

720638

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



EXPERIMENTOS EN LA SINTESIS DE TERPENOS

INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

(QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA EL QUIMICO

NORBERTO MANJARREZ ALVAREZ

MEXICO, D. F.

1981



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLASIF. :

ADQUIS. :

FECHA :

PROCED. :

.....



BIBLIOTECA
NACIONAL DE MEXICO

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE: DRA. GLORIA PEREZ DE GUZMAN.
1er. VOCAL: DRA. ROCIO POZAS HORCACITAS.
SECRETARIO: DR. GUSTAVO GARCIA DE LA MORA.
SUPLENTE: DR. CARLOS RIUS ALONSO.
SUPLENTE: DR. IGNACIO SANCHEZ FLORES.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

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

SUSTENTANTE:

Q. NORBERTO MANJARREZ ALVAREZ.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Angel Maldonado Graniel por su dirección,
impulso y valiosas enseñanzas.

Al Departamento de Becas del Programa de Formación de
Personal Académico de la Universidad Nacional Autó
noma de México, por el otorgamiento de una beca dur
rante el desarrollo del presente trabajo.

A Mina.

A la memoria de mi padre.

A mi madre.

A mi familia.

Introducción:

En este informe se presentan las experiencias y resultados encontrados en los intentos de síntesis total de los siguientes productos naturales: Laurinterol, Debromolaurinterol y Mentofurano.

Aunque estas tres sustancias pertenecen al grupo de productos naturales conocidos como terpenos, la elección de ellos como meta de síntesis obedeció a causas distintas. Los dos primeros compuestos (que como su nombre indica están estructuralmente relacionados) se seleccionaron por constituir estructuras novedosas sobre las cuales se pueden poner en práctica ideas nuevas para su construcción. Además para éste caso particular, las rutas que se puedan diseñar son potencialmente extrapolables hacia otros compuestos relacionados.

Si bién es muy frecuente que la elección de la meta preceda a la ruta sintética, la alternativa en la que la ruta precede ahora a la elección de la meta también es posible. Este fué el caso del Mentofurano en el que necesitando una estructura sobre la cual probar un método de síntesis de furanos β -substituidos de reciente desarrollo en este laboratorio, fué elegido por reunir ciertas características.

A fín de facilitar la discusión y puesto que los temas de que consta éste informe no están relacionados, se dividirá en dos partes: el correspondiente al Laurinterol y Debromolaurinterol y el que se refiere al Mentofurano.

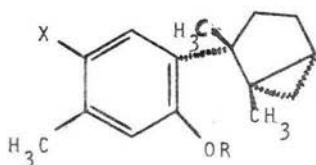
A continuación se presentan los análisis, consideraciones y resultados encontrados, en el desarrollo del trabajo de investigación.

Parte I

Antecedentes:

En 1966 durante un estudio de los constituyentes del alga - Laurencia Intermedia Yamada (Rhodomelaceae), se aisló un nuevo tipo de sesquiterpeno conteniendo bromo, así como su correspondiente debromo compuesto, a los que se les denominó Laurinterol y Debromolaurinterol respectivamente.¹

Las estructuras que les fueron asignadas por el Prof. Irie y colaboradores, en base a sus datos espectroscópicos fueron I y II respectivamente:



(I) X=Br, R=H

(II) X=R=H

Estas estructuras fueron confirmadas posteriormente por análisis de difracción de rayos X del acetato de I², que además permitió determinar la configuración absoluta de estos sesquiterpenos.

Dado que en este laboratorio se ha estado trabajando sobre la síntesis de productos naturales con particular interés en el campo de los terpenos, nos pareció que el novedoso sistema bicíclico con dos centros cuaternarios de estos sesquiterpenos representaba un excelente reto sintético. Se decidió entonces explorar la posibilidad de síntesis de estos compuestos.

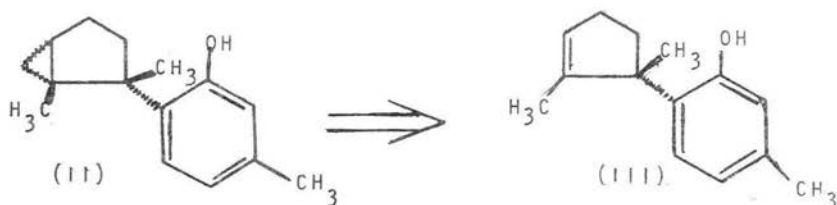
Discusión y Resultados:

a) Análisis antitético.

Utilizando el concepto de operación antitética introducido por Corey³, trataremos de analizar a estos sesquiterpenos I y II, para establecer una posible ruta sintética a ellos. Sin embargo, dado que el Debromolaurinterol II ha sido transformado en I^{1b}, se hará el análisis retrosintético para II, considerando que se tendría la síntesis total formal de I si se lograse obtener el Debromolaurinterol II.

El Debromolaurinterol II muestra una estructura biciclo [3.1.0] hexánica, con un sustituyente aromático en el que se encuentra la única funcionalidad de la molécula en forma de un grupo fenólico.

Este sistema bicíclico nos permite pensar que un posible precursor para el anillo de tres miembros pueda ser el cicloalqueno correspondiente III:

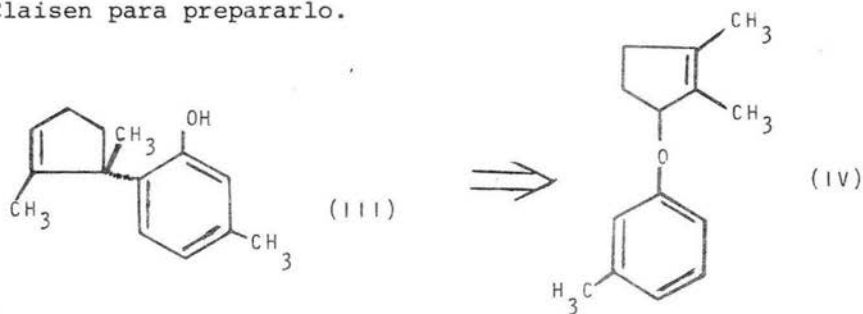


Puesto que es en este paso donde se establece la estereoquí-

mica del Debromolaurinterol II, es necesario hacer un comentario en este punto. Siendo que la reacción de Simmons-Smith es el método indicado para preparar el anillo de ciclopropano^{4a}, existe la posibilidad de que el grupo -OH fenólico pueda dirigir la entrada del carbeno " $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$ ", de igual forma a como se ha observado con alcoholes alílicos y homoalílicos^{4b,c}.

De ocurrir lo mismo en este caso, se podría controlar la estereoquímica relativa de los sustituyentes, lo que permitiría la síntesis estereoselectiva de estos sesquiterpenos.

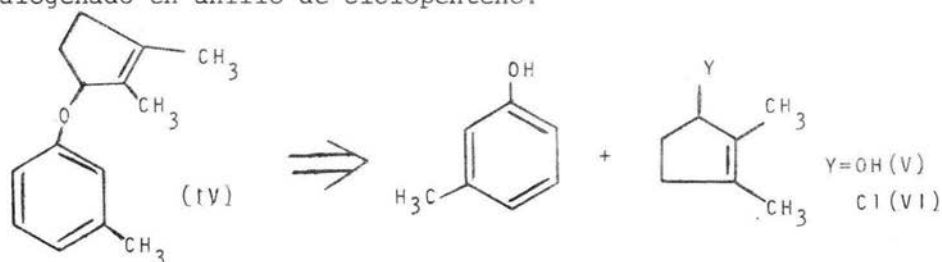
La posición relativa de la doble ligadura en el cicloalqueno III con respecto al anillo aromático sugiere una transposición de Claisen para prepararlo.



Un posible problema en esta transformación es que se encuentra descrito que la transposición de Claisen con sistemas alílicos γ,δ -disustituídos tiende a dar productos "anormales" de --transposición⁵. Sin embargo, la publicación reciente de Kishi⁶ sobre las condiciones de reacción para evitar la formación de estos productos "anormales" nos daba la esperanza que la transposición procediera en nuestro sistema en el sentido deseado. Por lo tanto se decidió considerar ésta reacción para intentar la preparación de III.

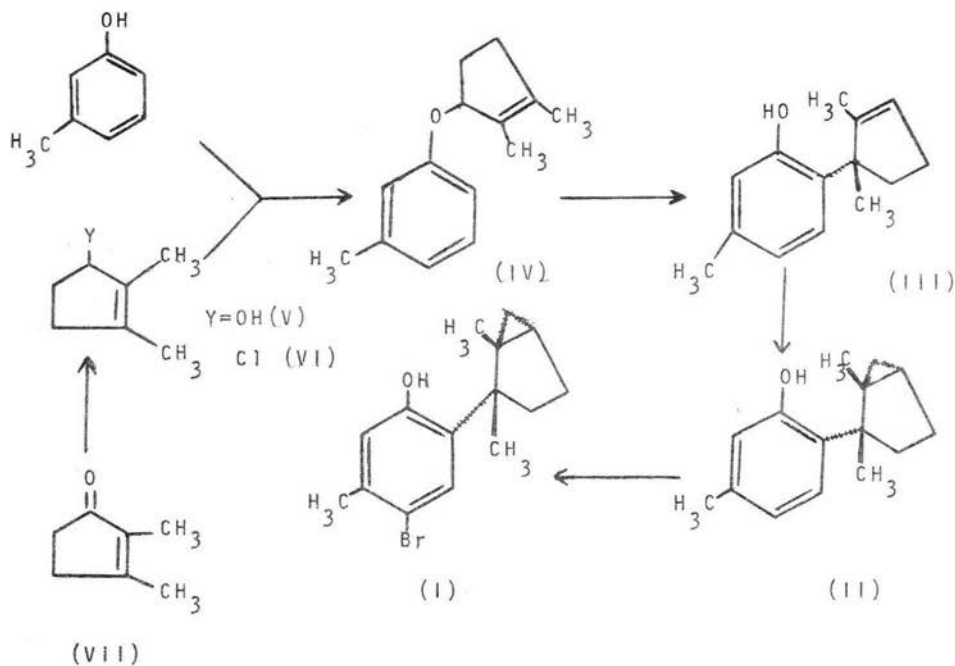
La preparación del éter IV necesitaría como reactante al me-

ta-cresol, que es un producto comercial y un alcohol ó un derivado halogenado en anillo de ciclopenteno.

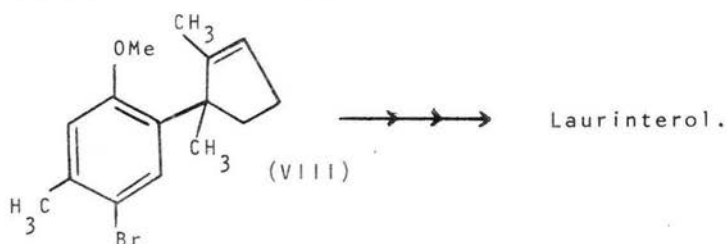


Aunque se podría seguir haciendo un análisis retrosintético sobre el ciclopentenol V, esto no es necesario pues la preparación de la ciclopentenona VII se encuentra descrita en la literatura⁷. Por lo tanto el esquema de síntesis que se propone para el Debromolaurinterol II y el Laurinterol I es el siguiente:

Esquema I.



Hay que hacer notar que ya se ha descrito en la literatura por un camino diferente al aquí propuesto la síntesis de un compuesto análogo a III. En efecto, durante la síntesis total de los sesquiterpenos Aplisina y Debromoaplisina, Hirata y colaboradores prepararon el bromo compuesto VIII⁸ que potencialmente se podría usar para sintetizar directamente el Laurinterol:



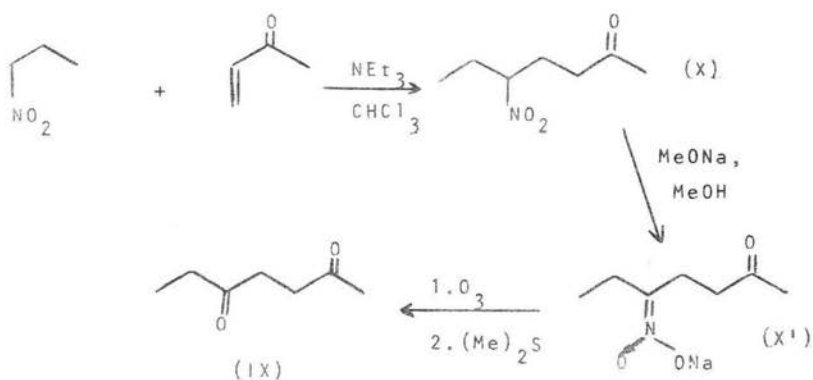
A pesar de este antecedente y con todos los riesgos que ello implica, nos pareció de mayor interés intentar primero nuestra proposición ya que en caso de tener éxito dispondríamos de una ruta sintética corta y diferente para éste tipo de compuestos, dejando como segunda alternativa la ruta de Hirata y colaboradores.⁸ A continuación, se describen nuestros intentos por llevar a la práctica las ideas anteriores.

b) Resultados:

El método más comúnmente empleado para preparar ciclopentonas es por condensación aldólica intramolecular, seguido de deshidratación, de una 1,4-dicetona^{7a,9}:

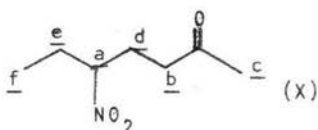


La aplicación de éste método al caso que nos ocupa necesita entonces la 2,5-heptanodiona IX como materia prima, la cuál se preparó siguiendo las direcciones de McMurry¹⁰ (esquema II). Esquema II.



La 5-nitro-2-heptanona X se obtuvo con un rendimiento del - 61 % por la reacción de adición de Michael del 1-nitropropano con la metilvinil cetona, catalizada por trietilamina. Esta sustancia se purificó por destilación a presión reducida, p.eb. 65-70°C/0.2 mm Hg y se caracterizó por sus espectros de r.m.p. e i.r.. En el i.r. presenta como bandas principales, una banda de carbonilo en 1715 y bandas para grupo nitro en 1545 y 1365. En r.m.p. (CDCl₃)

presenta un quintuplete en 4.38 ($J=7$), que corresponde al H(a) - base del grupo nitro, en 2.49 un triplete ($J=7$), que corresponde a los H(b), en 2.2 un singulete de los H(c), en 2.1 un multiplete que corresponde a los H(d) y H(e) y en 0.97 un triplete ($J=7$), que corresponde a los H(f)*.

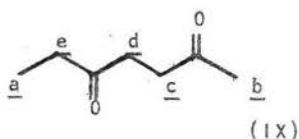


De los diferentes métodos descritos¹¹ para convertir el grupo NO_2 en $\text{C}=\text{O}$, nosotros elegimos el que usa la ozonólisis del nitrato de sodio correspondiente X' por su relativa simplicidad - y por adaptarse a mediana escala¹². El producto así obtenido (74 % de rendimiento promedio para los diferentes lotes) mostró p.eb. $90^\circ\text{C}/20$ mm Hg (Kugelrohr) y se identificó plenamente por su i.r. que muestra banda ancha de carbonilo en 1710 y su espectro de --

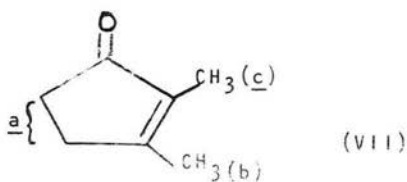
*

Nota: Para todas las discusiones siguientes se respetará que las absorciones en el infrarrojo (i.r.) están en cm^{-1} , el desplazamiento de las bandas de resonancia magnética protónica -- (r.m.p.) están en partes por millón (p.p.m.) respecto al tetrametilsilano usando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) están en Hz. Véase las páginas 39 y 40 para el significado de otras abreviaturas y símbolos usados en el texto.

r.m.p. (CCl_4) que muestra las siguientes señales: un triplete en 1.01 ($J=7$), que integra para tres hidrógenos debido al CH_3 (a); -singulete en 2.11 que integra para tres hidrógenos debido al CH_3 (b); un singulete en 2.58 que integra para cuatro hidrógenos de los CH_2 (c) y (d); cuarteto ($J=7$) en 2.41 parcialmente sobrepuesto a las señales anteriores que corresponden a los dos hidrógenos - (e).



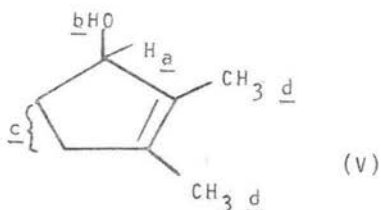
La 2,3-dimetilciclopentenona VII se preparó de IX siguiendo las indicaciones de Hunsdiecker^{7a} que usa una solución acuosa de NaOH al 2 % con metanol como disolvente y calentado a reflujo por 45 minutos en atmósfera de N_2 . Si se siguen las indicaciones anteriores se obtienen rendimientos de 84-87 %, el cual decrece apreciablemente si el tiempo de calentamiento se alarga. El producto así obtenido se purificó por destilación a presión reducida en Kugelrohr y mostró p.eb. 88-89°C/17 mm Hg. En el i.r. presenta banda de carbonilo en 1690 y de doble ligadura en 1640. Su espectro de r.m.p. (CDCl_3) muestra un singulete en 2.05 para el CH_3 (b) y otro singulete en 1.65 para el CH_3 (c); además se observan señales complejas en 2.3 que corresponden a los diferentes hidrógenos (a).



La obtención del 2,3-dimetilciclopent-2-en-1-ol V se intentó primero por reducción con NaBH_4 en metanol a 0°C ; a pesar de agregar tres equivalentes (eq.) del agente reductor y usar un tiempo de reacción de casi 24 horas, la materia prima no se consumió totalmente como se aprecia por c.c.f. (cromatografía en capa fina; mezcla hexano-AcOEt 5:1). Se calentó a reflujo de metanol, pero no hubo progreso de reacción.

Se decidió entonces cambiar el NaBH_4 por un agente reductor más poderoso, pero que no ataque la doble ligadura del anillo de cinco miembros. Como el hidruro doble de litio y aluminio reúne estas características, este se empleó en éter etílico seco como disolvente a la temperatura de reflujo. En menos de una hora la reacción se completó. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida (Kugelrohr) p.eb. $57-59^\circ\text{C}/5.4$ mm Hg para obtener V con un rendimiento promedio de 67-70 %. El producto se caracterizó por su i.r. en el que se observa la desaparición de las bandas del carbonilo insaturado en 1690 y 1640 y aparición de la banda de alargamiento del -O-H en 3400-3300. En r.m.p. (CDCl_3) - el H(a) base del alcohol alílico aparece como una señal compleja ancha en 4.7-4.4, el OH(b) aparece como una señal ancha en 2.10 y desaparece con D_2O , los CH_2 alílicos (c) del anillo se ven como señales complejas en 2.50-2.20 y finalmente los CH_3 vinílicos (d)

son magnéticamente equivalentes mostrando una señal sencilla ancha en 1.68.



Puesto que la síntesis de Williamson es el método mas frecuentemente usado para preparar éteres, se intentó convertir el alcohol V en el derivado halogenado que se necesita para esa reacción. Se hizo reaccionar entonces el alcohol V con PBr_3 y aunque se observó la desaparición de la materia prima, el producto resultó muy inestable ya que cuando se trató de purificar por cromatografía en columna de SiO_2 , se observó descomposición de la sustancia al eluirse en la columna, dando bandas coloridas de varias tonalidades.

Al ver lo sensible que era el derivado bromado se intentó preparar el clorado VI, que supuestamente sería mas estable y al mismo tiempo lo suficientemente reactivo para la reacción de Williamson. Además se eligieron condiciones de reacción mas suaves como son, las que usan tri-n-butilfosfina con tetracloruro de carbono empleando CH_2Cl_2 como disolvente¹³. Se agregó gota a gota la fosfina a una solución enfriada a $0^\circ C$ del alcohol V con CCl_4 (1.1 eq.) en CH_2Cl_2 . Se evaporó el disolvente sin calentar en un evaporador rotatorio y se trató de purificar por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.) de SiO_2 . Una vez mas se observó descomposición de la muestra no pudiendose aislar ningún producto puro.

Al ver el inconveniente que presentaba el tratar de aislar y purificar el derivado halogenado, se trató de atraparlo "in situ", haciéndolo reaccionar con la sal de potasio del meta-cresol, luego de haberse formado. Se realizó el paso de la formación de VI - como se describió anteriormente, con la única modificación que se cambió el CH_2Cl_2 , por THF seco buscando mejor poder de disolución para la reacción siguiente. El progreso de la reacción se siguió por c.c.f. (hexano 100 %) usando como revelador una solución de vainillina fosfórica; cuando se apreció la formación completa del supuesto VI se adicionaron 1.5 eq. de meta-cresol y 1.1 eq. de carbonato de potasio anhidro en acetona seca.

La mezcla se dejó primero a temperatura ambiente (t.a.) y posteriormente se calentó a reflujo durante 30 horas. El producto de reacción se trató de purificar por cromatografía en columna, pero solo se lograron separar pequeñas cantidades de material impuro que posteriormente se identificaron como el éter deseado IV. Sin embargo, las cantidades obtenidas fueron tan bajas que el método se deshechó y se investigaron otras alternativas.

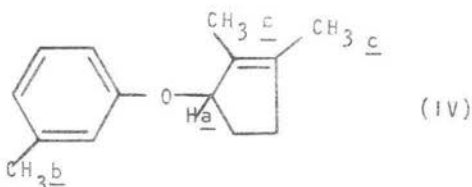
Con base en la dificultad encontrada para construir el éter IV por el método clásico de Williamson; se trató de evitar la formación del derivado halogenado VI; ya que aprovechando que el alcohol V es alílico se podría hacerlo reaccionar con meta-cresol - en medio ácido para dar el éter mixto IV. Sin embargo, con p-TsOH como catalizador solo se obtuvieron mezclas complejas con pérdida notable del alcohol V. Se intentó la misma reacción sin el catalizador usando THF seco como disolvente, por 12 horas a t.a. ó a la temperatura de reflujo por 24 horas pero no hubo reacción en am-

bos casos, como se observó por c.c.f. (hexano-AcOEt 5.5:0.5).

Buscando alternativas a la síntesis de Williamson que utilizaran alcoholes en lugar de derivados halogenados como sustratos, se encontró una síntesis de éteres alquílicos a partir de fenoles y alcoholes por reacción con trifenilfosfina y el azodicarboxilato de dietilo¹⁴. En los ejemplos descritos se obtienen excelentes rendimientos de éter (80-98 %) cuando se emplea metanol como residuo alquílico, el cual actúa tanto como disolvente como reactivo. En nuestro caso adaptamos el experimento empleando éter etílico como disolvente.

La reacción se llevó a cabo a t.a., adicionando lentamente y con agitación el azo compuesto disuelto en éter etílico a una solución etérea de trifenilfosfina, meta-cresol y el alcohol V. Esta mezcla se mantuvo en atmósfera de N₂ durante el tiempo de la experiencia que fue agitación durante 10 minutos y posterior reposo de 12 horas. Por c.c.f. (hexano-AcOEt 5.5:0.5) se observó la desaparición de V, con aparición de un precipitado blanco que asumimos era el óxido de la trifenilfosfina. El producto crudo obtenido por filtración y evaporación del disolvente se purificó por c.c.p. obteniéndose en 25-30 % de rendimiento un producto líquido que presentó en i.r. bandas en 1600-1560 que corresponden a C=C, bandas intensas en 1280, 1255 y 1160 que corresponden a C-O y señales en 770 y 680 que corresponden al patrón de disustitución meta en anillos aromáticos. En el espectro de r.m.p. (CDCl₃) se aprecia un singulete en 2.31 del CH₃(b); en 1.72 un singulete que corresponde a los hidrógenos de los metilos vinílicos (c), en la base de estas señales se encuentran sobrepuestos las señales de -

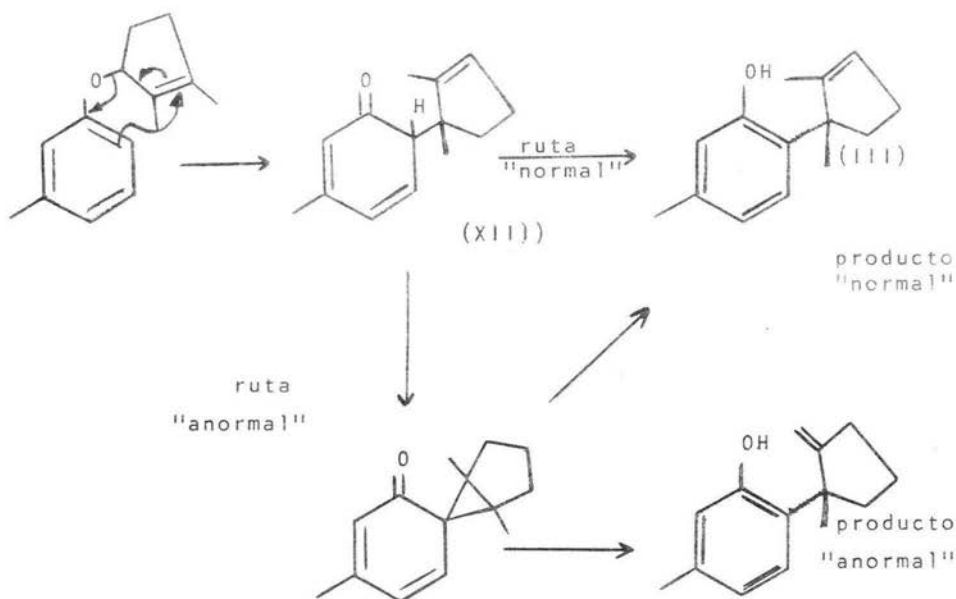
los metilenos del anillo de ciclopenteno. En 5.0 multiplete para el H(a) base del éter mixto, señales complejas en 6.75 y 7 p.p.m.



que corresponden a los hidrógenos aromáticos. Como era de esperar se nada se intercambió con D_2O , lo cual nos corrobora la ausencia de meta-cresol y V. Aunque con rendimientos comparables, para cantidades mayores de éter resultó mas conveniente purificar el crudo de reacción, empleando la cromatografía "flash" introducida por W.C.Still¹⁵.

A pesar de que la preparación del éter mixto IV estaba muy lejos de ser ideal, pensamos que no valía la pena optimizar su obtención hasta no saber el resultado de la transposición de Claisen en este sistema, el cual era el paso que considerabamos crítico dentro de nuestro esquema. Por lo tanto con el material obtenido en estos experimentos pasamos a intentar la transposición de Claisen.

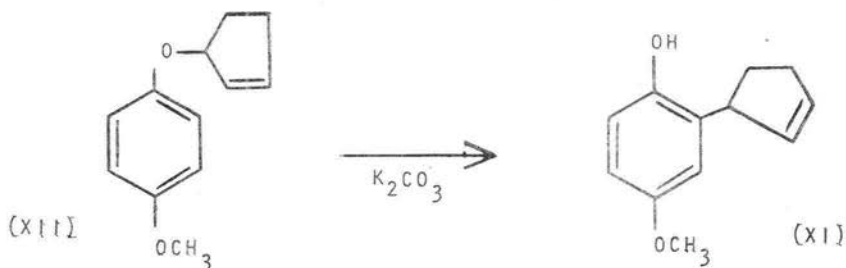
De particular preocupación para nosotros era el que la transposición de Claisen de éteres aril alílicos γ, γ -disustituidos (como es nuestro caso) tiende a dar productos "anormales" por reacomodo de los sustituyentes en el producto normal de transposición antes de la aromatización. El mecanismo que se ha propuesto para estos reacomodos es el siguiente tomando como ejemplo nuestro éter IV^{5b}:



Notése que el producto "normal" puede ser generado también - por la ruta "anormal", aunque a priori la relación entre los productos "normal" y "anormal" debe ser de difícil pronóstico.

Se intentó entonces primero la transposición utilizando las condiciones clásicas para establecer que tipo de producto "normal" y/o "anormal" era obtenido en estas condiciones, y en base a estos resultados se hicieran posteriormente las modificaciones apropiadas.

La técnica que se siguió por la relación estructural que guardaban los reactantes con nuestro sistema fué el empleado por Anderson¹⁶ en su síntesis del 2-(3-ciclopentenil)-4-metoxi fenol XI a partir del 3-(para-metoxifeniloxi)ciclopenteno XII.



Como el método empleado por Anderson está informado para cantidades del orden de 0.5 moles que permiten no emplear disolventes y dado que nosotros solo contamos con apenas un gramo de IV, fué necesario emplear algún disolvente que impidiera la carbonización por sobrecalentamiento y tener la posibilidad de agitación para mantener un contacto íntimo con el K_2CO_3 anhidro.

Se escogió a la decalina por su alto p.e.b., cercano a la temperatura indicada en ese método ($\approx 190^\circ C$) y además por su naturaleza inerte.

Se realizó el experimento manteniendo primero la mezcla reaccionante a $175^\circ C$ (baño de aceite) durante una hora, pero por c.c.f. no se observó cambio en la materia prima.

Se decidió entonces aumentar la temperatura a $200^\circ C$ manteniéndose así durante dos horas; en estas condiciones sí hubo desaparición de materia prima pero se obtuvieron mezclas complejas de productos, ninguno de los cuales se pudo purificar en cantidades que valieran la pena para ser considerados.

Pensando en que el fenol ya transpuesto pudiera no ser estable al medio de reacción que contenía K_2CO_3 anhidro como base, se trató de usar entonces otras condiciones a las cuales fuera esta-

ble el supuesto producto de transposición. Como las condiciones informadas por Kishi⁶ para impedir (ó minimizar) la formación de productos "anormales" consiste en acelerar la aromatización en el intermediario XIII y atrapar el fenol III así producido por un agente acilante, estas condiciones parecieron las adecuadas para intentar sobre el éter IV.

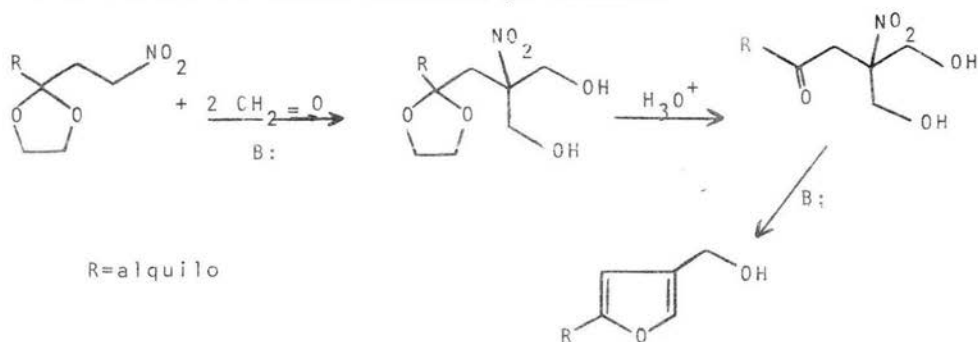
Se llevó a cabo la reacción empleando como agente acilante anhídrido acético y como base acetato de sodio, pero una vez más solo se observó pérdida de IV y la formación de innumerables productos.

Con los resultados negativos anteriores, sumado al del bajo rendimiento de formación del éter mixto IV, que no permitía disponer de cantidades suficientes de este material para seguir probando condiciones en la transposición de Claisen, se decidió abandonar este tema.

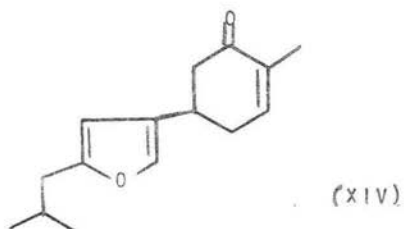
Parte II

Antecedentes:

Desde 1976 se ha estado trabajando en estos laboratorios en las aplicaciones sintéticas de los cetales de β -nitro cetonas - con resultados alentadores.¹⁷ En una de estas aplicaciones, estos compuestos se han utilizado para una nueva síntesis del anillo de furano con substituyentes en β , los cuales son muy difíciles de introducir con el anillo furánico ya formado.

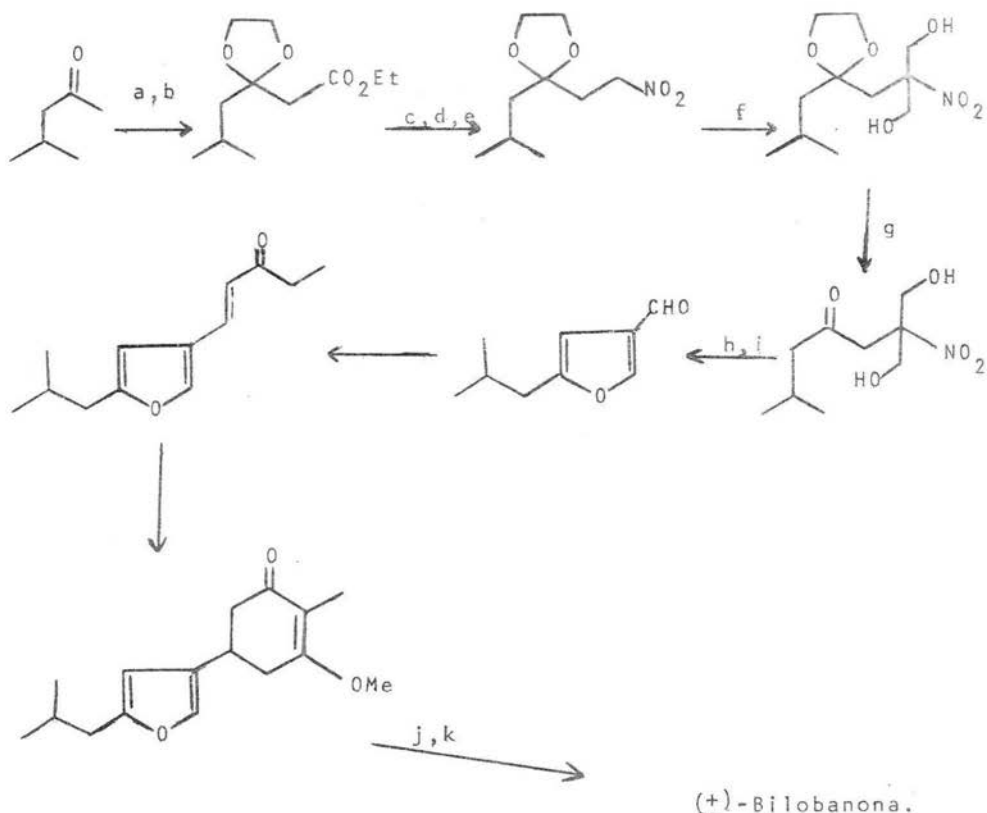


Como una primera aplicación, este método se utilizó en la -- síntesis total del sesquiterpeno Bilobanona¹⁸ XIV para demostrar la potencialidad de la nueva síntesis de furanos encontrada.



Esta sustancia se logró obtener por la siguiente ruta de síntesis:

Esquema III.

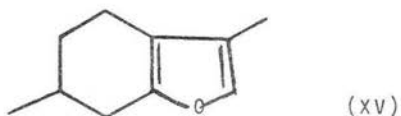


a: Et_2CO_3 , NaH (C_6H_6 , reflujo); b: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, TsOH (C_6H_6 , reflujo);
 c: LiAlH_4 (THF, t.a.); d: TsCl , Pi. (CH_2Cl_2); e: NaNO_2 , floroglucinol
 (DMF $55-60^\circ\text{C}$, toda la noche); f: $\text{CH}_2=\text{O}$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$; g: H_3O^+ ; h: NaHCO_3 ;
 i: Collins; j: LiAlH_4 ; k: H_3O^+ .

Como la versatilidad de un método sintético está en función

directa de la variedad de estructuras que se puedan preparar, se decidió continuar investigando las bondades del mismo en una estructura que incorporara detalles no incluidos en la bilobanona. Así, tratamos de aplicar esta nueva síntesis de furanos a una estructura que tuviera el anillo de furano fusionado a un ciclohexano para tener así un esquema general de síntesis de algunos terpenos que tienen este tipo de arreglo.

Para corroborar lo anterior se seleccionó al Mentofurano XV, una sustancia terpenoide aislada de la Mentha piperita vulgaris¹⁹ y sintetizada por Treibs²⁰ en 1937.



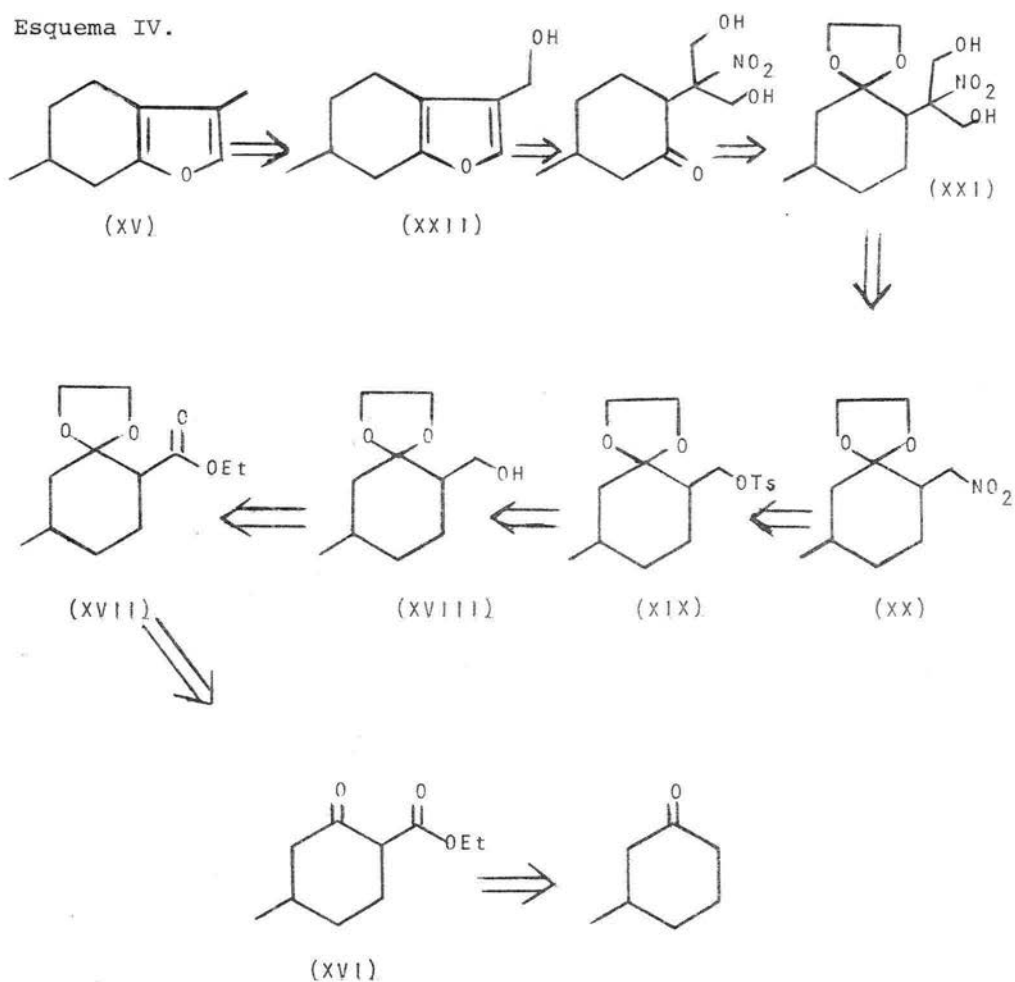
Esta sustancia relativamente simple reúne las características buscadas y además no presenta ninguna otra funcionalidad que pudiese complicar la síntesis.

De lo anterior se desprende que tenemos la posibilidad de -extrapolar el método a la síntesis de productos naturales mas complejos, lo cual hacía interesante y necesaria la continuación de este tema de investigación.

Discusión y Resultados:

—Tomando como referencia la ruta empleada en la síntesis de la Bilobanona, el primer paso fué hacer un análisis antitético de la estructura del Mentofurano XV para ver si era factible la analogía con el método informado para aquella sustancia XIV.

Esquema IV.

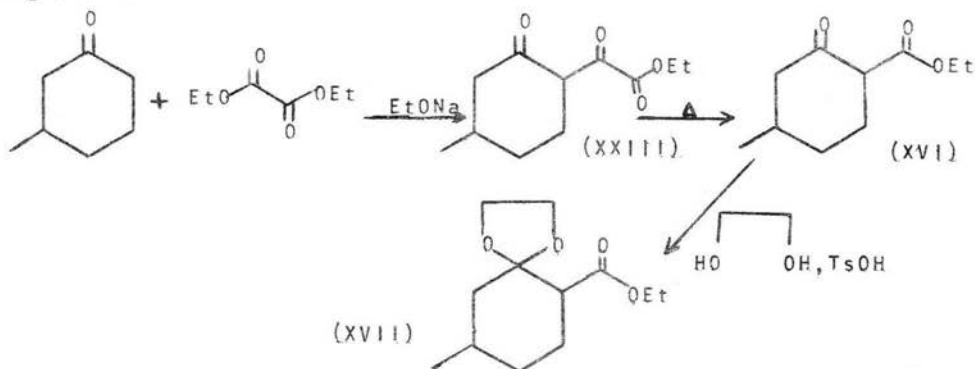


En base a nuestro esquema de síntesis nos enfrentamos a una síntesis lineal de nueve pasos, que se podrían convertir a ocho, no aislando la nitrocetonadiol. Dado que la ruta es lineal se requiere que en los primeros pasos de la síntesis, los rendimientos sean altos ó que la disponibilidad de materia prima sea tal, que nos permitiese un bajo rendimiento siempre y cuando el producto - fuese fácilmente aislable.

Para la obtención del β -ceto éster XVI se intentó primero - la ruta de Mc. Andrew y Riezebos²¹, del carbonato de dietilo e - NaH sobre la (+)3-metilciclohexanona con benceno como disolvente. Se obtuvieron sin embargo, mezclas complejas de productos no separables por destilación fraccionada, lo que hizo que se desechará está ruta que tan buenos rendimientos nos había dado en otros casos.

Ante esté inconveniente se revisó la literatura buscando alguna síntesis para la obtención del β -ceto éster XVI. Se encontró que en 1956 Black et al^{22a} informaron una síntesis de XVI partiendo de la (+)3-metilciclohexanona utilizando la misma ruta descrita en Organic Synthesis para el caso de la ciclohexanona^{22b}:

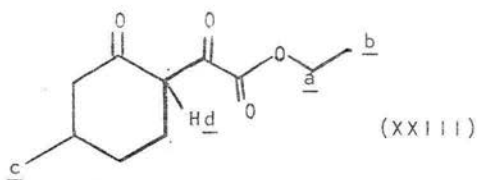
Esquema V:



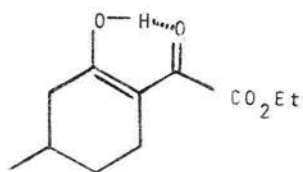
Estos autores también informan la síntesis de XVII aunque - omiten el rendimiento obtenido. Dado que los rendimientos informados eran de 62 % para la dicetona XXIII y 90 % para la reacción - de descarboxilación, se consideró que a pesar que se alargaba en un paso la síntesis era prudente intentar esta alternativa para - llegar a nuestra meta.

La preparación del diceto éster XXIII se hizo entonces según la técnica descrita en Organic Synthesis para la ciclohexanona^{22b} que usa EtONa como base y oxalato de dietilo. El rendimiento obtenido de producto destilado (p.eb. 100°C/0.5 mm Hg) fué de 64 %.

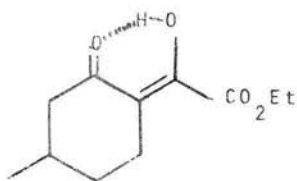
Su espectro en el i.r. muestra bandas en 1720-1740 debido a los diferentes grupos carbonilo. En r.m.p. (CCl₄) se observa el - cuarteto (J=6) en 4.30 para el CH₂(a) del éster, entre 1.70-2.60 se encuentra los hidrógenos en el anillo de ciclohexano, en 1.40 un triplete (J=6) para el CH₃(b) y un doblete en 1.05 (J=6) para el CH₃(c).



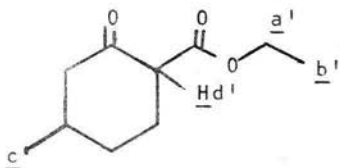
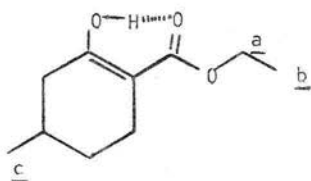
Por analogía con otros casos^{17b}, el hecho que el espectro de r.m.p. de esta sustancia no muestre señales en la región de ≈ 3.0 para el H(d) sugiere que esta sustancia está completamente enolizada, aunque en i.r. no se observa absorción intensa en ≈ 3400 y tampoco se notó la desaparición de señales en r.m.p. al intercambiar con D₂O.



y/o



La decarbonilación de XXIII por calentamiento a 170-175°C usando polvo de vidrio como catalizador procedió satisfactoriamente para dar un 72 % de rendimiento del ceto éster XVI p.eb. 98--101°C/5 mm Hg. El espectro de i.r. indica que ésta sustancia se encuentra enolizada parcialmente ya que presenta bandas en 1745 y 1710 para los grupos éster y cetona respectivamente (forma cetónica) y bandas en 1660 y 1620 para el éster insaturado y la doble ligadura (forma enólica). La intensidad de las bandas para el segundo grupo de señales es mayor que para el primero, lo cual indica que la forma enólica predomina sobre la cetónica. Lo anterior es confirmado por el espectro de r.m.p. (CCl_4) que muestra una señal pequeña para el H(d') en 3.10, que comparada su integración con la de la señal para el grupo CH_2 del éster se puede calcular que la parte no enolizada es de aproximadamente 10 %. Las otras señales que se observan en el espectro de r.m.p. son el cuarteto ($J=6$) para el CH_2 (a) del éster en 4.10; grupo de señales en 1.60-2.40 para los hidrógenos del ciclohexano; un triplete ($J=6$) para el CH_3 (b) y un doblete ($J=6$) para el CH_3 (c).

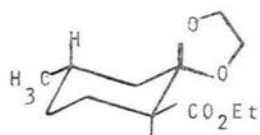


El 2-etilendioxi-4-metilciclohexancarboxilato de etilo XVII se obtuvo por el método convencional por reacción de XVI con etilen glicol en benceno a reflujo, catalizada con TsOH y con un separador de Dean-Stark. Es de hacerse notar que no son necesarios las 40 horas de reacción como esta descrito^{22a}, ya que por c.c.f. (hexano-AcOEt 5:1, 2 eluciones) a las 24 horas de reflujo se apreciaba la desaparición completa de la materia prima XVI.

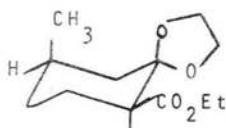
El cetal éster XVII se obtuvo en un rendimiento de 98 %, con una pureza tal, que no requiere mayor purificación. Si se desea se puede destilar a presión reducida p.eb. 132-134°C/10 mm Hg. El espectro de i.r. del producto crudo corroboró que la reacción fué completa, ya que se observa un solo carbonilo en 1740 asignado al éster y bandas anchas en la zona de enlaces C-O en 1180 y 1050.

Aunque desde la primera reacción, con la introducción del nuevo substituyente en el anillo, se tienen dos centros asimétricos que nos dan cuatro posibles estereoisómeros los espectros de r.m.p. no mostraron señales diferentes para los diastereoisómeros, pero con el compuesto XVII si se observan diferencias en los desplazamientos químicos de algunos protones de los dos pares d,l. En particular son las señales para el grupo dioxolano y el CH₃ en el anillo las que permitieron establecer la presencia de los dos pares d,l y en las cuales nos basamos para calcular que tenemos una mezcla de aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros. En base a la mayor estabilidad de los substituyentes ecuatoriales sobre los axiales suponemos que el isómero mas abundante es XVIIa. Puesto que las señales de los hidrógenos del dioxolano y el doblete del metilo de la posición 4 del ciclohexano en cada diastereoisómero

se encuentran casi sobrepuestas, el cálculo de la relación de isómeros se hizo en base no a las áreas sino a la altura de las señales.

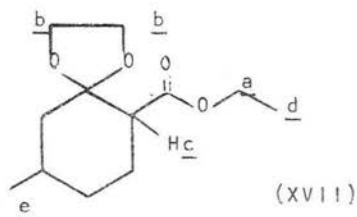


(XVIIa)



(XVIIb)

Los desplazamientos químicos para los diferentes hidrógenos son los siguientes. Un cuarteto ($J=7.5$) para los hidrógenos (a) - en 4.15, singulete en 4.00 para (b) con una inflexión desplazada 0.2 p.p.m. a campo mas bajo; el hidrógeno (c) aparece como una señal compleja en 2.63; un triplete en 1.22 ($J=7.5$) que corresponde a los hidrógenos (d); un doblete en 0.94 que corresponde a los hi

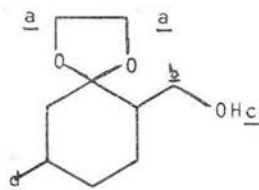


(XVII)

drógenos (e) del metilo ($J=6$) y la señal doble en 0.96 con ($J=4.5$) para el otro diastereoisómero.

La reducción de XVII con LiAlH_4 en THF seco, produjo en un rendimiento del 94 % el compuesto XVIII. Después de purificación por c.c.p. (hexano-AcOEt 4:2), presenta en el i.r. banda ancha en 3400-3300 para el -OH y bandas para el enlace C-O en 1160, 1080 y 1050 no observándose el carbonilo del éster precursor en 1740. En

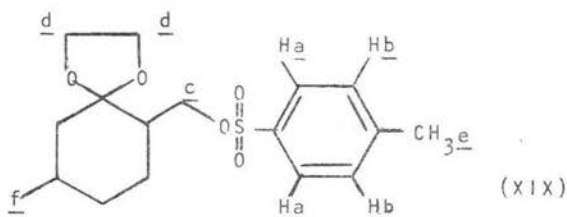
r.m.p. se presentan dos singuletes: uno en 4.08 de mayor intensidad y otro en 4.02, corresponden a los hidrógenos (a) de los dos pares diastereoisoméricos; señal compleja en 3.40-3.80 para el $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}(\underline{\text{b}})$, una señal ancha en 2.87 para el $-\text{OH}(\underline{\text{c}})$ que se intercambia con D_2O ; un grupo de señales complejas centradas en 1.70 - que corresponde a los hidrógenos del ciclo alcano y dobles en - 0.94 y 0.93 ($J=6$) para el $\text{CH}_3(\underline{\text{d}})$ de cada uno de los diastereoisómeros.



Ya teniendo el alcohol XVIII, es necesario introducir un buen grupo saliente para efectuar la reacción de desplazamiento nucleofílico con el ion nitrito. Se optó por obtener el tosilato, por - su ya demostrada estabilidad en este tipo de compuestos^{17b,18} que permite su caracterización y al mismo tiempo mantiene su reactividad para la reacción siguiente. El tosilato se preparó en 75 % de rendimiento a partir de XVIII por reacción con cloruro de tosilo en presencia de piridina a 0°C y reposo en el refrigerador por 12 horas protegido de la humedad.

Por espectroscopía en el i.r. se observa la ausencia de $-\text{OH}$ en 3400-3300 mientras que la presencia del éster sulfónico se hace evidente por las bandas intensas en 1180 y 1360. En su espectro de r.m.p. (CDCl_3) se observan cuatro hidrógenos aromáticos en 7.85 H(a) y 7.40 H(b), con patrón típico (A_2B_2) de disubstitución

aromática 1.4 ($J_{AB}=8$); señal compleja en 4.2 que corresponde al CH_2 (c) base del éster sulfónico; dos singuletes para los hidrógenos (d), uno en 3.89 mas intenso y otro en 3.82; singulete en 2.48 para el CH_3 aromáticos (e); señales complejas en 1.75 para los hidrógenos del ciclohexano y doblete en 0.87 ($J=6$), para el grupo CH_3 (f) del ciclohexano. En este espectro como en el caso del alcohol XVIII, se observan los diastereoisómeros por los dos singuletes del cetal aunque el CH_3 para ambos aparece con el mismo desplazamiento químico (un solo doblete ($J=6$)). Además, para el caso del tosilato XIX, la señal para los H(a) aparece dividida debido a la presencia de los dos diastereoisómeros.



Inicialmente se intentó obtener el nitro cetal XX en las condiciones utilizadas por Escalona en su ruta hacia la (+)-Bilobanona¹⁸ (NaNO_2 en DMF a temperaturas de 50-55°C); sin embargo como después de cuatro días a esa temperatura, se conservaba bastante tosilato sin reaccionar, fué necesario hacer modificaciones hasta encontrar que la temperatura óptima para éste caso era en el intervalo de 85-90°C por 30 horas. Dado el carácter bidentado del anión nitrito el subproducto de la reacción es el cetal-alcohol XVIII que se forma a partir del nitrito de alquilo inicialmente formado. Este nitrito de alquilo es un agente nitrosante poderoso y dado que la reacción de desplazamiento es muy lenta se necesita

destruirlo para impedir la nitrosación del nitro compuesto simultáneamente formado, lo que daría lugar a rendimientos todavía - mas bajos.

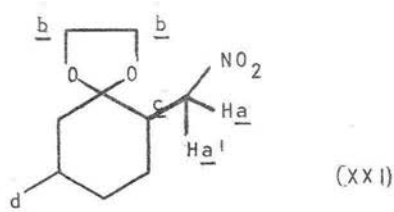
La mejor manera de destruir este nitrito, es adicionar un - agente capaz de nitrosarse mas rápidamente que el nitro compuesto y que además, no interfiera con la reacción de desplazamiento nucleofílico del tosilato. Aunque varios polifenoles se han utilizado con este fin, el mas eficiente parece ser el floroglucinol²³ que fué el usado por nosotros.

Para el aislamiento del nitro cetal XX basta con diluir la - mezcla de reacción con hielo y extraer con hexano obteniéndose - después del trabajo usual, un 45 % de rendimiento de producto de una pureza aceptable. Posterior extracción con C_6H_6 produce cantidades adicionales de XX y el alcohol XVIII que deben ser separados por cromatografía. El rendimiento total de nitro cetal es aproximadamente 50 %.

Alternativamente, a la mezcla de reacción se le agrega suficiente $CaSO_4$ para formar una pasta semisólida que se transfiere a un cartucho de Soxhlet y se extrae continuamente con hexano durante una noche. Por evaporación del disolvente se obtiene la mezcla de nitro cetal XX y alcohol XVIII que deben separarse por cromatografía en columna ó destilación fraccionada a presión reducida -- (p.eb. $115^\circ C/3$ mm Hg). Aunque los rendimientos en ambos procedimientos son aproximadamente iguales, el segundo método nos parece mas cómodo debido a que se evitan las emulsiones que resultan durante el proceso de extracción en el primer método.

La sustancia se caracterizó por su i.r. que muestra bandas -

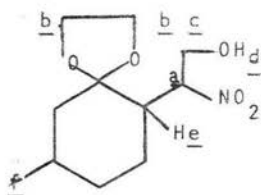
características de grupo nitro en 1560 y 1380. La r.m.p. (CCl_4) - presenta un sistema ABX debido al acoplamiento de los hidrógenos (a) con el H(c) del metino. La parte A (hidrógeno(a)) del sistema ABX se presenta como cuatro señales centradas en 4.52 ($J_{AB}=13.5$) y ($J_{AX}=4.5$); mientras que la parte B (hidrógeno(a')) aparece centrado en 4.01 ($J_{AB}=13.5$) y ($J_{BX}=7.5$); la parte X (hidrógeno(c)) - de este sistema aparece como una señal muy compleja en 2.48 debi-



do a acoplamientos adicionales de este hidrógeno con el CH_2 anular. El resto de las señales consisten en singulete en 3.90 para los hidrógenos(b) del dioxolano, grupo de señales centrada en 1.7 para los hidrógenos del ciclohexano y doblete para el CH_3 (d) ($J=6$) en 0.92. La presencia de los dos pares d,l diastereoisoméricos en esta sustancia se hacen notar por la existencia de otro doblete ($J=6$) en 0.90, por inflexiones en el singulete del dioxolano y por señales adicionales en la región de 4.40.

Para continuar nuestra síntesis, aplicamos las condiciones - de reacción de Vanderbilt y Hass²⁴ a nuestro nitro cetol XX. Se - agitó vigorosamente XX con una cantidad catalítica de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ y - una solución de formaldehído al 23 % en agua a t.a. por cuatro - días; por c.c.f. (hexano- AcOEt 4.5:1.5) se observó la formación - de dos productos más polares que con el revelador de vainillina -

fosfórica desarrollan colores característicos naranja-rosa para el menos polar y rosa para el más polar. La separación y purificación de ésta mezcla se hizo por cromatografía en capa preparativa con el eluyente arriba indicado y se obtuvo en 38 % de rendimiento el nitro monoalcohol XXIV (producto menos polar) y en 13 % de rendimiento el diol XXI.

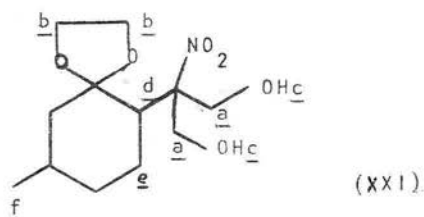


(XXIV)

El monoalcohol XXIV muestra en el i.r. una banda ancha en -- 3550-3400 para el -OH, en 1550 y 1380 para el grupo NO_2 y bandas anchas en 1100 y 1050 para las uniones C-O. Debido a que en este compuesto ya existen tres centros asimétricos (cuatro pares d,l) - su espectro de r.m.p. (CDCl_3) es muy complicado: Centrado en 4.80 se observa una señal compleja para el H(a); en la región de 4.00-4.05 se observan varios singuletes debido a los H(b) del dioxolano de los diferentes diastereoisómeros; sobrepuesta a las señales anteriores se encuentra el CH_2OH (d); en 3.00 aparece una señal amplia que desaparece con D_2O para el grupo OH(d); una señal compleja en 2.40 para el hidrógeno(e); señales complejas en 1.70 para los hidrógenos del ciclohexano y dos dobletes parcialmente sobrepuestos ($J=6$) en 0.95 y 0.90 para el CH_3 (f).

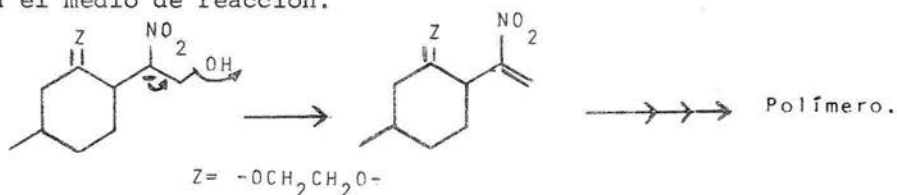
El nitro cetal diol XXI presenta bandas anchas en 3550-3200 para los -OH, bandas en 1570 y 1380 para el grupo NO_2 y señales - intensas en 1200, 1180, 1110 y 1050 para la unión C-O. En r.m.p.

(CDCl_3) se aprecia la señal de los hidrógenos (a) como un singulete ancho en 4.18, los H(b) del dioxolano aparecen como singuletes en 4.02 y 4.00 debido a los dos pares d,l diastereoisoméricos, - una señal ancha intensa en 3.01 que se intercambia con D_2O para - los dos OH(c), centrado en 2.85 se presenta la parte A (hidrógeno (d)) de un sistema AMN como cuatro señales ($J_{\text{AM}}=12$) (trans-diaxial), ($J_{\text{AN}}=4$) (ecuatorial-axial), señales complejas en 1.68 para -



los hidrógenos del anillo y dos dobletes ($J=6$) en 1.03 y 0.92 para el CH_3 (f).

A fin de mejorar la relación del monoalcohol XXIV y el diol XXI en favor de este último, se hicieron cambios en las condiciones de reacción, variando la base, el tiempo de reacción y la temperatura pero sin mayores ventajas. De igual forma, el uso del nitró monoalcohol XXIV como sustrato tampoco cambió apreciablemente los resultados, observándose descomposición de la sustancia a productos no identificados, como resultado muy probablemente de deshidratación del alcohol al nitro alqueno y polimerización de éste en el medio de reacción.



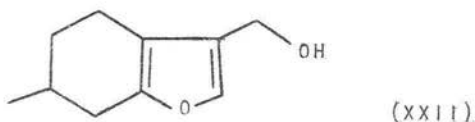
A la fecha los mejores resultados se han obtenido dejando la reacción bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente por cinco días y agregando pequeñas cantidades de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ a intervalos de 24 horas. Con esta variación se ha logrado obtener un 33 % del nitro monoalcohol XXIV y un 25 % del nitro diol XXI.

Aparentemente, la formación del carbono cuaternario de XXI -- sobre el anillo de ciclohexano que contiene un grupo dioxolano -- cerca es un proceso poco favorecido para la molécula que tiene -- que vencer fuertes interacciones estéricas. El resultado es que -- la reacción prefiere detenerse en el paso del monoalcohol XXIV y la conversión de éste al diol XXI es muy lenta, lo que dá lugar a la competencia de reacciones laterales como la señalada anteriormente ó bien simplemente reversibilidad.

Aunque no se pudo mejorar el rendimiento de obtención del diol XXI, con las pequeñas cantidades disponibles de este material se decidió probar la reacción de obtención del furano.

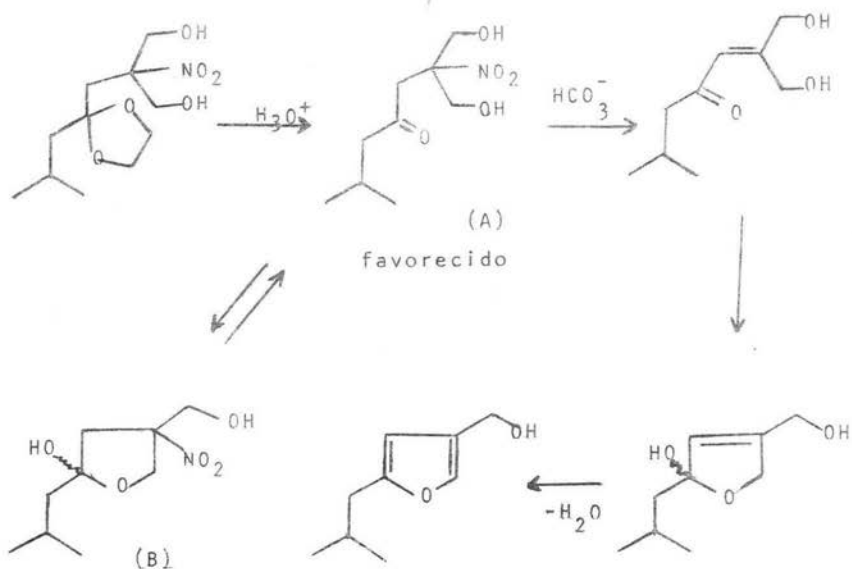
La hidrólisis de la función cetálica de XXI se hizo con --- H_2SO_4 diluído a temperatura ambiente usando THF-AcOH como disolventes. Sin embargo, la reacción no fué completa según se observó por c.c.f. (hexano-AcOEt 1:1, 2 eluciones) debiéndose detener por el color verdoso que ya presentaba el medio de reacción. La reacción se alcalinizó con NaHCO_3 sólido y se extrajo con Et_2O . Como el -- producto crudo de reacción mostró innumerables manchas y pensando que la conversión al furano no había sido completa y se tenía una mezcla de los diferentes hemiacetales diastereoisoméricos además de formas abiertas, materia prima sin hidrolizar, etc.; se volvió a tratar con una base (KHCO_3 en MeOH acuoso) en condiciones mas -

fuertes (60°C por 6 horas). Aunque se notó algunos cambios en la distribución de productos esta continuó siendo bastante compleja y dado las pequeñas cantidades de material de que se dispuso no se hizo el intento de separar los diferentes productos. Sin embargo, el espectro de r.m.p. (CDCl_3) de un extracto hexánico de la mezcla anterior muestra señales en 7.20, 4.40 y 0.90 que se podrían asignar al hidrógeno furánico, al grupo CH_2OH y al CH_3 del anillo de ciclohexano respectivamente en una estructura como la buscada XXII,



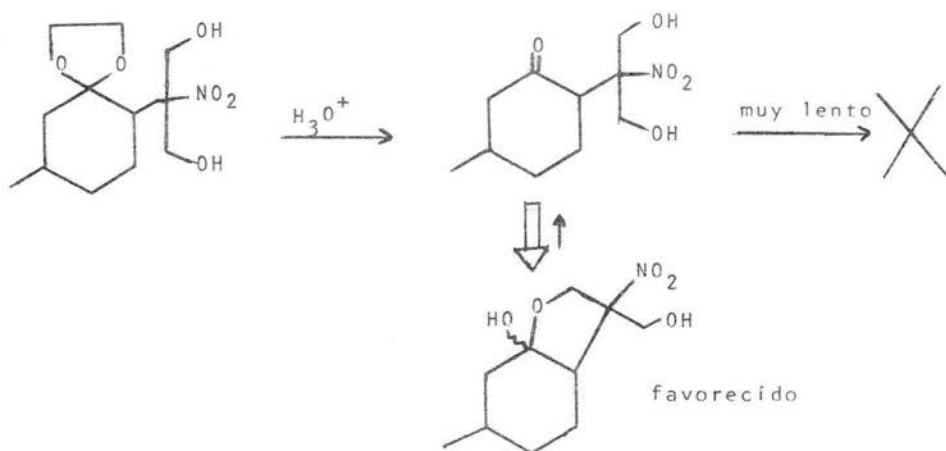
El espectro de i.r. de esta misma mezcla de sustancias muestra sin embargo, las bandas del grupo NO_2 en 1560 y 1380 muy fuertes, por lo que aparentemente en este caso los intermediarios anteriores a la aromatización son bastante estables a las condiciones de reacción utilizadas.

Una posible explicación a este resultado es que como ya se sugirió para los otros casos estudiados¹⁸, la reacción de aromatización parece proceder por β -eliminación de HNO_2 en la nitro cetona obtenida en la hidrólisis del grupo cetálico, seguido de hemiacetalización intramolecular y deshidratación. Se requiere por lo tanto de una concentración apreciable de la nitro cetona intermedia (A) para facilitar la eliminación del HNO_2 . Si por alguna razón, las formas hemiacetálicas (B) predominan sobre la forma cetónica (A), la eliminación del HNO_2 se hace un proceso mucho mas



difícil para la molécula y en las condiciones de reacción utilizadas por nosotros no sufre cambio alguno.

De ser cierta la hipótesis anterior, aparentemente en este caso las formas hemiacéticas son más estables que las formas abiertas y todo esto debido a la estructura rígida de que partimos:



A pesar de no haber alcanzado la meta que nos fijamos creemos que los resultados alcanzados son de interés para la nueva síntesis de furanos que estamos explorando ya que nos hicieron ver algunas de sus limitaciones. La forma en que podamos resolver estas limitaciones así como la confirmación ó desaprobación de las hipótesis que nos estamos planteando, tendrá que esperar hasta disponer de suficiente cantidad de material para hacer los experimentos pertinentes.

PARTE EXPERIMENTAL

Notas:

El término "se trabajó de la forma usual" significa extraer con el disolvente orgánico indicado, lavar con solución saturada de NaCl, secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio (e.r.) Büchi.

La pureza de las sustancias obtenidas se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (c.c.f.) usando placas de 7.5x2.5 cm. cubiertas de SiO_2 GF-254 de Merck como adsorbente. Las purificaciones y/o separaciones por c.c.f. preparativa (c.c.p.) se hicieron empleando placas de 20x20 cm. con el mismo adsorbente. La mezcla de disolventes empleado como eluyente se indican entre paréntesis junto con la proporción en que se usaron. La localización de las sustancias en la placa (cualitativa ó preparativa) se hizo usando una lámpara Mineral Light UV SL-25 en caso que absorbieran en el u.v., ó en caso contrario usando como reveladores: (a) vapores de yodo, (b) solución al 20 % de CoSO_4 en H_2SO_4 al 20 % seguido de calentamiento ó (c) solución de vainillina al 2 % en H_3PO_4 al 85 % y etanol (1:1) seguido de calentamiento.

Los datos espectroscópicos de las sustancias se obtuvieron en los siguientes instrumentos, con las unidades e indicaciones que se muestran:

Absorción en el infrarrojo (i.r.): Perkin-Elmer 337. Las determinaciones se hicieron en película, las unidades son cm^{-1} .

Resonancia magnética de protón (r.m.p.): Varian EM-360 y Varian

EM-390 se usó CCl_4 como disolvente a menos que se indique lo contrario y tetrametilsilano como referencia interna. Las unidades para los desplazamientos químicos son partes por millón (p.p.m.) utilizando el parámetro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Herzs (Hz). La multiplicidad de las señales se abrevian con la letra inicial de sus nombres (s=singulete, d=doblete, t=tripleto, ..., m=multiplote).

Por comodidad se han usado las siguientes abreviaciones para algunos disolventes y reactivos: AcOH=ác.acético, AcOEt=acetato de etilo, TsCl=cloruro de para-toluen sulfonilo, Et_2O =éter dietílico, DMF=dimetil formamida, Pi=piridina, THF=tetrahidrofurano y TsOH=ác.para-toluen sulfónico.

Se agradece a las Quím. Graciela Chávez y Silvia Mendoza por los espectros de i.r. y a las Quím. Alejandrina Acosta y Ernestina Cervera por los espectros de r.m.p..

5-nitro-2-heptanona X:

Se colocan 18.0 g. (0.2 moles) de 1-nitropropano, 7.2 g. -- (0.07 moles) de diisopropilamina y 100 ml. de cloroformo seco en un matraz de tres bocas de 250 ml., con un refrigerante, un tubo para entrada de N₂ y un embudo de adición de 50 ml.. Por medio de agitación magnética se logra tener una solución homogénea, que se calienta a temperatura de reflujo y se adiciona durante aproximadamente 1 hora 14 g. (0.2 moles) de metilvinil cetona recientemente destilada. La mezcla es agitada 16 horas a reflujo y posteriormente se enfría a t.a.. Se agita en un embudo de separación con agua y posteriormente con una solución de HCl (ac.) al 5 % (20 - ml.). Luego del trabajo usual, se destiló el residuo a presión reducida p.eb. 65-70°C/0.2 mm Hg para dar 19.55 g. (61 %) de X.

i.r. : banda intensa en 1715 (ν C=O cetona), bandas intensas en - 1545 y 1365 (ν NO₂).

r.m.p. (CDCl₃) : 4.38 (q, J=7, >CH-NO_2); 2.49 (t, J=7, $\text{-CH}_2\text{-}$);
2.2 (s, -CH_3); 2.1 (m, $\text{-CH}_2\text{-}$ restantes) y en --
0.97 (t, J=7, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

2,5-heptanodiona IX:

En un matraz de tres bocas de 125 ml. con entrada para N₂, - condensador y embudo de adición, se colocan 30 ml. de metanol anh. y se enfría con un baño de hielo. Con precaución se agregan 0.735 g. de sodio (0.032 at.g.) cortado en pequeños pedazos. Cuando la disolución es completa, se agregan durante 10 minutos 5 g. (0.0314 moles) de la 5-nitro-2-heptanona X y se continua agitando a 0°C -

durante 10 minutos mas. El baño de hielo se reemplaza por uno de acetona-hielo seco, el tubo de entrada para el N_2 y el embudo de adición se eliminan y se coloca un tubo con punta de vidrio poroso que se inserta en la solución. Con agitación y enfriamiento -- continuo se burbujea a través de la solución una mezcla de ozono-oxígeno durante 3 horas, generado por un ozonizador Welsbach a un flujo total de 0.7363 lt. por minuto a 90 Volts.

Después que la generación de ozono ha sido detenida, se pasa oxígeno puro a través de la mezcla de reacción para remover el ex^oceso de O_3 . Se continua enfriando con hielo seco-acetona y se le agrega 2.37 g. (0.044 moles) de sulfuro de dimetilo, la mezcla se deja que llegue a t.a. y se deja reposar toda la noche (18 horas). El metanol es eliminado en un evaporador rotatorio (e.r.) y el lí^quido residual es disuelto en 40 ml. de Et_2O . Esta solución se -- filtra a través de una columna de SiO_2 (10 g.) para remover las -- impurezas polares se concentra el producto en un e.r. y se agita posteriormente con 5 ml. HCl (ac.) al 5 % por 45 minutos para hidrolizar el dimetil cetal que se forma como subproducto. Se adicioⁿa 10 ml. de $CHCl_3$ y se separa la fase orgánica, la acuosa se extrae con 2 porciones de 10 ml. de $CHCl_3$ cada una. Los extractos -- orgánicos se lavan con sol. saturada de $NaHCO_3$ (ac.), se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se filtra, luego de concentrar en un e.r. se -- destila a presión reducida con un Kugelrohr p.eb. 90-91°C/20 mm Hg para dar 3.0 g. con un rendimiento del 74.5 % de IX.

i.r. : banda ancha en 1710 (ν C=O).

r.m.p. : 2.58 (s, $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}$); 2.41 (c, $J=7$, CH_3-CH_2-); 2.11 (s, CH_3); 1.01 (t, $J=7$, CH_3-CH_2-).

2,3-dimetilciclopentenona VII:

En un matraz de 25 ml. se colocan 0.5 g. (0.0039 moles) de la dicetona IX, estos se mezclaron con 3 g. de una sol. de NaOH al 2 % (0.0015) y 1.25 ml. de metanol. Bajo atmósfera de N_2 se puso a reflujo por 45 minutos. Se deja enfriar a t.a. y se adicionan unas gotas de AcOH, el metanol se elimina en un e.r. sin calentarlo y se extrae la mezcla con 3 porciones de 15 ml. cada una de Et_2O . Luego del trabajo usual, se destila el residuo a presión reducida (Kugelrohr) p.eb. 88-89°C/17 mm Hg para dar 0.376 g. (0.0034 moles) de VII como un líquido incoloro, rendimiento 87 %. i.r. : banda intensa en 1690 ($\nu C=O$), banda en 1640 ($\nu C=C$). r.m.p. ($CDCl_3$): 2.3 (señales complejas, $-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-$); 2.05 (s, \underline{CH}_3 en 3); 1.65 (s, \underline{CH}_3 en 2).

2,3-dimetilciclopent-2-en-1-ol V :

En un matraz redondo de 25 ml., provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo protector de humedad, se ponen 30 ml. de Et_2O recién destilado de $LiAlH_4$ con 0.100 g. (0.0026 moles, 2 eq.) de $LiAlH_4$. A esta mezcla se le adicionan lentamente 0.145 g. (0.0013 moles) de VII y se pone a reflujo por 50 minutos. A continuación se añaden sucesivamente y con precaución, 0.1 ml. de agua, 0.1 ml. de solución acuosa al 15 % de NaOH y aproximadamente 0.3 ml. de agua. El precipitado blanco se filtra sobre celita y se lava con mas Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10 ml. de solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 anh., luego de filtrar y concentrar en el e.r. se destila a presión reducida (Kugelrohr) p.eb. 57-59°C/5.4 mm Hg para obtener 100 mg. -

(0.9 mmoles) de V con un rendimiento del 68 %.

i.r. : banda ancha 3400-3300 (ν O-H).

r.m.p. (CDCl_3): 4.70-4.40 (señal compleja, HO- CH); 2.10 (señal ancha, -OH , desaparece con D_2O); 2.50-2.20 (señal compleja, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1.68 (s, los dos metilos magnéticamente equivalentes).

Intento para obtener el 3-cloro-1,2-dimetilciclopenteno VI :

En un matraz de 50 ml. con agitación magnética, se mezclaron 0.224 g. (2 moles) del alcohol V con 0.1716 g. (1.1 mmoles, 1.1 eq) de tetracloruro de carbono y 15 ml. de CH_2Cl_2 anh.. Se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se adicionó 0.512 g. (2 mmoles) de tri-n-butilfosfina lentamente disuelta en CH_2Cl_2 , controlando que la reacción no sea exotérmica. Se evaporó el disolvente en un e.r. - sin calentar y el crudo se trató de purificar por c.c.p. 20x20 cm SiO_2 (hexano 100 %). Al irse eluyendo se aprecia descomposición inmediata. No se pudo aislar ningún producto en cantidades apreciables.

Intento para obtener 3-(meta-metilfeniloxi)-1,2-dimetilciclopenteno IV vía VI :

Se llevó a cabo nuevamente la reacción anterior solo que utilizando THF en lugar de CH_2Cl_2 . Luego de apreciar por c.c.f. (hexano 100 %) la desaparición de la materia prima, se adicionó 0.324 g. (3 mmoles, 1.5 eq.) de meta-cresol y 0.414 g. de K_2CO_3 anh. se diluyó con acetona anhidra y se dejó a reflujo por 30 horas. Se filtró y se evaporó el disolvente en el e.r., se agregó CHCl_3 y -

se lavó con solución de NaOH al 10 % (15 ml.) y se trabajó de la forma usual. El crudo se purificó por c.c.p. (hexano-AcOEt 5.5:0.5) placa 20x20 cm. y solo se obtuvieron 18 mg. de éter mixto IV impuro.

3-(meta-metilfeniloxi)-1,2-dimetilciclopenteno IV:

Se colocan 0.112 g. (1 mmol) del alcohol V, 0.119 g. (1.1 mmol, 1.1 eq.) de meta-cresol y 0.262 g. (1mmol) de trifenilfosfina en 5 ml. de Et₂O anh. en un matraz de 50 ml., provisto de un refrigerante y atmósfera de N₂. A la solución anterior enfriada a 0°C, se le adicionó gota a gota, una solución del azodicarboxilato de dietilo 0.174 g. (1 mmol) en 5 ml. de Et₂O. Se agita la mezcla a temperatura ambiente y en 10 minutos se aprecia la desaparición del alcohol V c.c.f. (hexano-AcOEt 5.5:0.5), posteriormente se observa la aparición de un precipitado blanco. Se deja reposar 12 horas a t.a. se filtra y se purifica por c.c.p. placas 20x20 cm. SiO₂ misma mezcla eluyente. Se extrae la sílica con acetato de etilo se filtra y se concentra en un e.r.. Se obtienen 60.6 mg. para un rendimiento del 30 %.

i.r. : bandas en 1600-1560 (✓ C=C), bandas anchas en 1280, 1255 y 1160 (✓ C-O), bandas en 770 y 680 (✓ patrón de disustitución meta en anillo aromático).

r.m.p. (CDCl₃): 7.0 y 6.75 (señales complejas, hidrógenos aromáticos); 5.0 (m, -O^H); 2.31 (s, CH₃ aromático); -- 1.72 (s, CH₃ alifáticos).

Intentos para obtener 3-(meta-metilfeniloxi)-1,2-dimetilciclopenteno IV por reacción del alcohol V con meta-cresol:

Sin catalizador

En un matraz de bola de 25 ml. con agitador magnético, se colocaron 0.1 g. (0.9 mmol) del alcohol V y 0.145 g. (1.3 mmol) de meta-cresol en 15 ml. de THF seco, se dejó a t.a. por 12 horas por c.c.f. (hexano-AcOEt 5.5:0.5) se aprecia que no hay progreso en la reacción.

Se colocó la mezcla anterior a reflujo por 24 horas y una vez más por c.c.f. no hay cambio. En vista de lo anterior se suspendió el experimento.

Con TsOH como catalizador

A la mezcla anterior se le adicionó una cantidad catalítica de ac. para-toluen sulfónico y se dejó a t.a. por 12 horas. La mezcla de reacción resultó tan complicada que no se pudieron aislar productos puros cuando se intentó purificar por c.c.p. 20x 20 cm. SiO₂.

Intentos para la obtención del 2-(2',3'-dimetil-3'-ciclopentenil)-5-metilfenol III:

a) Método de Anderson.

En un matraz de 10 ml. se colocaron 0.198 g. (1.0 mmol) del éter mixto IV con 5 ml. de Decalina y 20 mg. de carbonato de potasio calcinado. Se colocó un refrigerante y bajo atmósfera de N₂ se calentó a 175°C (temp. baño de aceite) por 1 hora. Por c.c.f. no se apreció progreso de reacción (hexano-AcOEt 5.5:0.5).

La mezcla anterior se sometió a temperatura de reflujo de 200°C

(temp. baño de aceite) por 2 horas. Se aprecia formación de varios productos. Se eliminó la decalina por destilación a presión reducida y se agregó 15 ml. Et_2O y 5 ml. de agua se extrajo y se secó sobre Na_2SO_4 anh.. La fase orgánica, luego de concentrar en un e.r. se trató de purificar por c.c.p. placas 20x20 cm. SiO_2 .

Se obtuvieron varios productos en cantidades de 8-15 mg. cuyos espectros no correspondían a un fenol.

b) Método de Kishi.

Se colocaron 0.110 g. (1 mmol) del éter mixto IV con 0.110 g. de acetato de sodio anh. y 5 ml. de Anhídrido acético en un matraz de 10 ml.. Con agitación magnética y atmósfera de N_2 se sometió a reflujo a 140°C (temp. baño de aceite) toda la noche. Se aprecia la formación de innumerables productos por c.c.f. (hexano-AcOEt 5.5:0.5). Se agregó hielo-agua al matraz de reacción y se dejó agitando 15 minutos, se agregó Et_2O y se extrajo con solución saturada de NaHCO_3 , luego NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anh.. Se filtró, concentró en un e.r. y el crudo se cromatografio c.c.p. 20x20 cm. SiO_2 . Se obtuvieron los mismos resultados como en el caso a) no correspondiendo los i.r. a los supuestos acetatos del fenol. Las cantidades fluctúan entre 12-19 mg..

4-metil-2-cetociclohexilglioxilato de etilo XXIII :

En un matraz de tres bocas de 250 ml., provisto de un embudo de adición, agitador magnético, tubo con entrada para N_2 y refrigerante, se preparó una solución de etóxido de sodio a partir de 4.6 g. (0.2 at.g.) de sodio limpio y 80 ml. de etanol absoluto. Se enfrió a 0°C usando un baño de hielo e inmediatamente se le a-

diciono una mezcla fría, compuesta por 22.4 g. (0.2 moles) de (+)-3-metilciclohexanona y 29.2 g. (0.2 moles) de oxalato de dietilo; el tiempo de adición fué de 15 minutos.

Terminada la adición la mezcla solidificó completamente sin poderse agitar se dejó durante una hora a 0°C y 12 horas a t.a.. - Se aciduló con una sol. de H₂SO₄ al 10 %, separándose XXIII en -- forma de un aceite espeso.

Se extrajo con cuatro porciones de Et₂O de 20 ml. cada una, se reunieron las fases orgánicas, se lavan con sol. saturada de - NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄anh. El disolvente se evaporó en un e.r. y el residuo (31.5 g.) se destiló a presión reducida p.eb. - 100°C/0.5 mm Hg. Se obtuvieron 27 g. de XXIII para un rendimiento del 64 %.

i.r. : bandas intensas en 1740 y 1720 (ν C=O de éster y cetona).
r.m.p. : en 4.3 (c, J=6, O-CH₂-CH₃); 2.6-1.7 (señales complejas - para los hidrógenos del anillo del ciclohexano); 1.4 (t, J=6, CH₂-CH₃); 1.05 (d, J=6, CH₃-).

5-metil-2-carbetoxiciclohexanona XVI :

Se colocaron 21.1 g. (0.0995 moles) del éster glioxílico --- XXIII con 5.3 g. de vidrio en polvo en un matraz de 100 ml. y se calentó a 170-175°C por una hora. Se le adaptó un aparato de destilación a presión reducida, para dar la fracción mas importante a una temperatura de 98-101°C/5mm Hg, se obtienen 13 g. (0.0707 - moles) del producto XVI con un rendimiento del 71 %.

i.r. : bandas en 1745 y 1710 (ν C=O éster y cetona); bandas en - 1660 y 1620 (ν C=O éster insaturado y C=C para la forma e-

n6lica).

r.m.p. : 4.1 (c, J=6, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃); 3.1 (señales complejas de muy baja intensidad); 2.4-1.6 (señales complejas para los restantes hidr6genos del anillo del ciclohexano); 1.21 (t, J=6, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$); 0.98 (d, J=6, $\underline{\text{CH}_3}$ -).

2-etilendioxi-4-metilciclohexilcarboxilato de etilo XVII :

En un matraz de 100 ml. con trampa de Dean-Stark y refrigerante, se disolvieron 3.0 g. (0.0163 moles) de XVI en 45 ml. de benceno, se agregaron 2.0 g. (0.0323 moles) de etilen glicol y una cantidad catal6tica de TsOH. La mezcla de reacci6n se calent6 a reflujo por 24 horas. Se dej6 enfriar, se diluy6 con soluci6n saturada de NaHCO₃ y se separaron las dos fases. La acuosa se extraj6 con Et₂O (2x25 ml.) y los extractos org6nicos combinados se trabajaron de la forma usual. El producto crudo tiene una pureza aceptable para ser usado como tal en el siguiente paso; si se desea se puede destilar a presi6n reducida p.eb. 132-134°C/10 mm Hg. Rendimiento 98 %.

i.r. : banda intensa 1740 (\checkmark C=O 6ster); bandas anchas 1180 y 1050 (\checkmark C-O).

r.m.p. (CDCl₃): 4.15 (c, J=7.5, -O- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃); 4.00 (s, -O- $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ O) 3.98 (s, -O- $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ -O) del otro par d,l diastereo isom6rico; 2.63 (señal compleja, >CH-CO_2 -); 1.22 (t, J=7.5, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$); 0.96 (d, J=6, $\underline{\text{CH}_3}$ -) para el otro diastereois6mero.

Etilen cetal de la 2-hidroximetil-5-metilciclohexanona XVIII:

En un matraz redondo de 100 ml. provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo protector de humedad, se ponen 60 ml. de THF recién destilado de LiAlH_4 y 1.128 g. (0.0297 moles) de LiAlH_4 . A esta mezcla se le adiciona lentamente 6.138 g. (0.0269 moles) - de XVII y se puso a reflujo una hora. A continuación se añaden su cesivamente y con precaución, 4.0 ml. de agua, 4.0 ml. de sol. - acuosa de sosa al 15 % y 12 ml. mas de agua. El precipitado blanco se filtra sobre celita y se lava con CH_2Cl_2 . Se secaron los ex tractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anh. y se trabajó de la forma usual, para obtener un rendimiento del 94 % de producto cr do. Para obtener los datos espectroscópicos, se purificó una ali- cuota por c.c.p. (hexano-AcOEt 4:2) placas 20x20 cm. SiO_2 , para - dar un 88 % de XVIII puro.

i.r. : banda ancha 3400-3300 (\checkmark O-H); bandas en 1160, 1080 y 1050 (\checkmark C-O).

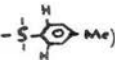

r.m.p. (CDCl_3) : 4.08 (s, O- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}_2$ -O); 4.02 (s, O- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}_2$ -O) del otro par d,l diastereoisoméricos; 3.80-3.40 (señal compleja, $-\underline{\text{CH}}_2$ -OH); 2.87 (señal ancha, $-\underline{\text{OH}}$, - desaparece con D_2O); 1.70 (señales complejas, H del cicloalcano); 0.94 (d, J=6, $\underline{\text{CH}}_3$ -); 0.93 (d, J=6, $\underline{\text{CH}}_3$ -) para el otro par d,l.

Tosilato del etilen cetal de la 2-hidroximetil-5-metilciclohexano- na XIX:

A 0.519 g. (2.8 mmoles) del alcohol XVIII disueltos en 3 ml. de piridina anh. y enfriados en un baño de hielo, se le agregó en

pequeñas porciones 0.7215 g. (3.8 mmoles) de cloruro de para-toluen sulfonilo. Se deja reposar 12 horas en el refrigerador, se agrega hielo al matraz de reacción y se deja reposar 0.5 horas. Se extrajo con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se lava varias veces con sol. de CuSO_4 al 10 % (ac.), luego con sol. saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 anh.. Se trabaja de la forma usual, para dar el tosilato XIX en 75 % de rendimiento. El producto crudo se usó para el siguiente paso, mientras que los datos espectroscópicos se obtuvieron de una muestra purificada por c.c.p. (hexano-AcOEt 4:2) placas 20x20 cm. SiO_2 .

i.r. : bandas 1360 y 1180 (ν S=O).

r.m.p. (CDCl_3) : 7.85 (d con 2 señales interiores $J_{AB}=8$, ); 7.40 (d, $J_{AB}=8$, ); 4.20 (señal compleja, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2^-$); 3.89 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$); 3.70 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) del otro par d,l; 2.48 (s, CH_3 -aromático); 1.75 (señales complejas, H del anillo de ciclohexano); 0.87 (d, $J=6$, $\text{CH}_3-\text{CH}<$).

Etilen cetal de la 2-nitrometil-5-metilciclohexanona XX:

En un matraz redondo de 50 ml., provisto de agitador magnético y un refrigerante, se disuelven 2.627 g. (7.7 mmoles) del tosilato XIX en 20 ml. de dimetilformamida seca (destilada de CaH_2). Se adicionan 0.9735 g. (7.7 mmoles) de floroglucinol anh., seguidos de 0.92 g. (0.0133 moles) de nitrito de sodio seco. Protegiendo de la humedad el contenido del matraz, se calienta a 85-90°C con agitación magnética durante 30 horas.

A la mezcla de reacción enfriada previamente, se le agrega -

suficiente CaSO_4 para formar una pasta semisólida que se transfiere a un cartucho de Soxhlet y se extrae continuamente con hexano durante 12 horas. Luego de evaporar el disolvente en un e.r., se separan la mezcla del nitro cetal XX y el alcohol XVIII por destilación a presión reducida (Kugelrohr) p.eb. $115^\circ\text{C}/3 \text{ mm Hg}$. Se obtiene un rendimiento del 50 % para XX.

i.r. : bandas intensas 1560 y 1380 ($\nu \text{ NO}_2$).

r.m.p. : 4.52 (cuatro señales, $J_{\text{AB}}=13.5$ y $J_{\text{AX}}=4.5$, $\text{NO}_2-\overset{\text{i}}{\text{C}}\text{H}-\text{H}'$);
 4.01 (cuatro señales, $J_{\text{AB}}=13.5$ y $J_{\text{BX}}=7.5$, $\text{NO}_2-\overset{\text{i}}{\text{C}}\text{H}-\text{H}'$); -
 2.48 (señal compleja, $\text{NO}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}$); 3.9 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{O}-$);
 1.70 (señales complejas, H del ciclohexano restantes); -
 0.92 (d, $J=6$, $\text{CH}_3-\text{CH}<$); 0.90 (d, $J=6$, $\text{CH}_3-\text{CH}<$) del otro par d,l diastereoisomérico.

2-nitro-2-(2'-etilendioxi-4'-metilciclohexil)-1,3-propanodiol XXI
y 2-nitro-2-(2'-etilendioxi-4'-metilciclohexil)etanol XXIV:

En un matraz redondo de 100 ml. provisto de agitador magnético, se colocan 0.398 g. (1.9 mmoles) del nitro cetal XX. Se adicionan 1.448 g. de solución acuosa de formaldehído al 23 %. A temperatura ambiente se adiciona una cantidad catalítica de hidróxido de bario y se continua agitando durante 5 días a t.a.. A la mezcla de reactantes se le adicionan en intervalos de 24 horas pequeñas cantidades de $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

Al cabo de ese tiempo se adiciona una pequeña cantidad de hielo seco, se diluye la mezcla de reacción con 10 ml. de agua y se agita 0.5 horas a t.a.. Se adicionan 10 ml. de hexano, se agita unos minutos y se separa la fase orgánica; se repite esta opera-

ción 2 veces. El extracto hexánico se deshecha.

La fase acuosa se extrae con acetato de etilo 3 veces; los extractos orgánicos se reúnen y se lavan con 10 ml. de sol. saturada de NaCl. Se secan sobre Na_2SO_4 anh. y se elimina el disolvente en un e.r.. Se obtiene un aceite espeso cuyos componentes se separaron por c.c.p. (hexano-AcOEt 4.5:1.5) placas 20x20 cm. SiO_2 . Se obtuvo 0.125 g. del nitro diol XXI, (rendimiento de 25 %) y 0.148 g. del nitro alcohol XXIV, (rendimiento de 33 %).

Espectroscopía de XXI.

i.r. : banda ancha 3550-3200 (ν O-H); banda intensa 1570 y 1380 (ν NO_2); señales intensas 1200, 1180, 1110 y 1050 (ν C-O).
 r.m.p. (CDCl_3) : 4.18 (s ancho, CH_2OH); 4.02 (s, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$); 4.00 (s, $\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$) para el otro par d,l diastereoisoméricos; 3.01 (señal ancha, -O-H , se intercambia con D_2O); 2.85 (4 señales $J_{\text{AM}}=12$ (trans diaxial), $J_{\text{AN}}=4$ (ecuatorial-axial)); 1.68 (señales complejas para los H del anillo); 1.03 (d, $J=6$, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 0.92 (d, $J=6$, $\text{CH}_3\text{-CH}$) para el otro par d,l diastereoisomérico.

Espectroscopía de XXIV.

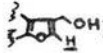
i.r. : banda ancha 3550-3400 (ν -OH); bandas intensas 1550 y 1380 (ν - NO_2), y bandas anchas 1100 y 1050 (ν C-O).
 r.m.p. (CDCl_3) : 4.80 (señal compleja, $\text{NO}_2\text{-CH}$); 4.05-4.00 (varios singuletes debido a los $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ de los diferentes pares d,l; sobrepuesto el $\text{CH}_2\text{-OH}$); 3.00 (señal amplia, desaparece con D_2O , -OH); 2.4 (señal compleja, CH-CH-NO_2); 1.7 (señales complejas,

$\underline{\text{H}}$ del cicloalcano restantes); 0.95 (d, J=6, $\underline{\text{CH}_3}$);
0.90 (d, J=6, $\underline{\text{CH}_3}$ - de los otros pares d,l).

Intento para la obtención del 2-hidroximetilmentofurano XXII:

En un matraz de 25 ml. se colocaron 0.125 g. (0.5 mmoles) de XXI con 5 ml. de THF, 1.5 ml. de ácido sulfúrico al 5 % y unas gotas de AcOH. Se dejó agitando a t.a. por 60 horas, suspendiéndose la reacción por el color verdoso que adquirió la solución a pesar que por c.c.f. (hexano-AcOEt 1:1, 2 eluciones) se observa que la reacción no es completa. La reacción se alcalinizó con NaHCO_3 sólido y se extrajo con Et_2O . Luego de evaporar el éter en un e.r., el producto crudo se disolvió en 4 ml. de metanol, se agregó 100 mg. de KHCO_3 en 2 ml. de agua y se calentó a 60°C por 6 horas.

Se eliminó el metanol en un e.r., se diluyó con 10 ml. de agua y se extrajo la mezcla con hexano. Después de secar (Na_2SO_4) se evaporó el disolvente en un e.r. obteniéndose 40 mg. de una mezcla de sustancias que no se intentaron separar.

i.r. : banda ancha 3450 (\checkmark O-H); banda intensa 1560 y 1380 (\checkmark NO_2).
r.m.p. (CDCl_3) : señal en 7.2 (); 4.4 ($\underline{\text{CH}_2}$ -OH); 0.9 ($\underline{\text{CH}_3}$ -).

CONCLUSIONES

1. En base al análisis antitético practicado al Laurinterol se planteó una posible alternativa de síntesis del fenol III vía una reacción de transposición de Claisen.
2. Se discuten los problemas encontrados en la preparación del éter IV así como los intentos de transposición de Claisen efectuados sobre ella.
3. Como extensión lógica al método de síntesis de furanos β -sustituídos en estudio en este laboratorio, se exploró la síntesis del terpeno Mentofurano. Esta sustancia se puede tomar como ejemplo representativo de estructuras que contienen el anillo de furano fusionado a un ciclohexano que es un sistema muy común en terpenos mas complejos.
4. Debido a la falla en la construcción del furano en este sistema, se plantea la necesidad de reinvestigar las condiciones de reacción para hacerlas de carácter mas general.
5. Se presenta una explicación para justificar la limitación encontrada al método de síntesis de furanos estudiado, en las condiciones de reacción que se probaron.
6. Se discute la espectroscopía de r.m.p. para los intermediarios en la síntesis del nitro cetaldiol XXI.

BIBLIOGRAFIA

1. a) T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamune. *Teth.Lett.*. 1837 (1966).
b) T. Irie, M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Masamune. *Tetrahedron* 26, 3271 (1970).
2. a) A.F. Cameron, G. Ferguson y J.M. Robertson. *Chem. Comm.*. - 271 (1967).
b) A.F. Cameron, G. Ferguson y J.M. Robertson. *J. Chem. Soc.* - (B). 692 (1969).
3. E.J. Corey. *Q. Rev. Chem. Soc.*. 25, 455 (1971).
4. a) H.E. Simmons y R.E. Smith. *J. Am. Chem. Soc.*. 80, 5323 (1958).
Vea la revisión reciente. H.E. Simmons, T.L. Cairns, S.A. Vladuchick y C.M. Hoiney. *Org. React.*. 20, 1 (1973).
b) W.G. Dauben y G.H. Berezin. *J. Am. Chem. Soc.*. 85, 468 (1963).
c) S. Winstein y J. Sonnenberg. *J. Am. Chem. Soc.*. 83, 3235 (1961).
5. Vea las excelentes revisiones a) A. Jefferson y F. Scheinmann. *Q. Rev. Chem. Soc.*. 22, 391 (1969).
b) S.J. Rhoads y N.R. Raulins. *Org. React.*. 22, 1 (1975).
6. D.S. Karanewsky e Y. Kishi. *J. Org. Chem.*. 41, 3026 (1976).
7. a) H. Hunsdiecker. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*. 75, 455 (1942).
b) Ch.P. Casey, D.F. Marten y R.A. Boggs. *Teth. Lett.*. 2071 - (1973).
8. K. Yamada, H. Yazawa, D. Vemura, M. Toda e Y. Hirata. *Tetrahedron*. 25, 3509 (1969).
9. R. Ellison. *Synthesis*. 397 (1973).
10. J.E. McMurry y J. Melton. *J. Org. Chem.*. 38, 4367 (1973).
11. I.T. Harrison y S. Harrison. *Compendium of Organic Synthetic Methods*. Vol. II. Pág. 180-1. Ed. John Wiley and Sons. New Yo

- rk (1974).
12. J.E. McMurry, J. Melton y H. Padgett. J. Org. Chem.. 39, 259 (1974).
 13. J.B. Lee y T.J. Nolan. Can. J. Chem.. 44, 1331 (1966).
 14. S. Bittner e Y. Assaf. Chem. Ind.. 281 (1975).
 15. W.C. Still. J. Org. Chem.. 43, 2923 (1978).
 16. W.K. Anderson, E.J. La Voie y G.E. Lee. J. Org. Chem.. 42, 10 45 (1977).
 17. a) S.A. Ferriño y L.A. Maldonado. Synth. Comm.. 10, 717 (1980)
 b) S.S. Pérez y L.A. Maldonado. "Cetales de β -nitrocetonas: - Síntesis total formal de Juvabiona". XII Congreso de Química Pura y Aplicada. Toluca, Méx. Agosto (1977).
 S.S. Pérez. "Aplicaciones sintéticas de los χ -cetalnitro compuestos". Tesis profesional. U.N.A.M. Enero. (1977).
 18. H. Escalona y L.A. Maldonado. Synth. Comm.. 10, 857 (1980).
 H. Escalona. "Un método nuevo para la síntesis de furanos sustituidos. Síntesis de (+)-Bilobanona. Tesis de Maestría. --- U.N.A.M.. Agosto (1980).
 19. a) Carles. Parf. Moderne. 22, 615 (1929).
 b) Wienhaus. Z. Angew. Chem.. 47, 415 (1934).
 c) P.Z. Bedoukian. J. Am. Chem. Soc.. 70, 621 (1948).
 20. W. Treibs. Ber. Dtsch. Chem. Ges.. 70, 85 (1937).
 21. B.A. McAndrew y G. Riezebos. J. Chem. Soc.. 367 (1972).
 22. a) C. Black, G.L. Buchanan y A.W. Jarvie. J. Chem. Soc.. 2971 (1956).
 b) H.R. Snyder, L.A. Brooks y S.H. Shapiro. Org. Synth. Coll. Vol. II. 531 (1948).

23. Ver la revisión de N. Kornblum. *Org. React.* 12, 101 (1962).
24. V.M. Vanderbilt y H.B. Hass. *Ind. Eng. Chem.* 32, 34 (1940).