

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

UNA NUEVA SÍNTESIS DE (+/-) – SPOROCHNOL A

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

MARIO ENRIQUE BARROSO FRAGOSO

MÉXICO, D.F.

2006



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	Profra. Martha Albores Velasco
Vocal	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Prof. José Gustavo Ávila Zarraga
1er. Suplente	Profra. Maria del Consuelo Sandoval García
2do Suplente	Prof. Daniel Mendez Iturbide

El tema aquí presentado se desarrolló en el laboratorio 225 del Departamento de Química Orgánica, de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, UNAM.

Dr. José Gustavo Ávila Zarraga

Asesor

Mario Enrique Barroso Fragoso

Sustentante

Parte de este trabajo fue presentado en el
XXXIX Congreso Mexicano de Química,
Mérida, Yucatán. 3-7 de Octubre de 2004;
Bajo la modalidad de Cartel en Química Orgánica (Síntesis).

Además el trabajo final ha sido publicado en la revista científica:
Synthetic Communications[®], 35: 389-395, 2005. Con el Título:
A Short Synthesis of (+/-)-Sporochnol A,
A Chemical Fish Deterrent From a
Caribbean Marine Alga.

DEDICATORIA

Primeramente le agradezco a Dios por la oportunidad que me brindo
de existir y ser.

Además del poder tener la habilidad de transformar y crear compuestos nuevos
a través de reacciones químicas.

A mis Padres:

Zenaida Y Eduardo.

Que sin ustedes jamás habría podido hacer esto, ya que con su amor, guía,
tenacidad, comprensión y experiencia, lograron guiarme y enderezar mi
camino.

A mis hermanos:

Gibran, Aldo, Rosa, Sergio, Carlos (orden aleatorio). Por todo lo que podemos
recordar (risas, juegos, platicas) y que no puedo citar porque jamás terminaría.

Gracias a:

La UNAM por ser la forjadora de grandes hombres, es un gran orgullo para mi el poder decir soy PUMA y estudie en la UNAM.

Gustavo por ser un gran MAESTRO, por todo lo que me enseñaste, por todas esas platicas tan llenas de verdad y de reflexión.

A mis amigos de la Facultad de Química:

Hugo, Alfredo, Ásale, Vero, Mireya, Claudia, Miguel (ustedes saben el porque).

A todos los que laboran en el 201, por esas tardes de pláticas y de buen humor en especial a Blas y a Mago que me dieron un gran apoyo cuando llegué.

A los integrantes del laboratorio 225 y a aquellos que en su momento estuvieron y por supuesto a Armando por todas esas platicas de química y de consejos.

Y muy especialmente a ti que estuviste a lo largo de toda la carrera conmigo tanto en las buenas como en las malas.

A todo el personal del Departamento de Química Orgánica, de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, UNAM.

A la USAI en especial a la Q. Georgina Duarte, QFB. Margarita Guzmán, Q. Marisela Gutiérrez, QFB. Rosa I. del Villar y MC. Oscar Yañez por su valiosa contribución.

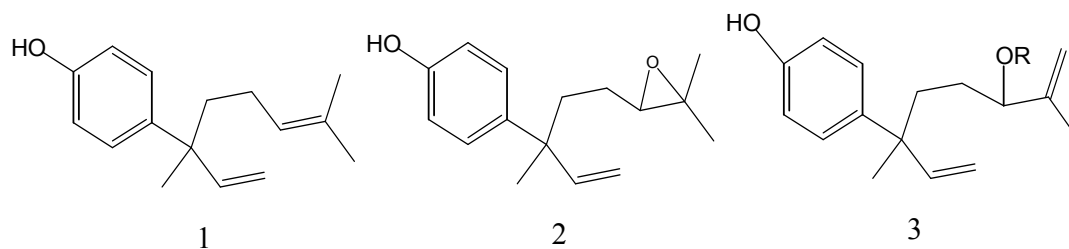
ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	5
3. OBJETIVO E HIPÓTESIS	15
4. DISCUSIÓN	17
5. RESULTADOS	22
6. CONCLUSIONES	32
7. PARTE EXPERIMENTAL	34
8. BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha encontrado que ciertas familias de algas marinas evolucionaron y desarrollaron una defensa química muy efectiva contra herbívoros marinos. Se han aislado compuestos químicos de estas algas y en varios casos se ha demostrado su actividad de defensa contra una gran variedad de herbívoros.

Se encontró a una gran población del alga café *Sporochnus bolleanus* en la zona de pesca del Cayo en Belice. Algas del orden sporochnaes son raras en el caribe. No hay datos de que esta alga sea del agrado de los herbívoros. Sin embargo cuando se ha alimentado a peces hambrientos del caribe (*Acanthurus spp*) de un acuario con algas frescas *Sporochnus bolleanus* y *Acanthophora spicifera*, la primera fue rechazada por estos, mientras que la segunda fue rápidamente devorada. Al explorar los posibles compuestos químicos causantes de este rechazo se descubrió que la composición principal de *S. bolleanus* fue la de estos tres metabolitos Sporochinol A-C (**1-3**)



El Sporochinol A (**1**) se ha extraído del alga *Sporochnus bolleanus* con una concentración del 0.5% en peso seco. El Sporochinol A (**1**) es un monoterpene sustituido fenólico, el cual está relacionado con otros compuestos naturales. Cuando se incorporó Sporochinol A (**1**) (al 80% de su concentración natural) a algas secas y congeladas, se redujo el consumo de algas por los peces loros del caribe en un 27% comparado con otro lote control. El Sporochinol A (**1**) no tuvo efecto al ser consumido por erizos *Diadema antillarum* o el anfípodo *Cymadusa filosa*. Esta observación es muy importante porque no es usual encontrar algas con metabolitos de defensa que sea efectiva primordialmente contra peces¹.

Es decir que la presencia de estos sporochnoles en algunas algas puede evitar la destrucción masiva de estas por los peces, siendo estos compuestos una defensa natural de algunas algas que no contengan estos compuestos.

En este trabajo se desarrolló un nuevo método para construir el sporochinol A **(1)**. Nuestra metodología de síntesis se basó en la síntesis de dos intermediarios: el primero contribuye a la estructura con la parte aromática funcionalizada y el segundo a la cadena prenilica. Dadas las características estructurales y funcionales del primer intermediario, se dirigió una C-alquilación vía ataque nucleofílico de un α -cianocarbanión con el segundo intermediario, el haluro de prenilo, y la posterior metilación que proveyó de prácticamente toda la estructura del producto final; Transformaciones posteriores del grupo nitrilo dieron como resultado (+/-) *Sporochinol A (1)*.

Esta secuencia de reacciones demostró ser una forma efectiva de obtener el (+/-) Sporochinol A **(1)**, de una manera más sencilla y con reacciones comunes y sin grado de complejidad ya que las síntesis que se desarrollaron anteriormente constan de un mayor numero de pasos y son de gran complejidad.

ANTECEDENTES

2.1 Clasificación de terpenos.

Los productos naturales juegan un papel inigualable en todos los organismos vivos. Los terpenos, compuestos con cualidades estructurales y de bioactividad comúnmente destacables, se caracterizan por estar formados de múltiplos de unidades de isopreno; el cual posee 5 átomos de carbono.

De acuerdo a estas características, los terpenos se clasifican por su número de unidades isoprenílicas.

- Monoterpenos (C₁₀)
- Sesquiterpenos (C₁₅)
- Diterpenos (C₂₀)
- Sésterterpenos (C₂₅)
- Triterpenos (C₃₀)

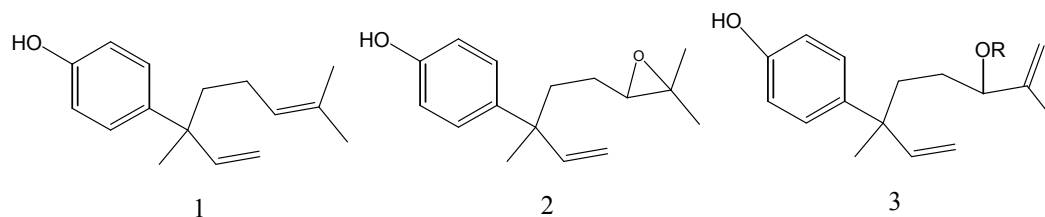
La gran diversidad estructural de los terpenos ha sido un gran reto para la síntesis química y lo seguirá siendo mientras se sigan descubriendo mas compuestos. La velocidad con la cual se han descubierto nuevos terpenos se ha incrementado en los últimos 20 años como resultado en el incremento de la sofisticación de las separaciones y técnicas analíticas⁹.

2.2 Sporochno Generalidades.

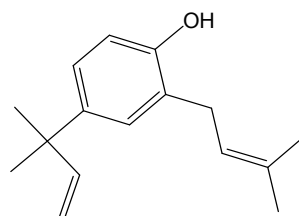
En los últimos años se ha encontrado que ciertas familias de algas marinas evolucionaron y desarrollaron una defensa química muy efectiva contra herbívoros marinos. Se han aislado compuestos químicos de estas algas y en varios casos se ha demostrado su actividad de defensa contra una gran variedad de herbívoros.

Se encontró una gran población del alga café *Sporochnus bolleanus* en la zona de pesca del Cayo en Belice. Algas del orden sporochnaes son raras en el caribe. No hay datos de que esta alga sea del agrado de los herbívoros¹.

Sin embargo cuando se ha alimentado a peces hambrientos del caribe (*Acanthurus spp*) de un acuario con algas frescas *Sporochnus bolleanus* y *Acanthophora spicifera*, la primera fue rechazada por estos, mientras que la segunda fue rápidamente devorada. Al explorar los posibles compuestos químicos causantes de este rechazo se descubrió que la composición principal de *S. bolleanus* fue la de estos tres metabolitos, Sporochinol A-C (**1-3**)



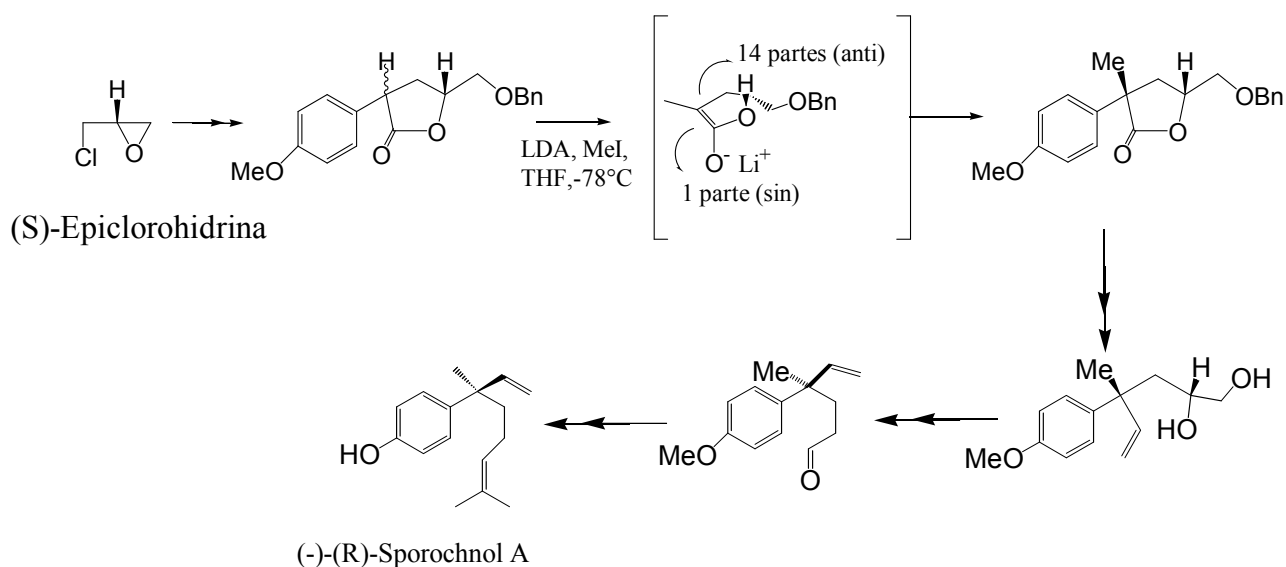
Cuando se le agregó Sporochinol A (**1**) al alimento de peces loros del caribe, este alimento no fue consumido. El Sporochinol A (**1**) es un monoterpeno sustituido fenólico, el cual está relacionado con otros compuestos naturales. En una investigación previa realizada por Blackman y colaboradores que está muy relacionada con algas marinas, la *Perithalia caudata* (Phaeofita, Sporochnae), dió como resultado el aislamiento de un fenol di- sustituido diprenílico (**4**) teniendo al contrario del Sporochinol A (**1**) una unidad de isopreno en la posición 4 así como una en la posición 2 [5, 6].¹



Este estudio sugiere que los terpenos fenólicos son metabolitos comunes del grupo de las algas café. Cuando Sporochinol A (**1**) se incorporó (al 80% de su concentración natural) a algas secas y congeladas, se redujo el consumo de algas por parte de los peces loros del caribe en un 27% comparado contra otro lote control.

El Sporochinol A (**1**) no tuvo efecto al ser consumido por erizos *Diadema antillarum* o el anfípodo *Cymadusa filosa*. Esta observación es muy importante porque no es usual encontrar algas con metabolitos de defensa que sea efectiva primordialmente contra peces¹. El Sporochinol A (**1**) se ha extraído del alga *Sporochnus bolleanus* con una concentración del 0.5% en peso seco. Mostrando una rotación específica de $[\alpha]_D: +10^\circ$ ($c=1, \text{CHCl}_3$)¹.

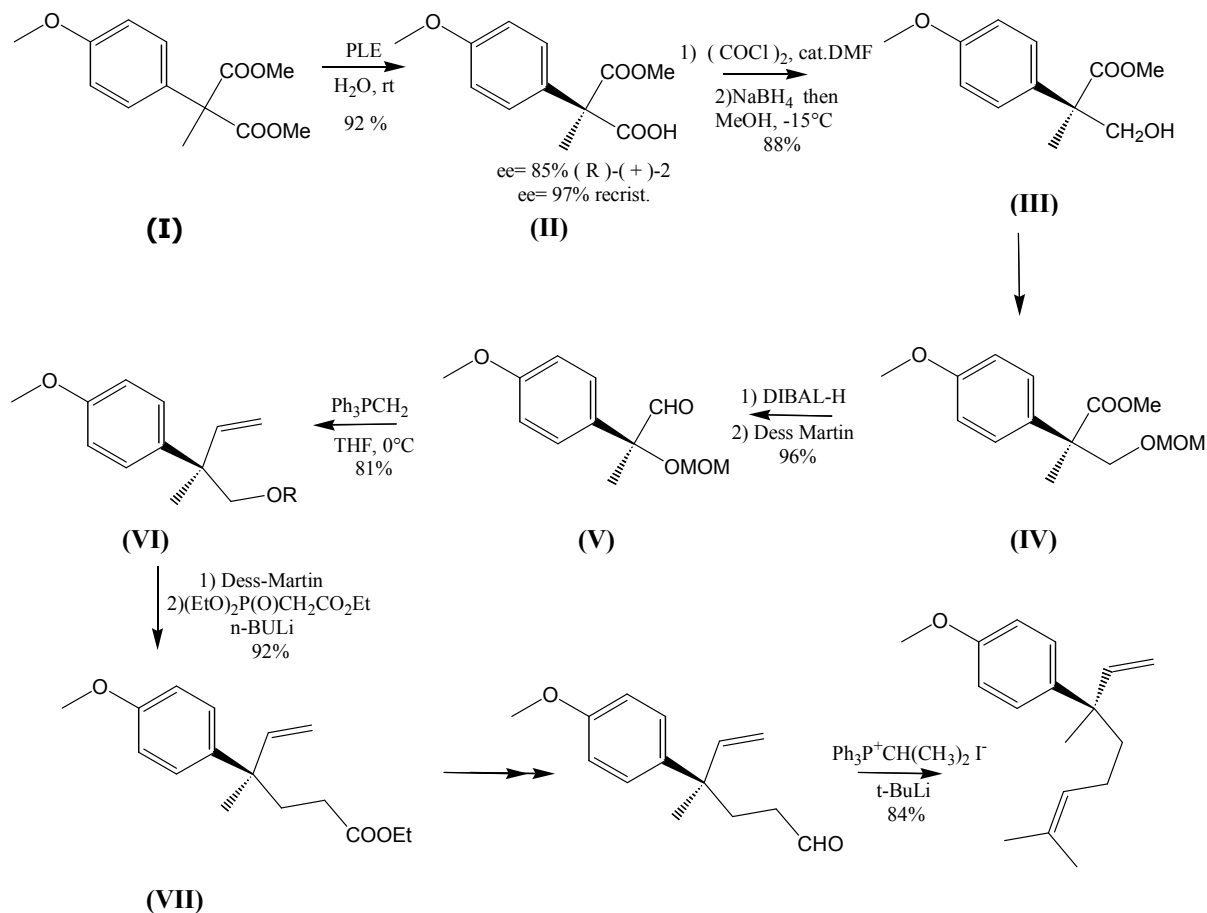
El (+)-sporochinol A (**1**) extraído de una fuente natural tiene una configuración absoluta (*S*). La configuración absoluta fue determinada de manera indirecta por Takahashi M, Shioura Y, Murakami T y Ogasawara K, al realizar la primer síntesis asimétrica del enantiómero (-)-sporochinol A, este enantiómero sintético tenía una configuración (*R*) basada en el reactivo (*S*)-epiclorohidrina.² (Esquema I)



Esquema I

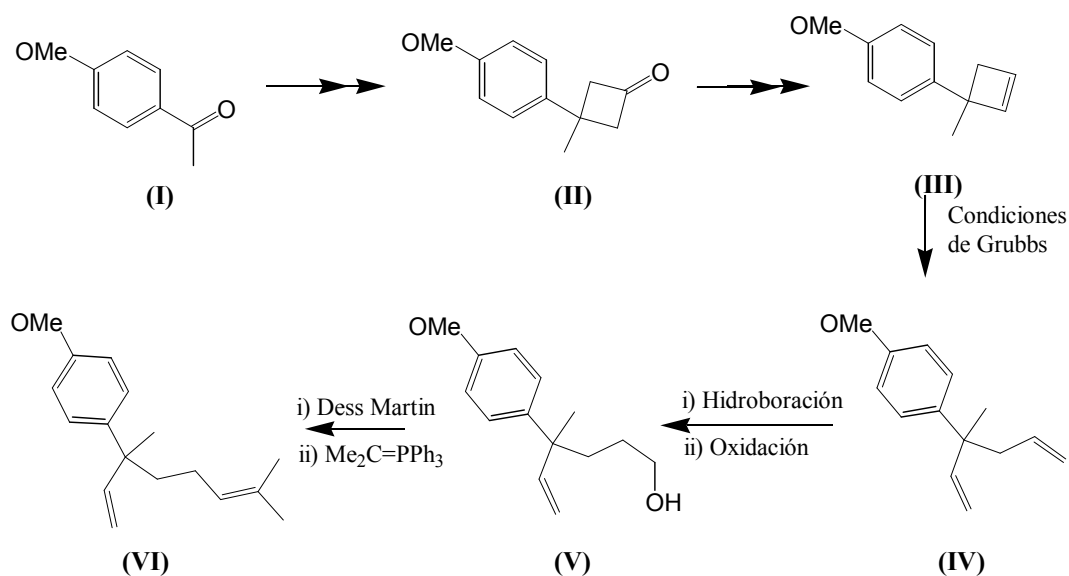
La siguiente síntesis del enantiómero (-)-sporochinol A, fue realizada por Fadel A.& Vandromme L.³ partiendo de una molécula proquiral del dimetil malonato (**I**) al cual se le realizó una hidrólisis enzimática enantioselectiva con una éstereasa de hígado de cerdo (PLE) dando como resultado el ácido (*R*)-(+)-2-(metoxicarbonil)-2-(4-metoxifenil) propiónico (**II**).

Después se realizó una reducción quimioselectiva y se obtuvo (R)-(+)-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropionato de metilo (**III**) en 88%, este producto fue la clave para la obtención del (S)-(+)-4-(4-metoxifenil)-4-metilexa-2,5-dienoato de etilo (**VII**). Así a (**III**) se le realizó la protección del alcohol con clorometil metil éter en presencia de diisopropil etil amina obteniéndose el éster (R)-(+)-3-(metoxi)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropionato de metilo (**IV**), posteriormente se realizó una reducción y una oxidación obteniéndose el aldehído (**V**). A continuación se trató con metilentrifenilfosforano para obtener la olefina y llegar al (R)-(-)(ent-O-metil sporchnol A) (Esquema II).



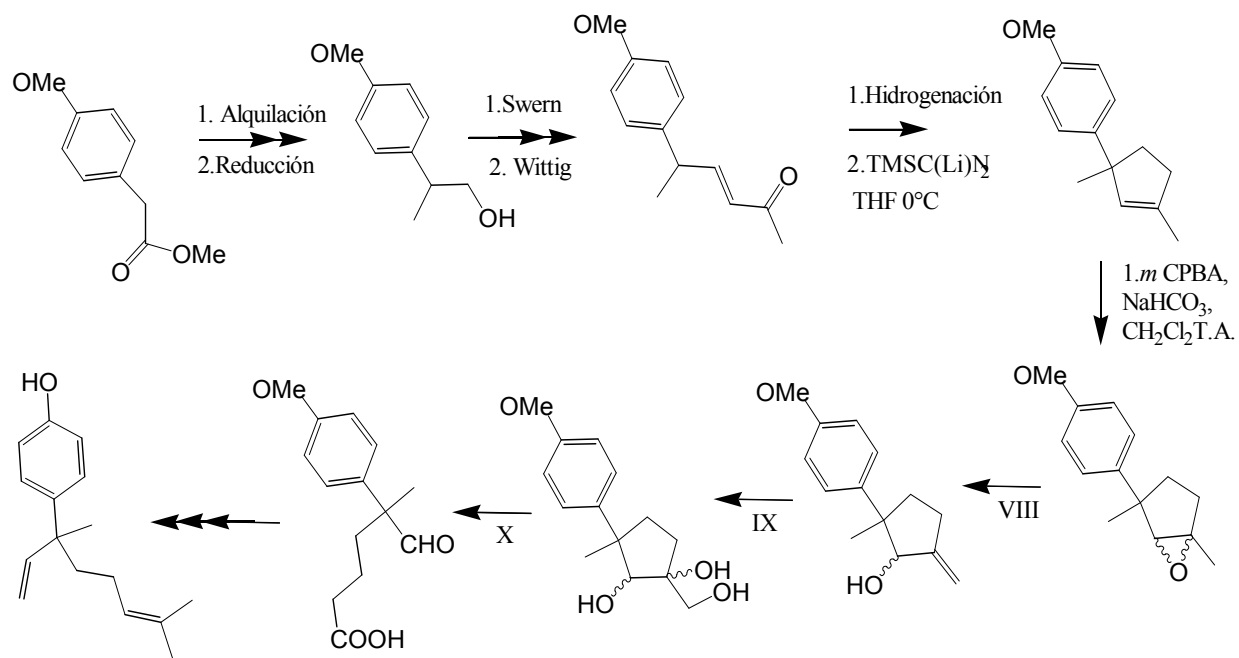
Esquema II

Por otro lado Martin J. Bassindale, Meter Hamley y Joseph P. A. Harrity¹⁰ realizaron la síntesis del (+/-)-sporochol A, utilizando la apertura del ciclobuteno por metátesis y una hidrobtoración como reacciones principales, la formación del ciclobuteno a partir del 4-metoxifenil metil cetona consta de cinco pasos y comienza desde la metilación de la cetona **(I)**, obteniéndose el alqueno, posteriormente se realizó una α,α -diclorociclobutanona con cloruro de tricloroacetilo en presencia del reactivo Zn-Cu recién formado, después se realizó la descloración con Zn y cloruro de amonio, se obtuvo la cetona correspondiente **(II)**, después se realizó una reducción para obtener el alcohol correspondiente (mezcla 1:1 de diastereoisómeros), posteriormente una tosilación seguida de la eliminación obteniéndose el ciclobuteno **(III)**, acto seguido se realizó la apertura del anillo con 7 mol % de 4,5-dihidroimidazol-2-ilideno-Ru y 1,2-dicloroetano como disolvente en un periodo de 16 hrs. **(IV)**, posteriormente se realizó una hidrobtoración selectiva del dialqueno con: i) 9-BBN, THF a 25°C, ii) H₂O₂, 6M NaOH, 50% **(V)**. Para terminar con Wittig y obtener (+/-) Sporochol A **(VI)**. (Esquema III)



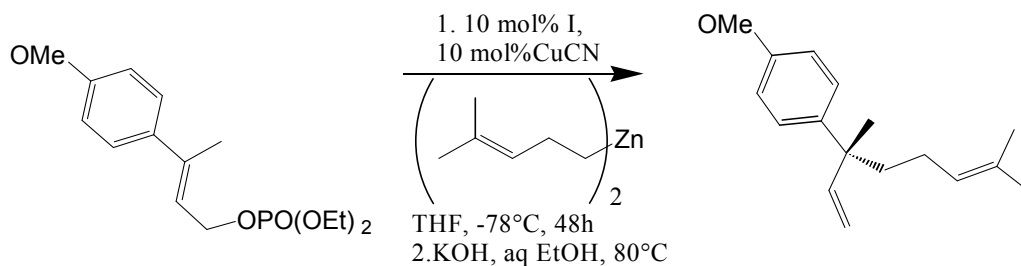
Esquema III

Otra Síntesis fue realizada por Susumu Ohira¹¹ en donde utilizando una inserción intramolecular C-H de un alquilidencarbeno se llega al (+/-) Sporochinol A. Esta síntesis parte del éster 2-(4-metoxifenil) acetato de metilo, se le realizó una alquilación con iodometano, después se realizó una reducción del éster para dar el alcohol el cual fue oxidado bajo condiciones de Swern seguido de una reacción de Wittig con 1-trifenilfosforanilidene-2-propanona para obtener una cetona α, β insaturada, acto seguido se realizó una hidrogenación catalítica de paladio sobre carbono para dar una metil cetona la cual es tratada con trimetil silil diazometano de litio produciéndose el ciclopentano correspondiente, esta reacción se lleva a cabo con un rendimiento del 92%, el rendimiento de esta reacción se le atribuye a la baja energía de disociación del enlace C-H bencílico y/o al efecto donador de electrones del grupo p-metoxi, después a este producto se le realizó una epoxidación con ácido m-cloro benzoico dando un epóxido como una mezcla diastereomérica, a continuación a (VIII) se le realizó una reacción con N,N-tetrametilpiperazida a temperatura ambiente obteniéndose un alcohol alílico, (IX) la dihidroxilación del doble enlace usando OsO₄ en condiciones catalíticas dando un triol como mezcla diastereomérica, (X) posteriormente un tratamiento con NaIO₄ se obtiene el aldehído, ya por último se realizaron una serie de reacciones para obtener el (+/-) Sporochinol A. (Esquema IV)



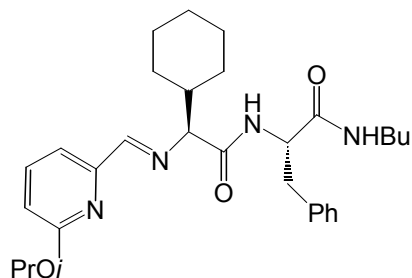
Esquema IV

Otra forma de obtener el (+/-) Sporochinol A es por medio del uso de ligantes piridinil péptidicos en catálisis asimétrica llevadas a cabo por Courtney A. Luchaco-Cullins¹². El Sporochinol A, ha sido sintetizado enantioselectivamente al utilizar catalizadores de cobre a través de una ruta asimétrica que es significativamente mas corta que las presentadas con anterioridad. (Esquema V)



Esquema V

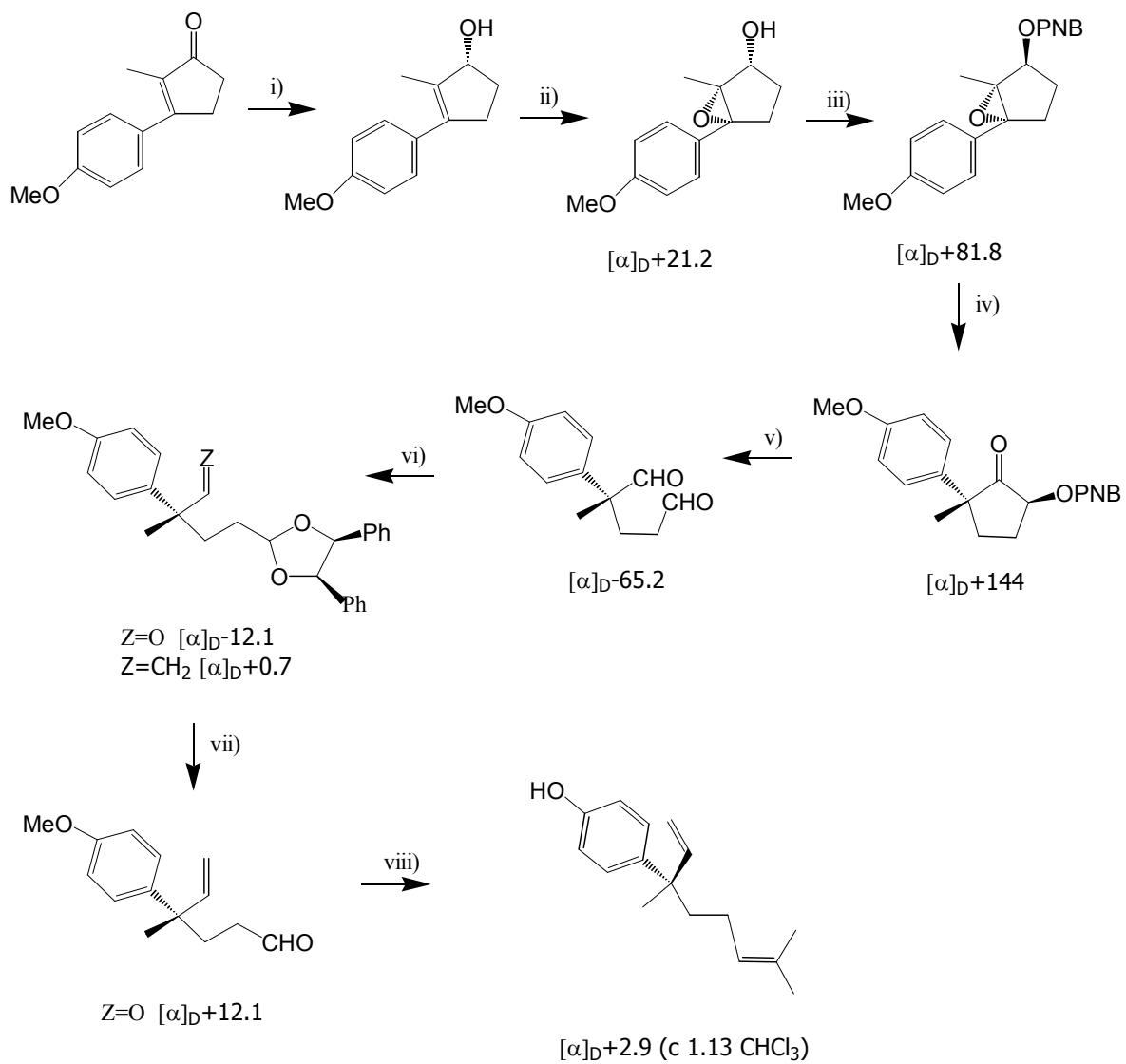
Donde I (ligante piridinil peptídico)



(I)

Otra síntesis asimétrica para obtener el (S)-(+)-Sporochinol A, fue realizada por Yasuki Kita,¹³ en la cual utilizó reactivos a base de aluminio en reacciones de epoxi-acilatos vía intermediarios catiónicos muy estables, esta síntesis comienza con la reducción de la enona con el reactivo de Corey resultando el alcohol alílico ópticamente activo, Posteriormente se realizó, i) una epoxidación selectiva obteniéndose el cis-epoxi alcohol, ii) el cual fue tratado bajo las condiciones de Mitsunobu para dar el trans-epoxi p-nitro benzoato, iv) este compuesto fue tratado con el reactivo de aluminio ($(C_6F_5O)_3Al$) sin pérdida de quiralidad, v) en este paso se realizó una reducción con hidruro doble de litio y aluminio seguido de $PhI(OAc)_2$ para que la mezcla (1:1) de alcoholes fuera transformada al di-aldehído, vi) se realizó una monoacetilación selectiva con meso-hidrobenzoína en la presencia de 0.1 equiv. de PPTS para obtener el monoacetal el cual se trató con el reactivo de Wittig para obtener el metileno, vii) Se realizó deacetilación con ácido acético obteniéndose el aldehído oléfinico, viii) por último se llevó a cabo la reacción de Wittig sobre el aldehído olefinico con yoduro de isopropil trifenil fosfina, n-butil litio prosiguiendo con $MeMgI$ para obtener el (S)-(+)-sporochinol A.

(Esquema VI)

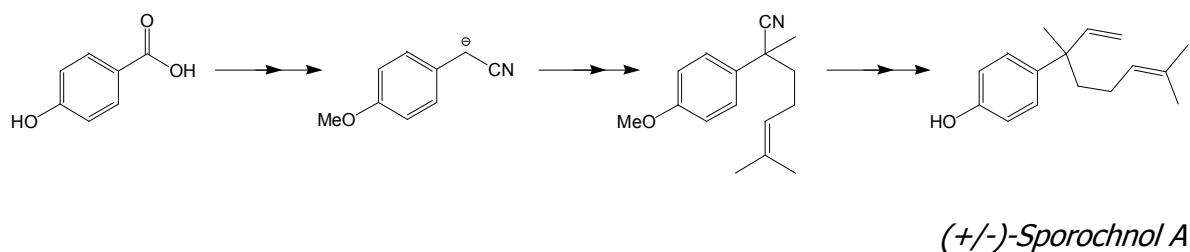


Esquema VI

OBJETIVO E HIPÓTESIS

Objetivo: El *efectuar una síntesis novedosa del (+/-)-Sporochinol A*, y la caracterización tanto del producto final como el de cada uno de los intermediarios.

Hipótesis: Se pretende sintetizar el (+/-)-sporochinol A través de una serie de alquilaciones sucesivas y regioselectivas, dirigidas por un carbanión α bencilico estabilizado por el cianuro, además de la ínterconversión de grupos funcionales ($\text{COOH} \rightarrow \text{COOCH}_3 \rightarrow \text{OH} \rightarrow \text{Cl} \rightarrow \text{CN} \rightarrow \text{CHO} \rightarrow \text{CH}_2 \text{CH}_2$). Llegando al (+/-)-*Sporochinol A*.



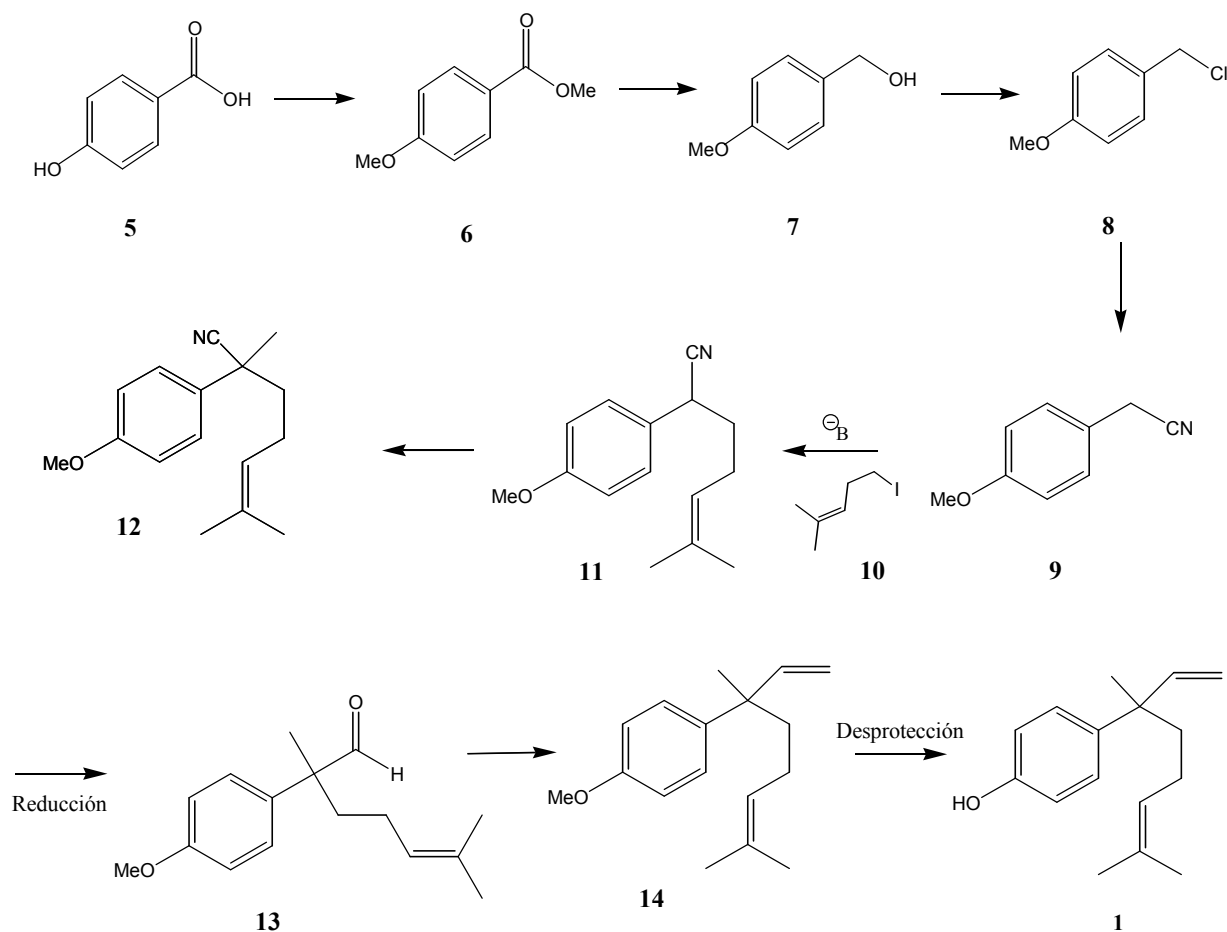
DISCUSIÓN

4.1 Planteamiento del problema. Estrategia.

Para efectuar la síntesis del (+/-)-Sporochnol A (**1**), Propusimos una estrategia de síntesis orgánica lineal; en la cual se proyectó la síntesis de 2 intermediarios clave.

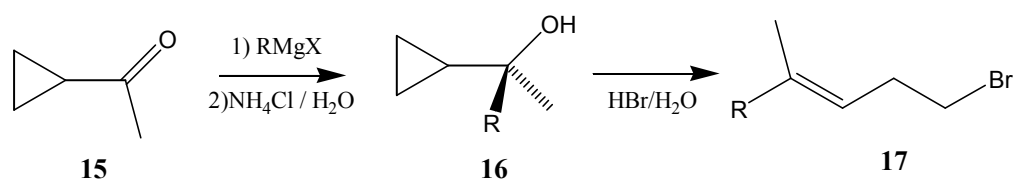
Como primer intermediario, tenemos al (4-metoxi-fenil) acetonitrilo (**9**), que contribuye a la estructura con la parte aromática funcionalizada y con el nitrilo como director.

El segundo intermediario, corresponde al 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**10**), que proporcionará la cadena prenilica. Dadas las características estructurales y funcionales del primer intermediario, se dirigió una C-alquilación vía ataque nucleofílico de un α -cianocarbanión con el segundo intermediario para dar lugar al compuesto 2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-hept-5-enonitrilo (**11**) seguido de otra C-alquilación para obtener un carbono cuaternario. Transformaciones posteriores mediante una reducción químico controlada del nitrilo al aldehído y posteriormente del aldehído al vinilo dieron como resultado 1-(1,5-dimetil-1-vinil-hex-4-enil)-4-metoxi benceno (**14**) precursor del (+/-) *Sporochnol A* (**1**).

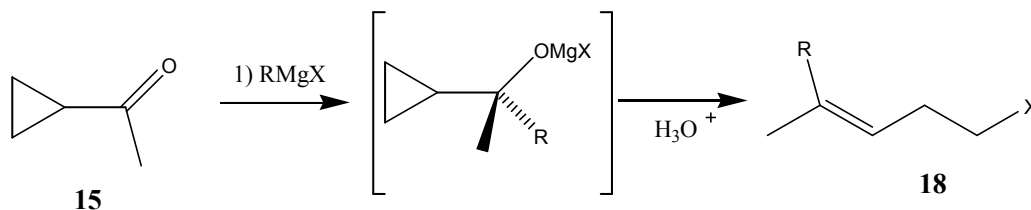


4.1 Táctica sintética. Antecedentes.

Para el 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**10**), la síntesis más difundida es la de Biernacki y Gdula ⁴. Esta corresponde a un método modificado de Julia ⁵ y se generaliza para la preparación de bromuros y yoduros homoalílicos (**17**). En el método original, el metil ciclopropil carbinol (**16**), formado de yoduro de metil magnesio y ciclopropil-metil- cetona (**15**), con una hidrólisis posterior, es aislado y tratado con ácido hidrobromico al 48% para dar lugar al bromuro homoalílico 2-bromo-2-metil- pent-2-eno (**17**).

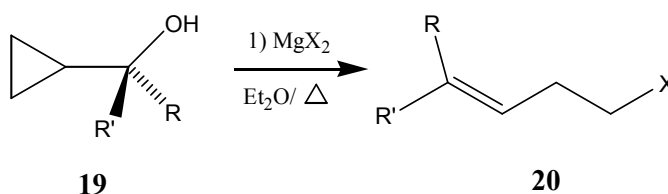


En la modificación de Biernacki, el aducto se trató directamente con ácido mineral moderadamente diluido para dar el haluro homoalílico (**18**) en una sola operación.



El método de Biernacki se prefiere sobre el original de Julia puesto que además de obtenerse los haluros en mayor rendimiento, la reacción es estereoselectiva cuando se presenta en los derivados homoalílicos isomerismo E/Z (en el método Biernacki el isómero E es el producto principal).

Otro método, derivado de Julia, es el tratar el derivado ciclopropil alquil metanólico (**19**) con distintos haluros metálicos. Específicamente, McCormick y Barton ⁶ describen la preparación de haluros homoalílicos con haluros de magnesio y Berilio con buenos rendimientos y alta estereoselectividad.



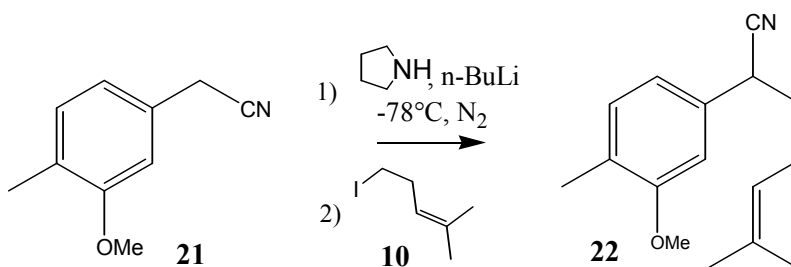
Una vez obtenido el nitrilo se procedió a la C-monoalquilación de (4-metoxifenil) acetonitrilo **9** con 5-yodo-2-metil-pent-2-eno **10** para dar lugar al compuesto 2-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-hept-5-enonitrilo (**11**). Típicamente, la base utilizada para efectuar C-alkilaciones, es el reactivo LDA (diisopropil amiduro de litio) ⁷, pero dada la dificultad para importar diisopropil amina, se decidió explorar otras bases que pudieran llevar al mismo (o inclusive mejor) resultado.

La base a elegir debió cumplir con 2 requisitos: dado que en la posición α al nitrilo, sitio donde se realiza la C-alkilación, se encuentran 2 hidrógenos ácidos, la base preferencial será aquella que, dadas sus cualidades estructurales, a) promueva la reacción con *mayor rendimiento* y b) se obtenga la *mínima cantidad de producto dialquilado*.

El grupo de trabajo al cual pertenezco realizó pruebas de C-alkilación con distintas materias primas y técnicas.

Por ejemplo: n-BuLi, hexametildisilazuro de litio en (HMDSA / n-BuLi) y pirrolidino de litio en THF (tabla 1) ⁸

La reacción que se llevó a cabo fue entre el (3-metoxi-4-metil-fenil) acetoniitrilo (**21**) y el 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**10**) para obtener 2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-6-metil-hept-5-enonitrilo (**22**).

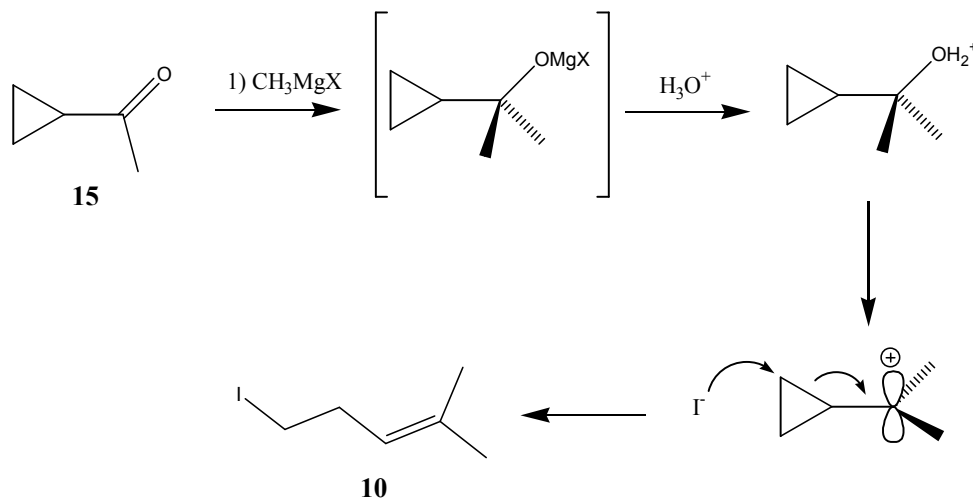


Base utilizada	Rendimiento Producto C- monoalquilado (22)	Rendimiento Producto C- dialquilado	Relación mono:dialquilado
n-BuLi	15 %	40 % +	1 : 2.67
HMDSA / n-BuLi	40 %	28 %	1.43 : 1
Pirrolidina/n-BuLi	83 %	12 %	6.92 : 1

Tabla 1. Resultados de C-alkilaciones de **21** con **10**. ⁸

RESULTADOS

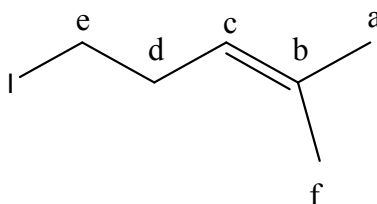
Una vez diseñada la ruta sintética y teniendo un panorama de los distintos métodos para la preparación de los intermediarios clave, se procedió a la síntesis del (+/-) *Sporochinol A* (**1**). La primera etapa consistió por lo tanto en la síntesis del agente alquilante 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**10**). La síntesis de 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**10**) se realizó por el método de Biernacki ⁴. Mecanísticamente consiste en la adición del yoduro de metil magnesio al carbono electrofílico de la ciclopropilmetilcetona (**15**); posteriormente, por descomposición ácida del alcóxido terciario, se forma el alcohol correspondiente. Así mismo, en estas condiciones se forma un carbocatión terciario, el cual promueve la ruptura del anillo ciclopropánico con la asistencia del yoduro del medio para así dar lugar al doble enlace, tal cual lo muestra el esquema.



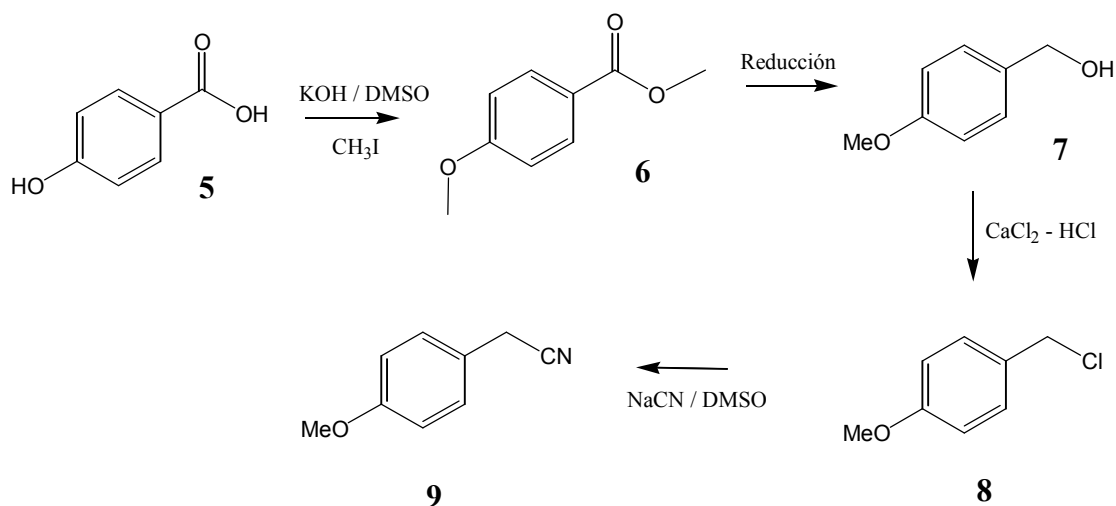
El producto se purificó mediante dos técnicas, dando en ambas un líquido translúcido e incoloro. La primera fue por destilación fraccionada ($65^\circ/10$ mm Hg), dando como rendimiento un 85%. La segunda fue mediante cromatografía en columna obteniéndose de 65 al 85% de rendimiento. A pesar de que la segunda técnica es inferior en cuanto al rendimiento, se prefirió la segunda porque la pureza del producto es superior; ya que en cromatografía de gases solo se observa un producto, mientras que por medio de destilación se obtiene el producto deseado y al menos otros dos en baja proporción.

Su espectro de infrarrojo muestra bandas de C-H insaturado (sp^2) en 2968 cm^{-1} y de C-H saturado (sp^3) en 2927 cm^{-1} ; además del doble enlace tri-substituido en 1669 cm^{-1} . En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 210, con un pico base a m/z 83 $[M-I]^+$, y el ion I^+ a m/z 127.

En RMN- ^1H se observan 2 señales simples en 1.69 ppm (3H) y 1.61 ppm (3H) correspondientes a los dos metilos geminales (a, f); por otra parte, se observa una señal cuádruple, correspondiente al metileno alílico ($J=7.2\text{ Hz}$ 2H), en 2.57 ppm (d); además se observa una señal triple ancha en 5.09 ppm ($J=7.2\text{ Hz}$ 1H) que corresponde al hidrógeno vinílico (c) y un triplete en 3.10 ppm que corresponde al metileno α al yodo ($J=7.5\text{ Hz}$ 2H) (e). En RMN- ^{13}C , se tienen las señales en 5.85 ppm (e), 17.89 ppm (f), 25.61 ppm (a), 32.45 ppm (d), 123.03 ppm (c) y 134.27 ppm (b).

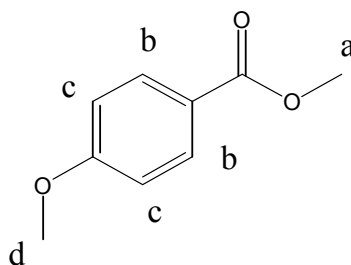


La segunda etapa consistió en la preparación del (4-metoxi-fenil) acetonitrilo (**9**) el cual contiene un grupo O-metílico en posición 4 y al fragmento de cianuro bencílico que es necesario para dirigir la α -alquilación hacia al carbono adyacente y utilizar al mismo nitrilo para obtener uno de los carbonos vinílicos. Se partió del ácido 4-hidroxi benzoico (**5**) disponible comercialmente, este compuesto contiene al grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo que es el mismo que se encontrara en el (+/-) *Sporochinol A* (**1**).



La primera transformación consistió en una O-alquilación exhaustiva tanto del OH aromático como del ácido (**5**) por medio de KOH en DMSO y el agente alquilante CH_3I ¹⁴ obteniéndose un producto amarillento con un rendimiento del 94% y con p. f. de 40 – 42°C, este producto presentaba una pureza aceptable que no fue necesario un proceso de purificación para su uso en la siguiente reacción.

Su espectro de infrarrojo presenta como señal principal la banda en 1709.41 cm^{-1} , correspondiente a un éster aromático, en 2842.51 cm^{-1} del éter aromático y además de la ausencia de la banda característica del hidroxilo. En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 166, con un pico base a m/z 135. En RMN^{-1}H se observan 2 señales simples en 3.848 ppm (3H) y 3.880 ppm (3H) correspondientes a los dos O-metilos (d, a) respectivamente; por otra parte, se observan 2 señales dobles, correspondientes a los hidrógenos aromáticos, en 6.91 ppm (2H) y 7.99 ppm (2H) (c, b) respectivamente.

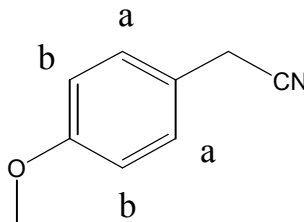


La segunda transformación consistió en la reducción del éster **(6)** al alcohol **(7)** utilizándose LiAlH_4 en THF anhidro. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillento con un rendimiento del 95%, este producto presentaba una pureza aceptable por lo que no fue necesario un proceso de purificación para su uso en la siguiente reacción. Su espectro de infrarrojo presenta como señal principal la banda característica de los alcoholes en 3363.39cm^{-1} , además que ya no aparece la banda en 1709.41cm^{-1} , correspondiente al éster aromático. En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 138, y además este es el pico base.

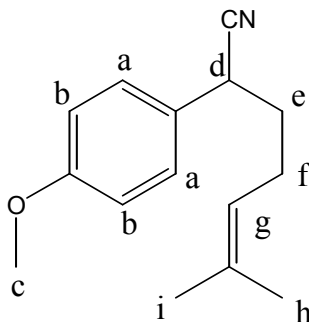
La tercera transformación consiste en una sustitución nucleofílica alifática la cual consiste en la interconversión del grupo hidroxilo de **(7)** por un halógeno utilizando CaCl_2 en HCl conc. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillento con un rendimiento del 95%, este producto presentaba una pureza aceptable por lo que no fue necesario un proceso de purificación para su uso en la siguiente reacción. Su espectro de infrarrojo presenta como señal principal la ausencia de la banda característica de los alcoholes en 3363.39cm^{-1} . En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 156 con su correspondiente isotopia en m/z 158 además de la relación 3:1, con un pico base en m/z 121.

La cuarta y última transformación es una sustitución nucleofílica la cual consiste en la interconversión del halógeno de **(8)** a un nitrilo utilizando NaCN en DMSO. Se obtuvo un líquido ligeramente amarillento con un rendimiento del 90% purificado en columna con soporte de gel de sílice utilizándose una mezcla hexano-acetato de etilo como eluyente. Presentó como señal principal en espectroscopía de infrarrojo la banda característica del nitrilo en 2249.19cm^{-1} . En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 147 y además este es el pico base, su masa en espectroscopía de masas de alta resolución resultó de 147.0675 (teórico 147.0684).

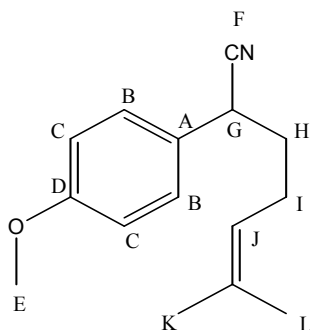
En RMN-¹H se observan 2 señales simples en 3.686 ppm (2H) que es el metileno α al nitrilo y 3.807 ppm (3H) correspondiente al O-metilo, por otra parte, se observan 2 señales dobles, correspondiente a los hidrógenos aromáticos, en 6.90 ppm (2H) y 7.237 ppm (2H) (b, a) respectivamente.



Una vez obtenido el nitrilo se procedió a la C-monoalquilación de (4-metoxifenil) acetonitrilo (**9**) utilizando como base pirrolidina y n-butil litio en THF anhidro a -78°C y posteriormente la adición de 5-yodo-2-metil-pent-2-eno (**10**) para dar lugar al compuesto 2-(4-metoxifenil)-2-metil-hept-5-enonitrilo (**11**). Con rendimiento del 77 % siendo un líquido aceitoso incoloro. Este compuesto presenta señales en IR de 2239.82 cm⁻¹ correspondientes al nitrilo (-CN), en 1613.14 cm⁻¹ del doble enlace trisustituido (-CH=C) y en 1251.85 cm⁻¹ correspondiente a enlace (C-O). En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular y el pico base a m/z 229, su masa en espectroscopía de alta resolución resultó de 229.1460 (teórico 229.1467). En RMN-¹H se observan las dos señales características de un aromático p-sustituido en 6.90 ppm (2H) (a) y 7.23 ppm (2H) (b), una señal sencilla en 3.80 ppm (3H) correspondiente al O-metilo (c), doble de dobles en 3.72 ppm (1H) correspondiente al metino α al nitrilo (d), señal múltiple en 1.907 ppm (2H) y 2.19 ppm (2H) correspondiente a los hidrógenos de los metilenos (e, f) respectivamente, además de un triplete en 5.06 ppm (1H) correspondiente al hidrógeno vinílico (-CH=C) (g), y dos señales dobles correspondientes a los metilos cis-trans una en 1.60 ppm (3H) (h) y la otra en 1.70 ppm (3H) (i) respectivamente.

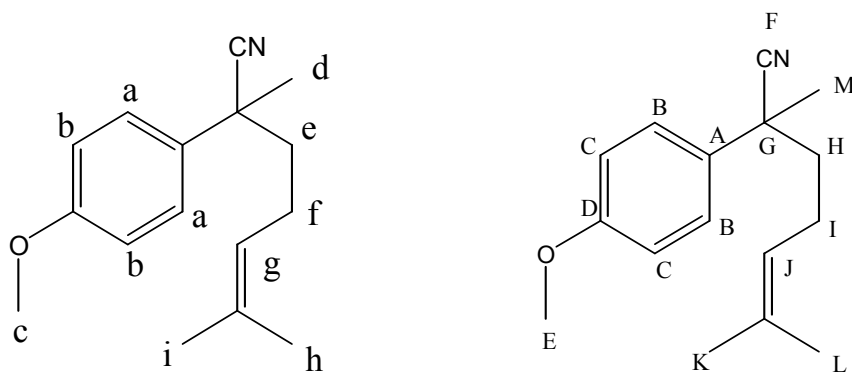


En RMN- ^{13}C el metilo vinílico cis aparece en 17.815 ppm (L) el metilo vinílico trans en 25.714 ppm (K), el metilo del metoxilo en 55.316 ppm (E), metileno alílico en 25.373 ppm (I), metileno α en 35.938 ppm (H), metino en 35.777 ppm (G); carbonos sp^2 aromáticos en 114.374 ppm (C) y 121.925 ppm (B) carbonos sp^2 vinílicos en 121.925 ppm (J) y 133.953 ppm (M), carbono del nitrilo 121.19 ppm (F), carbonos ipso en 159.259 ppm (D) y en 127.925 ppm (A).

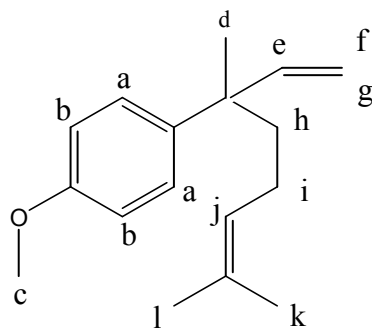


Una vez obtenido el 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-hept-5-enonitrilo (**11**) se realiza la segunda C-alquilación utilizando como base pirrolidina y n-butil litio en THF anhidro a -78°C y (**11**) con la posterior adición del ioduro de metilo para tener el compuesto 2-(4-metoxi-fenil)-2,6-dimetil-hept-5-enonitrilo (**12**). Con un rendimiento del 80.9 % siendo un liquido aceitoso incoloro. Este compuesto presenta señales en IR de 2235.06 cm^{-1} correspondientes al nitrilo (-CN), en 1610.22 cm^{-1} del doble enlace trisustituido (-CH=C) y en 1254.74 cm^{-1} correspondiente a enlace (C-O).

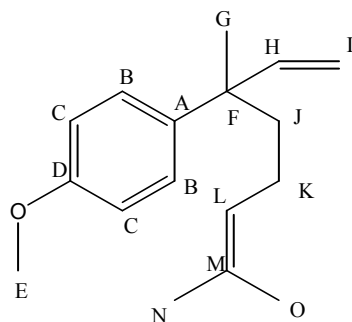
En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 243, con pico base en m/z 160 su masa en espectroscopía de alta resolución resultó de 243.1616 (teórico 243.1623). En RMN- ^1H se observan las dos señales características de un aromático p-sustituido en 6.905 ppm (2H) (a) y 7.35 ppm (2H) (b), una señal sencilla en 3.814 ppm (3H) correspondiente al O-metilo (c), señal múltiple en 1.890 ppm (2H) y 2.117 ppm (2H) correspondiente a los hidrógenos de los metilenos (e, f) respectivamente, además de un triplete en 5.033 ppm (1H) correspondiente al hidrógeno vinílico (-CH=C) (g), y dos señales sencillas correspondientes a los metilos cis-trans una en 1.524 ppm (3H) (h) y la otra en 1.647 ppm (3H) (i) respectivamente, además de una señal sencilla en 1.686 ppm (3H) (d) correspondiente al metilo unido al carbono cuaternario. En RMN- ^{13}C el metilo vinílico cis aparece en 17.598 ppm (L) el metilo vinílico trans en 25.585 ppm (K), el metilo del metoxilo en 55.304 ppm (E) y el metilo unido al carbono cuaternario en 27.942 ppm (M), el metileno alílico en 24.245 ppm (I), el metileno α en 42.116 ppm (H), el carbono cuaternario en 41.65 ppm (G); los carbonos sp^2 aromáticos en 114.118 ppm (C) y 126.564 ppm (B) los carbonos sp^2 vinílicos en 122.374 ppm (J) y 132.905 ppm (N), el carbono del nitrilo en 123.629 ppm (F), y los carbonos ipso en 158.922 ppm (D) y en 132.18 ppm (A).



Una vez obtenido el 2-(4-metoxi-fenil)-2,6-dimetil-hept-5-enonitrilo **12** se realizó la ínter conversión del nitrilo al vinilo pasando por un aldehído. En esta reacción no se purificó el aldehído, el cual se trató directamente con el reactivo de Wittig, obteniéndose directamente el 1-(1,5-dimetil-1-vinil-hex-4-enil)-4-metoxi benceno **14**. Con un rendimiento del 50% siendo un liquido aceitoso incoloro. Este compuesto presenta señales en IR del doble enlace trisustituido (-CH=C) en 1609.11 cm^{-1} y en 1254.74 cm^{-1} correspondiente al enlace (C-O). En espectrometría de masas por impacto electrónico, se observa el ion molecular a m/z 244, con pico base en m/z 161 su masa en espectroscopía de alta resolución resultó de 244.1826 (teórico 244.1827). En RMN- ^1H se observan las dos señales características de un aromático p-sustituido en 6.842 ppm (2H) (a) y 7.235 ppm (2H) (b), una señal sencilla en 3.792 ppm (3H) correspondiente al O-metilo (c), una señal sencilla en 1.354 ppm (3H) correspondiente al metilo unido al carbono cuaternario (d), señal múltiple en 6 ppm (1H) correspondiente al hidrógeno vinílico (-CH=C) α al carbono cuaternario (e), señales múltiples correspondientes a los hidrógenos cis-trans del carbono vinílico α al carbono cuaternario 5.02 ppm (1H) (f) y 5.068 (1H) (g) respectivamente además del hidrógeno vinílico de la cadena prenilica (-CH=C) (j) en 5.087 ppm (1H) (j), además de señales múltiples en 1.8 ppm (4H) correspondientes a los hidrógenos de los metilenos (h, i), y dos señales sencillas correspondientes a los metilos vinílicos cis-trans una en 2.2 ppm (3H) (l) y la otra en 1.58 ppm (3H) (k) respectivamente.



En RMN-¹³C el metilo vinílico cis aparece en 17.567 ppm (O) el metilo vinílico trans en 25.670 ppm (N), el metilo del metoxilo en 55.196 ppm (E) y el metilo unido al carbono cuaternario en 23.272 ppm (G), el metileno alílico en 24.987 ppm (K), el metileno α en 41.154 ppm (J), carbono cuaternario en 43.634 ppm (F); los carbonos sp^2 vinílicos α al carbono cuaternario en 147.191 ppm (H) y el carbono vinílico terminal 111.405 ppm (I), los carbonos sp^2 aromáticos en 113.339 ppm (B) y 127.587 ppm (C), los carbonos sp^2 vinílicos de la cadena prenilica en 124.704 ppm (L) y 131.304 ppm (M), los carbonos ipso en 157.501 ppm (D) y en 139.5 ppm (A).



CONCLUSIONES

- Se sintetizó el cianuro bencílico **(9)** en una serie de cuatro pasos.
- Se efectuaron las alquilaciones sucesivas dirigidas por el α cianocarbanión.
- El nitrilo del carbono cuaternario se transformó en el vinilo obteniendo el derivado **(14)**.
- Logrando de esta manera la síntesis total formal de (+/-) *Sporochinol A* **(1)**.

PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Consideraciones generales

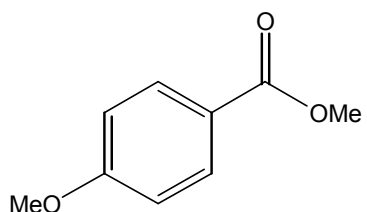
- Los reactivos utilizados fueron adquiridos comercialmente (Aldrich, Sargent, Welch, Sigma, Merck, JT Baker, Mallinckrodt)
- Los disolventes Éter etílico, Tetrahidrofurano (THF) y tolueno, fueron utilizados previo tratamiento con sodio (benzofenona como indicador de ausencia de humedad) y destilación.
- La Dimetilformamida (DMF) y la Pirrolidina, fueron utilizadas previo tratamiento con Hidruro de calcio y destilación.
- La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck 60 g (para CCF) y vacío, como eluentes se utilizaron mezclas de Hexano y Acetato de etilo QP.
- El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina analítica (Marca: Merck, grosor: 202µm, tamaño de partícula: 2 a 20µm, soporte: aluminio); como eluentes se utilizaron mezclas de Hexano, Acetato de etilo QP y como reveladores luz UV y/o I₂.
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-Temp y no están corregidos.
- Los Espectros de IR se realizaron en el equipo Perkin Elmer 1600 FT, mediante las técnicas de pastilla de KBr, y película de CHCl₃.
- Los espectros de RMN-¹H, ¹³C se determinaron en un equipo Oxford NMR 200, 300-MHz (75.5 MHz para ¹³C), utilizando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia interna, tetrametilsilano (TMS) 0 ppm, CDCl₃ para ¹³C 77 ppm.
- Los espectros de masas se determinaron en un equipo acoplado CG-EM. CG: Hewlett-Packard Modelo 5890 Serie II, EM: JEOL SX-102; mediante introducción por cromatografía de gases y/o introducción directa, la energía de ionización fue de 70 ev.

7.2 Síntesis

Síntesis del 4-metoxi benzoato de metilo 6.

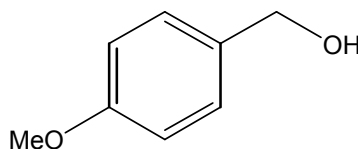
En un matraz bola, con agitación magnética, se suspendió KOH en polvo (0.108 mol) en 25 ml. de DMSO, al cual se le adicionó el ácido 4-hidroxi benzoico (polvo) **(5)** (3.62×10^{-2} mol) disuelto en 15 ml de DMSO la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua, por último se agregó el CH_3I (0.108 mol) se dejó en agitación 5 min. y se sacó del baño de hielo, continuando con la agitación a temperatura ambiente hasta completar la reacción (2 h). La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua para precipitar el producto. El producto crudo se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua fría. Se obtuvo un producto crudo, sólido amarillento con un rendimiento del 94% y p. f. 40 – 42 °C.

IR (película cm^{-1}) 2965, 1709, 1608, 1434, 1283; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.848 (3H), 3.880 (3H), 6.91 (2H), 7.99 (2H); EM (IE) m/z (M^+) 166.



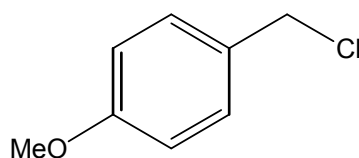
Síntesis del (4-metoxi fenil) metanol 7.

En un matraz bola de 2 bocas con tapón septum, con agitación magnética y baño de hielo, se disolvió el éster **(6)** (1.5×10^{-2} mol) en 30 ml de THF anhidro. Se adicionó LiAlH_4 en pequeñas porciones (aprox. 20 min.), una vez terminada la adición se sacó del baño de hielo y se dejó en agitación a T. A. hasta completar la reacción (3 h). La mezcla de reacción se vertió poco a poco sobre hielo-agua, este precipitado blanco se filtró al vacío y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo, a la fase acuosa se le realizaron extracciones con acetato de etilo (4 X 20 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 X 40 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por rotavapor obteniéndose un líquido ligeramente amarillento con un rendimiento del 95%. IR (película cm^{-1}). 3363, 2934, 1613, 1514, 1247; EM (IE) m/z (M^+) 138.



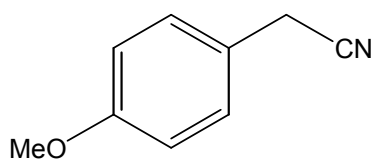
Síntesis del 1- (cloro metil)-4-metoxi benceno 8.

En un matraz bola, con agitación magnética y baño de hielo, se agregó el alcohol (**7**) (1.52×10^{-2} mol), por otra parte se mezcló CaCl_2 (0.027 mol) en 15 ml de HCl conc. Esta mezcla se adicionó al alcohol y permaneció 10 min. más en el baño de hielo, posteriormente se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 hrs. y 30 min. Una vez terminado el tiempo de reacción la mezcla se vertió sobre 50 ml. de hielo-agua. Se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 10 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución al 5% de NaHCO_3 (2 X 15 ml.). Por último la fase orgánica se lavó con una solución fría saturada de NaCl (2 X 40 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por rotavapor obteniéndose un líquido ligeramente amarillento con un rendimiento del 95% crudo. IR (película cm^{-1}). 2958, 1610, 1513, 1247; EM (IE) m/z (M^+) 156, ($\text{M}^+ + 2$) 158.



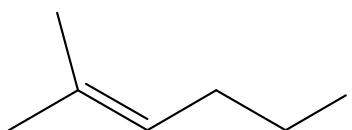
Síntesis del (4-metoxi-fenil) acetonitrilo 9.

En un matraz bola de dos bocas equipado con agitación magnética, refrigerante, termómetro y tapón septum se pesó el cloruro **(8)** (0.5g., 3.19×10^{-3} mol) el NaCN (0.47g., 9.58×10^{-3} mol) y 10 ml de DMSO. Se empezó el calentamiento hasta llegar a una temperatura de 140 °C por 30 min. Una vez concluido el tiempo de reacción se dejó enfriar el matraz y la mezcla de reacción se vertió sobre aprox. 50 ml de agua-hielo. Se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 10 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución fría saturada de NaCl (2 X 30 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por rotavapor, después se realizó la purificación del producto por medio de cromatografía en columna con soporte de gel de sílice utilizándose una mezcla hexano-acetato de etilo como eluyente obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento del 90 %. IR (película cm^{-1}). 2958, 2249, 1613, 1513, 1249; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.68 (2H), 3.80 (3H), 6.90 (2H), 7.23 (2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 159.31, 129.03, 121.74, 118.16, 114.48, 55.30, 22.77; EM (IE) m/z (M^+) 147.



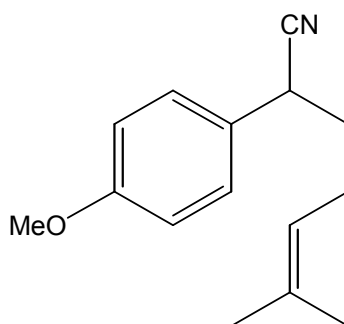
Síntesis del 5-yodo-2-metil-pent-2-eno 10.

En un matraz bola de dos bocas equipado con refrigerante embudo de adición, tapón septum y bajo atmósfera de nitrógeno se pesó 3.17 g (0.13 at.-g) de Magnesio en virutas, se agregó un cristal pequeño de yodo y 10 ml de éter etílico anhidro, posteriormente se colocó en baño de ultrasonido a una temperatura de 0° C, después se adicionó gota a gota una solución de CH₃I (19.4g., 0.13 mol) en éter etílico anhidro (5 ml), manteniendo el ultrasonido hasta que reaccionó todo el magnesio. Después se adicionó lentamente y con agitación constante una solución de ciclopropil metil cetona (**15**) (10g., 0.11 mol) en éter etílico anhidro (10 ml), la mezcla permaneció por una hr. mas en el ultrasonido. Una vez transcurrido este tiempo se procedió a hidrolizar la mezcla con 30 ml. de H₂SO₄ al 50 % v/v para así agitar posteriormente por un intervalo de 30 min. Se efectuaron extracciones con éter etílico (4 X 25 ml), la fase orgánica se lavó con una solución fría saturada de NaCl (2 X 80 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente por rotavapor obteniéndose un líquido de color negro. La purificación de este líquido se realizó por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla de hexano-acetato de etilo con un rendimiento del 85%. IR (película cm⁻¹). 2968, 2927, 1669; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.69 (3H), 1.61 (3H), 2.57 (2H), 5.09 (1H), 3.10 (2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 5.85, 17.89, 25.61, 32.45, 123.03, 134.27;); EM (IE) *m/z* (M⁺) 210; HRMS (IE): *m/z* calc. para C₆H₁₁I: 209.9905, observado 209.9908.



Síntesis del 2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-hept-5-enonitrilo 11.

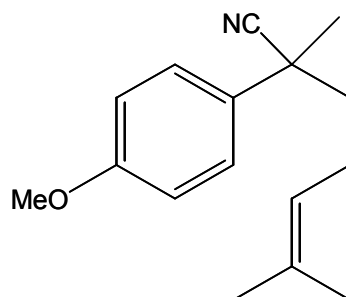
En un matraz de 2 bocas se colocó 10 ml de THF anhidro y pirrolidina recién destilada (0.37g., 5.24×10^{-3} mol) posteriormente se sumergió en un baño de hielo seco acetona a -78°C y se purgó el sistema con nitrógeno, después se agregó poco a poco el n-butil litio (0.348g., 5.44×10^{-3} mol) (toma una coloración amarilla). Después de 5 minutos se agregó gota a gota una solución del nitrilo (**9**) (0.7 g., 4.76×10^{-3} mol) en 6 ml de THF anhidro, a continuación se agregó poco a poco una solución del haluro de alquilo (**10**) (1.0 g., 4.76×10^{-3} mol) en 6 ml de THF, una vez terminada la adición se tomó una hora de reacción, una vez concluido el tiempo, se detuvo la reacción con la adición de 40 ml de una solución saturada de NH_4Cl . Se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 15 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución fría saturada de NaCl (2 X 30 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por rotavapor, después se realizó la purificación del producto por medio de cromatografía en columna con soporte de gel de sílice utilizándose una mezcla hexano-acetato de etilo (95:5) como eluyente obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento del 77 %. IR (película cm^{-1}). 2932, 2240, 1672, 1613, 1585, 1514; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.23 (J=8.4 Hz, 2H), 6.90 (J=8.4 Hz, 2H), 5.06 (J=7.2 Hz, 1H), 3.80 (3H), 3.72 (J=6.3 Hz, 1H), 2.19 (2H), 2.05-1.78 (2H), 1.70 (J=0.9 Hz, 3H), 1.60 (J=0.60 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 159.21, 133.90, 128.35, 127.88, 121.89, 121.17, 114.32, 55.27, 35.90, 35.72, 25.69, 25.33, 17.78; EM (IE) m/z (M^+) 229; HRMS (IE): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$: 229.1467, observado 229.1460.



Síntesis del 2-(4-metoxi-fenil)-2,6-dimetil-hept-5-enonitrilo **12**.

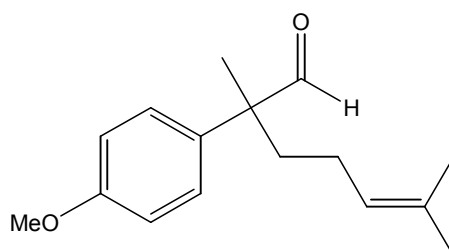
En un matraz de 2 bocas se colocó 10 ml de THF anhidro y pirrolidina recién destilada (0.27g., 3.84×10^{-3} mol) posteriormente se colocó en un baño de hielo seco acetona a -78°C y se purgó el sistema con nitrógeno, enseguida se agregó poco a poco el n-butil litio (0.25g., 3.84×10^{-3} mol) la solución tomó una coloración amarilla. Después de 5 minutos se agregó poco a poco una solución del nitrilo monoalquilado (**11**) (0.8 g., 3.49×10^{-3} mol) en 6 ml de THF anhidro, en seguida se agregó poco a poco una solución de CH_3I (0.545 g., 3.84×10^{-3} mol) en 6 ml de THF, una vez terminada la adición se tomó una hora de reacción, una vez concluido el tiempo, se detuvo la reacción con la adición de 40 ml de una solución saturada de NH_4Cl . Se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 15 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución fría saturada de NaCl (2 X 30 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por rotavapor con, después se realizó la purificación del producto por medio de cromatografía en columna con soporte de gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo (80:20) como eluyente obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento del 80.9 %. IR (película cm^{-1}). 2926, 2855, 2235, 1674, 1610, 1582, 1513; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (J=9 Hz, 2H), 6.90 (J=9 Hz, 2H), 5.03 (J=6.9 Hz, 1H), 3.81 (3H), 2.13-1.80 (4H), 1.68 (3H), 1.64 (3H), 1.52 (3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 158.92, 132.90, 132.18, 126.56, 123.62, 122.37, 114.11, 55.30, 42.11, 41.65, 27.94, 27.58, 24.24, 17.59; EM (IE) m/z (M^+) 243; HRMS (IE): m/z calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$: 243.1623, observado 243.1616.



Síntesis del 2-(4-metoxi-fenil)-2,6-dimetil-hept-5-enal 13.

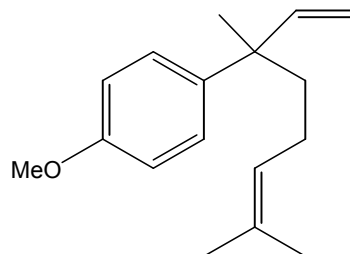
En un matraz bola bajo atmósfera de Nitrógeno se disolvió el nitrilo (**12**) (0.2g., 8.2×10^{-4} mol) en 4 ml de tolueno anhidro después se enfrió a 0°C para posteriormente ser adicionado gota a gota (0.58 g., 4.1×10^{-3} mol) de DIBAL continuando con la agitación por 4 hrs. a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo agua y se adicionó lentamente 4 ml de etanol y 10ml. de agua fría, posteriormente se agregó 50 ml de una solución de H_2SO_4 al 10% v/v. Se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 10 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución fría saturada de NaCl (20 ml), la fase orgánica se lavó con una solución al 5% de NaHCO_3 (2 X 10 ml.). Por último la fase orgánica se lavó con una solución fría saturada de NaCl (2 X 25 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por vacío y sin calor, obteniendo un aceite incoloro como producto crudo (99%) el cual inmediatamente se trabajó para la siguiente reacción.



Síntesis del 1-(1,5-dimetil-1-vinil-hex-4-enil)-4-metoxi benceno **14**.

En un matraz de 2 bocas equipado con tapón septum se suspendió el bromuro de metil trifenil fosfonio (1.54g., 4.30×10^{-3} mol) con 8 ml de THF anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se enfrió en un baño de hielo-agua con sal, para después adicionar n-BuLi (0.26g., 4.06×10^{-3} mol) continuando con la agitación durante 1 hr. Posteriormente se adicionó el aldehído crudo (**13**) (0.2g., 8.13×10^{-3} mol) en 3 ml de THF anhidro, terminada la adición se continuó la agitación a 0°C por 2.5 hrs. Una vez terminado el tiempo de reacción la mezcla se vertió sobre 30 ml de una solución saturada de NH_4Cl . Se realizaron extracciones con acetato de etilo (4 X 10 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución fría saturada de NaCl (2 X 20 ml). Posteriormente se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por vacío y sin calor. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando como soporte gel de sílice y hexano-acetato de etilo (95:5) como eluyente, obteniéndose un aceite incoloro con un rendimiento del 50%. IR (película cm^{-1}): 3056, 2965, 2926, 2834, 1633, 1609, 1580, 1511, 1467, 1438, 1373, 1294, 1182, 1037; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 7.23 (J=9 Hz, 2H), 6.84 (J=9 Hz, 2H), 6.00 ($J_{\text{trans}}=17.6$ Hz, $J_{\text{cis}}=10.8$ Hz, 1H), 5.07 ($J_{\text{cis}}=10.4$ Hz, J=1.2 Hz, 1H), 5.02 ($J_{\text{trans}}=17.2$, J=1.2 Hz, 1H), 5.24-5.05 (1H), 3.79 (3H), 2.9-2.65 (4H), 1.63 (3H), 1.45 (3H), 1.35 (3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ ppm 157.50, 139.50, 127.58, 113.33, 147.19, 131.30, 124.70, 111.40, 55.19, 43.63, 41.15, 25.67, 24.98, 23.27, 17.56; EM (IE) m/z (M^+) 244; HRMS (EI): m/z calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$: 244.1827, observado 244.1826.



BIBLIOGRAFÍA

1. Shen, Y.-C; Tsai, P. I.; Fenical, W.; Hay, M. E. *Phytochemistry* **1993**, 32, 71-75.
2. Takahashi, M.; Shioura, Y.; Murakami, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1235-1242.
3. Fadel A.; Vandromme L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1153-1162.
4. W. Biernacki, A. Gdula. *Synthesis*, **1979**, 37.
5. M. Julia, S. Julia, R Guégan. *C. R. Acad. Sci.* **1979**, 248, 820.
M. Julia, S. Julia, R Guégan. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1072.
6. Ejemplos de síntesis de p-metil-bencen-acetonitrilo:
Synthesis **1987**, 7, 631-633.
Green Chemistry **1999**, 1(2), 95-97.
7. Ejemplos de C-alquilaciones con LDA:
R. H. Burnell, N. Dumont, N. Théberge, S. Desfossés. *Synth. Comm.* **1992**, 22 (17), 2571-2578.
8. J. A. Lujan Montelongo. Tesis de licenciatura: Una Nueva Síntesis de (+/-)-Xanthorrhizol. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2004.
9. A. A. Newman. *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*. Academic Press. 1972.
10. M. J. Bassindale, P. Hamley, J. P. A. Harrity. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 9055-9057.
11. S. Ohira, A. Kuboki, T. Hasegawa, T. Kikuchi, T. Kutsukake M. Nomura. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 4641-4644.
12. C. A. Luchaco-Cullins, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda. *Angew. Chem. Int.* **2001**, 40, 1456-1460.
13. Y. Kita, A. Furukawa, J. Futamura, K. Ueda, Y. Sawama, H. Hamamoto, H. Fujioka. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8779-8786.
14. Avila-Zarraga J. G. Martinez R. *Synth. Communications*, **2001**, 31 (14) 2177-2183.