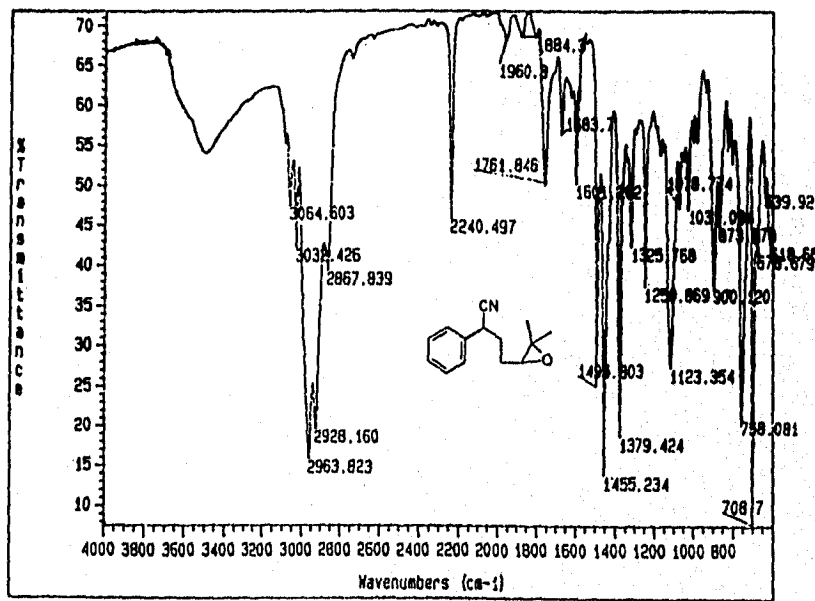
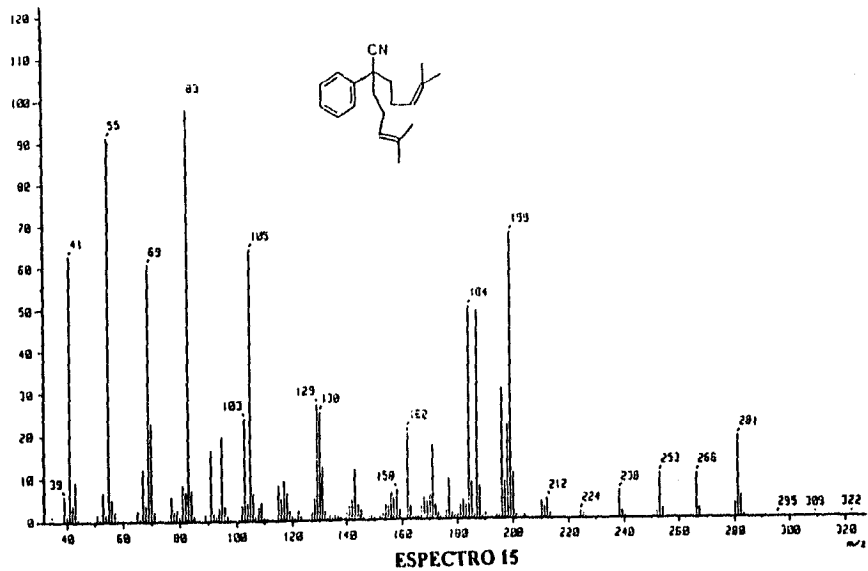
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

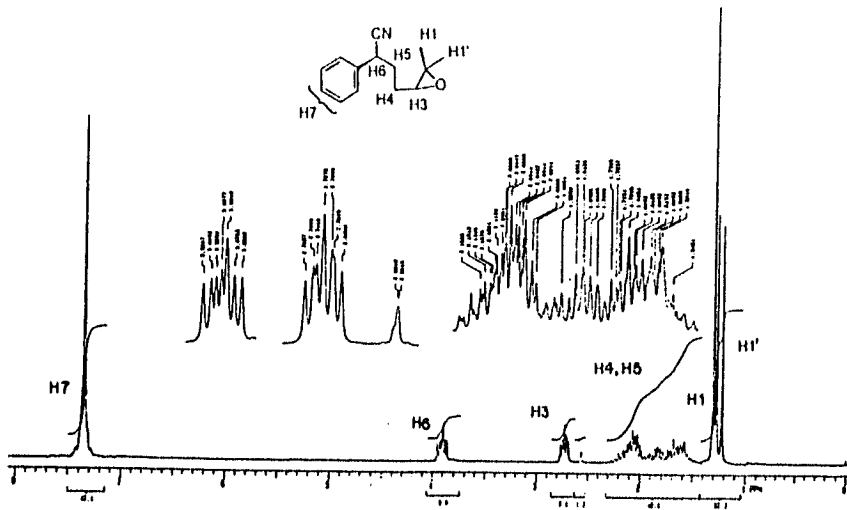


ESPECTRO 13

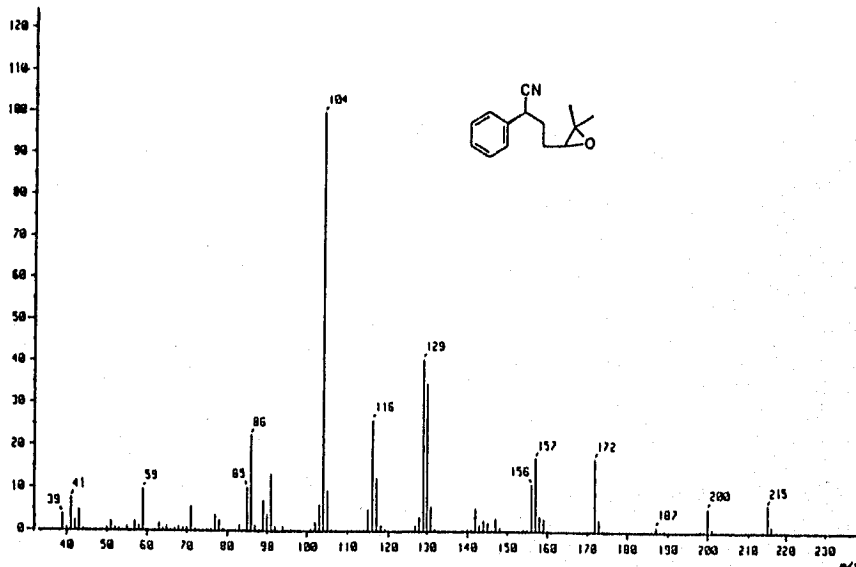


ESPECTRO 14

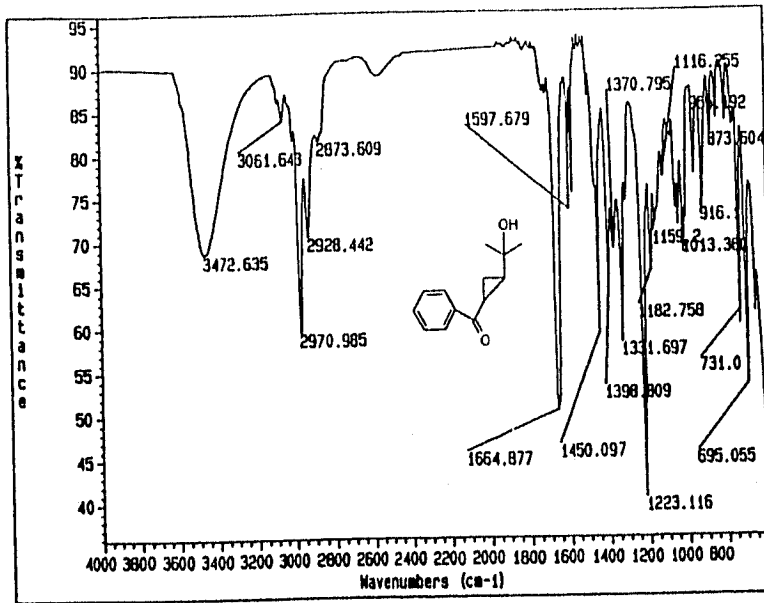




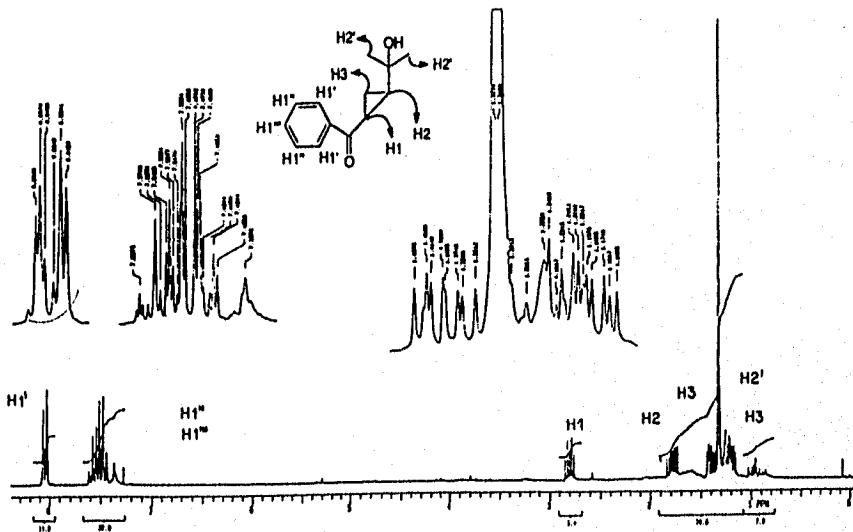
ESPECTRO 17



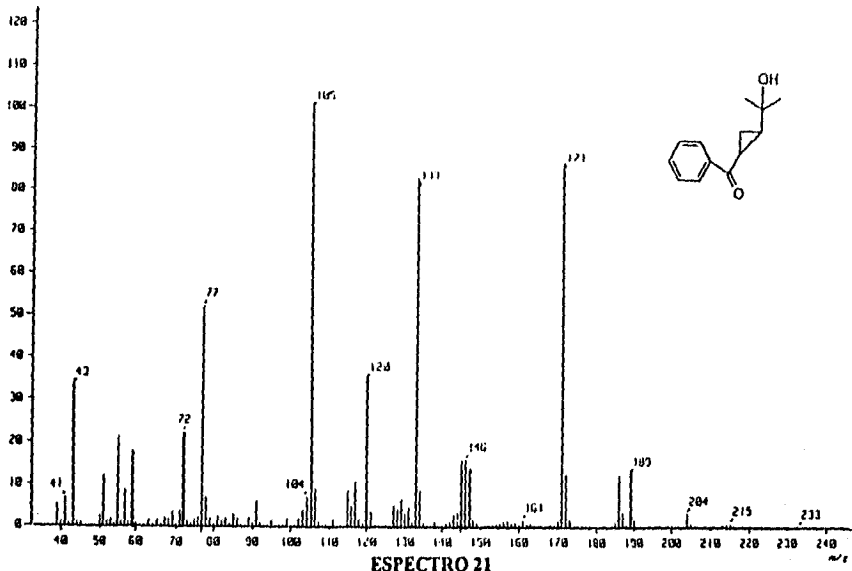
ESPECTRO 18



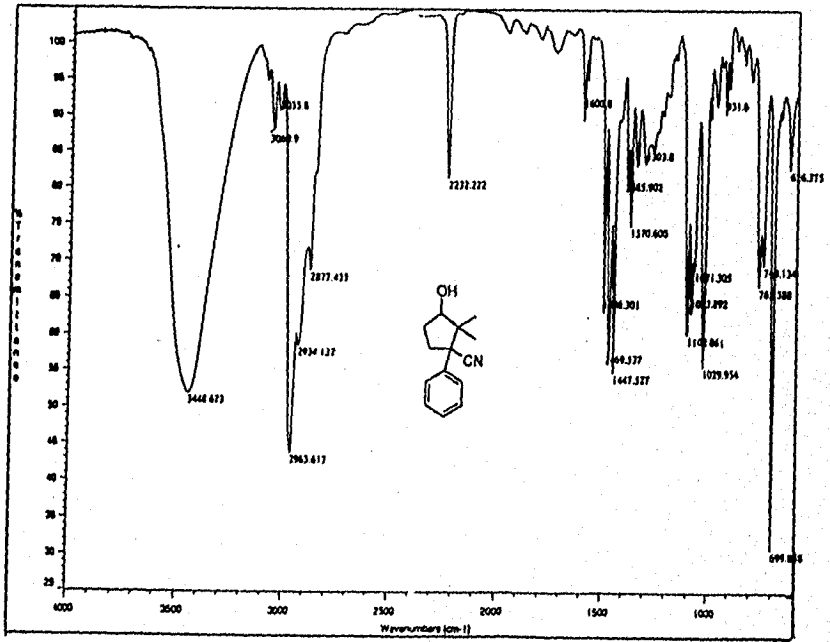
ESPECTRO 19



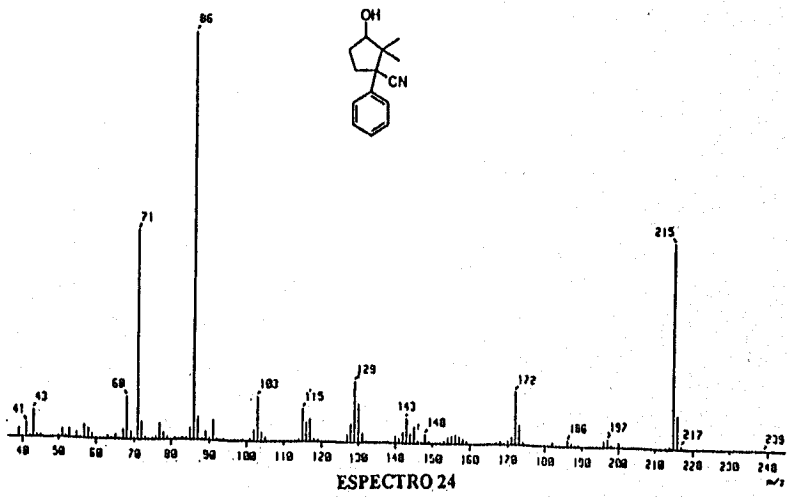
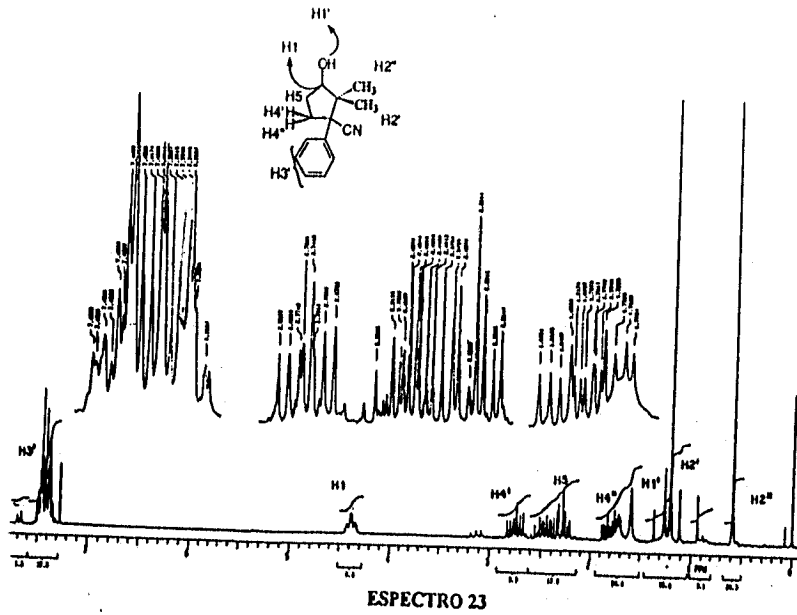
ESPECTRO 20

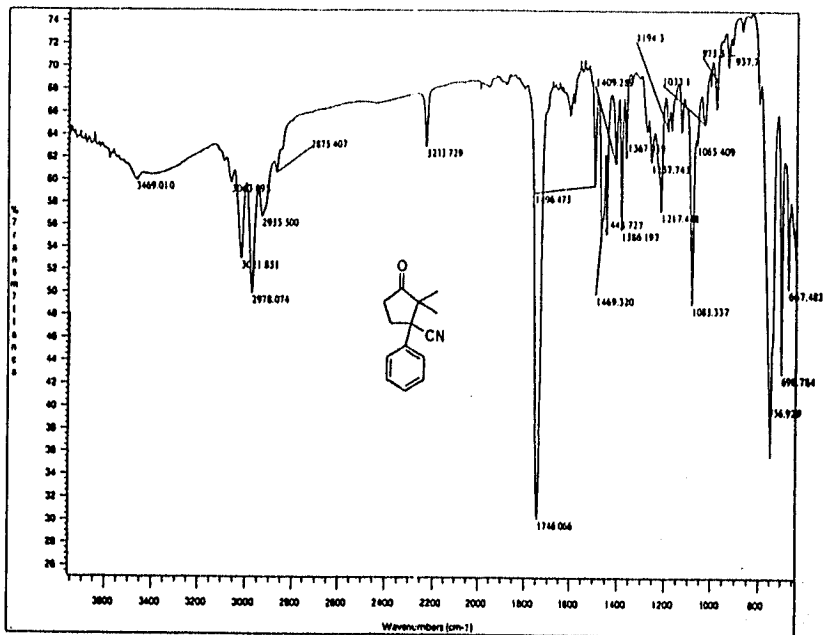


ESPECTRO 21

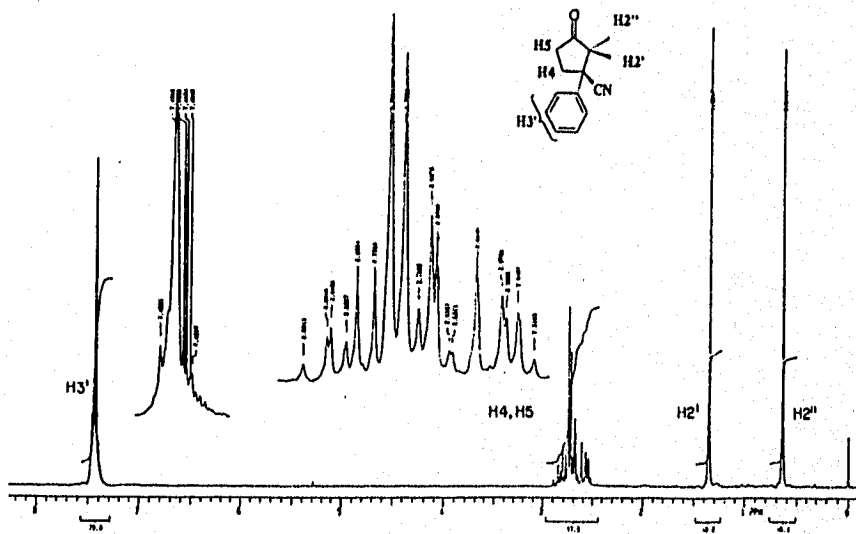


ESPECTRO 22

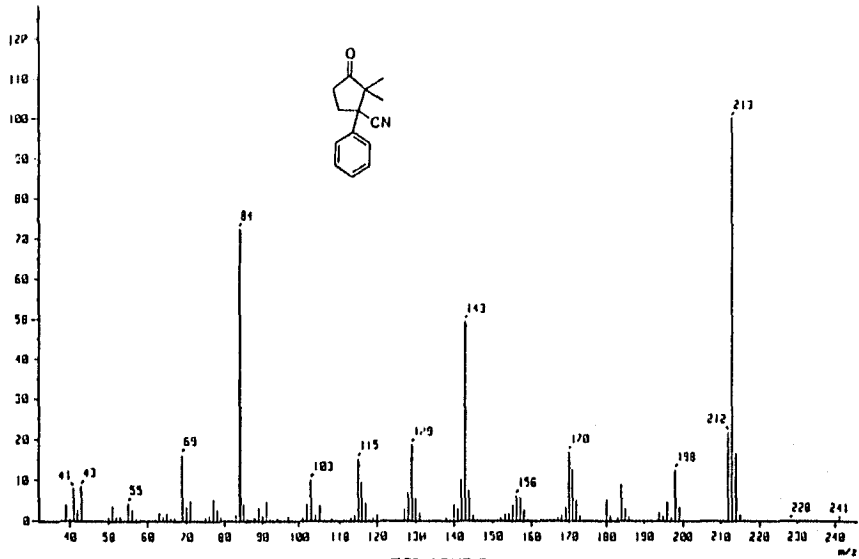




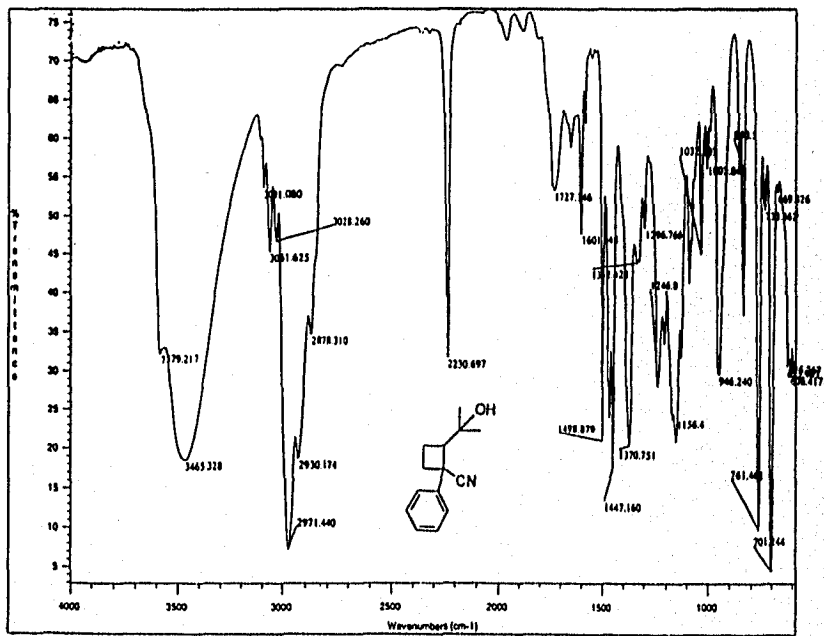
ESPECTRO 25



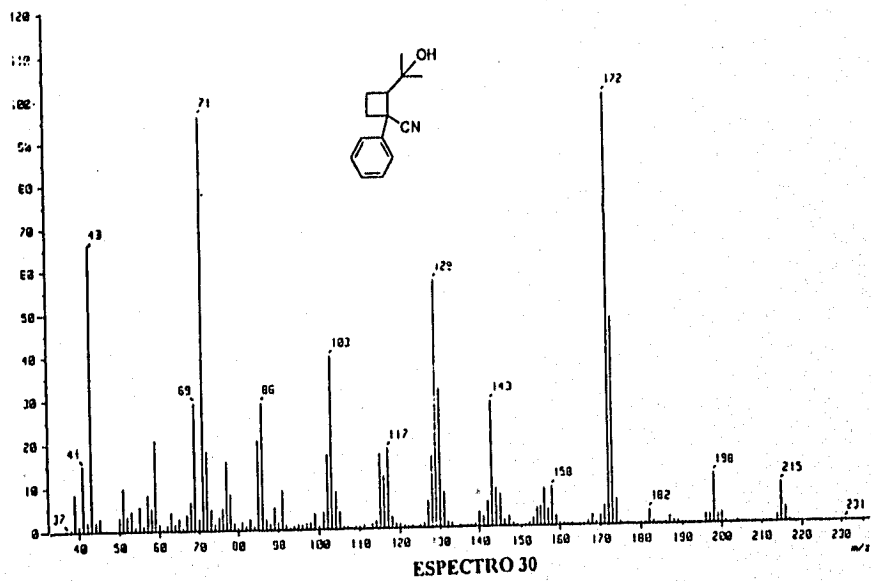
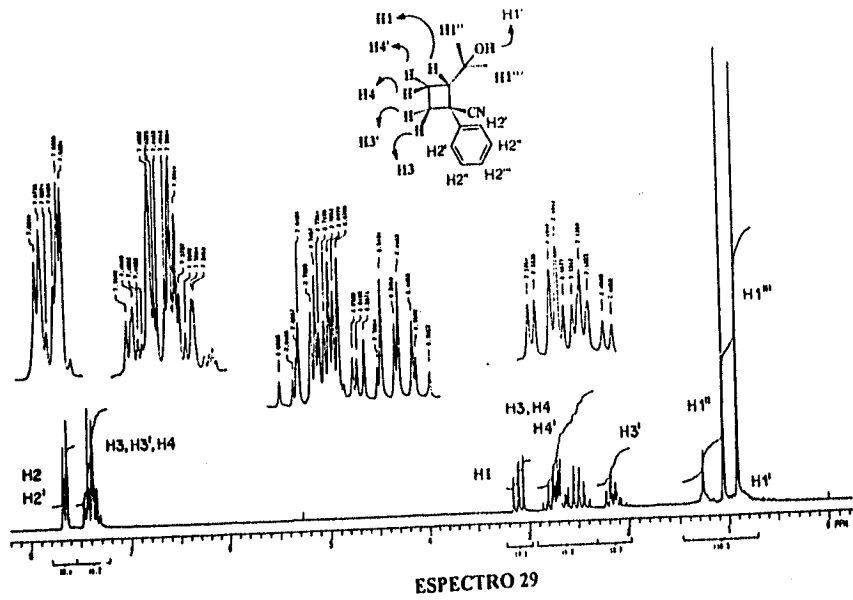
ESPECTRO 26

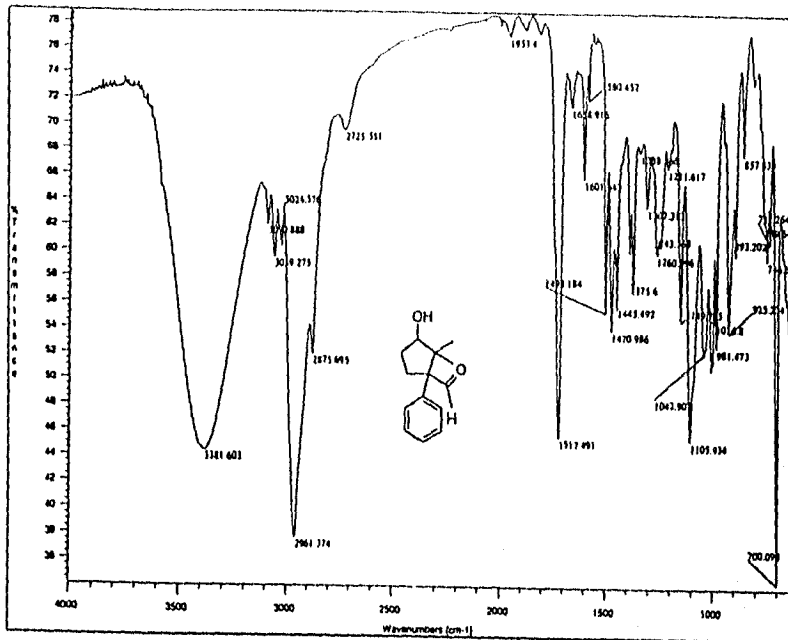


ESPECTRO 27

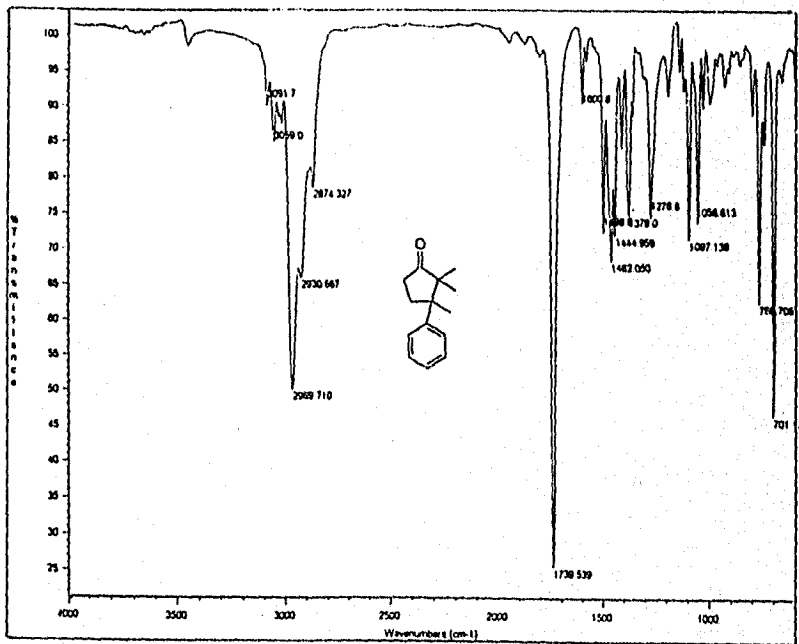


ESPECTRO 28

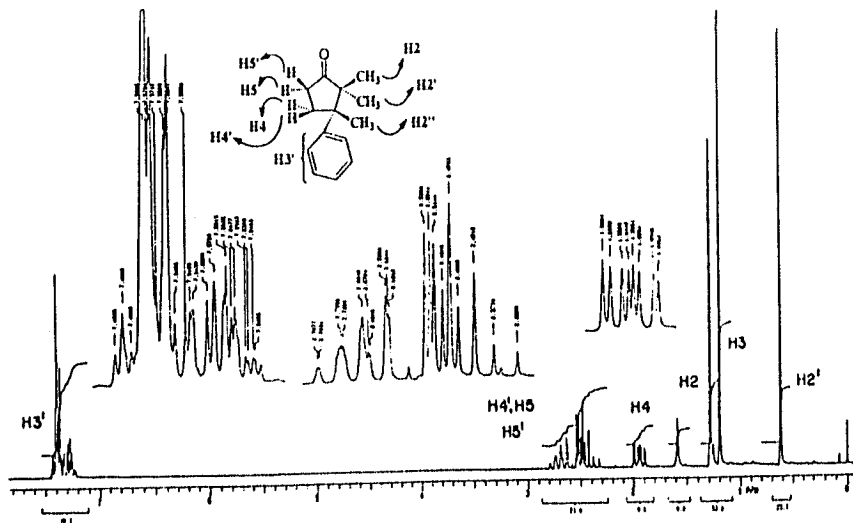




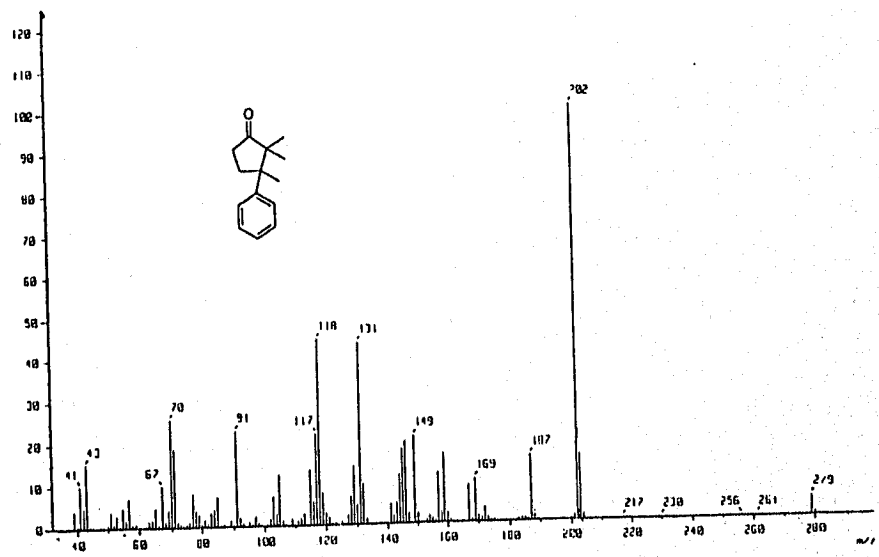
ESPECTRO 31



ESPECTRO 32



ESPECTRO 33



ESPECTRO 34