

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS TOTAL FORMAL NO ESTEREOCONTROLADA
DE (\pm) IVANGULINA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
QUIMICAS (QUIMICA ORGANICA) PRESENTA EL Q.F.B.

ARTURO PEREZ MEDRANO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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 ORIGINALMENTE

PRESIDENTE: DRA. LIDIA RODRIGUEZ HAHN.

1er. VOCAL: DR. EUGENE BRATOEFF.

SECRETARIO: DRA. ROCIO POZAS H.

SUPLENTE: DRA. MARTA ALBORES.

SUPLENTE: M.C. JOSE MANUEL MENDEZ S.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

Departamento de Química Orgánica
División de Estudios de posgrado
Facultad de Química, UNAM.

SUSTENTANTE:

Q.F.B. ARTURO PEREZ MEDRANO.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.

INDICE

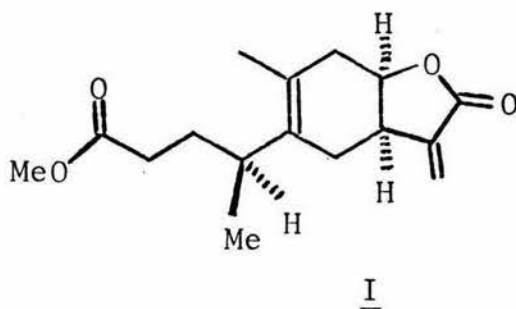
	página
INTRODUCCION	1
PARTE TEORICA	
a) Antecedentes	3
b) Planeación de la síntesis	5
DISCUSION Y RESULTADOS	
a) Ruta del éter metílico-acetal	12
b) Ruta del éter de silicio-acetal	31
c) Ruta del éter metílico-THP	41
PARTE EXPERIMENTAL	59
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFIA	81

INTRODUCCION

Debido a la gran diversidad estructural que en tipo de esqueleto y estereoquímica presentan las lactonas sesquiterpénicas, este constituye un excelente campo de trabajo para los químicos dedicados a la síntesis orgánica. Indudablemente las interesantes propiedades farmacológicas que presentan algunas de estas lactonas, entre las que destaca su actividad citotóxica, ha contribuido a incrementar este interés.

Tradicionalmente la síntesis de un producto natural con varios centros quirales se realiza con control estereoquímico relativo, lo que permite, en el mejor de los casos, sintetizar el racemato de la estructura problema libre de los otros posibles racematos diastereoisoméricos (síntesis estereoselectiva ó estereocontrolada). Sin embargo, en algunos casos se hace necesaria la síntesis no del racemato sino del enantiómero correcto, ya sea con el propósito de su evaluación biológica o a fin de establecer la configuración absoluta del ó de los centros quirales de ese producto natural.

Actualmente en nuestro laboratorio se realizan estudios tendientes a establecer la configuración absoluta de la ivangulina 1¹ por síntesis, partiendo de materias primas ópticamente activas.



Sin embargo, la ruta sintética planeada no nos permite predecir con anticipación sí resultará exclusivamente en uno de los

enantiómeros de la ivangulina ó si se obtendrá una mezcla de diastereoisómeros ópticamente activos. Por lo tanto, anticipandonos a ésta última posibilidad se planeó otra síntesis no estereocontrolada de la ivangulina, con objeto de disponer de la mezcla de diastereoisómeros racémicos de ella ó de algún intermediario por el que se tenga, que pasar en la síntesis, a partir de materias primas ópticamente activas.

El objeto de la presente tesis, que servira de apoyo a la síntesis con materias primas ópticamente activas, consistió entonces en llevar a cabo esa síntesis no estereocontrolada de la ivangulina.

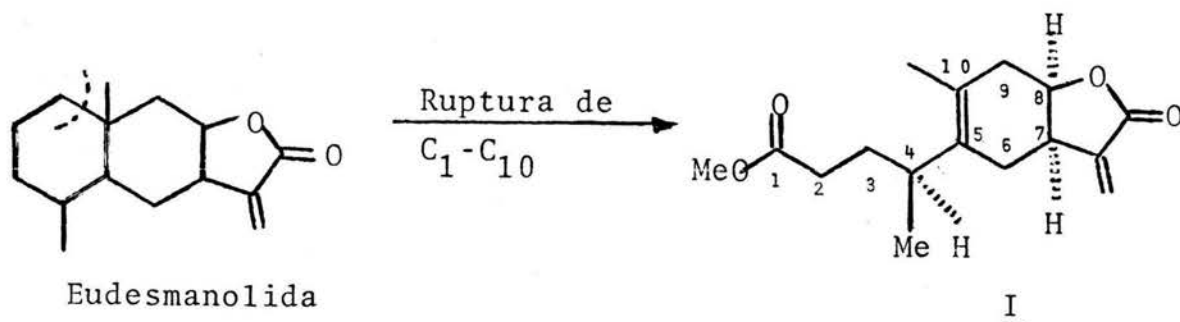
Es importante mencionar que ya existe una síntesis con estereocontrol relativo de la (\pm) ivangulina², por lo que la única justificación para intentar ahora una síntesis no estereocontrolada es exclusivamente con objeto de ayudar a establecer la configuración absoluta de este producto natural.

PARTE TEORICA

a) Antecedentes

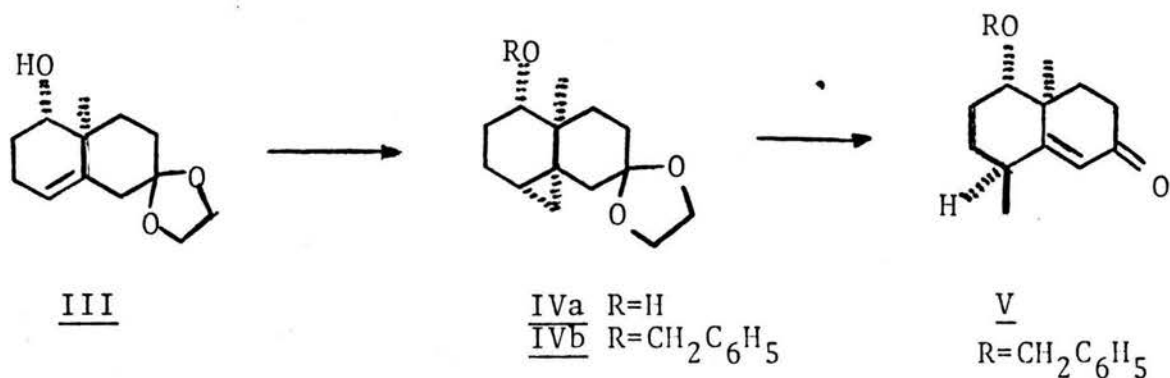
La ivangulina es una lactona sesquiterpénica que se aisló por primera vez en 1967 por Herz y colaboradores de *Iva angustifolia* Nutt. (sección Linearbractea), una especie que se encontró en Oklahoma y Texas¹.

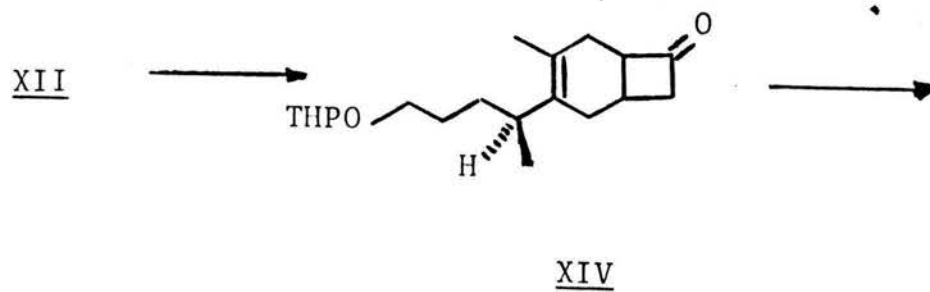
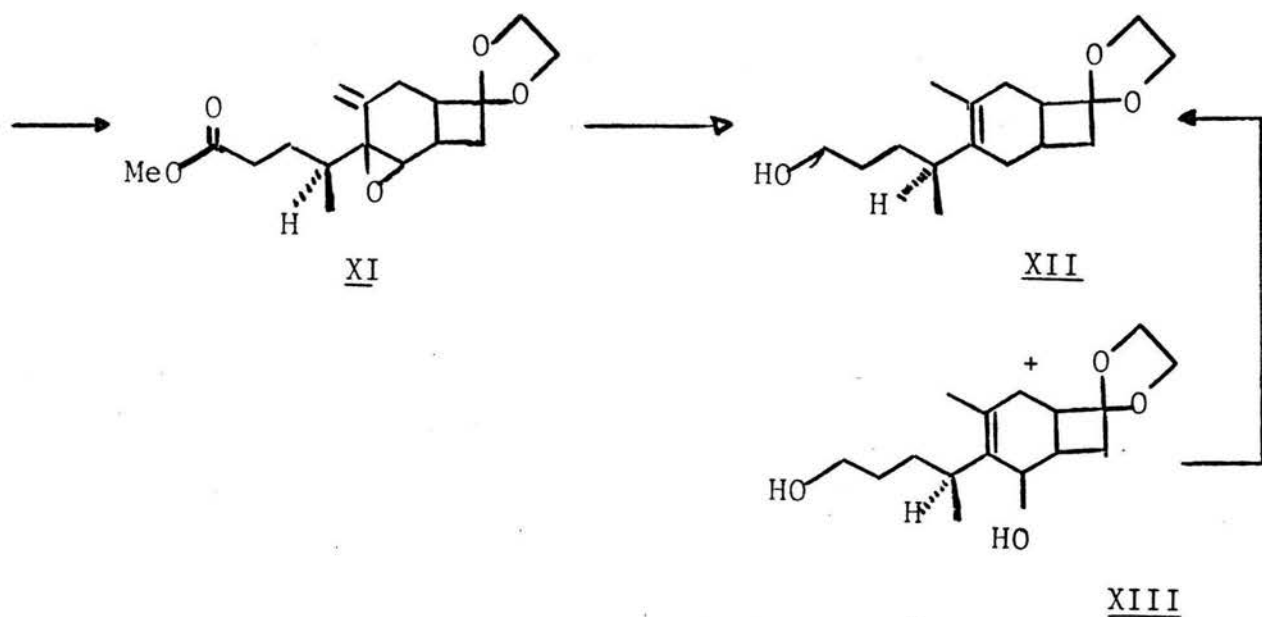
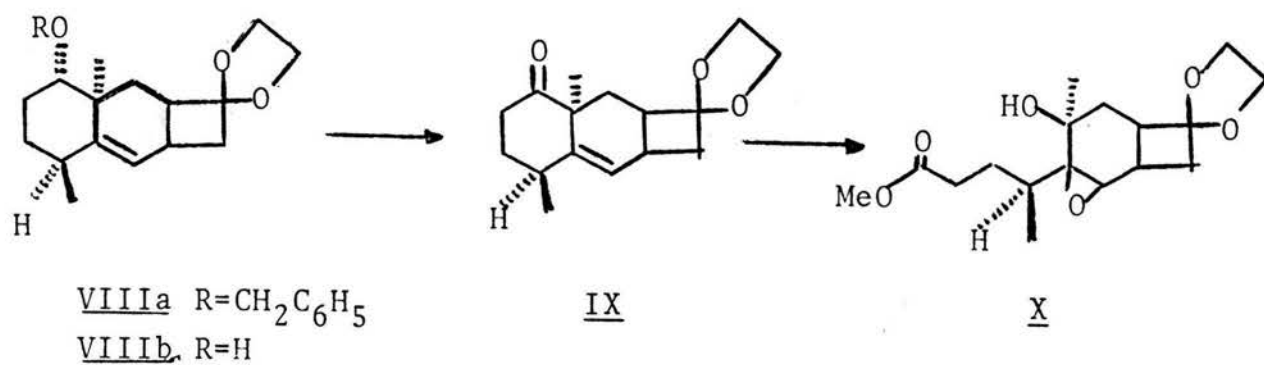
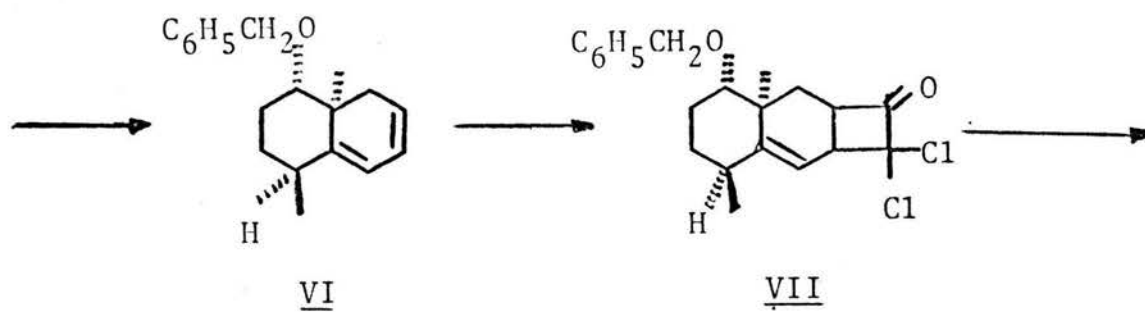
En base a estudios de espectroscopía de ir, rmp y datos de degradación química, la estructura asignada por estos autores a la ivangulina fué I, esto es una 1-10 secoeudesmanólida con fusión cis.

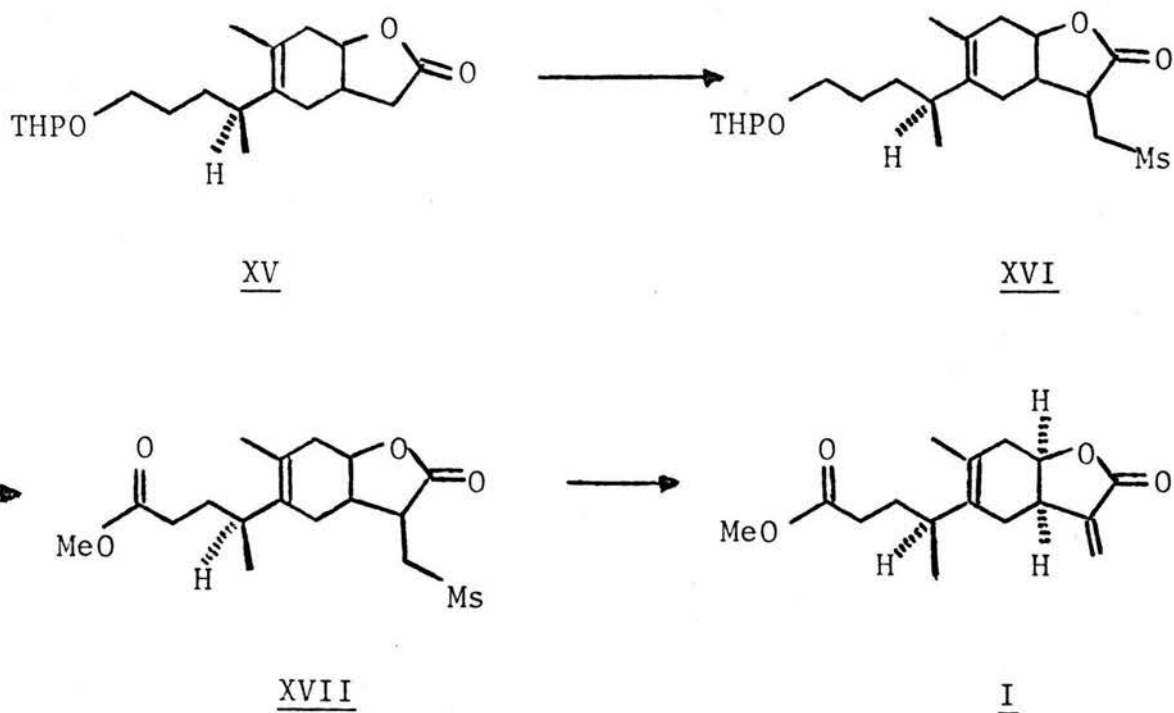


Posteriormente Grieco y colaboradores publicaron en 1977 la que hasta la fecha representa la única síntesis de la ivangulina² y que gracias al estereocontrol ejercido permitió establecer la estereoquímica relativa entre el centro asimétrico de la cadena y los de la fusión de anillos como se muestra en el esquema I.

ESQUEMA I



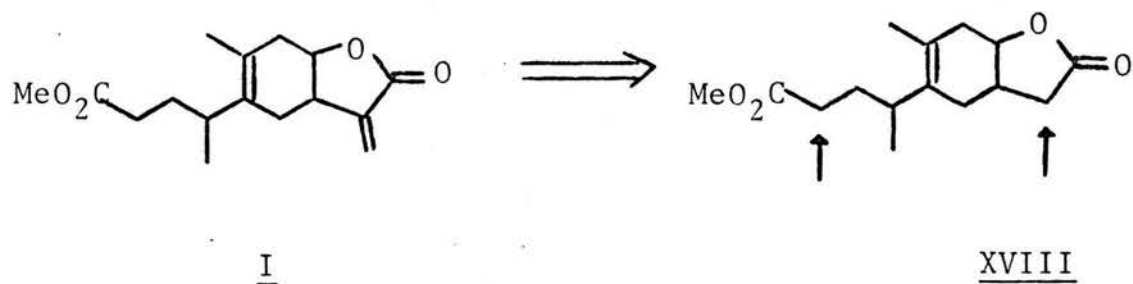




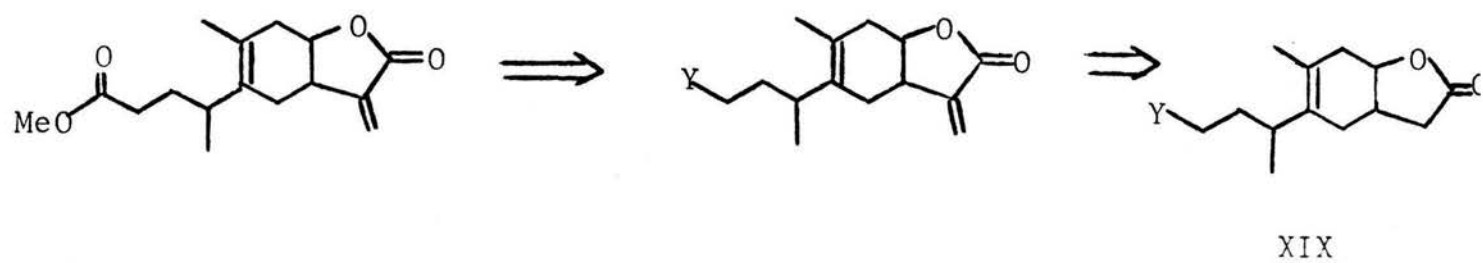
b) Planeación de la síntesis .

Como se mencionó en la introducción, el propósito de esta tesis era diseñar y ejecutar una síntesis no estereocontrolada de la ivangulina , a fin de obtener una mezcla diastereoisomérica de ella ó de algún intermediario apropiado para los propósitos de comparación espectroscópica. Por lo tanto guiados por este objetivo y ya que la síntesis debería ser lo más corta posible, se hizo el siguiente análisis retrosintético.

Debido a la alta reactividad del sistema α -metileno lactona, la estrategia a seguir en la síntesis de cualquier sustancia que contenga esta característica consiste en la introducción de esta funcionalidad en los pasos finales de la secuencia sintética³. Así para el caso de la ivangulina se necesitaría la butirolactona bicíclica XVIII:



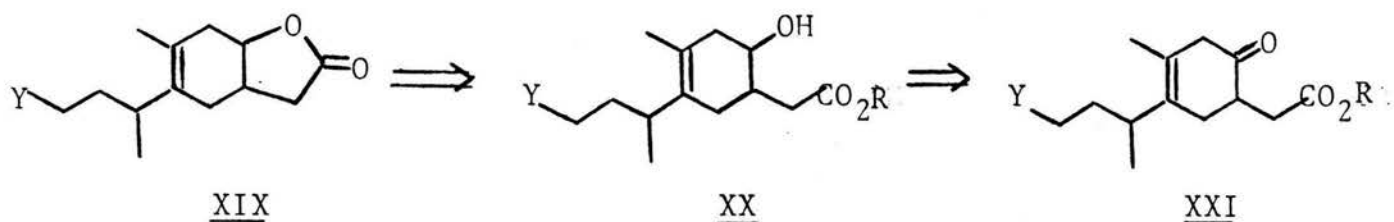
Sin embargo, como la reacción de metilénación final hecha sobre un intermediario como XVIII sería difícilmente quimio selectiva en favor del CH_2 de la lactona, se hace necesario distinguir anticipadamente entre los grupos que potencialmente darían esa reacción. Hecha esta consideración nuestra verdadera meta inicial resultó un compuesto como XIX:



Donde el grupo Y debería reunir las características de no interferir en la reacción de metilénación y además poder ser transformado en el grupo CO_2Me presente en la ivangulina, en un número de pasos razonablemente corto. .

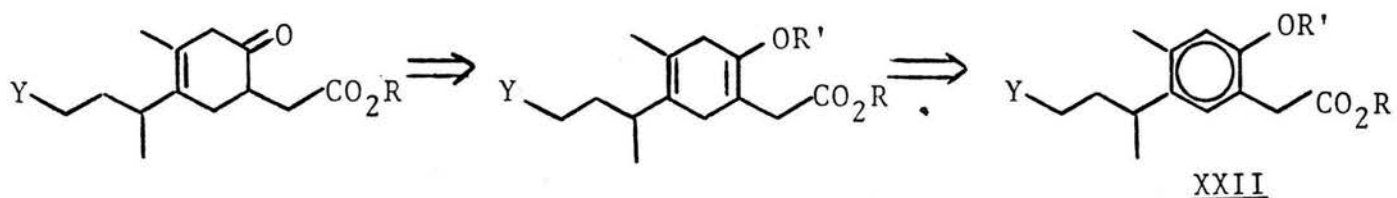
Para la síntesis de XX se pensó que la construcción del anillo de la lactona cis se podría conseguir a partir del cetoés

ter correspondiente, aprovechando para ello la conocida alta estereoselectividad de la reducción del grupo C=O cetónico de compuestos como XXI: "

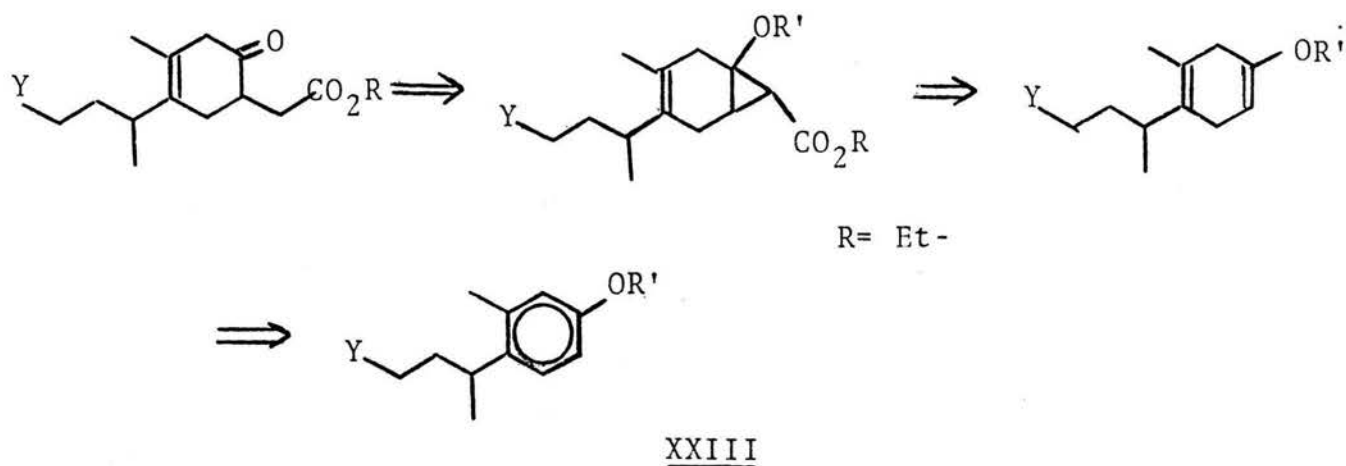


Es importante hacer notar que si bién nuestras pretensiones en esta investigación eran las de obtener una mezcla diastereoisomérica, solo aquellos diastereoisómeros que contengan la fusión cis eran importantes para nosotros. Por lo tanto el que la reducción del C=O cetónico de XXI ocurriera estereoselectivamente para dar el cis hidroxí éster XX precursor inmediato de la lactona requerida, representaba una de las reacciones críticas por probar.

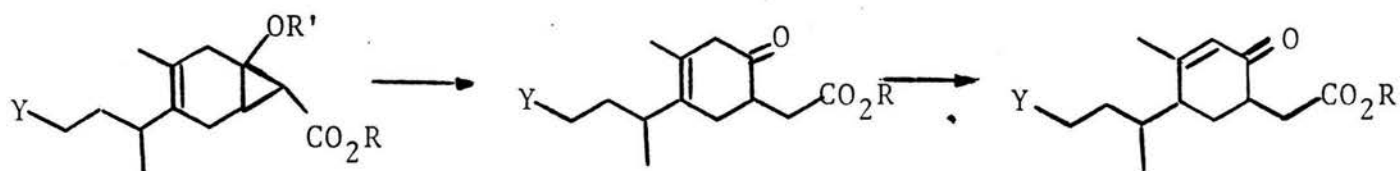
Continuando con el análisis retrosintético el γ -ceto éster XXI se podría preparar de un compuesto aromático tetrasubstituído, mediante una reducción de Birch⁵ e hidrólisis ácida suave (para evitar la conjugación del doble enlace al grupo C=O) del éter de enol intermediario:



Alternativamente, aprovechando que la adición catalizada por cobre del diazoacetato de etilo a la doble ligadura de éteres de enol produce alcoxi ciclopropanocarboxilatos de etilo,⁶ cuyo tratamiento ácido produce γ -ceto ésteres, se podría usar esta reacción para preparar XXI:



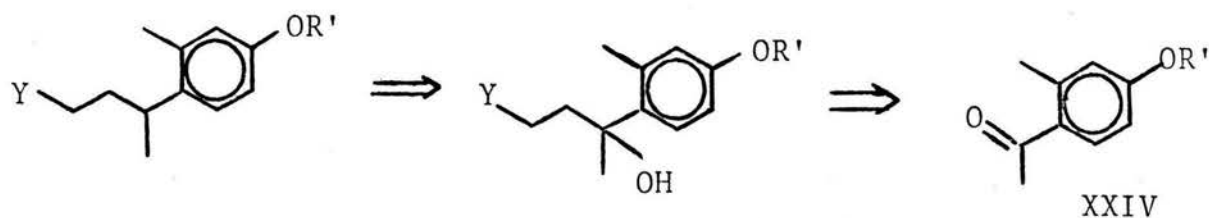
Una posible ventaja de esta alternativa es que la materia prima aromática XXIII es solo trisubstituida, mientras que la que se necesitaría para poder usar la primera posibilidad sería tetrasubstituida lo que debe de simplificar la preparación de XXIII con respecto a la de XXII. Por el contrario, las desventajas de esta alternativa son lo difícil de predecir la quimioselectividad de la adición del diazoacetato de etilo y que el tratamiento ácido del intermediario ciclopropánico para dar XXI podría inducir finalmente la conjugación de la doble ligadura al grupo C=O;



Sin embargo, ya que se conocen varios procedimientos para desconjugar la doble ligadura de cetonas α,β -no satu-

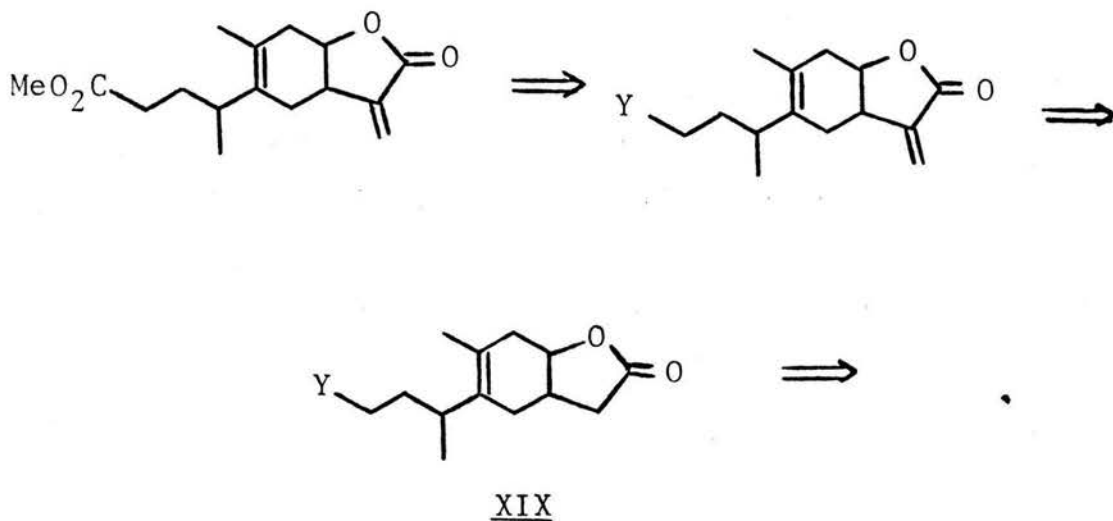
radas⁷ y a que potencialmente se podría preparar el compuesto aromático tetrasustituído XXII a partir del trisustituído XXIII, decidimos probar la segunda alternativa pasando por XXII ya que de esta forma se podrían intentar ambas secuencias.

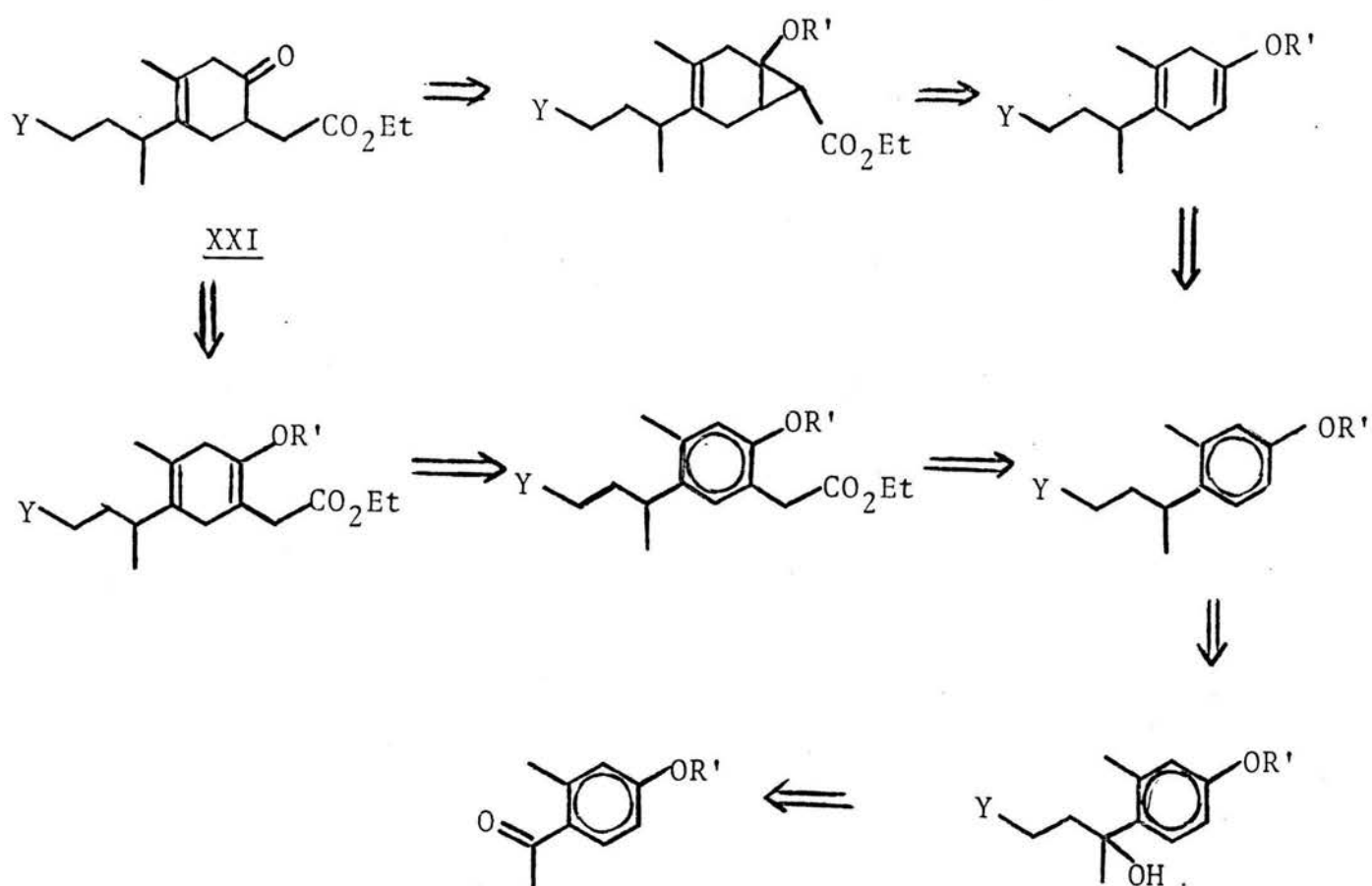
Para completar el análisis retrosintético el compuesto aromático XXIII se podría preparar usando transformaciones convencionales para elaborar la cadena a partir de una materia prima como el compuesto conocido XXIV:



Con las consideraciones anteriores el esquema retrosintético que incluye las dos alternativas mencionadas quedó como se muestra a continuación (esquema 2):

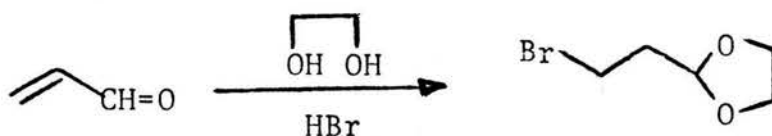
Esquema 2





En el esquema retrosintético anterior se debe hacer notar que el intermediario XIX se hace igual a uno de los intermediarios de la síntesis de Grieco² para el caso en que $Y = \text{CH}_2\text{OTHP}$ (compárense los esquemas 1 y 2). Por lo tanto, nuestra tendencia lógica consistió en llegar a este intermediario de la síntesis de Grieco, puesto que con su preparación se sintetizaría formalmente la ivangulina, además de la ventaja práctica que representa la reducción del número experimental de pasos. Por otro lado y lo que es más importante para los propósitos de esta investigación, ese mismo intermediario XIX se intentara preparar en nuestra ruta a la ivangulina partiendo de material ópticamente activo. Así pues, desde cualquier punto de vista la preparación de XIX ($Y = \text{CH}_2\text{OTHP}$) resultaba conveniente.

Aunque por la discusión anterior, en el esquema retrosintético 2 el grupo Y debería ser CH_2OTHP , dada su reconocida sensibilidad, el llevarlo durante toda la secuencia sintética no pareció razonable, decidiéndose formarlo en las últimas etapas a partir de un precursor adecuado que se introduciría al principio. A pesar de que no necesariamente era la mejor elección, la selección final del grupo Y se hizo en base a los reactivos disponibles en el laboratorio, escogiéndose al etilen acetal del 3-bromo propionaldehído XXV como la materia prima que introduciría la unidad de tres carbonos lineales para construir la cadena de XIX. Por lo tanto el grupo Y sería un etilen acetal, menos sensible que el grupo THP y relativamente fácil de convertirlo en él. Además, la preparación de XXV a partir de acroleína se encuentra reportada en un paso lo que hace atractivo su empleo⁸ :



XXV

En este punto nos pareció que la selección del grupo protector del fenol era solo de interés secundario por lo que sin pensarlo mucho se escogió al comunmente empleado éter metílico para este fin, debido a su estabilidad y relativa facilidad de preparación.

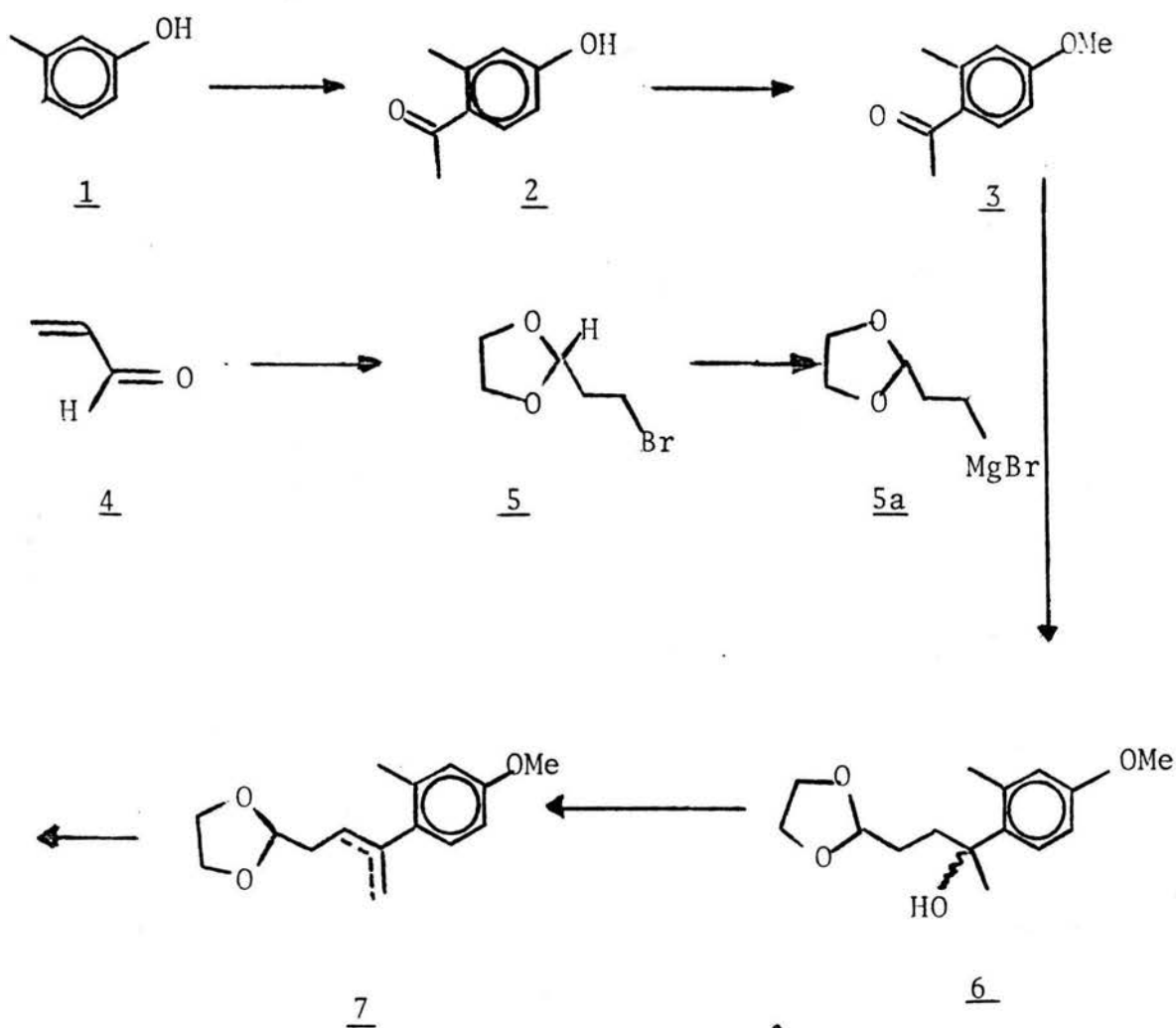
Hechos estos últimos ajustes, en las páginas siguientes se discuten los resultados obtenidos durante la ejecución experimental del esquema retrosintético.

DISCUSION Y RESULTADOS*

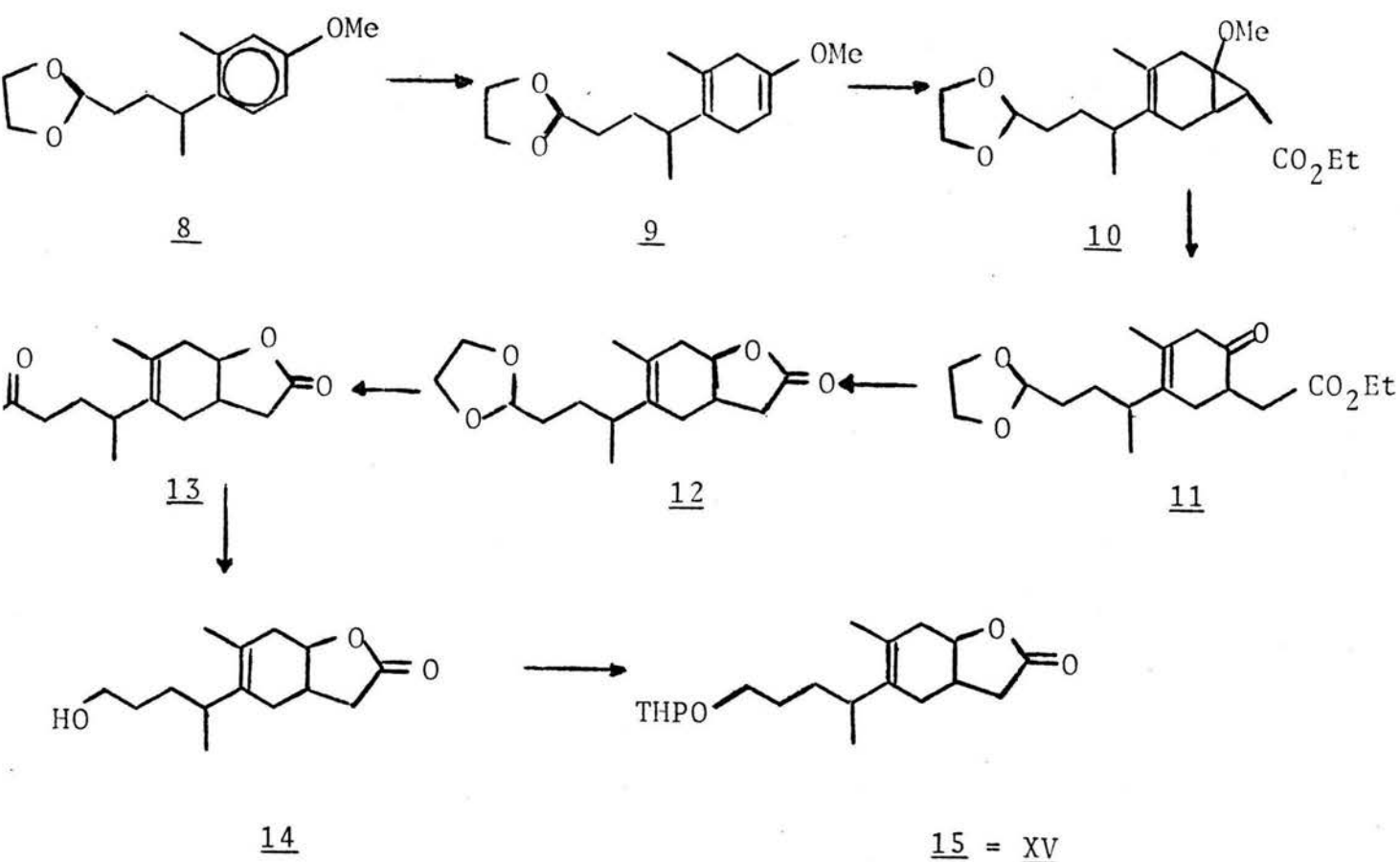
a) Ruta del éter metílico-acetal

La primera secuencia de reacciones que se intentó para la síntesis del intermediario XV se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



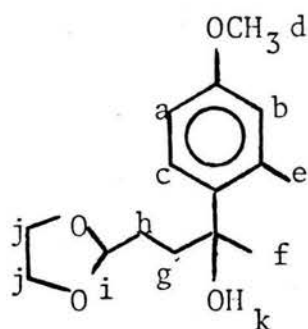
*Las unidades en el ir se dan en cm^{-1} , en rmp los desplazamientos químicos se dan en ppm (parámetro δ).



La hidroxiacetofenona 2 que se requiere como materia prima se preparó por una transposición de Fries del acetato de m-cresilo de acuerdo al método publicado por Rosenmund⁹. La etericación de Williamson del fenol 2 con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio en acetona dió en 84% de rendimiento el compuesto 3 como un líquido incoloro de punto de ebullición 101°C/1.0 mm, cuyos datos espectroscópicos son los siguientes; en el ir muestra como bandas características la de 1680 (ancha e intensa) debido al grupo carbonilo C=O, en 1610 y 1570 (finas y de regular intensidad) debidas a vibraciones C=C del anillo aromático. Su espectro de rmp muestra un sistema ABX en un anillo aromático con un doblete (J=9 Hz) en 7.62 para el hidrógeno X orto a la metil cetona y una señal compleja en 6.65 para los hidrógenos AB orto al grupo metoxilo. En 3.75, 2.48 y 2.42 se observan tres señales simples asignadas al metoxilo, el metilo aromático y la metil cetona respectivamente.

Por otro lado, el bromo acetal 5 se obtuvo en 61% de rendimiento como un aceite incoloro p.eb. 59°C/8 mm, siguiendo la técnica original a partir de la acroleína 4⁸. Sus datos espectroscópicos de ir presentaron como únicas bandas principales las de 1135 y 1020 asignadas a la vibración C-O del dioxolano. Su espectro de rmp mostró en 4.97 una señal triple (J=4.5 Hz) para el hidrógeno base del acetal, entre 4.0 y 3.79 aparece un grupo de señales que conforman un sistema A₂B₂ para los cuatro hidrógenos del dioxolano, en 3.45 hay una señal triple (J=6 Hz) que integró para dos hidrógenos asignada al metileno vecino al átomo de bromo y en 2.2 se observó un triplete dobleteado (J=4.5 Hz y 6 Hz) que integró para dos hidrógenos, asignada al otro metileno.

La adición del reactivo de Grignard del bromoacetal 5 a la acetofenona 3 produjo en 77% de rendimiento el alcohol bencílico 6 como un aceite amarillo que en el ir presentó una banda ancha en 3470 típica de O-H, en 1605 y 1575 para vibraciones C=C del anillo aromático y en 1245 y 1140 bandas anchas para la vibración C-O del acetal. Su espectro de rmp estuvo de acuerdo con la estructura asignada 6, en 7.53 se observó un doblete (J=9 Hz) que integró para un hidrógeno, asignado al hidrógeno c,

6

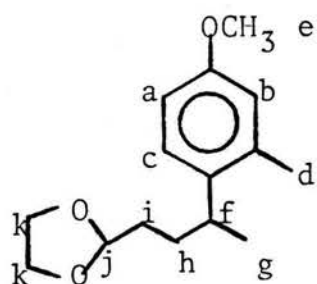
en 6.67 hay un múltiplete para dos hidrógenos atribuido a los hidrógenos aromáticos a y b; en 4.8 se observó un triplete (J=4.5 Hz) que integró para un hidrógeno, asignado al hidrógeno base del acetal; entre 3.92 y 3.75 aparece un múltiplete que integró para cuatro hidrógenos y que corresponde a un sistema A₂B₂ característica de los cuatro hidrógenos del acetal; en 3.73, 2.45 y 1.56 se observaron tres

singuletes que integraron para tres hidrógenos cada uno, asignados al metoxilo d, al metilo aromático e y al CH₃ cuaternario f; en 2.0 se observó un triplete (J=6 Hz) que integró para dos

hidrógenos que se asignó al metileno h.

La deshidratación del alcohol bencílico terciario 6 con ácido p-toluensulfónico en C_6H_6 a reflujo en presencia de etilenglicol para reacetalar el aldehído que se produjo por hidrólisis en las condiciones anteriores, dió una mezcla de olefinas que si bién no se purificó, se pudo caracterizar cualitativamente por la aparición de señales en su espectro de rmp en la región de 4.70-5.40 típicas de hidrógenos vinílicos y la presencia de un singulete ancho en 1.90 debido a un grupo CH_3 sobre doble ligadura,

La hidrogenación catalítica (Pd/C) de la mezcla cruda de olefinas anterior produjo entonces en 77% de rendimiento global el acetal 8 como un líquido incoloro p.eb. $154^{\circ}C/2$ mm. Los datos espectroscópicos del compuesto 8 son los siguientes; en ir se observó en la región de 1050-1300 un grupo de cinco bandas asignadas a la vibración C-O del acetal y del éter. En el espectro de rmp mostró en 7.1 un doblete de dobletes ($J=2$ Hz y 7.5 Hz) que integró para un hidrógeno, asignado al hidrógeno aromático c,



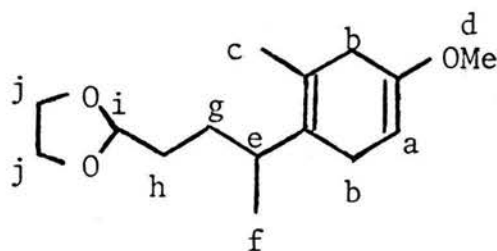
8

en 6.73 un grupo de señales para dos hidrógenos que se asignó a los hidrógenos aromáticos a y b, en 4.8 se observó un triplete ($J=4.5$ Hz) que integró para un hidrógeno, se asignó al hidrógeno j base del acetal, entre 3.95 y 3.78 se conservó el multiplete del sistema A_2B_2 típico del acetal; en 3.75 y 2.25 dos singuletes que integraron para tres hidrógenos cada uno asignados a los hidrógenos del metoxilo e

y el CH_3 aromático d respectivamente, en 2.9 se apreció un sextuplete ($J=6$ Hz) que integro para un hidrógeno y se asignó al hidrógeno bencílico f, entre 1.75 y 1.45 se observó un múltiplete para cuatro hidrógenos que se atribuyó a los metilenos i y h y

finalmente en 1.20 mostró un doblete ($J=6$ Hz) que integró para tres hidrógenos asignado al metilo g.

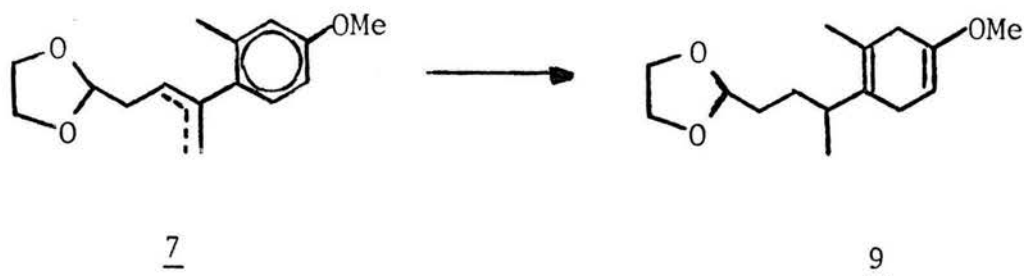
La reducción de Birch⁵ del compuesto 8 con Li en NH_3 líquido-THF y terbutanol como fuente protónica, generó el éter de enol 9 como un líquido incoloro en 72% de rendimiento que en el ir presentó en 1710 y 1675 las bandas de mediana intensidad debidas a las vibraciones C=C del éter de enol y la doble ligadura respectivamente. En el espectro de rmp de 9 ya no se observan las señales típicas de hidrógenos aromáticos que mostraban sus precursores pero si las correspondientes al grupo acetal por el triplete ($J=4.5$ Hz) en 4.83 del CH base del acetal y el sistema A_2B_2 en 3.90 para el grupo etilendioxi. Además,



9

se observa un singulete ancho en 4.62 para el hidrógeno vinílico a, en 3.52 y 1.65 singuletes para los grupos OCH_3 y CH_3 vinílicos respectivamente, un sextuplete ($J=6$ Hz) en 2.75 para el CH alílico e, sobrepuesto parcialmente a la señal anterior se observó un singulete ancho en 2.65 para los dos CH_2 doblemente alílicos b, en 1.50 una señal compleja para los dos CH_2 g y h de la cadena y un doblete ($J=6$ Hz) en 0.96 para el CH_3 secundario f.

Aunque el suministro del compuesto 9 se hizo regularmente de la forma antes descrita, es importante mencionar que cuando la mezcla cruda de olefinas 7 se somete a las condiciones de reducción de Birch antes mencionadas, simultaneamente ocurre la saturación de las dobles ligaduras estirénicas y la reducción de Birch normal obteniéndose el compuesto 9 en 84% de rendimiento a partir del alcohol 6 :



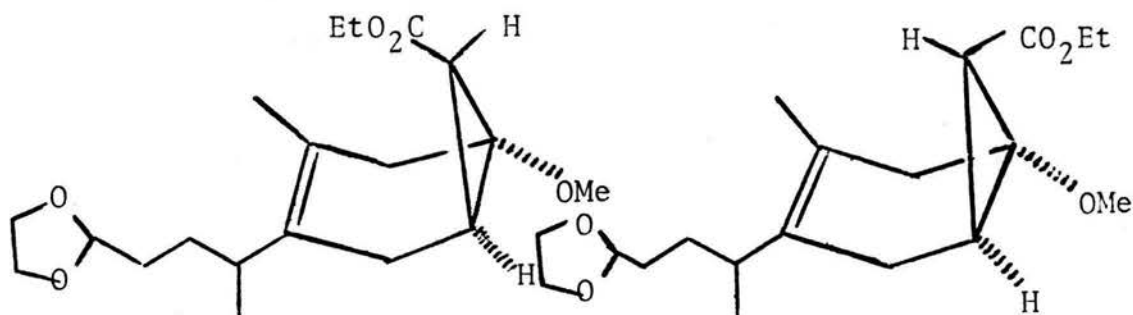
Esta transformación es importante pues reduce en un paso la secuencia sintética a 9.

La ciclopropanación⁶ del éter de enol 9 con el carbeno generado de la descomposición catalizada por bronce-cobre del diazoacetato de etilo¹⁰, dió en 64% de rendimiento el ciclopropano 10 como una mezcla 1.7:1 de diastereoisómeros separables por cromatografía en columna rápida con gel de sílice. El que los compuestos obtenidos son diastereoisómeros y no isómeros de constitución con el anillo de ciclopropano formado en ambas dobles ligaduras de 9, se pudo establecer por la similitud de sus espectros de ir y rmp, particularmente este último que no muestra señales para hidrógenos vinílicos. Los espectros de ir de ambos compuestos presentan la banda de C=O de éster en 1745 y las de uniones C-O entre 1275 y 1035. Los espectros de rmp* de estos diastereoisómeros permiten identificar en ellos la cadena que contiene el acetal por el triplete ($J=4.5$ Hz) en ≈ 4.80 asignado al CH base del acetal, el sistema A_2B_2 en ≈ 3.85 asignado al grupo OCH_2CH_2O y el doblete ($J=7$ Hz) en ≈ 0.90 para el CH_3 secundario. La presencia de la doble ligadura tetra-substituida se pudo inferir por el singulete ancho en ≈ 1.60 asignado al CH_3 vinílico. El grupo OCH_3 en ambos compuestos sufre un corrimiento a mayor campo desplazándose, ahora ≈ 3.25 . La presencia de un grupo éster etílico en estos compuestos se pudo establecer (además de su espectro de ir) por las señales en ≈ 4.15

* Debido a que existen pequeñas diferencias entre los desplazamientos químicos de las señales entre los espectros de rmp de estos isómeros, en lugar de dar los datos para cada uno de ellos, se da un solo valor promedio aproximado (\approx).

(cuarteto, $J=7$ Hz) y ≈ 1.20 (tripleto, $J=7$ Hz). Debido a la existencia de los CH_2 alílicos en estos compuestos (señales anchas en ≈ 2.25 y 2.58) los CH vecinos al éster y alílicos no se pueden identificar plenamente, coincidiendo probablemente con las señales anteriores .

Por los datos mencionados parece claro que, como se había previsto, la adición del carbeno del diazoacetato de etilo ocurrió quimioselectivamente en la doble ligadura más reactiva, esto es la del éter de enol. Como es usual en este tipo de adiciones , los diastereoisómeros obtenidos difieren en la estereoquímica del grupo CO_2Et que puede estar exo ó endo al anillo ciclohexénico⁶ :



isómero endo

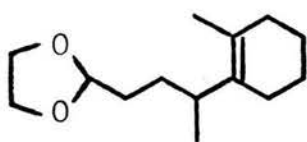
isómero exo

10

Aunque en adiciones similares practicadas sobre estos sustratos se ha informado que predomina el isómero exo (aparentemente por razones estéricas), en nuestro caso estas observaciones no necesariamente son extrapolables ya que la presencia de la otra doble ligadura podría favorecer al isómero endo debido a

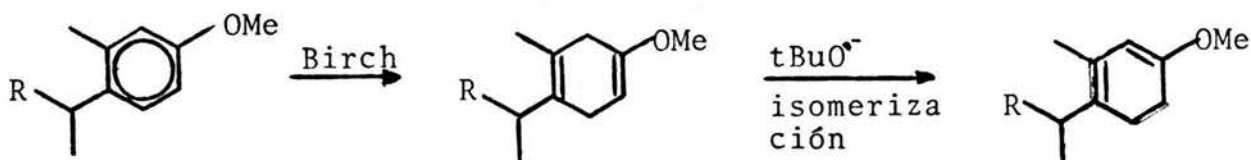
interacciones de orbitales secundarios. De cualquier forma como en el plan sintético ambos isómeros serían convertidos al mismo intermediario, no se hizo ningún intento por establecer rigurosamente sus estereoquímicas. Lo que es más, con fines preparativos, la mezcla de diastereoisómeros se sometió a las reacciones siguientes sin separación previa de sus constituyentes.

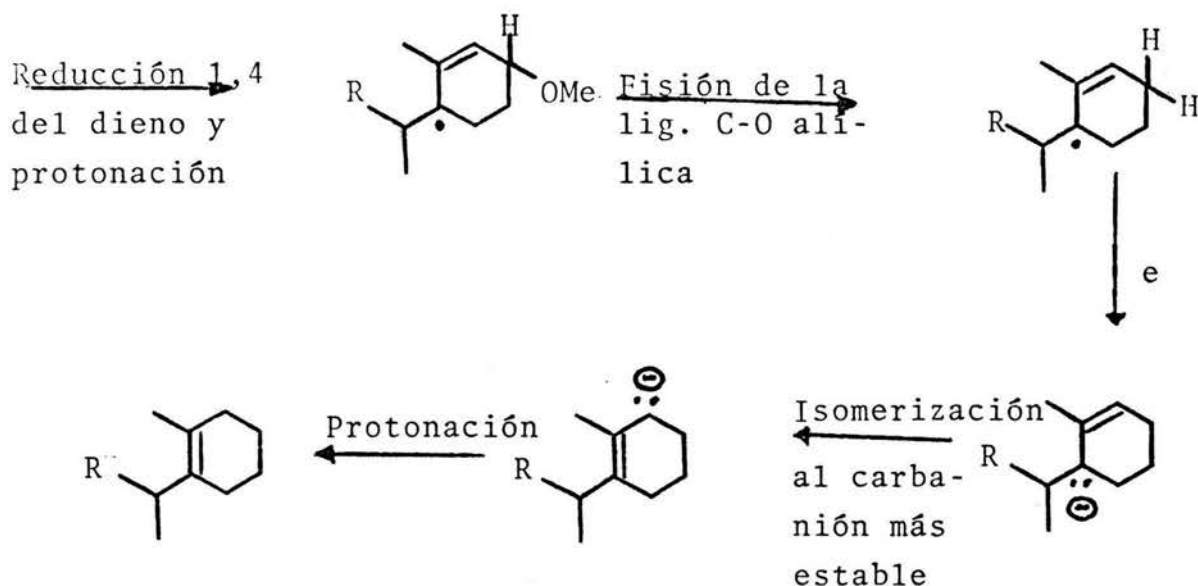
De las fracciones menos polares de la purificación de los diastereoisómeros 10, se pudo aislar en repetidas ocasiones, un aceite incoloro cuyo espectro de ir muestra como unicas bandas importantes las correspondientes a uniones C-O en 1150. Su espectro de rmp no presenta señales para hidrógenos vinílicos. En 4.80 aparece un triplete($J=4.5$ Hz) asignado al CH base del acetal, en 3.80 aparece un sistema A_2B_2 para el grupo OCH_2CH_2O , centrado en 2.70 aparece un sextuplete($J=6$ Hz) para el CH alílico, en 1.60 se observa un singulete ancho para el CH_3 vinílico y en 0.90 un doblete($J=7$ Hz) para el CH_3 secundario. Además, se notan señales anchas y complejas en 1.90 y 1.50 que se podrían asignar a grupos CH_2 saturados. Con los datos anteriores se propone para este subproducto la estructura 16:



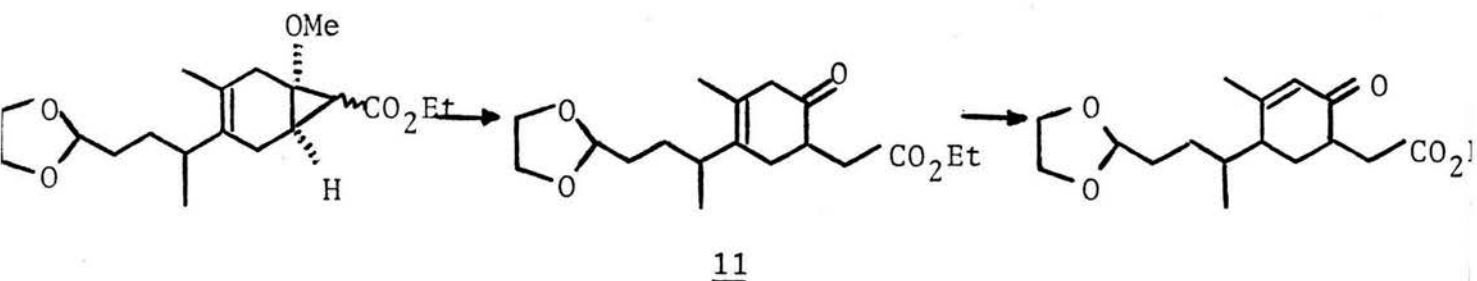
16

formado muy probablemente desde la reducción de Birch por la secuencia que se muestra a continuación:



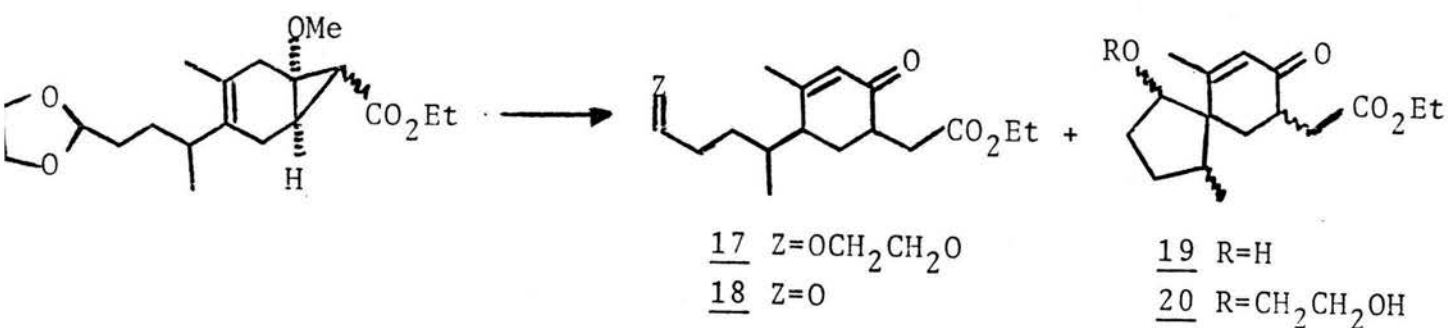


Con la síntesis satisfactoria de 10 pasamos entonces a explorar otra de las reacciones críticas de nuestra secuencia; la apertura del anillo de ciclopropano de 10 a la enona desconjugada 11:

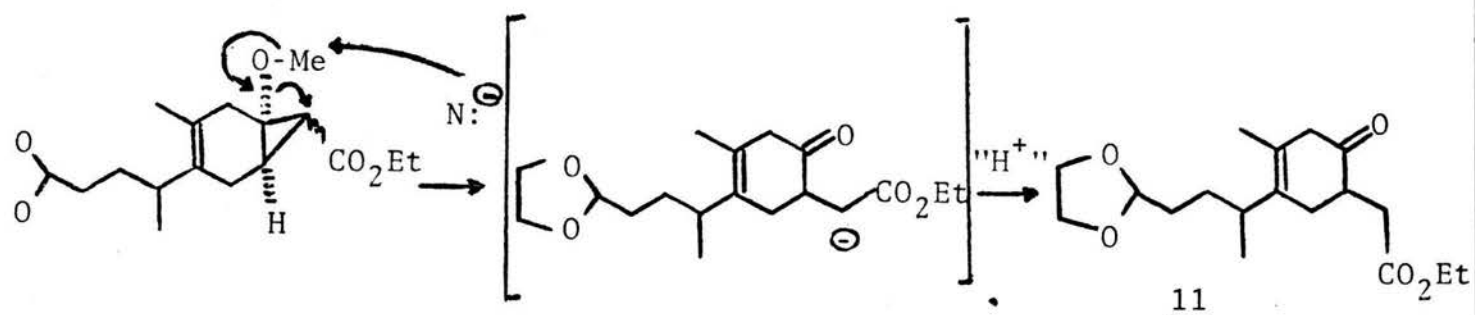


Como esta apertura se realiza usualmente en medios ácidos acuosos, condiciones que pueden promover la conjugación de la doble ligadura olefínica, este tipo de tratamiento se efectuó solo cualitativamente siguiendo el progreso de las reacciones por cpf. Desafortunadamente todos los intentos que se hicieron condujeron a mezclas de productos que mostraban absorción en el ultravioleta no observándose entre los productos principales alguno sin esta característica.

Aunque por las cantidades de 10 que se utilizaron en estas pruebas no se intentó la separación y caracterización de los productos resultantes, la complejidad de estas mezclas nos permitió especular que además de los productos normales de conjugación como 17 y 18*, por la polaridad observada deben de existir también compuestos como 19 y 20(mezclas de diastereoisómeros):



Recientemente se han publicado varios métodos de ruptura de éteres en medios no ácidos, utilizando para ello nucleófilos fuertes en disolventes polares apróticos, p.ej. el anión alquil mercapturo (RS⁻), el yoduro, etc. en hexametilfosforamida (HMFA), dimetilsulfóxido (DMSO) ó dimetilformamida (DMF)¹¹. De acuerdo con estos antecedentes nos pareció que la ruptura de nuestro éter metílico se podría efectuar en condiciones prácticamente neutras lo que evitaría la conjugación de la doble ligadura al carbonilo cetónico:



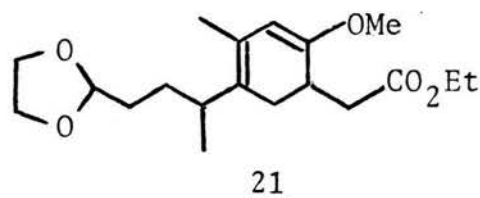
* La presencia de 17 y 18 en estas mezclas se pudo demostrar posteriormente por el aislamiento de estos compuestos en otras reacciones y la comparación de sus rf con las de las mezclas anteriores (véase pag. 25).

En un primer intento, el tratamiento de 10 con NaI en DMSO húmedo a varias temperaturas no indujo cambio alguno excepto a temperaturas cercanas al punto de ebullición del disolvente que dió lugar a mezclas de compuestos con absorción de luz ultravioleta y en una distribución parecida a las obtenidas durante los tratamientos ácidos acuosos. Sin embargo, como es conocido que el DMSO se descompone térmicamente dando lugar a productos ácidos, existía la posibilidad que ésta fuera la causa del comportamiento similar observado en ambos experimentos.

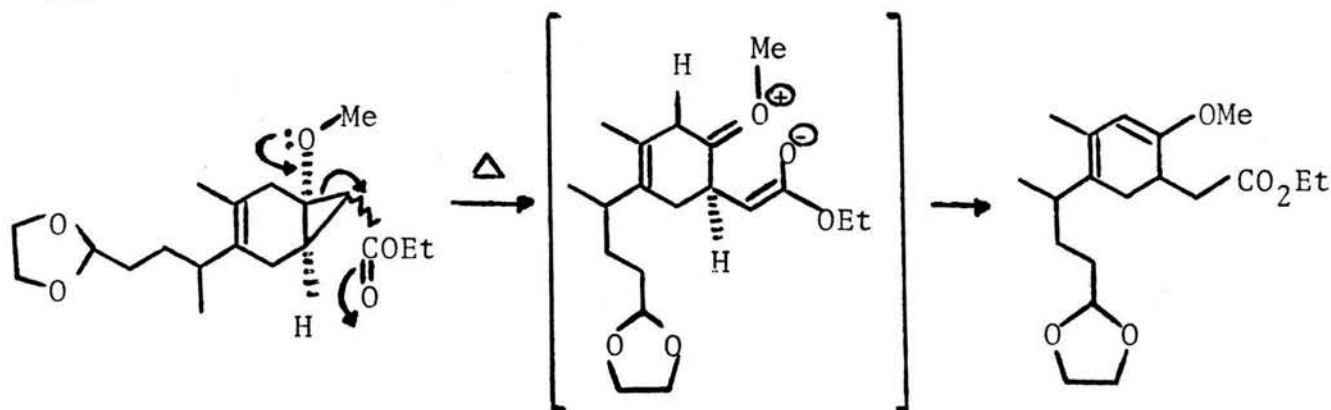
Evidencias parciales a favor de ésta explicación se pudieron obtener cuando se repitió la reacción anterior pero ahora en presencia de una solución amortiguadora de fosfato con $pH=7$. En este caso y por primera vez, se pudo obtener un producto principal que aunque también mostró absorción de luz ultravioleta (y por lo tanto no podía ser la enona desconjugada buscada 11) era diferente a los productos obtenidos en los experimentos anteriores. El espectro de IR de este compuesto mostró bandas en 1750 asignadas a un C=O de éster, en 1665 y 1620 para C=C y entre 1275 y 1035 un grupo de bandas asignadas a vibraciones C-O lo que indicaba la presencia del grupo acetal.

El que la cadena del acetal se encontraba todavía en esta substancia se pudo confirmar de su espectro de rmp por el sistema A_2B_2 aún presente en 3.85 para el grupo OCH_2CH_2O y el doblete ($J=6$ Hz) en 0.95 para el CH_3 secundario. En este caso el CH base del acetal no se pudo identificar plenamente ya que el triplete debido a ese hidrógeno se encuentra sobrepuesto a un singulete en 4.80 debido a un hidrógeno vinílico. Esta substancia todavía posee el CH_3 vinílico por el singulete ancho que se observa en 1.70, el éster etílico por el sistema A_3X_2 presente con cuarteto en 4.10 y triplete en 1.25 ($J=6$ Hz) y el grupo OCH_3 por el singulete en 3.50. El corrimiento de la señal debida al grupo OCH_3 a menor campo con respecto a su precursor 10, la

presencia de un hidrógeno vinílico y su absorción de luz ultravioleta nos permitieron por lo tanto asignar la estructura 21 a esta substancia;



Como supuestamente la función del NaI en esta reacción era la de romper la unión O-CH₃ para iniciar así la apertura del anillo ciclopropánico, pero esta ligadura se conservaba en el producto 21, obviamente esta sal no parecía estar jugando ningún papel en la reacción. Por lo tanto dada la conocida inestabilidad del anillo de ciclopropano a condiciones térmicas, nos pareció que ésta era la razón más probable que explicaba la formación de 21 :

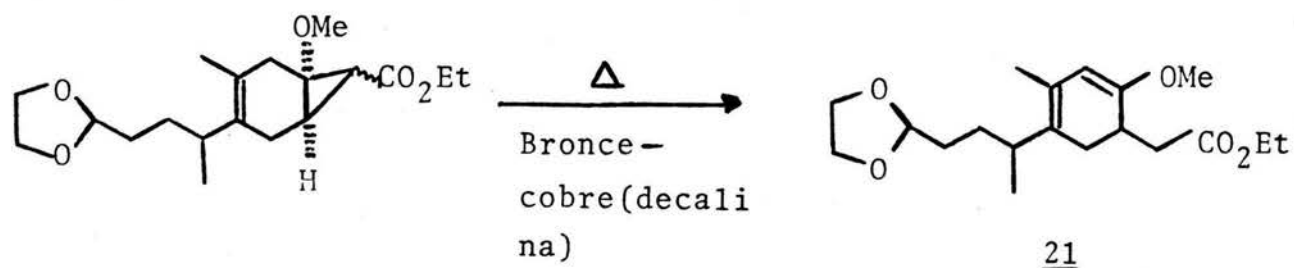


La diferencia en los resultados al usar ó no usar el amortiguador de fosfato de $pH=7$ es la sensibilidad del grupo funcional de éter de dienol al medio ácido acuoso. Así, en ausencia de la solución amortiguadora, los productos ácidos de descomposición térmica del DMSO hidrolizan al éter de dienol 21 para dar mezclas parecidas a las obtenidas por la hidrólisis ácida directa de 10, cosa que no ocurre en presencia de la solución amortiguadora cuya función es la de mantener el pH de la solución cercano al neutro.

Aunque la obtención de 21 no había sido considerada en el esquema original, nos pareció que potencialmente se podría usar para preparar la enona desconjugada 11 siempre y cuando se encontraran las condiciones necesarias para hidrolizar el éter de enol sin que migrara a conjugación la doble ligadura tetra-substituída. Siendo que esto parecía posible por la facilidad con que se hidrolizan los éteres de enol (lo que permitiría usar condiciones lo más suaves posibles) se intentó mejorar la preparación de 21 antes de iniciar los experimentos de hidrólisis.

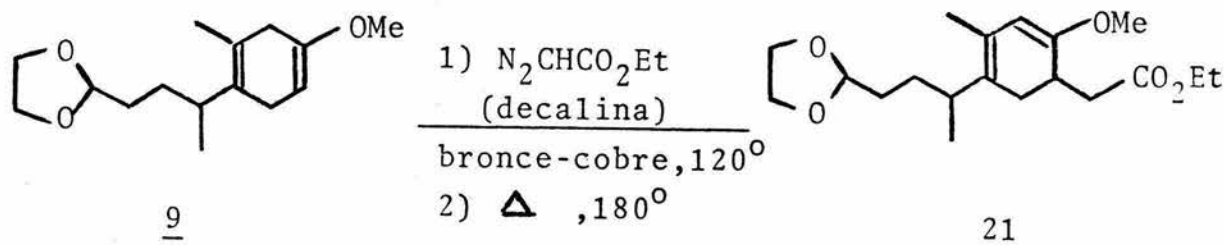
Con este objeto y puesto que la elección del DMSO como disolvente en esta reacción había sido dirigida por la solubilidad que muestra el NaI en él, al no necesitarse áquel se decidió cambiar el DMSO por un disolvente más estable térmicamente. Además, dado el conocido efecto catalítico que muestra el bronce-cobre en la apertura térmica de ciclopropanos se pensó incorporar también un catalizador en esta reacción.^{1,2}

En base a estas consideraciones resultó agradable encontrar que cuando el éter de ciclopropanol 10 se calentó a reflujo de la decalina con catalizador de bronce-cobre se obtuvo en 81% de rendimiento el éter de dienol esperado 21:



En una modificación ulterior y puesto que el catalizador empleado en la apertura térmica de 10 es el mismo que se necesita para obtener este aducto por adición del carbeno generado del diazoacetato de etilo a 9 (pag. 17), con fines preparativos resultó muy conveniente obtener 21 llevando a cabo ambas reacciones en el mismo matraz sin aislar el intermediario 10. Con este fin,

el tratamiento de 9 con exceso de diazoacetato de etilo en decalina a 120° en presencia de bronce-cobre, seguido de calentamiento a la temperatura de reflujo por cinco horas produjo directamente el éter de dienol 21 en 50% de rendimiento a partir de 9:



Disponiendo de un suministro adecuado de 21 se pasó entonces a intentar la obtención de 11 por hidrólisis controlada de su éter de dienol. No del todo inesperado, cuando se intentó la hidrólisis con ácido clorhídrico ó sulfúrico diluidos, se obtuvieron mezclas de productos con características similares a las obtenidas durante los intentos de apertura ácida de los ciclopropanos 10 (pag. 21).

Sin embargo, notando que muestras de 21 disueltas en CCl_4 , se descomponían en cuestión de horas para dar una mezcla de solo dos productos, se decidió separarlos e identificarlos a pesar de que, por su absorción de luz ultravioleta no podrían ser el compuesto buscado 11. Con este fin, soluciones de 21 en CCl_4 húmedo se dejaron a temperatura ambiente siguiendo el progreso de la reacción por cpf y después de separar por cpf preparativa se obtuvieron ambos compuestos en 57% y 27% de rendimiento.

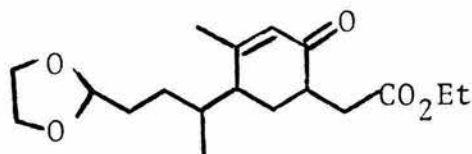
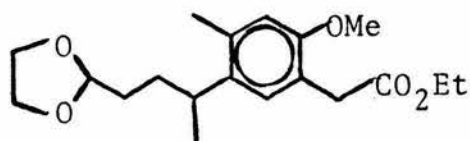
El producto más abundante se identificó como la enona conjugada 17* por sus datos espectroscópicos que muestran en ir bandas intensas en 1750 típicas de $\text{C}=\text{O}$ de éster y, en 1690 de $\text{C}=\text{O}$

*Esta substancia se pudo identificar con uno de los componentes de la mezclas obtenidas durante el tratamiento ácido de 10 por comparación cromatográfica con aquellas mezclas.

α, β insaturado; además en 1635 se observó una banda debida a vibración C=C. Su espectro de rmp exhibió un singulete ancho en 5.91 para el hidrógeno vinílico, la señal para el CH base del acetal se presenta ahora como dos tripletes ($J=4.5$ Hz) casi sobrepuestos en 4.80 debido a los diastereoisómeros presentes y esto es confirmado por los dos singuletes anchos en 2.05 y 1.95 asignados al CH_3 vinílico y los dos dobletes ($J=6$ Hz) en 1.05 y 0.80 para el CH_3 secundario. Además, se siguen observando las señales para el grupo CH_3CH_2 del éster con cuarteto en 4.15 y triplete en 1.25 ($J=6$ Hz), así como las señales para el grupo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ en 3.90.

Es importante mencionar que en una ocasión se pudo separar uno de los diastereoisómeros de 17. La pureza diastereoisomérica de 17 se pudo establecer porque su espectro de rmp presentó ahora un solo triplete en 4.85 para el CH base del acetal, un solo singulete ancho en 1.95 para el CH_3 vinílico y un solo doblete en 0.80 para el CH_3 secundario. Esta observación, aunque propiamente sin utilidad para la síntesis en sí, permitió abrigar esperanzas de que sería posible separar los diastereoisómeros finales de 15 que era uno de los objetivos buscados en esta investigación.

El compuesto menos abundante de la reacción de 21 con CCl_4 húmedo resultó ser el compuesto aromático 22 como se pudo determinar por su espectro de rmp que resultó ser muy informativo. En 6.85 y 6.50 se observan dos singuletes asignados a los hidrógenos aromáticos para, en 4.65 se observa un triplete ($J=4.5$ Hz) para el CH base del acetal, en 3.75 un singulete para el OCH_3 , en 3.40 un singulete para el CH_2 bencílico vecino al éster, en 2.65 una señal compleja para el CH bencílico, en 2.25 un singulete para el CH_3 aromático y en 1.15 un doblete ($J=6$ Hz) para el CH_3 secundario. También se siguen observando las señales para el grupo CH_3CH_2 del éster con el cuarteto en 4.05 y el triplete en 1.20 ($J=6$ Hz) y las señales para el grupo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ en 3.80 .

1722

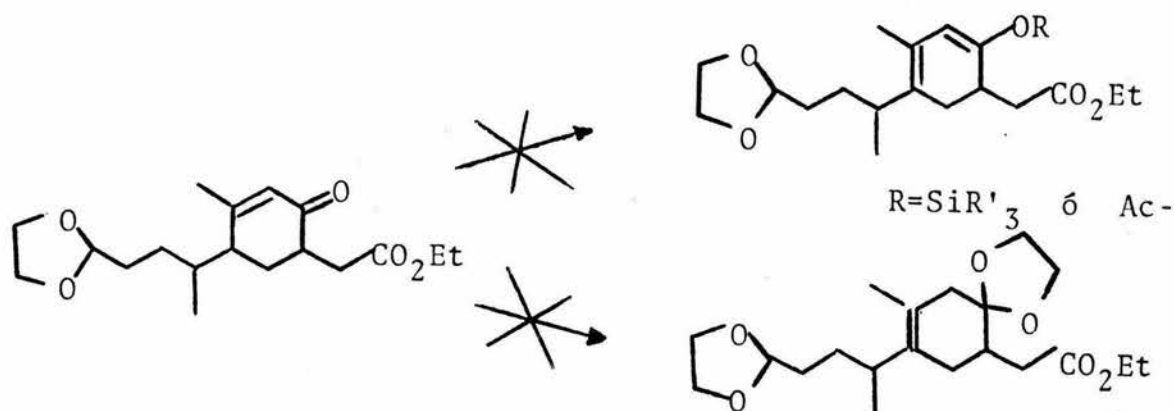
Aunque la naturaleza dihidroaromática del éter de dienol 21 hace pensar inmediatamente en que la formación de 22 se debe a una oxidación por el aire ocurrida durante el tratamiento con CCl_4 húmedo, en nuestro caso no se podía descartar el que el compuesto aromático se hubiera formado desde la reacción anterior por la acción deshidrogenante del catalizador de bronce-cobre. Sin embargo, el que esto no es así se pudo demostrar determinando el espectro de rmp en CCl_4 de la materia prima 21 inmediatamente antes de iniciar la reacción, no mostrando las señales de los hidrógenos aromáticos de 22. Por lo tanto, la aromatización de 21 debe estar ocurriendo durante el tratamiento con el CCl_4 húmedo.

En relación a la obtención de 22 se debe mencionar que en un intento de hidrólisis suave de 21 con NH_4Cl acuoso, se obtuvo este compuesto aromático no como subproducto sino como producto principal. Este resultado nos parece importante ya que como el compuesto aromático tetrasustituído 22 es el intermediario necesario para probar la segunda ruta propuesta en esta tesis (pag. 10) su obtención se podría hacer a partir de los mismos intermediarios de la primera ruta que estamos investigando.

En otros intentos de obtención del compuesto 11 se trató el éter de dienol 21 con ácido acético acuoso al 20% en acetona. Aunque no se observó cambio alguno a temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo además de la hidrólisis del éter de enol

y la conjugación de la doble ligadura ya observadas con anterioridad, se hidrolizó el acetal obteniéndose el aldehído 18 ($Z=0$) en 83% de rendimiento como un aceite amarillo. La estructura de esta substancia se determinó en base a sus datos espectroscópicos que mostraron en ir la banda típica para vibración C-H del aldehído en 2720, en 1735 se encuentra una banda intensa que debe de incluir los C=O del éster y el aldehído, en 1675 otra banda intensa para el C=O de la enona y en 1625 una banda de mediana intensidad atribuída a la vibración C=C. Por lo que respecta a su espectro de rmp este es muy parecido al del acetal 17, aunque por supuesto ya no se observan las señales debidas a este grupo, pero sí una señal con multiplicidad no bien definida en 9.77 que se asignó al hidrógeno del aldehído. El que no se observe claramente el triplete esperado para ese hidrógeno, se debe indudablemente a que esta substancia (al igual que el acetal 17) es una mezcla de diastereoisómeros, lo cual se puede confirmar por los dos dobletes ($J=6$ Hz) en 1.00 y 0.75 debidas al CH_3 secundario.

Debido a la repetida insistencia con que se formaba el sistema de enona conjugada por tratamiento ácido de los éteres de ciclopropanol 10 ó de dienol 21, nos pareció que en estas condiciones sería muy difícil de obtener la enona desconjugada que se necesitaba. Antes de cambiar la ruta sintética y puesto que de los experimentos anteriores se disponía de una cantidad adecuada de la enona conjugada del acetal 17, nos pareció que sería conveniente aprovechar esta substancia para intentar algunos de los métodos reportados de desconjugación de enonas α, β no saturadas. Sin embargo, todos nuestros intentos de preparar los intermedios requeridos para este propósito, como son el éter de dienol de silicio ó el acetato de dienol fallaron, así como también la formación del cetal desconjugado 23 :



23

Una vez más, cuando menos para el caso de la formación del acetato de dienol ó del cetal, el medio ácido que se necesita para formar estos derivados promueve reacciones laterales posiblemente del tipo espirobicíclico mencionado en la pag 21.

Tratando de racionalizar los motivos de la falla de este primer intento de preparación de la enona desconjugada 11 nos pareció que el principal problema había sido la elección inadecuada del grupo protector del fenol y el tipo de funcionalidad oxigenada presente en la cadena. Así, el uso del éter metílico nos había llevado a tener que usar condiciones ácidas para lograr la apertura del ciclopropano y en estas condiciones la conversión final a la enona conjugada 18 era el proceso preferido. Por otro lado, el grupo acetal de la cadena (ó el aldehído derivado de él) participaban repetidamente en reacciones laterales cada vez que se requería usar condiciones ácidas medianamente vigorosas, lo que limitaba las variaciones experimentales en algunos de los pasos.

Por lo tanto teníamos dos opciones para continuar investigando esta síntesis. La primera opción consistía en conservar el grupo acetal de la cadena y cambiar el éter metílico por otro grupo protector que pudiera removerse en la etapa de apertura del ciclopropano en condiciones no ácidas (idealmente neutras). Muy probablemente estas nuevas condiciones evitarían la isomerización de la enona desconjugada a la conjugada lo cuál daría directamen-

te el producto buscado.

En la segunda opción se dejaría el éter metílico, cambiando el grupo acetal por otro que no tuviera oportunidad de participar al efectuar el tratamiento ácido de apertura del ciclopropano. Por los antecedentes de los resultados obtenidos en la primera ruta que se probó, se obtendría inicialmente la enona conjugada la cual se trataría de desconjugar posteriormente. Puesto que ya no se tendría el peligro de la participación de algún grupo de la cadena, se podrían usar sin peligro aparente condiciones de reacción ácidas que había sido una de las razones por las que no se pudo desconjugar la enona cetal 17 (pag. 28) .

Aún y cuando la primera opción parecía más interesante pues se buscaba llegar a la enona desconjugada directamente, también presentaba más incertidumbre, mientras la segunda parecía más segura al menos hasta el paso de la obtención de la enona conjugada. La confianza que teníamos en los métodos de desconjugación, dados los antecedentes de la literatura, nos hacían pensar en que esta segunda opción tenía grandes posibilidades de éxito. Por lo tanto, y ya que nuestro balance entre la inquietud que representaba el riesgo de lo desconocido de la primera opción y la comodidad por lo aparentemente seguro de la segunda no nos permitía una elección firme, decidimos probarlas simultáneamente y establecer sobre la marcha cual resultaba mejor para nuestros fines. Sin embargo, para evitar confusiones las presentaremos por separado empezando por la ruta en que se cambió el éter metílico por otro grupo protector, dejando el acetal inalterado.*

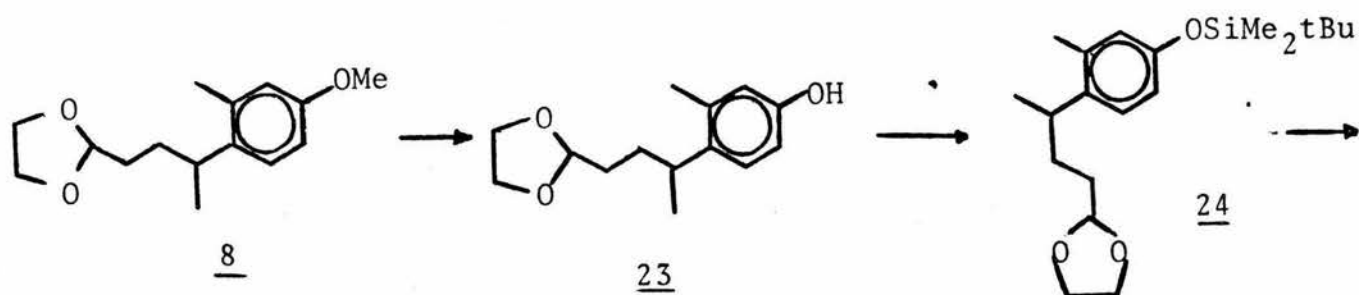
* Existe una tercera opción(no mencionada arriba) en la que simultáneamente se cambiarían la protección del grupo fenólico y el acetal de la cadena. Aunque ésta también fué considerada, dado el curso que tomaron nuestras investigaciones al probar las dos primeras, ya no hubo tiempo de probar esta tercera.

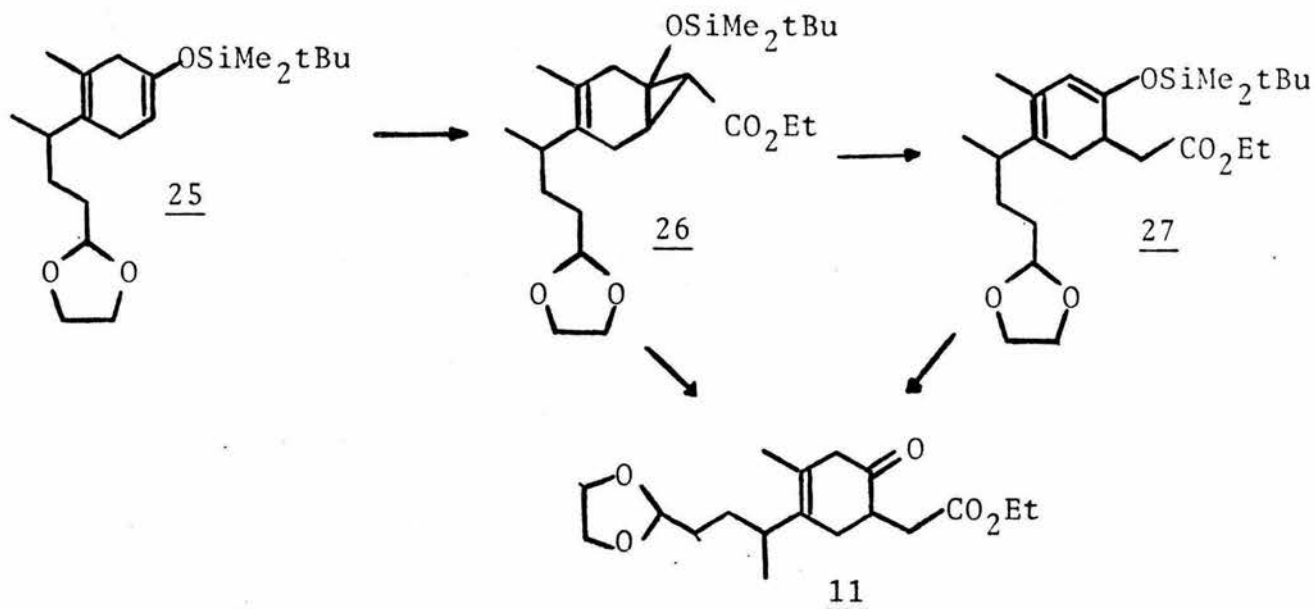
b) Ruta del éter de silicio-acetal:

Para iniciar la primera de las dos opciones bajo consideración era necesario seleccionar el grupo protector adecuado que substituiría al éter metílico de la primera ruta que se probó. De algunas posibilidades que se consideraron se eligió al grupo t-butildimetilsililo por las ventajas aparentes que nos traería su uso. Aparte de su relativa estabilidad (comparada con un éter de silicio convencional) que permitiría su manejo a través de la ruta sintética, su introducción ocurre con facilidad, mientras que la ruptura de la unión Si-O ocurre en condiciones excepcionalmente suaves utilizando el anión fluoruro.^{1,3} Por lo tanto la fragmentación del intermediario ciclopropánico 26 (esquema 4) podría ocurrir en las condiciones no ácidas que se pretendían para evitar la conjugación de la doble ligadura en la enona desconjugada. Otra de las ventajas que parecía tener este grupo protector era que en caso de fallar la transformación anterior se podría intentar convertir el intermediario 26 en el éter de dienol de silicio 27 (al igual que en la primera ruta, pag. 23) y siendo este un intermediario en uno de los métodos de desconjugación, podría servir para tal propósito.^{7a}

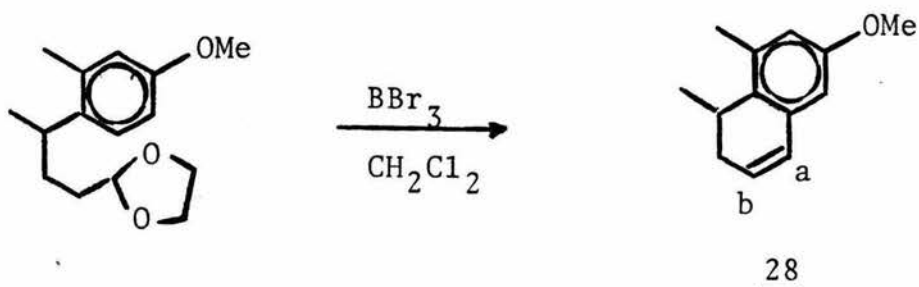
En resumen la nueva ruta consistía en repetir la que habíamos probado primero, pero ahora con el grupo t-butildimetilsililo como grupo protector del fenol. Guiados entonces por el hecho de que este grupo debería ser introducido antes de la reducción de Birch, nuestra nueva ruta quedó como muestra el esquema 4.

Esquema 4





Dada su facilidad de obtención, el compuesto 8 nos pareció una materia prima adecuada para iniciar esta nueva ruta. Nuestros experimentos iniciales utilizando ácidos de Lewis para romper el éter metílico de 8 no condujeron sin embargo al producto esperado, sino que se obtuvieron productos bicíclicos en los que hubo participación entre el grupo acetal y el anillo aromático. Así cuando el compuesto 8 se trató con BBr_3 en CH_2Cl_2 se obtuvo el metoxidihidronaftaleno 28 en 51% de rendimiento:

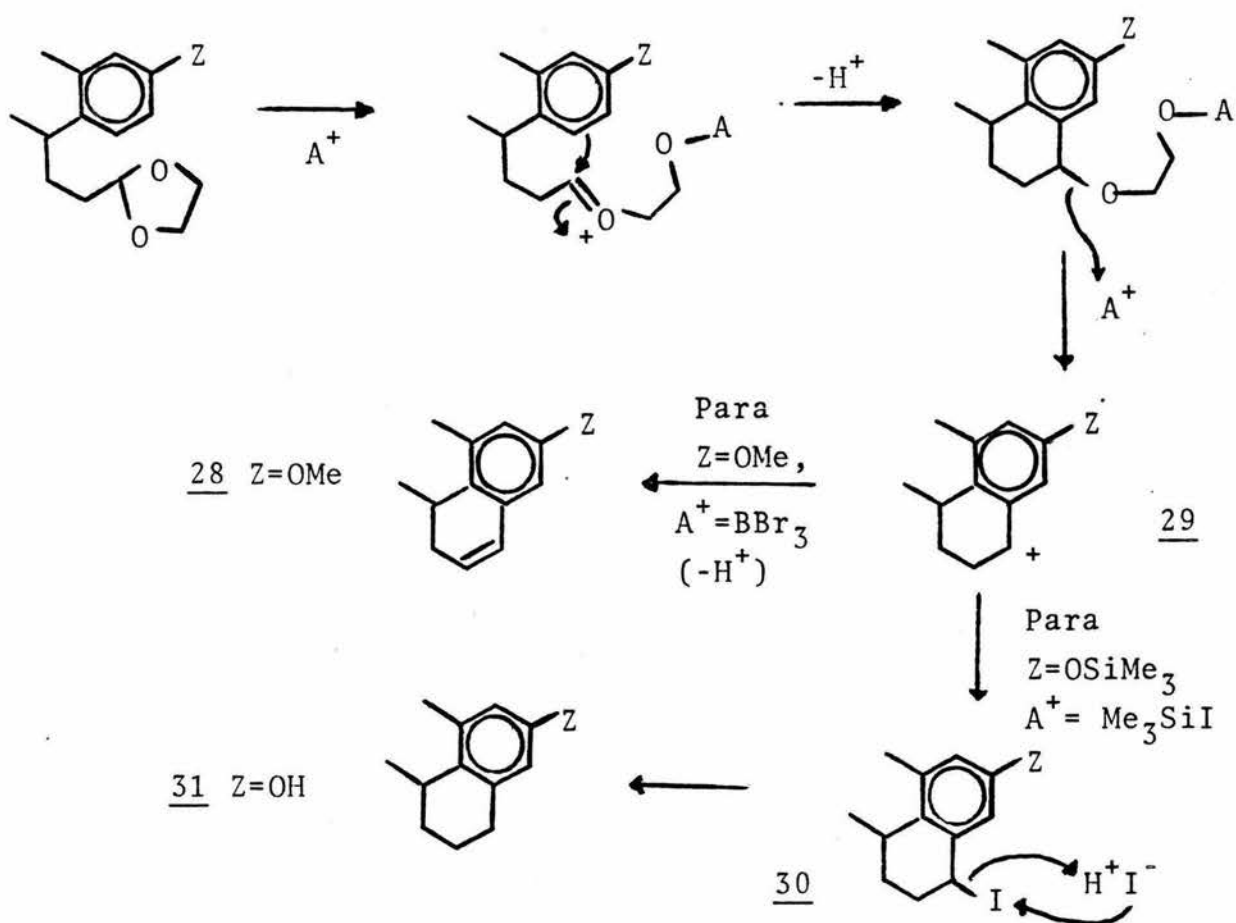


Aunque el espectro de ir de esta substancia no mostró señales importantes, la ausencia de bandas en la región de 3400 fué indicativa de que el grupo MeO no había sido roto en este tratamiento. Esto fué confirmado por su espectro de rmp que presentó un singulete en 3.75 para el grupo OCH_3 ; además se observa un grupo de señales entre 6.30-6.60 para tres hidrógenos que debe incluir los dos aromáticos y el hidrógeno vinílico a; el otro hidrógeno vinílico b aparece como una señal compleja entre 5.70-5.95; el CH bencílico aparece como un sextuplete ($J=7$ Hz) en 3.00; el CH_3

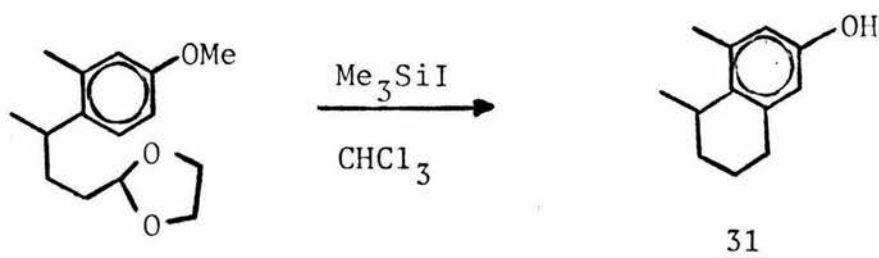
aromático como un singulete en 2.25 y el CH_3 secundario como un doblete ($J=7$ Hz) en 1.05.

Esta sustancia parece haberse formado por una reacción tipo Friedel-Crafts intramolecular, seguido de eliminación del éter inicialmente formado y deprotonación del catión bencílico 29 ($Z=\text{OMe}$) resultante (esquema 5).

Esquema 5



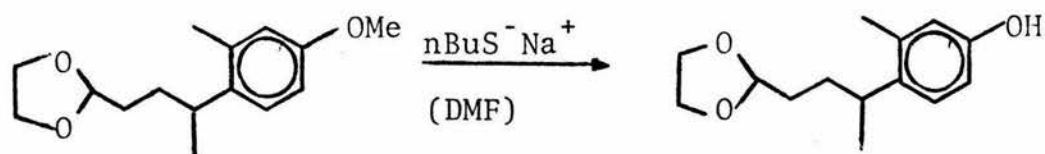
El uso del Me_3SiI como reactivo para romper el grupo éter ¹⁴ de 8 resultó todavía más interesante ya que se obtuvo la tetralina sustituida 31 en 81% de rendimiento:



La formación de este producto reducido 31 podría ser el resultado de la reducción del catión bencílico intermediario 29 (A= OSiMe₃) por el HI que se genera en la reacción, posiblemente a través del yoduro 30 (vease esquema 5).

Los datos espectroscópicos de 31 están de acuerdo con la estructura, mostrando en ir una banda en 3350 para un grupo OH. El que este grupo debe ser fenólico, se demuestra por la ausencia del OCH₃ que estaba presente en la materia prima (no hay señal en la región de 3.50-4.00 en su espectro de rmp) y por la señal en rmp en 5.90 que desaparece con D₂O. Las otras señales presentes en el espectro de rmp de 31 son; dos dobletes (J=3 Hz) en 6.50 y 6.40 para los hidrógenos aromáticos que deben estar en relación meta por la constante de acoplamiento observada; en 2.95 y 2.65 señales complejas para el CH y el CH₂ bencílico; en 2.20 un singulete para el CH₃ aromático; en 1.70 una señal compleja para los dos CH₂ del anillo no bencílicos y en 1.10 un doblete (J=6 Hz) para el CH₃ secundario.

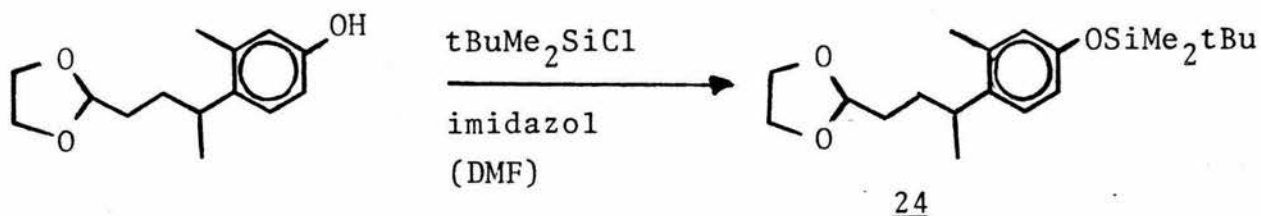
Dada la facilidad de ciclización catalizada por ácidos observada para 8 en los experimentos anteriores, se decidió utilizar condiciones básicas para romper el éter metílico seleccionando el n-butylmercapturo de sodio en dimetilformamida (DMF)¹⁵. Cuando la reacción se efectuó a 78^o en atmósfera de N₂ se obtuvo en 82% de rendimiento el fenol 23 como un aceite incoloro;



23

Sus datos espectroscópicos de ir indicaron la presencia de OH por la banda ancha que se observó entre 3500-3200. En rmp se observó en 6.17 un singulete ancho que intercambia con D₂O y que se asignó al OH fenólico; las señales para protones aromáticos sufren un desplazamiento a campo más alto notándose en 7.00 un doblete (J=9 Hz) para el hidrógeno orto a la cadena y en 6.57 una señal compleja para los dos hidrógenos aromáticos restantes. El resto de la señales aparecen practicamente inalterables con respecto al éter metílico precursor.

La protección del fenol 23 con t-butildimetilclorosilano en DMF en presencia de imidazol¹³ dió en 89% de rendimiento el éter de silicio 24 como un aceite incoloro con un olor muy característico:

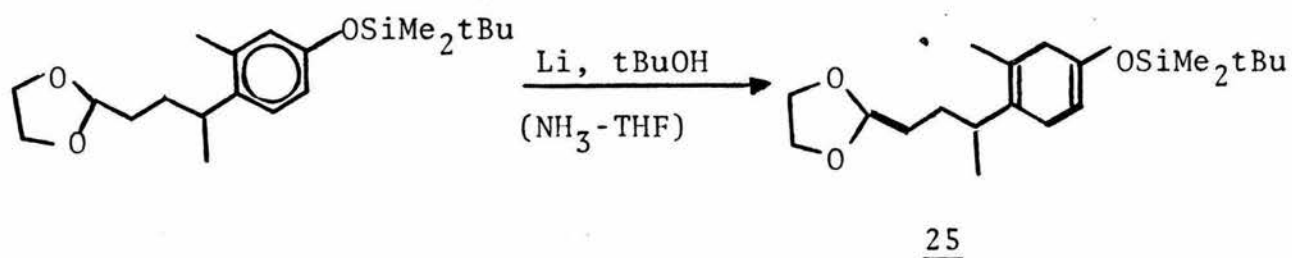


24

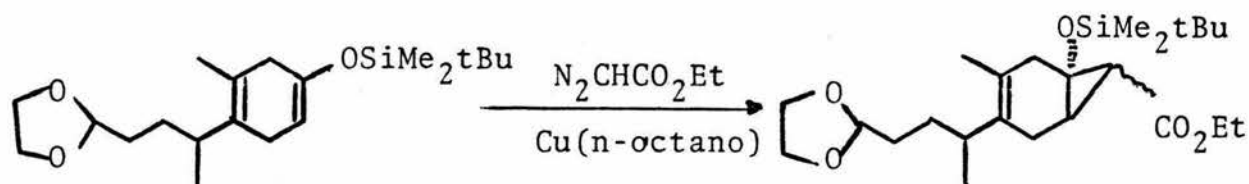
En ir ya no se observó la banda característica de OH, mostrando ahora una banda intensa en 1265 propia de vibración Si-C y en 840 otra banda intensa y fina característica de vibración Si-O-C. En rmp desapareció la señal del protón de oxhidrilo, exhibiendo ahora, como principal característica un singulete en 0.97 que integró para nueve hidrógenos que se asignó a los hidróge

nos de los metilos del grupo t-butilo y otro en 0.18 para seis hidrógenos, asignado a los dos metilos unidos al átomo de silicio.

Debido a la sensibilidad del nuevo grupo protector la reducción de Birch del éter de silicio 24 presentó inicialmente algunas dificultades. Así cuando se dejó evaporar el amoníaco durante la noche (como es usual para trabajar esta reacción) se observó completa descomposición de producto. Sin embargo, si el amoníaco y el resto de material volátil (THF, t-BuOH) se forzan a evaporarse lo más rápido posible,^{1,6} se obtiene en 98% de rendimiento el éter de enol 25 como un aceite ligeramente amarillo que en ir mostró la banda de 1690 de mediana intensidad típica de éter de enol y en 1665 una banda pequeña característica de la vibración C=C. En rmp se puede observar que se conserva el grupo protector t-butildimetilsililo por los singuletes en 0.90 (t-bu) y 0.15 (Me₂Si), pero ya no existen hidrógenos aromáticos. También se observa una señal compleja en 4.77 que incluye al hidrógeno base del acetal y el hidrógeno vinílico; en 2.70 se alcanza a distinguir el multiplete para el CH alílico y en 1.60 un singulete para el CH₃ vinílico. El desplazamiento hacia mayor campo de estas dos últimas señales con respecto a las del precursor aromático, está de acuerdo con el cambio ocurrido durante la reducción de Birch (pérdida de la aromaticidad). Finalmente se encuentra presente un singulete ancho en 2.50 para los CH₂ doblemente alílicos, además de la señales para el grupo OCH₂CH₂O, el CH₃ secundario y los dos CH₂ de la cadena que como ya se indicó no se modifican apreciablemente en el desplazamiento químico:



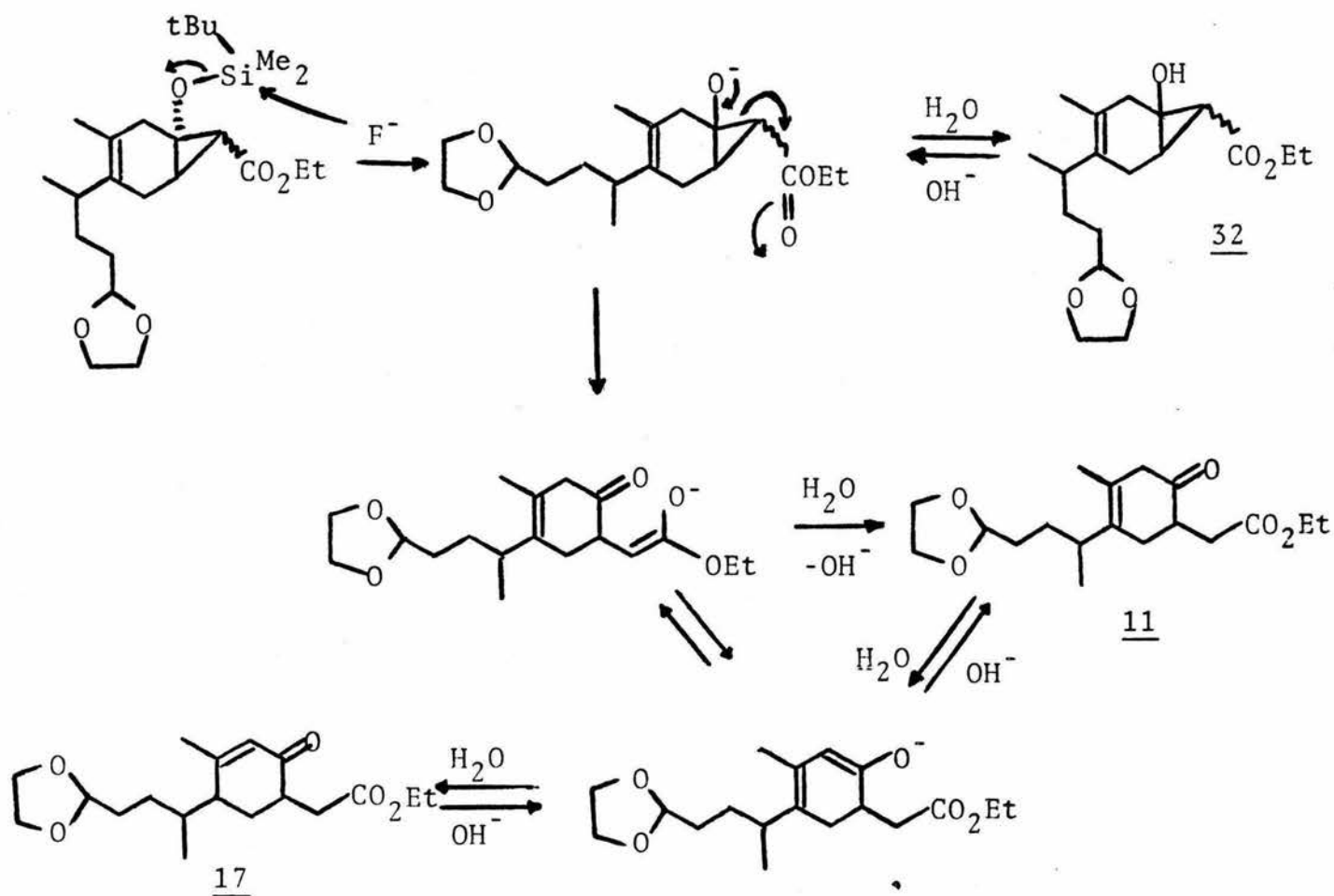
Puesto que se han reportado condiciones de reacción especiales para adicionar el carbetoxicarbenoide a éteres de enol de silicio, inicialmente se utilizó el procedimiento publicado adicionando el diazoacetato de etilo en benceno a una mezcla del éter de enol de silicio 25 y acetilacetato de cobre(II) como catalizador a 90° ¹⁷. Sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja de productos, por lo que se decidió utilizar las mismas condiciones que habíamos empleado en la ciclopropanación del compuesto análogo 9. De esta manera se obtuvo en 67% de rendimiento el ciclopropano 26 como un aceite amarillo. En ir ya no presentó la banda de éter de enol, observándose en 1735 una banda intensa característica del grupo C=O de éster, en 845 se conservó la banda típica de vibración Si-O-C.



26

Como era de esperar también en este caso, al igual que en la serie del éter metílico (pag. 18), se obtuvo una mezcla de isómeros ciclopropánicos con el grupo exo y endo al anillo ciclohexénico. Por lo tanto su espectro de rmp resultó muy complicado debido a la duplicación de las señales. Sin embargo, se puede identificar el sistema A_3X_2 típica del éster etílico por sus señales en 4.22 y 1.30 ($\text{J}=6$ Hz), así como la simplificación de la señal en 4.80 que muestra el triplete ($\text{J}=4.5$ Hz) del hidrógeno base del acetal. También se encuentra presente el grupo protector t-butildimetilsililo por los singuletes en 0.90 y 0.15. La ausencia de hidrógenos vinílicos, la conservación del grupo t-butildimetil sililo y la presencia del éster etílico apoyan por lo tanto la estructura 26 para esta substancia.

Con la identificación de 26 como el éster ciclopropánico deseado, pasamos a probar la ruptura del éter de silicio en condiciones no ácidas. Para ello se utilizaron las condiciones de reacción de Böhn¹⁸ agitándose a temperatura ambiente una solución de 26 en THF con fluoruro de tetrabutilamonio. Sin embargo para nuestra sorpresa, en estas condiciones solo se pudo obtener una vez más la enona conjugada 17. Buscando una explicación a la formación de 17 en las condiciones anteriores, supuestamente neutras, nos dimos cuenta que en realidad el método de Böhn ocurre no en condiciones neutras sino básicas debido a los alcóxidos y/o enolatos intermediarios y a la presencia de humedad en el reactivo comercial de fluoruro de tetra n-butilamonio* :



* El reactivo comercial de Aldrich está marcado como altamente higroscópico y contiene "< de 5% de agua".

Los iones OH^- que se forman al protonar el agua a los enolatos y/o alcóxidos presentes, induce entonces una serie de equilibrios que conducen finalmente al producto termodinámicamente más estable, esto es, la enona conjugada 17.

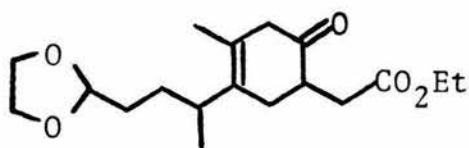
En un intento por evitar los equilibrios anteriores se pensó en repetir la reacción pero ahora en presencia de una solución amortiguadora de fosfato de $\text{pH} = 7$. Sin embargo, estas nuevas condiciones tampoco favorecieron el buen desarrollo de la reacción buscada quedando inalterado la mayor parte del éter de silicio ciclopropánico aún y cuando se prolongara el tratamiento por largo tiempo. Posiblemente el anión fluoruro intercambia rápidamente su catión tetra n-butilamonio por potasio o sodio (de la solución amortiguadora) y la nueva sal al ya no estar tan ionizada ve disminuído su poder nucleofílico.

A pesar de no haber sido satisfactoria la reacción de ruptura del éter de silicio en presencia de la solución amortiguadora de $\text{pH}=7$, la observación de que junto con la gran cantidad de éter de silicio sin reaccionar existía en pequeña cantidad dos nuevas sustancias sin absorción en el UV nos hizo seguir intentando esta conversión. Después de algunas variaciones experimentales se encontró que si la reacción con fluoruro de tetra n-butilamonio se hacía como se había intentado inicialmente, esto es, por el método de Böhm y se detenía la reacción con la solución amortiguadora de $\text{pH}=7$ en el momento que empezaba a aparecer producto con absorción en el UV (aproximadamente 15 minutos), se podía aislar la mezcla de compuestos sin absorción en el UV.

El espectro de ir del crudo de reacción mostró una banda ancha entre 3500-3250 y una intensa en 1735 con una pequeña inflexión en 1725, lo cual fué indicativo de la presencia de grupos OH y carbonilos saturados. Desafortunadamente, cuando se intentó la separación de estos dos productos, solo se logró ob-

tener puro el compuesto menos polar ya que el otro compuesto resultó inestable perdiéndose durante el proceso de purificación.

Las características espectroscópicas del compuesto menos polar obtenido en 37% de rendimiento, fueron las siguientes; En ir sigue mostrando la banda intensa en 1735 con inflexión en 1725 debido a grupos C=O saturados. En rmp ya no muestra las señales para el grupo t-butil-dimetilsililo pero sí se encuentran presentes las correspondientes al éster etílico (cuadruplete en 4.10 y triplete en 1.20 (J=6 Hz)), al grupo acetal (triplete (J=4.5 Hz) en \approx 4.80 para el CH base del acetal y el sistema A_2B_2 en 3.80 para el grupo OCH_2CH_2O), al CH_3 vinílico (singulete en 1.65) y el CH_3 secundario (dobletes (J=6 Hz) en \approx 0.95). Además se alcanza a notar una señal compleja en 2.85 que la hemos asignado a un CH_2 alílico vecino a C=O. Los datos anteriores junto con la ausencia de absorción de luz UV y de hidrógenos vinílicos en su espectro de rmp nos permiten asignar la estructura 11 al compuesto aislado de esta reacción :



11

Resultó interesante observar que los diastereoisómeros de 11 son distinguibles espectroscópicamente como lo indican los dos triplete sobrepuestos en 4.80 y 4.75 para el CH base del acetal y los dos dobletes sobrepuestos en 1.00 y 0.90 para el CH_3 secundario de la cadena.

Dada la natural inestabilidad de los ciclopropanoles, probablemente el compuesto no aislado sea el ciclopropanol interme-

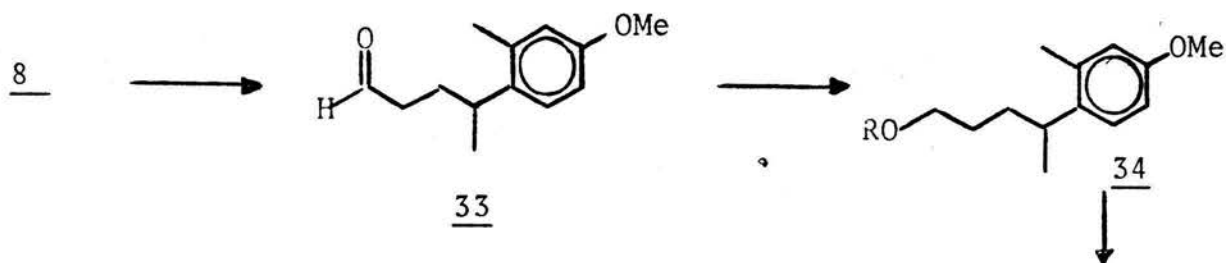
diario 32, aunque se necesitará aislarlo y caracterizarlo espectroscópicamente para comprobar esta especulación.

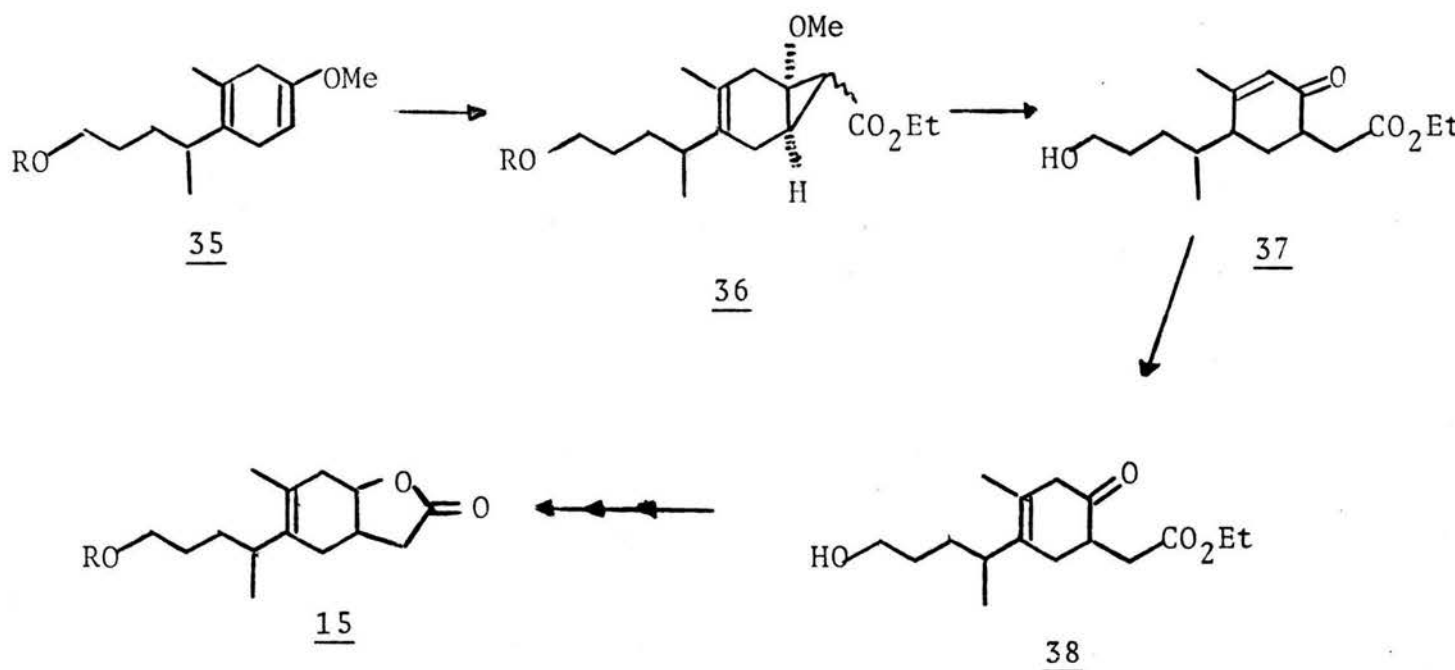
Debido a la falta de material para continuar con la ruta propuesta, en este punto se hacía necesario repetir de nuevo la secuencia. Sin embargo, un resultado inesperado ocurrido con la segunda opción que se estaba probando simultáneamente, nos llevó a completar formalmente la síntesis no estereocontrolada de la ivangulina por lo que tuvimos que abandonar esta ruta. De cualquier forma, a pesar de no haberse completado esta primera opción resultó satisfactorio comprobar que nuestros argumentos sobre la ventaja de cambiar el grupo protector del fenol habían sido correctos

c) Ruta del éter metílico-THP:

Como se recordará (pag. 29) el objetivo de esta opción era cambiar el grupo cetral por otro que no participara durante el tratamiento ácido de alguno de los intermediarios. Por lo tanto no pareciendo incompatibles las reacciones utilizadas en la secuencia sintética con un grupo OH, nuestra primera intención consistió en convertir el acetal de 8 en el alcohol primario correspondiente y repetir el mismo camino ya conocido. De esta forma el esquema sintético que se intentó en esta opción fué el sig. (R=H):

Esquema 6





La hidrólisis ácida (H_2SO_4 al 5% en Me_2CO) del acetal 8 dió en 92% de rendimiento el aldehído 33 como un aceite incoloro. En su espectro de ir mostró en 2710 la banda característica de vibración C-H de aldehído y en 1730 la correspondiente al C=O. En rmp exhibió en 9.63 un triplete ($J=1.5$ Hz) que integró para un hidrógeno, se asignó al hidrógeno base del aldehído, en 2.3 mostró un triplete dobleteado ($J=6$ Hz y 1.5 Hz) que integro para dos hidrógenos, se asignó al metileno vecino al aldehído y en 1.85 se observó un cuarteto ($J=6$ Hz), se asignó al otro metileno de la cadena.

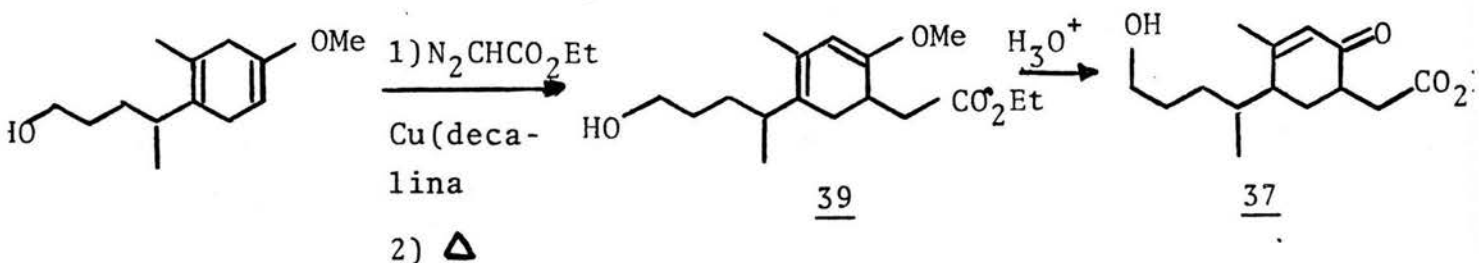
La reducción del aldehído 33 con borohidruro de sodio dió en 85% de rendimiento el alcohol 34 como un líquido incoloro que en el ir ya no presentó en 2710 y 1730 las bandas características para aldehído, pero que entre 3500-3200 mostró una banda ancha asignada a la vibración O-H del alcohol. En rmp desapareció en 9.63 la señal del hidrógeno del aldehído, pero en 2.52 se observó una señal simple para un hidrógeno, asignada al protón del alcohol, en 3.45 se notó un triplete ($J=6$ Hz) que integró para

dos hidrógenos, se asignó al metileno base del alcohol, mientras que los dos CH_2 restantes de la cadena aparecen como una señal compleja en 1.50 .

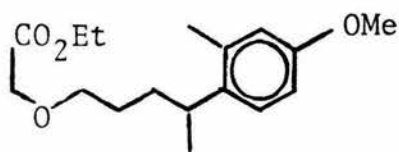
En estos dos compuestos las señales de rmp para los hidrógenos aromáticos(7.00 y 6.65), el grupo OCH_3 (3.70), el CH bencílico(2.85), el CH_3 aromático(2.25) y el CH_3 secundario(1.15) aparecen casi con los mismos desplazamientos químicos.

La reducción de Birch del alcohol 34 dió en 64% de rendimiento un aceite incoloro, cuya espectroscopía de rmp mostró que se trataba de una mezcla 3:1 del dieno 35 y de materia prima. Las señales que corresponden al dieno 1,4 son las siguientes; en 4.60 un singulete para un hidrógeno , se asignó al protón vinílico; en 3.50 un singulete para el grupo OCH_3 , que está sobrepuesto al triplete del grupo CH_2OH ; centrado en 2.80 se encuentra un sextuplete($J=6$ Hz) para el CH alílico, esta señal se encuentra sobrepuesta a un singulete en 2.65 debido a los dos CH_2 doblemente alílicos; un singulete en 2.45 para el grupo OH; en 1.65 un singulete para el CH_3 vinílico; un multiplete centrado en 1.40 para los dos CH_2 restantes de la cadena y un doblete ($J=6$ Hz) en 0.95 para el CH_3 secundario.

Puesto que la primera meta en esta opción era la enona conjugada 37, para abreviar la ruta sintética se trató de preparar ésta por hidrólisis ácida del éter de dienol 39 obtenido a su vez por ciclopropanación y apertura térmica consecutivas del dieno 35(pag. 25)



Para este fin la mezcla obtenida de la reducción de Birch de 34 se trató con diazoacetato de etilo y bronce-cobre en de calina utilizando las condiciones ya descritas. Sin embargo, en este caso la reacción no procedió como antes, resultando una mezcla compleja de productos de la cual se pudo aislar en solo 18% de rendimiento el diéter aromático 40 como un aceite amarillo:



40

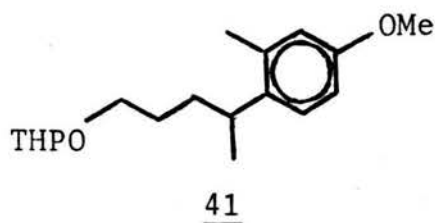
El espectro de ir de esta substancia presenta el grupo C=O de éster en 1740. En rmp mostró el sistema aromático típico tri-substituído que caracteriza a los compuestos que hemos preparado en este estudio con el doblete ($J=9$ Hz) en 7.00 para el hidrógeno orto a la cadena y la señal compleja en ≈ 6.65 para los hidrógenos orto al grupo OCH_3 . La presencia del éster etílico se vé confirmada por el cuarteto en 4.15 y el triplete en 1.25 ($J=6$ Hz), mientras que la señal para el CH_2 etéreo vecino al éster aparece como un singulete en 3.97. El resto de las señales son un singulete en 3.70 para el OCH_3 , un triplete en 3.40 ($J=6$ Hz) para el CH_2 etéreo de la cadena, una señal compleja centrada en 2.90 para el CH bencílico, un singulete en 2.25 para el CH_3 aromático, una señal compleja en 1.55 para los dos CH_2 de la cadena y el doblete ($J=6$ Hz) en 1.15 para el CH_3 secundario.

Aunque los carbenos usualmente no reaccionan con los alcoholes para dar éteres, mecanísticamente no es difícil explicar esta formación que fué la preferida (aunque en bajo rendimiento) en este caso. Por otro lado, dado el bajo rendimiento conque se aisló este compuesto y a que la materia prima usada ya contenía material aromático, es difícil de establecer su procedencia exacta (directamente del compuesto aromático o del éter de dienol previa aromatización). De cualquier forma no tenemos explicación de

porqué ahora con el grupo OH hubo una destrucción preferentemente del éter de enol a compuestos desconocidos.

Para evitar el problema de la participación del grupo OH se hizo la protección de este como su éter tetrahidropiránfilico. Sin embargo, debido a la sensibilidad de los éteres de enol a medio ácido, la introducción de este grupo protector (que requiere condiciones ácidas) se hizo antes de la reducción de Birch, esto es, sobre el compuesto 34 quedando la ruta sintética por probar como la muestra el esquema 6 (R=THP).

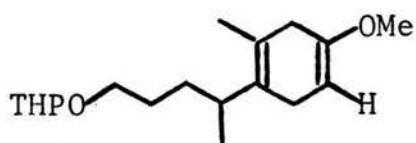
La protección del alcohol 34 con dihidropirano en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico procedió sin incidente para dar en 85% de rendimiento el éter tetrahidropiránfilico 41 como un aceite incoloro:



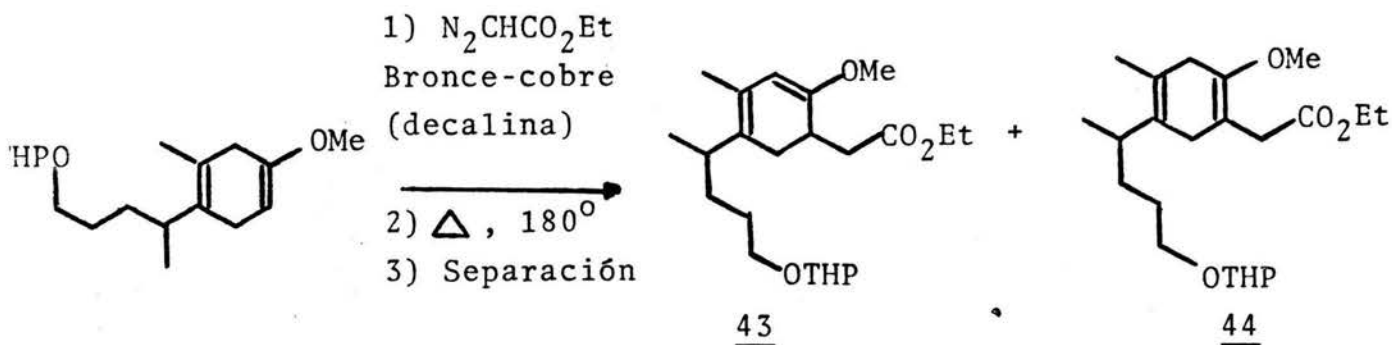
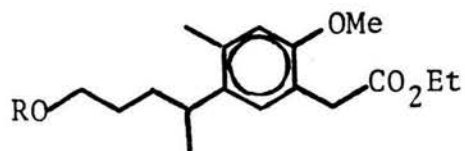
Su espectro de ir ya no presentó la banda ancha entre 3500-3200 debida a OH, pero sí el grupo de bandas entre 1150-1020 características de uniones C-O. En rmp ya no se observó la señal asignada al OH, apareciendo en 4.50 el singulete ancho típico del hidrógeno acetálico del éter tetrahidropiránfilico. Los otros hidrógenos del anillo de pirano aparecen en la región de 3.20-3.60 para el CH₂ vecino a oxígeno, sobrepuestos al CH₂O de la cadena. Como ya es usual, los hidrógenos aromáticos, el OCH₃, el CH bencílico y los CH₃ aromático y secundario aparecen aproximadamente con los mismo desplazamientos químicos que otros compuestos análogos.

La reducción de Birch del éter 41 dió en 92% de rendimien-

to el éter de enol 42 como un aceite incoloro. En rmp presentó como señales más características, dos singuletes sobrepuestos en aproximadamente 4.60 que integraron para dos hidrógenos, uno se asignó al hidrógeno vinílico y el otro al hidrógeno acetálico del éter tetrahidropiranílico y en 2.62 se observó un singulete para cuatro hidrógenos, se asignó a los dos metilenos doblemente alílicos. Las señales para el OCH_3 , el CH_3 vinílico y el CH_3 secundario sufren el corrimiento a campo más alto, indicativo de la pérdida de aromaticidad (3.50, 1.65 y 0.95 respectivamente).

42

La ciclopropanación del éter 42 y posterior transposición térmica del intermediario, en las condiciones "in situ" ya descritas produjo de nuevo una mezcla de compuestos. La separación y purificación de los tres productos principales se hizo por cromatografía rápida en columna, identificándose como los éteres de dienol 1,3 y 1,4 (43 y 44 respectivamente) y el compuesto aromático 45 en una relación de 10:3:1 (34% de rendimiento):

45 R=THP46 R=H

El espectro de rmp del compuesto más abundante 43 presenta un singulete fino en 4.75 para el hidrógeno vinílico, un singulete ancho en 4.50 para el CH acetálico del éter tetrahidropiranílico, el cuarteto y el triplete ($J=6$ Hz) característicos del éster etílico en 4.10 y 1.20, un singulete en 3.50 para el OCH_3 , un singulete en 1.70 para el CH_3 vinílico y un doblete ($J=6$ Hz) en 0.95 para el CH_3 secundario.

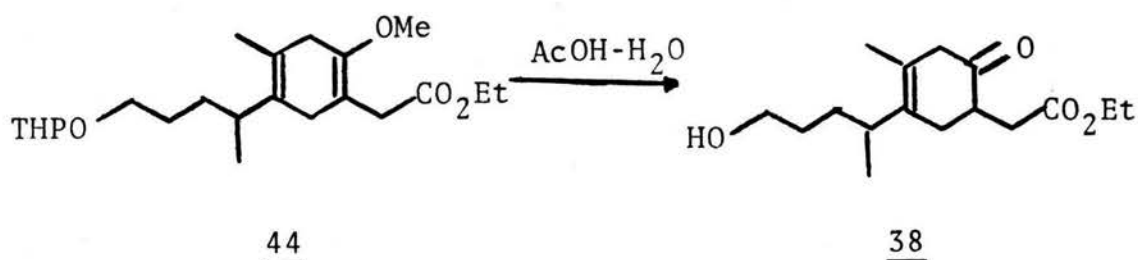
El producto que siguió en orden de abundancia se identificó como el éter de dienol isomérico 1,4 44 por su espectro de rmp* que no presenta señales para hidrógenos vinílicos, conservándose la señal del OCH_3 en 3.50. La presencia del éter tetrahidropiranílico es demostrada por el singulete ancho en 4.50 para el CH acetálico, mientras que la del éster etílico por el cuarteto y triplete ($J=7$ Hz) en 4.10 y 1.25. El singulete en 3.10 se ha asignado al CH_2 vecino al éster que también es alílico y una señal compleja en 2.65 se ha asignado a los dos CH_2 doblemente alílicos y al CH alílico, el singulete en 1.65 al CH_3 vinílico y el doblete ($J=6$ Hz) en 0.95 al CH_3 secundario.

Finalmente el compuesto menos abundante 45 presentó en rmp un sistema de dos hidrógenos aromáticos en posición para con singuletes en 6.85 y 6.50; un singulete ancho en 4.75 para el CH acetálico del éter tetrahidropiranílico; el sistema A_3X_2 del éster etílico con el cuarteto y el triplete ($J=7$ Hz) en 4.05 y 1.20 y singuletes en 3.70 y 2.25 para el OCH_3 y el CH_3 aromático respectivamente. También se alcanzó a notar el CH_2 bencílico vecino al éster como una señal compleja en 3.40, el CH bencílico como un multiplete centrado en 2.80 y el doblete ($J=6$ Hz) del CH_3 secundario en 1.10.

* Debido a la polaridad muy parecida con la del compuesto aromático 45 esta substancia se obtuvo contaminada con aproximadamente 20% de 45 .

A pesar de no haberse detectado con anterioridad el dieno 1,4 su presencia en este caso no resultó extraña, ya que existen antecedentes sobre la obtención de ambos éteres de enol usando sustratos y condiciones de reacción parecidas a las que usamos!² Por otro lado, la presencia del compuesto aromático 45 se puede explicar por la facilidad de aromatización de los ciclohexadienos.

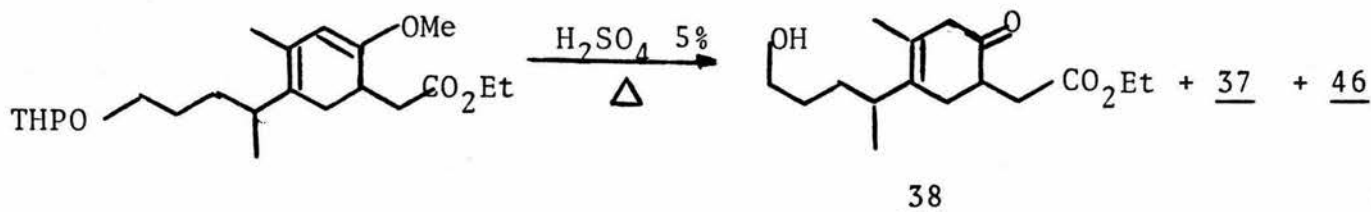
El contar con los dos éteres de dienol isomérico 43 y 44 fué para nosotros un resultado muy afortunado por que nos permitió comparar sus comportamientos en condiciones de hidrólisis ácida. Es bien conocido que los éteres de dienol 1,4 producidos en la reducción de Birch de derivados de anisol, se hidrólizan en condiciones de ácidos débiles diluidos dando exclusivamente ciclohexenonas desconjugadas¹⁹. Tratando de aprovechar este hecho, se sometió el éter de dienol 44 a reflujo en ácido acético diluido proporcionando en 37% de rendimiento la enona desconjugada 38 como un aceite amarillo*:



* En esta reacción también se aisló el compuesto aromático 46 (R=H) identificado por su espectro de rmp que fué muy parecido al de 45 (R=THP) excepto que ya no existen las señales correspondientes al grupo protector, pero sí una nueva en 1.90 que desaparece con D₂O y que se asignó al OH. Puesto que ya se mencionó (ver pie de nota de la pag. 47) que el éter de dienol 1,4 44 está contaminado con ≈ 20% del compuesto aromático 45 (R=THP), es probable que este sea el precursor del compuesto aislado 46 (R=H).

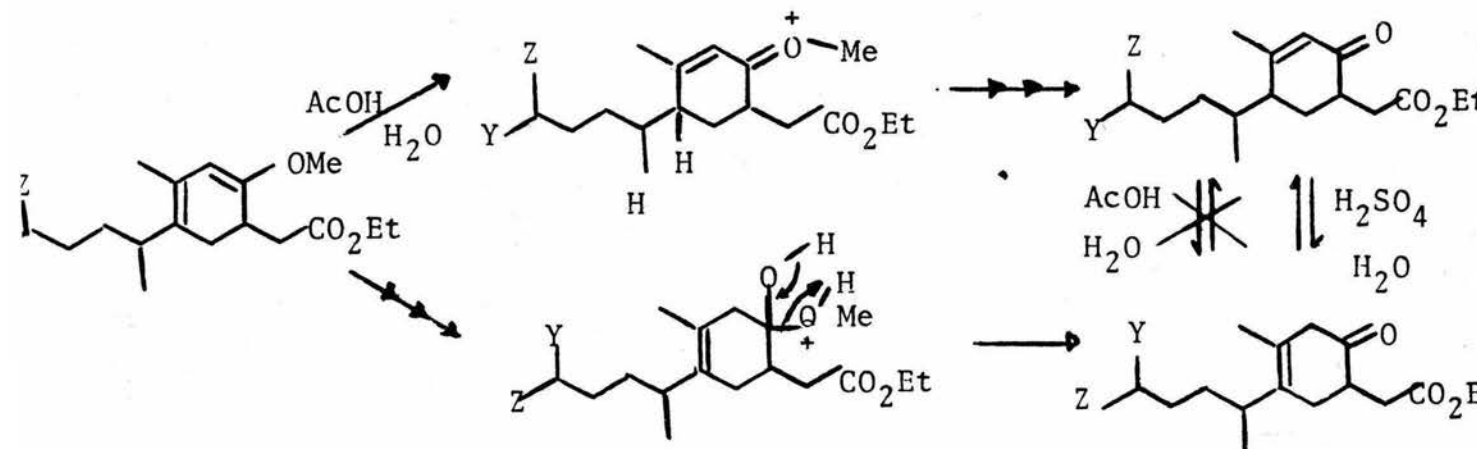
El compuesto 38 mostró en ir una banda ancha entre 3550 y 3200 característica de OH y en 1725 una banda intensa con inflexión en 1710 asignadas a los grupos C=O de éster y de cetona respectivamente. En rmp no se observan hidrógenos vinílicos, conservándose el sistema A_3X_2 del éster etílico con el cuarteto en 4.10 y el triplete en 1.25(J=7 Hz); en 3.60 se observa una señal compleja para el CH_2OH ; en 2.80 otra señal compleja asignada al CH_2 alílico vecino al C=O de la cetona; en 2.16 un singulete ancho para el CH_3 vinílico. Se debe mencionar que los espectros de rmp de 38 y del análogo 11(obtenido en la ruta del éter de silicio-acetal, pag 40) son bastante parecidos en la forma de las señales que les son comunes, apareciendo incluso la señal para el CH_3 secundario también como un par de dobletes(J=6 Hz) en 1.00 y 0.90 debido a los diastereoisómeros presentes.

Cuando el éter de dienol 43 se sometió a las mismas condiciones de hidrólisis usadas con su isómero 44 se obtuvo una mezcla de productos con absorción en el UV que aunque no se separaron ni identificaron probablemente corresponden a mezclas de diastereoisómeros de la enona conjugada 37 con y sin el grupo THP. Notando que en este último experimento el tiempo aproximado para que desapareciera la materia prima había sido el triple que para el isómero 1,4 y puesto que nuestra intención en esta opción era llegar a la enona conjugada para después desconjugarla, se decidió utilizar condiciones más enérgicas de hidrólisis ácida para 43. Sorpresivamente, el tratamiento de 43 con H_2SO_4 al 5% en acetona a reflujo por el tiempo exactamente necesario para que desapareciera la materia prima, produjo una mezcla en orden creciente de importancia de las enonas no conjugada 38, conjugada 37 y el compuesto aromático 46:



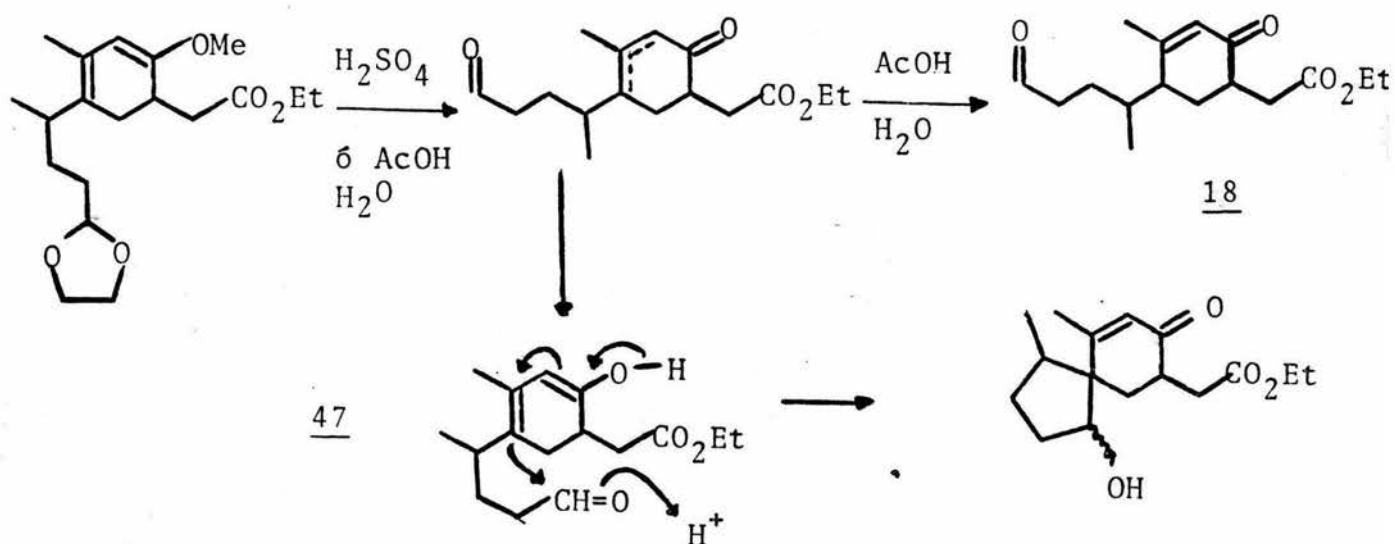
La identificación de los compuestos 38 y 46 con los obtenidos en la hidrólisis ácida del éter de dienol 1,4 (ver pag. 48) se hizo por comparación directa, mientras que la enona conjugada 37 se caracterizó por su absorción de luz UV y su espectroscopía. En ir mostró una banda ancha en 3550-3300 para el OH, una banda intensa en 1725 para el C=O del éster y en 1665 y 1610 las bandas típicas para ciclohexanona conjugada. Su espectro de rmp presentó un singulete en 5.90 para el hidrógeno vinílico, un cuarteto en 4.10 y un triplete en 1.25 ($J=7$ Hz) para el éster etílico, un par de tripletes sobrepuestos ($J=6$ Hz) en 3.60 para el CH_2OH , un singulete en 1.90 para el CH_3 vinílico que se ha desplazado a menor campo por quedar en posición β al grupo C=O, en 2.00 un singulete ancho que desaparece con D_2O para el OH y finalmente un par de dobletes ($J=6$ Hz) en 1.00 y 0.70 para el CH_3 secundario. La presencia del par de tripletes para el CH_2OH y el par de dobletes para el CH_3 secundario son indicativos que también esta sustancia (al igual que las otras enonas conjugadas obtenidas en este trabajo) es una mezcla diastereoisomérica.

Aunque adecuado para nuestros intereses, la formación preferente de la enona desconjugada 38 en condiciones de hidrólisis ácida vigorosa no deja de ser extraña. Una posible explicación de porqué la diferencia de productos obtenidos al cambiar las condiciones de hidrólisis, es que el ácido acético esté protonando preferentemente al éter de dienol en la posición γ para dar lugar directamente a la enona conjugada, mientras que el H_2SO_4 lo esté haciendo en α para producir inicialmente la enona desconjugada:



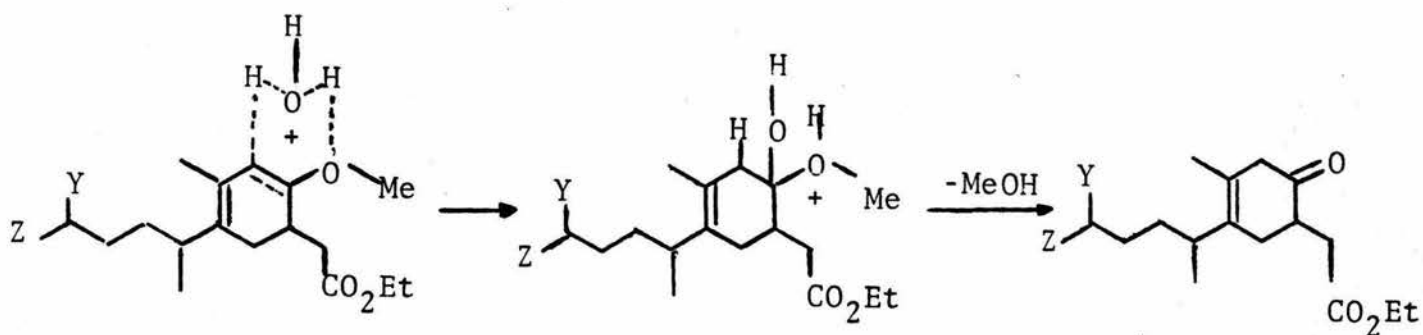
Además, otra diferencia importante entra estas dos condiciones es que mientras que el ácido acético es incapaz de inducir algún cambio posterior en la enona conjugada 37 y consecuentemente es el único producto que se observa, con el H_2SO_4 sí ocurre la isomerización de la enona desconjugada inicial a la enona conjugada, resultando una mezcla de estas dos enonas. Aparentemente en las condiciones de reacción usadas por nosotros el equilibrio favoreció a la enona desconjugada, aunque existe la posibilidad que alguna variación de estas condiciones (por ejemplo, el tiempo de reacción) pudiera alterar esta preferencia.

El que el H_2SO_4 sí pueda promover cambios posteriores en la enona inicialmente formada cualquiera que ésta sea, pero no el ácido acético, queda de manifiesto por los resultados obtenidos durante los experimentos de hidrólisis del éter de dienol-acetal 21 (pags. 25 y 27). Así, aunque en ambas condiciones ocurrió la hidrólisis de los grupos funcionales presentes, con el ácido acético se pudo aislar el producto normal 18 en excelente rendimiento, no así con el H_2SO_4 , reacción en la que hubo además la formación de compuestos espirobicíclicos:

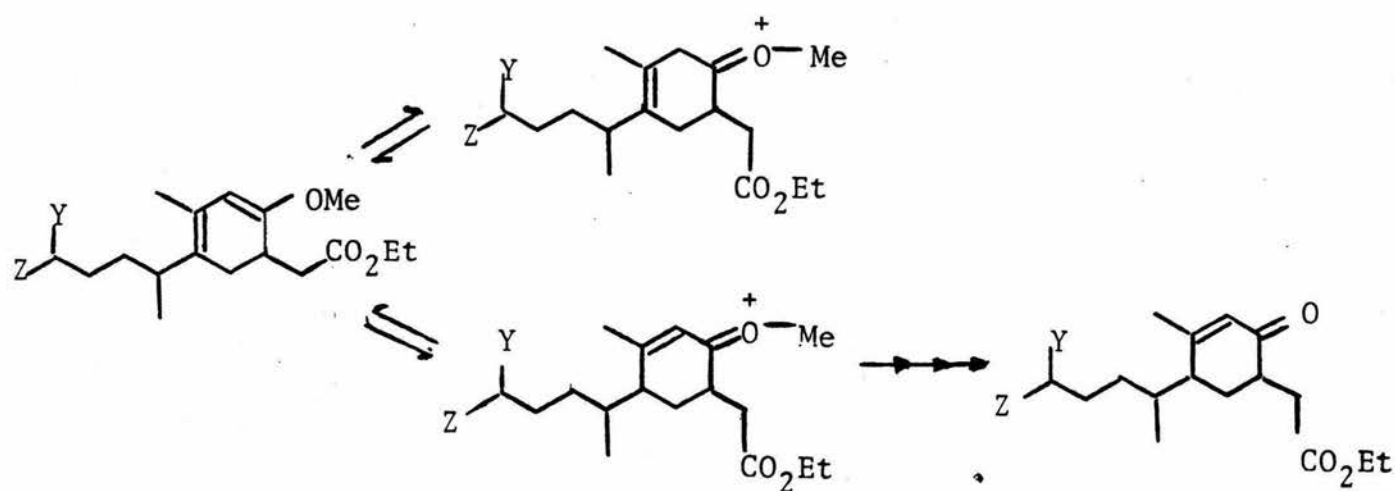


Esto nos indica por lo tanto que el H_2SO_4 sí puede formar el dienol intermediario 47 por reprotonación de la enona inicialmente formada pero esto no ocurre con el ácido acético.

La diferencia en la regioquímica de la protonación entre el H_2SO_4 y el ácido acético (α vs γ) se podría deber a las especies involucradas para transferir el protón en un caso ó el otro. Así, en H_2SO_4 la especie protonante es el H_3O^+ que a través de un estado de transición de 6 miembros con el éter de dienol podría dar irreversiblemente la protonación en α , quedando el intermediario adecuado para que por pérdida de MeOH dé la enona desconjugada:

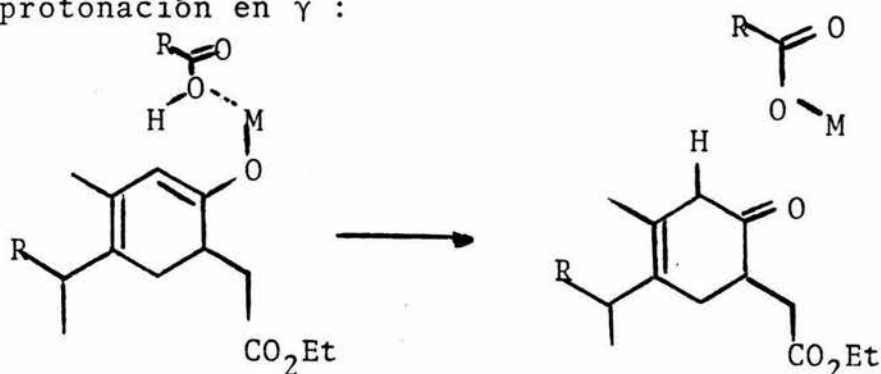


Mientras que en las otras condiciones es toda la molécula de ácido acético la especie protonante. Notése que si bien ésta protonación podría ocurrir tanto en α como en γ , los intermediarios y producto de la protonación en γ serían más estables (mejor delocalización de la carga positiva en los intermediarios):

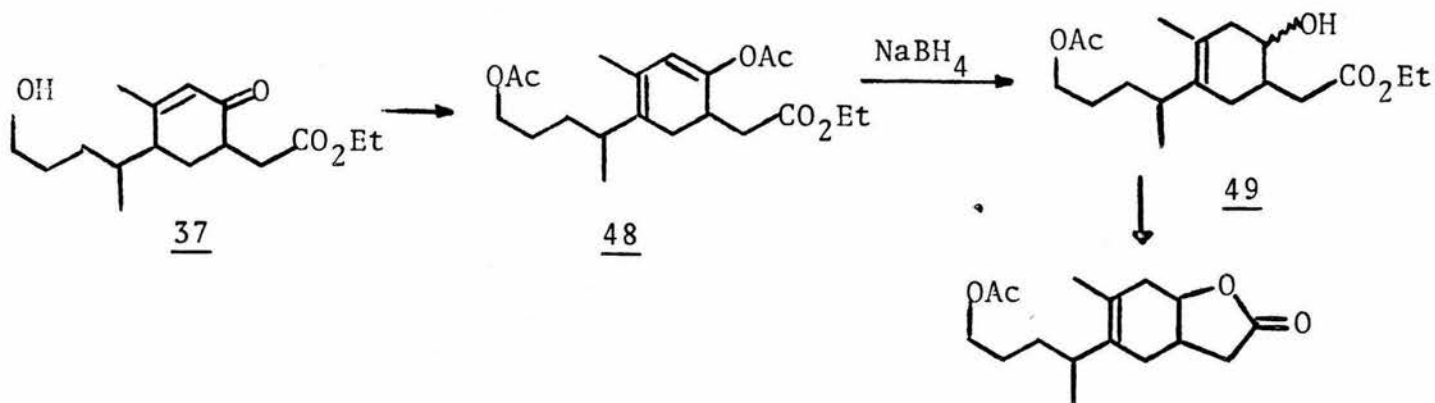


Por lo tanto, si bien cinéticamente la protonación preferida es en α , por razones estéricas, su reversibilidad conduciría como producto final al intermediario termodinámico de protonación en γ .

Finalmente se debe mencionar que la diferencia entre la protonación cinética de un dienolato metálico (que sabemos ocurre exclusivamente en α) y la protonación en γ que estamos proponiendo ahora para el éter de dienol es debida exclusivamente al factor de reversibilidad. Aunque en ambos casos la protonación en α sería la favorecida cinéticamente, en el caso del dienolato metálico es irreversible pero no en la del éter de dienol que conduciría finalmente a la protonación en γ . Incidentalmente la protonación en α a un dienolato metálico podría ocurrir a través de un estado de transición de seis miembros, lo que no sería posible para la protonación en γ :

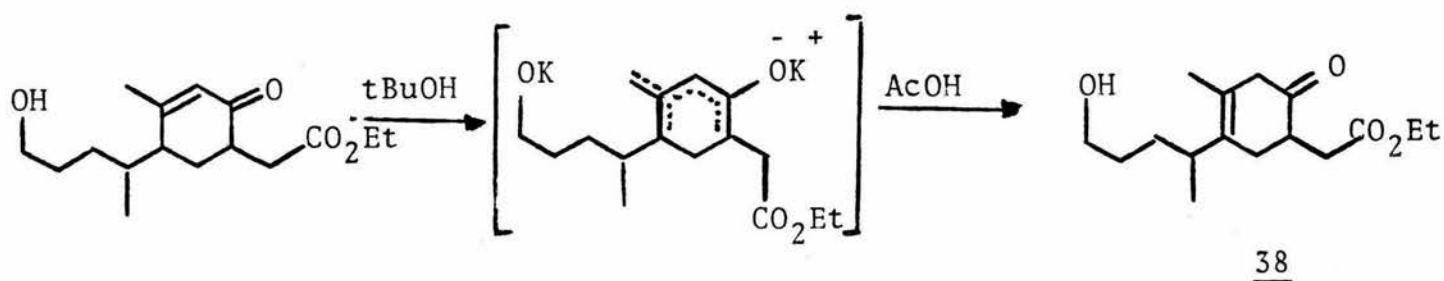


Volviendo al problema de la síntesis, el que se haya aislado también la enona conjugada 37 durante la hidrólisis con H_2SO_4 nos permitió probar también nuestro plan original de desconjugación. Con este objeto se probó primero el método de Bernstein ^{7f} que consiste en la reducción con $NaBH_4$ del acetato de dienol, ya que éste método resultaba conveniente para nuestros propósitos por pasar por el hidroxíéster 49 precursor de la lactona 15 intermedio en la síntesis de Grieco:



El método sin embargo no prosperó obteniéndose después del tratamiento con NaBH_4 una mezcla compleja de productos difíciles de separar.

Afortunadamente, aunque no del todo conveniente, el segundo método que se probó consistente²⁰ en tratar 37 con exceso de $t\text{-BuOK}$ y protonación cinética de la mezcla de dienolatos de potasio así producida con AcOH diluido produjo en 38% de rendimiento la enona desconjugada 38:



Aunque de las diferentes formas de llegar a la enona desconjugada 38 ninguna procedió en buenos rendimientos, el hecho de poderla obtener de varias maneras nos permitió aprovechar completamente a todos los intermediarios posibles reuniéndose una cantidad suficiente de material para completar la síntesis.

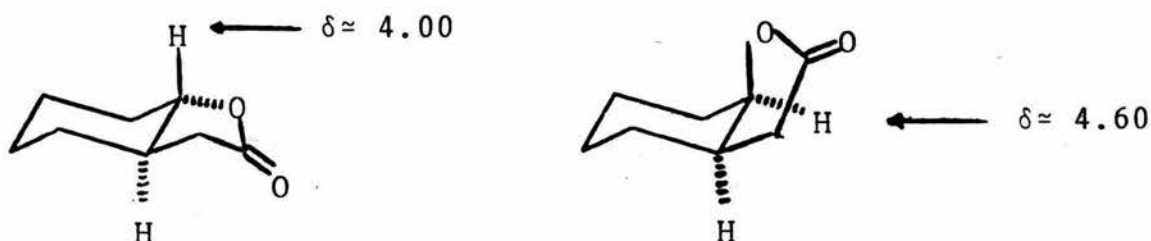
La estereoselectividad de la reducción de γ -ceto ésteres²¹ como 38 con diferentes reductores presenta resultados contradictorios que no siempre permiten predecir con seguridad la estereoquímica de los productos resultantes. Por lo tanto decidimos probar los dos reductores más comunmente usados con este fin (el NaBH_4 y el selectruo de litio) sobre la enona 38 y llevar los productos resultantes hasta el punto de poder comparar con el intermediario de Grieco.

La reducción del ceto éster 38 con borohidruo de sodio y posterior tratamiento con ácido p -toluensulfónico dió un aceite incoloro en muy bajo rendimiento. La asignación de la estructura

del producto se fundamentó en sus datos espectroscópicos que mostraron en ir una banda ancha entre 3600 y 3200 característica de vibración OH, en 1780 una banda muy intensa y fina propia de C=O de lactona de cinco miembros y en 1200 una banda de mediana intensidad típica de la vibración C-O.

En rmp ya no se observó el sistema A_3X_2 del éster etílico, en 3.58 se observó un triplete ($J=6$ Hz) para dos hidrógenos, se asignó al metileno vecino al alcohol, en 2.00 un singulete que desaparece con D_2O , se asignó al hidrógeno del alcohol, en 1.70 se presentó un singulete ligeramente ancho que integró para tres hidrógenos debido al metilo unido a doble ligadura y en 0.95 se notó un doblete ($J=6$ Hz) para tres hidrógenos, se concedió al metilo de la cadena lateral.

La asignación de la estereoquímica a la fusión de anillos en lactonas bicíclicas como 15 se hace generalmente por la multiplicidad y el desplazamiento químico que muestra en rmp el hidrógeno cierre de la lactona, ya que en lactonas con fusión trans ese hidrógeno aparece a mayor campo que en las correspondientes lactonas con fusión cis. Así por ejemplo, en un trabajo de Herz²² se encontró que la lactona trans del ácido 2-hidroxi-ciclohexanoacético presenta la señal para ese hidrógeno axial en ≈ 4.00 , mientras que en la lactona isomérica con fusión cis ese mismo hidrógeno (ahora ecuatorial) aparece en ≈ 4.60 :

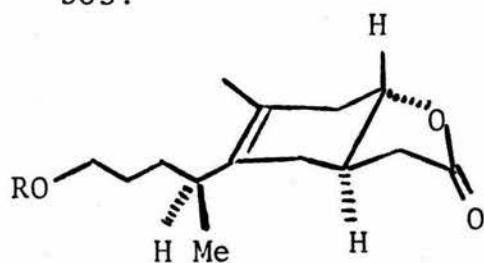


Dado que es normal que los hidrógenos axiales aparezcan a mayor campo que los ecuatoriales, esta observación parece ser general y ha sido confirmada en numerosas ocasiones con diferentes sustratos. La presencia de una doble ligadura en el anillo ciclo-

hexánico no parece tener efecto sobre la generalización anterior, pues por ejemplo el intermediario de Grieco 15² presenta el desplazamiento químico para ese hidrógeno en 4.68 (lactona con fusión cis).

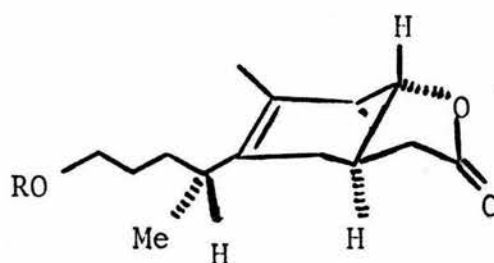
Puesto que en el compuesto obtenido por nosotros la señal debida al hidrógeno cierre de la lactona aparece en 4.00, esta lactona debe ser la lactona trans 51 isomérica a la buscada por nosotros. Para eliminar cualquier posibilidad de error por estar comparando compuestos diferentes, la lactona obtenida por nosotros se protegió como su éter tetrahidropiranílico y se compararon sus datos espectroscópicos con los reportados para el intermediario de Grieco,² resultando definitivamente diferentes.

Este éter tetrahidropiranílico 52 (R=THP) obtenido en 81% de rendimiento ya no muestra en ir la banda ancha para el grupo OH, pero sí las bandas en 1790 para el carbonilo de lactona y entre 1200-1300 las debidas a la vibración C-O. En rmp desapareció la señal debida al OH, apareciendo ahora un singulete en 4.40 para el hidrógeno acetálico del grupo THP. La señal para el hidrógeno cierre de la lactona ya no se alcanza a notar, probablemente porque se sobrepone a las señales debidas a los grupos CH₂O que aparecen entre 3.10 y 4.00. Otras señales que se alcanzan a notar son el singulete para el CH₃ vinílico en 1.70 y el doblete (J=6 Hz) en 0.90 para el CH₃ secundario. La estructura de este compuesto debe ser la de la mezcla diastereoisomérica 52a y 52b correspondiente a la lactona trans, aunque su espectro de rmp no mostró evidencias de ello probablemente por coincidir las señales de ambos:



51a R= H

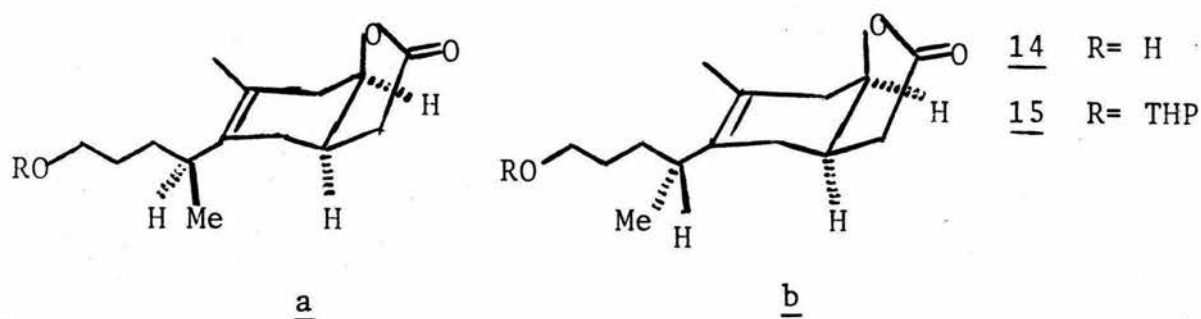
52a R=THP



51b R=H

52b R=THP

La reducción del ceto éster 38 ahora con selectruero de litio en THF y posterior tratamiento, primero con HCl 3N para inducir la lactonización y después con dihidropirano y ácido p-toluensulfónico para proteger el grupo OH, produjo en un rendimiento regular un aceite incoloro caracterizado como el intermediario de Grieco por sus datos espectroscópicos. En ir mostró la banda de 1785 característica de C=O de lactona de 5 miembros y entre 1180 y 1030 las bandas típicas de la vibración C-O de éteres. En rmp presentó en 4.48 la señal debida al hidrógeno acetálico del grupo THP, en 1.70 el singulete del CH₃ vinílico y en 0.90 el doblete (J=6 Hz) del CH₃ secundario. En marcado contraste con el espectro de rmp de su isómero 52, esta nueva lactona presenta en 4.68 un multiplete asignado al hidrógeno cierre de la lactona lo que establece la fusión de los anillos como cis. Todos los datos anteriores están de acuerdo con los reportados por Grieco para su intermediario 15 (R=THP)² con lo que en este punto se completó formalmente la síntesis no estereocontrolada de la ivangulina.



La obtención de la lactona cis, como la mezcla diastereoisomérica 15a y 15b indicada, durante la reducción con selectruero de litio está de acuerdo con el concepto que se tiene sobre los selectrueros como reductores altamente estereoselectivos debido a su volumen lo que permite transferir el hidruro por el lado menos impedido del carbonilo (esto es, opuesto a la cadena del éster acético) produciendo así el cis hidroxí éster precursor de la lactona cis.^{2,1a}

Finalmente se debe mencionar que al igual que la lactona trans 52 el espectro de rmp de la lactona cis 15 no permite distinguir los diastereoisómeros componentes, lo que podría significar una mayor dificultad en su separación. Será necesario sin embargo, reunir una cantidad suficiente de substancia para hacer los experimentos de separación pertinentes ya sea con la lactona cis 15 ó probablemente mejor con el ceto éster desconjugado 38 (en el cual sí se notaron espectroscopicamente los diastereoisómeros), conformándonos por lo pronto con dejar establecida la ruta sintética no estereocontrolada a la ivangulina.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de rmp se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390-90 MHz, utilizando como referencia interna el tetrametil silano(TMS); los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón(ppm) utilizando el parametro δ . Los espectros de ir se determinaron en un espectrofotometro Perkin Elmer 559 B en pelicula usando aire como referencia ó en solución de tetracloruro de carbono. Las frecuencias se especifican en cm^{-1} . *

En la separación y purificación de los productos sintetizados que se efectuó por cromatografía, se utilizaron cromatoplas de capa fina preparativa de silica gel Merck GF₂₅₄, de dimensiones 20x20 ó 20x100 cm segun el caso. En cromatografía en columna ordinaria se usó silica gel Merck 60(70-230 mallas) y para cromatografía en columna rápida se empleó silica gel Merck 60(230-400 mallas). La mezcla de disolventes empleados como eluyentes se indica en cada una de las preparaciones de las sustancias. En la observación de las sustancias en las placas de cromatografía en capa fina se usó una lampara UVSL-25 y como reveladores vapores de yodo y/ó una solución de vainillina al 2% en etanol:ácido fosforico 85%(1:1), seguida de calentamiento.

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

*Se agradece a la Q. Alejandrina Acosta la determinación de los espectros de rmp y a las Q. Graciela Chávez, Silvia Mendoza y Marisela Gutierrez la determinación de los espectros de ir.

4-metoxi-2-metil-acetofenona 3.

A una solución de 5 g(0.0334 mol) de 4-hidroxi-2-metil-acetofenona 2 en 40 ml de acetona, se adicionaron 6.328 g(4.75 ml, 0.0565 mol) de sulfato de dimetilo y 6.93 g(0.0502 mol) de carbonato de potasio anhidro y se calentó a reflujo durante 1 hora 20 min. Se filtró, se evaporó la acetona en el rotavapor y el aceite resultante se destiló a presión reducida, obteniéndose 4.6 g de 3 (84% de rendimiento) como un líquido incoloro, p.eb. 101°C/1.0 mm de Hg.

ir(película); 3020(Ar-H), 2960(C-H, de CH₃) 2840(C-H, de OCH₃), 1680(C=O), 1610 y 1570(C=C).

rmp(CCl₄) ; 7.62(d, J=9 Hz, 1H; Ar-H), 6.73-6.53(m, 2H; Ar-H), 4.75(s, 3H, OCH₃), 2.48(s, 3H, ArCH₃), 2.42(s, 3H, COCH₃).

2(2-bromo-etil-1,3-dioxolano) 5.⁸

A una solución fría(5-10°C), de 24 g (0.3 mol) de bromuro de hidrógeno en 40 g (0.65 mol) de etilenglicol se adicionaron con agitación 11.2 g(0.2 mol) de acroleína. Después de agitar por una hora a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo dos veces con hexano, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% y se trabajó de la forma usual. La destilación del residuo dió 21.9 g(61% de rendimiento) del bromoacetal 5, p.eb. 59°/8 mm.

ir(película); 2965(C-H), 2890(C-H, de O-CH), 1135 y 1020 (C-O).
rmp(CDCl₃); 4.97(t, J=4.5 Hz 2H, OCHO), 4.00-3.79(m, 4H, OCH₂CH₂O) 3.45(t, J=6 Hz, 2H, CH₂Br), 2.2(t,d, J=4.5 Hz y 6 Hz, 2H, CH-CH₂CH₂)

5-etilendioxi-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-pentan-2-ol 6 .

3.32 g(0.0183 mol) del bromoacetal 5 en 15 ml de THF seco se adicionaron a 0.445 g(0.0183 mol) de magnesio suspendido en 3 ml de THF seco. La adición se controló de tal manera que la temperatura no aumentara de 30-35°C, continuándose posteriormente la agitación por una hora a 30°. Se adicionaron gota a gota

2 g(0.0122 mol) de acetofenona en 10 ml de THF seco a 30° y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio-hielo(aprox. 20 ml), se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual, quedando 3.2 g de un aceite rojizo espeso. El aceite se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo(4:1). Se obtuvieron 2.51 g(77% de rendimiento) del alcohol 6 como un aceite amarillo.

ir(película); 3470(O-H), 2960(C-H), 2880(C-H, de O-CH), 1605 y 1575(C=C), 1245 y 1140(C-O)

rmp(CDCl₃) ; 7.53(d, J=9 Hz, 1H, ArH), 6.67(m, 2H, ArH) 4.80 (t, J=4.5 Hz, 1H, O-CH-O), 3.92-3.75(m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.45(s, 3H, ArCH₃), 2.0(t, 2H, CH₂CH₂C(OH)CH₃), 1.73-1.43(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 1.56(s, 3H, C(OH)CH₃) .

5-etilendioxi-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-pentano 8.

10.4 g(3.91 mmol) del alcohol 6 se disolvieron en 70 ml de benceno, se adicionaron 0.5 ml de etilenglicol y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calentó a reflujo por dos horas, se enfrió y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se trabajó de la forma usual, obteniéndose 9.5 g de aceite crudo de color amarillo.

En una botella para hidrógenación se mezclaron 9.5 g del aceite crudo(mezcla de olefinas) con 80 ml de etanol absoluto y 1.5 g de paladio al 10% en carbon activado. Se colocó la botella en el hidrogenador a 3 atm. de presión de hidrógeno y se agitó por 10 Hrs. , se filtró el catalizador, se evaporó el etanol en el rotavapor y el residuo se destiló a presión reducida obteniéndose 7.52 g(77% de rendimiento) de

8 como un líquido incoloro. p.eb. $154.5^{\circ}/2$ mm.

ir(película); 2980(C-H), 2890(OCH₃), 2850(O-CH₂), 1625 y 1595 (C=C), 1050-1300; 5 bandas(O-CH₂).

rmp(CDCl₃); 7.1(d,d, J=2 Hz y 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.73(d,d, J=2 Hz y 7.5 Hz, 2H, ArH), 4.80(t, J=4.5 Hz, 1H, O-CH-O), 3.95-3.78(m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.75(s, 3H, OCH₃), 2.90(st, J=6 Hz, 1H, ArCH), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 1.75-1.45(m, 4H, CHCH₂CH₂CH), 1.2(d, J=6 Hz, 3H, ArCHCH₃).

2-metil-4-metoxi-1-(5-etilendioxi-2-pentenil)-1,4-ciclohexadieno 9.

A una solución de 4 g(0.016 mol) del acetal 8 en 25 ml de THF seco y 160 ml de amoníaco líquido(destilado de sodio) que contenía 64 ml de t-butanol, se le agregaron en pequeñas porciones 560 mg.(0.08 átomo-g.) de litio. Después de agitar por una hora el color azul se hizo desaparecer por la adición cuidadosa de 20 ml de metanol. Se dejó evaporar el amoníaco y el resto de los disolventes se evaporó en el rotavapor, se extrajo el producto con éter y se trabajó de la forma usual. Se obtuvieron 3.5 g del producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano:acetato de etilo(6:1), de esta manera se obtuvieron 2.9 g.(72% de rendimiento) de 9 como un aceite incoloro.

ir(película); 2970(C-H), 2880(C-H, de OCH₃), 2835(C-H, de OCH₂), 1710(C=C-OMe), 1675(C=C), 1235-1030 seis bandas(C-O).

rmp(CDCl₃) 4.83(t, J=4.5 Hz, 1H, O-CH-O), 4.62(s, ancho, 1H, C=CH), 3.98-3.75(m, 4H, O-CH₂CH₂-O), 3.52(s, 3H, OCH₃), 2.75(st, J=6 Hz, 1H, CHCH₃), 2.65(s, 4H, CH₂C=CCH₂), 1.65(s, 3H, C=C-CH₃), 1.5(m, 4H, CH-CH₂-CH₂-CH), 0.96(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

Obtención de 9 a partir de la mezcla de olefinas 7.

A una solución de 1.337 g(5.391 mmol) de la mezcla de olefinas 7 en 10 ml de THF seco y 60 ml de amoníaco líquido(destilado de sodio) se le agregaron en pequeñas porciones 264 mg. (37.74 mmol) de litio. Después de agitar por una hora quince minutos, se adicionaron cuidadosamente 8 ml. de metanol, se dejó evaporar el amoníaco y el resto de los disolventes se evaporaron en la trompa de agua. Se extrajo el producto con éter y se trabajó de la forma usual. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 1.1325(84% de rendimiento) del éter de enol 9 .

1-metoxi-3-metil-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-7-carbetoxi-3-bi-
ciclo [4,1,0] hepteno 10.

2.3 g.(20.135 mmol) de diazoacetato de etilo se adicionaron en un periodo de 20 minutos a una mezcla en reflujo de 2.7 g.(10.71 mmol) del éter de enol 9 y 400 mg. de bronce-cobre en 15 ml de n-octano. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 minutos, se dejó agitando cinco horas a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el n-octano al vacío. El residuo aceitoso se cromatografió en columna rápida con hexano: acetato de etilo(5:1), obteniéndose 1.4520 g. del isómero menos polar 10a y 0.8545 del isómero más polar 10b (64% de rendimiento global).

10a

ir(película); 2970(C-H), 2890(C-H, de OCH₃), 2840(C-H, de OCH₂), 1745 intensa(C=O), 1275-1035 cinco bandas(C-O).

rmp(CDCl₃); 4.76(t, J=4.5 Hz, 1H, O-CH-O), 4.10(c, J=7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.83(m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.24(s, 3H, OCH₃), 2.67(c, J=6 Hz, 1H, CHCH₃), 2.56(s, ancho, 2H, CH₂C=C), 2.23(m, 3H, CH₂C=C y CHCO₂Et), 1.67 y 1.62(dos s sobrepuestos, 4H, 3H para C=C-CH₃), 1.50 y 1.14(m, 7H, sobresale en 1.22 t, J=7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.9(d, J= 6 Hz, 3H, CHCH₃).

10b

ir(película); bandas idénticas al isómero 10a.

rmp(CDCl₃); 4.80(t, J=4.5 Hz, 1H, OCHO), 4.15(c, J=7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.86(m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.59(m, 3H), 2.26(m, 3H) 1.7(s, 4H), 1.50-1.08(m, 7H, destacando a 1.22 t, J=7.5 Hz CH₂CH₃), 0.94(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

2-metil-4-metoxi-5-metilencarbetoxi-1-(5-etilendioxi-2-pentil)-1,3-ciclohexadieno 21.

Método A

500 mg. (1.48 mmol) del ciclopropano 10 y 150 mg. de bronce-cobre en 10 ml de decalina, se calentaron a reflujo por cinco horas, se filtró la mezcla y se evaporó la decalina al vacío, quedando 487 mg. de un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano:acetato de etilo(4;1), obteniéndose 405 mg.(81% de rendimiento) del éter de dienol 21 como un aceite amarillo.

Método B

680 mg.(5.97 mmol) de diazoacetato de etilo se adicionaron lentamente en un periodo de 15 minutos a una mezcla de 800mg.(3.175 mmol) del éter de enol 9 y 200 mg. de bronce-cobre en 15 ml de decalina a 120°C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura por 30 minutos y después se dejó a la temperatura de reflujo de la decalina por cinco horas. Se enfrió, se filtró y se evaporó la decalina al vacío. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano: acetato de etilo(5:1);se obtuvieron 452 mg.(50% derendimiento) del éter de dienol 21 .

ir(película); 2980(C-H), 2890(C-H, de OCH₂), 1750 intensa (C=C), 1665(C=C-OMe), 1620(C=C), 1275-1035 grupo de bandas(C-O).

rmp(CDCl₃) ; 4.80(m,2H, OCHO y C=CH), 4.10(c, J=7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.85(m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.50(s, 3H, OCH₃), 2.63(m, 1H, CHCH₃), 2.40-1.96(m, 4H, C=C-CH₂ y CH₂CO₂Et), 1.70(s, 3H, C=C-CH₃), 1.53-1.10(m, 8H, destaca en 1.25 t, J=7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.95(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃) .

3-metil-6-metilencarbetoxi-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-2-ciclohexenona 17 y 5-metil-2-metilencarbetoxi-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-anisol 22.

100 mg.(0.296 mmol) del éter de dienol 21 se disolvieron en 8 ml de tetracloruro de carbono saturado de agua. La solución se dejó en reposo por 24 hrs., se evaporó el disolvente al vacío y el aceite crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa de 20x20 cm con hexano-acetato de etilo(3:1), se obtuvieron 27 mg.(27%de rendimiento) del éter aromático 22 como un aceite amarillo y 55 mg.(57% de rendimiento) de la enona 17 también como aceite amarillo.

Enona 17

ir(película); 2980(C-H), 2890(C-H, de OCH₂), 1750 intensa(C=O, éster), 1690(C=O, enona), 1635(C=C).

rmp(CCl₄); 5.91(s, 1H, C=CH), 4.80(m, 1H, OCHO), 4.15(c, J=7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.90(m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.05(s, 3H, C=CCH₃), 1.95(s, C=CCH₃) para el otro par d,l diastereoisómero, 1.25(t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.05(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃), 0.80(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃) para el otro par d,l diastereoisómero.

Aromático 22

rmp(CCl₄); 6.85(s, 1H, Ar-H), 6.50(s, 1H, Ar-H), 4.65(t, J=4.5 Hz, 1H, OCHO), 4.05(c, J=7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.90-3.65(m, 7H, a 3.75 destaca un s para OCH₃), 3.40(s, 2H, ArCH₂), 2.65(m, 1H, ArCH), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 2.00-1.00(se sobrepone el resto de las señales).

3-metil-6-metilencarbetoxi-4-(5-oxo-2-pentil)-2-ciclohexenona 18.

Una mezcla de 100mg.(0.296 mmol) del éter de dienol 21, 5 ml de acetona y 2 ml de ácido acético al 20% se calentó a reflujo por 1.5 hrs. Se evaporó la acetona, se extrajo con éter, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual, obteniéndose 82 mg. de aceite crudo que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa de 20x20 cm con hexano-acetato de etilo(3:1). Se obtuvieron 69 mg(83% de rendimiento) del aldehído 18 como un aceite amarillo.

ir(película); 2960(C-H), 2720(C-H, de COH), 1735 intensa(C=O, éster), 1675(C=O, enona), 1625(C=C).

rmp(CDCl₃) ; 9.77(m, 1H, COH), 5.93(s, 1H, C=CH), 4.12(c, J=7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.93(s, 1H, C=C-CH₃) , 1.25(t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.93(s, 3H, C=C-CH₃), 1.25(t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) , 1.00(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃), 0.75(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃) para el otro par d,l diastereoisomérico.

4,5-dimetil-2-metoxi-5,6-dihidronaftaleno 28 .

A una solución de 250 mg.(1 mmol) del éter 8 en 10 ml de cloruro de metileno seco se adicionaron 250 mg.(1 mmol, 0.1 ml) de BBr₃. Después de agitar la solución a temperatura ambiente por 18 hrs se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se trabajó de la forma usual, quedando un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa 20x20 cm con hexano-acetato de etilo(4:1), obteniéndose 96 mg.(51% de rendimiento)del naftaleno 28 como un aceite incoloro.

ir(película) ; 2970(C-H), 2880(C-H, de OCH₃), 1600 y 1470(C=C).
rmp(CDCl₃); 6.30-6.60(m, 3H, 2 ArH y C=CH), 5.70-5.95 (m, 1H, C=CH), 3.75(s, 3H, OCH₃), 3.00(st, J=7 Hz, 1H, ArCH), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 1.05(d, J=7 Hz, 3H, CHCH₃).

4,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol 31.

A una solución de 500 mg.(2 mmol) del éter 8 en 10 ml de cloroformo se adicionaron con agitación 620 mg. (2.6 mmol) de trimetilyodo silano. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la solución se lavó con solución de tiosulfato de sodio al 10% y se trabajó de la forma usual. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo (8:1), obteniéndose 287 mg.(81.5% de rendimiento) del naftol 31 como un solido blanco.

ir(película); 3350(O-H), 2950(C-H), 1610 y 1475(C=C).
rmp(CDCl₃); 6.50(d, J=3 Hz, 1H, ArH), 6.40(d, J=3 Hz, 1H,

ArH), 5.90(s ancho, 1H, intercambia D_2O , OH), 2.95(m, 1H, ArCH), 2.65(m, 2H, ArCH₂), 2.20(s, 3H, ArCH₃), 1.7(m, 4H, CH₂CH₂), 1.10(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

3-metil-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-fenol 23.

Todas las operaciones de esta reacción se hicieron bajo atmósfera de nitrógeno.

A una suspensión de 1.92 g. de NaH (dispersión en aceite mineral al 50% equivalente a 960 mg., 40 mmol de NaH) en 10 ml de DMF seca a 10⁰ C se adicionaron cuidadosamente 3.6 g (4.28 ml, 40 mmol) de n-butilmercaptano. Se aumentó la temperatura al ambiente y se adicionó una solución de 500 mg. (2 mmol) del éter 8 en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 78⁰C por 24 hrs., se suspendió la atmósfera de N₂, se enfrió, se vertió en 50 ml de cloruro de amonio acuoso, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo (8:1); se obtuvieron 388 mg. (82% de rendimiento) del fenol 23 como un aceite incoloro.

ir(película) 3500-3200 banda ancha(OH), 3050(C-H, arom), 2980 (C-H, alif.), 2890(C-H, de OCH₂), 1630 y 1600(C=C), 1520 y 1470(C=C).

rmp(CDCl₃); 7.00(d, J=9 Hz, 1H, ArH), 6.57(m, 2H, ArH), 6.17 (s, ancho 1H desaparece con D_2O , OH), 4.80(t, J=4.5 Hz, 2H, OCHO), 3.80(sist. A₂B₂, 4H, OCH₂CH₂O), 2.85(c, J=6 Hz, 1H, ArCH), 2.2(s, 3H, ArCH₃), 1.62(m, 4H, CHCH₂CH₂CH), 1.15(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

Eter t-butildimetilsilicio de 3-metil-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-fenol 24.

A 0.8125 g. (3.45 mmol) del fenol 23 en 5 ml de DMF seca se adicionaron 516.12 mg. (7.59 mmol) de imidazol y 1.0385 g (6.89 mmol) de dimetilterbutilcloro silano, la mezcla se agitó a 45⁰ C en atmósfera de N₂ por 10 hrs., se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada de sal, se

extrajo con hexano y se trabajó de la forma usual. El aceite crudo se purificó por una cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo(16:1), de esta manera se obtuvieron 1.07 g(87% de rendimiento) del éter de silicio 24 como un aceite ligeramente amarillo.

ir(película) 2970(C-H), 2870(C-H, de OCH₂), 1615 y 1580(C=C), 1505 y 1480(C=C), 1265(Si-C), 850(Si(CH₃)₃), 840(Si-O-C).
rmp(CDCl₃); 6.98(c, J=3 Hz y 6 Hz, 1H, ArH), 6.6(c, J=3 Hz y 6 Hz, 2H, ArH), 4.78(t, J=4.5 Hz, 1H, OCHO), 3.82(m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.88(c, J=6 Hz, 1H, ArCH), 2.20(s, 3H, ArCH₃), 1.6(m, 4H, CHCH₂CH₂CH), 1.15(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃). 0.97(s, 9H, C(CH₃)₃), 0.18(s, 6H, Si(CH₃)₂).

2-metil-4-(t-butildimetilsililoxi)-1-(5-etilendioxi-2-pentil)-1,4-ciclohexadieno 25 .

A una mezcla de 12 ml de THF seco, 2 ml de t-butanol y 40 ml de amoníaco líquido seco se adicionaron 150 mg.(21.4 mmol) de litio. Después que se disolvió el litio (aprox. 10 min) ,se adicionaron 1.07 g.(3.057 mmol) del éter de silicio 24 en 3 ml de THF, se agitó por 15 min. y se adicionó 1 ml de t-butanol. se mantuvo la agitación por 30 min. más, se agregó 1 ml de metanol, se evaporó el amoníaco manteniendo una agitación vigorosa y después se evaporaron los disolventes en el rotavapor. Al residuo se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio y rápidamente se extrajo con hexano, trabajandose de la forma usual, se obtuvieron 1.06 g(98% de rendimiento) del éter de enol 25 como un aceite amarillo.

ir(película); 2940(C-H), 2850(C-H, de OCH₂), 1690(C=C-OSi), 1665(C=C), 840(Si-O-C).

rmp(CDCl₃); 4.77(m, 2H, OCHO y C=CH), 3.83(m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.70(c, J=6 Hz, 1H, CHCH₃), 2.50(s, 4H, CH₂C=C-CH₂), 1.60(s, 3H, C=C-CH₃), 1.58-0.95(m, 7H), 0.900(s, 9H, C(CH₃)₃), 0.15(s, 6H, Si(CH₃)₃).

3-metil-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-7-carbetoxi-1-(t-butildi-
metilsililoxi)-3-biciclo-[4,1,0]-hepteno 26 .

Una solución de 428 mg(3.76 mmol) de diazoacetato de etilo en 10 ml de n-octano se adicionó gota a gota en un periodo de una hora a una mezcla en reflujo de 704 mg(2 mmol) del éter de enol de silicio 25 y 100 mg. de bronce-cobre en 10 ml de n-octano. Se mantuvo el reflujo por media hora, se enfrió la mezcla, se filtró para eliminar el catalizador, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo aceitoso(850 mg) se purificó a través de una columna de cromatografía rápida con hexano-acetato de etilo(4:1). Se obtuvieron 583 mg(67% de rendimiento) del éter de silicio de ciclopropanol 26 como un aceite amarillo.

ir(película); 2970 y 2940(C-H), 2890 y 2870(C-H, de OCH₂), 1735 intensa(C=O), 845(Si-O-C).

rmp(CDCl₃); 4.80(t, J=4.5 Hz, 1H, OCHO), 4.22(c, J=6 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.86(m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.7-1.1(se sobreponen las señales, sobresale en 1.30(t, J=6 Hz, CH₂CH₃)).0.90(s, 9H, C(CH₃)₃), 0.15(s, 6H, Si(CH₃)₂).

3-metil-6-metilencarbetoxi-4-(5-etilendioxi-2-pentil)-3-ciclo-
hexenona 11.

1.8 ml de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1M(1.8 mmol) en THF se adicionó con agitación a 200 mg(0.456 mmol) del éter de silicio 26 en THF a 25°C. Se agitó por 15 minutos la reacción, se agregó 0.5 ml de buffer de fosfato de pH =7, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo(4;1), obteniéndose 56 mg(38% de rendimiento) de la enona desconjugada 11 como un aceite amarillo.

ir(película); 2970(C-H), 2880(C-H, de OCH₂), 1735(C=O, éster) 1725(C=O, enona), 1680(C=C),

rmp(CDCl₃); 4.80 y 4.75(dos t sobrepuestos, J=4.5 Hz, OCHO), para dos par d,1 diastereoisoméricos, 4.10(c, J=6 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.80(m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.00-1.80(m, 8H), 1.65(s, 3H, C=C-CH₃), 1.62-1.10(m, 7H sobresale a 1.22 t, J=6 Hz, CH₂CH₃), 0.95(dos d, sobrepuestos, J=6 Hz, CHCH₃) cada uno para un par d,1 diastereoisomérico.

3-metil-4-(5-oxo-2-pentil)-anisol 33 .

Una mezcla de 500 mg(2 mmol) del acetal 8 , 15 ml de acetona y 5 ml de H₂SO₄ al 5% se reflujo suavemente por 12 hrs. Se evaporó la acetona al vacío, se extrajo el producto con éter, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual. El residuo aceitoso(462 mg) se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo(20:1); se obtuvieron 380 mg(92% de rendimiento) del aldehído 33 como un aceite incoloro.

ir(película); 2950(C-H), 2860(C-H, de OCH₃), 2710(C-H, de COH) 1730(C=O,aldehído), 1605 y 1575(C=C).

rmp(CDCl₃); 9.63(t, J=1.5 Hz, 1H, COH), 7.05(c, J=3 y 6Hz, 1H ArH), 6.70(c, J=3 Hz y 6 Hz, 2H, ArH), 3.7(s, 3H, OCH₃), 2.90(c, J=6 Hz, 1H, ArCH), 2.30 y 2.24(t, d y s sobrepuestos, 5H, t, d J=6 y 1.5 Hz, para HCOCH₂ y s, 3H, ArCH₃) 1.85(c, J=6 Hz, 2 H, CH₂CH), 1.17(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

3-metil-4-(5-hidroxi-2-pentil)-anisol 34 .

A una solución de 3.08 g(0.015 mol) del aldehído 33 en 25 ml de isopropanol se adicionaron 5.7 g(0.15 mol) de borohidruro de sodio y la suspensión resultante se agitó por 3 hrs. Se destruyó el exceso de borohidruro agregando 5 ml de acetona y agitando por 15 min. , se evaporó el disolvente al vacío, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual. Se obtuvieron 2.8 g. de aceite crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo (6:1) , obteniéndose 2.65 g.(85% de rendimiento) del alcohol 34 como

un aceite incoloro.

ir(película); 3500-3200 banda ancha(OH), 2940(C-H), 2850(C-H, de OCH₃), 1600 y 1570(C=C).

rmp(CDCl₃) : 7.00(c, J=3 y 6 Hz, 1H, ArH), 6.65(c, J=3 y 6 Hz, 2H, ArH), 3.70(s, 3H, OCH₃), 3.45(t, J=6 Hz, 2H, OCH₂), 2.85(c, J=6 Hz, 1H, ArCH), 2.52(s, 1H, OH), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 1.50(m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.12(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

2-metil-4-metoxi-1-(5-hidroxi-2-pentil)-1,4-ciclohexadieno 35.

Una solución de 860 mg(4.135 mmol) del alcohol 34 en 6 ml de THF seco se adicionó a una mezcla de 40 ml de amoníaco líquido seco y 12 ml de t-butanol. Se adicionaron 202.6 mg (28.95 mmol) de litio, se agitó por una hora, se adicionó 1.5 ml de metanol, se evaporó el amoníaco, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual. El producto crudo se intentó purificar mediante cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo (4:1) pero el producto salio mezclado con materia prima. Por rmp se determinó una relación 3:1 de éter de enol 35 a compuesto aromático respectivamente. Se obtuvo 780 mg que corresponde a 64% de rendimiento.

rmp(CDCl₃); 4.60(s, 1H, C=CH), 3.53 y 3.50(t y s sobrepuestos 2H y 3H, OCH₂ y C=C-OCH₃), 2.80(st, J=6 Hz, 1H, CHCH₃), 2.65(s, 4H, CH₂-C=C-CH₂), 2.45(s, 1H, OH), 1.65(s, 3H, C=CCH₃), 1.60-1.20(m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 0.95(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

2-(4-(2-metil-4-metoxi-fenil)-pentoxi)-acetato de etilo 40.

A una mezcla de 780 mg.(3.71 mmol) del éter de enol 35 y 200 mg. de bronce-cobre en 7 ml de decalina a 120°C se -- adicionó 690 mg.(6.054 mmol) de diazoacetato de etilo en 5 ml de decalina en un periodo de media hora. Después de la adición se continuó a 120° por media hora y se aumentó la temperatura a la de reflujo de la decalina por 5 hrs. .Se enfrió, se eliminó el cobre por filtración, se evaporó el disolvente al va-

cío y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía de columna rápida con hexano-acetato de etilo(6:1). Se obtuvieron 200 mg.(18% de rendimiento) del compuesto 40 como producto principal más dos fracciones menores que no fueron identificadas.

ir(película); 1740(C=O, éster).

rmp(CDCl₃); 7.00(d, J= 9 Hz, 1H, ArH), 6.65(m, 2H, ArH), 4.15(c, J=6 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.97(s, 2H, O=CCH₂O), 3.72(s, 3H, OCH₃), 3.42(t, J=6 Hz, 2H, OCH₂), 2.90(m, 1H, ArCH), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 1.55(m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.25(t, J=6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.15(d, J=6 Hz, 3H, ArCHCH₃).

Eter tetrahidropiraniilo de 4-(2-metil-4-metoxi-fenil)-1-pentanol 41.

A una solución de 3.878 g(18.46 mmol) del alcohol 34 y 25 ml de cloruro de metileno se adicionó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y con agitación se agregaron 1.882 g(2.0 ml, 22.4 mmol) de dihidropirano. Se agitó por 15 min. a temperatura ambiente, se adicionaron 15 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con más cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se trabajaron de la forma usual, obteniéndose 5.3 g de aceite crudo que se purificó por una columna de cromatografía rápida con hexano-acetato de etilo(25:1). Se obtuvieron 4.653 g.(85% de rendimiento) del éter tetrahidropiraniílico 41 como un aceite incoloro.

ir(película); 2940(C-H), 2860(C-H, de OCH₂), 1610 y 1575(C=C), 1500 y 1450(C=C), 1150-1020(C-O).

rmp(CDCl₃); 7.06(c, J=3 y 6 Hz, 1H, ArH), 6.70(c, J=3 y 6 Hz, 2H, ArH), 4.50(s ancho 1H, OCHO), 3.90-3.15(m, 7H, sobresale a 3.72 s, 3H, OCH₃), 2.90(c, J=6 Hz, 1H, ArCHCH₃), 2.28(s, 3H, ArCH₃), 1.85-1.30(m, 10H), 1.16(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

Eter tetrahidropiraniolo de 4-(2-metil-4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-1-pentanol 42.

A una mezcla de 800 mg (2.72 mmol) del éter 41, 5 ml de THF seco, 50 ml de amoníaco líquido seco y 18.8 ml de terbutanol se agregaron 135.63 mg (19.38 mmol) de litio en pequeñas porciones. Se agitó durante una hora 20 minutos, se adicionaron 3 ml de metanol, se evaporó el amoníaco, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual. Se obtuvo 786 mg. de aceite crudo que se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo (16:1). De esta manera se obtuvieron 752 mg (92% de rendimiento) del éter de enol 42 como un aceite incoloro.

rmp(CDCl₃); 4.60 y 4.50 (dos s sobrepuestos, 2H; 1H, C=CH y 1H, OCHO), 4.00-3.13 (m, 7H, sobresale a 3.50 s, OCH₃), 3.74 (c, J=6 Hz, 1H, CHCH₃), 2.62 (s, 4H, CH₂C=CCH₂), 1.95-1.18 (m, 13H, sobresale en 1.65 s, C=CCH₃), 0.95 (d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

Eter tetrahidropiraniolo de 4-(2-metil-4-metoxi-5-metilencarbetoxi-1,3-ciclohexadienil)-1-pentanol 43, Eter tetrahidropiraniolo de 4-(2-metil-4-metoxi-5-metilencarbetoxi-1,4-ciclohexadienil)-1-pentanol 44 y Eter tetrahidropiraniolo de 4-(2-metil-4-metoxi-5-metilencarbetoxiifenil)-1-pentanol 45.

Una solución de 2.579 g. (22.6 mmol) de diazoacetato de etilo en 10 ml de decalina se adicionó gota a gota a una mezcla a 120°C de 3.50 g (0.012 mol) del éter de enol 42 y 600 mg. de bronce-cobre en 30 ml de decalina. Se continuó calentando por media hora y después se aumentó la temperatura a la de reflujo de la decalina por 5 horas. Se enfrió la mezcla, se filtró y evaporó la decalina al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo (20:1), obteniéndose 1.1 g. del éter de dienol 1,3 43, 310 mg. del éter de dienol 1,4 44 y 112 mg. del compuesto aromático 44, todos como aceites amarillos en 34% de rendimiento global.

Eter de dienol 1,3 43.

rmp(CDCl₃); 4.75(s, 1H, C=CH), 4.50(s, 1H, OCHO), 4.10(c, J=6 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.90-3.10(m, 7H, sobresale a 3.50 s, OCH₃), 2.80-1.10(se sobreponen las señales, sobresale a 1.70 s, C=CCH₃ y 1.20 t, J=6 Hz, CH₂CH₃), 0.95(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

Eter de dienol 1,4 44.

rmp(CDCl₃); 4.50(s, ancho, 1H, OCHO), 4.10(c, J=7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.93-3.15(m, 7H sobresale a 3.50 s, OCH₃), 3.10(s, 2H, CH₂CO₂Et), 2.65(m, 5H, CHCH₃ y CH₂C=CCH₂), 1.85-1.10(sobrep osición de señales, sobresale a 1.65 s, C=CCH₃), 1.25(t, J=7.Hz, CH₂CH₃), 0.95(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

Aromático 45.

rmp(CCl₄) ; 6.85(s, 1H, ArH), 6.50(s, 1H, ArH), 4.75(s, 1H, OCHO), 4.25-3.13(se sobreponen las señales, sobresale a 4.05 c, J=7 Hz, OCH₂CH₃ y 3.70 s, OCH₃), 2.80(m, 1H, ArCHCH₃), 2.25(s, 3H, ArCH₃), 2.10-0.80(sobrep osición de señales, sobresale a 1.20 t, J=7 Hz, CH₂CH₃ y 1.10 d, J=6 Hz, CHCH₃).

3-metil-6-metilencarbetoxi-4-(5-hidroxi-2-pentil)-3-ciclohexe-
nona 38.

Método A(por hidrólisis ácida de 44).

A una solución de 260 mg.(0.648 mmol) del éter de dienol 1,4 44 en 8 ml de acetona se adicionaron 5 ml de ácido acético al 20%. La mezcla se reflujo durante 4 hrs., se evaporó la acetona, se extrajo con éter, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual. Se obtuvieron 250 mg. de producto crudo que se purificó por cromatografía en columna ordinaria con hexano-acetato de etilo(2:1) para dar 70 mg. de la enona desconjugada 38(37% de rendimiento) como un aceite amarillo, 40 mg. del compuesto aromático 46 y 33 mg. de otro producto no identificado.

Enona 38 .

ir(película); 3550-3200 banda ancha(OH), 2950(C-H), 1725(C=O, éster), 1710(C=O, enona).

rmp(CDC_l₃); 4.05(c, J=7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.60(m, 2H, HOCH₂CH₂), 2.80(m, 2H, C=C-CH₂C=O), 2.16(s, 1H, desaparece con D₂O, OH), 1.68(s, 3H, C=CCH₃), 1.25(t, J=7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.00 y 0.90 (dos dobletes sobrepuestos, J=6 Hz, 2H, CHCH₃) para los dos par d,1 diastereoisómeros.)

Aromático 46 .

rmp(CDC_l₃); 6.93(s, 1H, ArH), 6.58(s, 1H, ArH), 4.08(c, J=7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.73(s, 3H, OCH₃), 3.52(m, 4H, HOCH₂ y ArCH₂CO₂), 2.83(m, 1H, ArCH), 2.66(s, 3H, ArCH₃), 2.10-1.05(señales sobrepuestas, sobresale a 1.20 t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 0.90(d, J=6 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.90(s, 1H, desaparece con D₂O, OH).

Método B(por hidrólisis ácida de 43).

A una solución de 1.3 g(3.420 mmol) del éter de dienol 43 en 15 ml de acetona se adicionaron 8 ml de ácido sulfúrico al 5%. Se calentó a reflujo durante una hora , se evaporó la acetona al vacío , se extrajo con éter, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la forma usual. Se purificó el aceite crudo por cromatografía en columna rápida con hexano-acetato de etilo(4:1), obteniéndose 520 mg. de la enona desconjugada 38, 310 mg. de la enona conjugada 37 y 91 mg. del compuesto aromático 46 que corresponden a un rendimiento global de 96%.

Enona 37.

ir(película); 3550-3300 banda ancha(OH), 2920(C-H), 2860(C-H, de OCH₂), 1725(C=O, éster), 1665(C=O, enona), 1610(C=C).

rmp(CDC_l₃); 5.90(s, 1H, C=CH), 4.10(t, J=7 Hz; 2H, OCH₂CH₃), 3.60(m, 2H, HOCH₂), 2.80(m, 1H, CHCH₃), 2.50-1.15(grupo de señales sobrepuestas, sobresale a 2.00 s, que desaparece con D₂O OH), 1.90(s, C=C-CH₃), 1.22(t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 1.00(d, J=6 Hz, CHCH₃), 0.72(d, J=6 Hz, CHCH₃) para el otro par d,1 diastereoisómero.

Método C (por desconjugación de 37).

Una solución de 250 mg. (0.886 mmol) de la enona 37 en 5 ml de terbutanol se adicionó con agitación a 13.74 mmol de terbutóxido de potasio (formado con 537.25 mg (13.74 mmol) de potasio en 15 ml de terbutanol). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 por 1.5 hrs. y la reacción se detuvo por la adición rápida de 22 ml de ácido acético acuoso al 10%. Se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual, obteniéndose 205 mg de aceite crudo. Este se redisolvió en un pequeño volumen de éter y se esterificó con diazometano; se evaporó el disolvente y se purificó el aceite por cromatografía en columna ordinaria usando hexano-acetato de etilo (4:1) para dar 90 mg. de 38 y 50 mg. de 37 recuperado. 38% de rendimiento en la desconjugación.

4-(trans-3,3a,4,7,7a-pentahidro-6-metil-2-oxo-benzofuran-5-il)-1-pentanol 51a,b .

102 mg. (0.35 mmol) del cetoéster 37 se disolvieron en 4 ml de isopropanol; se adicionaron 135 mg. (3.5 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó por 3 hrs. a temperatura ambiente. Se destruyó el exceso de $NaBH_4$ con la adición de 1.5 ml de acetona, se agitó por 15 min., se evaporaron los disolventes al vacío y se extrajo con éter, obteniéndose 75 mg. de aceite crudo.

El producto crudo se sometió a un tratamiento ácido para lactonizar el hidroxíéster intermediario para lo cual se disolvió en 5 ml de benceno, se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y se calentó a reflujo durante 1.5 hrs.. Se enfrió, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa bencénica se trabajó de la forma usual. Se obtuvieron 53 mg. de aceite crudo que se purificó por cromatografía en columna ordinaria con hexano-acetato de etilo (4:1) para dar 22 mg. de un producto principal que corresponde a la lactona 51a,b y 6 mg. de otro producto más polar que no fue identificado.

ir(película); 3600-3200 banda ancha(OH), 2920(C-H), 2860(C-H, de HOCH₂), 1780(C=O, lactona). 1200(C-O).

rmp(CDCl₃); 4.00(m, 1H, CH₂CHO base de la lactona), 3.58(t, J=6 Hz, 2H, HOCH₂), 2.00(s, 1H, desaparece con D₂O, OH), 1.70(s, 3H, C=CCH₂), 0.95(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃), 2.90-1.25(grupo de señales sobrepuestas para 16H).

Eter tetrahidropiraniolo de 4-(trans-3,3a,4,7,7a-pentahidro-6-metil-2-oxo-benzofuran-5-il)-1-pentanol. 52 a,b .

22 mg.(0.0925 mmol) de la lactona 51 a,b se disolvieron en 1.5 ml de cloruro de metileno, se adicionó un cristal de ácido p-toluensulfónico y 9.33 mg.(0.01 ml, 0.1109 mmol) de dihidropirano. Se agitó por 15 min., se adicionaron 50 mg. de carbonato de potasio, se filtró, se lavó el filtrado con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 31 mg de aceite crudo que se purificó por cromatografía en columna ordinaria con hexano-acetato de etilo (10:1) para dar 24 mg (81% de rendimiento) del éter tetrahidropiranílico 52 a,b como un aceite incoloro.

ir(película); 2950 y 2930(C-H), 2875(C-H, de OCH₂), 1790(C=O, lactona), 1200-1030(grupo de bandas para C-O).

rmp(CCl₄); 4.40(s, 1H, OCHO), 4.10-1.10(grupo de señales para 26H, sobresale a 1.70 s, C=CCH₃), 0.90(d, J=6 Hz, 3H, CHCH₃).

4-(cis-3,3a,4,7,7a-pentahidro-6-metil-2-oxo-benzofuran-5-il)1-pentanol. 14.

90 mg. (0.336 mmol) del cetoéster 38 se disolvieron en 2 ml de THF seco, la solución se enfrió a -78°C y se adicionaron con agitación y lentamente 0.8 ml(0.8 mmol) de selectruo de litio 1M en THF. Se agitó durante 3 hrs. , a la misma temperatura se adicionaron 0.3 ml de NaOH 3N, se llevó a la tempera-

tura ambiente y se agregaron 0.3 ml de H_2O_2 al 30%. Después de 45 min. de agitación, se adicionó 1 ml de HCl 3N y se agitó por otros 20 min.. Se extrajo con éter, se trabajó de la forma usual y los 57 mg. de producto crudo que se obtuvieron, se purificaron por cromatografía en columna ordinaria con hexano-acetato de etilo (3:1) para dar 21 mg. de la lactona 14 pura como un aceite incoloro y 15 mg. de una mezcla de la lactona con otro subproducto más polar (45% de rendimiento).

rmp(CCl_4); el espectro de esta sustancia no fué muy claro aunque son distinguibles las siguientes señales; 4.80(m, 1H, CH_2CHO , de lactona), 1.70(s, 3H, $C=CCH_3$), 0.91(d, $J=6$ Hz, 3H, $CHCH_3$). Aunque no se hizo el intercambio con D_2O , en 5.42 hay un s ancho que se puede signar al OH .

Eter tetrahidropiraniolo de 4-(cis-3,3a,4,7,7a-pentahidro-6-metil-2-oxo-benzofuran-5-il)-1-pentanol 15a y 15b.

21 mg. (0.088 mmol) de la lactona 14 se disolvieron en 3 ml de cloruro de metileno, se adicionó un cristal de ácido p-toluensulfónico y 8.9 mg. (0.097 ml, 0.106 mmol) de dihidropirano. Se agitó suavemente por 15 min., se lavó el filtrado con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anh. y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 29 mg. de aceite amarillo crudo que se purificó por cromatografía en columna ordinaria con hexano:acetato de etilo (25:1) para dar 14 mg (62% de rendimiento) de la lactona 15a, b como un aceite incoloro.

ir(película); 2940(C-H), 2870(C-H, de OCH_2), 1780(C=O, lactona), 1180-1030 grupo de bandas(C-O).

ir(CCl_4); 2940(C-H), 2870(C-H, de OCH_2), 1785(C=O, lactona), 1180-1030 grupo de bandas(C-O).

rmp(CCl_4); 4.68(m, 1H, CH_2CHO base de la lactona), 4.48(s ancho 1H, $OCHO$), 3.03-1.20(grupo de señales para 26H, sobresale a 1.70 s, 3H, $C=C-CH_3$), 0.90(d, $J=6$ Hz, 3H, $CHCH_3$).

CONCLUSIONES

- 1.- Se reporta una síntesis total formal no estereocontrolada de la ivangulina.
- 2.- Se discuten las razones por las que el diseño de la síntesis no tomó en cuenta parcialmente el factor estereoquímico.
- 3.- En relación con los problemas encontrados en la preparación de ciclohexenonas desconjugadas, se hace notar en las rutas que se intentaron, la importancia de elegir correctamente los grupos protectores.
- 4.- Se discute la espectroscopía de los intermediarios, así como la de algunos subproductos obtenidos durante el desarrollo de la síntesis. En el caso de estos últimos se proponen mecanismos de reacción para explicar su formación.
- 5.- Se pudo comparar el comportamiento en condiciones de hidrólisis ácida de un éter de dienol 1,3 con éter de dienol 1,4 y se sugiere una explicación para racionalizar los resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- W. Herz, Y. Sumi, V.Sudarsanam y D.Rulisis; J. Org. Chem. 1967, 32, 3658
- 2.- P.A. Grieco, T.Oguri, Ch.J. Wang y E.Williams; J. Org. Chem. 1977, 42, 4113
- 3.- P.A. Grieco; Synthesis. 1975, 67
- 4.- Ver por ejemplo:
 - a) R.B. Miller y R.D. Nash; Tetrahedron 1974, 30, 2961
 - b) D.Caine y G. Haenhuettl; Tetrahedron Letters 1975, 743
 - c) H.C. Brown y S. Krishnamurthy; J. Amer. Chem. Soc. 1972, 94, 7159
 - d) H.M. Luna. Informe de trabajo de maestria. F.Q. UNAM. 1980.
- 5.- a) A.P. Krapcho y A.A Bothner; J. Amer. Chem. Soc. 1959, 81, 3658
b) Fried y N.A. Abraham; Tetrahedron Letters 1964, 1879
- 6.- a) E. Wenkert, R.A. Mueller, E.J.Reardon, S.S.Shathe, D.J. Scharty y G.Tosi; J.Amer. Chem. Soc. 1970, 92, 7428
b) M.P. Doyle, D.L. Lensen y W.H.Tamblyn; Synthesis 1981, 787
- 7.- a) L. Aringer y P.Eneroth; Steroids 1971, 18 381
b) H.O.House, L.J. Czuba, M.Gall y H.D. Olmstead; J.Org. Chem. 1969, 32, 2324
c) C. Girard y J.M. Conia; Tetrahedron letters 1974, 3327
d) G.A. Olah, S.C. Narang, B.C.B. Gupta y R. Malhotra; J. Org. Chem. 1979,44, 1247
e) W.S. Johnson y col.; J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78, 6300
f) J.J. Brown y Bernstein; Steroids 1966, 8, 87
- 8.- G. Büchi y H. Wüest ; J. Org. Chem. 1969, 34, 1122
- 9.- Rosenmund y Schurr; Ann. 1928, 56, 460
- 10.- Preparación de diazoacetato de etilo.
E.B. Womack y A.B. Nelson; Org Synthesis Coll. Vol. 3, 392 (1975)
- 11.- M.V. Bhatt y S.U. Kulkarni; Synthesis 1983, 249
- 12.- M.P. Doyle y D.L. Lensen; J. Amer. Chem. Soc. 1981,103, 5917

- 13.- E.J. Corey y A.Venkateswalv; J. Amer. Chem. Soc. 1972, 94, 6190
- 14.- M.E. Jung y M.A. Lyster; J.Org. Chem. 1977, 42, 3761
- 15.- Steven, C. Welch y A.S.C. Prakasa Rao; J. Org. Chem. 1978, 43, 1957
- 16.- R.E. Donaldson y P.L. Fuchs, J. Org. Chem. 1977, 42, 2032
- 17.- H.U. Reissig y E. Hirsch; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1980,19, 813
- 18.- I. Böhm, E. Hirsch y H.U. Reissig; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1981, 20, 574
Ver también referencia 13.
- 19.- a) D. Burn y V. Petrow; J. Chem. Soc. 1962, 364
b) B. Weinstein y A.H. Fenselau; J. Org. Chem. 1965, 30, 3209
- 20.- H.J.Ringold y S. K. Malhotra; Tetrahedron Letters 1962,669
- 21.- a) A. Minato y I. Horibe; Chem. Commun. 1965, 531
b) T.C.T. Chang y M. Rosenblum; J. Org. Chem. 1981, 46, 4626
- 22.- W. Herz y L.A. Glick; J. Org. Chem. 1963, 28, 2970

Síntesis Total Formal No Estereocontrolada de (\pm) Ivangulina.
Tesis de Maestría en Química Orgánica
Q.F.B. Arturo Pérez Medrano.
Facultad de Química, UNAM. 1984

Resumen.

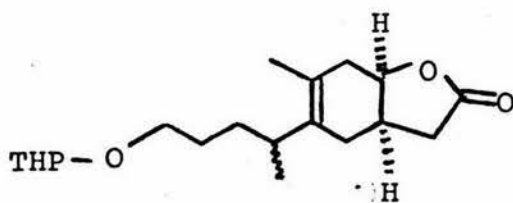
En este trabajo de tesis se preparó el éter tetrahidropirani I de 2-metil-4-hidroxi-acetofenona y el etilenacetal del 3-bromo-propionaldehído. Para la síntesis de I fue necesario elaborar y probar tres rutas sintéticas diferentes.

1. Ruta del éter metílico-acetal.
2. Ruta del éter de silicio-acetal.
3. Ruta del éter metílico-THP.

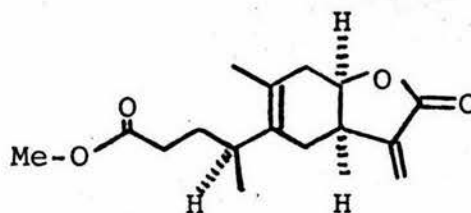
En las tres rutas probadas se empleó como material de partida el 5-etilendioxi-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-pentanol. Solamente las rutas b y c produjeron el compuesto deseado. En el desarrollo de esta síntesis los pasos claves fueron:

- a) La preparación de una ciclohexenona β,γ insaturada.
- b) La reducción estereoselectiva de la 3-metil-6-metilencarbetoxi-4-(5-hidroxi-2-pentil)-3-ciclohexenona con selectoro de litio para dar la correspondiente lactona cis precursor de I.

Con la preparación del compuesto I se completó formalmente la síntesis no estereocontrolada de la ivangulina II.



I



II

También se discutió la espectroscopía de los intermediarios. Así como la de algunos subproductos obtenidos en el desarrollo de la síntesis. En el caso de éstos últimos, se propusieron mecanismos de reacción para explicar su formación.

Formal non-stereoselective synthesis of (+) ivangulina
Master's Thesis in Organic Chemistry
Arturo Pérez Medrano Q.F.B. (Biochemical Pharmacologist)
Facultad de Química, UNAM. 1984

Abstract

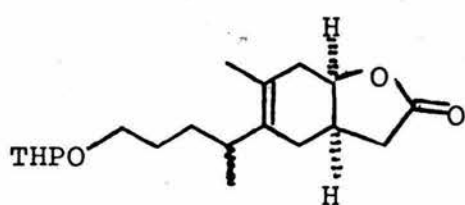
In this thesis tetrahydropyranyl ether I was prepared from 2-methyl-4-hydroxyacetophenone and ethylenacetal of the 3-bromo-propionaldehyde. For the synthesis of I, it was necessary to elaborate and to test three different synthetic routes.

1. The route of the methyl ether-acetal.
2. The route of the silicon ether-acetal.
3. The route of the methyl ether-THP.

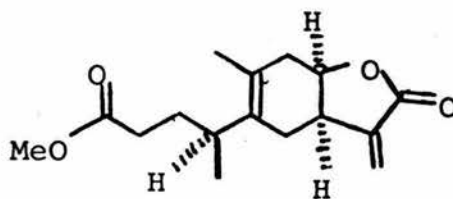
In the three routes tested, 5-ethylenedioxy-2-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-pentanol was used as starting material. Only b and c routes produced the compound desired. The key steps in the course of this synthesis were:

- a) Preparation of β,γ insaturated cyclohexenone.
- b) Stereoselective reduction of the 3-methyl-6-methylencarbethoxy-4-(5-hydroxy-2-pentyl)-3-cyclohexenone with lithium selectride to get the cis lactone correspondent precursor of I.

With the preparation of the compound I, the non-stereoselective synthesis of the ivangulina II was formally completed.



I



II

The spectroscopy of the intermediaries was also discussed, as were some of the subproducts obtained in the course of the synthesis. In the case of the latter, reaction mechanisms were proposed to explain their formation.