

00584



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE TERPENOS
POLICICLICOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A:

M. en C. JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

278821

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado.

Presidente: Dra. MARTHA ALBORES VELASCO
Primer vocal: Dr. GUSTAVO GARCÍA DE LA MORA
Segundo vocal: Dr. EUSEBIO JUARISTI COSSIO
Tercer vocal : Dr. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA
Secretario: Dr. GUILLERMO DELGADO LAMAS
Primer suplente: Dr. ROBERTO MARTÍNEZ
Segundo suplente: Dr. CARLOS RIUS ALONSO

Sustentante: 
M. en C. JOSÉ GUSTAVO AVILA ZÁRRAGA

Director de tesis: 
Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

Algunos de los resultados de esta tesis han sido reportados en los artículos.

- 1 G. Avila , L.A. Maldonado and R. A. Toscano, *J. Chem. Cryst.*,27, 125(1997).
- 2 J. G. Avila-Zárraga and L. A. Maldonado., *Chem. Lett.*, (en prensa).
- 3 G. Avila-Zárraga, G. Ramírez-Galicia, M. Rubio and L. A. Maldonado-Graniel, *THEOCH.*(en prensa).

Presentados en los siguientes congresos.

1. Una excepción al método general de síntesis de ciclobutanos funcionalmente substituidos de Stork-Cohen.
J. Gustavo Avila Z. y Luis Angel Maldonado. XXIX Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, Cancún, Q. Roo., noviembre de 1993.
2. Una síntesis formal del epilaureno.
Chedy A. Herrera T., J. Gustavo Avila Z. y Luis Angel Maldonado., XXXI Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, Mazatlán, Sin., septiembre de 1995.
3. Estudio de un modelo y síntesis de la α -cuparenona.
Erika Sánchez Guzmán, J. Gustavo Avila Z. y Luis Angel Maldonado, XXXI Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, Mazatlán, Sin., septiembre de 1995.
4. Síntesis tipo biogenético del esqueleto de parvifolina.
J. Gustavo Avila Z. y Luis Angel Maldonado, XXXIII Congreso Mexicano de Química, Oaxaca, Oax., noviembre de 1998.

AGRADECIMIENTOS.

Se agradece de una manera muy especial al SEP-CONACYT, por su apoyo a través del Sistema Nacional de Investigadores.

Se agradece a DGAPA-UNAM, CONACYT, FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNAM.

Una mención muy especial a mi comité tutorial: Dr. Luis Angel Maldonado Graniel, Dr. Gustavo García de la Mora y Dr. Roberto Martínez.

Al jurado, por sus valiosos comentarios al manuscrito de esta tesis.

A los profesores del seminario del doctorado: Dra. Lidia Rodríguez Hahn†, Dr. Guillermo Delgado Lamas, Dr. Gustavo García de la Mora y al Dr. Francisco Talamas Murra.

A la Dra. Elvira Santos S. y al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

Al Dr. Luis Angel Maldonado Graniel.

Esta tesis se desarrolló en la Facultad de Química e Instituto de Química de la UNAM.

A todas las personas que contribuyeron en este trabajo.

INDICE

Resumen	1
Introducción	3
Objetivo	14
Primera Parte: Una Síntesis Tipo Biogenética	18
del Esqueleto del Parvífolano	
Discusión.	
1. Planteamiento del Problema y Antecedentes.....	19
2. Resultados.....	28
Segunda Parte: Síntesis Total de la α-Cuparenona y del Epílaureno (Formal)	75
Objetivo	76
Discusión y Resultados	77
Anexo I	93
Estudio Teórico Del Modelo	94
Estudio Teórico Del Precursor Biogenético	98
Anexo II	107
Síntesis Inequivoca del Sistema tetrahidro- Benzo(a)cicloocteno	108
Parte Experimental	123
Conclusiones	180
Bibliografía	182

RESUMEN.

En este trabajo se presentan los resultados del estudio de una ruta biogénica alterna, para la formación del esqueleto de la parvifolina. Nuestra propuesta consiste en dos etapas claves: 1) la formación de un precursor aril-isopropenilciclobutano y 2) la generación del anillo de ocho miembros a través de una transposición [3,3] ciclobuta Cope aromática.

Se preparó un derivado cristalino del precursor aril-isopropenilciclobutano, para realizar un estudio de difracción de Rx, con el fin de determinar la relación estereoquímica del anillo aromático y del grupo hidroxiisopropilo.

La transposición de ciclobuta Cope aromática produjo un regioisómero de la parvifolina en el cual ocurrió además la isomerización del doble enlace del anillo de ocho miembros.

Se efectuó la síntesis inequívoca de un precursor del regioisómero obtenido, para así confirmar su estructura.

Aunque los rendimientos no son favorables del todo, no se puede descartar totalmente que este sea un camino biogénicamente viable, ya que si ocurre la transposición.

Se presentan también los resultados de algunas reacciones de competencia como la isomerización del doble enlace en el grupo isopropenilo y la reacción de apertura del precursor aril-isopropenilciclobutano. Por otro lado presenta un estudio teórico para explicar la regioselección en la transposición de Cope.

Finalmente, durante estos estudios se hicieron observaciones laterales que permitieron llevar a cabo las síntesis de los sesquiterpenos: la α -cuparenona (producto natural) y un epímero del laureno.

SUMMARY.

In this work the synthesis of the parvifolin skeleton based in an unreported alternative biogenetic route is presented. Our proposal involves two key stages: 1) the formation of an aryl-isopropenylcyclobutane precursor and 2) the generation of the eight member ring through a [3.3] cyclobuta aromatic Cope rearrangement.

A crystalline derivative of the aryl-isopropenylcyclobutane precursor was prepared, with the purpose of determining by x-ray analysis the stereochemical relationship between the aromatic ring and the 1-hydroxy isopropyl group.

The cyclobuta aromatic Cope rearrangement produced a regioisomer of parvifolin in which the isomerization of the double bond of the eight member ring had also occurred.

This was confirmed by an unequivocal synthesis of an advanced precursor of the regioisomer thus obtained.

Although yields are rather unfavorable, the identification of the Cope rearrangement product supports to some extent our new biogenetic proposal.

The results of some side reactions (e.g. the isomerization of the double bond in the isopropenyl group and the ring opening of the aryl-isopropenylcyclobutaneprecursor) are also presented.

On the other hand, a theoretical study to explain the regioselection in the Cope rearrangement is included.

Finally, during these studies some lateral observations arose that allowed us to carry out the syntheses of the sesquiterpenes: α -cuparenone (a natural product) and an epimer of laurene.

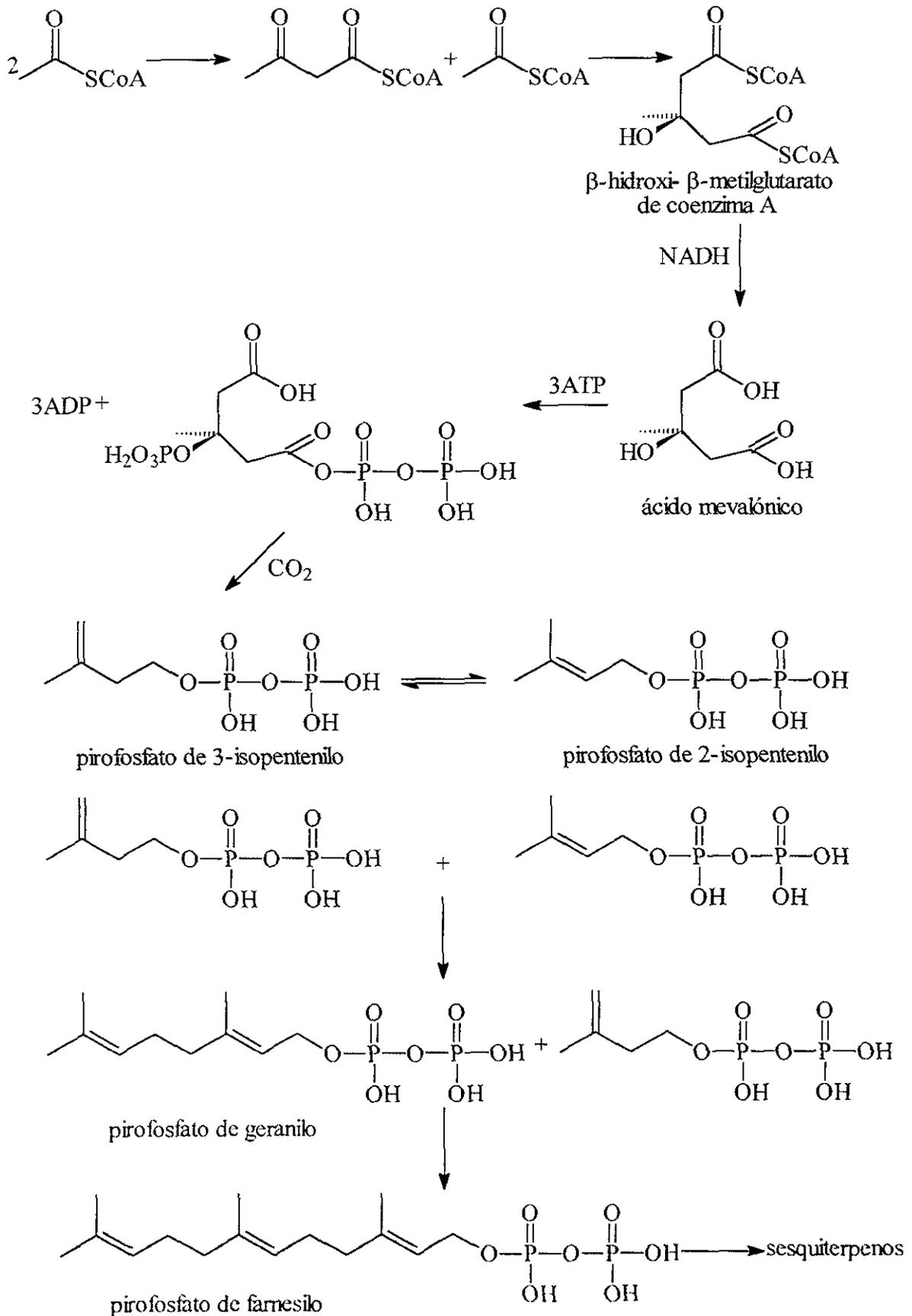
INTRODUCCIÓN.

Los terpenoides se dividen en cinco grupos de acuerdo con el número de unidades de isopreno (C-5) que contenga su molécula. Estos grupos son los siguientes.

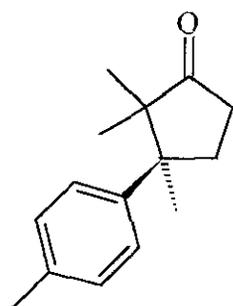
- 1.-Monoterpenos (C-10).
- 2.-Sesquiterpenos (C-15).
- 3.-Diterpenos (C-20).
- 4.-Sesterpenos (C-25).
- 5.-Triterpenos (C-30).
- 6.-Tetraterpenos (C-40).

Las transformaciones biosintéticas que dan lugar a los sesquiterpenos, las podemos describir iniciando con una etapa de autocondensación tipo Claisen de la acetilcoenzima A, para así formar acetoacetil coenzima A. Este compuesto 1,3-dicarbonílico que contiene cuatro átomos de carbono, a través de una reacción de condensación aldólica con acetilcoenzima A, forma el ácido β -hidroxi- β -metilglutárico, el que posteriormente se reduce en uno de sus grupos tioéster en presencia de NADH. La hidrólisis y fosforilación con ATP da el ácido 3-fosfo-5-pirofosfomevalónico, el cual sufre una descarboxilación originando de esta manera el pirofosfato de 3-isopentenilo, que después se isomeriza al pirofosfato de 2-isopentenilo. Los pirofosfatos de 2 y 3 isopentenilo se condensan entre ellos para así generar el pirofosfato de geranilo, el cual a su vez que reacciona con el pirofosfato de 3-isopentenilo produciendo el pirofosfato de *trans*-farnesilo, siendo éste el precursor acíclico clave para la formación de los diferentes esqueletos policíclicos sesquiterpenicos.¹ Esquema I.

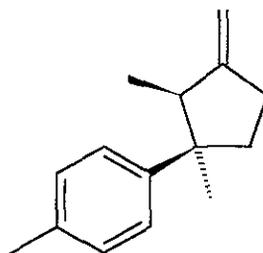
Esquema I. Biosíntesis de Sesquiterpenos.



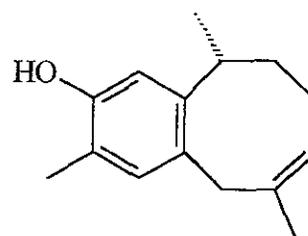
Como ejemplos de sesquiterpenos bicíclicos podemos mencionar a la α -cuparenona² 1, al laureno³ 2 y a la parvifolina⁴ 3 .



α -cuparenona 1



laureno 2

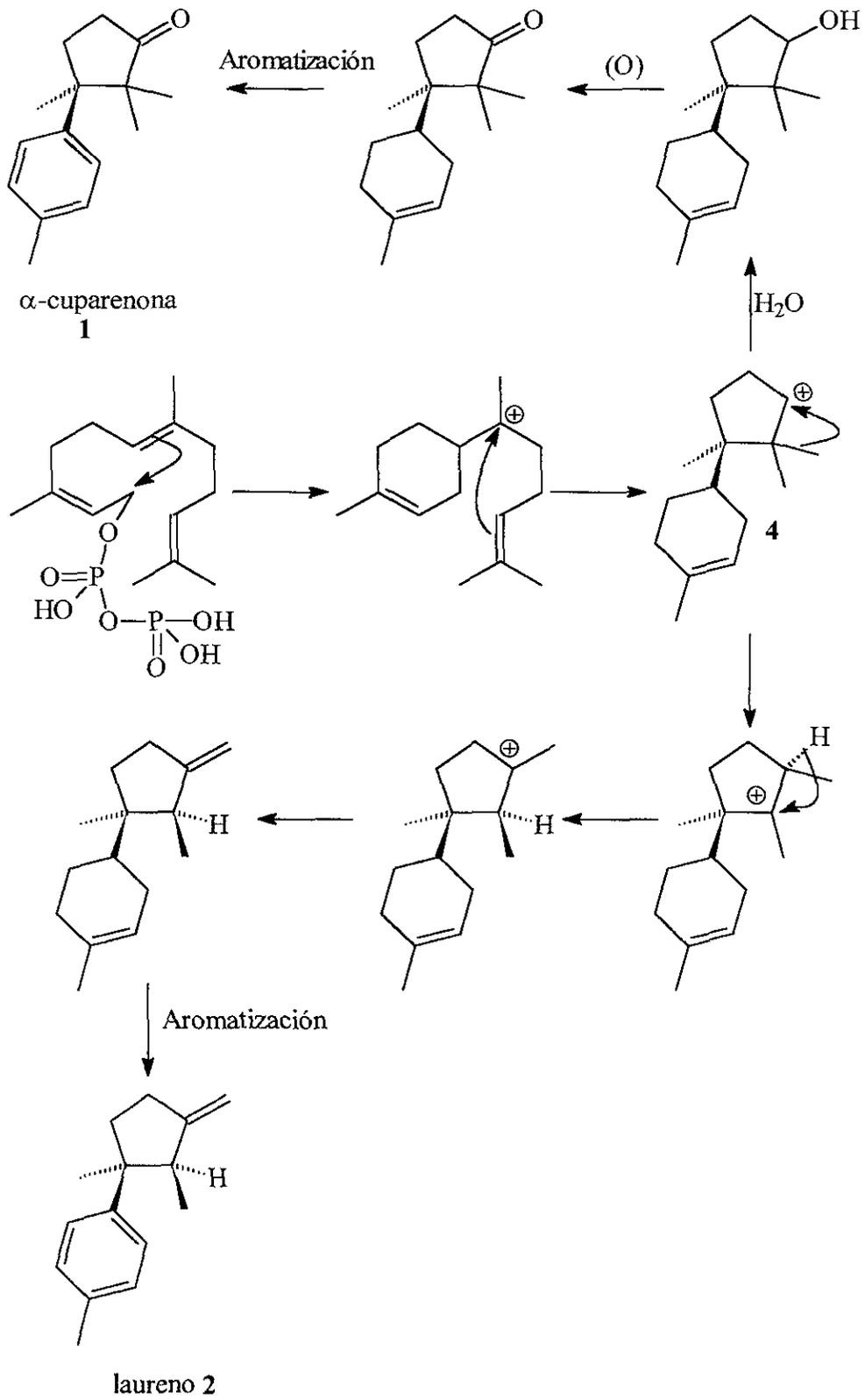


parvifolina 3

Mientras que para los dos primeros productos naturales se han informado innumerables síntesis,⁵ para el último solo se conocen tres síntesis totales,⁶ una de las cuales fue realizada en nuestro laboratorio. Indudablemente la mayor complejidad de 3 con respecto a la de 1 y 2 tienen que ver con esta diferencia, aunque también es importante señalar que la parvifolina es el compuesto más joven de los tres.

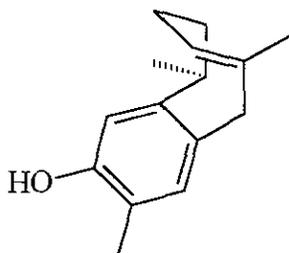
Biogénicamente los sesquiterpenos 1 y 2 provienen del mismo catión ciclopentánico⁷ 4, aunque la estructura transpuesta del laureno requiere de transformaciones biogénicas más complicadas que la de α -cuparenona. Esquema II

Esquema II. Ruta Biogénica de los Sesquiterpenos Ciclopentánicos.



Aunque los detalles finos de la propuesta biogenética anterior no se conocen (por ejemplo, el orden en que ocurren los diferentes eventos), no parece existir ninguna duda acerca de la formación de su esqueleto

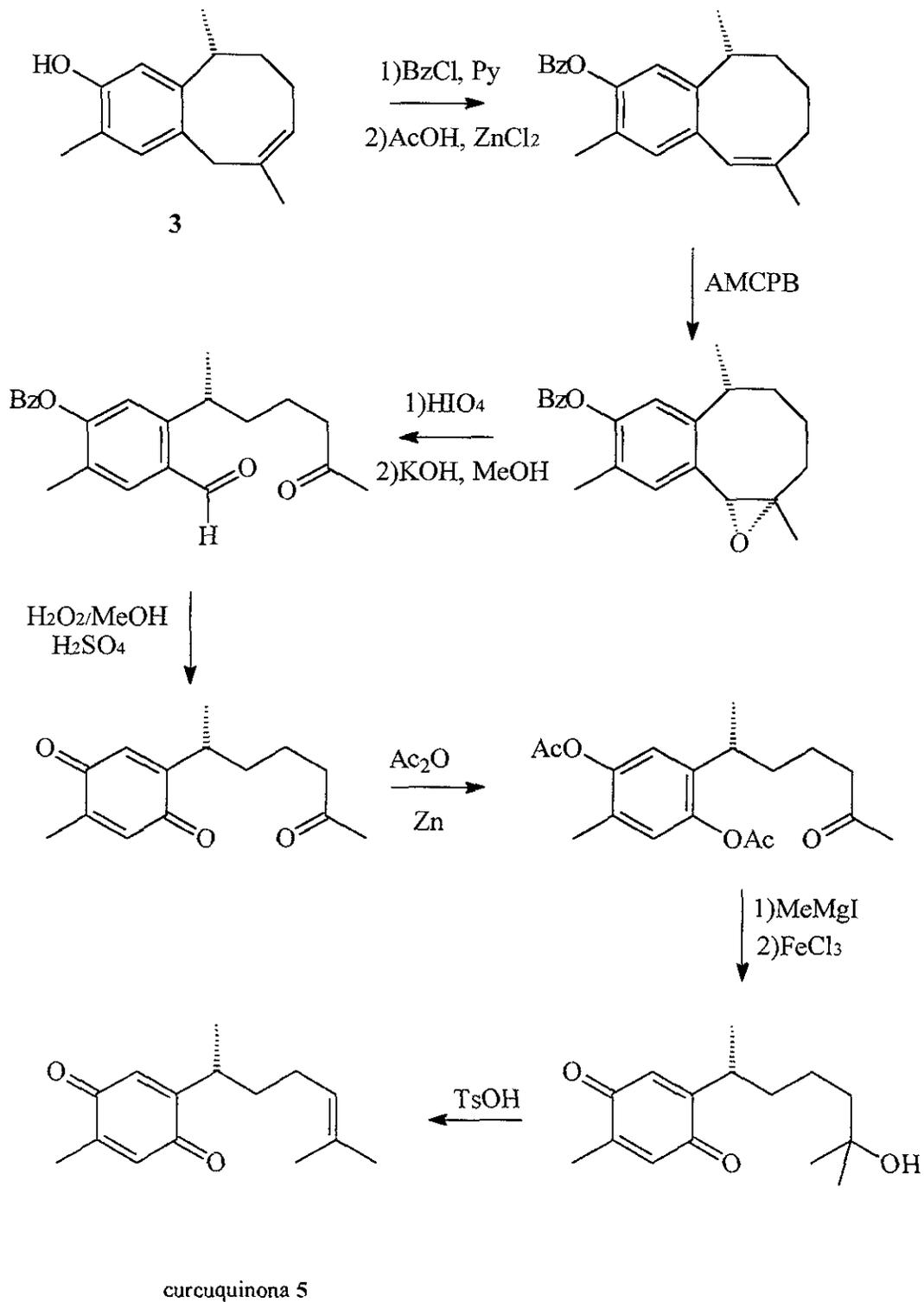
La parvifolina **3** es un sesquiterpeno aislado de *Coreopsis parvifolia*^{4a}, *Perezia carpholepsis*^{4b}, *Perezia alamani* var. *Olepis*^{4c} y *Perezia turbinata*^{4d}, posee una estructura bicíclica poco común constituída por la fusión de un anillo aromático sustituido y un anillo de ocho miembros, con un doble enlace no conjugado al anillo aromático. Conformacionalmente, se ha propuesto que el anillo cicloocténico posee una estructura en forma de tina.



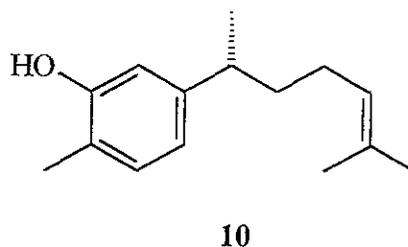
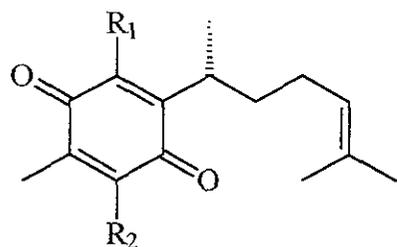
3

La estructura de la parvifolina **3** fue elucidada a través de estudios espectroscópicos y de transformaciones químicas.^{4a} La configuración absoluta fue determinada por una serie de transformaciones para llegar a la curcuinona⁸ **5**. Esquema III.

Esquema III. Determinación de la Configuración Absoluta de la parvifolina.



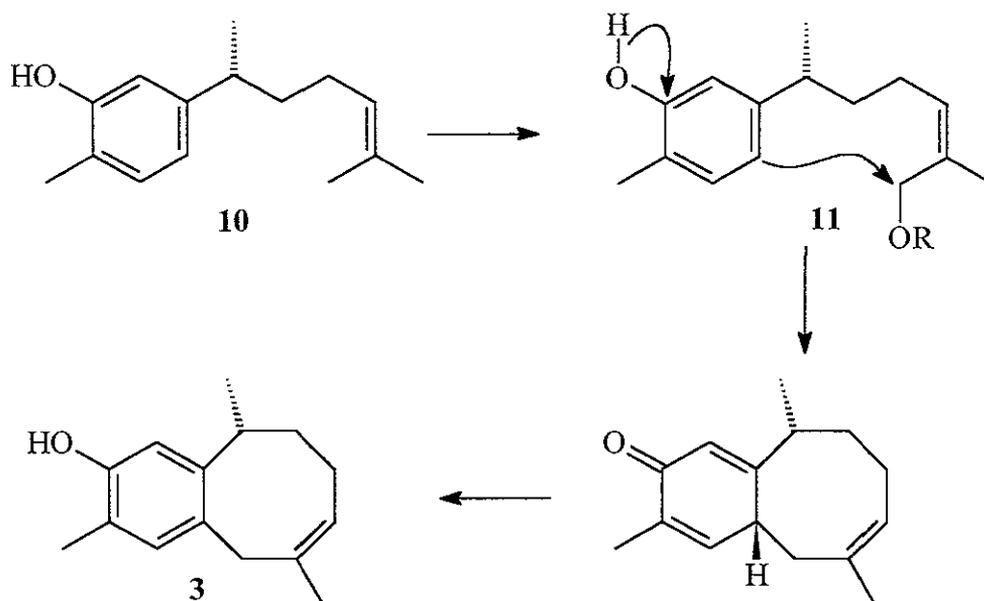
Se sabe que la funcionalidad quinona es responsable de la actividad biológica de diferentes productos naturales,⁹ y por ello se han descrito diferentes rutas sintéticas conducentes a la preparación de algunas quinonas naturales. La parvifolina ha sido utilizada como precursor para las síntesis parciales de benzoquinonas sesquiterpénicas como la perezona **6**, la isoperezona **7**, la hidroxiperezona **8**, y la curcuquinona **9**. También se usó en la síntesis del sesquiterpeno fenólico el xantorrizol¹⁰ **10**.



- (6) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$
 (7) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$
 (8) $R_1 = R_2 = \text{OH}$
 (9) $R_1 = R_2 = \text{H}$

Existe una propuesta de Bohlmann para la biogénesis¹¹ de la parvifolina **3**, la cual considera que se efectúa a partir del sesquiterpeno monocarbocíclico de tipo bisabolénico llamado xantorrizol **10**, que mediante una oxidación alílica produce el (*Z*)-hidroxixantorrizol **11**, el cual una vez activado apropiadamente, produce una dienona bicíclica mediante una sustitución electrofílica intramolecular. La aromatización de esta dienona produce entonces la parvifolina. Esquema IV.

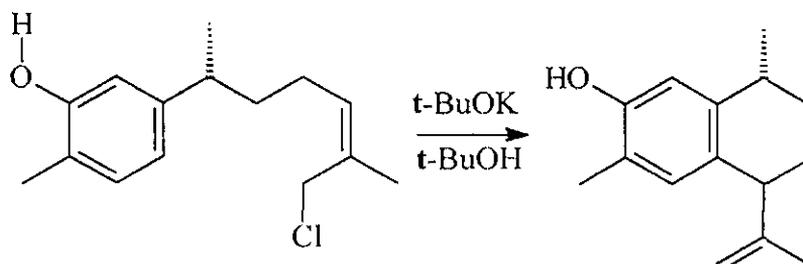
Esquema IV. Propuesta Biogénica de Bohlmann.



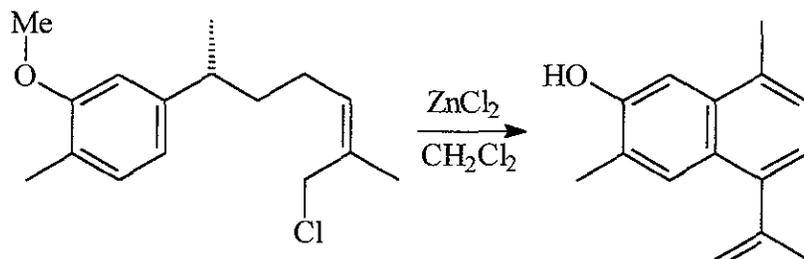
La propuesta que Bohlmann examinó en el laboratorio,¹¹ para lo cual se estudiaron las condiciones de reacción que se resumen en el Esquema V.

Esquema V. Experimentos de la Propuesta Biogénica.

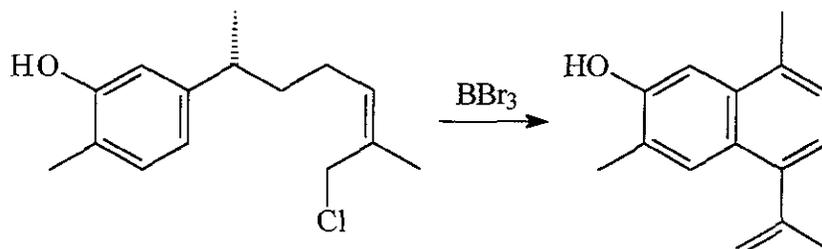
A)



B)

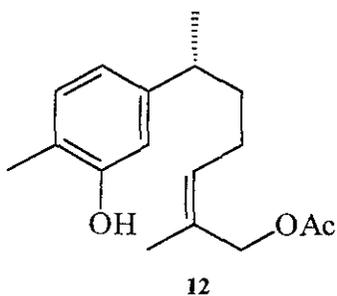


C)



Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados, ya que en todos los casos se favorece la ciclación para formar el anillo de seis miembros, y no el de ocho miembros, obteniéndose tetrahidronaftalenos (A) y naftalenos (B y C) tetrasustituídos.

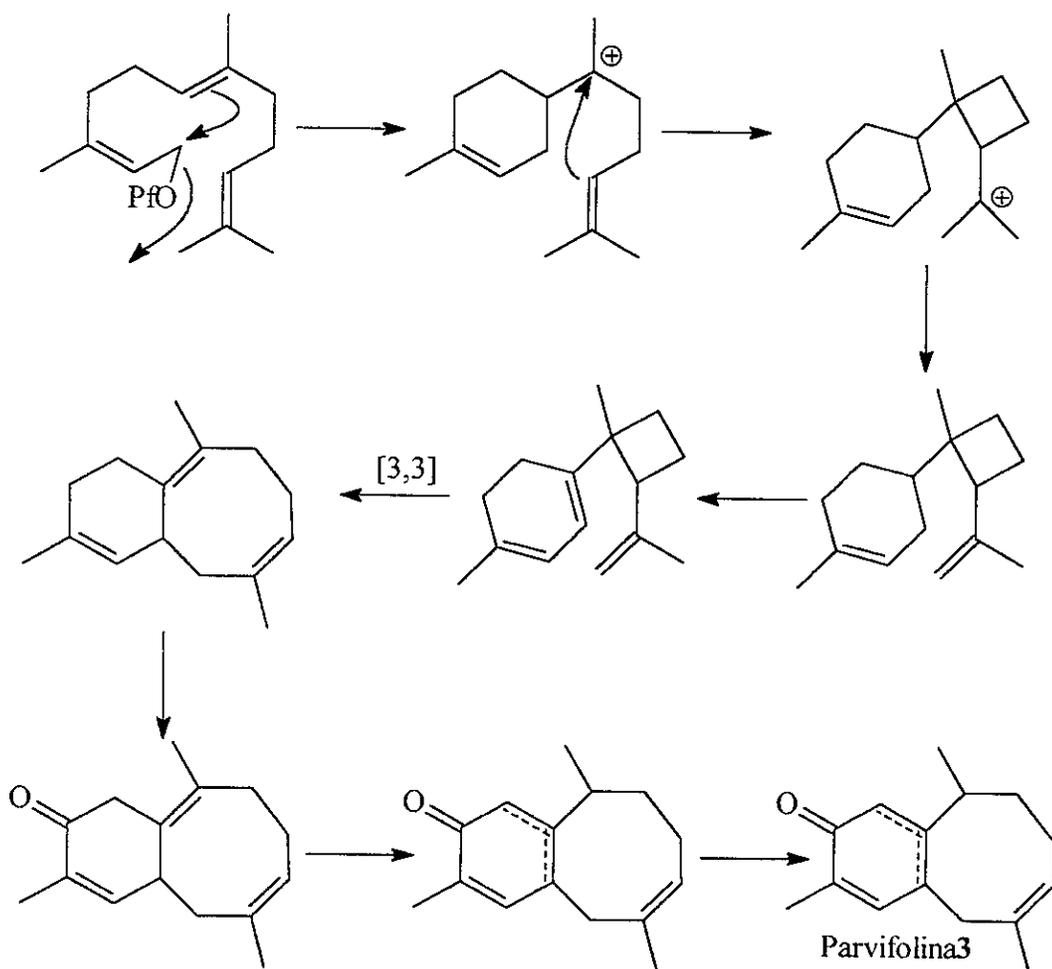
Es importante hacer notar que estos resultados negativos de ninguna manera se pueden tomar como argumentos para desacreditar la propuesta de Bohlmann, y solo significan que la ruta biogénica no se pudo llevar a cabo en el laboratorio. A este respecto también se debe señalar que el aislamiento del sesquiterpeno bisabolénico *Z*-hidroxilado^{4d} **12** de *Perezia turbinata* parece apoyar la propuesta biogénica de Bohlmann.



OBJETIVO.

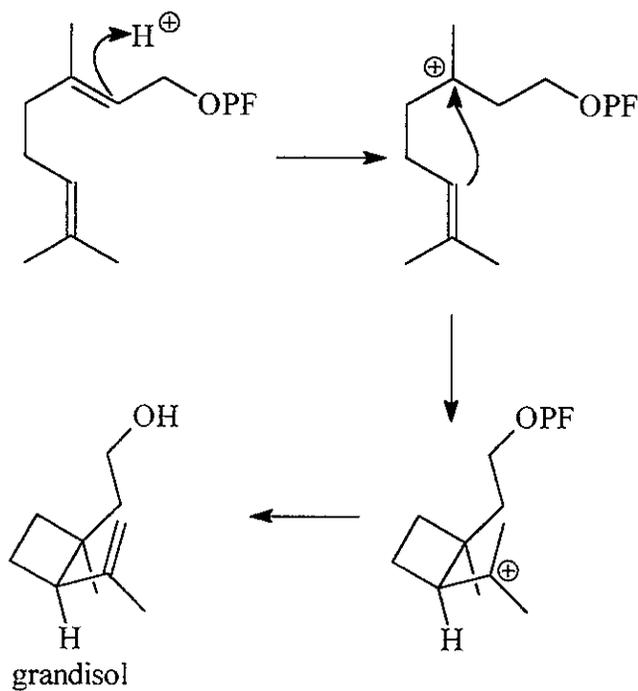
El punto de partida para las investigaciones que se llevaron a cabo en esta tesis, consistió en considerar una ruta biogénica alterna a la mostrada en el esquema IV para la parvifolina 3. Nuestra propuesta, que se muestra en el Esquema VI, consiste de dos etapas clave que son: 1) la formación de un precursor ciclobutánico insaturado a partir del pirofosfato de farnesilo y 2) la generación del anillo de ocho miembros por la transposición de Cope de un intermediario 3,4-ciclobuta-1,5-hexadiénico. Una vez construido el sistema bicyclico, la oxidación alílica del CH₂ vecino al CH₃ ciclohexánico, la isomerización de la doble ligadura exocíclica a una posición *endo* y la enolización-aromatización del grupo C=O, completarían la síntesis biogénica de la parvifolina 3. Esquema VI.

Esquema VI. Nueva Propuesta Biogénica para la parvifolina.

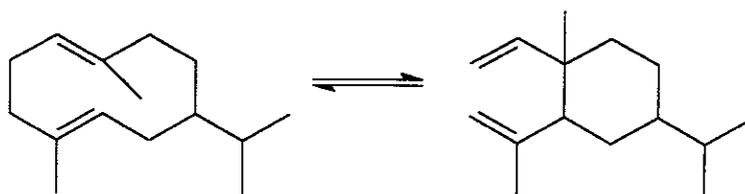


Cabe señalar que las dos etapas de esta propuesta ya se han sugerido con anterioridad para explicar las biogénesis de otros terpenos, y por lo tanto, se puede tomar como apoyo a nuestra hipótesis. Por ejemplo, la formación del anillo ciclobutánico tiene su antecedente en la proposición biogénica para el grandisol,⁷ (Esquema VII) y la transposición de Cope en las isomerizaciones germacradienos - elemenos.¹² (Esquema VIII).

Esquema VII. Propuesta Biogénica del grandisol.



Esquema VIII. Isomerización de germacradienos a elemadienos.



Sin embargo, independientemente de la probabilidad biogenética real que se sugiere en el Esquema VI para la parvifolina, nuestra propuesta es tan radicalmente distinta a la de Bohlmann,¹¹ que pareció de interés usarla como guía para intentar la síntesis tipo biogenético de este sesquiterpeno. El objetivo central de esta tesis consistió, por lo tanto, en proponer y demostrar experimentalmente que es posible construir el sistema bicíclico presente en la parvifolina **3** usando como reacción clave la transposición de Cope.¹³

Además durante estos estudios se hicieron observaciones laterales que se llevaron a cabo para sintetizar los sesquiterpenos: la α -cuparenona (producto natural) y un epímero no natural del laureno.

PRIMERA PARTE.

Una Síntesis Tipo Biogénico del Esqueleto del Parvifolano.

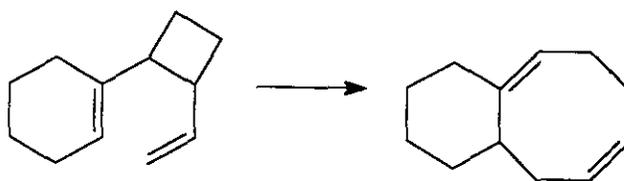
DISCUSIÓN.

1. Planteamiento del problema y antecedentes.

Cuando se pretende usar alguna propuesta biogénico de un compuesto como guía para intentar su síntesis en el laboratorio (síntesis biomiméticas ó modeladas biogénicamente), es necesario seleccionar primero la transformación que a criterio de uno es la mas importante dentro de la propuesta. Esta etapa usualmente es aquella a través de la cual se construye el esqueleto del problema, que en nuestro caso corresponde a una transposición de Cope en un sustrato ciclobutánico, que por comodidad lo llamaremos arbitrariamente de ciclobuta Cope (ver el Esquema VI):

a) Primera fase: La transposición de ciclobuta Cope como generadora del sistema bicíclico (6.4.0) dodecano presente en la Parvifolina. Esquema IX.

Esquema IX. Transposición de Cope



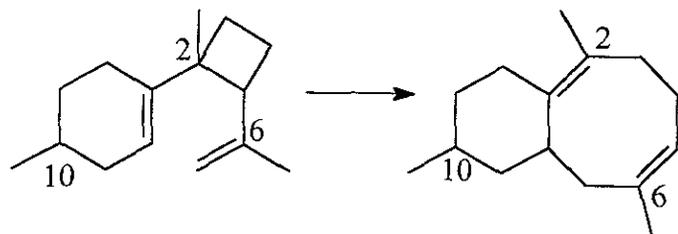
Tomando como referencia la transformación anterior, a continuación se le adicionan al sustrato y producto tantos sustituyentes y funcionalidades como sea necesario, para aproximar lo más que se pueda la estructura del producto a la de la meta a la cual se está pretendiendo llegar. Idealmente, en esta fase deben quedar determinadas las estructuras del sustrato precursor y objetivo, pero si no es así, habrá que añadir las reacciones químicas necesarias y/o hacer los ajustes adecuados para definir en su totalidad la propuesta.

De acuerdo a la estructura de la parvifolina, es necesario colocar 3 grupos CH_3 en las posiciones 2, 6 y 10, una funcionalidad oxigenada en 11 y dobles ligaduras en 9-10 y 11-12. Hechas estas consideraciones estructuras originales del sustrato y producto se modifican como se indica a continuación.

b) Segunda fase:

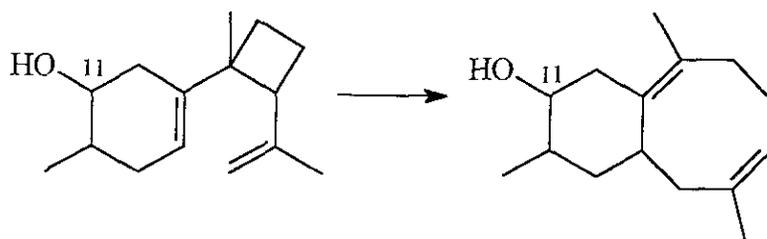
b.1: Introducción de los grupos CH₃ en 2, 6 y 10. Esquema X

Esquema X. Introducción de Metilos



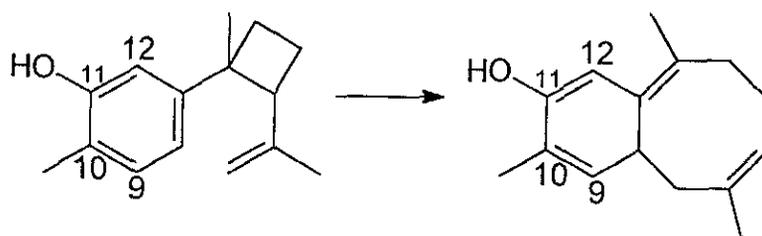
b-2: Introducción de la funcionalidad oxigenada en 11. Esquema XI.

Esquema XI. Introducción del Alcohol

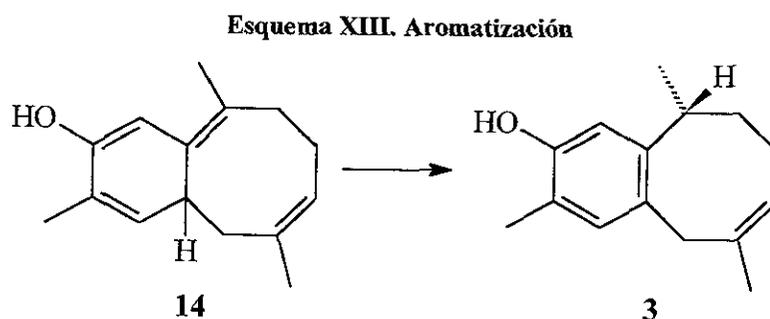


b-3: Introducción de dobles ligaduras en 9-10 y 11-12. Esquema XII.

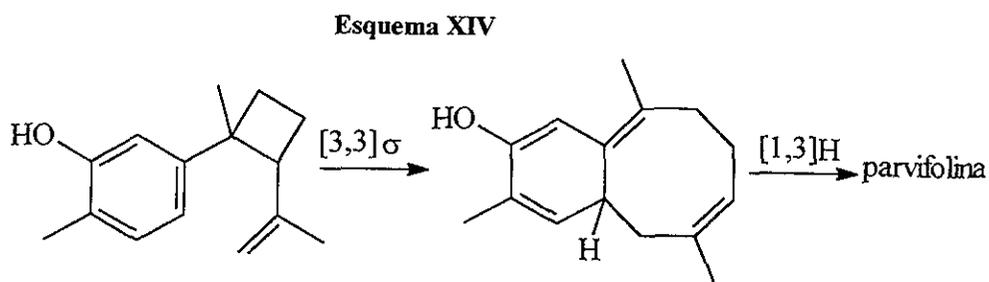
Esquema XII. Introducción de Dobles Enlaces



En este punto se debe notar que si bien la estructura del sustrato quedó bien definida, no ocurrió lo mismo para el producto que es una estructura isomérica de la parvifolina. Sin embargo, esto no pareció ser muy grave ya que compuestos como **14** no parecen ser aislables y solo se han propuesto como intermediarios en la transposición de Cope aromática (ver más adelante). Por lo tanto, nuestra expectativa fue que una vez obtenido **3**, sufriría una isomerización a la parvifolina mediante una migración prototrópica 1,3. Esquema XIII.

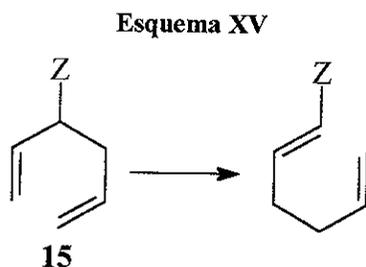


por lo que la reacción completa en la propuesta de una síntesis tipo biogénico de la parvifolina es la que se presenta en el Esquema XIV.



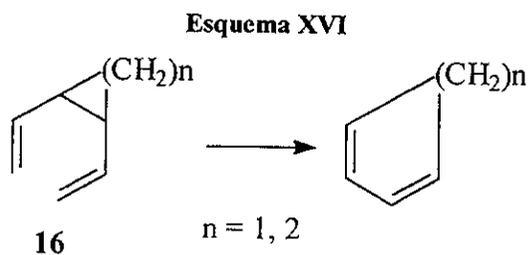
La transformación anterior es la ideal y la más directa a la parvifolina, usando la transposición de Cope. Como en la práctica fue necesario hacer algunas modificaciones estructurales a las fórmulas anteriores, resulta de interés revisar aunque sea superficialmente, la información que pudimos reunir acerca de ella. Esto permitirá entender más adelante la justificación de los cambios hechos durante el desarrollo de esta investigación.

La conversión térmica de un 1,5-dieno **15** a su isómero se conoce como la transposición de Cope^{13a}. Esquema XV.



La presencia de un sustituyente apropiado en la porción saturada del sistema 1,5-diénico resulta beneficiosa para que ocurra la reacción, ya que generalmente se observa una disminución en la barrera energética, comparada contra el del mismo sistema pero sin sustituyentes. Así por ejemplo, grupos electroattractores ($Z = \text{CN}$ ó CO_2R) ó aun mejor, electrodonadores como el alcóxido ($Z = \text{O}^-$) abaten notablemente la temperatura requerida para la transposición^{13b}.

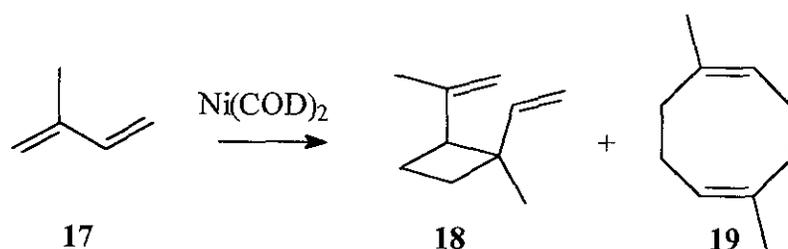
Otra forma de acelerar la transposición de Cope ha consistido en incluir en la parte saturada del sistema 1,5-diénico un anillo de 3 ó 4 miembros^{13c,d} **16**. En este caso la liberación de la tensión existente en el anillo pequeño es la fuerza motriz que facilita la transposición. Esquema XVI.



Sin embargo, no parecen haberse hecho muchos estudios acerca de la transposición de Cope en donde el sistema π , formado por los dobles enlaces se encuentre unido a un ciclobutano, para formar un ciclo de ocho miembros funcionalizado.

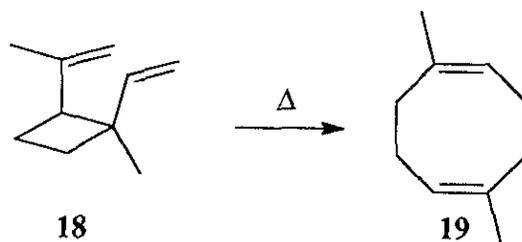
En 1973 Billups¹⁴ describió una síntesis del grandisol en dos pasos, siendo el paso clave una dimerización (2+2) de isopreno **17** con bis ciclooctadienil níquel, $\text{Ni}(\text{COD})_2$. Además de obtener el producto esperado que resultó ser el derivado *cis* del vinil isopropenil ciclobutano **18**, se obtuvo como producto secundario el 1,5-dimetil-1,5-ciclooctadieno **19**. Esquema XVII.

Esquema XVII



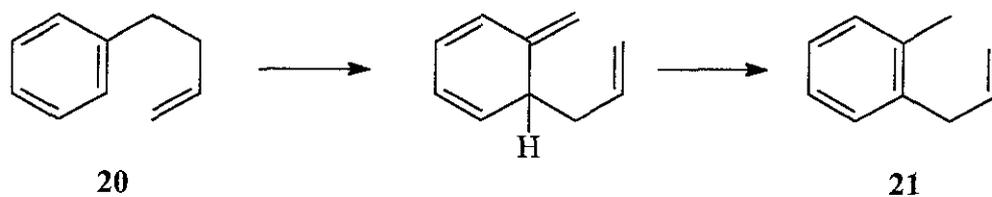
Este último compuesto proviene de la transposición de Cope de **18**, como se pudo demostrar por su obtención por calentamiento (a temperatura ambiente). Esquema XVIII.

Esquema XVIII



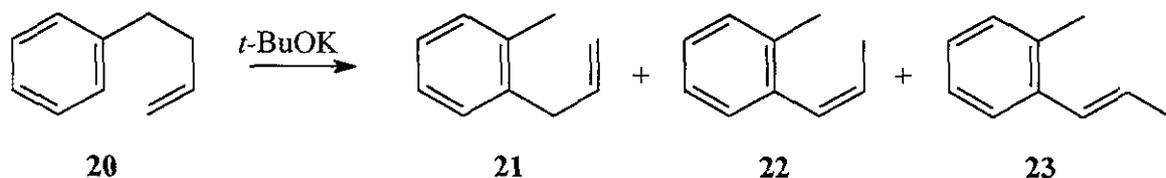
En contraposición de los casos anteriores, cuando una de las dobles ligaduras del sistema 1,5-diénico **20** forma parte de un sistema aromático,^{15a} la transposición de Cope se hace extremadamente difícil **21** (transposición de Cope aromática). Esquema XIX.

Esquema XIX



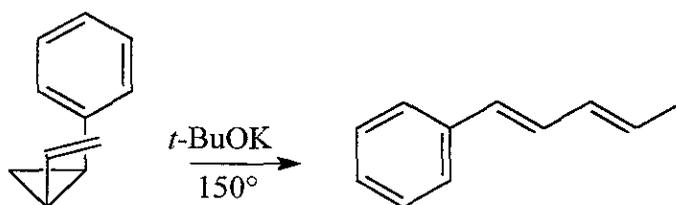
Aunque los estudios mecanísticos sobre este tipo de transposición de Cope no son muy abundantes, una de las primeras sugerencias que se hicieron para explicar esta dificultad fue que el paso prototrópico para recuperar la aromaticidad es muy lento. Para activar este paso se calentó entonces el 4-fenil-1-buteno **20** con *t*-BuOK, obteniendo una mezcla de *o*-aliltolueno **21** y *cis*-**22** y *trans*-**23** *o*-propeniltoluenos.^{15b} (Esquema XX).^{15b} Si bien este resultado pareció demostrar lo correcto de la suposición, los intentos posteriores de repetir este experimento han fallado.

Esquema XX



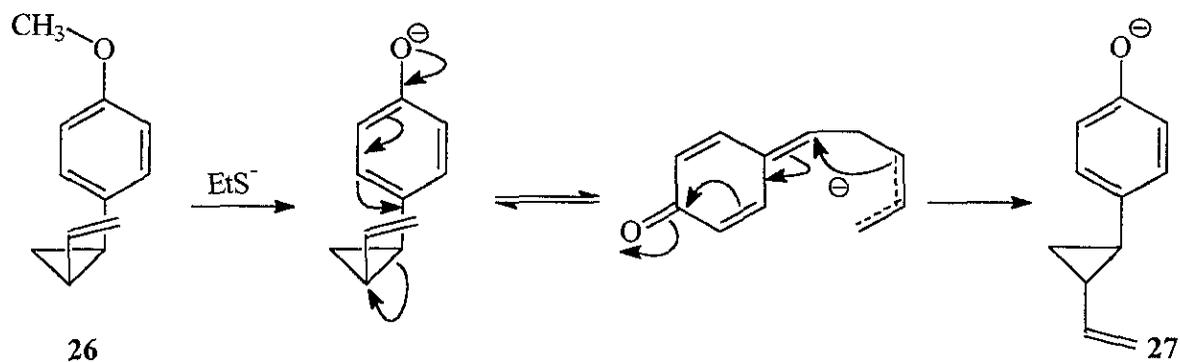
Puesto que ya se ha mencionado que un anillo de tres ó cuatro miembros incorporado a la porción saturada 1,5-diénico acelera la transposición de Cope normal, no resulta extraño que se haya intentado utilizar esta estrategia para facilitar la transposición de Cope aromática. Sin embargo, los resultados no han sido del todo satisfactorios, y así cuando se calentó el compuesto **24** con *t*-BuOK, solo se observó la isomerización al producto de apertura del anillo de ciclopropano **25**. Resulta importante señalar que las evidencias experimentales encontradas por los autores^{15a} demostraron que la formación de **25** solo se puede explicar como proveniente del intermediario no aromático de una transposición de Cope inicial. Esquema XXI.

Esquema XXI



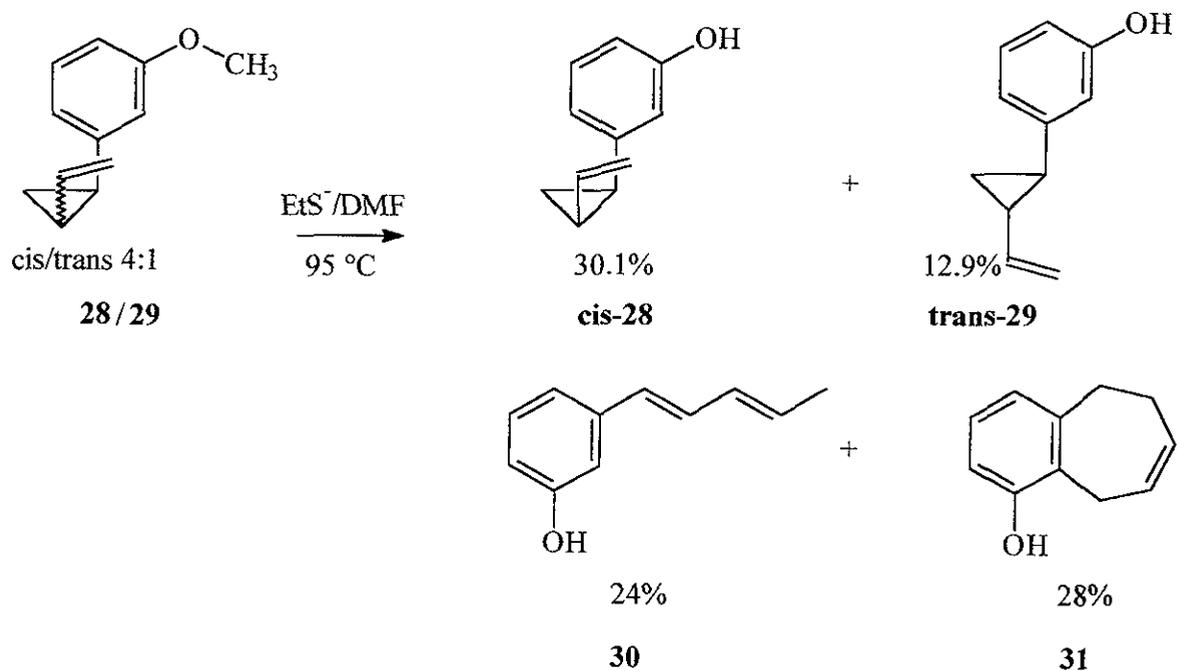
De igual forma, cuando se intentó acelerar la transposición de Cope aromática en el sustrato **26** mediante la generación *in situ* del ion fenóxido, solo ocurrió la isomerización de los sustituyentes del anillo de ciclopropano obteniéndose **27**. La isomerización anterior se ha racionalizado como resultado de una apertura del anillo de ciclopropano ayudada por el ion fenóxido y reciclización del anión aliluro resultante.^{15c} Esquema XXII.

Esquema XXII



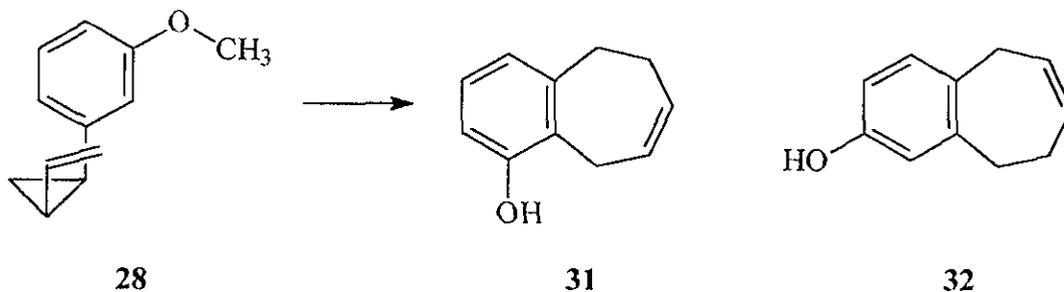
Para evitar la isomerización *cis-trans* se usó también como sustrato el isómero *meta* **28**, el cual no podría isomerizarse por el mecanismo anterior. Al efectuar el experimento con una mezcla *cis/trans* 4:1 de **28** se obtuvieron los resultados que se resumen^{15a} en el Esquema XXIII.

Esquema XXIII



Las conclusiones de este experimento son^{15a}: (1) La relación de isómeros *cis-28* : *trans-29* cambió, incrementándose el isómero *trans*, lo que muestra que aun así ocurre la isomerización. (2) Se formaron el producto de apertura del anillo **30** y de la transposición de Cope aromática **31**. (3) La transposición de Cope aromática solo dio el producto *orto* **31** y no el *para* **32**. Esquema XXIV.

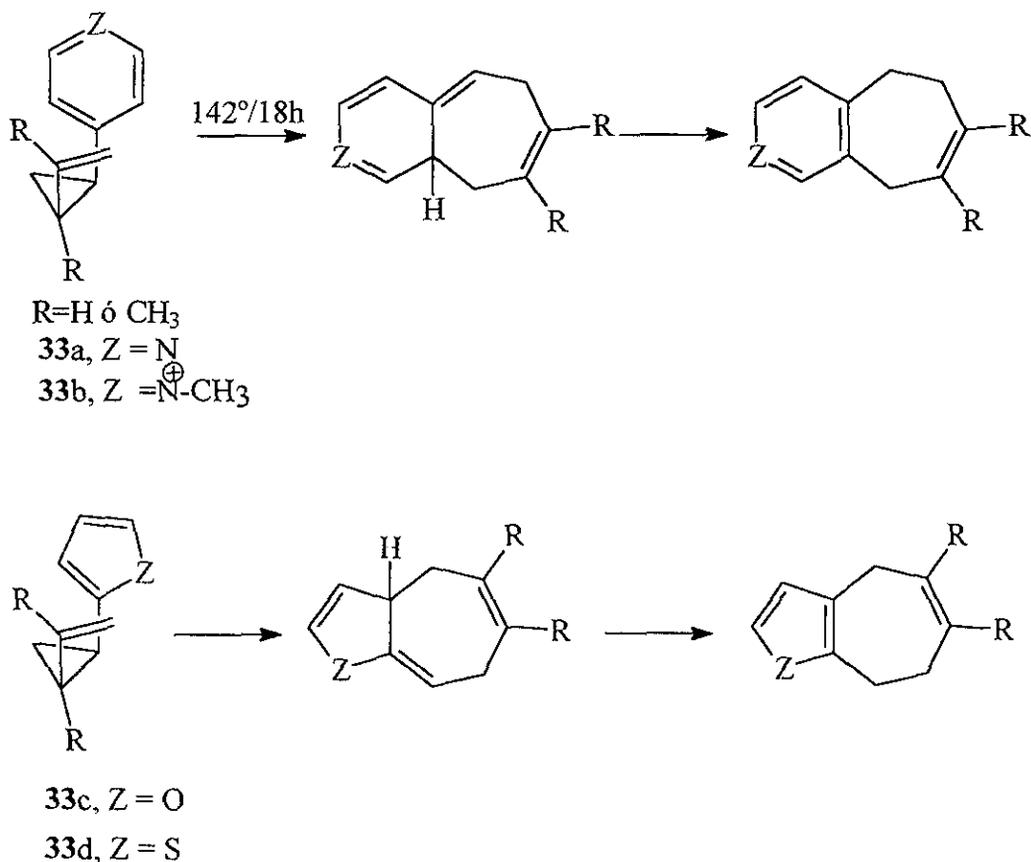
Esquema XXIV



Los experimentos anteriores han demostrado que el 3-(metoxifenil)-1-buteno activado con un ciclopropano y con la estereoquímica adecuada, puede transponerse en medio básico. En este caso, la transposición de Cope ocurre como una transposición de Claisen, en donde uno de los dobles enlaces forma parte de un anillo de benceno.

Por último, Mass y Hummel^{15c} efectuaron transposiciones de Cope heteroaromática usando como materias primas los 1-piridil, 1-furil y 1-tienil-2-vinilciclopropanos (33a-d). En todos los casos, los (*Z*)-vinilciclopropanos dan la transposición de Cope más rápido que su isómero (*E*). El mismo efecto se observó con grupos electroattractores en el heterociclo (vg. 33b). Esquema XXV.

Esquema XXV



2. Resultados.

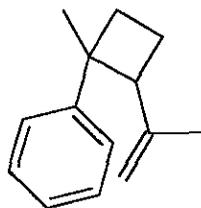
A grandes rasgos nuestra investigación se puede dividir en 3 etapas:

1. La síntesis del precursor ciclobutánico.
2. El estudio de la transposición de Cope aromática y
3. Las reacciones finales para llegar al producto natural.

En nuestra propuesta original de trabajo (Esquema XIV), la parvífolina se debe obtener directamente durante la transposición de Cope aromática, por lo tanto, la etapa tres no existe (Esquemas XII y XIII). Sin embargo, como en la práctica se tuvo que modificar el plan original, la hemos incluido para abarcar los casos más generales que necesitan de esa etapa, aunque no necesariamente sean los ideales.

2.1 La síntesis del precursor ciclobutánico.

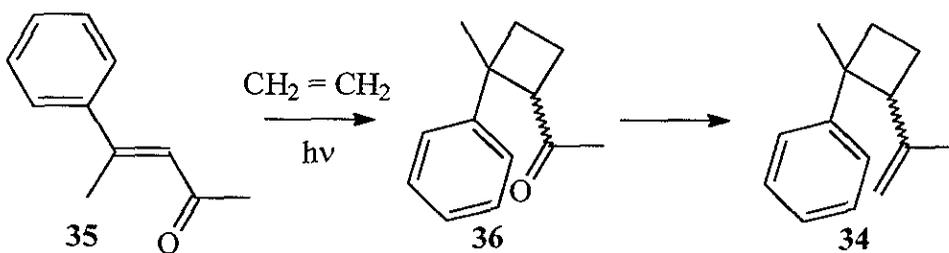
Por los antecedentes de la literatura, cuando iniciamos esta investigación estábamos conscientes que la transposición de Cope aromática que pretendíamos estudiar debía ser un proceso muy poco favorable, Por lo tanto, decidimos probar primero nuestras reacciones en compuestos sencillos (compuestos modelo) antes de intentarlas sobre los verdaderos compuestos que nos llevarían a la parvífolina. La práctica de usar compuestos modelo, aunque discutible desde varios puntos de vista, es muy utilizada en síntesis, y en nuestro caso significaba usar simplemente un grupo fenilo en lugar del 3-hidroxi-4-metilfenilo. Por lo tanto la primera meta que se fijó fue la preparación del hidrocarburo ciclobutánico **34**.



34

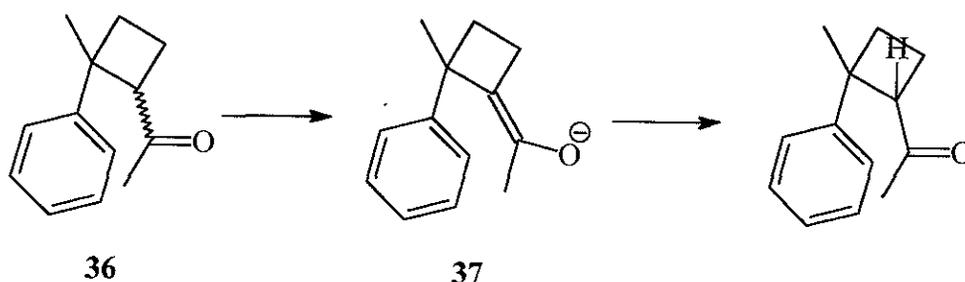
2.1a Estudio de un método fotoquímico: El primer método que se consideró en el que podría usarse para preparar **34** fue a través de la adición fotoquímica¹⁶ [2+2] del etileno a una enona como la 4-fenil-4-metil-3-buten-2-ona **35**, seguido de una metilénación tipo Wittig¹⁷ de la metilcetona ciclobutánica **36** resultante, como se muestra en el Esquema XXVI.

Esquema XXVI



La estereoquímica *cis* entre los grupos fenilo e isopropenilo se podría controlar por la protonación del enolato termodinámico de la metilcetona **37** por la cara menos impedida de la molécula, que debe ser *cis* al grupo CH₃. Esquema XXVII.

Esquema XXVII



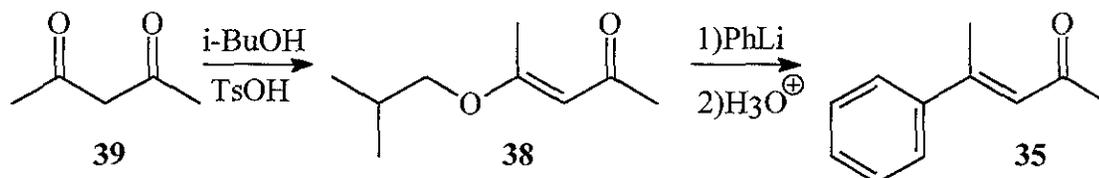
La ruta de síntesis se inició entonces con la formación de la enona **35** para lo cual se preparó el monoéter de enol de la acetilacetona¹⁸ **38** por calentamiento a reflujo de acetilacetona **39** con alcohol isobutílico en benceno y TosOH como catalizador con separación de agua (trampa de Dean-Stark). El producto crudo se purificó por destilación fraccionada, obteniéndose un líquido incoloro que presenta las siguientes características espectroscópicas. En ir se observan las bandas que corresponden a la cetona α,β -insaturada en 1710 y 1682 cm^{-1} *. En $\text{rmn-}^1\text{H}$ está presente una señal simple en δ^* 5.43 (1H) del hidrógeno vinílico, en 3.50 una señal doble ($J=9.9$ Hz*, 2H) del metileno (CH_2 O), en 2.30 (3H) y 2.16 (3H) dos señales simples que corresponden a la metilcetona ($\text{CH}_3\text{-CO}$) y al metilo vinílico ($\text{CH}_3\text{-C=C}$), una señal múltiple en 1.80 (1H) del metino ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y finalmente una señal doble 1.0 ($J=8.1$, 6H) atribuido al dimetilo geminal ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

La adición nucleofílica del fenillitio¹⁹ sobre el carbonilo del monoéter del enol **38** produjo el alcohol terciario que sin aislar se trató en medio ácido para hidrolizar el éter de enol y deshidratar el aldol resultante, obteniéndose la (*E*)-4-fenil-3-penten-2-ona **35**. En ir muestra bandas en 1680 y 1600 de la cetona α,β -insaturada. En $\text{rmn-}^1\text{H}$ aparece un múltiple en 7.40 (5) de los hidrógenos aromáticos y tres

*Las posiciones de las bandas en ir se darán siempre en cm^{-1} y las de $\text{rmn-}^1\text{H}$ en unidades δ (ppm). De igual forma las constantes de acoplamiento (*J*) se darán siempre en Hertzios.

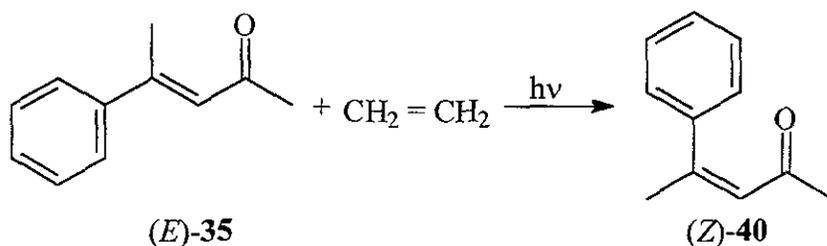
señales simples en 6.50 (1H) del hidrógeno vinílico y en 2.50 (3H) y 2.29(3H) que corresponden al metilo vinílico ($\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$) y a la metilcetona ($\text{CH}_3\text{-CO}$). Esquema XXVIII.

Esquema XXVIII



La reacción de fotocicloaddición [2+2] se intentó irradiando por varias horas una solución bencénica anhidra de la enona 35 con una lámpara de luz ultravioleta (Hanovia de 450 w)^{16d}, mientras se burbujeaba etileno en la solución y se mantenía la temperatura entre 10 y 15 °C. Después de evaporar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose 2 compuestos. El menos polar y menos abundante se identificó por sus datos espectroscópicos como la enona 35 de partida, mientras que el compuesto mas polar y obtenido en mayor proporción muestra en ir dos bandas intensas en 1670 y 1590 correspondientes a una enona. Por otra parte en $\text{nmn-}^1\text{H}$ este compuesto presenta un señal múltiple en 7.25 (5H) de los hidrógenos del anillo aromático y en 6.12 (1H), 2.18 (3H) y 1.79 (3H) aparecen señales simples asignadas a un hidrógeno vinílico, una metilcetona ($\text{CH}_3\text{-CO}$) y un metilo vinílico ($\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$) respectivamente. Este compuesto presenta el mismo número y tipo de señales de la enona (*E*) de partida, aunque los desplazamientos químicos de todas las señales aparecen a campo mas alto. En particular la señal que muestra mas evidente este comportamiento es la debida a los hidrógenos del metilo vinílico, que en el compuesto (*E*) se encuentra en 2.50 mientras que en el compuesto más polar está en 1.79. De acuerdo a estas características asignamos la estructura al diastereoisomero (*Z*)-4-fenil-3-penten-2-ona 40. Esquema XXIX.

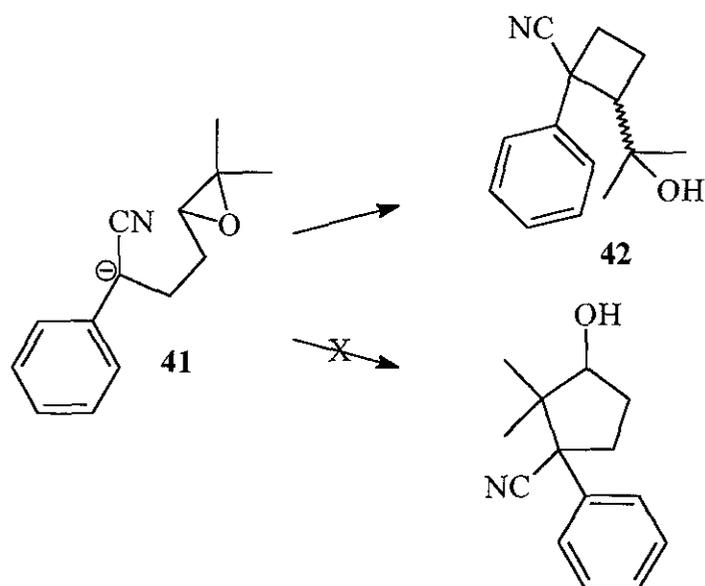
Esquema XXIX



De acuerdo al resultado anterior, se puede considerar que la energía ($h\nu$) suministrada durante la reacción se utilizó para isomerizar la olefina trisustituida más estable (4.01 kcal/mol) a la menos estable (4.9 kcal/mol) y no para la fotocicloaddición [2+2]. Aparentemente el proceso intermolecular no puede competir con el proceso intramolecular,^{16b} aunque no resulta claro por que la nueva olefina **40** no sufrió la reacción de fotocicloaddición.

2.1b Estudio de un método iónico. Puesto que el procedimiento fotoquímico que aparentemente era el más seguro para preparar el sustrato ciclobutánico **34** no funcionó, se consideró como alternativa de síntesis para construir el anillo de cuatro miembros el método de Stork-Cohen²⁰. Estos investigadores encontraron que la ciclación de un δ,ϵ -epoxi- α -cianocarbanión (por ejemplo **41**) produce regioespecíficamente un ciclobutano y no un ciclopentano: Esquema XXX.

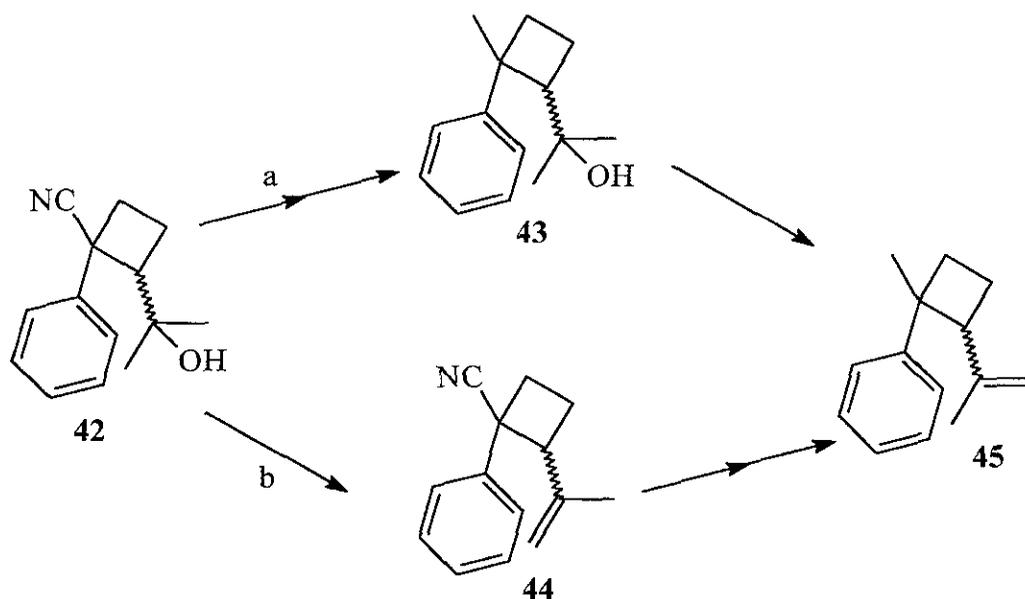
Esquema XXX



Según Stork y Cohen, el mayor grado de sustitución de la posición ϵ , así como una mejor direccionalidad de ataque del cianocarbanión hacia la posición δ contra la ϵ , son las razones de esta preferencia.

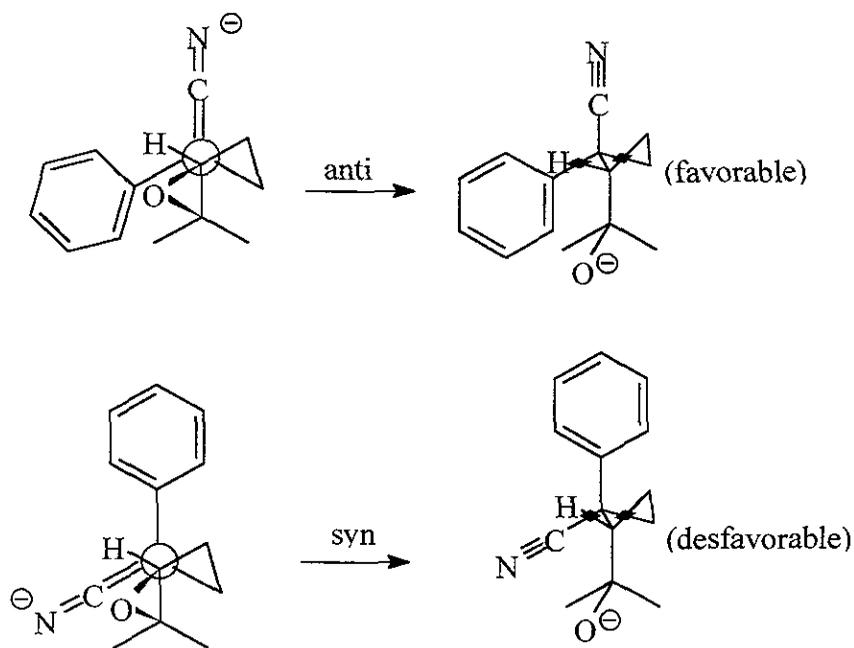
La transformación²¹ de **42** en **43** se haría entonces convirtiendo el grupo CN en CH₃ por medio de alguna secuencia ya conocida y deshidratando el alcohol terciario al grupo isopropenilo.²² Por supuesto, dependiendo del orden que se elija para hacer estas conversiones, habrían las siguientes dos posibilidades: Esquema XXXI.

Esquema XXXI



Sin embargo, existen sin embargo dos problemas que deberán resolverse al momento de intentar estas rutas: 1) el control de la estereoquímica del grupo alifático durante la ciclación, interesa que sea **syn** al grupo fenilo y 2) el control de la regioselectividad en la deshidratación para obtener la olefina menos substituida. Con respecto al control estereoquímico, nuestra hipótesis de trabajo consistió en suponer que de los 2 posibles estados de transición para formar el anillo de ciclobutano, aquel en el cual el cianocarbanión deslocalizado atacante y el alcóxido saliente se encontraban en planos distintos (**anti**) sería mas favorable que el alternativo en que los mismos grupos estaban (**syn**): Esquema XXXII.

Esquema XXXII



Por lo tanto, en caso de ser correcta esta hipótesis se obtendría el estereoisómero deseado durante la ciclación.

Con respecto a la regioselectividad de la deshidratación, ésta pareció de difícil predicción, ya que encontramos reportes en la literatura²³ donde bajo las mismas condiciones de deshidratación, el grupo carbinolilo (1-hidroxil-1-metiletilo) puede dar uno u otro tipo de olefina (más o menos substituida) dependiendo del sustrato. Aparentemente, los detalles finos estructurales de los sustratos (conformaciones, tensiones anulares, efectos estéricos, etc.) controlan la obtención de la olefina resultante según cada caso particular. Por lo tanto, decidimos que llegado el momento se probarían todas aquellas condiciones de deshidratación a nuestro alcance, hasta encontrar la(s) que produjera(n) la olefina buscada.

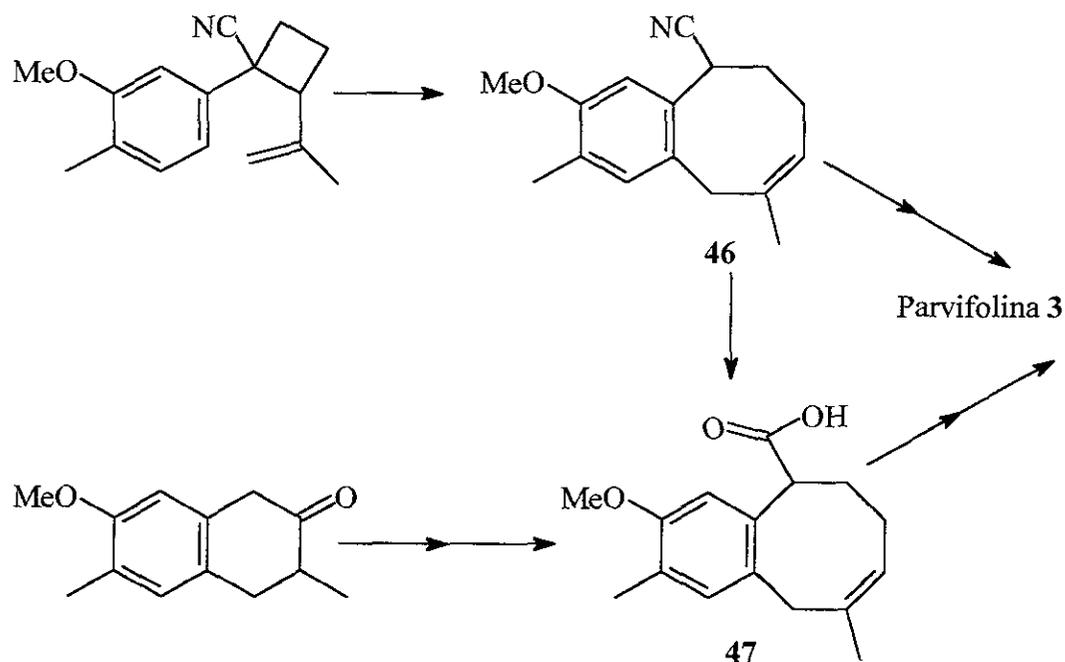
Por otra parte, antes de iniciar experimentalmente esta nueva ruta, nos dimos cuenta que quizás fuera mas conveniente un cambio en nuestra meta ciclobutánica original, a fin de asegurar el éxito del paso de la transposición de Cope aromática.

En la sección de planteamiento del problema y antecedentes, se mencionó que la presencia de sustituyentes electroattractores en la porción alifática del sistema 1,5-diénico facilitan la transposición de Cope. Por lo tanto, como en este nuevo intento de síntesis del precursor ciclobutánico por el método de Stork-Cohen (Esquema XXXI), de una forma natural tendríamos que pasar por un intermediario con esas características (el grupo CN como electroattractor), se pensó que el nitrilo ciclobutánico insaturado **44** podría ser un mejor sustrato que el hidrocarburo **45** para probar la transposición de Cope aromática. Esta nueva elección nos permitió entonces eliminar la ruta a del esquema (Esquema XXXI), e intentar la marcada como ruta b.

Resulta importante hacer notar las posibles ventajas y desventajas que tendría nuestra nueva elección. Por el lado de las ventajas, se necesitaría un número menor de reacciones para llegar al precursor ciclobutánico y supuestamente su transposición de ciclobuta Cope aromática debería ocurrir mas fácilmente. Hay que señalar que si bien el mismo Cope encontró que los substituyentes electroattractores (como el CN y/ó CO₂R) en la parte alifática del sistema 1,5-diénico que son útiles para acelerar la transposición de Cope convencional (alifática), no lo son para la transposición de Cope aromática, la combinación de alguno de estos grupos y un ciclobutano no parece haberse estudiado.

Por el lado de las desventajas, está el hecho de que en caso de tener éxito con el modelo, la aplicación del método al caso de la parvifolina misma no daría directamente este producto natural sino el cianoderivado **46**.

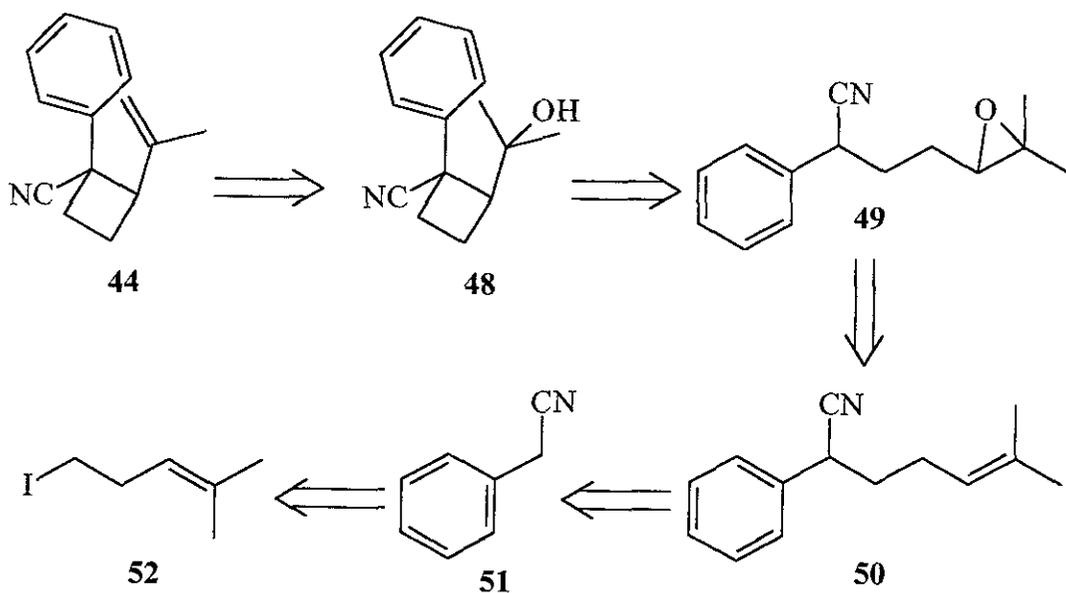
Esquema XXXIII



Sin embargo, esta desventaja nos pareció solo aparente, ya que además de existir varios métodos eficientes para lograr la conversión²¹ $\text{CN} \rightarrow \text{CH}_3$, el cianoderivado **46** está químicamente muy cercano al ácido **47** que es un intermediario de nuestra síntesis de la parvifolina. Por lo tanto, la posible conversión de **46** en el ácido **47** nos aseguraría cuando menos una síntesis formal de este producto natural. Esquema XXXIII.

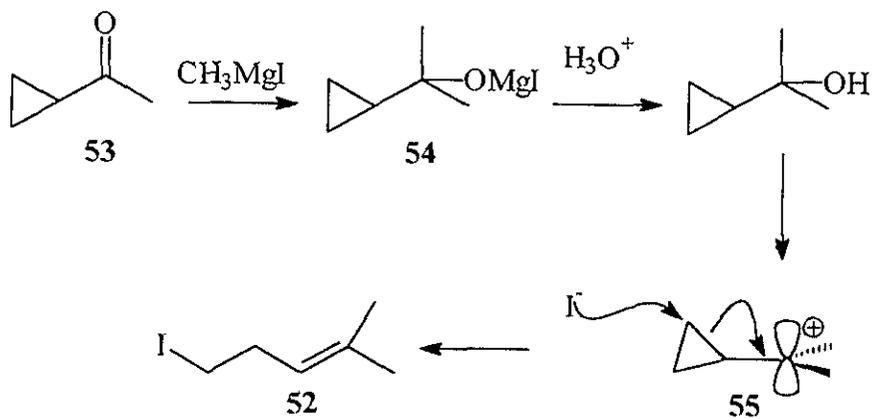
Hechas estas consideraciones pasamos a intentar la síntesis de **44** basados en el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema XXXIV y que a grandes rasgos consistiría en la monoalquilación del cianuro de bencilo con el yoduro insaturado **52**, epoxidación, la ciclación intramolecular del anión del cianoepóxido **49** y deshidratación.

Esquema XXXIV



La síntesis del agente alquilante **52** (1-yodo-4-metil-3-penteno) se hizo por el método descrito²⁴ que consiste en la adición del yoduro de metilmagnesio al carbonilo de la ciclopropilmetilcetona **53** y descomposición ácida del alcóxido terciario **54** así formado. En estas condiciones se forma un carbocatión terciario **55** el cual promueve la ruptura del ciclopropano con la ayuda del ion yoduro presente y así formar el doble enlace, como se muestra en el . Esquema XXXV.

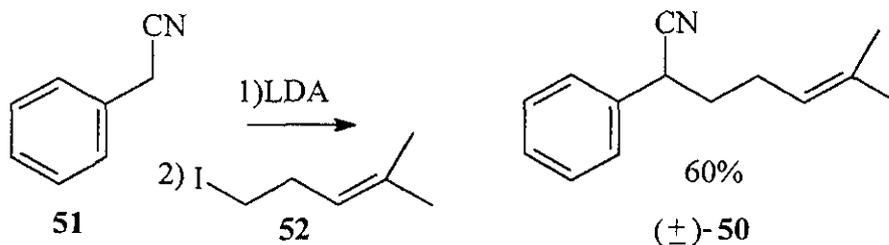
Esquema XXXV



El producto obtenido **52** es un líquido el cual se purificó por destilación fraccionada y cuyo espectro de ir muestra bandas de C-H insaturado (sp^2) en 3000 y de C-H saturado (sp^3) en 2920 y de doble enlace trisustituído en 1669. En $rmn\text{-}^1H$ se observa una señal múltiple en 5.09 (1H) del hidrógeno vinílico, una señal triple en 3.10 ($J=7.6$ Hz, 2H), del metileno unido al yodo ($I\text{-CH}_2$), un cuarteto en 2.55 ($J=7.4$ Hz, 2H) correspondiente al metileno alílico ($CH_2\text{-C=C}$) y dos señales simples en 1.66 (3H) y 1.65 (3H) debidos a los metilos geminales. En la $emie^*$ se observa un ion molecular en m/z 210, el ion de m/z 127 (I^+) y el pico base en m/z 83 (M^+-I)

El cianuro de 1-fenil-5-metil-4-hexenilo²⁵ **50** se obtuvo al tratar el cianuro de bencilo **51** con la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) en tetrahidrofurano (THF) a -78 °C y alquilación del α -cianocarbani3n resultante con el yoduro de alquenilo **52**. Después de purificar el crudo de reacci3n por cromatografía en columna de sílice, se obtuvo el producto monoalquilado como un aceite incoloro que presentó las siguientes características espectroscópicas . En ir se tienen bandas en 3064 de C-H insaturado (sp^2), en 2926 debida a C-H saturado (sp^3), en 2241 de nitrilo (CN), en 1670 de doble enlace trisustituído (C=C), y en 1800 y 757 debidas al anillo aromático monosustituído. En $rmn\text{-}^1H$ presenta una señal múltiple en 7.30 (5H) de los hidrógenos aromáticos, una señal múltiple en 5.07 (1H), que corresponde al hidrógeno vinílico, un doble de doble en 3.70 ($J=6.3$ y $J=4.5$, 1H) que corresponde al hidrógeno α al nitrilo (CHCN), una señal múltiple en 1.89 (4H) el cual corresponde a los dos metilenos ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), y dos señales simples en 1.70 (3H) y en 1.60 (3H) de los metilos geminales. En $emie$ se observa el ion molecular a m/z 199 que corresponde al pico base. Esquema XXXVI.

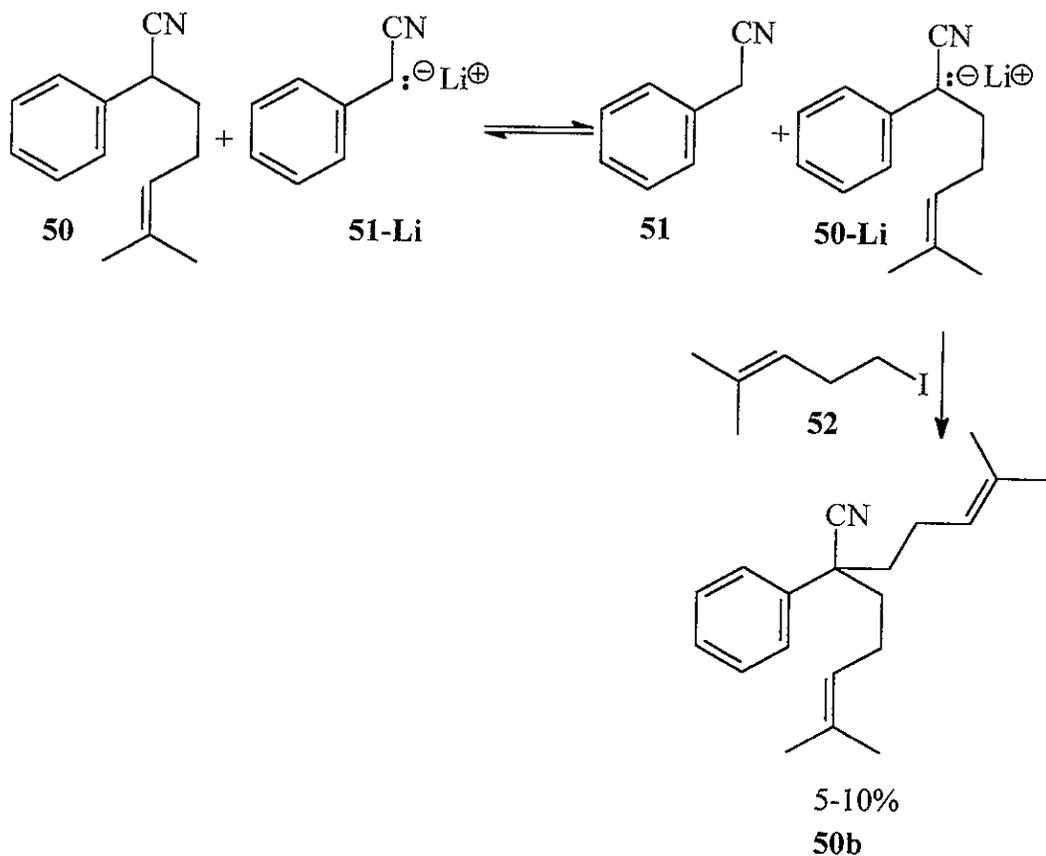
Esquema XXXVI



* $emie$: Espectrometría de masas por impacto electrónico.

Debido a que el producto inicial de esta reacción **50** también posee un hidrógeno ácido (α al ciano) es posible su deprotonación por alguna de las bases presentes (por ejemplo el carbanión inicial) lo que se manifiesta en la formación de producto dialquilado **50b**. Esquema XXXVIb.

Esquema XXXVIb



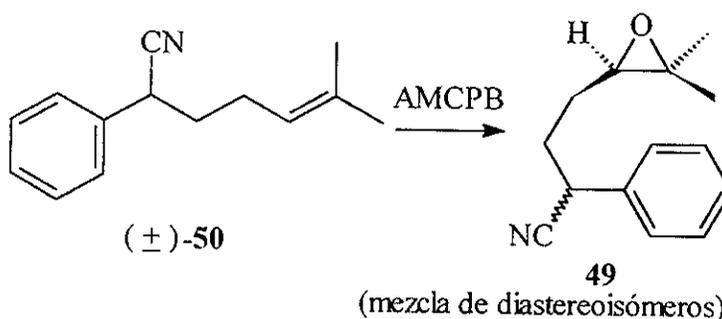
Aunque esta reacción se investigó sucintamente para tratar de eliminar la formación de producto dialquilado **50b**, lo más que pudimos lograr fue su disminución a valores entre un 5-10% de rendimiento.

El producto dialquilado muestra en el espectro de ir bandas C-H insaturado (sp^2) en 3062, de C-H saturado (sp^3) en 2927, de nitrilo (-CN), y en 2235, de la doble ligadura trisubstituida en 1673. En $nmn-^1H$ se observa una señal múltiple de 7.4 a 7.29 (5H) de los hidrógenos aromáticos, una señal múltiple de 5.04 a 4.97 (2H) que corresponden a los hidrógenos vinílicos, una señal múltiple de 2.13 a 1.73 de los

cuatro metilenos. Por último, dos señales simples, una en 1.63 y otra en 1.48 que corresponden a los metilenos geminales, toda esta área (de 2.13 a 1.48) integra para 20 H, lo que corresponde con lo descrito anteriormente. En emie se observa el ion molecular en m/z 281 que corresponde al producto y el pico base es un fragmento de m/z 83.

La oxidación del doble enlace²⁶ de la cadena alifática del compuesto **50** para formar el epóxido **49** se efectuó con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice, y el líquido incoloro obtenido presentó en ir las bandas características del epóxido en 3032,3000, 1250 y 873, y en 2240 la banda del nitrilo (CN). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se observa una señal múltiple en 2.72(1H) que corresponde al hidrógeno del anillo del epóxido, en 1.29, 1.28 y 1.26 se encuentran tres señales simples, en relación 2:1:1. Puesto que en la reacción de epoxidación se genera un nuevo centro asimétrico, estas 3 señales muestran que se trata de la mezcla de diastereoisómeros esperada, en donde la señal simple en 1.29 (6H) debieron de coincidir dos de los metilos mientras que los otras dos señales simples corresponden a los dos metilos restantes. La emie presenta el ion molecular en m/z 215 mientras que el pico base corresponde al ion de m/z 104. Esquema XXXVII.

Esquema XXXVII

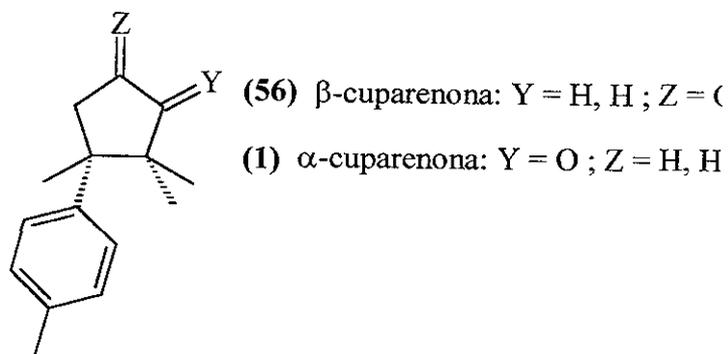


Para la etapa de ciclación del γ -cianoepóxido **49**, después de probar varias bases (NaNH_2 , 6%; LDA, 6%; NaH, 14% y LiHMDS, 60%) se encontró que la mejor resultó ser el hexametildisilazuro de litio en C_6H_6 anhidro en las siguientes condiciones: el γ -cianoepóxido en C_6H_6 se agregó lentamente a la base en C_6H_6 a 5 °C y después se calentó la mezcla a ebullición por 1 h. El crudo de la reacción se separó con dificultad por cromatografía en columna de SiO_2 , obteniéndose dos fracciones líquidas. La fracción de menor polaridad presenta en ir una banda ancha en 3442 del hidroxilo (OH), y otra fina en 2232 de nitrilo (CN). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se encuentra una señal múltiple centrada en 7.4 (5H) de los hidrógenos aromáticos, una señal triple en 4.35 ($J=9.45$, 1H), una señal múltiple (4H) en el intervalo de 2.8-1.6, que desaparece parcialmente con la adición de D_2O , y en 1.2 (3H) y 0.56(3H) se encuentran dos señales simples atribuidas a dos metilos.

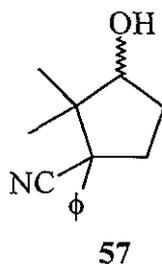
La fracción más polar muestra en ir una banda ancha en 3575 de un hidroxilo, y en 2230 la debida al nitrilo (CN). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se encuentran señales múltiples centradas en 7.62 (2H), y en 7.39 (3H) que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático, un doble de doble en 3.1 ($J:10.6$ y 9.2) asignado a un CH, una señal múltiple en 2.85-2.10 (5H) que también desaparece parcialmente por la adición de D_2O , y en 1.08 y 0.91 (3H cada uno) se encuentran dos señales simples asignadas a metilos. En emie, el ion molecular se encuentra en m/z 215, lo que demuestra que es un isómero de la materia prima y el pico base al ion de m/z 172.

Ya que el producto de ciclación esperado contiene dos centros asimétricos al igual que la materia prima, inicialmente pensamos que se había obtenido una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros ciclobutánicos. Sin embargo, las diferencias notables observadas en los espectros de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de los productos nos llevaron a concluir que se trataba de dos compuestos estructuralmente distintos.

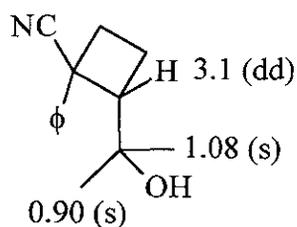
En el caso del compuesto menos polar desde un principio nos llamó poderosamente la atención que en su espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ uno de los grupos CH_3 se encontrara a un campo sorprendentemente alto (0.56) con respecto a otro (1.20). Este tipo de comportamiento ya se había observado hace algunos años en nuestro laboratorio durante la síntesis de la β -cuparenona²⁷ **56** dio la clave para asignar la estructura al producto menos polar.



Tanto en la α - como en la β -cuparenona, el grupo CH_3 situado *syn* al anillo aromático muestra un desplazamiento químico anormal debido a que se encuentra dentro de la zona de protección del anillo aromático (1 y 56, respectivamente). En base a lo anterior proponemos la estructura del ciclopentanol 57 al producto menos polar obtenido en la reacción de ciclación y el triplete que se observa en su espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ en 4.35 se le puede asignar fácilmente al CH base del alcohol.



El compuesto mas polar debe ser por lo tanto el alcohol terciario ciclobutánico. De hecho, sus datos espectroscópicos de $\text{rmn-}^1\text{H}$ están de acuerdo con esta estructura. Las asignaciones de las principales señales se indican a continuación:



Es interesante señalar que los dos hidrógenos aromáticos *orto* de este compuesto se encuentran suficientemente diferenciados en sus desplazamientos químicos (7.62) con respecto a los otros tres que aparecen en 7.39. Estos datos contrastan con lo observado para el ciclopentanol **57** que muestra los 5H aromáticos con desplazamientos químicos muy parecidos (7.40). Aparentemente el anillo de ciclobutano ejerce un efecto desprotector sobre los 2 hidrógenos *orto* desplazándolos a menos campo, y en este sentido parece comportarse como un grupo C=O conjugado a un anillo aromático, si bien en aquel caso el efecto es menor.

Las observaciones anteriores pueden ser muy importantes para establecer la presencia del isómero ciclobutánico en mezclas de crudos de ciclación intramolecular de aniones de γ -cianoepóxidos con grupos arilo que contengan hidrógenos *orto*, ya que basta con examinar la región aromática del espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ para saber si se encuentra ó no presente.

Los datos de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de **48** también nos permitieron proponer su estereoquímica como la del isómero deseado **48**; esto es, los grupos fenilo y dimetilcarbinolilo en relación *syn*. El razonamiento para hacer esta asignación fue el siguiente. Para la asignación de la estereoquímica al isómero ciclopentánico **57** se mencionó que el grupo aromático ejerce un fuerte efecto protector hacia los sustituyentes vecinos que están en una relación *syn* a él. Por lo tanto, siguiendo el mismo criterio, en el isómero ciclobutánico debemos esperar un efecto similar del grupo fenilo hacia los sustituyentes *syn* vecinos a él (H ó $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$). Una búsqueda en la literatura^{23, 28} de diferentes compuestos que contenían el grupo $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$, mostró que el desplazamiento químico normal para los grupos CH_3 es de aprox. 1.2. Como

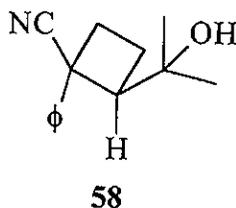
en el ciclobutano **48** las señales para esos CH₃ aparecen a campo mas alto (0.90 y 1.08) que el valor normal promedio, eso quiere decir que los grupos fenilo y (CH₃)₂COH deben estar en una disposición *syn*.

Cabe hacer notar que por su parte el hidrógeno del CH ciclobutánico se encuentra desplazado pero a mas bajo campo (3.1) que los otros hidrógenos ciclobutánicos (2.10-2.85); este corrimiento es normal para un cambio de CH₂ a CH.

El que en este caso el efecto del grupo fenilo sobre los metilos del (CH₃)₂COH no haya sido de la magnitud observada para el ciclopentanol **57**, probablemente se deba a que en este caso el efecto involucra substituyentes en carbonos vecinos mientras que para **48** es en grupos separados por tres átomos de carbono.

Otro dato que apoya nuestra asignación es el hecho que en **48**, los CH₃ geminales no son magnéticamente equivalentes. Este fenómeno es una consecuencia de la dificultad de rotación de ese grupo y esto solo se pueda deber a la relación *syn* que guarda con otro grupo voluminoso (el fenilo).

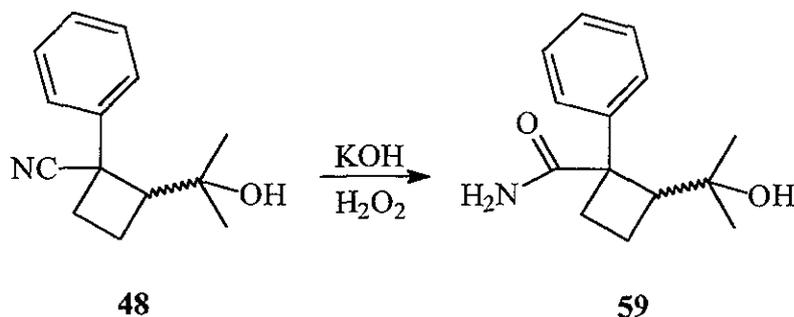
Puesto que el grupo CN es lineal y con pocos requerimientos estéricos, una consecuencia de toda esta discusión es que el isómero *anti* **58** debe mostrar en rnm^{-1}H una sola señal (equivalencia magnética por giro libre) para los CH₃ geminales. Esta predicción resultó correcta como se mencionará mas adelante.



Volviendo al caso del isómero *syn*, aunque nos parecía que la asignación de su estereoquímica era suficientemente segura, la oportunidad de confirmar inequívocamente su estructura se presentó al preparar la amida derivada **59** que cristalizó adecuadamente para ser analizada por difracción de rayos X.

La hidrólisis²⁹ del grupo CN de **48** se hizo con una solución de KOH en etanol-agua a 48-50 °C por 24 horas y el sólido (p.f.:191-192 °C) presenta las siguientes características espectroscópicas. En ir bandas en 3589 y 3521 debidas a la vibración N-H de la amida, y en 1670 una banda intensa del carbonilo (C=O). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se presentan señales múltiples en 7.52(2H), y 7.33 (3H) las cuales corresponden a los hidrógenos aromáticos; en 5.8 (1H) y 5.5 (1H) aparecen dos señales simples anchas, que desaparecen con la adición de D_2O , y que corresponden a los hidrógenos de la amida (CONH_2); un doble de doble en 3.17 ($J=11.2$ y 8.8 , 1H) del metino, una señal triple en 2.6 ($J=11.4$, 1H) del hidrógenos *syn* del metileno β a la amida, un cuarteto en 2.35($J=11.4$, 1H) que corresponde al hidrógeno *syn*, del metileno γ a la amida, una señal múltiple en 2.0 (2H) para los hidrógenos ciclobutánicos restantes, y en 1.06 y 0.564 dos señales simples correspondientes a los metilos. En emie aparece el ión molecular a m/z 233 y el pico base es el fragmento de m/z 148. Esquema XXXVIII.

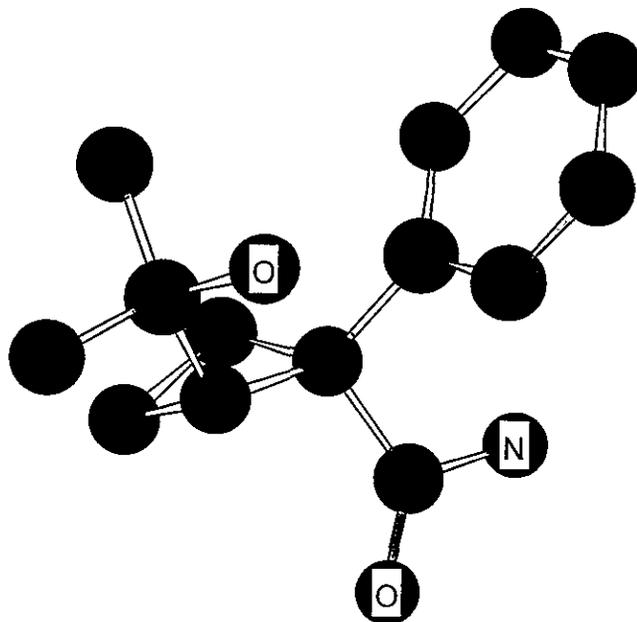
Esquema XXXVIII



En la fig.1 se muestra un dibujo de la estructura obtenida³⁰ por difracción de rayos X de la amida **59**, en donde se han suprimido todos los hidrógenos para facilitar la visualización global de la molécula. En ella se observa claramente la relación *syn* entre los grupos fenilo y dimetilcarbinolilo (2-hidroxi-2-propilo), los cuales presentan un ángulo diedro de -37.8° , formado por el carbono *ipso* del anillo aromático, los carbonos cuaternario y terciario del ciclobutano, y finalmente el carbono cuaternario del 2-hidroxi-2-propilo. Además, es de notarse la disposición espacial del hidroxilo (OH) y de uno de los metilos geminales hacia la zona de protección del anillo aromático, lo que explica que en el espectro de

nm^{-1}H una de las señales para los CH_3 se haya desplazado a campo alto (0.56) mientras que la otra no se vea afectada (1.06). A este respecto se debe mencionar que en el nitrilo precursor **48** no se observó tal diferencia de desplazamiento químico entre los CH_3 geminales, lo que posiblemente signifique que el cambio de sustituyente nitrogenado ha modificado la conformación de la molécula.

Figura 1



Aunque el resultado de la difracción de rayos X permitió establecer de una forma inequívoca la disposición *syn* de los grupos fenilo y dimetilcarbinolilo tanto en la amida como en el nitrilo precursor **48**, para poder continuar con nuestro proyecto todavía teníamos que resolver algunos problemas.

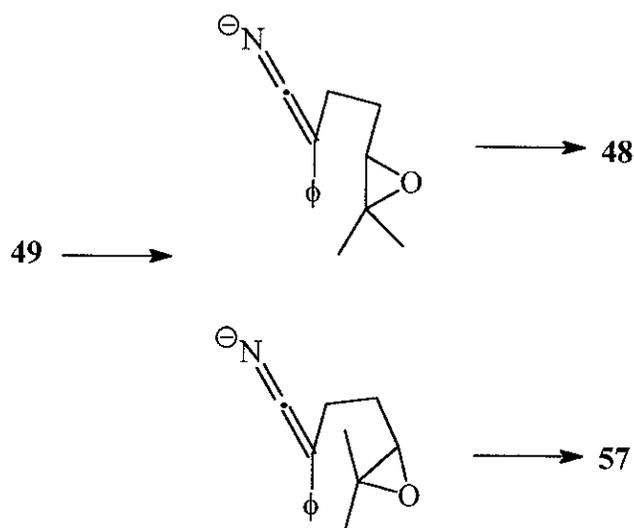
En la pag. 42 se hizo mención que la separación de los regioisómeros ciclopentánico **57** y ciclobutánico **48** se realizó con dificultad por cromatografía en columna, debido a las polaridades muy parecidas entre estos dos compuestos. Por lo tanto, fue necesario resolver el problema del suministro de **48**.

Puesto que idealmente el evitar la formación del regioisómero ciclopentánico era la mejor opción, inicialmente se dedicó mucho esfuerzo a encontrar aquellas condiciones de ciclación del γ -cianoepóxido **49** que produjeran exclusiva o principalmente el compuesto **48**. Sin embargo, a pesar de los innumerables cambios que se hicieron en el tipo de base (LDA, HMDS, NaNH_2), en la temperatura (abajo de 0° , a t.a. y a la temperatura de reflujo) y en el cambio de polaridad del disolvente (THF con y sin HMFA y C_6H_6) no se pudo lograr nuestro objetivo. Si las condiciones de reacción eran suaves se recuperaba el sustrato, si eran enérgicas se destruía y en condiciones de vigor intermedio el producto resultante consistía de mezclas de los regioisómeros **48** y **57** en rendimientos variables pero siempre en proporciones cercanas a una relación 1:1.

Si bien se ha informado que en la ciclación de γ -cianoepóxidos disustituidos la regioquímica de la reacción parece depender de la geometría de la olefina precursora (olefina *cis*-ciclobutano y olefina *trans*-ciclopentano preferentemente), para el caso de γ -cianoepóxidos trisustituidos siempre se había obtenido exclusivamente el regioisómero ciclobutánico. En este último caso, la razón de la preferencia se ha explicado como resultado de un mejor alineamiento en la dirección de ataque del carbanión hacia el carbono del epóxido que le queda más cercano, lo que aunado al hecho de que es el carbono menos sustituido, hace que se favorezca la formación del anillo ciclobutánico.

Para el caso de nuestro γ -cianoepóxido trisustituido **49** la presencia del grupo fenilo voluminoso parece cambiar totalmente esta situación, ya que para alcanzar el estado de transición que conduce al isómero ciclobutánico obtenido, los grupos fenilo y dimetiloxiranilo se deben eclipsar lo que ocasiona una severa interacción estérica. A fin de evitar esta situación desfavorable, la molécula elige el estado de transición alternativo que lo conduce al isómero ciclopentánico. Esquema XXXIX.

Esquema XXXIX



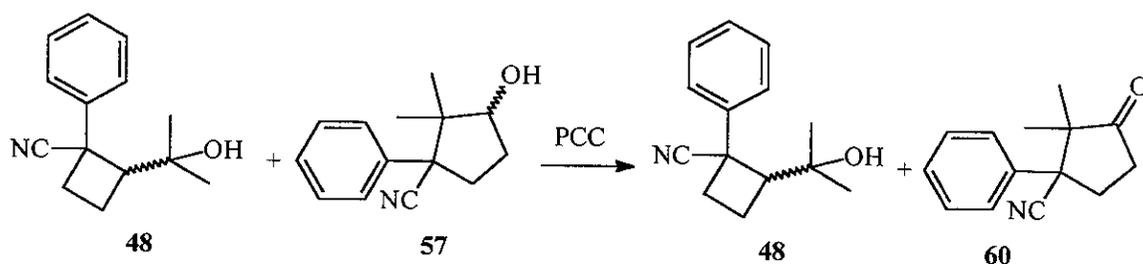
El hecho que se estén formando ambos isómeros es indicativo que los dos estados de transición son energéticamente cercanos, lo que significa que la mejor direccionalidad de ataque y el efecto estérico se encuentran balanceados en nuestro sustrato y por lo tanto no hay preferencia en la formación de uno u otro isómero (ausencia de regioselectividad).

Puesto que no fue posible evitar la formación del ciclopentanol 57 durante la ciclación del γ -cianoepóxido 49, decidimos enfocar nuestra atención en alternativas de separación de los productos de esta reacción. Para ello se consideró, que si la mezcla de alcoholes se oxidaba en condiciones suaves, el ciclopentanol 57 produciría la ciclopentanona 60 mientras que el alcohol terciario ciclobutánico no debería sufrir ningún cambio. Esta reacción permitiría por lo tanto obtener compuestos con mayor diferencia de polaridades lo que se manifestaría en una mejor separación cromatográfica.

De acuerdo con lo anterior, cuando la mezcla cruda de alcoholes ciclados se trató con $\text{PyH}^+\text{ClCrO}_3^-$ (PCC)³¹ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 1 h, se obtuvo una mezcla de productos que se pudo separar fácilmente por cromatografía en columna de SiO_2 . El producto más polar se identificó

como el alcohol ciclobutánico **48**, mientras que el menos polar corresponde a la ciclopentanona **60**. Su espectro en ir presenta bandas en 2233 debida al nitrilo (CN), y en 1745 debida al carbonilo (C=O). En $\text{rnmn-}^1\text{H}$ se encuentra una señal múltiple en 7.30 (5H) del anillo aromático, una señal múltiple en 2.70 (4H) de dos metilenos (-CH₂-CH₂-), una señal en 1.35 (3H) del metilo, que se encuentra en el mismo plano que el nitrilo (CN) y una señal simple en 0.64 (3H) correspondiente al metilo que se encuentra en el mismo plano que el anillo aromático. En emie se presenta el ion molecular a m/z 213 que corresponde al pico base. Esquema XL.

Esquema XL



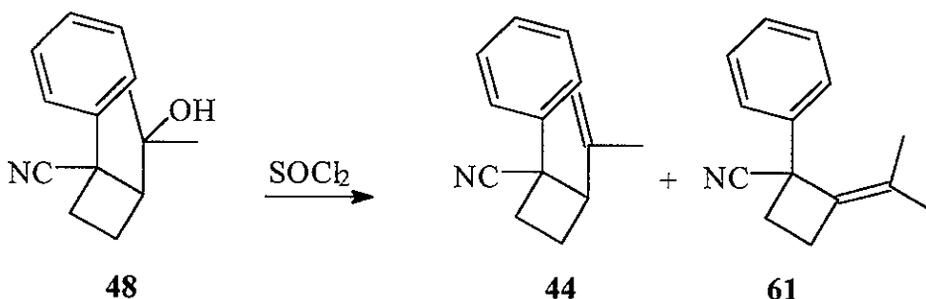
Es importante señalar que con este tratamiento de oxidación suave previo a la separación cromatográfica, además de facilitarse la separación de los dos isómeros, se obtuvo una evidencia química de las estructuras de los productos de ciclación. Esto es, el isómero que se oxidó tenía que ser el ciclopentanol, y el que no lo hizo tenía que ser el alcohol terciario ciclobutánico.

Por otro lado, la ciclopentanona no deseada **60** aunque sin utilidad para los propósitos centrales de la investigación sobre una síntesis tipo biogénica de la parvifolina, dada su estrecha relación estructural con algunos sesquiterpenos ciclopentánicos, nos dio la pauta para excursionar en este campo. Las investigaciones laterales que describen la síntesis de 2 de estos productos naturales se presentarán en la segunda parte de esta tesis.

El paso final para llegar al sustrato **44** sobre el cual se probaría la transposición de ciclobuta Cope, consistía en la deshidratación del alcohol **48**.

El primer intento se hizo con SOCl_2 en piridina^{22a,b} a 0°C . Después de trabajar la reacción se obtuvo un residuo el cual se purificó por cromatografía en columna. La fracción poco polar que se purificó muestra en ir bandas en 3062 ($\text{sp}_2\text{-H}$), en 2228 debida al nitrilo (CN), y en 1650 y 1600 de doble enlace carbono-carbono (C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se presenta una señal múltiple en 7.40 (10H) de hidrógenos aromáticos, dos señales múltiples en 4.73 (1H) y 4.65 (1H) de los hidrógenos vinílicos ($\text{C}=\text{CH}_2$), una señal triple en 3.75 ($J=8.6$, 1H) de metino, dos señales múltiples en 2.80 (4H) y 2.5 (4H) de los metilenos, y finalmente, tres señales simples en 1.70 (3H), 1.63 (3H) y 1.51(3H) de tres metilos vinílicos. Los datos anteriores están de acuerdo con esta fracción corresponde a una mezcla (1:1) de productos de deshidratación. Esquema XLI.

Esquema XLI



La reacción de deshidratación^{22c,d} también se probó con POCl_3 que es otro de los agentes deshidratantes mas comunes. Con este fin, a una solución fría ($0\text{-}5^\circ\text{C}$) del alcohol **48** en piridina se le adicionó lentamente el POCl_3 y la mezcla se calentó posteriormente a 100°C por diez minutos. La purificación del producto así obtenido se hizo como en el caso anterior y la fracción menos polar presentó las mismas características espectroscópicas que antes, aunque la relación de olefinas cambió a 40:60; esto es, se incremento el producto tetrasustituido.

Como no se pudo separar la mezcla de alquenos, se decidió intentar la transposición de Cope aromática con la mezcla, ya que el único sustrato que podría reaccionar de esta forma es **44**. Para esto, una

solución de la mezcla de alquenos en xileno se llevó a la temperatura de ebullición por 3.5 h. y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa, obteniendo como producto principal un compuesto poco polar. Su espectro en ir presenta como señales importantes bandas en 2229 de nitrilo (CN) y en 1600 debida al doble enlace carbono-carbono (C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se observa una señal múltiple en 7.34 (5H) que corresponde a los hidrógenos aromáticos, dos señales múltiples en 2.80 (3H) y 2.25(1H) que corresponden a los metilenos (-CH₂-CH₂-), y dos señales simples en 1.65 (3H) y 1.5 (3H) asignados a los metilos vinílicos. En emie aparece un ion de m/z 197 que corresponde al ion molecular (M⁺) y un fragmento de m/z 182 al pico base. Estos datos corresponden a la estructura del alqueno tetrasustituído (61) de la mezcla original, mientras que el alqueno disustituído aparentemente se destruyó en estas condiciones.

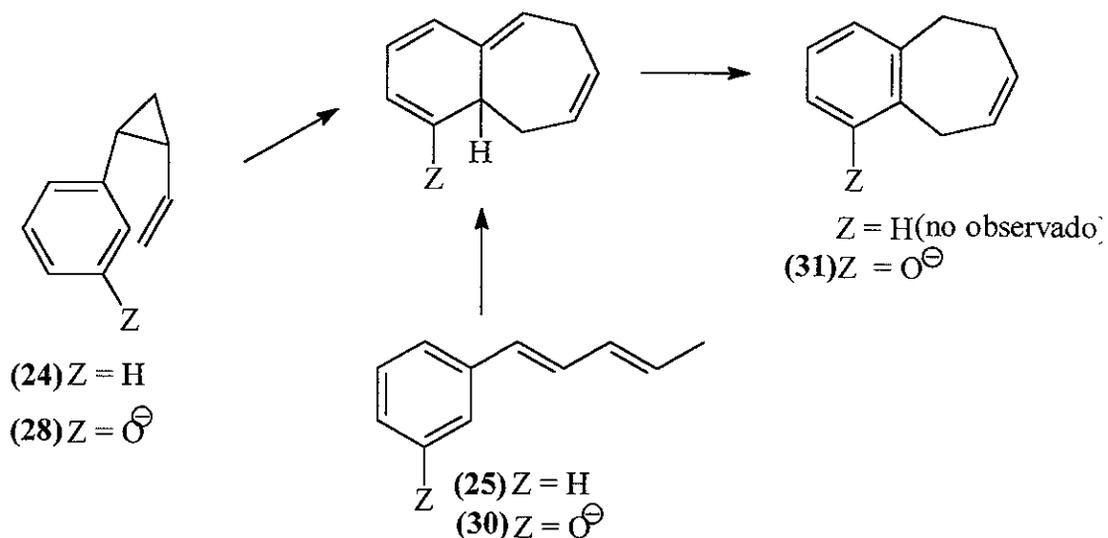
Con la renuencia del compuesto modelo 44 para dar la transposición de ciclobuta Cope aromática, este proyecto pareció haber llegado a su fin. Sin embargo, el hallazgo de la publicación de Marvell y Lin^{15a} que si habían podido detectar la transposición de ciclopropa Cope aromática en circunstancias especiales, reactivó una vez mas nuestro interés para continuar con esta investigación.

2.1c Síntesis del precursor ciclobutánico funcionalizado en el anillo aromático.

Como se mencionó en la sección de antecedentes, estos investigadores^{15a} encontraron que si bien con un sustrato ciclopropánico con un sustituyente fenilo no se observaba el producto esperado de una transposición de una ciclopropa Cope aromática cuando se calentaba con *t*-BuOK, la formación del producto obtenido 30 solo se podía justificar por la ocurrencia inicial de esta reacción (pag.). Esquema XLII.

Esquema XLII

Transposición ciclopropa Cope aromática.

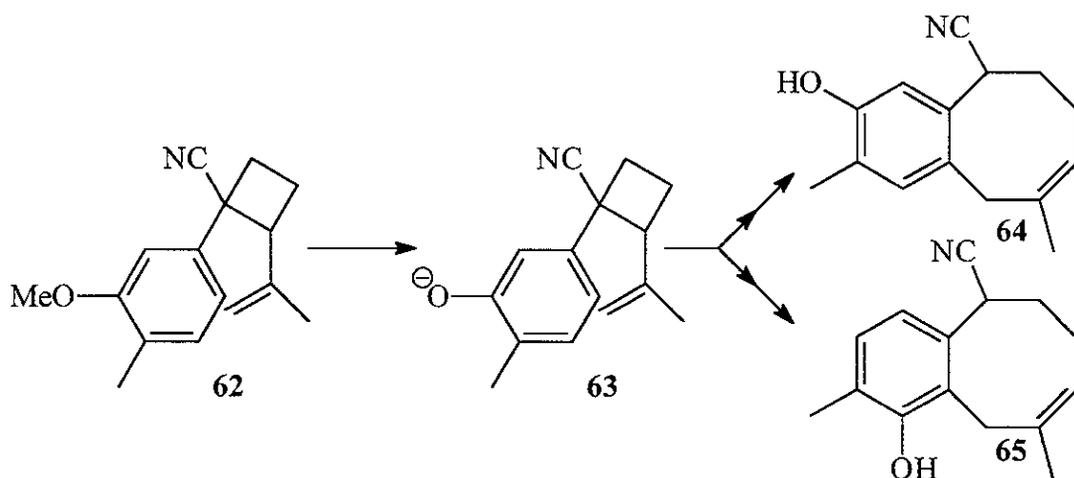


Por lo contrario, con un sustituyente *meta*-oxi en el grupo fenilo, si se obtuvo el producto esperado de la transposición de ciclopropa Cope aromática 31. Aunque en su publicación Marvell y Lin^{15a} no dan ninguna explicación sobre cual es el efecto del grupo *m*-oxifenilo que hizo posible esta elusiva transposición, se propone que los orbitales HOMO y LUMO del sistema involucrado en la transposición (principalmente los carbonos aromáticos) se modifican substancialmente reduciendo la barrera energética que les impedía reaccionar en el sentido esperado. Una explicación similar se ha dado para racionalizar la transposición de Claisen aromática^{13a} (formalmente una transposición oxa-Cope aromática) la cual procede con facilidad, a diferencia de la transposición de Cope aromática (solo átomos de carbono) que es particularmente difícil de observar. En el caso de la transposición de Claisen aromática, la presencia del oxígeno en el sistema de 3-oxa-1,5-hexadieno modifica de una forma tal los orbitales HOMO y LUMO que la reacción ocurre fácilmente, a pesar de la pérdida de la aromaticidad transitoria de la molécula. Por cierto, este último argumento es usado también como razón para justificar la imposibilidad de que ocurra la transposición de Cope aromática.

Usando como guía el trabajo de Marvell y Lin^{15a}, nuestra atención se centró entonces en la preparación de un ciclobutano insaturado análogo al modelo **44** pero que tuviera un sustituyente *meta*-oxi en el anillo aromático, y esto nos llevó a considerar al compuesto **63** como sustrato para intentar la transposición de ciclobuta Cope aromática. En realidad, nuestra meta fue el éter metílico **62** ya que como se ha descrito, la ruptura de este grupo funcional con un anión tioalcóxido debe generar en situ el intermediario **63** que sufriría la transposición de ciclobuta Cope aromática buscada (Esquema XLIII).

Esquema XLIII

Transposición ciclobuta Cope aromática.



Como se indica en el Esquema XLIII, existen dos posibilidades de ciclación durante la anillación cicloocténica. Si en este caso también se cumple lo encontrado por Marvell y Lin^{15a}, el regioisómero que se debe obtener es el no deseado. Por lo tanto, antes de emprender la síntesis de **62** nos pareció prudente obtener alguna evidencia teórica que apoyara nuestra propuesta tanto acerca de la factibilidad de la transposición de ciclobuta Cope aromática, así como de la probable selectividad de la ciclación.

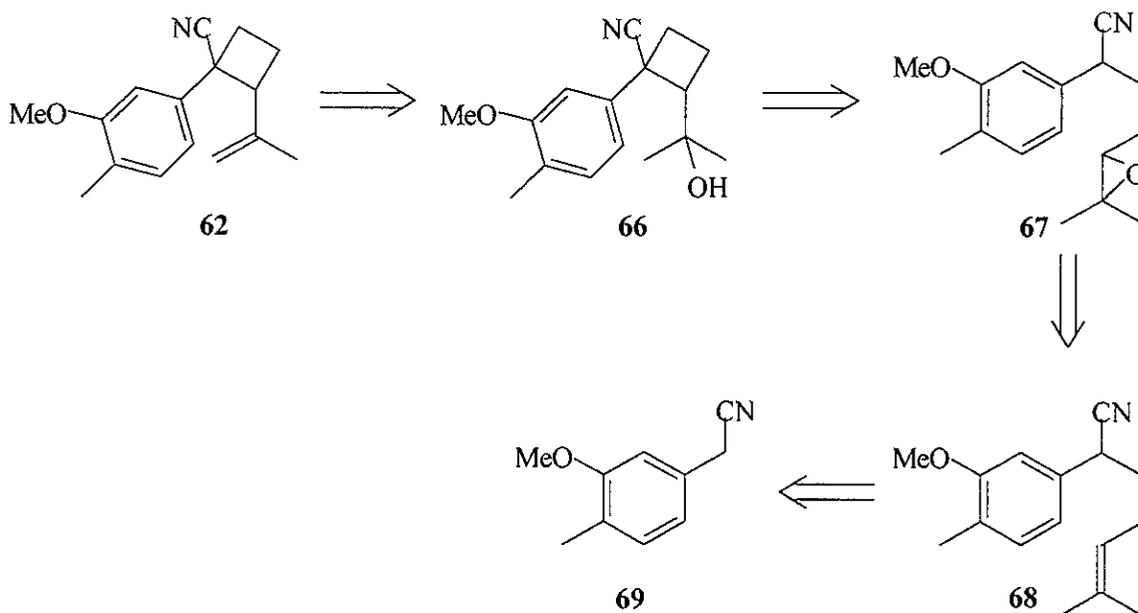
Los cálculos que se hicieron para los compuestos **44** y **63** fueron con mecánica molecular usando el programa MM2 y mecanocuánticos de tipo semiempíricos usando el método AM1, y se discuten con detalle en el anexo I de esta tesis. Sin embargo, para la presente discusión se puede adelantar que cuando se comparan los resultados obtenidos para **63** con los del modelo **44**, se observa que efectivamente el

substituyente oxi aumenta los valores de los coeficientes para los orbitales HOMO y LUMO, incrementándose la posibilidad de que ocurra la transposición. De estos cálculos también resultó interesante encontrar que la predicción de la regioquímica favorece al regioisómero no deseado **65**, lo que de alguna forma sirve de apoyo teórico a las observaciones de Marvel y Lin.

Sin embargo, como esta preferencia teórica resultó solo ligeramente favorable a **65**, nos pareció que experimentalmente podrían participar otros factores no considerados en los cálculos teóricos (como el efecto estérico) que finalmente inclinaran la balanza regioquímica a nuestro favor. Por lo tanto decidimos correr el riesgo de preparar **62** y probar: (1) si efectivamente ocurriría la transposición ciclobuta Cope aromática, y (2) en caso de ocurrir si sería ó no regioselectiva.

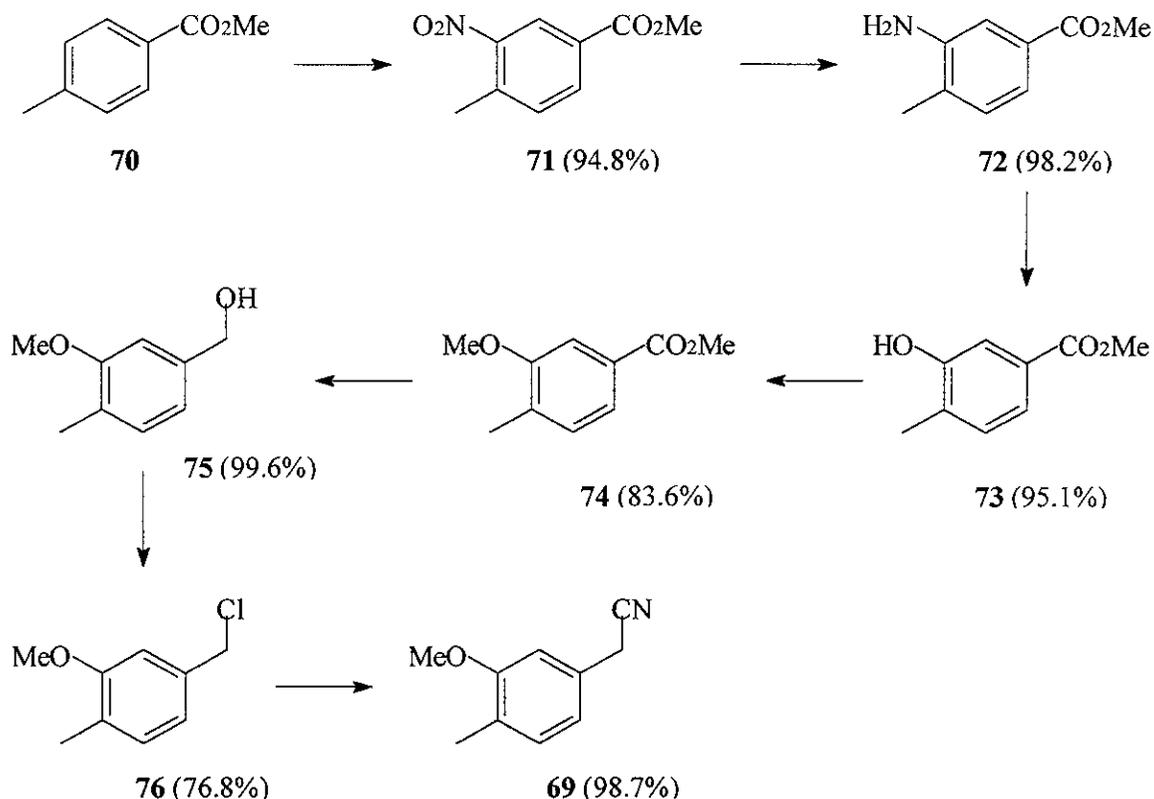
Para la síntesis del nuevo sustrato ciclobutánico **62** se utilizó la misma ruta que para el modelo **48**, usando como reacción clave el método de Stork-Cohen (Esquema XLIV).

Esquema XLIV



Sin embargo, en este caso la materia prima **69** no es un producto comercial, por lo que fue necesario prepararla, según se muestra en el Esquema XLV.

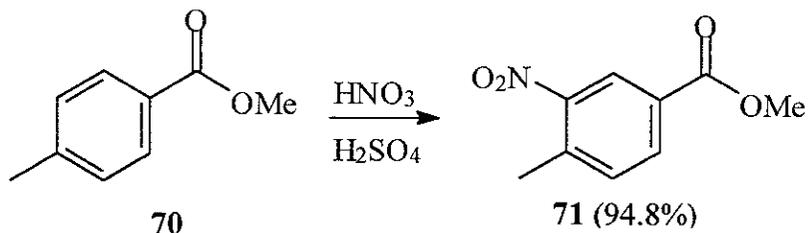
Esquema XLIV. Ruta sintética de la materia prima (69)



La mononitración del *para*-toluato de metilo **70** se efectuó con una mezcla sulfonítrica, controlando la temperatura entre 25-30°C, obteniendo un sólido el cual presenta como señales características en ir bandas en 1728 del carbonilo del éster (COOMe), en 1438 y 1530 del grupo nitro (NO₂). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta una señal doble en 8.60 ($J=1.7$, 1H), un doble de doble en 8.53 ($J=9.78$ y 1.8, 1H), y una señal doble en 7.45 ($J=8$, 1H), correspondiendo estas tres señales a los hidrógenos del anillo aromático que se encuentran en C-2, C-6 y C-5, respectivamente, y dos señales simples en 3.96 (3H) y 2.66 (3H) del metilo del éster y del metilo del anillo aromático. En cmie se presenta el ion de m/z

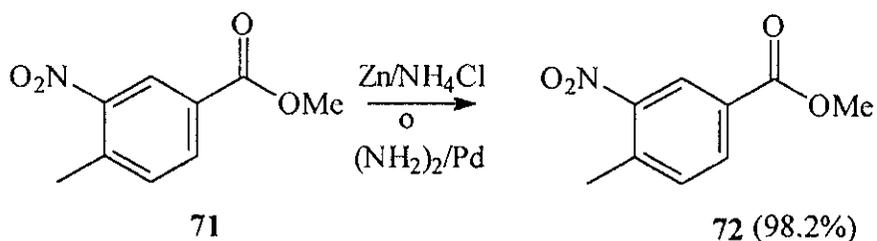
195, que corresponde al ion molecular del compuesto mononitrado **71** además del ion de m/z 178 que es el pico base. Esquema XLVI

Esquema XLVI



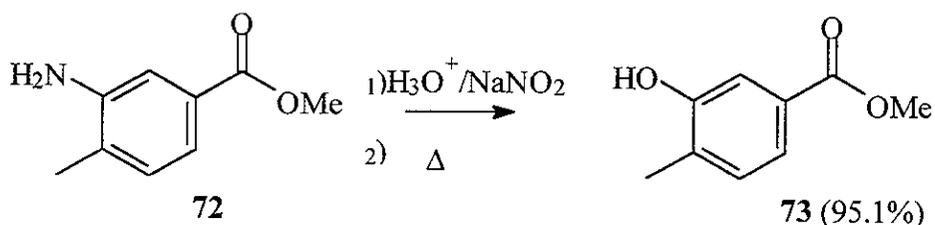
El siguiente paso consistió en la reducción del grupo nitro de **71** al amino correspondiente. Se utilizaron dos métodos; en el primero se trató el derivado nitrado con polvo de zinc y solución acuosa de NH₄Cl a 0°C^{32a, b}, y en el segundo^{32c, d} se usó como reductor de hidrato de hidrazina y Pd/C en etanol caliente a la temperatura de ebullición. En ambos casos, se obtuvo la amina esperada, aunque el segundo método da mejores rendimientos y en un menor tiempo de reacción. El 3-amino-4-metil-benzoato de metilo **72** presenta las siguientes características espectroscópicas. En ir, bandas en 3458 y 3372 debidas a la amina (-NH₂) y en 1702 del carbonilo (-COOMe). En rmn-¹H presenta una señal múltiple entre 7.3-6.9 (3H), correspondiendo a los 3 hidrógenos, una señal simple 3.80 (3H) del metilo del éster: destaca un señal simple ancha en 3.6 (2H) la cual desaparece con la adición de D₂O, correspondiendo a los hidrógenos de la amina y una señal simple en 2.16 (3H) del metilo del anillo aromático. En emie el ion de m/z 165 corresponde al ion molecular como al pico base. Esquema XLVI.

Esquema XLVI



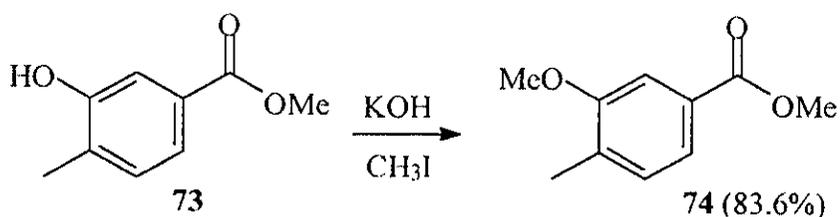
La preparación del 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo **73** consistió en diazoar la amina aromática **72** con NaNO_2 y H_2SO_4 acuoso, enfriando en un baño de hielo, e hidrolizando la sal de diazonio intermediaria por calentamiento a $70\text{-}75\text{ }^\circ\text{C}$, hasta que cesa el desprendimiento de N_2 ³³. El producto sólido así obtenido presenta las siguientes señales, en ir: una banda ancha en 3294 del alcohol (-OH) y una banda en 1696 del carbonilo del éster (-COOMe). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se observa una señal doble en 7.63 ($J=1.54$, 1H), un doble de doble en 7.52 ($J=9.26$ y 1.48 , 1H) un doblete en 7.18($J=7.8$, 1H)., este conjunto de señales corresponden a los hidrógenos del anillo aromático, una señal ancha en 6.30 (1H) el cual desaparece con D_2O y dos señales en 3.93(3H) y 2.31 (3H) del metilo del éster y el metilo del anillo aromático. Esquema XLVIII.

Esquema XLVIII



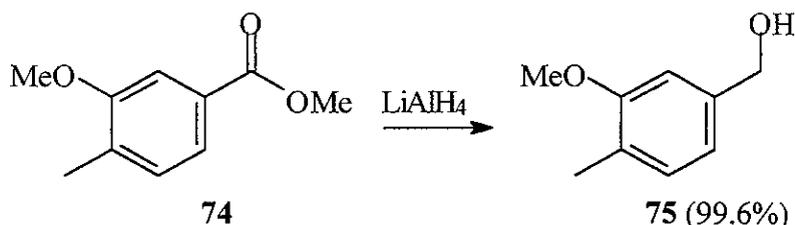
La siguiente reacción consistió en proteger el hidroxilo³⁴ fenólico de **73** como éter metílico **74** para lo cual se usó KOH como base y CH_3I como agente alquilante. La reacción es completa en 1 h. a la temperatura ambiente. El producto obtenido es un líquido el cual se caracterizó en ir se presenta una banda en 1720 del carbonilo (-COOMe). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ aparece una señal múltiple entre 7.6-7.15 (3H) correspondiendo a los hidrógenos del anillo aromático tres señales simples en 3.86 (3H), 3.83 (3H) y 2.30 (3H), que corresponden al metilo del éster, metoxilo y al metilo aromático respectivamente. Esquema XLIX.

Esquema XLIX



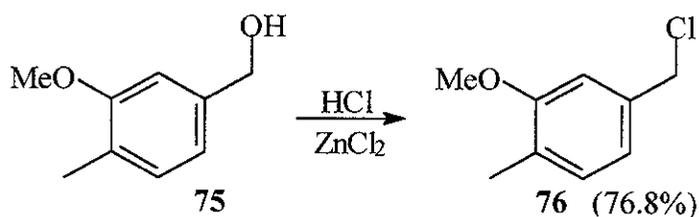
La siguiente etapa consistió en efectuar las transformaciones necesarias en el grupo éster para convertir **74** en el cianuro de bencilo sustituido **69**. Con este fin, el compuesto **74** se redujo³⁵ con LiAlH_4 en THF anhidro a temperatura ambiente por 4 h, obteniéndose un líquido el cual presenta en ir la banda ancha típica de alcohol (-OH) en 3345. En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta una señal múltiple en 6.96 (3H) del anillo aromático trisustituído, una señal simple en 4.64 (2H) de los hidrógenos bencílicos (- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), dos señales simples en 3.84 (3H) y 2.2 (3H) que corresponden al metoxilo etéreo y al metilo aromático y una señal ancha en 1.80 (1H) que desaparece con D_2O . En emie aparece un ion de m/z 152 que corresponde tanto al ion molecular como al pico base. Estos datos están de acuerdo a la estructura del alcohol 4-metil-3-metoxibencílico **75**. Esquema L.

Esquema L



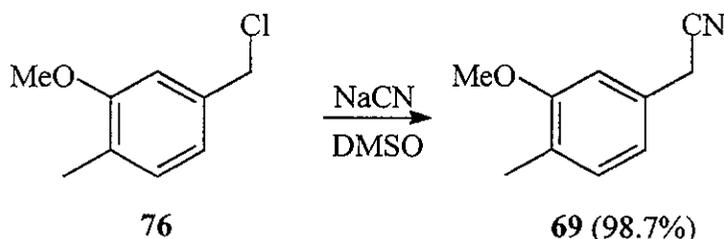
La transformación de **75** en **76** se hizo agregando a **75** una mezcla de HCl concentrado y ZnCl_2 ³⁶ anhidro y agitando a 0 °C durante dos horas. La purificación del crudo de reacción por destilación a presión reducida, produjo un líquido incoloro el cual se caracterizó por su espectro en el ir, ya que no presenta la banda del alcohol, mientras que aparece una banda en 696 debida al estiramiento de la unión carbono cloro (C-Cl). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se presenta una señal múltiple en 7.06-6.85 (3H) correspondientes a los hidrógenos aromáticos y tres señales simples en 4.56 (2H), 3.84 (3H) y 2.20 (3H) de los hidrógenos bencílicos, del metoxilo etéreo y del metilo aromático. En emie se presenta un ion de m/z 172 que corresponde a la contribución isotópica del ^{37}Cl ($\text{M}^+ + 2, 10.6\%$), un ion de m/z 170 del ion molecular (M^+ , 30.8%) y como pico base un fragmento de m/z 135 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Esquema LI

Esquema LI



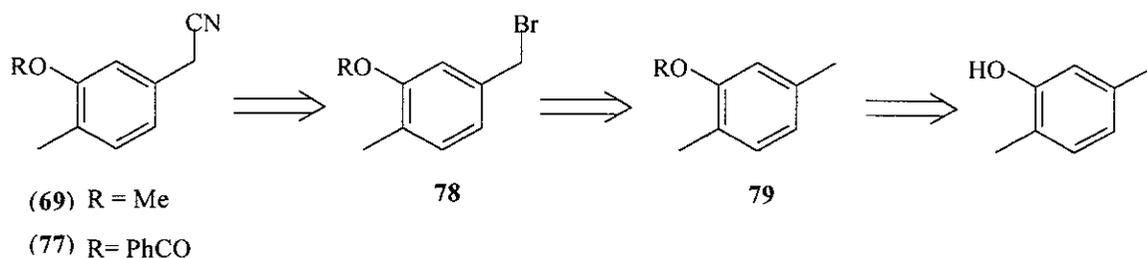
La parte final de esta etapa consistió en el desplazamiento nucleofílico del cloro de **76** por el ion cianuro³⁷ lo cual se hizo con NaCN en DMSO a 35-40 °C por tres h. El cianuro de bencílico **69** así obtenido como un líquido incoloro muestra en ir la banda de nitrilo (CN) en 2248. En rnm^{-1}H presenta dos señales múltiples en 7.09 (1H) y 6.76 (2H) correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático, una señal simple en 3.81 (3H) del metoxilo ($\text{CH}_3\text{O}-$), una señal simple en 3.67 (2H) del metileno bencílico (Ar-CH_2-) y una señal simple en 2.19 (3H) del metilo aromático. En emie se encuentra un ion de m/z 161 que corresponde al ion molecular, mientras que el pico base es el fragmento de m/z 100. Esquema LII.

Esquema LII



Aunque la preparación de la materia prima **69** por esta ruta es larga, las reacciones involucradas son relativamente simples de realizar en el laboratorio, y permitieron obtener una cantidad suficiente de ella para completar este proyecto. Sin embargo, en un intento por simplificar el método anterior se trató de preparar **69** a partir de 2,5-dimetilfenol. Esquema LIII.

Esquema LIII



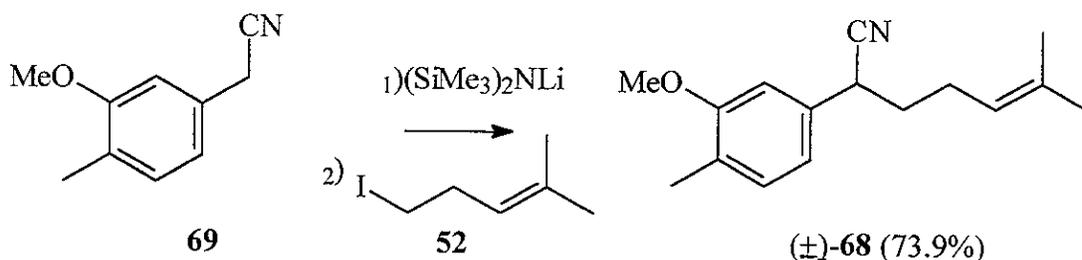
En este caso, nuestra expectativa era que de los dos grupos metilos aromáticos presentes en **79** (R = Me), el más alejado al grupo OMe debería ser el más reactivo hacia la bromación bencílica³⁸ por razones estéricas. La bromación bencílica de **79** (R = Me) con un equivalente de NBS en CCl₄ a reflujo y peróxido de benzoílo como catalizador, produjo una mezcla aproximadamente 3:2 de los dos posibles productos monobromados bencílicos inestables, que solo se caracterizaron por el espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de la mezcla en el crudo de reacción. Aunque en este momento no se supo asignar inequívocamente la estructura del isómero más abundante, esta se pudo determinar más adelante por la conversión de la mezcla de productos monobromados a los cianuros bencílicos correspondientes (NaCN en DMSO), seguido de una separación cromatográfica. Desafortunadamente, el nitrilo menos abundante se identificó (por comparación directa) como el isómero deseado **69** y como además la mezcla cruda de nitrilos bencílicos se había obtenido en rendimiento moderado, esta nueva ruta de obtención de **69** se abandonó.

De igual forma, el uso de un grupo más voluminoso como protector de fenol **77** (vg. benzoato), aunque mejoró la relación de productos monobromados bencílicos en favor del isómero deseado, cuando se trató de convertir a los nitrilos bencílicos, dio una mezcla compleja de productos.

Una vez que se dispuso de suficiente materia prima **69**, se procedió a preparar el precursor ciclobutánico **62** de acuerdo al esquema retrosintético XLIV. Para ello, la monoalquilación²⁵ de **69** con el 1-yodo-4-metil-3-penteno **52** usando como base hexametildisilazuro de litio en THF dio **68** en 73.9% de rendimiento. En IR presenta bandas en 2736 debida al nitrilo (CN), y en 1674 del doble enlace trisustituído (-C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta un doblete en 7.08 (J=7, 1H) y una señal múltiple en 6.76 (2H) asignados a los hidrógenos del anillo aromático trisustituído, una señal triple en 5.05 (j=7, 1H) del

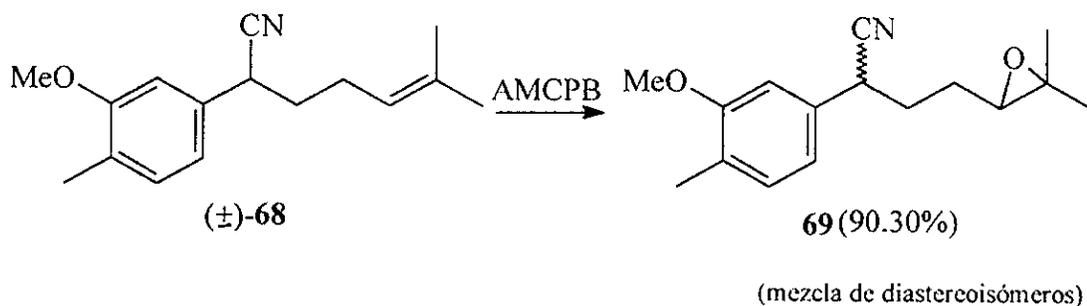
hidrógeno vinílico (CH=C), una señal simple en 3.80 (3H) del metoxilo (CH₃O-), una señal triple en 3.73 (J=7.8, 1H) del hidrógeno α al nitrilo (CHCN), una señal simple en 2.18 (3H) del metilo aromático (CH₃Ar), una señal múltiple en 1.94 (4H) de los dos metilenos (-CH₂CH₂-) y dos señales simples en 1.71 (3H) y 1.61 (3H) de los metilos vinílicos. Estos datos son consistentes con la estructura del cianuro de 1-(3-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-4-hexenilo **68**. Esquema LIV

Esquema LIV

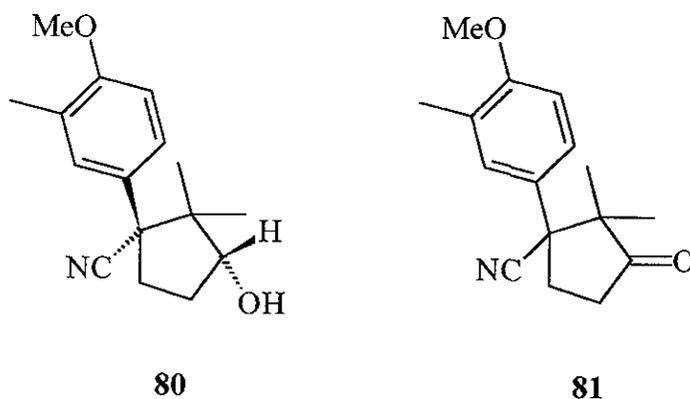


La epoxidación de **68** con AMCPB²⁶ en CH₂Cl₂ a 0 °C por una hora y media produjo la mezcla de epóxidos **67** que tienen como señales características en ir bandas en 2239 debida al nitrilo y en 1255 y 852 del epóxido. En *rmn*¹H presenta un doblete en δ 6.83 (J=8, 1H) y una señal múltiple en 6.8 que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático, un señal simple en 3.86 para el metoxilo y sobrepuesto a esta una señal múltiple asignado al hidrógeno α al ciano, una señal múltiple en 2.74 del hidrógeno base del epóxido, un señal múltiple en 2.35 de los metilenos y tres señales simples en 1.31, 1.29 y 1.24 asignados a los metilos alifáticos de los diastereoisómeros. En emie se encuentra un ion de *m/z* 259 que corresponde al ion molecular, mientras que el fragmento de *m/z* 173 corresponde al pico base. Esquema LV

Esquema LV



De acuerdo con lo observado durante la ciclación del compuesto modelo **49**, cuando los epóxidos **68** se trataron con hexametildisilazuro de litio en C_6H_6 a reflujo, se obtuvo una mezcla de alcoholes también difíciles de separar por cromatografía en columna. La fracción menos polar se identificó como el ciclopentanol **80**, cuyos datos espectroscópicos se dan en la parte experimental, mientras que la fracción más polar resultó ser una mezcla de dos compuestos.



Al igual que antes, una separación mas eficiente de las dos fracciones se pudo realizar si se oxidaba primero a la mezcla cruda de ciclación con reactivo de Jones, y separando por cromatografía en columna la ciclopentanona **81** menos polar de la mezcla de alcoholes contenidas en la fracción más polar. Los datos espectroscópicos de la ciclopentanona **81** se encuentran en la parte experimental, mientras que los de la fracción más polar, que se discuten más adelante, resultaron idénticos a los de la misma fracción pero obtenida sin el tratamiento de oxidación. Por lo tanto, los componentes de esta fracción deben ser alcoholes terciarios para explicar estabilidad a la oxidación, y los candidatos más probables son los alcoholes diastereoisoméricos ciclobutánicos **66** y **82**.

La separación de los dos componentes de la fracción más polar se hizo finalmente por cromatografía en placa fina preparativa (cpf) usando como eluente una mezcla 9:1 de hexano-acetato de etilo y múltiples eluciones (12-14). La relación de estereoisómeros ya separados resultó ser de 7:3 en

favor del isómero *syn*. Los datos espectroscópicos de $\text{rnmn-}^1\text{H}$ para los dos isómeros, con las asignaciones parciales correspondientes se muestran en la tabla 1. Figura 2

Figura 2

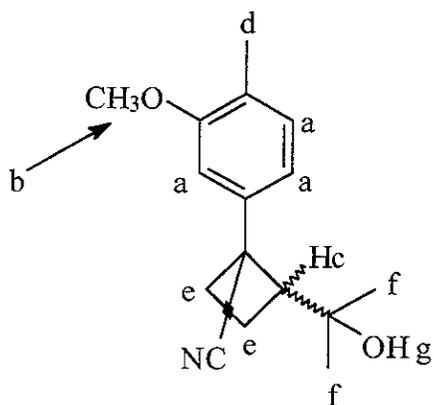


Tabla 1

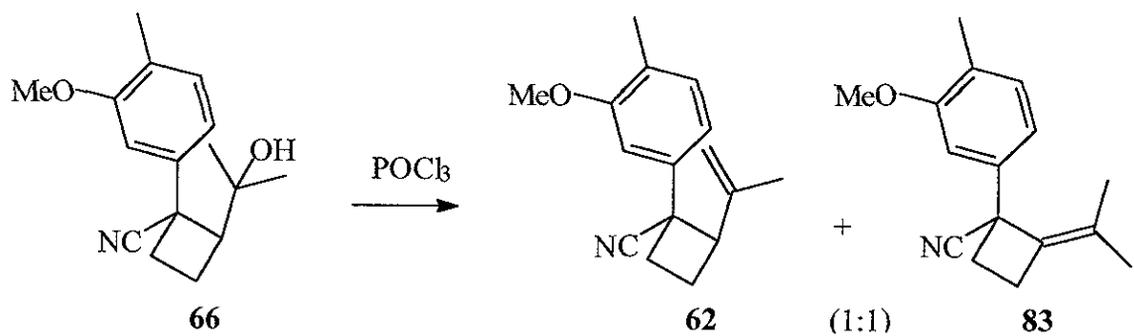
Asignación	Isómero	
	<i>syn</i> 66	<i>anti</i> 82
a	7.11 (m)	7.60 (dd) 7.45 (d) 7.22 (dd)
b	3.84 (s)	3.87 (s)
c	3.08 (dd)	2.76 (m)
d	2.19 (s)	2.27 (s)
e	2.79-2.45 (m, 3H) 2.11 (m, 1H)	1.8-1.7 (m, 2H) 1.40-1.30 (m, 1H) 1.21-1.14 (m, 1H)
f	1.12 (s) 0.92 (s)	1.32 (s) 1.30 (s)
g	0.70	1.6

Como se puede notar, las principales diferencias espectroscópicas de $\text{rmn-}^1\text{H}$ entre estos alcoholes ciclobutánicos diastereoisoméricos son las del metino c y los metilenos e del anillo ciclobutánico que en el isómero *syn* se encuentran a menor campo con respecto a los isómeros *anti* y en los hidrógenos aromáticos a, los metilos geminales f y el OH g en que se invierte esta situación. Aunque el efecto protector del anillo aromático hacia los CH_3 geminales y el OH en el isómero *syn* es una explicación razonable, la razón por la cual los hidrógenos aromáticos del isómero *anti* se encuentran a menor campo, y el metino del ciclobutano a mayor campo, no parecen fáciles de justificar. Quizás la mayor distorsión del anillo ciclobutánico en el isómero *syn* impuesto por la repulsión estérica entre los grupos aromático y dimetilcarbinolilo, tengan que ver con esta situación.

Finalmente, el que se haya observado la formación del isómero *anti* durante la ciclación de **67** pero no en el modelo **49**, se tiene que atribuir a variaciones en la manipulación experimental, pues no sería razonable pensar que el cambio de sustituyente aromático haya influido en el curso normal de la reacción.

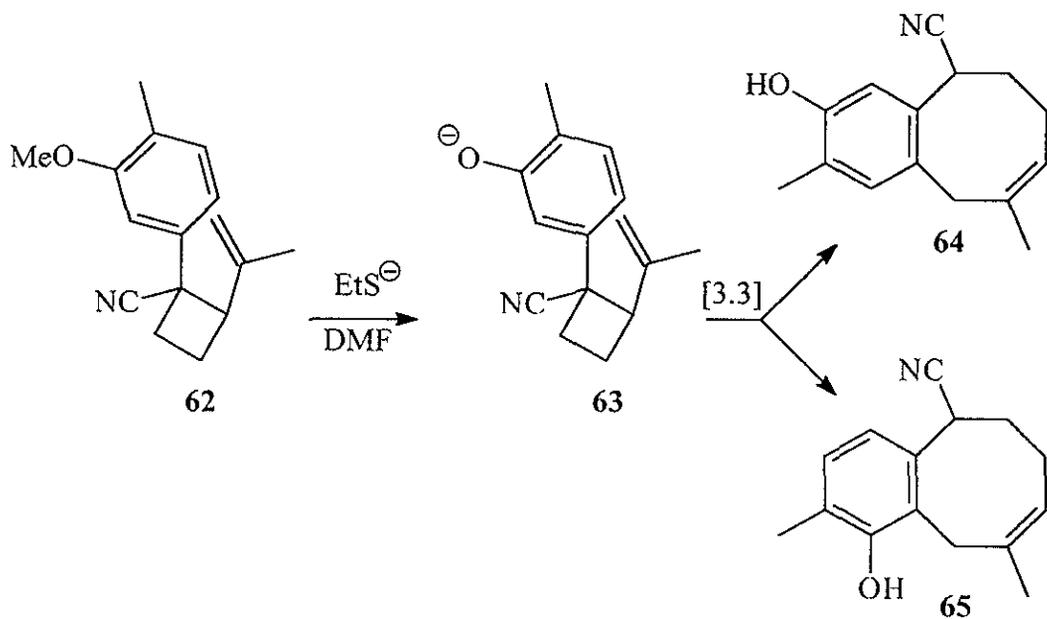
Como era de esperar, la deshidratación^{22c, d} de **66** con POCl_3 en piridina a $100\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 minutos dio una mezcla 1:1 de las dos posibles olefinas **62** y **83**. En el ir presenta bandas en 2229 del nitrilo (CN) y en 1664 y 1611 debidas a dobles enlaces (C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta dos señales múltiples en 7.24 (2H) y 6.93 (4H) correspondientes a los hidrógenos aromáticos, un cuarteto en 4.79 ($J=1.4$, 1H) y un doblete en 4.67 ($J=0.8$, 1H) para los hidrógenos vinílicos *trans* y *cis* al metilo respectivamente; de **83** después aparecen las señales simples de los metoxilos del alqueno en 3.85 y del alqueno isopropenílico en 3.83, una señal compleja en el intervalo de 2.89-2.19 (9H), dos señales simples en 2.2 y 2.19 de los metilos aromáticos, dos señales simples en 1.66 y 1.54 del alqueno tetrasustituído y por último una señal simple del metilo vinílico correspondiente al alqueno disustituído. En emie se observa un ion de m/z 241 que corresponde a los iones moleculares de ambas olefinas (Esquema LVI).

Esquema LVI. Mezcla de olefinas



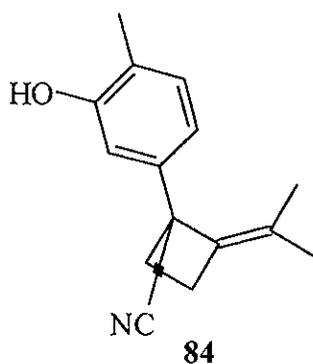
Dado el antecedente del compuesto modelo **44**, no fue del todo inesperado que esta mezcla de olefinas no se pudiera separar en condiciones cromatográficas convencionales, por lo que se decidió continuar con la mezcla e intentar las condiciones de Marvell y Lin^{15a} sobre ella (Esquema LVII). Estos investigadores encontraron en otro sistema que la ruptura de éter metílico aromático y la transposición de ciclopropa Cope aromática **28** se podían llevar a cabo consecutivamente y en una sola operación, con un anión alquilmercapturo (que provee el nucleófilo para romper el éter) en DMF (Esquema XXIII) a ebullición (condiciones que proveen de la energía térmica) necesaria para la transposición [3,3] .

Esquema LVII



Debido a que la cantidad de la mezcla de olefinas con que se llegó a este punto fue muy limitada, solo se pudieron efectuar dos experimentos: uno con EtSNa (método A) y el otro con EtSLi (método B). Las condiciones de reacción fueron parecidas y se indican en la parte experimental. Los crudos de reacción se purificaron por cpf preparativa, separándose en cada caso 3 fracciones que resultaron ser cada una de ellas prácticamente iguales a las correspondientes fracciones del otro método.

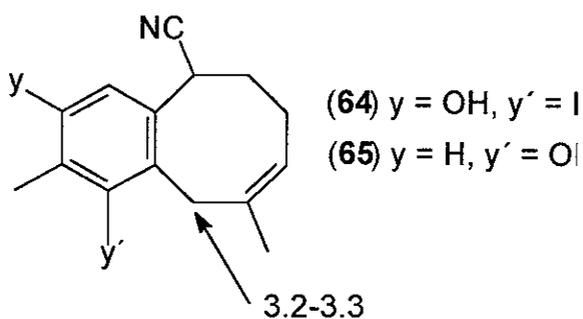
La fracción menos polar presenta en ir una banda ancha en 3392 de hidroxilo (-OH) y bandas en 2235 del nitrilo (CN) y en 1687 debida al doble enlace carbono carbono (C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta un doble de doble en 7.11 ($J=8$ y 0.6, 1H) y una señal múltiple en 6.89 (2H) señales que corresponden a los hidrógenos aromáticos; una señal ancha en 5.47 (1H) que desaparece con D_2O y que se asignó a un OH fenólico, en 2.82 y 2.24 se encuentran dos señales múltiples que integran para cuatro hidrógenos de los metilenos, sobrepuesto en 2.24 una señal simple del metilo aromático. Finalmente, dos señales simples en 1.64 y 1.52 correspondientes a los metilos vinílicos. En emie se encuentra en m/z 227 el ion molecular mientras que el ion de m/z 212 es el pico base. Por la similitud de los datos espectroscópicos anteriores con los de la olefina tetrasustituida de la mezcla original, se le asignó la estructura **84** al componente de esta fracción .



La fracción de polaridad intermedia muestra en ir una banda ancha en 3388 debida a OH y bandas finas en 2245 debida al -CN y en 1616 de C=C. Sin embargo, el examen de su espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ mostró que se trata de una mezcla de dos compuestos principales en la cual no parece estar el sistema

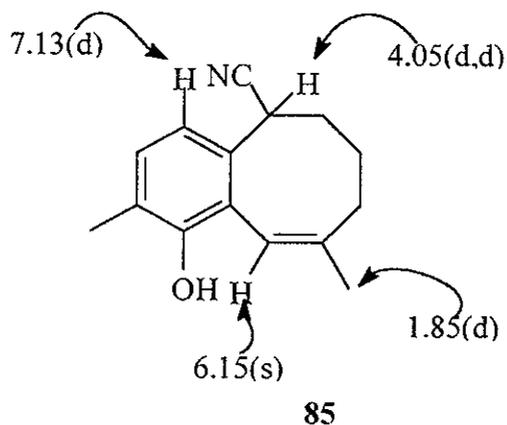
benzocicloocténico desconjugado de la parvifolina **3** por la ausencia del sistema AB debida al CH₂ alílico y bencílico que se esperaría que apareciera en la región de 3.20-3.30. Figura 3

Figura 3



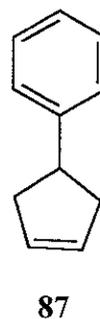
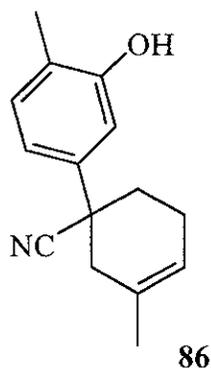
Por otro lado, la presencia de una señal simple ancha en 6.15, una señal doble de doble ($J=11$ y 3) en 4.05 y una señal doble ($J= 1.1$) en 1.85 están de acuerdo con la presencia del sistema de isoparvifolina^{4a, d}. La señal doble ($J=7.7$) en 7.13 parece corresponder al compuesto **85** con los hidrógenos aromáticos *orto*. Figura 4.

Figura 4



En caso de ser correcta esta asignación, ello quiere decir que las observaciones de Marvell y Lin^{15a} también se cumplieron en este caso.

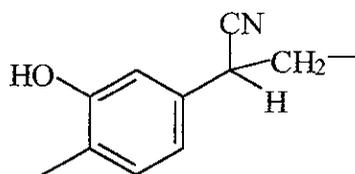
El segundo componente de esta mezcla probablemente se trate del ciclohexeno **86**, compuesto que sería equivalente al ciclopenteno **87** observado por Marvell y Lin^{15a}.



En $\text{rmn-}^1\text{H}$ el compuesto **86** presenta como señales distinguibles, una señal simple ancha en 5.53 para el hidrógeno vinílico y señales simples en 2.22 y 1.71 para los CH_3 aromático y vinílico, respectivamente. El resto de las señales se deben encontrar sobrepuestas a las del otro componente, y no se pudieron asignar. Por la integración de las señales debidas a los hidrógenos vinílicos la relación de estos 2 compuestos, se calculó de aproximadamente 3:2 en favor de **85**.

La fracción más polar es un aceite de olor desagradable que presenta en ir una banda ancha en 3396 (OH) y bandas finas en 2247 (CN) y 1618 (C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se pudo identificar un anillo aromático trisustituído, por las señales presentes en la región aromática en forma una señal doble en 7.12 ($J=7.7$) para 1H y una señal múltiple en 6.8 para 2H. Los tres sustituyentes del anillo aromático son un CH_3 aromático (señal simple en 2.25), un OH fenólico (señal ancha en 4.91 que desaparece con D_2O) y un grupo CH_2CHCN (señal triple en 3.72). La formación del fenol debe ser el resultado de la ruptura del éter metílico de la materia prima, ya que no se encuentra presente la señal simple que lo caracteriza en aproximadamente 3.90. La identificación del sustituyente CH_2CHCN se hizo por comparación con los espectros de $\text{rmn-}^1\text{H}$ de los compuestos **67** y **68** que presentan ese mismo sustituyente.

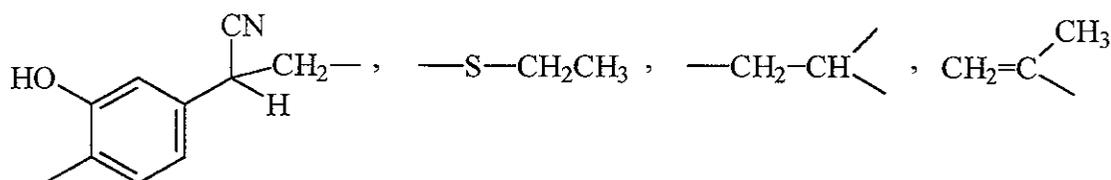
Los datos anteriores permiten proponer en este punto la fórmula parcial **88** para este compuesto, y que en una reacción como la efectuada, no se deben esperar modificaciones en la distribución original de los sustituyentes.



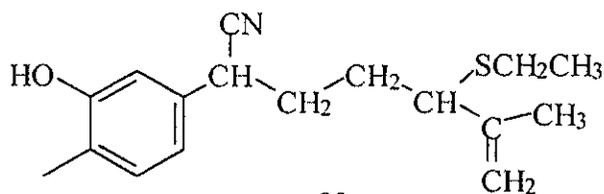
88

El espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ también permitió identificar la presencia de los grupos tioetilo (SCH_2CH_3 ; señal triple en 1.19 y cuarteto en 2.36 ($J=7.28$)); isopropenilo ($\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_3$; 2 señales múltiples en 4.91 y 4.78 y una señal simple en 1.7) y $\text{CH}-\text{CH}_2$ (una señal triple en 3.25 ($J=7.30$)). Los cuatro fragmentos que constituyen se muestran en el Esquema LVIII.

Esquema LVIII



El orden en que los cuatro fragmentos están unidos se pudo establecer de la siguiente forma. Como los grupo β -aril- β -cianoetilico, tioetilo e isopropenilo son monofuncionales, no pueden estar unidos entre ellos, ó lo que es lo mismo los tres están unidos al fragmento CHCH_2 que es trifuncional. Debido a que el metino de este último fragmento solo puede aceptar sustituyentes que no modifiquen su multiplicidad de triplete, entonces el orden de unión de los cuatro fragmentos es el mostrado en 89:

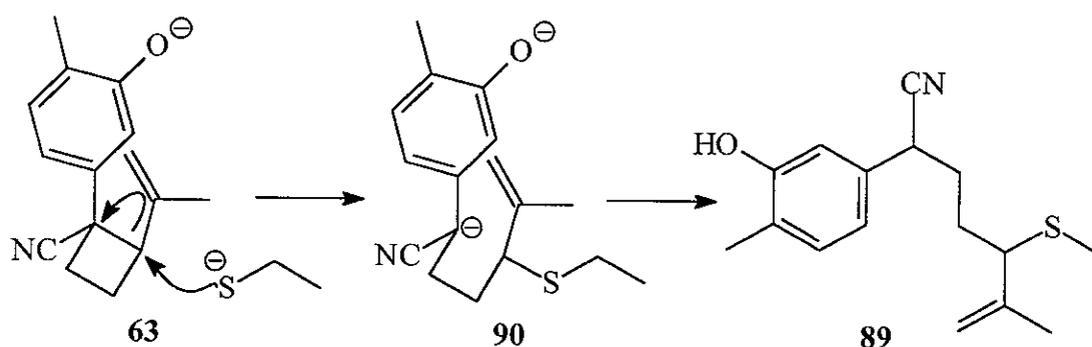


89

Esta estructura explica satisfactoriamente los datos espectroscópicos incluyendo el desplazamiento químico a campo bajo (3.25) del metino (CH) alílico unido al grupo etilsulfuro (-SCH₂CH₃), y la masa molecular observada por emie en *m/z* 289. Desde el punto de vista mecanístico, la obtención del producto más polar **94** es interesante.

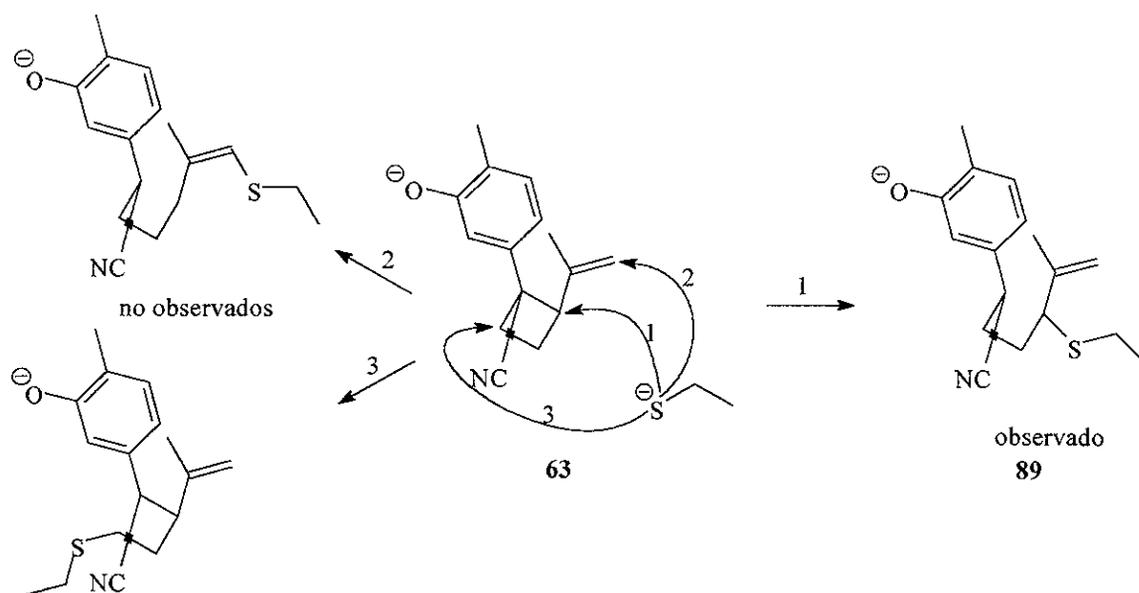
Una manera relativamente simple de explicar su formación es por un ataque nucleofílico del ion etilmercapturo sobre el carbono sustituido del ciclobutano β al nitrilo, teniendo como consecuencia la apertura del anillo y formando un carbanión bencílico estabilizado por el nitrilo. Esquema LIX

Esquema LIX



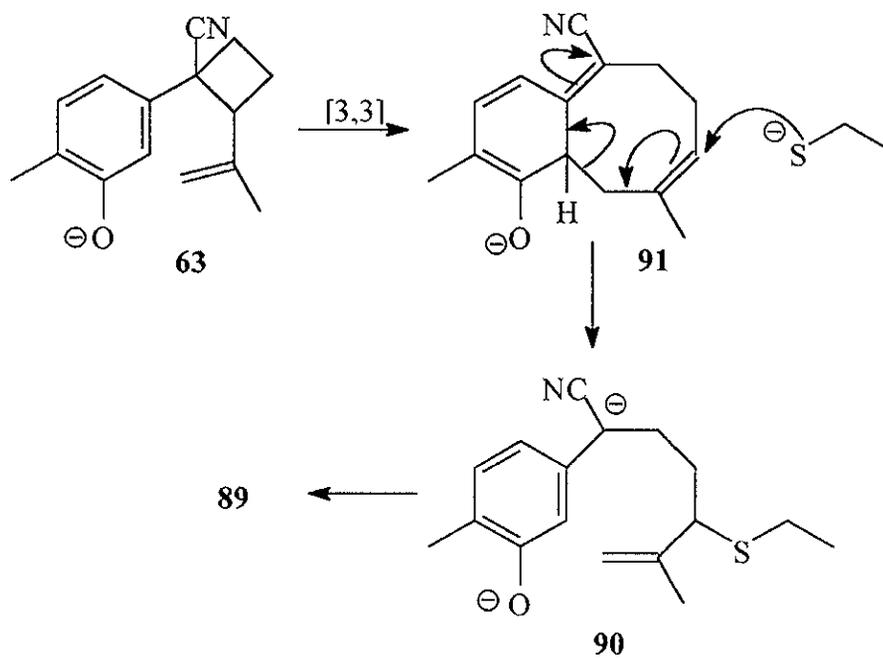
Sin embargo, la pregunta inmediata que surge con esta explicación es porque el nucleófilo prefirió atacar la posición del ciclobutano β al ciano más sustituido (Esquema LX, ruta 1) a pesar de que existe una posición β equivalente pero no sustituida (ruta 3) y para la cual aparentemente tendría un mejor acceso. De hecho existe una tercera posibilidad de apertura a través de un ataque de tipo S_Ni (ruta 2) que también parece estéricamente más favorable que la observada y, sin embargo, tampoco ocurrió.

Esquema LX



Por lo tanto, a fin de conciliar este contraste entre lo que la teoría predice y lo observado experimentalmente, es razonable proponer el mecanismo alternativo que se muestra en el Esquema LXI.

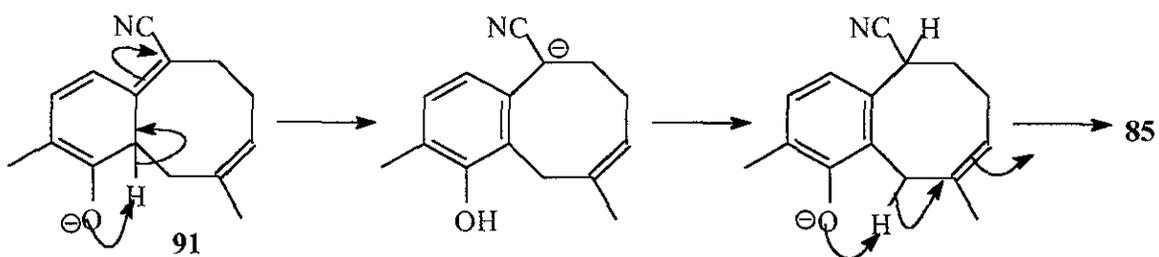
Esquema LXI



En esta sugerencia, primero ocurriría la transposición de ciclobuta Cope aromática, pero el intermediario **91** tendría una vida media suficientemente larga, lo que le permitiría ser atrapado por el anión etilmercapturo tal y como se indica, recuperando la aromaticidad perdida, generándose **89**.

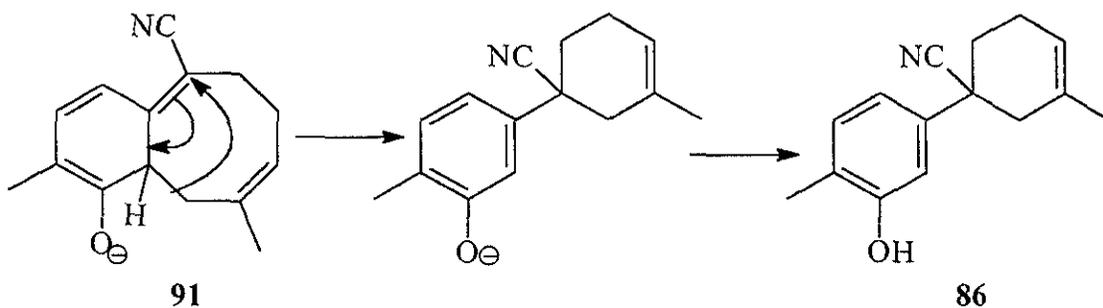
A través del mismo intermediario **91** también se puede explicar la formación de los compuestos identificados **85** y **86**. Así por ejemplo, el anillo de parvifolano presente en **85** resultaría de la protonación intra ó intermolecular del hidrógeno angular seguido de isomerización: Esquema LXII

Esquema LXII



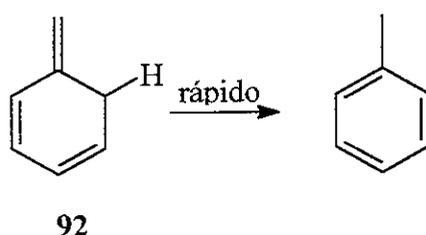
Mientras que **86** se obtendría por una migración [1,3] de alquilo tal y como se indica: Esquema LXIII

Esquema LXIII



Con respecto a este último hay que recordar que aunque las migraciones sigmatrópicas [1,3] térmicas suprafaciales no son permitidas por la simetría de los orbitales, quizás en este caso si pueda ocurrir por la fuerza motriz impulsora de la recuperación de la aromaticidad y/ó por algún otro mecanismo no concertado. Por ejemplo, es conocido que el trieno **92** se aromatiza rápidamente a tolueno a través de una migración [1,3] de hidrógeno prohibida³⁹, que se ha sugerido pueda ocurrir de una forma no concertada (por etapas) ó con estereoquímica antarafacial. Esquema LXIV

Esquema LXIV



En resumen, de los 4 compuestos identificados en la reacción bajo estudio, el primero fue el fenol correspondiente a la olefina tetrasustituida de partida que no reaccionó y los otros 3 son fenoles cuya formación la hemos podido racionalizar como proveniente del intermediario inicial de una transposición de ciclobuta Cope aromática de la olefina disustituida **63**.

Finalmente, por lo que se refiere a la síntesis del esqueleto del parvifolano aquí descrito es importante señalar que si bien resultó correcta nuestra hipótesis de que el sistema benzocicloocténico se podía construir mediante mediante una transposición ciclobuta Cope aromática, también es cierto que en su estado actual la ruta es poco eficiente desde el punto de vista preparativo.

Se señaló anteriormente que no fue posible separar la segunda fracción de la reacción de transposición ciclobuta Cope, donde se encuentra el producto con el esqueleto del parvifolano y realizar así un estudio espectroscópico completo para confirmar su estructura. Para lograr esto, nos dimos a la nueva tarea de realizar una síntesis inequívoca del esqueleto del parvifolano.

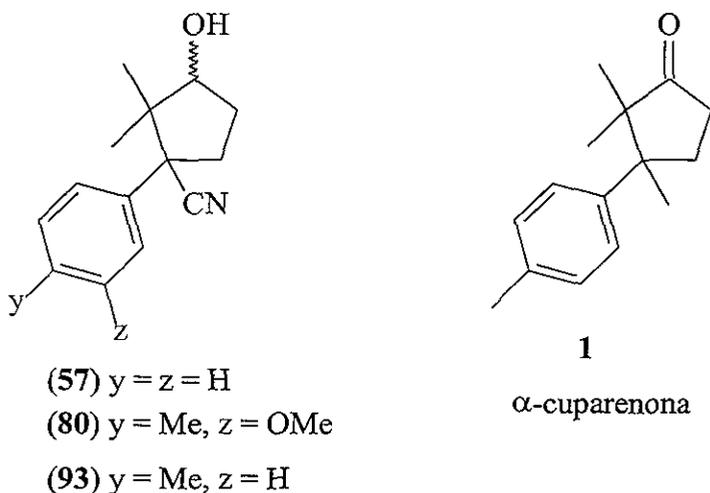
La ruta sintética y el análisis espectroscópico se encuentran en el anexo II.

SEGUNDA PARTE.

SÍNTESIS TOTALES DE LA α -CUPARENONA Y DEL EPILAURENO (FORMAL).

OBJETIVO.

Como se mencionó en la primera parte de esta tesis, la síntesis de los compuestos ciclobutánicos que se prepararon por el método Stork-Cohen²⁰ se vieron acompañados siempre por cantidades apreciables de sus regioisómeros ciclopentánicos. Una explicación probable de por qué fue así en nuestros ejemplos ya se presentó en la página 49. Cuando se compara la estructura general de estas estructuras (57, 80 y 93) con la de la α -cuparenona **1** resulta evidente la estrecha relación estructural que guardan entre ellos:



Por lo tanto, resultó lógico pensar que si el método de anillación ciclopentánica explorado en esta tesis había permitido preparar los compuestos **57** y **80**, igualmente se podría usar para preparar el ciclopentanol **93**, y de éste, la α -cuparenona (**1**).

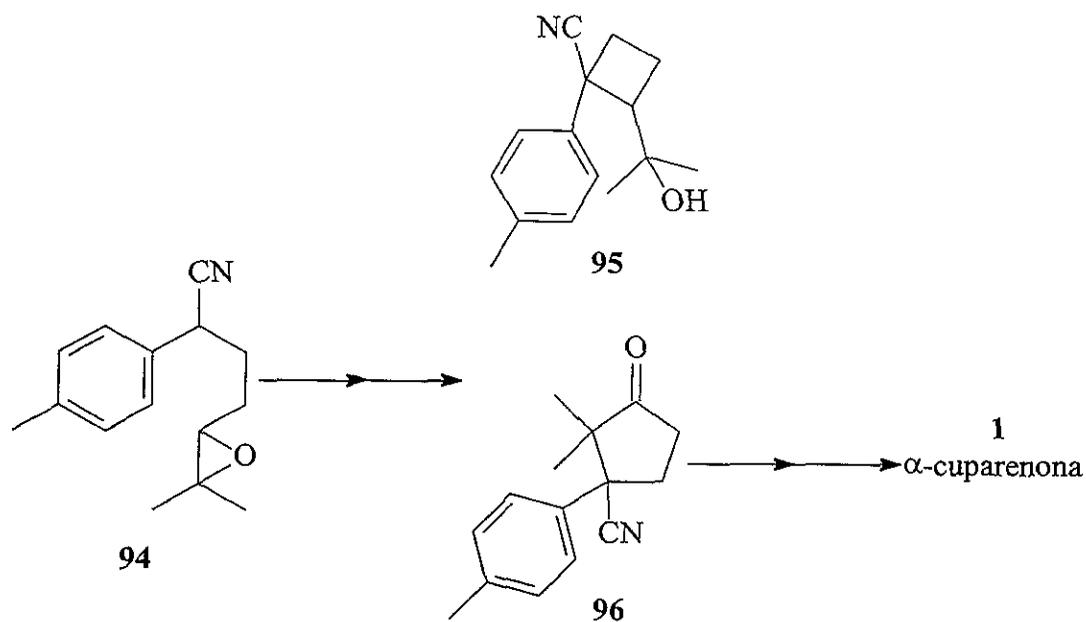
El objetivo de esta parte de la presente tesis consistió entonces: 1) en aprovechar la observación que se podían preparar ciclopentanoles por la ciclación de aniones de γ -cianoepóxidos, 2) que aquellos se podían separar adecuadamente de los ciclobutano alcoholes isoméricos por oxidación suave y 3) que las ciclopentanonas resultantes se podrían convertir a algunos productos naturales. La aplicación de esta metodología a una nueva síntesis total de la α -cuparenona (**1**) y a una síntesis formal del epilaureno (**2a**) se presentan a continuación.

DISCUSIÓN.

1. Síntesis total de la α -cuparenona.

El plan para sintetizar la α -cuparenona racémica **1** consistió en ciclar el cianoepóxido **94**, análogo a **49** y **67**; separar los alcoholes isoméricos ciclobutánico y ciclopentánico resultantes de la ciclación (el último como ciclopentanona **96**, pags. 42, 50) y convertir el grupo CN de **96** en CH_3 . Esquema LXV.

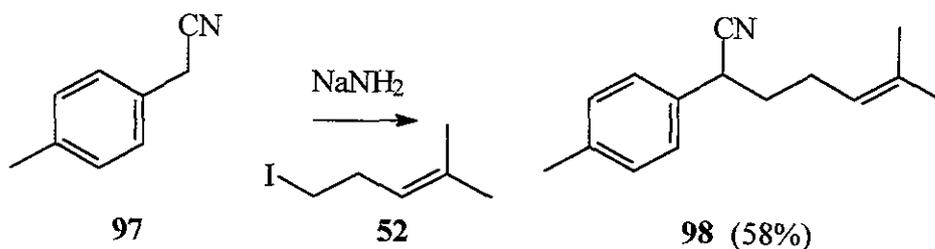
Esquema LXV



Para la síntesis del cianoepóxido **94** se usó la misma secuencia usada con anterioridad, pero usando el 4-metilfenilacetnitrilo **97** como materia prima. En este caso la mono alquilación⁴⁰ de **97** con el yoduro insaturado **52** se hizo usando NaNH_2 como base y THF anhidro, y purificando por cromatografía en columna para separarlo de una pequeña cantidad de materia prima. El compuesto monoalquilado **98**

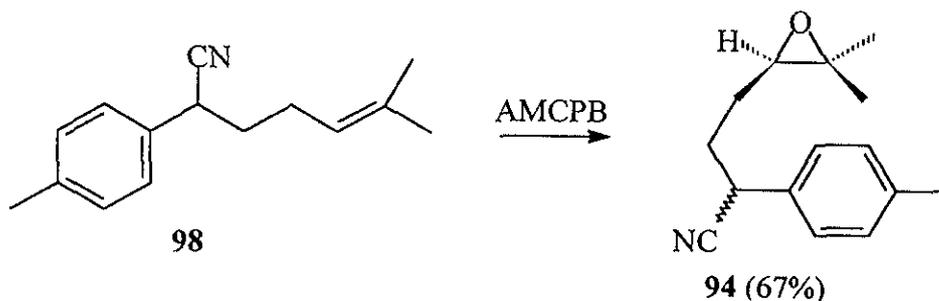
presenta en ir una banda en 2242 debida al nitrilo (CN) y en 1670 un banda del doble enlace carbono-carbono (C=C). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se observa una señal múltiple en 7.30 (4H) de los hidrógenos aromáticos, una señal múltiple en 5.06 (1H) del hidrógeno vinílico, un cuarteto en 3.7 (1H) correspondiente al hidrógeno bencílico α al nitrilo (CHCN), una señal múltiple en 1.9 (4H) de los dos metilenos ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y dos señales simples en 1.69 (3H) y 1.59 (3H) correspondientes a los dos metilos vinílicos. Esquema LXVI.

Esquema LXVI

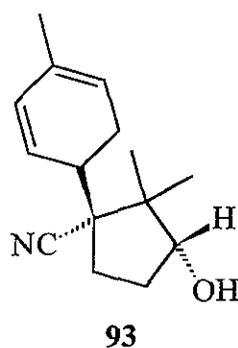


La oxidación del doble enlace 98 para formar el epóxido 94 se hizo con ácido *m*-cloroperoxibenzóico²⁶ en CH_2Cl_2 . Después de la purificación cromatográfica usual se obtuvo un líquido el cual presenta en ir una banda debida al nitrilo en 2240 y banda (C-O) de epóxido en 1250. La $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta un sistema AA'BB' en 7.2 ($J=8.46$ Hz, 4H) del anillo aromático, una señal múltiple en 3.87 (1H) del hidrógeno bencílico α al nitrilo, una señal múltiple en 1.8 (4H) de los metilenos ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y finalmente tres señales simples en 1.3, 1.27 y 1.22 en una relación 2:1:1 de los metilos que son indicativos de que se trata de una mezcla de los 2 posibles diastereoisómeros. Esquema LXVII

Esquema LXVII

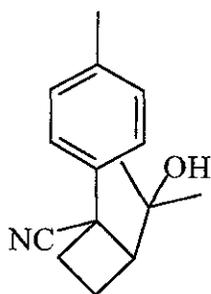


La reacción de ciclación del γ -cianoepóxido **94** se hizo con LDA durante 8 horas a 0°C y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna, separando algo de materia prima de una fracción más polar. En su muestra se observa una banda ancha en 3446 debida al alcohol OH y en 2231 una banda de nitrilo (CN). Al igual que en los casos antes estudiados, también ahora se obtuvo una mezcla de alcoholes ciclopentánicos y ciclobutánicos, identificados por sus señales características en el espectro de nmn^{-1}H . Así la señal triple en 4.34 ($J=20$, 1H) del hidrógeno β del alcohol y las dos señales simples en 1.16 (3H) y 0.56 (3H) del *gem*-dimetilo corresponden a **93**, ya que estas señales son muy parecidas a las mismas de la molécula modelo.



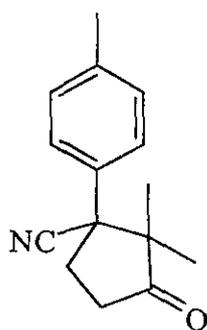
Por otro lado, también se observa una señal compuesta como un doble de doble en 3.07 ($J=9.2$ y 10.4, 1H) atribuido al hidrógeno β del grupo 2-hidroxi-2-propilo y dos singuletes en 1.10 y 0.91 asignados a los metilos geminales de ese mismo grupo. Comparando estos datos con los de la molécula modelo **48** deben corresponder al cianuro de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metilfenil)ciclobutilo (**95**).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



95

Como era previsible, la separación de la mezcla se facilitó oxidando primero con PCC³¹ y después purificando por cromatografía en columna. De esta forma se obtuvo la ciclopentanona **96** menos polar que presenta en ir bandas en 2232 del nitrilo y en 1747 debida al carbonilo (CO). En rnm^{-1}H se presenta un conjunto de señales en 7.27(4H) de un sistema AA'BB' del anillo aromático *para*-disustituido, una señal múltiple en 2.65 (4H) de los metilenos (-CH₂-CH₂-), una señal simple en 2.35 (3H) del metilo aromático y a campo más bajo aparecen dos señales simples en 1.32 (3H) y 0.626 (3H) correspondientes a los metilos geminales.



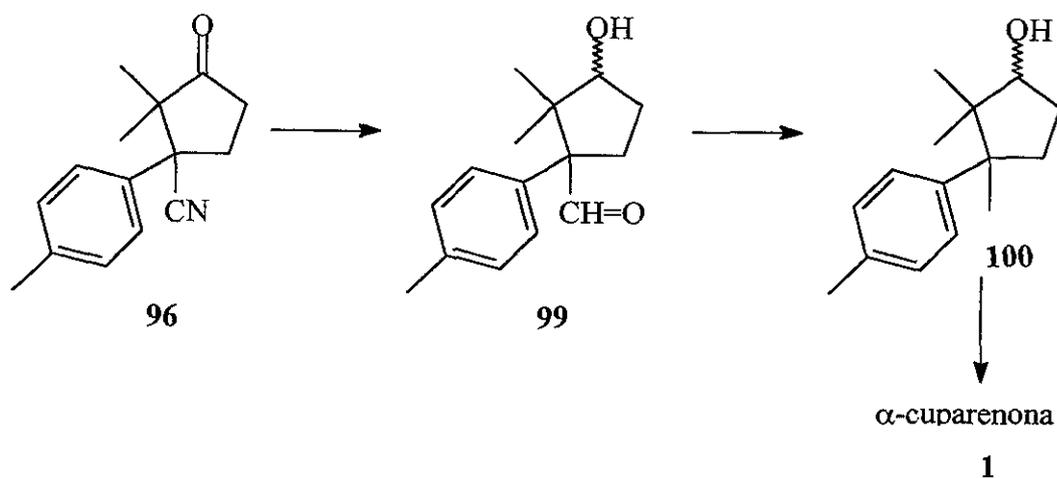
96

El alcohol ciclobutánico **95** más polar muestra en ir una banda ancha en 3449 del alcohol OH y una fina en 2231 debida al nitrilo (CN). En rnm^{-1}H aparecen señales múltiples en 7.53 (2H), en 7.21 (2H)

que corresponden a los hidrógenos aromáticos; una señal como doble de doble en 3.06 (J=10.4 y 9.2 ,1H) del hidrógeno base del grupo 2-hidroxi-2-isopropilo, dos señales múltiples en 2.57 (3H) y 2.14 (1H) que corresponden a los metilenos (-CH₂-CH₂-), una señal ancha en 1.7 (1H) que se intercambia con D₂O del alcohol y dos señales simples en 1.08 (3H) y 0.9 (3H) de los metilos geminales.

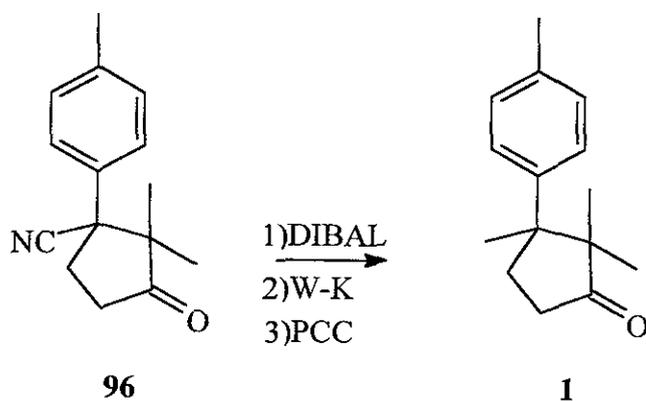
La etapa final de la síntesis consistió en convertir el grupo CN de la ciclopentanona **96** en CH₃, lo cual se hizo sin caracterizar completamente los intermediarios por la secuencia: 1) reducción con exceso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL)^{21a, b} e hidrólisis al hidroxialdehído **99**, 2) reducción del aldehído a metilo para dar **100** por el método modificado de Wolff-Kishner^{21c, d} y 3) reoxidación del alcohol secundario **100** a la α -cuparenona con PCC. Esquema LXVIII.

Esquema LXVIII



El producto crudo de esta reacción se purificó por cromatografía obteniendo así un aceite el cual mostró en espectroscopia de ir y $\text{rnmn-}^1\text{H}$ datos idénticos a los descritos para la α -Cuparenona² (ver tabla 2) Esquema LXIX.

Esquema LXIX



DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LA α -CUPARENONA.

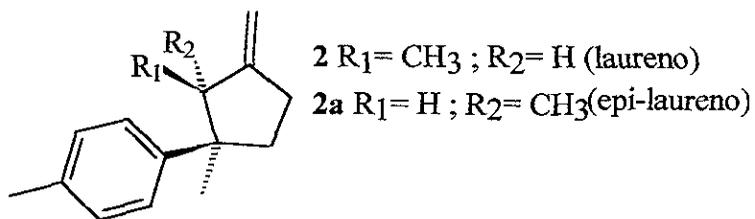
Tabla 2

literatura.	síntesis (1)	literatura	síntesis (1).
	ir		rmn- ¹ H
1738	1739	7.3-6.95 (m, 4H)	7.2 (AA'BB', 4H)
1513	1514	2.32 (s, 3H)	2.32 (s, 3H)
1460	1460	1.23 (s, 3H)	1.23 (s, 3H)
1417	1412	1.12 (s, 3H)	1.15 (s, 3H)
1374	1375	0.57 (s, 3H)	0.59 (s, 3H)
1098	1095		
1058	1056		
1020	1020		
820	817		

2. Síntesis total formal del epilaureno

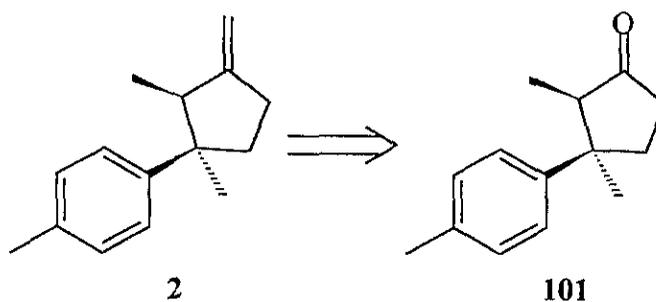
El laureno³ **2** es un sesquiterpeno ciclopentánico cuyo esqueleto no sigue la regla del isopreno y que se ha aislado de algas marinas provenientes de diferentes especies de Laurencias. Figura 5

Figura 5



Desde el punto de vista sintético, la estructura del laureno **2** resulta mas complicada que la de la α -cuparenona debido a la presencia de dos centros asimétricos vecinales (uno de ellos cuaternario) que dan lugar a la posibilidad de diastereoisómeros. Sin embargo, la presencia del metileno exocíclico sugiere fuertemente que su precursor sintético inmediato sea la ciclopentanona **101**, la cual por alguna reacción tipo Wittig podría convertirse en el laureno. Esquema LXX.

Esquema LXX

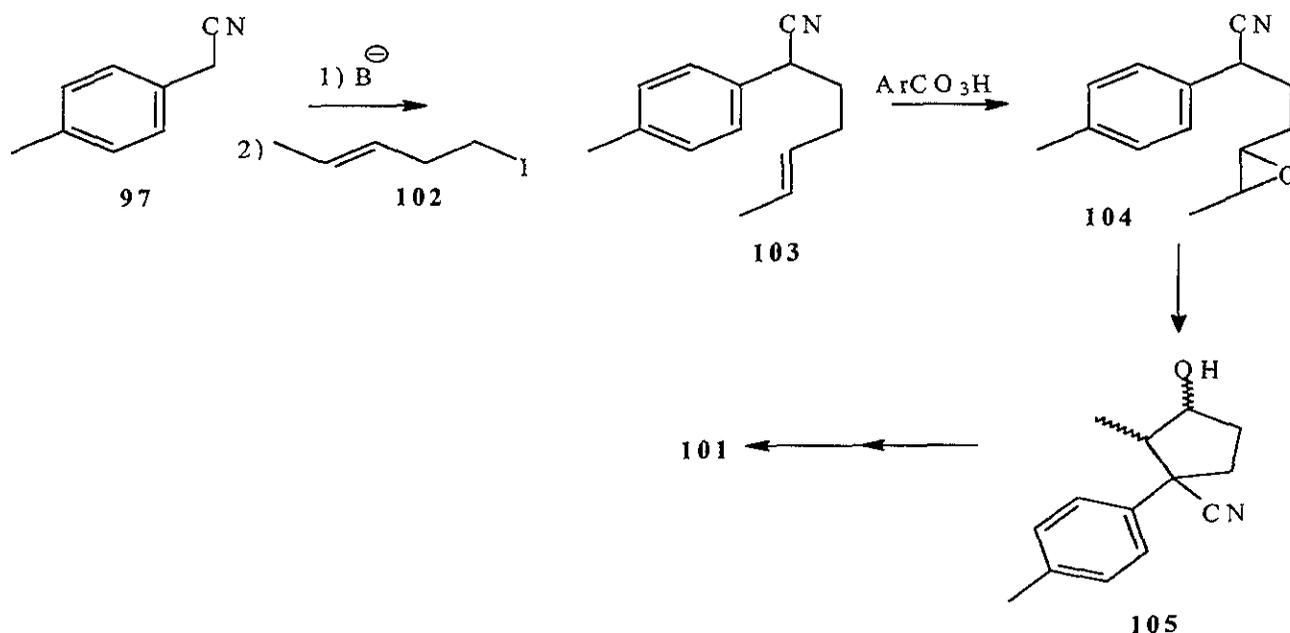


Como la mayoría de los intentos de síntesis del laureno han usado la estrategia anterior que pasa por la ciclopentanona **101**, también para nosotros este compuesto representó otra oportunidad de probar el método de anillación ciclopentánica descrito en esta tesis. Por lo tanto, la síntesis de **101** (que es un norderivado de **96**) fue establecida como una meta.

Antes de iniciar la descripción del intento de síntesis de **101**, es importante señalar que el mayor problema a que se han enfrentado quienes han utilizado esta aproximación,^{5g, h} es la inestabilidad termodinámica de la ciclopentanona **101** que se epimeriza con facilidad ya sea durante su preparación o bien durante la reacción de olefinación de tipo Wittig. Esto ha hecho que muchas rutas que originalmente llevaban la intención de sintetizar el laureno hayan culminado en una síntesis del epilaureno.

De acuerdo con el esquema general de síntesis de ciclopentanos que se ha descrito en diferentes partes de esta tesis y tomando en cuenta que la ciclopentanona deseada **101** es un norderivado de **96**, resultó fácil deducir la siguiente ruta sintética para su preparación. Esquema LXXI.

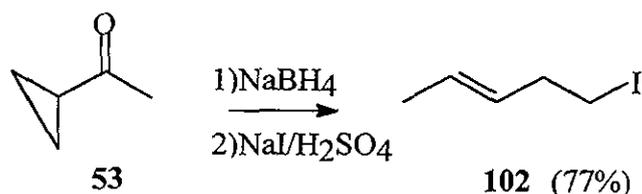
Esquema LXXI



Donde la yodo olefina disustituida **102** necesaria como agente alquilante, se eligió *trans* siguiendo las indicaciones de Lallemand y Onaga⁴¹ de que la ciclación intramolecular de cianoepóxidos derivados de olefinas *trans* dan preferentemente ciclopentanos en lugar de ciclobutanos. Por otro lado, la esteoquímica relativa de los grupos OH y CH₃ en el intermediario **105** que son de crucial importancia para una síntesis estereoselectiva del laureno no se conoce *a priori* y debe ser determinada.

La yodo olefina *trans* **102** se preparó por métodos convencionales utilizando como materia prima la ciclopropil metilcetona **53** la cual se reduce⁴² con NaBH₄ y el alcohol resultante se trata con una solución acuosa de NaI y H₂SO₄. El líquido obtenido presenta en ir una banda en 1668 debida al doble enlace carbono-carbono (C=C) y en ¹H presenta una señal múltiple en 5.47 (2H) de los hidrógenos vinílicos (-CH=CH-), una señal triple en 3.14 (J=6.26, 2H) del yodometileno (-CH₂I), un cuarteto en 2.55 (J=7.72 Hz, 2H) del metileno vinílico, una señal doble en 1.66 (J=2.48, 3H) para el CH₃ vinílico. (Esquema LXXII). Es bien conocido que este método produce estereoespecíficamente la olefina *trans*.

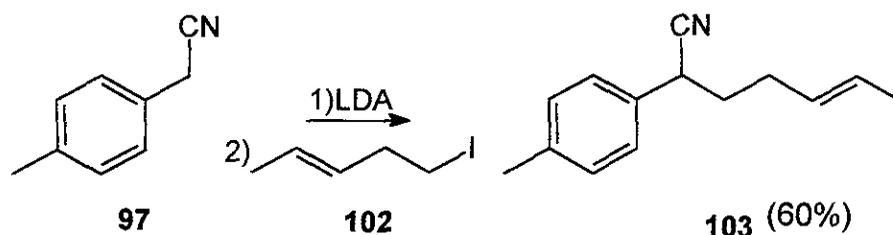
Esquema LXXII



La alquilación del cianuro de 4-metilbencilo **97**, con LDA como base en THF y el *trans* 5-yodo-3-penteno **102** como agente alquilante procedió normalmente para dar el producto monoalquilado **103**. En ir muestra bandas en 2240 debida al nitrilo (CN) y en 1686 debida al doble enlace carbono-carbono (-C=C-). En ¹H presenta una señal múltiple en 7.20 (4H) del anillo aromático, una señal múltiple en 5.47 (2H) de los hidrógenos vinílicos (-CH=CH-), un doble de doble en 3.76 (J=6.56 y 8.38 , 1H), del hidrógeno

bencílico α al nitrilo (-CHCN), una señal simple en 2.36 (3H) del metilo aromático (CH₃Ar), un cuarteto en 2.17 (J=6, 2H) del metileno alílico (-CH₂-CH=CH-), una señal múltiple en 1.95 (2H) del metileno β al nitrilo (-CH₂CHCN), y una señal doble en 1.68 (J=7.3, 3H) del metilo vinílico (CH₃-CH=CH-). Esquema LXXIII.

Esquema LXXIII



La reacción de oxidación del doble enlace 103 se llevó a cabo con ácido *m*-cloroperoxibenzóico²⁶ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 2.5 horas. Después de purificar se obtuvo un aceite que muestra las siguientes características espectroscópicas: en ir bandas en 1254 y 860 debidas al epóxido y en 2240 del nitrilo (CN). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta una señal múltiple en 7.20 (4H) del anillo aromático, una señal triple (J=6, 1H) del hidrógeno bencílico α al nitrilo (-CHCN), dos señales múltiples en 2.76 (1H) y 2.66 (1H) de los hidrógenos del epóxido, una señal simple en 2.34 (3H) del metilo aromático, una señal múltiple en 2.1-1.9 (4H), de los metilenos (-CH₂CH₂-), finalmente una señal doble 1.28 (J=5.2, 3H) del metilo α al epóxido. Esquema LXXIV.

Esquema LXXIV



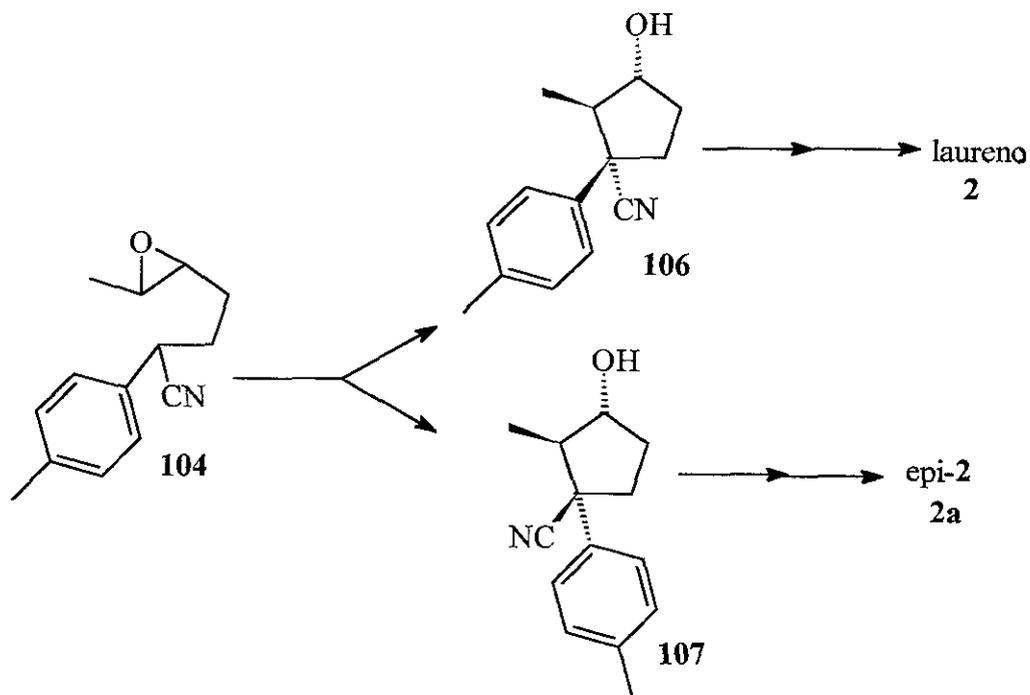
Aunque la regioquímica de la ciclación de aniones de γ -cianoepóxidos fue descrita primero por Stork y Cohen²⁰ y complementada después por Lallemand y Onaga,⁴¹ estudios similares acerca de la estereoquímica de esta ciclación no parecen haberse hecho sino hasta la presente tesis. Aparentemente esto se debe a la dificultad para asignar de una forma inequívoca la configuración relativa de los diferentes centros asimétricos formados durante la ciclación.

En la página 35 se mencionó el control estereoquímico que opera durante la formación de los regioisómeros ciclobutánicos en la ciclación de aniones de γ -cianoepóxidos trisustituidos, y ahora deseamos comentar acerca de nuestras observaciones sobre la estereoquímica de los regioisómeros ciclopentánicos cuando estos provienen de γ -cianoepóxidos *trans* disustituidos.

Es bien conocido el enorme efecto protector o desprotector que un grupo aromático puede manifestar sobre un átomo de hidrógeno, cuando éste se encuentra situado dentro de aquellas zonas en las que se sabe que aquel puede ejercer alguno de estos efectos. Así por ejemplo en las páginas 40-43 se mencionó que en sistemas ciclopentánicos como **57**, aquel grupo CH₃ que se encuentra *syn* al grupo aromático aparece en una región de campo magnético anormalmente alta en el espectro de $\text{rnm-}^1\text{H}$ (aprox. 0.6), mientras que el otro grupo CH₃ (*anti* al anillo aromático) se encuentra en su posición habitual (1.15).

En el caso que nos ocupa, la ciclación del γ -cianoepóxido **104** en teoría solo puede dar los dos siguientes diastereoisómeros, uno de los cuales **106** sería útil para sintetizar el laureno, mientras que el otro **107** se podría usar para la síntesis del epilaureno: Esquema LXXV.

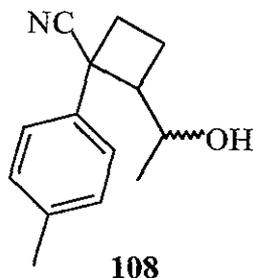
Esquema LXXV



De los dos posibles productos de ciclación, **106** tiene a los grupos aromático y CH_3 en relación *syn*, mientras que en **107** esta relación es *anti*. Por lo tanto del examen del espectro de $\text{rmn-}^1\text{H}$ del producto ciclopentánico que se obtuviera, se podría determinar cual de los dos diastereoisómeros se obtuvo (en el caso de obtener un solo producto) e incluso establecer si la reacción de ciclación fue ó no estereoselectiva (en el caso de obtener los 2 posibles diastereoisómeros).

La reacción de ciclación con el γ -cianoepóxido disustituido **104** se hizo usando como base LDA en THF como disolvente y después del trabajo usual y la purificación cromatográfica del crudo de reacción se separaron 2 fracciones y una pequeña cantidad de materia prima recuperada.

La fracción menos abundante de mayor polaridad, presenta en ir una banda ancha en 3422 de alcohol (OH) y una fina en 2235 de nitrilo (CN). En la $\text{rmn-}^1\text{H}$ la presencia de un cuarteto en 3.96 ($J= 7$, 1H) que se ha asignado al hidrógeno base del alcohol y una señal doble en 0.73 ($J= 7$, 3H) del metilo del grupo hidroxietilo ($\text{CH}_3\text{-CH-OH}$) nos permitieron identificar al regioisómero ciclobutánico **108**:

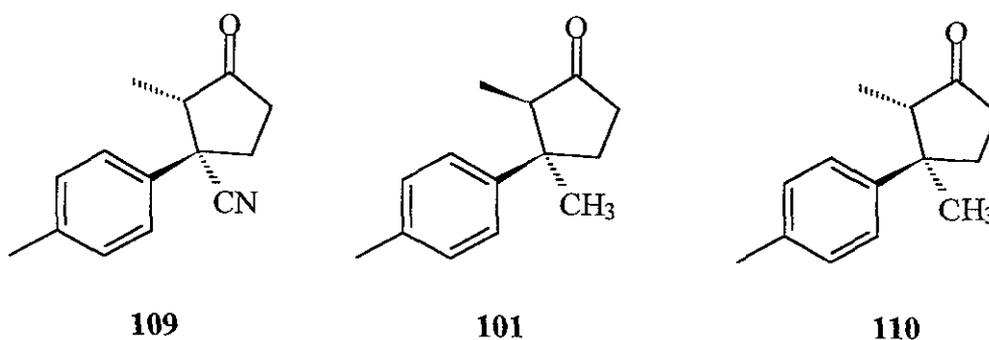


La estereoquímica indicada se asignó en base al desplazamiento químico para el CH_3 secundario (0.73) que se encuentra a campo muy alto con respecto al valor normal esperado (aprox. 1.2) y por lo tanto debe estar *syn* al anillo aromático.

El producto principal es el menos polar y presenta las siguientes características espectroscópicas. En ir también presenta las bandas de alcohol (3435 ancha) y de nitrilo (2235 fina). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ presenta un sistema AA'BB' en 7.25 (4H) para los hidrógenos aromáticos, una señal múltiple en 4.135 (1H) para el CH base del alcohol (CH-OH), una señal simple en 2.3 (3H) del metilo aromático, una señal múltiple en 2.06 (5H) del metileno y metino, una señal ancha en 1.65 que desaparece con D_2O para el alcohol (OH) y una señal doble en 1.12 ($J= 6$, 3H) para un metilo secundario.

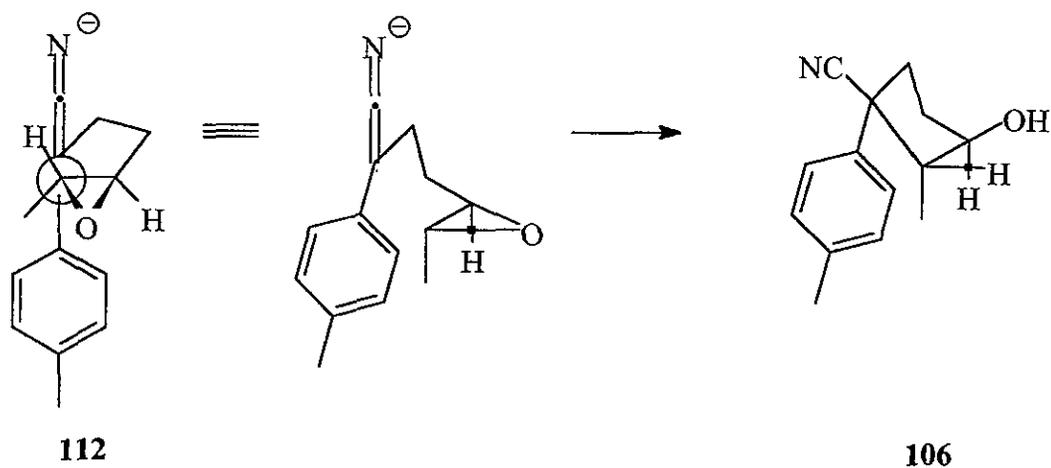
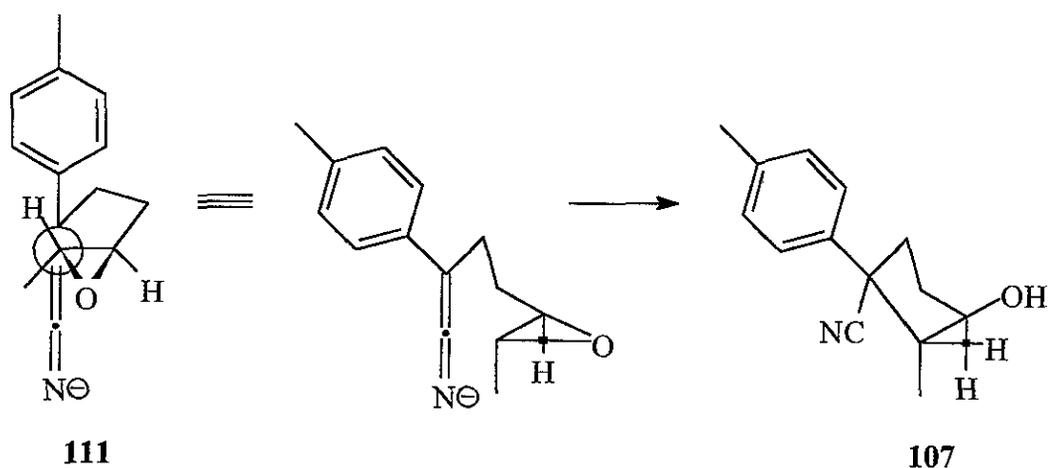
Esta última señal es precisamente la importante para establecer la estereoquímica de este producto y puesto que se encuentra en un valor de desplazamiento químico normal eso quiere decir que está fuera de la influencia del anillo aromático (no está *syn* a él). Con todos los datos anteriores y además por el hecho de que su oxidación con reactivo de Jones produjo una ciclopentanona (banda de C=O en ir: 1747) nos permitieron asignar la estructura **107** a este compuesto.

Como una evidencia adicional de que la asignación anterior es correcta, la ciclopentanona **109** muestra en su espectro de $\text{rnm-}^1\text{H}$ la señal doble del metilo secundario con prácticamente el mismo desplazamiento químico que el ciclopentanol **107** (1.20 y 1.12). Esta observación sugiere que ambos compuestos tienen la misma configuración relativa en el metilo CH_3 secundario, que la ciclopentanona **109** es configuracionalmente estable^{5h} y como en ciclopentanonas epiméricas como **101** y **110** se sabe que la última es la termodinámicamente estable, estos hechos concatenados nos llevan a la asignación original.



El que se haya obtenido **107** en la ciclación del γ -cianoepóxido **104** probablemente se debe a que de los 2 posibles estados de transición (**111** y **112**), el más favorable debe ser el que evite el eclipsamiento de los 2 grupos mas voluminosos que son el metilo y el arilo (Esquema LXXVI). Esta situación se da para el estado de transición **111** pero no para **112**.

Esquema LXXVI

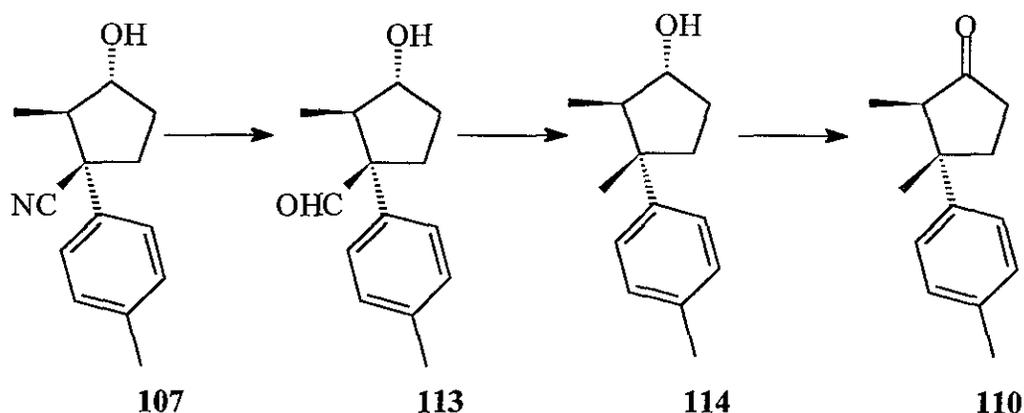


Puesto que el isómero obtenido **107** no posee la estereoquímica requerida para sintetizar el producto natural el laureno **2**, la ruta de transformaciones se completó hacia una síntesis formal del epilaureno **110**. Para ello, siguiendo la secuencia sintética ya probada en la síntesis de la α -cuparenona, la reducción de **107**

con exceso de DIBAL en tolueno anhidro a temperatura ambiente por 16 h dio el hidroxialdehído **113** (ir del producto crudo: 3404 y 1716). La reducción de Wolf-Kishner del crudo de reacción, calentando primero con hidrato de hidrazina en etilenglicol toda la noche y después con KOH acuoso por 4 h dio el ciclopentanol intermediario **114** que se oxidó a la ciclopentanona conocida **110** con el reactivo de Jones.

Esquema LXXVII

Esquema LXXVII



En ir se observa una banda en 1741 debida al carbonilo en anillo de cinco miembros. En $\text{rnm-}^1\text{H}$ presenta las señales de un sistema AA'BB' en 7.22 (4H) del anillo aromático *para*-disustituido, un cuarteto en 2.60 ($J=8$, 1H) del metino α al carbonilo, una señal simple en 2.33 (3H) para el metilo aromático, una señal múltiple en 2.25 (4H) para los 2 metilenos, una señal simple en 1.18 (3H), para el CH_3 del carbono cuaternario y una señal doble en 0.95 (3H) para el CH_3 del carbono terciario. Estos datos están de acuerdo con los reportados por McMurry para el mismo compuesto.

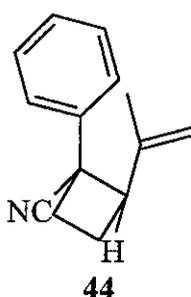
La conversión de esta ciclopentanona **110** en el epilaureno mediante una reacción de Wittig, también fue descrita por McMurry,^{5h} y por lo tanto el haber llegado a **110** nos permitió sintetizar formalmente el epilaureno.

ANEXO I

ESTUDIO TEÓRICO.

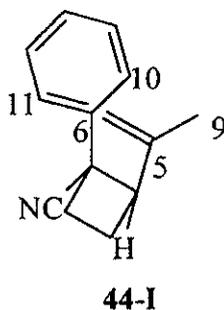
Se consideró importante estudiar las diferentes posibilidades en la reacción de transposición [3.3], tanto del compuesto modelo **44** como del intermediario clave **63**, ya que estos presentan diferentes conformaciones entre el isopropenilo y el fenilo. Este estudio se efectuó con mecánica molecular (MM2), y con cálculos mecano-cuánticos utilizando métodos semi-empíricos (AM1),⁴³ donde se obtuvieron los siguientes resultados .

Análisis conformacional y estructura electrónica del modelo (44).

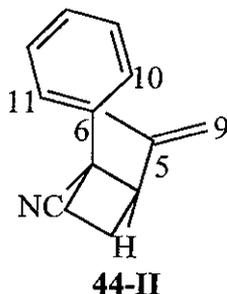


Análisis Conformacional.

En el análisis conformacional de la estructura modelo **44** se consideraron dos conformaciones extremas (**44-I** y **44-II**). En el conformero **44-I** los grupos fenilo e isopropenilo se encuentran en una disposición tal que las distancias entre los carbonos C₉ y C₁₀ es mínima, además que el metilo del isopropenilo queda dispuesto exo al anillo de cuatro miembros. Esta conformación presenta un calor de formación de 79.285 k cal/mol.



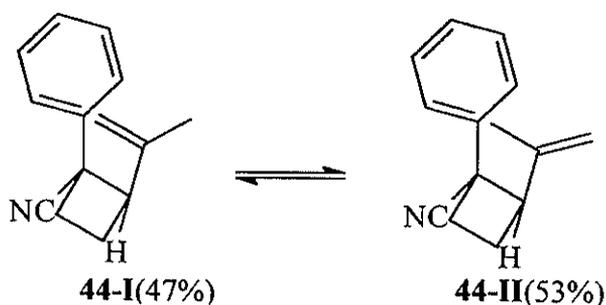
En el conformero **44-II** junto con el acercamiento entre C₉ y C₁₀, se tiene además un segundo acercamiento entre C₆ y C₅, lo que origina que el grupo metilo esté endo al anillo de ciclobutano. El calor de formación para este conformero es de 78.76 kcal/mol.



Si consideramos que ambas conformaciones deben estar presentes antes de la transposición es necesario conocer la proporción de cada una de ellas en el equilibrio. Para ello hacemos uso de la distribución de Boltzmann.¹⁵

$N_1/N_2 = e^{-(\Delta E/RT)}$. Puesto que conocemos el ΔH de formación de cada una de las estructuras conformacionales, entonces realizando los cálculos correspondientes se encontró que el conformero **44-II** es ligeramente más estable que **44-I** y además que la proporción en el equilibrio es de 53% y 47% respectivamente. Esquema LXXVIII.

Esquema LXXVIII



Estructura Electrónica.

El análisis de la estructura electrónica se realizó sobre los orbitales moleculares doblemente ocupados, se propone que cada a_i^2 es la probabilidad de encontrar dos electrones en el orbital atómico i -ésimo en su orbital molecular. En el caso de una molécula en su estado basal, el HOMO debería de ser el orbital molecular con mayor información nucleofílica del sistema (teoría de las FMO), por lo que cada a_i^2 representa el porcentaje de carácter nucleofílico o de mayor densidad electrónica para el orbital atómico i -ésimo.

n

$$\sum_{i=1}^n a_i^2 = 1$$

Cuando se calcula la contribución al HOMO de los átomos involucrados en la transposición (C_9 , C_{10} y C_{11}) para cada una de las conformaciones **44-I** y **44-II**, se encuentran los siguientes valores: C_9 -I=4.88% y C_9 -II=9.87%, en C_{10} -I=8.4% y C_{10} -II=11.93 %, y C_{11} -I=7.73% y C_{11} -II=3.45. Por lo tanto la mayor contribución al HOMO, se encuentra en C_9 -II y C_{10} -II, pero no así en C_{11} -II, ya que ésta es menor que en C_{11} -I. Sin embargo, los átomos donde se espera que se efectúe la reacción son C_9 -II y C_{10} -II.

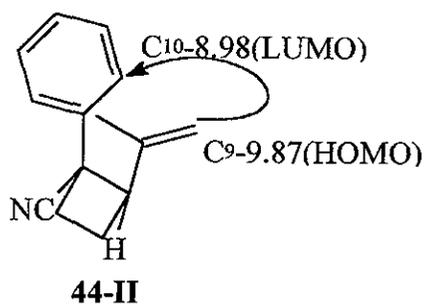
Por otro lado la contribución al LUMO de los átomos C_9 , C_{10} y C_{11} en las conformaciones **44-I** y **44-II** muestran que la participación al LUMO de C_9 -I=0.86% es mayor que C_9 -II=0.652% mientras que la de C_{10} -II=8.98% es mayor que la de C_{10} -I=8.19%; finalmente observamos que C_{11} -I=11.08% es mayor que C_{11} -II=10.17%.

En resumen se puede concluir que:

- i) De las dos conformaciones de máximo acercamiento (**44-I** y **44-II**) en donde se favorece la aproximación de los átomos involucrados para que se efectúe la transposición, la estructura **44-II** se encuentra en una proporción ligeramente mayor que la estructura **44-I**.
- ii) La contribución de los orbitales atómicos al HOMO son mayores en C_9 y C_{10} a la conformación **44-II**.

iii) Las mayores contribuciones de los orbitales atómicos en el LUMO están dadas en C_{10} y C_{11} en la conformación **44-II**.

Por lo tanto el análisis conformacional y de estructura electrónica de la estructura modelo **44**, para la reacción de transposición [3.3] es favorecida con la estructura conformacional **44-II**. Por otra parte podemos predecir la dirección del ataque del HOMO-LUMO de la siguiente manera.



Análisis conformacional y estructura electrónica del

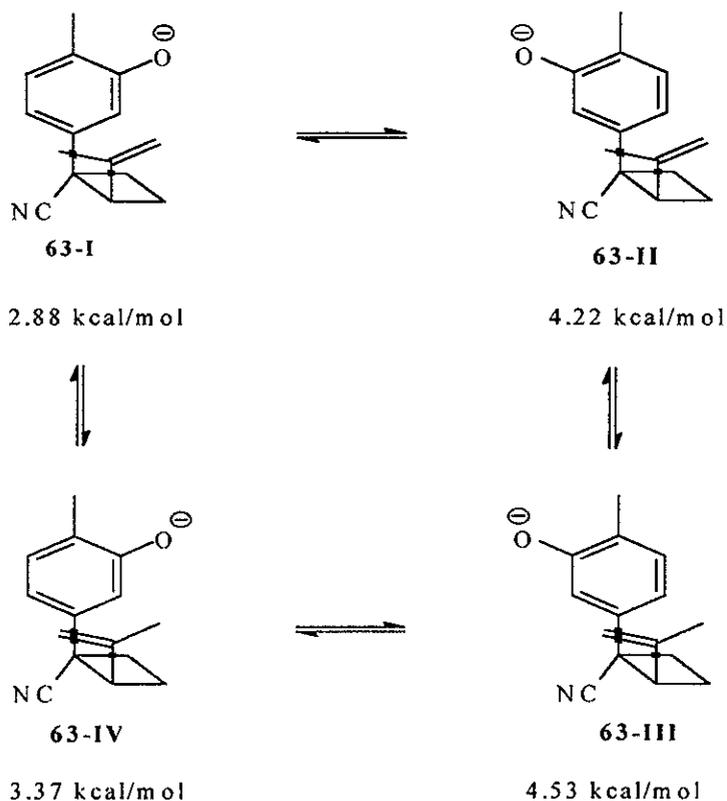
Precursor biogénico (63).

Análisis Conformacional .

Los dos aspectos que se consideraron en el análisis conformacional de **63** consistieron en evaluar las conformaciones extremas de mínima energía, en donde el doble enlace carbono-carbono del isopropenilo y el anillo aromático se encuentran estereoproximales, con un máximo acercamiento (minima distancia) de tal manera que sea posible una transposición¹³ tipo Cope [3.3], y por otro lado, en evaluar el camino y la energía para efectuar todos los posibles cambios conformacionales entre el isopropenilo y el anillo aromático.

Para ello primero se calcularon los calores de formación de cada uno de los conformeros participantes, los cuales son análogos a los del compuesto modelo **44**, con la salvedad que dada la sustitución del anillo aromático, ahora son posibles 4 estructuras (**63-I**, **63-II**, **63-III** y **63-IV**). Esquema LXXIX

Esquema LXXIX



De acuerdo a los calores de formación encontrados, la estabilidad de los conformeros en orden decreciente de estabilidad es: **63-I**, **63-IV**, **63-II**, **63-III**.

La proporción de cada uno de ellos en el equilibrio se hizo mediante la ecuación de la distribución de Boltzmann.

$$n_i/N = e^{-\beta\Delta E_i} / \sum e^{-\beta\Delta E_i}$$

obteniéndose los siguientes resultados

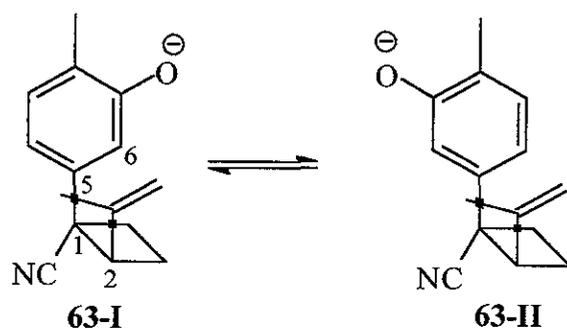
Conformero	%
63-I	62.41
63-II	6.51
63-III	3.85
63-IV	27.21

Esto es en el equilibrio se encuentra en mayor abundancia el conformero **63-I** del conformero **63-IV** que se encuentra también en una proporción importante, mientras que los conformeros **63-II** y **63-III** se encuentran en mucha menor proporción.

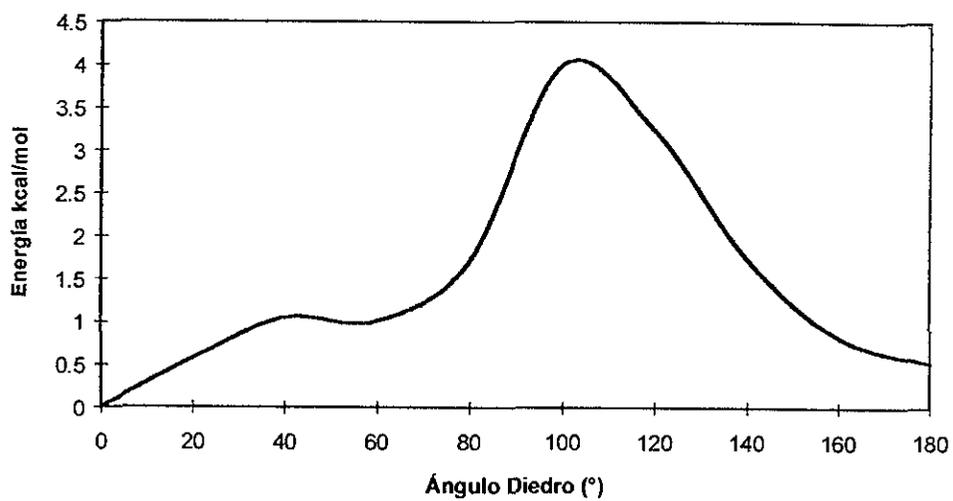
Para evaluar los caminos y gastos energéticos de los cambios conformacionales es necesario determinar la barrera rotacional. Esta barrera se realizó a partir de las estructuras de mínima energía (**63-I** al **IV**) variando el ángulo diedro C_6 , C_5 , C_1 y C_2 (para el caso del anillo aromático) y C_{12} , C_{11} , C_2 y C_1 (para el isopropenilo) de 0 °C a 180 °C (medio giro del enlace) sin optimizar las otras variables geométricas. De esta manera se obtienen los perfiles de energía correspondiente a la rotación del enlace C_5-C_1 ó $C_{11}-C_2$.

La primera barrera rotacional calculada entre los conformeros **63-I** y **63-II**, en las que el ángulo diedro es el formado por los carbonos C_6 y C_2 y la unión C_5-C_1 . Esquema LXXX

Esquema LXXX

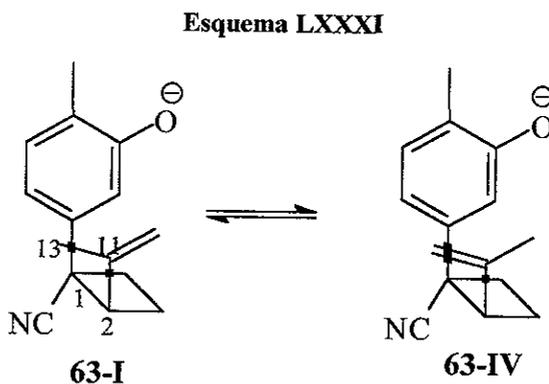


CONFORMACIÓN 63-I al 63-II

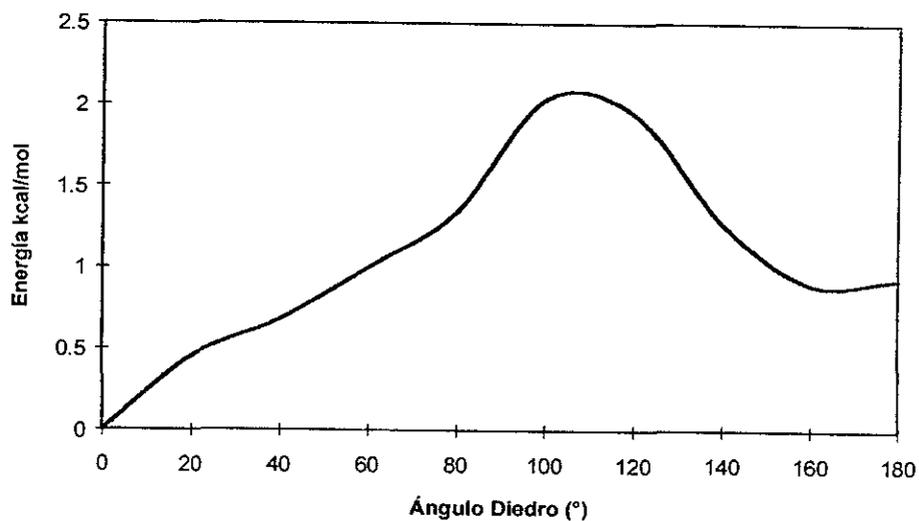


De acuerdo a la gráfica resultante se observa un incremento de energía moderado de 1 kcal/mol a un ángulo de 60° pero cuando este llega a 100° se alcanza un máximo de energía de 4 kcal/mol.

El siguiente cálculo de barrera rotacional se realizó con la pareja de conforméros **63-I** al **63-IV**, con el ángulo diedro formado por los carbonos C_{13} y C_1 y la unión $C_{11}-C_2$. Esquema LXXXI

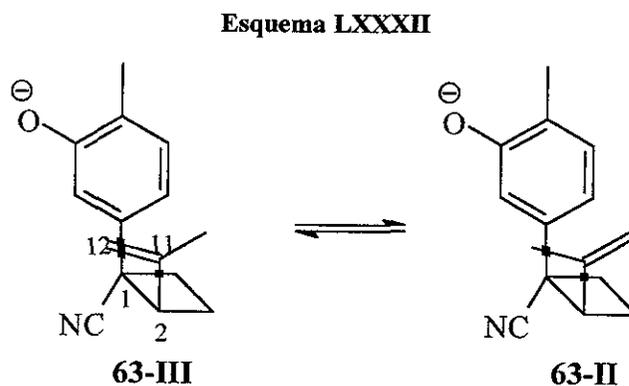


CONFORMACIÓN 63-I al 63-IV

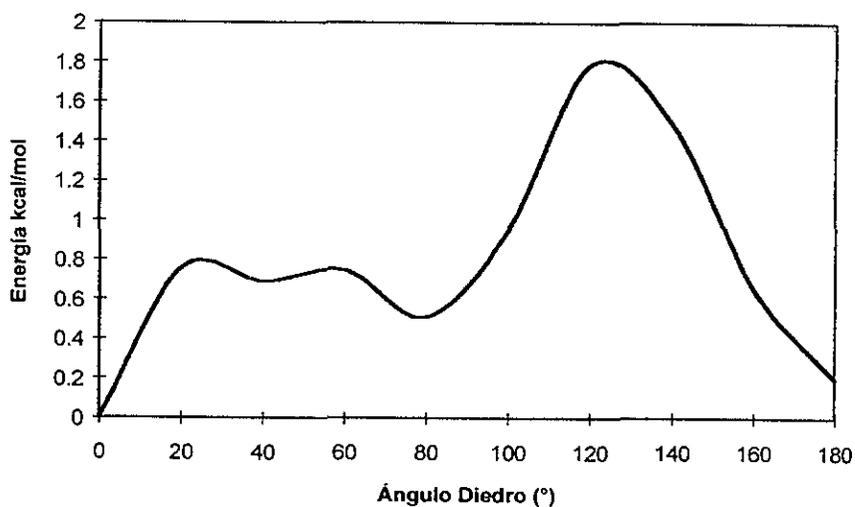


La gráfica muestra un incremento casi-lineal del ángulo diedro-energía, presentándose el máximo de energía en 2.03 kcal/mol a un ángulo de 100°.

Para la barrera rotacional de los conforméromos del **63-III** al **63-II**, se utilizó el ángulo diedro formado entre los carbonos C_{12} y C_1 y la unión $C_{11}-C_2$. Esquema LXXXII



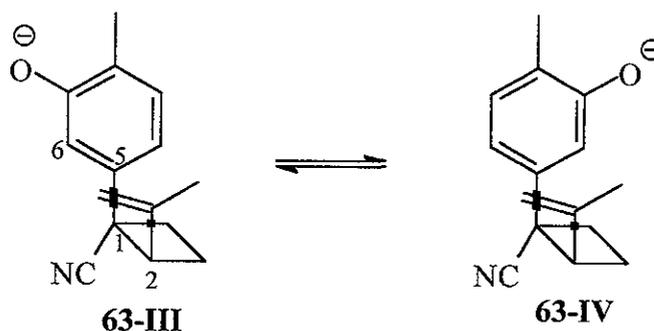
CONFORMACION 63-III al 63-II



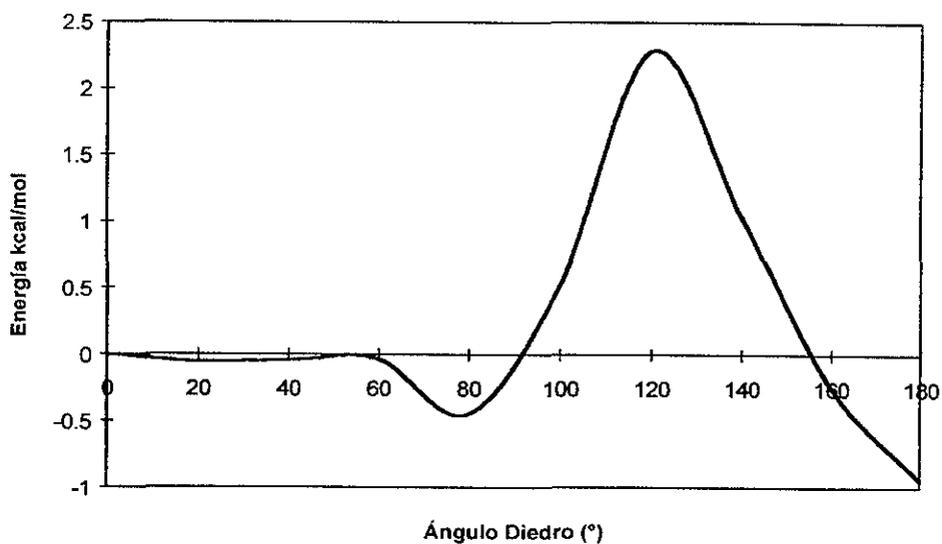
La gráfica muestra una oscilación de energía en el intervalo angular de 20° a 60° . Sin embargo, es notable el aumento de energía que resulta cuando se incrementa aun mas este ángulo, logrando un máximo en 120° que corresponde a 1.78 kcal/mol.

Finalmente la última barrera rotacional se calculó para los conformeros **63-III** al **63-IV**, tomando el ángulo diedro formado por los carbonos C₆ y C₂ y la unión C₅-C₁. Esquema LXXXIII

Esquema LXXXIII



CONFORMACIONES 63-III al 63-IV



El diagrama muestra que en los primeros 80° se presenta una disminución de energía, con respecto a la estructura inicial (ángulo diedro de 0°) alcanzándose un mínimo de energía de -0.448 kcal/mol a un ángulo de 80°. Posteriormente el incremento del ángulo hasta 120° lleva a un máximo de energía en 2.28 kcal/mol.

De éste estudio de barreras rotacionales entre las diferentes parejas de confórmeros extremos se concluye que para cualquier cambio conformacional se requieren energías que varían de 1.78 hasta 4 kcal/mol.

Estructura Electrónica.

En la siguiente tabla se presentan las contribuciones de los orbitales atómicos $\Sigma (a_i)^2 = 1$, a los orbitales moleculares HOMO y LUMO¹⁵.

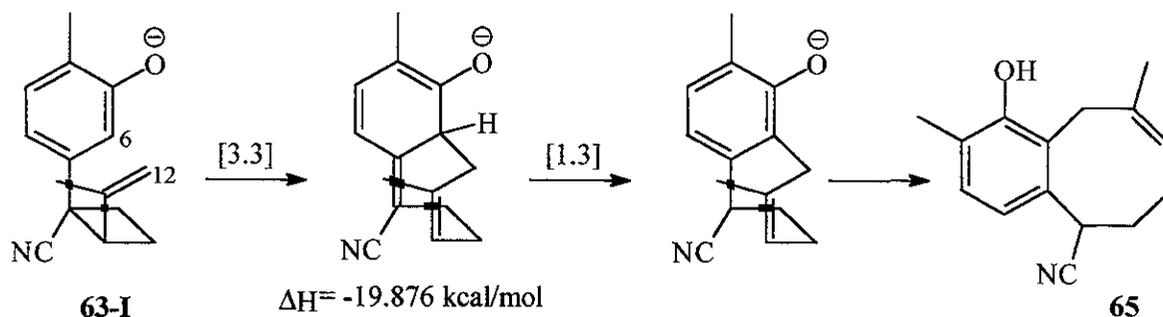
Confórmero	átomo	(%)	(%)
		HOMO	LUMO
71-I	C ₆	20.87	0.627
	C ₁₀	28.46	0.24
	C ₁₂	0.082	40.88
71-II	C ₆	20.72	0.523
	C ₁₀	28.43	0.2126
	C ₁₂	0.057	44.01
71-III	C ₆	21.08	0.289
	C ₁₀	28.35	0.11
	C ₁₂	3.52x10 ⁻³	42.76
71-IV	C ₆	20.84	0.30
	C ₁₀	28.142	0.11
	C ₁₂	0.052	43.12

Los datos de la tabla muestran que existe una contribución muy importante al HOMO por parte de los carbonos C₆ y C₁₀ del anillo aromático, ya que la contribución de ellos al HOMO, tiene un promedio de 49.148 %, donde la mayor contribución corresponde a C₁₀.

Por otro lado, la mayor contribución al LUMO la presenta el metileno del isopropenilo que corresponde al C₁₂. Esta contribución es muy importante ya que en todos los confórmeros es superior al 40 % y en promedio llega hasta 42.44%.

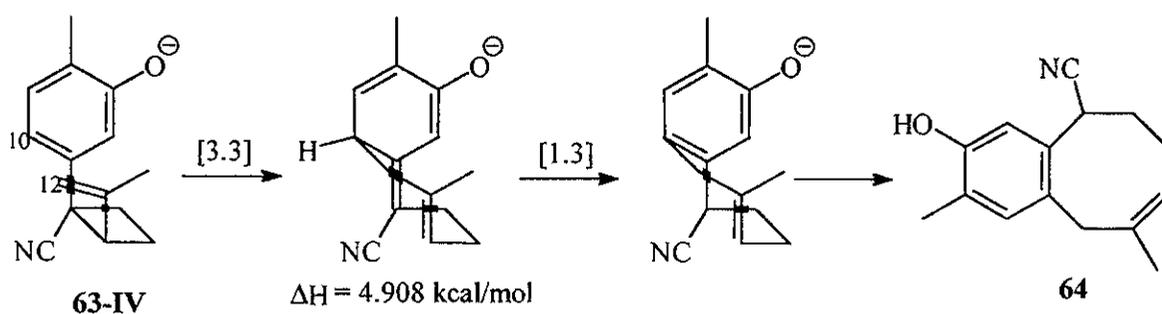
Los conforméros que poseen la esteoquímica y características electrónicas para poder efectuar la transposición de Cope [3.3] son por lo tanto . Esquema LXXXIV

Esquema LXXXIV



a) La conformación **63-I** que es la más estable y la de mayor proporción en el equilibrio, da lugar a las interacciones orbitales entre C₆ (HOMO) y C₁₂ (LUMO), que sería la condición inicial para efectuarse la transposición. Posteriormente ocurrirá una transposición [1.3] de hidrógeno, para así formar el compuesto bicíclico **65** en el cual el oxígeno se encuentra vecino a la fusión (6, 8). Esquema LXXXV

Esquema LXXXV



b) La conformación **63-IV** que es la segunda en estabilidad y en proporción en el equilibrio. Las interacciones orbitales en este caso son entre C₁₀ (HOMO) y C₁₂ (LUMO) dando lugar a las

transposiciones [3.3] y [1.3] ya mencionados y que conducen al producto en el que los sustituyentes oxígeno y metilo aromáticos se encuentran alejados de la fusión.

Aunque con el análisis conformacional y de estructura electrónica se puede considerar la posibilidad de formación tanto del producto **64** como del **65**. Sin embargo existe una diferencia considerable en los calores de formación de cada uno de los intermediarios de la reacción ciclobuta Cope. En donde el calor de formación para el intermediario **65** es de -19.876 kcal/mol mientras que para el intermediario **64** es de 4.908 kcal/mol., de ahí que la estabilidad sea mayor de **65**, entonces estará favorecida su formación, sobre el intermediario **64**, teniendo como consecuencia la segunda transposición sigmatrópica [1.3] obteniendo así el compuesto **65**.

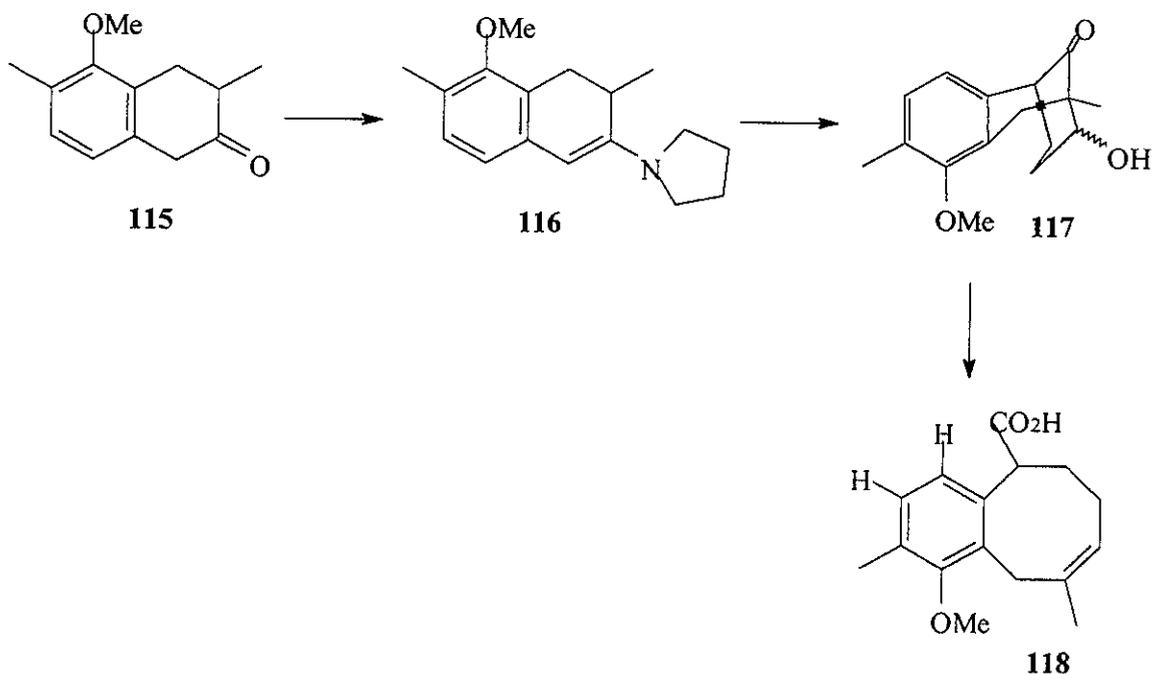
ANEXO II

Síntesis inequívoca del sistema tetrahidrobenzo[a]cicloocteno.

Como se señaló anteriormente, no fue posible separar la mezcla de productos de la transposición **85**, **86** y realizar un estudio espectroscópico completo. La nueva tarea consistió en efectuar una síntesis inequívoca para confirmar la estructura del compuesto obtenido de la transposición a través de la comparación directa de las espectroscopías de $\text{rnm-}^1\text{H}$.

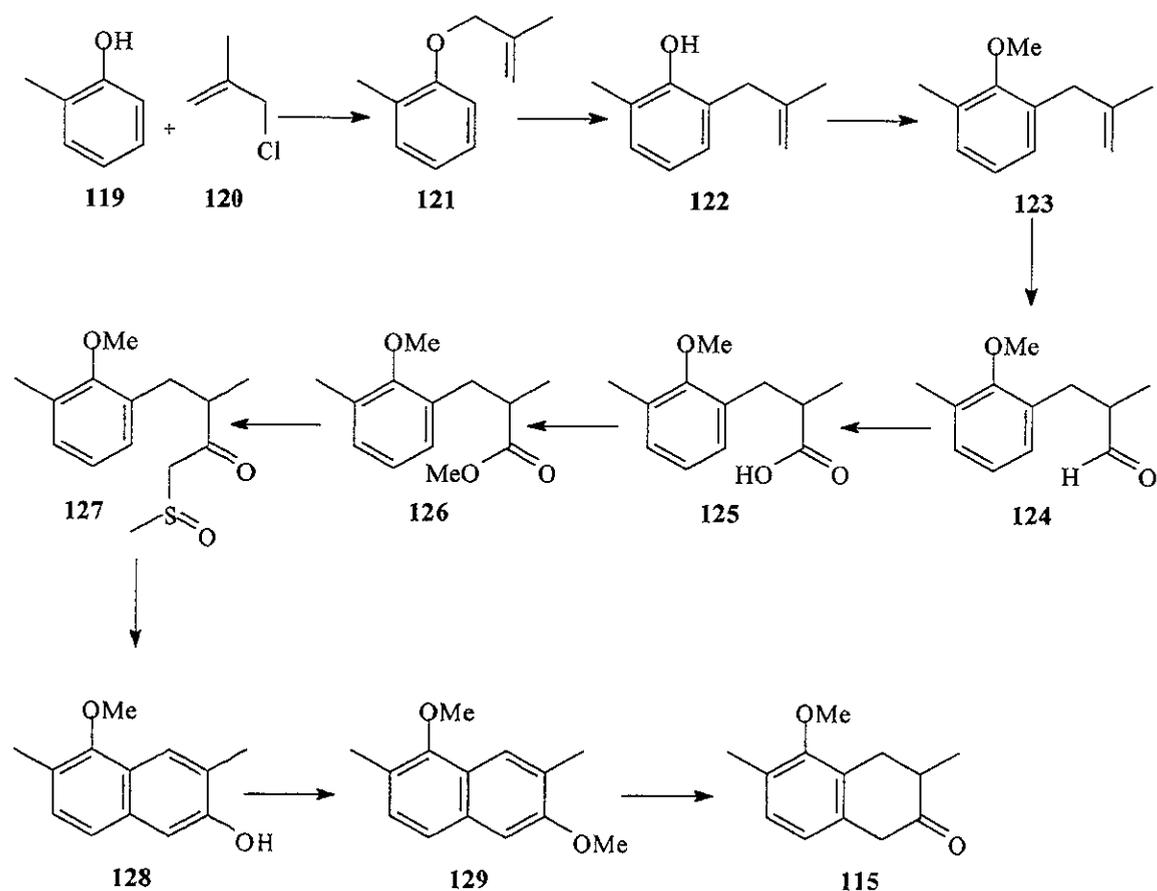
La ruta consistió en efectuar una expansión de anillos ($\text{C}_6\text{---C}_8$) y formar el compuesto **118**, esta transformación procede a través de un sistema bicíclico [3.3.1]nonano.⁴⁴ El compuesto tricíclico **117** procede de la reacción de acroleína con la enamina **116**, la cual proviene de la β -tetralona **115**. Esta estrategia se probó para la síntesis de la parvifolina⁹ **3**. Esquema LXXXVI

Esquema LXXXVI



Para iniciar esta nueva ruta es necesario contar con la materia prima, la 3,6-dimetil-5-metoxi-2-tetralona **115**, desafortunadamente no es un producto comercial de ahí que surge una tarea adicional que consistió en sintetizarla, para lograrlo se desarrollo la siguiente ruta sintética. Esquema LXXXVII

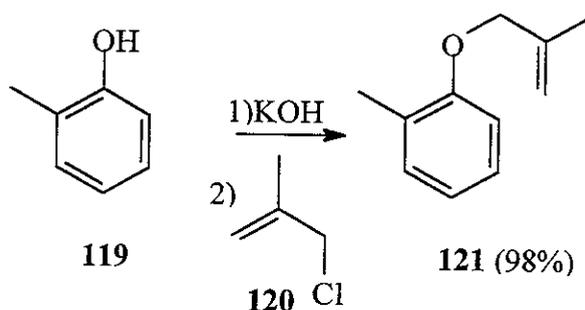
Esquema LXXXVII



El primer paso consiste en efectuar una O-alquilación³⁴ para formar el 2-metilalil (2-metilfenil) éter **121**. Esto se logra cuando se pone a reaccionar el o-cresol **119** con KOH en

DMSO y Cloruro de metalilo **120** a temperatura ambiente, Obteniendo así un líquido puro el cual presenta como señales características en ir una banda en 1602 del doble enlace carbono-carbono (C=C). En rmn^{-1}H se encuentran dos señales múltiples en 7.13 y 6.84 correspondientes a cuatro hidrógenos aromáticos, dos señales simples anchas en 5.12 (1H) y 4.98 (1H) de los hidrógenos vinílicos, una señal simple en 4.43 (2H) del metileno de éter, dos señales simples en 2.26 (3H) y 1.8 (3H) del metilo aromático y del metilo vinílico respectivamente. Esquema LXXXVIII

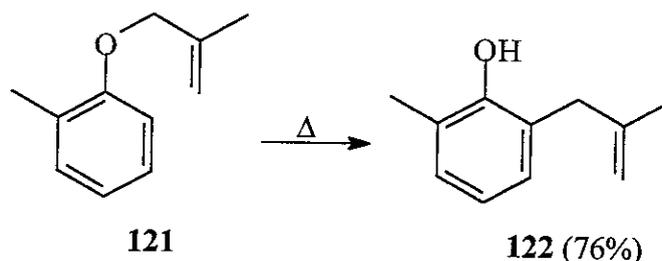
Esquema LXXXVIII



El segundo paso consiste en introducir el metilalilo vecino al oxígeno, y de esta manera tener el anillo aromático trisustituido, lo cual se consigue a través de una transposición [3.3] tipo Claisen⁴⁵. Esto se logra cuando se calienta a la temperatura de ebullición una solución de 2-metilalil (2-metilfenil) éter **121** en N,N-dimetilanilina, por cinco horas. Después de trabajar la reacción se obtiene un líquido el cual presenta las siguientes señales características en ir una banda ancha en 3509 de alcohol (-OH), una banda en 1651 de doble enlace carbono carbono (C=C). En rmn^{-1}H una señal doble en 7.2 (J=7.32, 1), una señal doble de doble en 6.93 (J=8 y 1.7, 1H) y una señal triple (J=7.44, 1H) estas señales corresponden al anillo aromático. Posteriormente aparece una señal ancha en 5.21(1H) que desaparece con D_2O , dos señales simples en 4.93 (1H) y 4.89 (1H) de los hidrógenos vinílicos ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), una señal simple en 3.37 (3H) del metileno vinílico($-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), dos señales simples en 3.23 (3H) y 1.73 (3H) del

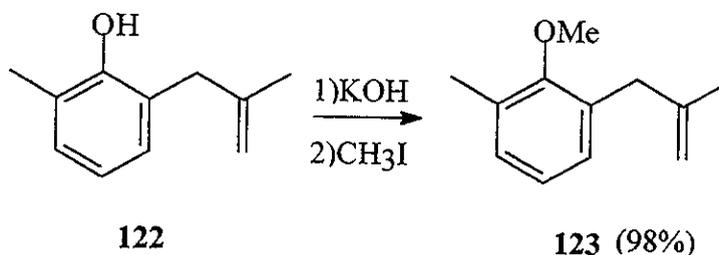
metilo aromático y del metilo vinílico respectivamente. Los datos corresponden a la estructura del 2-metil-6-(2-metilalil)fenol **122**. Esquema LXXXIX

Esquema LXXXIX



Antes de continuar con la funcionalización del sustituyente metilalil, se protege el hidroxilo.³⁴ Mezclando el derivado fenólico **122** con KOH en DMSO y CH₃I, a temperatura ambiente por una hora, obteniendo un líquido el cual se caracteriza por ir mostrando una banda en 1651 debida al doble enlace (C=C) y en rnm^{-1}H una señal simple en 3.7 (3H) correspondiente al aril metil éter (CH₃O-) **123**. Esquema XC

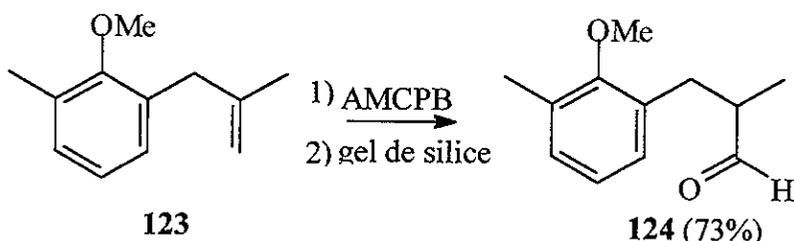
Esquema XC



La funcionalización del metilalilo se inicia con una oxidación del doble enlace para formar el epóxido,²⁶ el que posteriormente se isomeriza con un ácido de Lewis para obtener el aldehído⁴⁶ correspondiente.

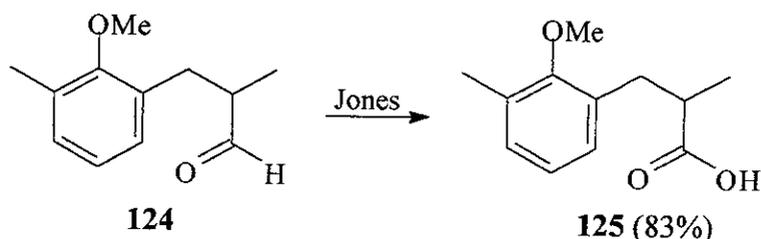
El Metil (2-metil-6-(2-metilalil)fenil) éter **123** se trata con ácido *m*-cloroperoxibenzóico en CH₂Cl₂. El residuo obtenido se pasa una cromatografía en columna de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano (9:1) obteniendo un líquido puro el cual presenta en ir una banda en 1726 debida a un carbonilo de aldehido (-CHO). En $\text{rnmn-}^1\text{H}$ muestra una señal doble en 9.7 ($J=1.54$, 1H) del aldehido, una señal múltiple en 6.95 (3H) del sistema aromático, una señal simple en 3.72 (3H) del metoxilo (CH₃O-), dos señales múltiples en 3.08 (2H) debidas a un sistema AB₂ del metileno vinílico (-CH₂C=C), una señal múltiple en 2.71 (1H) del metino (CH) del sistema AB₂, una señal simple en 2.28 (3H) del metilo aromático, una señal doble en 1.06 ($J=6.8$, 3H) del hidrógeno α al aldehido. Los datos son consistentes con la estructura del 3-(2-metoxi-3-metilfenil)-2-metilpropanal **124**. Esquema XCI. Este resultado evita la posterior isomerización del epóxido, ya que en el proceso de purificación por cromatografía en columna se efectuó ésta.

Esquema XCI



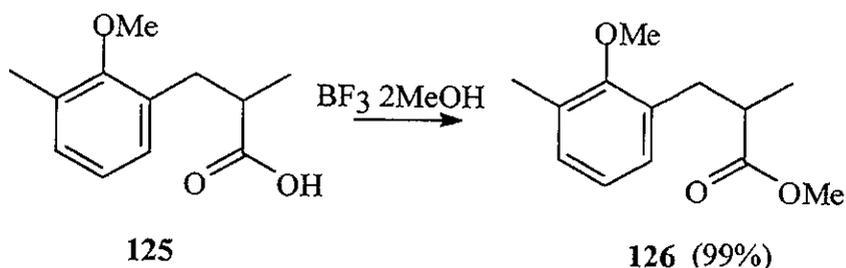
La siguiente reacción consiste en una oxidación del 3-(2-metoxi-3-metilfenil)-2-metilpropanal **124** con reactivo de Jones⁴⁷, después de trabajar la reacción se obtiene un sólido que muestra señales características en ir una banda ancha en 3450 debida al hidroxilo (-OH), una banda en 1709 del carbonilo (C=O) de ácido. En $\text{rnmn-}^1\text{H}$ muestra una señal ancha en 9.3 (1H) la cual desaparece con D₂O, la señal múltiple asignada al metino del ácido se desplaza a campo más bajo 2.86 (1H) que el correspondiente al aldehido que se encuentra en 2.71. En emie se presenta in ion de m/z 208 que corresponde al ion molecular y el fragmento de m/z 135 corresponde al pico base, datos consistentes con el ácido **125**. Esquema XCII

Esquema XCII



La obtención del 3-(2-metoxi-3-metilfenil)-2-metilpropanoato de metilo **126** se realizó cuando una mezcla del ácido 3-(2-metoxi-3-metilfenil)-2-metilpropanoico **125** y complejo de trifluoruro de boro-metanol⁴⁸ ($\text{BF}_3 \cdot 2\text{MeOH}$) y metanol se calienta a la temperatura de ebullición durante 2.5 horas, teniendo así un líquido que muestra señales espectroscópicas sobresalientes en ir presenta una banda en 1736 debida al carbonilo($\text{C}=\text{O}$) del éster. En $\text{rnmn-}^1\text{H}$ se presenta una señal simple en 3.64 (3H) correspondiente al metilester. En emie esta un ion a m/z 222 que corresponde al ion molecular, mientras que el pico base es el fragmento de m/z 135. Esquema XCIII

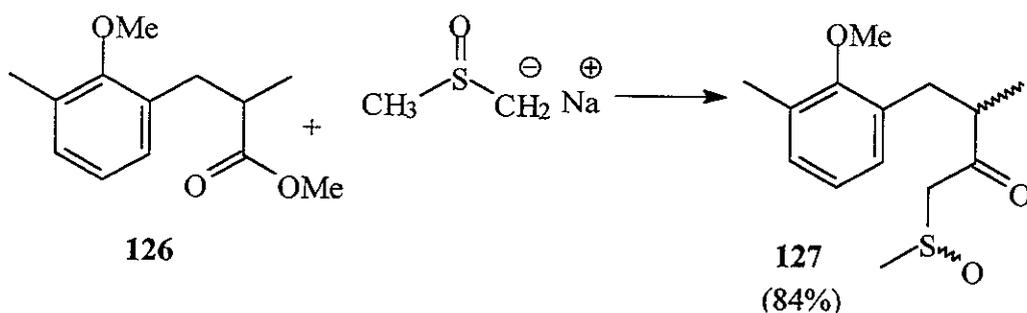
Esquema XCIII



El siguiente paso es importante ya que se requiere introducir un átomo de carbono formando una cetona la que a su vez posea en el carbono α al carbonilo un carácter electrofílico de tal suerte que sea susceptible al ataque del anillo aromático activado para poder efectuar la

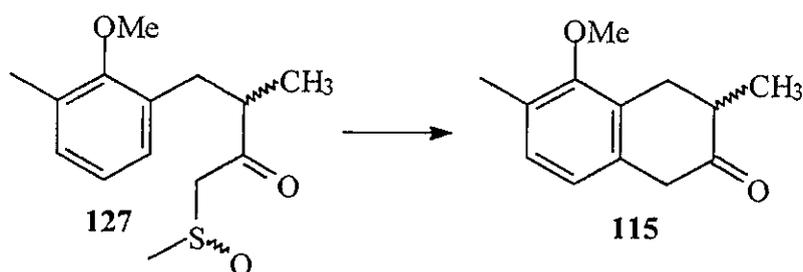
ciclación. Esto se logra cuando el metilsulfinil carbanión $^{49}(\text{CH}_3\text{SOCH}_2^-)$ se pone a reaccionar con el éster en DMSO a temperatura ambiente por dos horas. Después de trabajar la reacción se obtiene un sólido cuyos datos espectroscópicos característicos son: en ir se presenta una banda en 1708 debida al carbonilo (C=O) de cetona y una banda en 1216 debida al doble enlace azufre y oxígeno (S=O). En nmn^{-1}H se presentan como características dos señales simples en 2.61(3H) y 2.59 (3H) de metilsulfóxido y dos señales dobles en 1.14 ($J=6.82$, 3H) y 1.13 ($J=6.86$, 3H) que corresponden al metilo α a la cetona. En emie se presenta el ion de m/z 297 que corresponde al ion molecular mas 29 (CH_3CH_2), además se encuentra el ion de m/z 269 atribuido al ion molecular mas uno ($\text{M}^+ + 1$) el cual corresponde al pico base. Estas señales muestran que se trata de una mezcla diastereoisomérica de 4-(2-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-1-(metilsulfinil)-2-butanona **127**. Esquema XCIV

Esquema XCIV



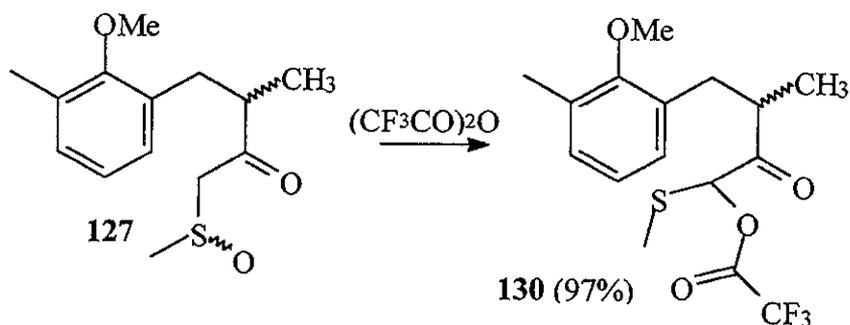
Una de las reacciones claves es la ciclación del β -cetosulfóxido **127**, con la cual a través de la transposición de Pummerer⁵⁰ obtendríamos la β -tetralona **115** deseada. Esquema XCV

Esquema XCV



Después de tratar el β -cetosulfóxido⁵¹ con ácido trifluoroacético y benceno a temperatura ambiente y ebullición no se logró obtener el producto deseado, así que se decidió usar el anhídrido trifluoroacético a temperatura baja en atmósfera inerte. Cuando se trató el β -cetosulfóxido **127** con el anhídrido trifluoroacético en benceno a 5 °C bajo atmósfera de argón se obtiene como producto único un líquido que muestra como señales características en ir dos bandas intensas en 1790 y 1728, la primera debida a un carbonilo de trifluoroacetato (COCF_3) y la segunda de carbonilo de cetona (CHCOCH). En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se presentan dos señales simples en (6.07 y 5.95) de $-\text{CO}-\text{CH}(\text{SCH}_3)(\text{OCOCF}_3)$ característicos de una mezcla diastereoisomérica del trifluoroacetato hemitioacetal^{50b}. En emie se encuentra el ion de m/z 364 que corresponde al ion molecular mientras que el pico base es el fragmento de m/z 163. De esta manera logro obtener un intermediario en el intento de la transposición de Pummerer que corresponde al 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-1-(metilsulfanil)-2-oxobutilo **130**. Esquema XCVI.

Esquema XCVI



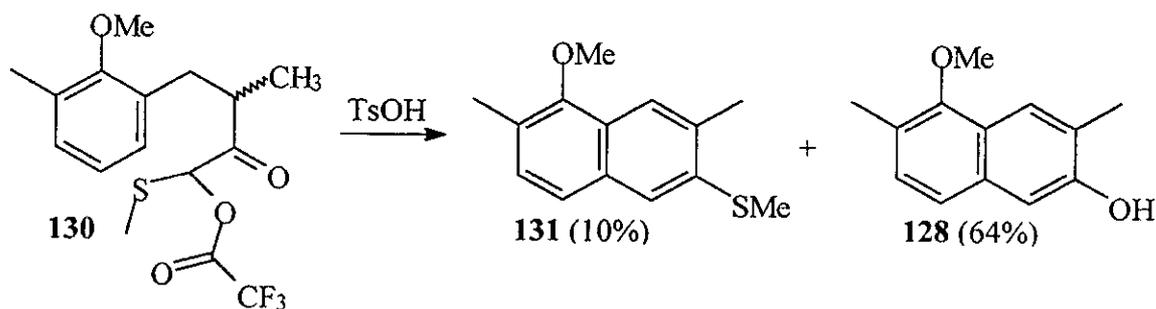
Ahora la tarea consistió en encontrar las condiciones para efectuar la ciclación: después de varios ensayos se encontraron dos métodos para lograrlo.

El primero consiste en llevar a la temperatura de reflujo el intermediario **130** con ácido *p*-toluensulfónico en benceno bajo atmósfera de Argón. Después de trabajar la reacción se obtiene un residuo el cual se purifica por Cromatografía separando dos productos puros. La menos

polar corresponde a un líquido el cual muestra como señales características en ir una banda en 3051 debidas al C-H (Csp^2) en 1594 y 1565 bandas debidas al doble enlace ($C=C$) aromático). En $rmn^{-1}H$ dos señales simples en 7.84 (1H) y 7.47 (1H) correspondientes hidrógenos aromáticos, dos señales dobles en 7.44 ($J=9.94$, 1H) y 7.23 ($J=8.38$, 1H) que corresponden a dos hidrógenos aromáticos vecinos. Posteriormente aparecen cuatro señales simples, cada uno integra para tres hidrógenos, los cuales se asignan de la siguiente manera el de 3.9 corresponde al metoxilo (CH_3O-), el de 2.57 al metilsulfuro (CH_3S-), y los de 2.52 y 2.43 a dos metilos aromáticos. En emie se observa un ion que muestra la contribución del azufre ($M^+ + 2$), el ion de m/z 232 corresponde al ion molecular y al pico base. Este primer producto corresponde al 3,3-dimetil-1-metiltio-5-metoxinaftaleno **131**.

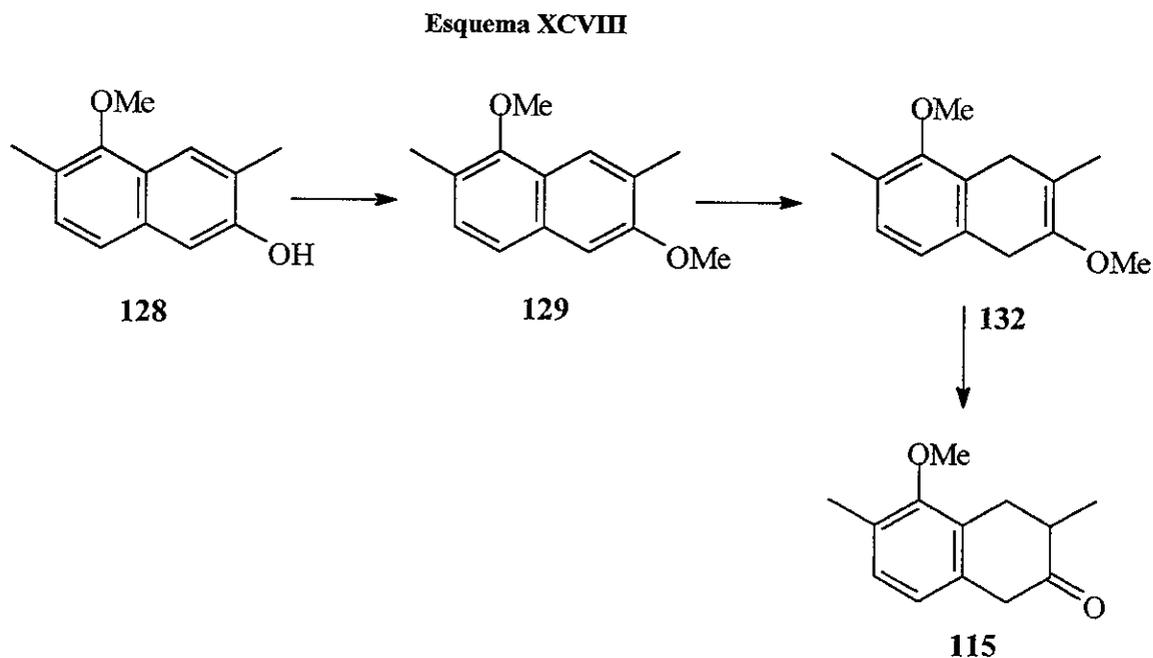
La segunda fracción es un producto polar sólido que presenta en ir como señales características una banda ancha en 3382 de alcohol (OH), una banda en 3054 de C-H (Csp^2), bandas en 1574 y 1523 de doble enlace ($C=C$) aromático. En $rmn^{-1}H$ se presenta una señal simple en 7.83 (1H) de un hidrógeno aromático aislado, una señal doble en 7.32 ($J=8.44$, 1), y un doblete en 7.22 ($J=8.28$, 1); estos dos conjuntos de señales corresponden a hidrógenos vecinos. En 5.01 se encuentra una señal ancha que desaparece con D_2O , en 3.89 (3H), 2.44 (3H) y 2.4 (3H) se encuentran tres señales simples, los cuales se asignan al metoxilo (CH_3O-) y a dos metilos aromáticos. En emie se observa que el ion m/z 202 corresponde al ion molecular y al pico base. Estos datos son congruentes con la estructura del 2,7-dimetil-6-hidroxi-1-metoxinaftaleno **128**. Esquema XCVII

Esquema XCVII



El segundo método resulta de las observaciones hechas con los anteriores experimentos y consiste en formar una solución de β -cetossulfóxido **127** en benceno anhidro, posteriormente se adiciona anhídrido trifluoroacético, se mantiene la temperatura entre 20-22 °C por 5 minutos. Después se lleva a la temperatura de reflujo y se mantiene así por 15 horas. Obteniendo así un mejor rendimiento del 2,7-dimetil-6-hidroxi-1-metoxinaftaleno **128**.

La siguiente etapa consiste en obtener la β -tetralona **115** a partir del naftol **128** sustituido. Para lograrlo se consideró proteger el hidroxilo, y posteriormente efectuar una reducción de Birch⁵² del compuesto **129** y finalmente hidrolizar el éter de enol **132**. Estos pasos se muestran a continuación. Esquema XCVIII.

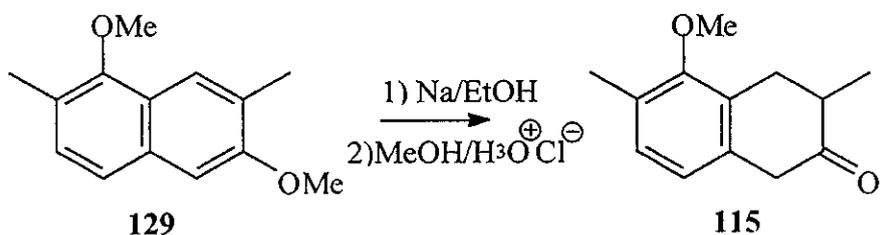


La protección del alcohol aromático **128** se efectuó con el método anteriormente descrito (KOH/DMSO/CH₃I), el producto muestra en $\text{rmn-}^1\text{H}$ como señal característica una señal simple

en 3.92 del nuevo metoxilo. En emie el ion de m/z 216 corresponde al ion molecular y al pico base, del compuesto **129**.

El siguiente paso es una reducción selectiva en el anillo B para formar el éter de enol⁵³, que posteriormente se hidrolizara para formar la cetona. Así que se procedió a formar una solución del naftaleno tetrasustituido **129** en etanol anhidro. Cuando la solución se encuentra a ebullición se adiciona Na en porciones durante un periodo de una hora; después de trabajar la reacción se obtiene un residuo el cual se disuelve con metanol y ácido clorhídrico concentrado; esta mezcla se lleva a la temperatura de ebullición y se mantiene bajo estas condiciones por una hora y media. Posteriormente se purifica el residuo obtenido por cromatografía obteniendo un producto que presenta las siguientes características espectroscópicas; en ir una banda en 1705 debida a un carbonilo de cetona. En rmn^{-1}H dos señales dobles en 7.03 ($J=7.7$, 1H) y 6.8($J=7.68$, 1H) correspondientes a los hidrógenos aromáticos vecinos, una señal simple en 3.73 (3H) del metoxilo ($\text{CH}_3\text{O}-$), una señal simple en 3.56 (2H) del metileno bencílico y α al carbonilo ($\text{Ar}-\text{CH}_2-$), dos señales dobles de dobles en 3.34 ($J=15.24$ y 5.26 1H) y ($J=26.7$ y 10.82 , 1H) los cuales son atribuidos a los hidrógenos bencílicos, una señal múltiple en 2.48 (1H) debido al metino, una señal simple en 2.29 (3H) del metilo aromático (CH_3Ar), una señal doble en 1.21 ($J=6.8$, 3H) del metilo α al carbonilo. En emie destaca el ion de m/z 204 que corresponde al ion molecular y al pico base. Estos datos son congruentes con la estructura de la 3,6-dimetil-5-metoxi-2-tetralona **115**. Esquema XCIX.

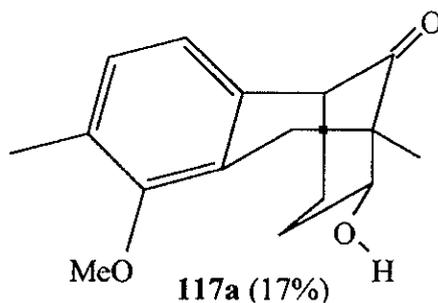
Esquema XCIX



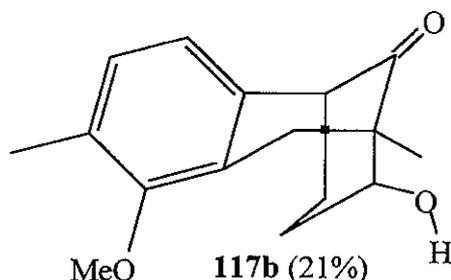
Ya obtenida la β -tetralona **115** nuestro interés se centra en llevar a cabo la ruta inequívoca para la formación del biciclo con fusión [6-8], del Esquema LXXXVI.

La síntesis se inicia calentando a la temperatura de reflujo una solución de β -tetralona **115**, pirrolidina y benceno, formando la enamina⁵⁴ **116** correspondiente, posteriormente la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se disuelve en dioxano anhidro, bajo atmósfera de Argón se adiciona acroleína recién destilada, la mezcla se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Finalmente se concentra y se mezcla con una solución de HCl al 10%, después de trabajar la mezcla de reacción se obtiene un residuo el cual se purifica por cromatografía en capa fina preparativa, separando dos productos sólidos.

El producto menos polar presenta como señales características en ir una banda ancha en 3449 atribuida a un alcohol (-OH), una banda intensa en 1717 debida a un carbonilo (C=O) de cetona. En rnm^{-1}H se encuentran dos señales dobles en 7.035 ($J=7.74$, 1H) y 6.66 ($J=7.68$, 1H) atribuidos a los hidrógenos vecinos del anillo aromático, un sistema AB en 3.77 ($J=18.5$, 1H) y 2.59 ($J=18.5$, 1H), una señal simple en 3.75 (3H) del metoxilo (CH_3O -), en 3.66 ($J=5.52$, 1H) y 3.60 ($J=4.54$, 1H) se encuentra la parte x de un sistema ABX, una señal triplete en 3.47 ($J=3.48$, 1H), que corresponde al hidrógeno base del alcohol, una señal múltiple en 1.8 (5H) donde se encuentra la parte AB del sistema ABX y el OH (D_2O), por último en 1.24 (3H) aparece una señal simple del metilo α a la cetona. En emie se observa un ion de m/z 260 que corresponde al ion molecular, mientras que el pico base es el ion de m/z 186. Estos datos están de acuerdo a la estructura del compuesto ecuatorial-10-hidroxi-6-metoxi-5,9-dimetiltriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5,triene-13-ona **117a**.



El segundo compuesto, más polar, presenta en ir una banda ancha en 3484 de alcohol (OH), una banda intensa en 1717 debida a un carbonilo(C=O) de cetona. En $\text{rmn-}^1\text{H}$ se observan dos señales dobles en 7.042 ($J=7.68$, 1H) y 6.68 ($J=7.72$, 1H) que corresponden a los hidrógenos vecinos del anillo aromático, una señal doble ancha en 4.02 ($j=2$, 1H) que se asigna a la parte X de un sistema ABX, una señal simple en 3.72 (3H) del metoxilo ($\text{CH}_3\text{O-}$), una señal triple en 3.48 ($J=3.52$, 1H) del hidrógeno base del alcohol, señales de un sistema AB en 3.28($J=18.5$, 1H) y 2.9 ($J=18.5$, 1H) de los hidrógenos benclílicos, la parte B del sistema ABX se encuentra en 2.47 (1H), una señal simple en 2.27 (3H) del metilo aromático, una señal múltiple en 1.75 (4H) en donde se observa la desaparición de una señal con la adición de D_2O , una señal simple en 1.25 (3H) del metilo α a la cetona. En emie se presenta un ion de m/z 260 que corresponde al ion molecular y al pico base. Estos datos corresponden a la estructura de axial -10-hidroxi-6-metoxi-5,9-dimetiltriciclo [7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-13-ona **117b**.

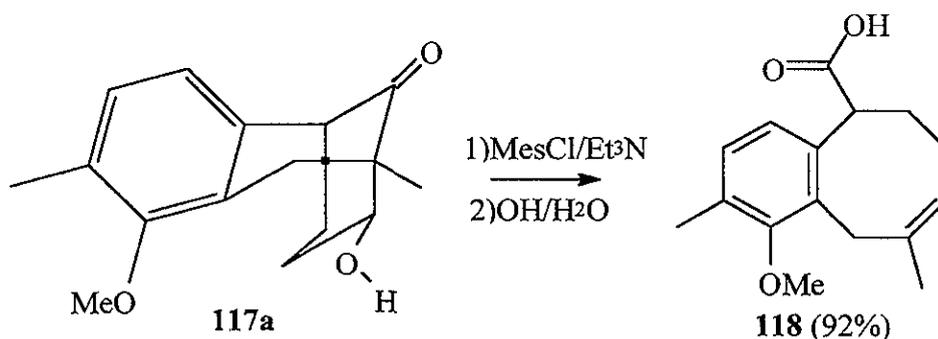


La siguiente reacción constituye la expansión de la β -hidroxicetona **117a** a través de una fragmentación⁵⁵ y así obtener la fusión de biciclo [6-8]. Aunque la reacción de fragmentación procede con ambas β -hidroxicetonas, se obtienen mejores resultados con la ecuatorial.

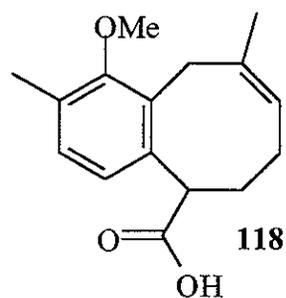
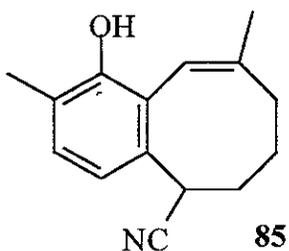
Esta última etapa se inicia con la formación del mesilato, a través de la reacción de la β -hidroxicetona ecuatorial **117a** con cloruro de metansulfonilo y trietilamina en CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente. Después de trabajar la reacción, el residuo se mezcla con una solución de NaOH al 10% y se calienta a la temperatura de ebullición durante dos horas y media. Al

trabajar la reacción da un producto único el cual muestra en ir una banda ancha en 3600 debida a un OH de ácido, una banda en 1708 de un carbonilo (C=O). En nmn^{-1}H se encuentran dos señales dobles en 7.092 ($J=7.88$, 1H) y 6.89 ($J=7.74$, 1H) atribuida a los hidrógenos vecinos del anillo aromático, una señal triple ancha en 5.43 ($J=7.8$, 1H) del hidrogeno vinílico (HC=C), una señal doble de doble en 4.16 ($J=11.62$ y 4.94 , 1H), del hidrogeno α al carboxilo(CHCO₂H), señales que corresponden a un sistema AB en 3.78 ($j=18$, 1H) y 3.27 8 ($j=19.04$,1H) correspondientes a los hidrógenos bencílicos (CH₂Ar), posteriormente se encuentran tres señales simples en 3.68 (3H) del metoxilo (CH₃O-), en 2.3 (3H) del metilo aromático y en 1.85 (3H) del metilo vinílico, finalmente aparece una señal múltiple en 1.87 (4H) de dos metilenos vecinos (-CH₂CH₂-). En emie destaca el ion de m/z 260 que corresponde al ion molecular y al pico base. Estos datos son consistentes con la estructura del ácido 1-metoxi-2,9-dimetil-5,6,7,10,-tetrahidrobenzo[a]cicloocten-5-carboxílico **118**. Esquema C.

Esquema C



Con la obtención del ácido **118** a través de la ruta inequívoca decidimos confirmar la estructura del esqueleto de parvifolano obtenido con la transposición ciclobuta Cope aromática, comparando los datos espectroscópicos de nmn^{-1}H de ellos, como se muestra a continuación.



7.13 (d, J=7.76)

6.93 (m)

6.15 (s.a)

4.05 (dd, J=11.4 y 3.06)

2.22 (s)

1.71 (s)

7.092 (d, J=7.88, 1)

6.89 (d, J=7.74, 1H)

5.43 (t, J=7.8, 1)

4.16 (dd, J=11.62 y 4.94)

3.78 (AB, J=18.58)

3.27 (AB, J=19.04)

2.3 (s)

1.85 (s)

Si bien es cierto que la estructura del ácido **118** no es exactamente igual a la del compuesto **85** obtenido por la transposición ciclobuta Cope aromática ya que difieren en las tres funcionalidades: en el éter metil aromático, el ácido carboxílico y el doble enlace desconjugado. Sin embargo el esqueleto de parvifolano es el mismo. Puesto que la similitud de algunas señales en el espectro de $\text{rnmn-}^1\text{H}$ de los compuestos **118** y **85** representan en este momento la mejor confirmación de que **118** posee el esqueleto de benzocicloocteno.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los reactivos que se mencionan fueron adquiridos comercialmente y purificados por destilación, recristalización o cromatografía en columna usando gel de sílice Merck 60 (70-230 mallas) y para cromatografía rápida (flash) se empleo gel de sílice Merck 60 (230-400). En el caso de los disolventes el tetrahidrofurano (THF) y benceno fueron utilizados después del tratamiento con sodio en presencia de benzofenona.

Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Fisher-Johnes y no estan corregidos.

Los espectros en el IR se realizaron en equipos Perkin Elmer 559B, Nicolet FT 5SX o Nicolet Magna FX 750 por medio de las técnicas de pastilla de bromuro de potasio y disolución en cloroformo en celda de cloruro de sodio.

Los espectros de rnm^{-1}H se determinaron en equipos VARIAN EM-390 90MHz, JEOL USA 300 MHz o VARIAN Gemini 200 MHz, utilizando como disolvente deuteriocloroformo y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

Los espectros de masas se determinaron en un equipo JEOL SX-102, usando el sistema de introducción directa con una energía de ionización de 70 ev.

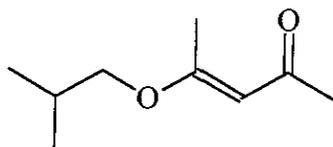
En el estudio estructural por difracción de rayos-x , fue utilizado el difractómetro Nicolet P3/F e irradiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.5417 \text{ \AA}$).

(E)4-Isobutoxi-3-penten-2-ona (38).

Una mezcla formada por 2,4-pentanodiona (9.75 g., 0.0973 m), 2-metil-1-propanol (32.12 g., 0.43 m) y ácido p-toluensulfónico (0.4 g., 2.1×10^{-3} m.) en 100 ml. de benceno se llevó a la temperatura de reflujo, con trampa de Dean-Stark, durante 15 horas, transcurrido el tiempo de reacción, se enfrió y lavó con una solución de NaOH al 10% (4x35 ml.), después con solución saturada de NaCl (4x30 ml). La solución resultante se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por destilación a presión reducida (75 °C, 2 mm Hg) obteniendo 2.9 g de producto líquido puro que corresponde al 11.6%.

ir (película): 2960, 2874, 1710, 1682, 1586, 1470, 1390, 1274, 1164, 1060, 950, 802, 636 cm^{-1} .

rmn- ^1H (90 MHz, CDCl_3): δ 5.43 (s, 1H), 3.5 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.0 (d, $J=8.1$ Hz, 6H) p.p.m.

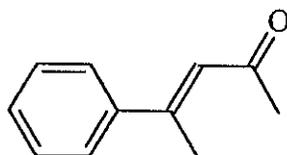


(E)-4-Fenil-3-penten-2-ona (35).

Se enfrió a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de Eter etílico anhidro y fenil litio (0.538 g., $6.4 \times 10^{-3}\text{m}$) bajo atmósfera de N_2 . Después se adicionó lentamente una solución del éter de (E)-4-fenil-3-penten-2-ona (0.5 g., $3.2 \times 10^{-4}\text{ m.}$) en eter etílico anhidro, subió a la temperatura ambiente y se continuó la agitación por 15 horas, se enfrió la solución en un baño de hielo-agua y posteriormente se adicionó la suficiente cantidad de agua para destruir el fenil litio en exceso, a esta mezcla se le adicionó una solución de H_2SO_4 al 10% (5ml). Se efectuó una extracción múltiple con eter etílico (5x4 ml.). Después se secó y concentró. El residuo se disolvió en alcohol etílico (2 ml.) a esta mezcla se adicionó una solución de H_2SO_4 al 20% (10 ml.), se continuó la agitación por 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y extrajo con acetato de etilo (5x4ml.). La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 al 5% (2x10 ml.) y finalmente con una solución saturada de NaCl , se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando como eluentes hexano-acetato de etilo.

ir (película): 3056, 3028, 2922, 1680, 1600, 1492, 1442, 1356, 1268, 1182, 1078, 1020, 962, 858, 758, 696 cm^{-1} .

$\text{rnm-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) p.p.m.



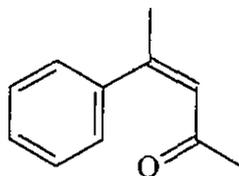
Reacción Fotoquímica.

(Z)-4-fenil-3-penten-2-ona (**40**).

Se burbujeó argón durante 30 minutos a una solución de (E)-4-fenil-3-penten-2-ona (.659 g., 4.1×10^{-3} m) en benceno anhidro (300 ml.) en un sistema para irradiación Pyrex, , manteniendo a una temperatura de 10-15 °C. Después se inició el burbujeo de etileno, durante 45 minutos a esta temperatura, concluido este periodo de saturación se inició la irradiación ($h\nu$) manteniendo la corriente de etileno y la temperatura de 10-15 °C, después de 8 horas bajo estas condiciones, se dejó que la solución este a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash usando como eluente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5), obteniendo 2 compuestos, el primero menos polar corresponde a la materia prima 0.087 g. (15.59%) mientras que el segundo, más polar, se encuentra como producto principal 0.243 g., (43,5%). Presentó las siguientes características.

ir (película): 3050, 3020, 2920, 1670, 1590, 1480, 1440, 1370, 1350, 1260, 1170, 955, 850, 750, 670 cm^{-1} .

$\text{nmn-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (s, 3H) p.p.m.



6-Ciano-6-fenil-2-metil-2-hexeno (50).

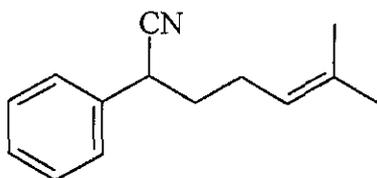
En un matraz se pesa Diisopropilamina anhidra (8.18 g., 8.1×10^{-2} mol.) y se disuelve en 20 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 C bajo atmósfera de Argón. Se agregó gota a gota una solución hexánica de n-BuLi (7.76×10^{-2} mol), se dejó 10 minutos a -78 C y se adicionó una solución de cianuro de bencilo (7.9g., 6.75×10^{-2} mol.) en 10 ml. dde THF anhidro. Después de 10 minutos se adicionó 1-yodo-4-metil-3-penteno (15.6 g., 7.43×10^{-2} mol.) en 10 ml de THF anhidro y se dejó con agitación magnética por toda la noche a temperatura ambiente.

Al matraz de reacción se le adicionó una solución saturada de NH_4Cl y posteriormente se efectuó una extracción múltiple con Acetato de etilo (5x25 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x40 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvo un líquido el cual se purificó por cromatografía en columna de sílice (Hexano-Acetato de etilo, 95:5). El producto monoalquilado se obtuvo con un rendimiento de 60%.

ir (película): 3089, 3065, 3032, 2968, 2928, 2242, 1602, 1497, 1454, 1417, 1377, 1249, 1166, 1078, 757, 734, 698 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz,): δ 7.3 (m, 5H), 5.07 (t, $j=7$ Hz, 1H), 3.7 (dd, $j=6.3$ Hz, $j=4.5$, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 199 (M^+ , 100), 184 (27.27), 171 (25.7), 158 (9), 156 (9), 129 (13.8), 117 (45.4), 116(18.9), 83 (28), 69 (22.7), 55 (56), 41 (37.8).



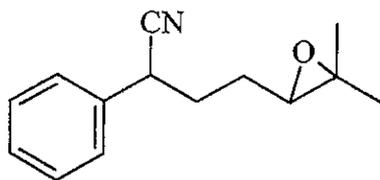
2,2-Dimetil-3(3'-ciano-3'-fenil-propil)-oxirano (49).

En un matraz bola se disolvió 16.67 g. (8.38×10^{-2} mol) de 2-Metil-6-fenil-2-hexeno en 20 ml. de CH_2Cl_2 y se enfrió en un baño de hielo. Se adicionó gota a gota una solución de ácido m-cloroperoxibenzóico (17 g., 8.38×10^{-2} mol), al 85% en 40 ml. de CH_2Cl_2 y se continuó la agitación por 1 h. a 0°C y 3 h. a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó varias veces con una solución de HSO_3 al 5% (3x20ml.), después con una solución saturada de NaCl (3x20 ml.), posteriormente se secó con Na_2SO_4 y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo, 8:2), obteniendo un rendimiento del 90%.

ir (película): 3064, 3022, 2963, 2927, 2240, 1496, 1455, 1379, 1250, 1123, 757, 700 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.3 (m, 5H), 3.9 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.3 (d, 3H), 1.2 (s, 3H).

emie (70 eV); m/e (%): 215 (M^+ 8.4), 200 (5), 172 (17.8), 157 (18.7), 129 (42.8), 116 (27.6), 104 (100), 86 (22.6), 85 (10), 59 (10).



Cianuro de 3-hidroxi-2,2-Dimetil-1-(4-fenil)ciclopentilo (57).

Cianuro de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-fenil) ciclobutilo (48).

y

Cianuro de 2,2-Dimetil-1-(4-fenil)-3-oxociclopentilo (60).

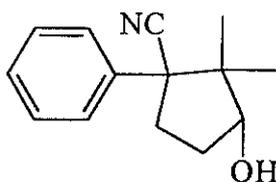
En un matraz bola provisto con un tapón septum se disolvieron 3.47g. (2.32×10^{-2} mol), hexametildisilazano anhidro, en 20 ml. de benceno anhidro, y la mezcla se enfrió a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó 14.57 ml. (2.32×10^{-2} mol) de solución hexánica de n-Butillitio. Posteriormente se agregó (9.3×10^{-3} mol) de una solución de epóxido en benceno anhidro y se calentó a la temperatura de reflujo por una hora. Después de enfriar se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con acetato de etilo (5x 20 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución saturada de NaCl. Se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna obteniendo dos fracciones polares.

a) 1.38 (40%)

ir (película): 3442, 3060, 2970, 2876, 2232, 1664, 1600, 1496, 1468, 1370, 1222, 1104, 1084, 1030, 764 cm^{-1} .

rmn- ^1H (90 Mhz, CDCl_3) δ : 7.4 (m, 5H), 4.35 (t, $J=9.45$ Hz, 1H), 2.8-1.6 (m, 4H), 1.2 (s, 3H), 0.56 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z 215

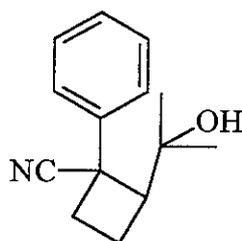


b) 0.58 (17%)

ir (CHCl₃): 3575, 3463, 3091, 3061, 3028, 2971, 2930, 2878, 2230, 1450, 1650, 946, 761, 733, 701 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 3.1 (dd, J=9.2 Hz, J=10.6 Hz, 1H), 2.85-2.1 (m, 4H), 1.8 (s.a., 1H, D₂O), 1.08 (s, 3H), 0.906 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev), m/z (%): 215(M⁺, 9), 198 (11.47), 172 (100), 158 (9), 143 (29.5), 129 (57.3), 117 (18.8), 103 (40.1), 86 (29.5), 71 (96.7), 69 (29.5), 43 (66.4), 41 (15.5), 39 (11.4).



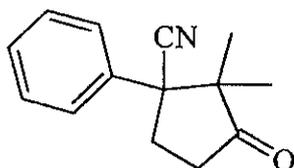
El producto crudo se oxidó con PCC en CH₂Cl₂ con agitación magnética a temperatura ambiente por una hora. La suspensión formada se filtro al vacio y se lavó el residuo con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo, 8:2). Obteniendo de esta manera dos compuestos.

a) compuesto menos polar

ir (película): 3063, 3021, 2978, 2935, 2875, 2233, 1745, 1450, 1650, 937, 756 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (m, 5 H), 2.7 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.64 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z (%): 213 (M⁺, 100), 198 (12.17), 170 (17.4), 143 (48.7), 129 (19.1), 115 (15.6), 103 (10.4), 84 (72.1), 69 (16.5), 43 (8.7), 41 (8.7).



b) El compuesto más polar corresponde al Cianuro de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-fenil) ciclobutilo.

2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-fenilciclobutano-1-carboxamida (59).

En un matraz bola provisto de refrigerante, mantilla de calentamiento y agitación magnética se mezcló cianuro de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(fenil) ciclobutilo (0.12g., 5.58×10^{-4} m), Etanol al 98% (5 ml.), y una solución formada por KOH (0.078 g., 1.39×10^{-3} m), en 3 ml. de agua. Se agitó durante 5 minutos y posteriormente se adicionó una solución de H₂O₂ (0.066 g., 1.95×10^{-3} m). La mezcla se calentó a una temperatura de 48-50 °C, por 24 horas. Después se enfrió en un baño de hielo, se filtró el sólido formado y se lavó con agua fría. Obteniendo de esta manera 0.08 g de un sólido puro con un rendimiento de 61.5%.

Los cristales obtenidos para la difracción de R_x se formaron de una mezcla de CH₂Cl₂-Hexano.

Punto de Fusión: 191-192 °C.

ir (solución de CHCl₃): 3589, 3521, 3477, 3408, 3338, 2976, 2877, 1670, 1585, 1498, 1465, 1446, 1369, 1166, 1126, 938, 908, 837 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 5,8 (s.a., 1H, D₂O), 5.5 (s.a., 1H, D₂O), 3.17 (dd, J=8.8 Hz, J=11.2 Hz, 1H), 2.6 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.35 (c, J=11.4 Hz, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.564 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z (%): 233 (M⁺, 7.62), 216 (17.8), 188 (14.4), 173 (19.5), 171 (13.5), 148 (100), 147 (43.22), 131 (22), 118 (23), 103 (53.38), 91 (15.25), 77 (13.5), 59 (19.5), 43 (18.64).

Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and U_{eq} ($\text{Å}^2 \times 10^3$): [U_{eq}=1/3(U₁₁+U₂₂+U₃₃)]

Atomo	x	y	z	U _{eq}
O (1)	8891 (2)	845 (3)	5660 (2)	66 (1)
O (2)	8711 (3)	4029 (4)	2965 (2)	86 (1)
N (1)	9460 (3)	1688 (5)	4169 (3)	66 (1)
C (1)	8076 (3)	3319 (5)	4845 (2)	54 (1)
C (2)	8411 (3)	5049 (5)	4307 (2)	54 (1)
C (3)	7929 (3)	6109 (6)	5144 (3)	74 (2)
C (4)	8042 (3)	4460 (6)	5812 (3)	76 (2)
C (5)	8845 (3)	1846 (5)	4915 (3)	54 (1)
C (6)	7071 (3)	2546 (5)	4489 (3)	67 (2)

C (7)	7029 (3)	1342 (7)	3687 (3)	83 (2)
C (8)	6138 (5)	677 (8)	3308 (5)	123(3)
C (9)	5278 (6)	1186 (11)	717 (7)	161(5)
C (10)	5280 (5)	2307 (13)	523 (8)	167(5)
C (11)	6182 (4)	3033 (8)	4905 (5)	109(2)
C (12)	8253 (3)	5491 (5)	3188 (3)	61 (1)
C (13)	8826 (3)	7161 (7)	2964 (3)	86 (2)
C (14)	7173 (3)	5674 (7)	2822 (3)	86 (2)

longitud de enlace (Å°)

O(1)-C(5)	1.245 (4)	C(3)-C(4)	1.536 (6)
O(2)-C(12)	1.434 (4)	C(6)-C(7)	1.401 (6)
N(1)-C(5)	1.314 (5)	C(6)-C(11)	1.377 (7)
C(1)-C(2)	1.564 (5)	C(7)-C(8)	1.371 (8)
C(1)-C(4)	1.549 (5)	C(8)-C(9)	1.344 (11)
C(1)-C(5)	1.517 (5)	C(9)-C(10)	1.366 (14)
C(1)-C(6)	1.523 (5)	C(10)-C(11)	1.401 (9)
C(2)-C(3)	1.530 (5)	C(12)-C(13)	1.512 (6)
C(2)-C(12)	1.530 (5)	C(12)-C(14)	1.511 (6)

ángulos (°)

C(2)-C(1)-C(4)	85.9 (3)	C(1)-C(6)-C(7)	119.8 (3)
C(2)-C(1)-C(5)	116.1(3)	C(1)-C(6)-C(11)	122.4 (4)
C(4)-C(1)-C(5)	113.5(3)	C(7)-C(6)-C(11)	117.8 (4)
C(2)-C(1)-C(9)	116.3 (3)	C(6)-C(7)-C(8)	121.9 (5)
C(4)-C(1)-C(6)	114.8 (3)	C(7)-C(8)-C(9)	119.3 (6)
C(5)-C(1)-C(6)	108.9 (3)	C(8)-C(9)-C(10)	121.1 (7)
C(1)-C(2)-C(3)	88.5 (3)	C(9)-C(10)-C(11)	120.3 (7)
C(1)-C(2)-C(12)	126.5 (3)	C(6)-C(11)-C(10)	119.5 (6)
C(3)-C(2)-C(12)	122.9 (3)	O(2)-C(12)-C(2)	103.2 (3)
C(2)-C(3)-C(4)	887.5 (3)	O(2)-C(12)-C(13)	109.1 (3)
C(1)-C(4)-C(3)	88.9 (3)	C(2)-C(12)-C(13)	108.7 (3)
O(1)-C(5)-N(1)	121.9 (3)	O(2)-C(12)-C(14)	110.0 (3)
O(1)-C(5)-C(1)	120.7 (3)	C(2)-C(12)-C(14)	115.4 (3)
N(1)-C(5)-C(1)	117.5 (3)	C(13)-C(12)-C(14)	110.1 (3)

Cianuro de 2-(1-metiletiliden)-1-fenilciclobutilo (61).

y

Cianuro de 2-isopropenil-1-fenilciclobutilo (44).

Método A:

En un matraz bola con tapón septum y agitación magnética bajo atmósfera de argón se disolvió el 1-ciano-1-fenil-2(2-hidroxi-2-propil)-ciclobutano (0.06 g., 0.27×10^{-3} mol), en 1 ml. de piridina anhidra, la solución se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente se adicionó lentamente oxiclورو de fósforo (POCl_3) (0.213 g., 1.39×10^{-3} mol). Terminada la adición se calentó gradualmente hasta llegar a 100°C , manteniendo a esta temperatura por 10 minutos. En seguida se enfrió a 0°C y se adicionó agua fría, se continuó la agitación por 15 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5x10 ml.), se lavó con una solución acuosa de HCl al 10% (5x10 ml.), después con una solución de NaHCO_3 al 5% (2x10 ml), finalmente con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.). Se secaó con Na_2SO_4 y se concentró.

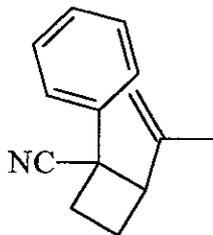
Método B:

Se enfrió a 0°C una solución de 1-ciano-1-fenil-2(2-hidroxi-2-propil)-ciclobutano (0.253 g., 1.17×10^{-3} m) en 10 ml de piridina anhidra. En seguida se adicionó lentamente SOCl_2 (0.7 g. 5.879×10^{-3}) se continuó la agitación y temperatura por 45 minutos. A la mezcla de reacción se le adicionó agua-hielo. Se extrajo con eter etílico (4x10 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución de HCl al 5% (2x20 ml), a continuación con una solución de NaHCO_3 al 5% (3x10 ml.), finalmente con una solución saturada de NaCl. Se secó con Na_2SO_4 y se concentró.

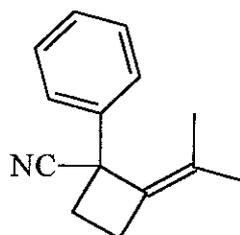
En ambos casos el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano- acetao de etilo 95:5), obteniendose dos fracciones la polar que corresponde a la materia prima mientras que la fracción menos polar presenta las siguientes características espectroscópicas.

ir (película): 3062, 2958, 2912, 2228, 1650, 1600, 1494, 1448, 1374, 1238, 1124, 1078, 1030, 896, 762, 698, 640, 596 cm^{-1} .

rmn-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ: 7.4 (m, 10 H), 4.73 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.75 (t, J= 8.6 Hz, 1H), 2.8 (m, 4H), 2.5 (m, 4H), 1.7 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.51 (s, 3H) p.p.m.



44



61

Método A (40 de 44 , 60 de 61)

Método B (50 de 44 , 50 de 61)

0.142g de la fracción de mezcla de alquenos (1:1) se calentó a la temperatura de ebullición de Xileno durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en capa fina obteniendo 0.042 g del producto principal.

ir (película): 3060, 3028, 2972, 2912, 2853, 2229, 1600, 1494, 1448, 1372, 1236, 1124, 1004, 762, 698, 640 cm⁻¹.

rmn-¹H (200,MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (m, 5H), 2.8 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.5 (s, 3H). p.p.m.

emie (70ev) m/z (%): 197(M⁺, 86.17), 182 (100), 168 (30.9), 155 (49.6), 154 (56), 138 (31.4), 129 (21.17), 127 (18.7), 115 (17), 91 (14.63), 68 (43), 57 (26), 44 (52), 40 (40.65).

4-Metil-3-nitro-benzoato de metilo (71).

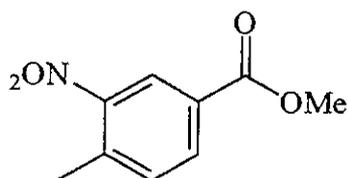
En un matraz bola con agitación y un baño de hielo se preparó una mezcla de HNO₃ (84 ml.) y H₂SO₄ (98 ml.). Se adicionó gota a gota p-toluato de metilo (32 g., 0.213 mol), con agitación vigorosa y manteniendo la temperatura entre 25-28 °C, terminada la adición se agitó hasta completar la reacción, aproximadamente 10- 15 minutos. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, el sólido formado se filtró y se lavó varias veces con agua fría y posteriormente se secó a vacío. El rendimiento fue de 39.44 g. (94.8%) de un sólido ligeramente amarillo.

p.f.= 45-46 °C.

ir (KBr): 1728,1620, 1530, 1438, 1360, 1294, 1200, 1128, 974, 914, 822, 744, 7704, 674 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.609(d, J=8 Hz, 1H), 8.53(dd, J=1.8, J=9.78 Hz., 1H), 7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.66(s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 195 (M⁺;30.3), 178(100), 164(53.2), 147(11.4), 146(13.1), 118(51.6), 89(49.1), 77(16.4), 63(23.7), 59(13.1).



3-Amino-4-metil-benzoato de metilo (72).

Método A.

En un matraz se agitó vigorosamente una mezcla de etanol (75 ml) 4-Metil-3-nitro-benzoato de metilo (7.5 g., 0.384 mol.), posteriormente se adicionó 150 ml. de agua y se agregó poco a poco NH_4Cl (30 g., 0.561 mol.). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó en pequeñas porciones Zn en polvo (18.36g., 0.28atm/g.), durante un periodo de 30 minutos, después de 90 minutos se agregó otra porción de NH_4Cl (5.86 g., 0.1 mol), se continuó la agitación por una hora. La suspensión formada se filtró y se lavó con acetato de etilo . Se separó la fase orgánica y a la fase acuosa se realizó extracción múltiple acetato de etilo (3x25 ml.). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2x50 ml.), se secó y se concentró, obteniendo 5.346 g. (84.2%)de un sólido .

Método B.

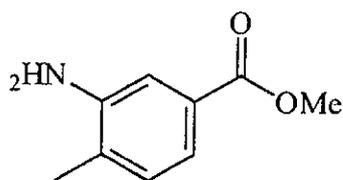
En un matraz bola equipado con refrigerante, mantilla de calentamiento y agitación magnética, se llevó a la temperatura de reflujo una mezcla formada por: 4-Metil-3-nitro-benzoato de metilo, (19.38g., 0.099 mol.), etanol (200 ml.), hidrazina (15.9 g., 0.496 mol.) agua (18 ml) y Pd/C al 5% (0.8 g.), durante 1 hr. Transcurrido el tiempo la mezcla se enfrió y se filtró sobre Celita , posteriormente se lavó el residuo con etanol. El filtrado se concentró a una tercera parte del volumen original y se precipitó el producto con agua. El precipitado se filtró y se lavó con agua y finalmente se secó al vacío, obteniendose 16.1 g. (98.2%)de un sólido puro.

p.f.=100-101 °C.

ir(KBr): 3458, 3372, 1702, 1628, 1576, 1532, 1508, 1440, 1310, 1248, 1200, 1112, 1004, 766 cm^{-1} .

rmn- ^1H (90 MHz, CDCl_3): δ 7.3-6.9 (m, 3H), 3.8(s, 3H), 3.6(s.a.,2H, D_2O), 2.16 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 165(100), 134 (99), 106 (87.6), 104 (14.8), 79(27.27), 77(31.4).



3-Hidroxi-4-metil-benzoato de metilo (73).

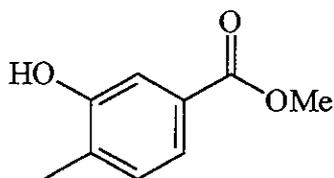
Se mezcló 3-amino-4-metil-benzoato de metilo, (8.79, 0.053 mol.) con 300 ml de una solución acuosa de H₂SO₄ al 20 % y se agitó hasta formar una solución. Posteriormente se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente, con agitación vigorosa, una solución de NaNO₂ (4.043 g., 0.0585 mol), disuelto en la mínima cantidad de agua.

Terminada la adición se continuó la agitación por 30 minutos. Después la solución formada se calentó a 70-75 °C hasta que termina el desprendimiento de Nitrógeno. Se enfrió en un baño de hielo, y se extrajo con acetato de etilo (5x50 ml.). La fase orgánica selavó con una solución saturada de NaCl (2x100 ml), se secar y se concentró, obteniendo 8.41 g. (95.1%) de un sólido.

p.f.= 163 °C.

ir(KBr): 3294, 1696, 1572, 1442, 1416, 1300, 1236, 1184, 1100, 1000, 762 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃): 7.631 (d, J=1.54 Hz, 1H), 7.521(d,d; J=1.48 Hz, j=9.26 Hz; 1H), 7.184(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.33 (s.a.,1H, D₂O), 3.93 (s, 3H), 2.31(s, 3H)p.p.m.

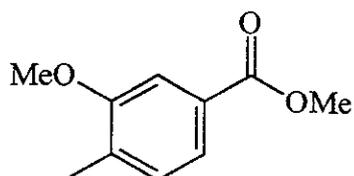


4-Metil-3-metoxi-benzoato de metilo (74).

Se mezcló KOH granulado (10g., 0.179 mol.) con 50 ml de DMSO y se agitó vigorosamente, después que ha desarrollado una coloración amarilla, se enfrió a 10 °C y se adicionó una solución de 3-hidroxi-4-metil-benzoato de metilo (7.44 g., 0.044 mol.) en 10 ml. de DMSO, manteniendo la agitación por 15 minutos, posteriormente se adicionó lentamente yoduro de metilo (12.723 g., 0.089 mol.), terminada la adición se agitó a temperatura ambiente por 1 h. En seguida se adicionó una solución saturada de NaCl y se efectuó una extracción múltiple con acetato de etilo frío (5x25 ml.). Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (5x30 ml) se secó con Na₂SO₄ y se concentró, obteniendo 6.77 g. (83.6 %) de un líquido.

ir (película): 1720, 1586, 1506, 1458, 1438, 1272, 1234, 1180, 1106, 1038, 996, 880, 762 cm⁻¹.

rmn-¹H (90 MHz, CDCl₃): δ 7.6-7.15 (m,3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.3 (s, 3H) p.p.m.



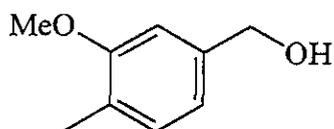
Alcohol 4-metil-3-metoxibencílico (75).

Se disolvió 4-metil-3-metoxi-benzoato de metilo (7.03 g., 0.046 mol.) con 70 ml de THF anhidro, se enfrió y se agitó en un baño de hielo, después se agregó en pequeñas porciones LiAlH_4 (2.989 g., 0.0787 mol) en un periodo de 30 minutos, se continuó la agitación por 1 h. y después a temperatura ambiente por 4 h.. Cuando la reacción es completa se enfrió y se agregó lentamente agua-hielo, la mezcla se filtró y se lavó varias veces con acetato de etilo. Se separaron las fases y se realizó una extracción múltiple a la fase acuosa (5x40 ml.). Se reunieron las fracciones orgánicas y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2x100 ml.), se secó y se concentró, obteniendo 5.91 g de un líquido puro, que corresponde al 99.6% de rendimiento.

ir (película): 3345, 2998, 2936, 1614, 1586, 1510, 1462, 1412, 1260, 1154, 1130, 1040, 914, 856, 816, 738, 649, 554 cm^{-1} .

$\text{nmn-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.12–6.81 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.8 (s.a., 1H, D_2O) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 152 (M^+ , 100), 137 (50.4), 121 (34.9), 123 (41.4), 109 (39), 91 (36.5).



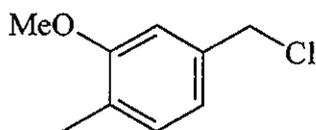
Cloruro de 4-metil-metoxibencilo (76).

En un matraz bola provisto de agitación magnética se pesó ZnCl_2 anhidro (5.62 g., 0.041 mol), se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó lentamente HCl concentrado (56 ml.), la solución formada se adicionó lentamente y con agitación constante al alcohol 4-metil-3-metoxibencílico (9.79 g., 64.4×10^{-3} mol.), la mezcla se continuó agitando a la misma temperatura por 2 h. Concluida la reacción se adicionó una mezcla hielo-agua y se efectuó una extracción múltiple con acetato de etilo (5x40 ml.). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron sucesivamente con una solución de NaHCO_3 al 5% (3x40 ml.) y después con una solución saturada de NaCl (2x50 ml.), se secó y se concentró. El residuo obtenido se destiló a presión reducida ($110\text{ }^\circ\text{C}$, 2 mm Hg), obteniendo 8.41 g (76.8 %) de producto puro.

ir (película): 1613, 1586, 1509, 1464, 1412, 1256, 1157, 1132, 1040, 852, 729, 696 cm^{-1} .

$\text{nmn-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (dd, $J=0.8$, $j=7.4$ Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.56, (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.2 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 172 (M^++2 , 10.6), 170 (M^+ , 30.8), 149 (23.4), 135 (100), 120 (9.5), 105 (9.5), 91(10.6).



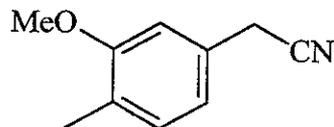
Cianuro de 4-metil-3-metoxibencilo (**69**).

En un matraz bola equipado con agitación magnética se mezcló el cloruro de 4-metil-3-metoxibencilo (4.94 g., 20×10^{-3} mol), 45 ml. de DMSO y NaCN anhidro (2.84 g., 57.9×10^{-3} mol). La suspensión se calentó a 35-40 °C por 3 h. Se adicionó agua fría y se efectuó una extracción múltiple con se acetato de etilo (5x40 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (6x40 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró, obteniéndose de esta manera 4.62 g (98.7%) de un líquido puro.

ir (película): 2248, 1613, 1586, 1510, 1468, 1415, 1256, 1133, 1039, 809, 742 cm^{-1} .

nmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.1–6.74 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.19 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 161 (M^+ , 55.1), 146 (64.1), 121 (69.9), 91 (100), 77 (25%).

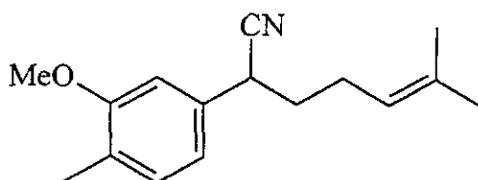


6-Ciano-2-metil-6(4-metil-3-metoxifenil)-2-hexeno (68).

En un matraz bola provisto con tapón septum se pesó hexametildisilazano (HMDS) (3.45 g., 21.37×10^{-3} mol) y se disolvió con 40 ml. de THF anhidro, bajo atmósfera de argón la solución se enfrió a -78 °C, posteriormente se adicionó n-BuLi (1.31g., 20×10^{-3} mol) y se agitó durante 5 minutos. Después se adicionó lentamente una solución de cianuro de 4-metil-3-metoxibencilo (3 g., 18×10^{-3} mol) en THF anhidro, se continuó la agitación por 25 minutos, después se agregó gota a gota una solución de 1-yodo-4-metil-3-penteno (4.3 g., 20×10^{-3} mol) en THF anhidro. Terminada la adición se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo la reacción se adicionó una solución saturada de NH_4Cl . Después se lleva a cabo una extracción múltiple con acetato de etilo (3x20 ml.). En seguida se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2x20 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo, 95:5) obteniéndose 3.07 g. (67.8%) de un líquido puro.

ir (película): 2030, 2861, 2736, 2237, 1674, 1611, 1588, 1513, 1462, 1410, 1379, 1327, 1255, 1134, 1108, 1043, 992, 945, 853, 819, 759, 640 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 5.059 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09-1.8 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) p.p.m.



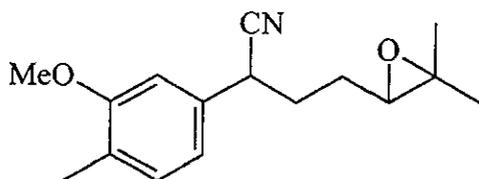
2,2-Dimetil-3(3'-ciano-3'(4-metil-3-metoxifenil))-oxirano (67).

En un matraz bola sobre un baño de hielo se enfrió una solución de 6-ciano-2-metil-6(4-metil-3-metoxifenil)-2-hexeno (0.8 g., 3.29×10^{-3} mol) en CH_2Cl_2 , después se adicionó gota a gota una solución de ácido m-cloroperoxibenzóico al 55% (1.032 g., 3.29×10^{-3} mol). Terminada la adición se continuó la agitación por 1.5 hrs. Posteriormente se filtró y se lavó el sólido con CH_2Cl_2 . El filtrado es lavado con una solución de NaHSO_3 al 5% (2x20 ml.), a continuación con una solución de NaHCO_3 al 5% (2x20 ml) y finalmente con una solución saturada de NaCl (2x20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (Hexano-Acetato de etilo, 9:1), obteniendo 0.79 g. (90.3 %) de un líquido.

ir (película): 2959, 2923, 2852, 2239, 1610, 1593, 1577, 1562, 1543, 1507, 1489, 1470, 1417, 1390, 1255, 1144, 1039, 852, 816 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 6.83 (d, $j=8$ Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 3.9-3.82 (m, 4H), 2.74 (m, 1H), 2.2 (s, 2H), 2.14-2.56 (m, 4 H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 259 (M^+ , 11.6), 216 (2.31), 201 (7.5), 186 (12.5), 173 (100), 160 (10.8), 148 (33.3).



3-Ciano-2,2-Dimetil-1-hidroxi-3(4-metil-3-metoxifenil) ciclopentano (**80**).

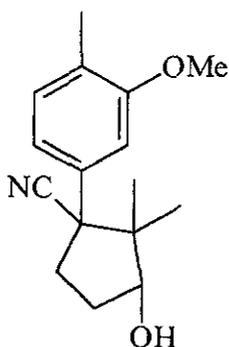
En un matraz bola equipado con refrigerante y tapón septum se pesó hexametildisilazano (HMDS) (0.155g., 0.96×10^{-3}), bajo atmósfera de argón se enfrió a 5 °C, después se adicionó benceno anhidro, a esta solución se adicionó n-BuLi (0.061 g., 0.96×10^{-3} mol) se agitó la mezcla durante 5 minutos, después se adicionó lentamente una solución de 2,2-dimetil-3(3'-ciano-3'(4-metil-3-metoxifenil))-oxirano (0.1 g., 0.38×10^{-3} mol) en benceno, se permitió que este a temperatura ambiente y se llevó a la temperatura de ebullición por 1 h. Después se enfrió y se adicionó a la mezcla de reacción una solución saturada de NH_4Cl , se efectuó extracción múltiple con acetato de etilo (3x10 ml.) la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano-acetato de etilo, 8:2). Obteniéndose 30 mg. (30%) del ciclopentanol y 42 mg.(40%) de alcoholes cíclicos de cuatro miembros.

3-Ciano-2,2-Dimetil-1-hidroxi-3(3-metoxi-4-metilfenil) ciclopentano.

ir (película): 3440, 2962, 2935, 2876, 2231, 1665, 1612, 1582, 1514, 1466, 1454, 1407, 1260, 1141, 1101, 1071, 1036, 997, 846, 813 cm^{-1} .

rmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (dd; $J=0.8$ Hz, $j=9.2$ Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.36 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.54-2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s.a., D_2O , 1H), 1.88-1.68 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.6 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 259 (M^+ , 60.8), 241 (2.6), 216 (3.7), 190 (12.1), 173 (100), 158 (15.6), 147(5.2), 412.



3-Ciano-2,2-dimetil-3(4-metil-3-metoxifenil)-ciclopentanona (**81**).

y

1-Ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2(2-hidroxi-2-propil) ciclobutano (diastereoisómeros) (**66** y **82**).

Se hicieron reaccionar hexametildisilazano (HMDS) (1.291 g., 8×10^{-3} mol), nBuLi (0.512 g., 8×10^{-3} mol), 2,2-Dimetil-3(3'-ciano-3"(4-metil-3-metoxifenil))-oxirano (0.829 g., 3.2×10^{-3} mol), en las condiciones antes descritas.

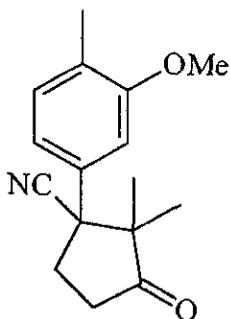
Se disolvió el residuo de la reacción anterior con acetona, se adicionó lentamente reactivo de Jones hasta que fue constante una coloración naranja oscuro, se continuó la agitación por 20 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionó a una solución saturada de NaCl. Se efectuó exxtracción con acetato de etilo (5x20 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5% (2x25 ml.), después con una solución saturada de NaCl, y finalmente se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se separó 0.94g de un líquido, el cual se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo, 8:2). Se obtuvieron dos fracciones una de las cuales corresponde a la cetona (0.398 g.) y la otra la mezcla de alcoholes de ciclobutano. Esta última fracción se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano-acetato de etilo, 9:1) }, con eluciones sucesivas,(12-14). De esta manera se logran obtener: 163mg (19.66%) del ciclobutanol cis. y 68 mg.(8.2%) del trans.

3-Ciano-2,2-dimetil-3(4-metil-3-metoxifenil)-ciclopentanona.

ir (solución, CHCl₃): 2975, 2936, 2231, 1747, 1612, 1583, 1514, 1436, 1408, 1385, 1263, 1141, 1085, 1045, 842, 817 cm^{-1} .

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (dd; J=0.76 Hz, j=9 Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.646 (s, 3H) p.p.m.

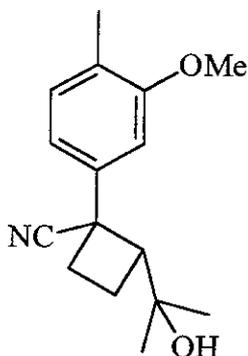
emie (70 eV); m/e (%): 257 (M⁺, 84.4), 242 (18), 224 (8.1), 214 (16.3), 207 (16.3), 187 (29.5), 173 (100).



trans 1-Ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2(2-hidroxi-2-propil) ciclobutano

ir (película): 3465, 2969, 2927, 2240, 1652, 1604, 1578, 1464, 1411, 1322, 1256, 1163, 1037, 877 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.6 (dd; $J=9.2$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=1$ $J=7.68$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.8-2.72 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.6 (s.a., D_2O , 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H) p.p.m.

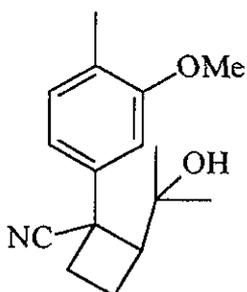


cis 1-Ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2(2-hidroxi-2-propil) ciclobutano.

ir (película): 3471, 2968, 2928, 2230, 1659, 1612, 1580, 1510, 1465, 1409, 1254, 1143, 1037, 947, 852, 820, 765 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.14-7.08 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.078 (dd; $J=8.8$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H) 2.79-2.45 (m, 3H), 2.19 (s, 3H) 2.11 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.75 (s.a., D_2O , 1H) p.p.m.

emie (70n eV); m/e (%): 259 (M^+ , 13.11), 241 (4), 216 (21.3), 187 (11.4), 173 (100), 158 (13.9), 149 (10.6), 115 (7.3), 103 (6.5), 91 (7.3), 71 (11.4), 43 (16.3).



Cis 1-Ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2-isopropenil-ciclobutano (**62**).

y

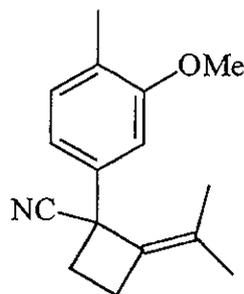
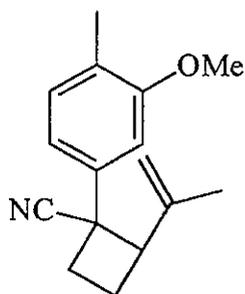
Cianuro de 1-(3-metoxi-4-metilfenil)-2-(1-metiletiliden)ciclobutano (**83**).

En un matraz bola con tapón septum bajo atmósfera de argón, se disolvió el Cis 1-Ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2(2-hidroxi-2-propil) ciclobutano (0.066 g., 0.254×10^{-3} mol) con piridina anhidra, posteriormente se adicionó lentamente oxiclورو de fósforo (POCl_3) (0.195 g., 1.27×10^{-3} mol). La mezcla de reacción se calentó lentamente, hasta una temperatura de 100 °C, durante 5 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua fría continuando la agitación durante 20 minutos. Después se efectuó extracción con acetato de etilo (5x7 ml.), se reunieron los extractos orgánicos. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución de: HCl al 5% (4x5 ml.), NaHCO_3 al 5% (2x10 ml.) y NaCl (2x20 ml.), finalmente se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Obteniéndose 60 mg, 98 % de un residuo líquido, cuya espectroscopia muestra una mezcla de dos isómeros.

ir (película): 3374, 2918, 2852, 2229, 1664, 1611, 1582, 1505, 1464, 1455, 1408, 1373, 1288, 1253, 1170, 1136, 1039, 993, 897, 849, 813 cm^{-1} .

$\text{nmn-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.14-7.08 (m, 2H), 6.97-6.9 (m, 4H), 4.79 (q, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.89-2.19 (m, 9H), 2.2 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 241 (M^+ , 57.6), 226 (60), 210 (7.2), 198 (20), 183 (7.2), 173 (100), 158 (13.6), 149 (16).



Desprotección-Expansión .

Cianuro de 1-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-(1-metiletiliden)ciclobutilo (84).

Cianuro 1-hidroxi-2,9-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[a]cicloocten-5-ilo (85).

y

Cianuro de 1-hidroxi-2,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[a]cicloocten-5-ilo (86).

Cianuro de 4-(etilsulfanil)-1-(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-metil-5-hexenilo (89).

Método A.

En un matraz bola provisto con refrigerante y tapón se pesó NaH al 55% (0.363 g., 8.33×10^{-3} mol), se lavó tres veces con THF anhidro, bajo atmósfera de argón, suspenderlo en dimetilformamida (DMF) anhidra, la mezcla se enfrió a 5 °C, y se adicionó lentamente 3 ml. de una solución formada por etilmercaptano-DMF (1:1), con agitación constante hasta que se consumió el NaH. Posteriormente se agregó una solución de Cis 1-ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2-isopropenil-ciclobutano (0.06 g., 0.248×10^{-3} mol) y DMF anhidra, terminada la adición se llevó a 75-80 °C y se mantuvo a esta temperatura por toda la noche y después se incrementó a 120 °C por 5 hrs. Terminada la reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionó lentamente una solución saturada de NH_4Cl (pH=5), se agitó por 15 minutos. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo (5x10 ml.) la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (5x10 ml.), después se secó con Na_2SO_4 y se concentró, obteniéndose 73 mg de un residuo líquido el cual se purificó por cromatografía en capa fina preparativa con eluciones continuas (13 eluciones) usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5).

Fracción 1: 23mg (40%)

Fracción 2: 6 mg (10.52%)

Fracción 3: 3 mg (4.1%)

Método B.

Se hizo una solución de THF anhidro y etilmercaptano (0.346g., 5.56×10^{-3} mol), se enfrió a -78 °C posteriormente se adicionó lentamente (reacción violenta) una solución de n-BuLi (0.356 g., 5.57×10^{-3} mol), terminada la adición se formó una suspensión la cual se continuó agitando por 10 minutos, después se eliminó el disolvente con una corriente de argón a temperatura ambiente. El sólido obtenido se disolvió con DMF

anhidra (2 ml.) a continuación se adicionó una solución de Cis 1-ciano-1(4-metil-3-metoxifenil)-2-isopropenil-ciclobutano (0.042 g., 0.174×10^{-3} mol) y 2 ml. de DMF anhidra, se calentó la mezcla de reacción de 90-95 °C por 22 hrs.. Completandose la reacción se enfrió en un baño de hielo, y se adicionó lentamente una solución saturada de NH_4Cl (pH=5), se continuó la agitación por 15 minutos. Se extrajo con acetato de etilo (5x10 ml.). Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (13 eluciones) usando como eluente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5).

En ambos casos después de separar se obtienen tres fracciones iguales, en orden de polaridad creciente son:

Fracción 1: 20 mg. (50.55%)

Fracción 2: 7.58 mg (7.58%)

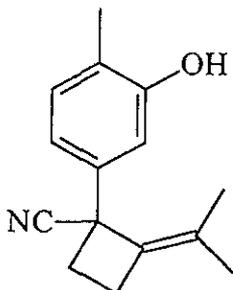
Fracción 3: 4 mg (8%)

Fracción 1: Cianuro de 1-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-(1-metiletiliden)ciclobutilo (84).

ir (película): 3392, 2958, 2929, 2871, 2859, 2235, 1687, 1618, 1591, 1506, 1455, 1417, 1379, 1284, 1242, 1178, 1126, 993, 862, 808 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (dd, $J=8$ Hz, $J=0.6$ Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.47 (s.a., D_2O , 1H), 2.82 (m, 3H), 2.24 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.52 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z (%): 227 (M^+ , 96.52), 212 (100), 197 (15.62), 184 (36.52), 171 (11.3), 159 (38.26).



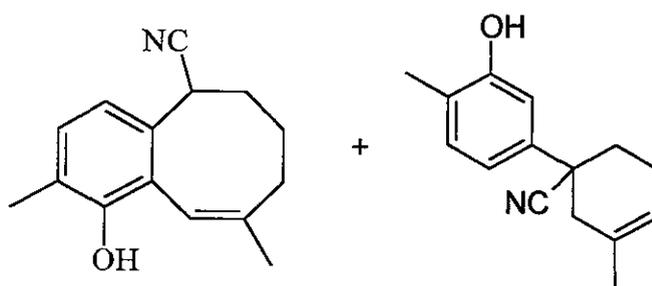
Fracción 2: I (64%), II (36%). Cianuro 1-hidroxi-2,9-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[a]cicloocten-5-ilo (85).

y Cianuro de 1-hidroxi-2,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[a]cicloocten-5-ilo (86).

ir (película): 3388, 2927, 2856, 2245, 1616, 1591, 1506, 1448, 1417, 1379, 1355, 1259, 1242, 1208, 1174, 1126, 1083, 1006, 862, 819, 792, 757, 634 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, $J=7.76\text{Hz}$), 6.93 (d, $J=6.96\text{Hz}$), 6.92(m), 6.15 (s, 1H), 5.52 (s.a., 1H), 5.13 (s.a., D_2O , 2H), 4.05 (dd, $J=11.4\text{ Hz}$, $j=3.06\text{ Hz}$, 1H), 3.35 (s.a., 1H), 2.85 (s.a., 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.71 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z (%): 227 (M^+ , 50.4), 212 (6.0), 198 (10.43), 185 (7.8), 159 (100).

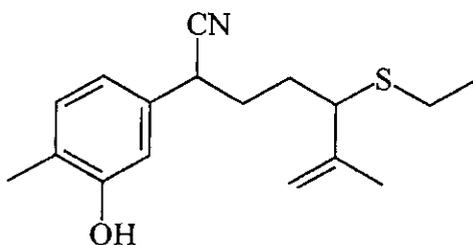


Fracción 3: Cianuro de 4-(etilsulfanil)-1-(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-metil-5-hexenilo (89).

ir (película): 3396, 2966, 2927, 2869, 2247, 1618, 1593, 1521, 1452, 1422, 1375, 1240, 1180, 1121, 997, 896, 862, 812, 669 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (d, $J=7.74\text{ Hz}$, 1H), 6.8 (m, 2H), 4.91 (s.a., D_2O , 1H), 4.86 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.72 (t, $J=6.54\text{ Hz}$, 1H), 3.25 (t, $J=7.32\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (q, $J=7.14\text{ Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.7 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.42\text{ Hz}$, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z(%): 291 ($\text{M}^+ + 2$, 2.5), 289 (M^+ , 34.74), 227 (16.1), 159 (100), 146 (11.86).

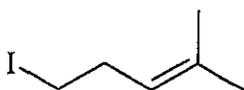


1-Yodo-4-metil-3-penteno (52).

En un matraz bola de dos bocas equipado con refrigerante, embudo de adición, tapón septum y bajo atmósfera de argón se pesó Mg en virutas (6.35 g., 0.26 at.-g.) y se agregó un cristal de yodo. El matraz se colocó en un baño de ultrasonido a una temperatura de 5 °C, se agregaron 20 ml. de éter etílico anhidro y posteriormente se adicionó gota a gota, una solución de CH_3I (38.8g., .26 mol) y éter etílico anhidro (10 ml.), manteniendo el ultrasonido hasta que reacciona todo el Mg. Después se adicionó lentamente y con agitación constante una solución de ciclopropilmetilcetona (20 g., .23 mol) en éter, la mezcla se continuó en agitación a temperatura ambiente por 2 h. En seguida se adicionó lentamente 50 ml. de una solución de ácido sulfúrico al 50%, la reacción se agitó vigorosamente toda la noche a temperatura ambiente. Se efectuó una extracción múltiple con éter etílico, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, después con una solución saturada de cloruro de sodio, finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se destiló a presión reducida (1 mm Hg, 68-70 °C), obteniéndose 45g. (90%) de un líquido incoloro.

i.r. (película) : 3020, 3000, 2967, 2927, 2856, 1669, 1448, 1376, 1248, 1114, 831, 732 cm^{-1} .

r.m.n.- ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 5.09 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.55 (q, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)p.p.m.

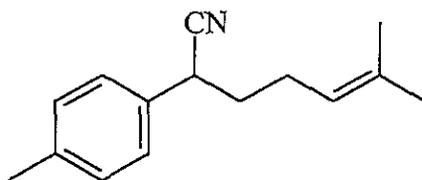


2-Metil-6-ciano-6(4-metilfenil)-2-hexeno (98).

En un matraz bola provisto de un tapón septum y agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno se colocó NaNH_2 (1.938 g., 0.049 mol), se suspendió en 30 ml. de THF anhidro y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, después se adicionó lentamente 4-metilfenil acetonitrilo (5.92g., 0.0451 mol), y se agitó durante 45 minutos, posteriormente se adicionó el haluro de alqueno, gota a gota , se permitió que suba la temperatura y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente se enfrió la mezcla y se añadieron 50 ml. de una solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con éter etílico (5x 20 ml.) . La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x40 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró obteniéndose un aceite el cual se purificó por cromatografía en columna (hexano-acetato de Etilo, 97:3), 5.58g. (58 %) del compuesto monoalquilado y materias primas recuperadas.

ir (película) : 3089, 2967, 2242, 1670 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 7.3 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 3.7 (t, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.9 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H) p.p.m.

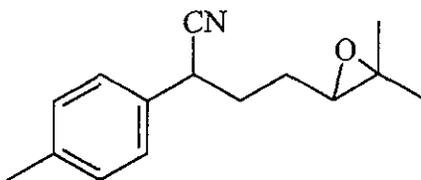


2,2-Dimetil-3(3'-ciano-3'(p-tolil)-propil)- oxirano (**94**).

En un baño de hielo-agua se colocó un matraz bola provisto de tapón septum y con agitación constante, se disolvió el alqueno (1.79 g., 8.4×10^{-3} mol) con CH_2Cl_2 . Posteriormente a la solución formada se adicionó lentamente una solución de ácido m-cloroperoxibenzóico al 50% (2.9 g., 8.4×10^{-3} mol.) se agitó por 1 h y después se permitió que suba la temperatura ambiente y se continuó la agitación por 2.5 h. En seguida, la mezcla de reacción, se enfrió en un baño de hielo. El sólido formado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 frío. El filtrado se lavó con una solución de NaHSO_3 al 10% (2x25 ml.), después con una solución de NaHCO_3 al 10% (3x20 ml.), finalmente con una solución saturada de NaCl (2x20 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano-acetato de Etilo, 9:1)obteniéndose así un líquido puro 1.28g (67 %).

ir (película) : 3026, 2240, 1514, 1454, 1379, 1121, 815, 673 cm^{-1} .

^1H (200 MHz., CDCl_3) : δ 7.26-7.15 (AA', BB'), 3.87(M, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.34 (s,3H), 1.8 (m, 4H), 1.3 (s,3H), 1.24 (d, J=10 Hz).



Cianuro de 2,2-dimetil-1-(4-metilfenil)-3-oxociclopentilo (**96**).

y

Cianuro de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metilfenil)ciclobutilo (**95**).

En un matraz bola provisto de un tapón septum se hizo una mezcla de diisopropilamina (LDA) (0.357 g., 3.54×10^{-3} mol) y 10 ml. de THF anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y atmósfera de Argón, se adicionó n-BuLi (3.39×10^{-3} mol.). Después de 5 minutos de agitación se adicionó lentamente una solución del epóxido (0.677 g., 2.95×10^{-3} mol.) en THF. Terminada la adición se permitió que subiera la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se continuó la agitación por 8 hr. Concluido el tiempo se agregó 25 ml. de una solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con acetato de etilo (5x5ml.). Se reunieron las fracciones orgánicas. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo, 7:3), obteniéndose 0.231 g (34.1%) de producto transformado (mezcla de alcoholes) y el material restante es epóxido recuperado.

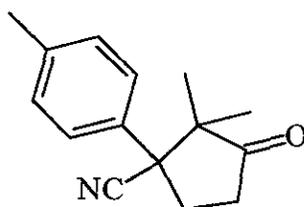
En un matraz bola con trampa de humedad mezclar clorocromato de piridinio (PCC) (0.4 g., 1.88×10^{-3} mol) en 10 ml. de, con agitación constante adicionar gota a gota una solución de alcoholes (0.144 g., 6.28×10^{-4} mol.) en 5 ml. de CH_2Cl_2 , terminada a adición se continuó la agitación por 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se agregó una solución saturada de NaHCO_3 . Se extrajo con CH_2Cl_2 (2x5ml.), la fase orgánica se lavó con una solución de HCl al 10% (2x12 ml.), después con una solución de NaHCO_3 al 10% (2x10 ml.) y finalmente con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.). Se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano-acetato de etilo, 8:2) obteniéndose 52 mg de producto puro (ciclopentanona substituida).

A) Cianuro de 2,2-dimetil-1-(4-metilfenil)-3-oxociclopentilo.

ir (película) : 3030, 2975, 2926, 2874, 2232, 1747, 1515, 1463,1409, 1366, 1286, 1257, 1085, 1022, 980, 819, 797 cm^{-1} .

rmn-¹H (200MHz, CDCl_3) : δ 7.27 (AA',BB', 4H), 2.8-2.5 (m, 4H), 2.35 (s,3H), 1.32 (s, 3H), 0.626 (s, 3H)p.m.

eme (70 eV), m/z (%): 227 (M^+ , 100), 212 (31.29), 194 (9.52), 184 (27.89) 170 (7.48), 157 (54.42), 143 (36), 142 (17.68), 129 (17.68), 115 (20.4), 91 (15.64), 84 (76.19), 69 (19), 43 (14.28), 41 (10.88), 39 (6.1).

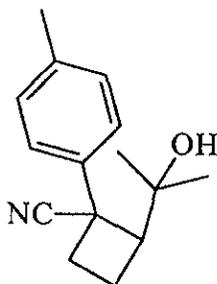


B) Cianuro de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metilfenil)ciclobutilo.

ir (película) 3449, 3029, 2972, 2924, 2873, 2231, 1656, 1609, 1513, 1460, 1373, 1301, 1225, 1154, 1066, 948, 813, 771 cm^{-1} .

rmn-¹H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 3.06 (d,d J=9.2 Hz, J=10.4 Hz, 1H), 2.85-2.3 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.2-2.08 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H, D_2O), 1.08 (s, 3H), 0.904 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z (%): 229 (M^+ , 39.45), 211 (M^+-18 , 10.2), 202 (10.2), 186 (92.5), 171 (27.89), 143 (100), 131 (23.8), 115 (19), 91 (19), 71 (20.4), 59 (6.8), 43 (14.28).



α -Cuparenona.

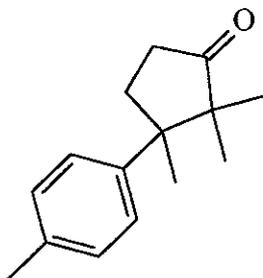
2,2,3-trimetil-3-(4-metilfenil)-1-ciclopentanona (1).

En un matraz bola provisto con tapón septum se disolvió el cianuro de 2,2-dimetil-1-(4-metilfenil)-3-oxociclopentilo (0.05 g., 2.2×10^{-4} m) en 5 ml. de Tolueno anhidro, en atmósfera de argón a 0 °C. Se adicionó una solución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (1.1×10^{-3}), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, después se adicionó 1 ml de etanol y 1 ml. de agua y finalmente 5 ml de H₂SO₄ al 10% se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (6x5 ml). La fase orgánica se lavó una solución de NaHCO₃ al 5% (1x10 ml.), se secó y se concentró. En seguida, el líquido obtenido se colocó en un matraz equipado con refrigerante y mantilla de calentamiento y se disolvió en 1.5 ml de etilenglicol, después se adicionaron 2 ml. de hidrato de hidrazina al 50 %, la mezcla se lleva a la temperatura de reflujo por 1 h, se llevó a temperatura ambiente y se adicionó una solución de KOH (1.8 g., en 1.5 ml de agua), la mezcla se calentó a 200 °C por 1.5 horas y después a 230 °C por 2 horas. Se enfrió y se adicionó una solución saturada de nace (15 mal.), se extrajo con éter etílico (5x5 ml), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1x10 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo 8:2) obteniéndose 32 mg de un líquido puro.

El aldehído (0.032 g, 0.148×10^{-3} m) se disolvió con 3 ml de CH₂Cl₂, la solución obtenida se enfrió a 10 °C, posteriormente se agregó una suspensión de PyCrO₃HCl (PCC) (0.127 g., 0.59×10^{-3} m) en CH₂Cl₂, se agito a temperatura ambiente, durante 1 hora. Después se adicionaron 10 ml. de una solución saturada de NaHCO₃ al 5%, en seguida se efectuó una extracción múltiple con CH₂Cl₂ (3x5 ml), La fase orgánica se lavó con una solución de HCl al 4% (2x10 ml), después con una solución de NaHCO₃ al 5% (2x10 ml), finalmente con una solución saturada de NaCl (1x10 ml.). Se secó y se concentró, obteniéndose así un líquido que se purificó por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo, 8:2). Se tiene un producto puro 8 mg que corresponde al 25%.

ir (película) : 2964, 2925, 2871, 2855, 1739, 1514, 1460, 1412, 1375, 1275, 1263, 1193, 1095, 1056, 1020, 996, 817, 796 cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.1-7.3 (AA' BB' , 4H), 2.7-2.38 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.23 (s,3H), 1.15 (s,3H), 0.59 (s,3H). p.p.m.

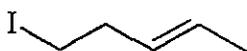


1-Yodo-3-penteno (102).

Se enfrió de 0-5 °C y se agito vigorosamente una suspensión de NaBH₄ (1.895 g., 0.05 mol.) en 50 ml. de etanol. Se adicionó lentamente una solución de ciclopropilmetilcetona (4.215 g., 0.05 mol) en etanol , se siguieron estas condiciones por 1.5 h, después se continuó la agitación toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 20 ml. de una solución acuosa de KI (8.3 g., 0.05 mol), se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se agregó gota a gota, 50 ml. de una solución acuosa de H₂SO₄ al 50%, se continuó la agitación toda la noche a temperatura ambiente. En seguida se extrajo con éter etílico (5x20 ml.). La fase etérea se lavó con una solución de NaHSO₃ al 5% (2x25ml.), a continuación con una solución de NaHCO₃ al 5% (3x20 ml.), por último con una solución saturada de NaCl (2x20 ml.). Se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El líquido obtenido se destiló (2 mm Hg, 75 °C), obteniéndose 7.57 g. (77%) de producto puro.

ir (película): 3020, 2960, 2730, 1668, 1438, 1378, 1286, 1238, 1168, 1086, 1046, 964, 844, 770, 704, 668, 592, 504 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 5.47 (m, 2H), 3.14 (t, J=6.26 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.72 Hz, 2H), 1.66 (d, J=2.48 Hz, 3H) p.p.m.

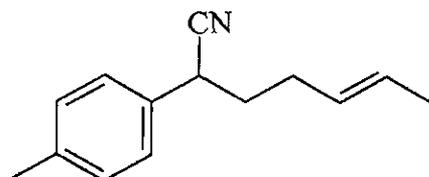


Cianuro de (E)-1-(4-metilfenil)-4-hexenilo (103).

En un matraz se pesó (2.651 g., 0.0262 mol.) de diisopropilamina anhidra, se disolvió en THF anhidro la solución se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de argón. Se adicionó una solución de n-BuLi (1.6 g., 0.025 mol.). Después de 10 minutos se adicionó una solución de cianuro de 4-metilbencilo (3 g., 22×10^{-3} mol) en THF, se continuó la agitación por 10 minutos y en seguida se adicionó lentamente el yoduro de alquenilo (5.36 g., 27×10^{-3} mol.) diluido con THF, se continuo en agitación, a temperatura ambiente durante toda la noche. Al matraz de reacción se adicionó una solución saturada de NH_4Cl . Posteriormente se extrajo con éter etílico (5x20 ml.), la fase orgánica se lavó inicialmente con una solución de NaHSO_3 al 5 % (2x50 ml.), en seguida con una solución saturada de NaCl (2x30 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo, 97:3). Obteniéndose 2.78 g. (60%) de producto puro.

ir (película): 3025, 2926, 2857, 2240, 1589, 1514, 1452, 1121, 967, 813 cm^{-1} .

$\text{rnmn-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.2 (s, 4H) , 5.65-5.3 (m,2H), 3.76 (d,d J=6.56 Hz, J=8.38 1H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (q, J=6Hz, 2H), 2.1-1.8 (m, 2H), 1.68 (d, J=7.3 Hz, 3H) p.p.m.

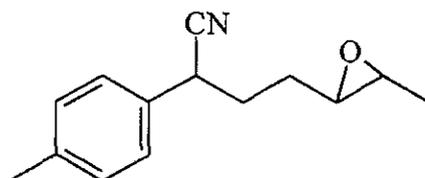


Cianuro de 3-(3-metil-2-oxiranil)-1-(4-metilfenil)propilo (104).

En un matraz bola con agitación magnética se disolvió el 6-ciano-6(p-tolil)-2-hexeno (1.7 g., 8.54×10^{-3} mol.) en CH_2Cl_2 , se enfrió en un baño de hielo y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de ácido m-cloroperoxibenzóico (1.9 g., 9.39×10^{-3} mol.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se formó una suspensión la cual se filtró, el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . Después se lavó la fase orgánica con una solución de NaHSO_3 al 10% (2x25 ml.) se continuaron los lavados con una solución saturada de NaHCO_3 (3x20 ml.), finalmente con una solución saturada de NaCl (2x20 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo, 75:25), obteniéndose 1.3 g de un líquido puro, que corresponde al 70.7%.

ir (película) : 3026, 2965, 2926, 2864, 2240, 1514, 1451, 1381, 1022, 860, 815 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3): 7.21(m,4H), 3.83 (t, J=6 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.348 (s, 3H), 2.1-1.9 (m,4H), 1.28 (d, J=5.2 Hz, 3H) p.p.m.



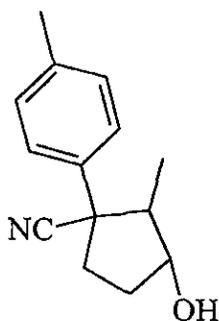
Cianuro de 3-hidroxi-2-metil-1-(4-metilfenil)ciclopentilo (**105**).

En un matraz bola provisto de tapón septum equipado con agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió diisopropilamina (0.446 g, 4.41×10^{-3} mol.) en THF anhidro y se enfrió a -78 °C, después se adicionó una solución de n-BuLi (0.27 g, 4.21×10^{-3} mol.), se continuó la agitación por 5 minutos, posteriormente se adicionó gota a gota una solución de epóxido (0.8 g, 3.72×10^{-3} mol.) en THF. Terminada la adición se subió a la temperatura a 0 °C y se continuó así por 7 h. Después se detuvo la reacción con 15 ml. de una solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con acetato de etilo (4x7 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El líquido obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo, 7:3). Obteniéndose 0.206 g de epóxido y 0.354 g de producto de transformación (44.25%).

ir (película): 3431, 3028, 2963, 2875, 2235, 1515, 1456, 1379, 1080, 995, 641 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (AA', BB', 4H), 4.13 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.32-1.8 (m, 5H),

1.65 (s, 1H, D_2O), 1.12 (d, $J=6$ Hz, 3H) p.p.m.



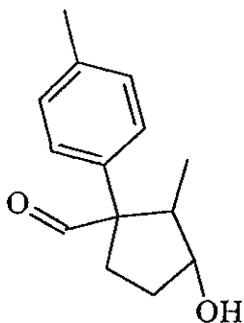
3-Hidroxi-2-metil-1-(4-metilfenil)-1-ciclopentancarbaldehido (113).

y

2,3-Dimetil-3-(4-metilfenil)-1-ciclopentanona (110).

En una matraz bola con tapón septum se disolvió el 2,3-dimetil-3(p-tolil)-ciclopentanol (167 mg., 0.77×10^{-3} mol) en 10 ml. de tolueno anhidro, bajo atmósfera de argón se enfrió a 0 °C. Posteriormente se adicionó lentamente una solución de hidruro de diisobutil aluminio (0.29 g., 2.09×10^{-3} mol), se agitó a esta temperatura durante 1.5 h y después a temperatura ambiente por 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se adicionó etanol (1.5 ml), en seguida se adicionó agua (2 ml) y finalmente una solución acuosa de H₂SO₄ al 10%, se continuó la agitación por 10 minutos. En seguida se extrajo con acetato de etilo (6x5 ml.). La fase orgánica se lavó consecutivamente con una solución de NaHCO₃ 5% (1x10 ml.), NaCl (2x10 ml.), se secó y se concentró. El residuo obtenido se colocó en un matraz bola equipado con un refrigerante, mantilla de calentamiento y agitación magnética, se disolvió en 1.5 ml. de etilenglicol, 2 ml. de hidrato de hidrazina 50% y se llevó a la temperatura de reflujo por 1 h. Se enfrió y se adicionó una solución de KOH (1.8 g.) en 1.5 ml. de agua. Se calentó la reacción a 200 °C por 2 h y después a 230 °C por el mismo tiempo. Se enfrió y se adicionó una solución saturada de NaCl (20 ml). Se extrajo con éter etílico (5x50 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.), se secó con Na₂SO₄ y se concentró obteniéndose 157 mg del producto crudo.

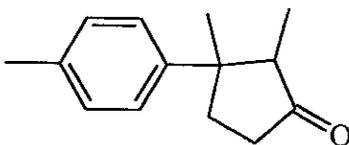
ir (película): 3404, 3023, 2963, 2927, 2874, 2728, 1716, 1514, 1457, 1410, 1378, 1324, 1260, 1193, 1080, 1040, 1018, 812, 721 cm⁻¹.



El residuo obtenido (157 mg.) de la reacción de reducción se disolvió con 5 ml. de acetona, se adicionó lentamente a temperatura ambiente y agitación constante reactivo de Jones y se continuó la agitación por 15 minutos. Posteriormente se adicionó una solución saturada de NaCl (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (5x5ml.), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1x10 ml.), después con una solución de NaHCO₃ al 10% (2x10 ml.), finalmente con 10 ml de una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano-acetato de etilo, 9:1), obteniéndose 51 mg (32.5%) de producto puro.

ir (película): 3023,2968, 2935, 2870, 1741, 1515, 1410, 1382, 1305, 1182, 817 cm⁻¹.

¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (AA', BB', 4H), 2.6 (q, J=8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.45-2.05 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.021 (d, J=6.8 Hz, 3H) p.p.m.

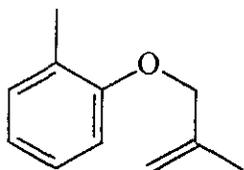


2-Metil-2-propenil 2-metilfenil éter (121).

Se mezcló KOH granulado (30.96., 0.55 mol), y 100 ml. de DMSO, se agitó por 10 minutos, posteriormente se adicionó lentamente una solución de 2-metilfenol (20 g., 0.184 mol) en DMSO, cuidando de mantener la temperatura a 20 °C con un baño de hielo, terminada la adición se continuó la agitación por 10 minutos, esta mezcla desarrolla un color café oscuro. Después se adicionó el cloruro de metalilo (18.42 g., 0.203 mol), manteniendo la temperatura de la reacción a 20 °C, se continuó en estas condiciones por 90 minutos. Para detener la reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionó una solución saturada de NaCl. Se extrajo con acetato de etilo (5x40 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución de NaOH al 10 % (2x50 ml.), posteriormente con una solución saturada de NaCl (5x50 ml.), finalmente se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Obteniéndose 29.4 g. (98%) de un líquido puro.

ir (película): 3078, 3026, 2976, 2916, 2856, 1658, 1602, 1494, 1454, 1377, 1307, 1242, 1225, 1192, 1122, 1060, 1020, 900, 750, 713 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃): 7.13, (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.12 (s.a., 1H), 4.98, (s.a., 1H), 4.43 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.8 (s, 3H) p.p.m.



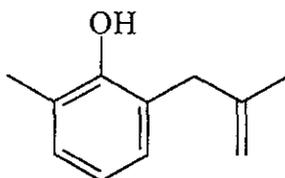
2-Metil-6-metilfenol (122).

Se calentó a la temperatura de reflujo una mezcla de 2-metil-2-propenil 2-metilfenil éter (20 g., 0.123mol), y N,N-dimetilanilina (20g., 0.165 mol) por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con 200 ml. de Hexano, después se lavó con una solución de H₂SO₄ al 15% (5x50 ml.), en seguida con una solución acuosa fría (10 °C), formada por KOH al 10% y metanol al 80% (8:2). Se separaron las fases, la fase metanólica se diluyó con 300 ml. de agua fría y se aciduló con HCl concentrado hasta un pH=2. Después se extrajo con hexano (5x50 ml.), la fase hexánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x40 ml.) finalmente se secó y se concentró. Obteniéndose 15. 22 g (76%), de un líquido.

La fase hexánica de la primera separación se lavó con una solución saturada de NaCl (2x40 ml.). Después se secó con Na₂SO₄, se concentró y se obtienen 4.2 g. de 2-Metil-2-propenil 2-metilfenil éter.

ir (película): s.a. 3509, 3086, 3030, 2981, 2926, 2859, 1651, 1594, 1508, 1471, 1445, 1374, 1328, 1267, 1252, 1203, 1083, 1037, 1021, 1008, 938, 898, 835, 773, 751 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, J=7.32 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.77 (t, J=7.44 Hz, 1H), 5.21 (s, D₂O, 1H), 4.93 (s.a., 1H), 4.89 (s.a., 1H), 3.37 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.73 (s, 3H) p.p.m.

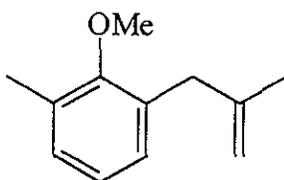


2-Metil-6-metilfenol (123).

Se mezcló KOH granulado (15.73 g., 0.28 mol) con 100 ml. De DMSO, se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó lentamente una solución de 2-Metil-6-metilfenol (15.144 g., 0.093 mol) en DMSO, y se continuó la agitación 10 minutos mas a la misma temperatura, posteriormente se adicionó lentamente yoduro de metilo (26.4 g., 0.186 mol), cuando subió la temperatura se enfrió con un baño de hielo, terminada la adición se agitó 1 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla y se diluyó con 250 ml. de una solución saturada de NaCl. Se extrajo con acetato de etilo (5x40 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (5x40 ml.) finalmente se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Obteniéndose 16.27 g. (98.9 %) de un líquido prácticamente puro.

IR (película): 3081, 2982, 2945, 2828, 1651, 1602, 1469, 1445, 1422, 1373, 1261, 1214, 1169, 1091, 1022, 896, 818, 775 cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (m, 3H), 4.8 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) p.p.m.

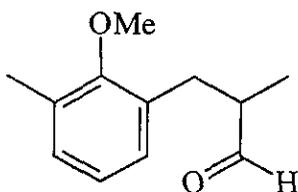


2-Metil-3-(3-metil-2-metoxifenil) propanal (124).

Se agitó y enfrió en un baño de hielo una solución formada por 1-metil-6-metilanol (2.0 g., 0.011 mol) CH_2Cl_2 , después se adicionó lentamente una solución de ácido m-cloroperoxibenzóico al 55% (3.56 g., 0.011 mol) en CH_2Cl_2 , terminada la adición se continuó la agitación por 1 h a ésta temperatura. Transcurrido el tiempo la mezcla se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con una solución de NaHSO_3 al 5% (2x25 ml.), después con una solución de NaHCO_3 al 5% (3x30 ml.) a continuación con una solución saturada de NaCl (2x25 ml.), después se secó con Na_2SO_4 y se concentró obteniéndose un residuo el cual se purificó a través de una columna de sílice usando como eluente una mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1) de ésta manera se obtuvo 1.61 g. (73.8%) de un líquido puro .

ir (película): 3019, 2931, 2875, 2827, 2717, 1726, 1592, 1472, 1426, 1394, 1368, 1260, 1215, 1171, 1092, 1067, 1012, 900, 813, 761 cm^{-1} .

rmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 9.7 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 6.97 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.08 (m, $J=6.8$ Hz, 1 H), 2.71 (m, 1H), 2.59 (m, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.06 (d, $J=6.08$ Hz, 3H) p.p.m.



Acido 3-(2-metoxi-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (125).

Se disolvió 2-metil-3-(3-metil-2-metoxifenil) propanal (3.95 g., 0.02 mol) en 40 ml. de acetona, la solución se enfrió en un baño de hielo. Se adicionó gota a gota una solución de reactivo de Jones (2.6 g. CrO_3 , 2.3 ml. H_2SO_4 , 10 ml. H_2O), la adición termino hasta que permaneció el color naranja oscuro, después se continuó la agitación a temperatura ambiente por 90 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo (5x20 ml.). Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (2x30 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró.

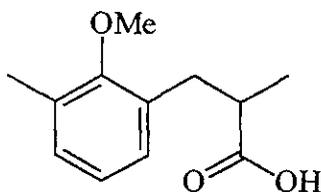
El residuo se disolvió en 50 ml. de una solución de NaOH al 10%, se efectuó una extracción con éter etílico frío (3x25 ml.), la fase acuosa se aciduló con HCl concentrado (pH=1-2), posteriormente la emulsión formada se extrajo con acetato de etilo (5x20 ml), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (3x25 ml.). Después se secó con Na_2SO_4 y se concentró. De ésta manera se obtuvieron 3.56 g. (83.17 %) de un sólido de pureza aceptable para las siguientes reacciones.

p.f.=50-52 °C

ir (película): s.a. 3450, 2982, 2945, 2890, 2835, 1709, 1614, 1467, 1423, 1383, 1293, 1260, 1241, 1220, 1176, 1095, 1016, 948, 820, 777 cm^{-1} .

rmn- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 9.3 (s.a., D_2O , 1H), 7.0 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.09 (m, J=5.8 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.69 (m, J=5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 208 (M^+ , 44.26), 162 (7.3), 135 (100), 105 (74.6), 91 (10.65), 79 (7.3), 77 (7.3).



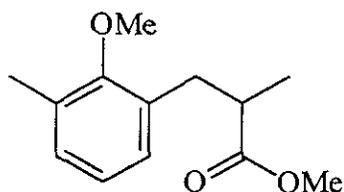
2-Metil-3-(3-metil-2-metoxifenil) propanoato de metilo (126).

Se disolvió el ácido 2-Metil-3-(3-metil-2-metoxifenil) propanoico (3.56 g., 0.0171 mol) con 30 ml. de Metanol anhidro, después se agregó lentamente 4.5 ml. de una solución de $\text{BF}_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (5.4 g., 0.04 mol), la cual se llevó a la temperatura de reflujo por 2.5 h. Se enfrió en un baño de hielo y se adicionó lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extraer con éter etílico (5x20 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (3x25 ml.), finalmente se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Obteniéndose 3.78 g. (99%) de un líquido puro.

ir (película): 2975, 2950, 2875, 2827, 1736, 1470, 1434, 1375, 1259, 1219, 1208, 1166, 1091, 1051, 1012, 833, 770 cm^{-1} .

rmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 6.98 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (m, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.7 (m, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.14 (d, $J=6.64$ Hz, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 222 (M^+ , 46.55), 191 (6.9), 163 (13.8), 162 (17.24), 138 (11.2), 136 (11.2), 135 (100), 133 (6.9), 105 (68.1), 91 (11.2), 79 (6), 77 (6), 44 (7.7), 40 (15.5) p.p.m.



1-(3-Metil-2-metoxifenil)-2-propil Metilsulfinilmetil cetona (127).

En un matraz se pesó NaH al 55% (2.35 g., 0.054 mol), se lavó tres veces con hexano anhidro, posteriormente se eliminó el residuo de disolvente con vacío. Bajo atmósfera de argón se adicionó gota a gota y temperatura ambiente 36 ml. de DMSO anhidro, terminada la adición se calentó de 65-70 °C, hasta que reaccionó el NaH, formándose una solución verde oscuro. Se permitió que la solución este a temperatura ambiente .

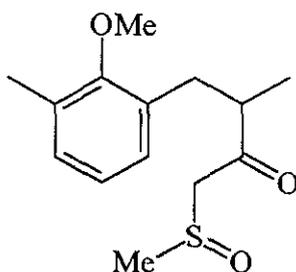
La solución de dímsil sodio se diluyó con THF anhidro, posteriormente se enfrió en un baño de hielo, en seguida se adicionó lentamente una solución de 2-metil-3(3-metil-2-metoxifenil) propanoato de metilo (3.425 g., 0.0154 mol) en DMSO. Después de la adición se permitió que la mezcla de reacción suba a la temperatura ambiente y se continuó la agitación por 2 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se adicionó una solución de NH₄Cl al 20% y se agitó por 10 minutos, se llevó a pH=4 con NH₄Cl. Se extrajo con acetato de etilo (6x25 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (5x20 ml.). después se secó con Na₂SO₄ se concentró, obteniendose 3.476 g. (84%) de un solo producto.

p.f.=42-44 °C

ir (película): 2994, 2936, 2873, 2828, 1708, 1638, 1469, 1422,, 1376, 1301, 1259, 1216, 1170, 1089, 1055, 1011, 974, 942, 756, 667 cm⁻¹.

rmn-¹H (200 MHz, CDCl₃)δ: 7.0 (m, 2x3H), 3.91-3.56 (2xAB₂, J=14 Hz, 2x2H), 3.73 (s, 2x3H), 3.11-2.92 (m, 2x2H), 2.66 (m,2H), 2.61 (s, 3H) 2.58 (s, 3H), 2.29 (s, 2x3H), 1.14 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.86 Hz, 3H) p.p.m.

emiq (CH₄); m/e(%): 297 (M⁺+ 29, 22.44), 269 (M⁺+1, 100), 251 (6.8), 233 (8.1), 203 (8.84), 163 (7.5).



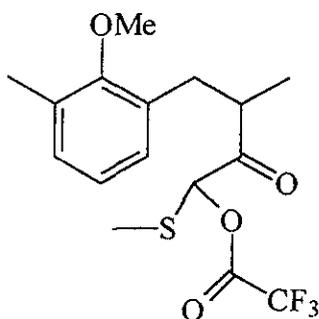
2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-Metoxi-3-metilfenil)-3-metil-1-(metilsulfanil)-2-oxobutilo (130).

Se disolvió 1-(3-metil-2-metoxifenil)-2-propil metilsulfanilmetil cetona 2.563 g., 9.56×10^{-3} mol), con 30 ml. de benceno anhidro, la solución se enfrió en un baño de hielo (5C) bajo atmósfera de argón. Posteriormente se adicionó lentamente el anhídrido trifluoroacético (4.016 g., 1.91×10^{-3} mol), la solución desarrolló un color café claro, se continuó la agitación por 90 minutos. A la mezcla de reacción se adicionó lentamente una solución una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml.), se continuó la agitación durante 5 minutos, después se extrajo con acetato de etilo (5x20 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x50 ml.), finalmente se secó con Na_2SO_4 y se concentró, obteniéndose 3.4 g. de un líquido que corresponde al 97.7 %, rendimiento de los diastereoisómeros.

ir (película): 3066, 2974, 2935, 2876, 2830, 1790, 1728, 1593, 1471, 1427, 1372, 1320, 1259, 1224, 1175, 1141, 1091, 1011, 982, 932, 910, 815, 770, 731 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.98 (m, 2x3H), 6.07 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.759 (s, 3H), 3.713 (s, 3H), 3.52-2.511 (m, 6H), 2.289 (s, 3H), 2.282 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) p.p.m.

emie (70 ev) m/z (%): 364 (M^+ , 32.6), 203 (7.48), 191 (47.61), 175 (9.52), 163 (100), 135 (53.74), 135 (53.74), 105 (29.25).



2,7-Dimetil-6-hidroxi-1-metoxinaftaleno (128).

y

1-Metoxi-2,7-dimetil-6-(metilsulfanil)naftaleno (131).

Método A: Se llevó a la temperatura de reflujo, bajo atmósfera de argón una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-1-(metilsulfanil)-2-oxobutilo (3.18 g., 8.73×10^{-3} mol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado en 50 ml. de benceno, por 45 minutos. Posteriormente se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El filtrado se concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de Sílice utilizando como eluente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5), obteniendo así dos fracciones importantes, la segunda corresponde al producto deseado 0.402g.(22.7%).

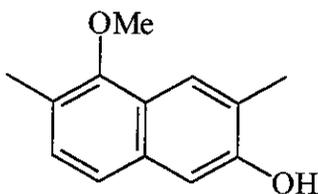
Método B: A una solución formada por 1-(3-Metil-2-metoxifenil)-2-propil Metilsulfonil cetona (4.74 g, 17×10^{-3} mol) y benceno anhidro (80 ml.) se adicionó lentamente anhídrido trifluoroacético (7.34 g., 35×10^{-3} mol), con agitación constante y manteniendo la temperatura 20-22 C, durante 5 minutos . Posteriormente la solución se llevó a la temperatura de reflujo durante 15 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se mezcló con una solución saturada de NaCl (100 ml.) y acetato de etilo (40 ml.) y se continuó la agitación 10 minutos, en un baño de hielo. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo (5x20 ml.). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó como esta descrito en el Método A. Obteniéndose así 2.29 g de producto (64.14 %).

p.f.=100-101 °C.

ir (película): s.a. 3382, 3054, 3018, 2940, 2860, 1574, 1523, 1474, 1449, 1392, 1372, 1326, 1254, 1236, 1217, 1141, 1091, 1029, 995, 972, 887, 858 cm^{-1} .

${}^1\text{H}$ NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.01 (s, D_2O , 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.4 (s, 3H) p.p.m.

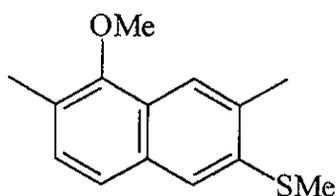
IR (70 eV); m/e (%): 202 (M^+ , 100), 187 (64.95), 159 (20.51), 144 (8.54).



IR (pellicula): 3051, 2922, 2852, 1594, 1565, 1488, 1434, 1405, 1377, 1346, 1310, 1239, 1192, 1104, 1051, 1013, 961, 886, 862, 802, 751 cm^{-1} .

${}^1\text{H}$ NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) p.p.m.

IR (70 eV); m/e (%): 234 ($\text{M}^+ + 2$, 8.84), 232 (M^+ , 100), 217 (47.6), 202 (4.7), 189 (15.6), 170 (6.8), 142 (26.5), 128 (7.48), 115 (10.2).



2,7-Dimetil-1,6-dimetoxinaftaleno (129).

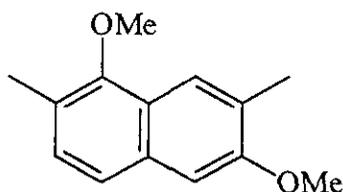
Se agitó durante 10 minutos una suspensión formada por KOH (0.379 g., 6.75×10^{-3} mol) y 20 ml de DMSO, después se adicionó una solución de 2,7-Dimetil-6-hidroxi-1-metoxinaftaleno (0.455 g., 2.25×10^{-3} mol) en DMSO, se continuó la agitación por otros 15 minutos, finalmente se adicionó lentamente yoduro de metilo (0.639 g., 4.5×10^{-3} mol) posteriormente se agito durante 1 h a temperatura ambiente. Se enfrió la reacción en un baño de hielo y después se adicionó una solución saturada de NaCl. Se extrajo con acetato de etilo (6x15 ml.), se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (6x15 ml.). Después se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando como eluente hexano. Obteniéndose así 0.386 g. (80%) de un sólido .

p.f.=49-50 °C.

ir (película): 3050, 2993, 2934, 2857, 2835, 1635, 1609, 1573, 1506, 1478, 1458, 1436, 1380, 1366, 1316, 1250, 1236, 1193, 1149, 1095, 1039, 1016, 999, 972, 888, 849 cm^{-1} .

nmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.4 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV); m/e (%): 216 (M^+ , 100), 201 (82.43), 173 (31.29), 167 (29.72), 158 (18.24), 149 (66.21), 128 (17.56), 108 (5.4), 71 (10.13), 57 (14.18), 43 (10.13), 41 (8.1).



3,6-Dimetil-5-metoxi-2-tetralona (115).

Se calentó a la temperatura de reflujo una solución de 2,6-dimetil-1,7-dimetoxinaftaleno (0.212 g., 98×10^{-4} mol) en 24 ml. de etanol anhidro, bajo atmósfera de argón y agitación constante se agregó en porciones Na (2.25 g., 0.0981 g/atm.) durante un periodo de 1 h, cuando reaccionó todo el Na, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se adicionó lentamente agua fría, la solución formada se vertió sobre una solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x 40 ml). Se secó con Na_2SO_4 y se concentró.

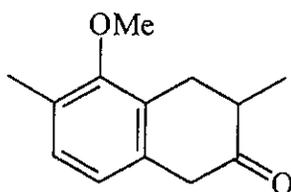
El residuo obtenido se mezcló con 10 ml. de metanol y HCl concentrado (0.7 ml.), se llevó a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón por 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y al residuo se le adicionó una solución saturada de NaCl, formándose un precipitado blanco el cual se filtró a vacío y se lavó varias veces con agua fría. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice utilizando como eluente hexano, obteniéndose así un sólido blanco, en un 59.5 % de rendimiento.

p.f.= 70-72 °C.

i.r. (película): 2998, 2961, 2933, 2872, 1705, 1583, 1493, 1450, 1312, 1254, 1219, 1155, 1084, 1012, 962, 866, 819, 649 cm^{-1} .

nmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.039 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J=7.68$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.34 (dd; $J=5.26$ Hz, $j=15.24$ Hz, 1H), 2.64 (dd; $J=10.82$ Hz, $J=26.7$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) p.p.m.

emie (70 eV.); m/e (%): 204 (M^+ , 100), 189 (2.72), 176 (17), 161 (31.3), 148 (75.51), 145 (17.68), 118 (34.7), 117 (21), 105 (13.6), 91 (11.56), 77 (8.84), 65 (4.08), 41 (4), 39 (2.72).



4-Hidroxi-5,8-dimetil-7-metoxi-2,3-benzobicyclo [3.3.1] nonan-11-onas (117a) y (117b).

Una solución formada por 3,6-Dimetil-5-metoxi-tetralona (0.032g., 0.156×10^{-3} mol), pirrolidina (0.027 g., 0.39×10^{-3} mol) y benceno (6 ml.) se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 hora y 45 minutos. Después se evaporó el disolvente y el exceso de pirrolidina al vacío, el residuo sólido se disolvió con 3 ml. de dioxano anhidro, bajo atmósfera de argón, la solución se enfrió en un baño de hielo-agua, después se adicionó lentamente acroleína (0.017g., 0.31×10^{-3} mol), recién destilada. A los 30 minutos se retiró el baño de hielo y se dejó agitando a temperatura ambiente por 15 horas. Transcurrido el tiempo, se concentró al vacío la mezcla de reacción. El residuo se disolvió con éter etílico y se mezcló con 10 ml. de HCl al 10 % esta mezcla se agitó durante 10 minutos, posteriormente se extrajo con éter etílico (3x7 ml.), la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 al 5% (2x10 ml.) y finalmente con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.). Se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano-acetato de etilo; 8:2). Obteniéndose así dos productos sólidos.

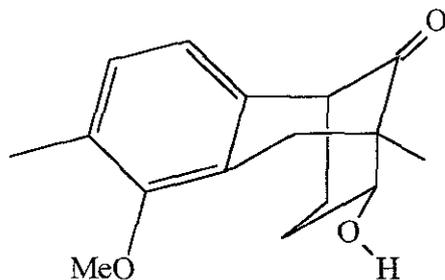
A: 7 mg. producto menos polar (17.5%)

p.f.= 135-137 °C.

ir (película): 3449, 2935, 2861, 1717, 1581, 1487, 1451, 1410, 1314, 1228, 1112, 1069, 1039, 991, 823 cm^{-1} .

$\text{nmn-}^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.035 (d, $J=7.74$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=7.68$ Hz, 1H), 3.77 y 2.59 (AB, $J=18.5$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), parte X 3.66 (d, $J=5.52$ Hz, 1H); 3.60 (d, $J=4.54$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J=3.48$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), parte AB, CH_2 y OH; 1.8 (m, 5H, D_2O), 1.2 (s, 3H). p.p.m.

emie (70 eV) m/e (%): 260 (M^+ , 91.8), 242 (74.14), 227 (11.56), 216 (29.93), 203 (68.7), 188 (46.93), 186 (100), 171 (29.25), 159 (10.88), 149 (17.68), 129 (19.72), 128 (18.36), 115 (16.32), 91 (13.6), 71 (9.5), 57 (14.96), 43 (11.56), 41 (10.88).

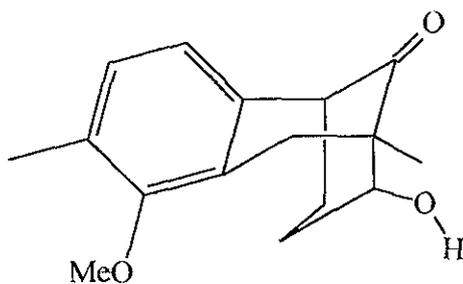


B: 8.6 mg. producto más polar (21.5%).

ir (película): 3484, 2932, 2862, 1717, 1582, 1487, 1451, 1409, 1313, 1229, 1115, 1082, ,1000, 953, 817, 755 cm^{-1} .

rmn^{-1}H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.042 (d, $J=7.68$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), parte X del sistema ABX ; 4.012 (d.a. $J=2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (t, $J=3.52$ Hz, 1H), 3.28 y 2.9 (AB, $J=18.5$ Hz, $J=18.5$ Hz, 2H), parte B del sistema ABX 2.47 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), parte A del sistema ABX 1.75 (m, D_2O , 4H), 1.25 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV):m/e (%): 260 (M^+ , 100), 242 (9.52), 227 (5.44), 216 (84.35), 203 (91.83), 188 (47.61), 185 (24.48), 173 (13.6), 149 (8.16), 129 (17.68), 128 (17.68), 115 (10.8), 91 (6.8), 69 (9.52), 57 (8.16), 43 (7.48).



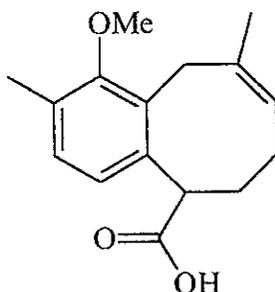
Acido 2,9-Dimetil-1-metoxi-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[a]cicloocten-5-carboxílico (118).

Se agitó a temperatura ambiente una solución formada por 4-hidroxi (ecuatorial)-5,8-dimetil-7-metoxi-2,3-benzobiciclo [3.3.1] nonan-11-ona (0.014g., 5.38×10^{-3} mol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml.), posteriormente se adicionó trietilamina anhidra (0.0081g., 8×10^{-5} mol), después se adicionó cloruro de metan sulfonilo recién destilado (0.0097 g., 6.7×10^{-5} mol), la agitación se continuó por 2 h. A la mezcla de reacción se adicionó una solución saturada de NaCl (10 ml.), posteriormente se extrajo con acetato de etilo (5x4 ml.). La fase orgánica se lavó con una solución de HCl al 5% (2x5 ml.), después con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se mezcló con una solución de NaOH al 10% (4 ml.), bajo atmósfera de argón se llevo a la temperatura de reflujo durante 2 h y 30 minutos. Posteriormente se enfrió en un baño de hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml.), a la fase acuosa se le adicionó una solución de HCl al 10%, hasta pH=1-2 , finalmente se extrajo con éter etílico (4x6 ml.), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2x10 ml.), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvo así 0.013 g (92.8 %) de producto único.

ir (película): 3500-3700 s.a., 2935, 2866, 2730, 1708, 1580, 1486, 1444, 1404, 1310, 1259, 1054, 1021, 939, 819, 758, 703 cm^{-1} .

^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.092 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.74$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.16(dd, $J=4.94$ Hz, $J=11.62$ Hz, 1H), 3.78 y 3.27 (AB, $J=18.58\text{Hz}$, 1H $J=19.04$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.15-1.6 (m, 4H), 1.85 (s, 3H) p.p.m.

emie (70 eV) m/e (%): 260 (M^+ , 100), 245 (6.8), 242 (3.4), 215 (53), 199(12.9), 187 (26.5), 173(37.4), 159 (14.96), 141(11.56), 128(18), 115(15), 105(6.1), 91(10.88), 78(19.72).



CONCLUSIONES.

- 1.- Se sintetizó el compuesto **69**, materia prima para la formación del aril isopropenilciclobutano **62** a través de una síntesis lineal de siete operaciones sintéticas.
- 2.- Se sintetizó el compuesto aril isopropenilciclobutano **62** precursor de la ruta biogenética propuesta, para obtener la parvifolina **3**. Se efectuó con éxito la reacción [3.3] tipo Cope aromática con el intermediario **63**, sin embargo no se obtuvo el esqueleto **64** que daría lugar a la formación de la parvifolina **3**, en su lugar se obtiene el regioisómero **65**, el cual isomeriza su doble enlace y forma el compuesto **85**. Aunque estos resultados no son favorables del todo, la propuesta biogenética, no se puede descartar totalmente que éste sea un camino biogenéticamente viable, ya que se efectúa la transposición. Se presentan también reacciones de competencia; la isomerización del doble enlace del isopropenilo **63** para formar el alqueno más estable **84**, la reacción de apertura del intermediario **91** y la migración [1.3] de alquilo en **91** para formar **86**.
- 3.- Se estudió la obtención del aril isopropenil ciclobutano, vía iónica, a través de la reacción de ciclación de γ -cianoepóxidos de di- y trisubstituidos. Los γ -cianoepóxidos trisubstituidos favorecen la formación de los anillos de cuatro sobre los de cinco miembros, mientras que en los γ -cianoepóxidos disubstituidos se tiene la preferencia de los anillos de cinco miembros. Estos resultados nos llevaron a desarrollar una ruta para la síntesis de productos naturales de cinco miembros.
- 4.- Se logró una síntesis total de la α -cuparenona.
- 5.- Se logró una síntesis formal del Epi-laureno.
- 6.- Se preparó la α -tetralona **116** a través de una síntesis lineal, constituida por diez operaciones sintéticas. Esta es materia prima para la expansión de anillos ($C_6 \rightarrow C_8$).
- 7.- Para comprobar el producto de transposición [3.3] **85**. Se efectuó la síntesis inequívoca del esqueleto de parvifolano **119**, utilizando el método de expansión de anillos ($C_6 \rightarrow C_8$).

8.- Se realizó un estudio teórico de las estructuras correspondientes a los compuestos **44** y **63**, compuestos claves en la transposición ciclobuta Cope aromática. El análisis conformacional y de estructura electrónica del compuesto **63** indican que es favorable la transposición [3.3] tipo Cope aromática. Además el estudio teórico señala que en el equilibrio es factible la formación de los compuestos **64** y **65**, sin embargo la formación del compuesto **65**, que corresponde al regioisómero de la parvifolina es el favorecido sobre el compuesto **64**, que corresponde al precursor de la parvifolina. Estos resultados muestran que es posible la transposición ciclobuta Cope aromática, lo que se demuestra en esta tesis.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- A. Romo de Vivar, "Productos Naturales de la Flora Mexicana" , Limusa, Méx, (1985) p. 59.
- 2.- G. L. Chetty and S. Dev, *Tetrahedron Lett.*, **2**, 73 (1964).
- 3.- T. Irie, T. Suzuki, Y. Yasunari, E. Kurosawa y T. Masamune, *Tetrahedron*, **25**, 459 (1969).
- 4.- (a) F. Bohlmann y C. Zdero, *Chem. Ber.*, **110**, 468 (1977).
(b) P. Joseph-Nathan , J. Hernández, y L. V. Roman, *Phytochemistry*, **21**, 669 (1982).
(c) P. Joseph-Nathan y J. Hernandez, *Phytochemistry*, **21**, 1129 (1982).
(d) V. Mendoza G, y E. García G., *J. Nat. Prod.*, **56**, 2073 (1993)
- 5.- (a) W. Parker, R. Ramage and R. A. Raphael, *Proc. Chem. Soc.*, 74, (1961)
(b) *ibid.*, *J. Chem. Soc.*, 1558 (1962).
(c) P. Lerivdrend, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **12**, 3498 (1973)
(d) A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **33**, 2684 (1968)
(e) E. Wenkert, B. L. Buckwalter, A. A. Craveiro, E. L. Sánchez y S.S. Sathe, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1267 (1978).
(f) A. E. Green, J. P. Lansard, J. L. Luche y Ch. Petrier, *J. Org. Chem.*, **48**, 4763 (1983).
(g) J. Cossi, B. Gille, S. BouzBouz, y V. Bellos, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4069(1997)
(h) J. E. McMurry y L. A. Von Beroldingen, *Tetrahedron*, **30**, 2027 (1974).
- 6.- (a) E. L. Grimm, S. Levac, y M. L. Coutu, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5369 (1994).
(b) R. Villagomez-Ibarra y P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4771 (1994).
(c) R. Villagomez-Ibarra, C. Alvarez-Cisneros, y P. Joseph-Nathan. *Tetrahedron*, **51**, 9285 (1995).
(d) A. Covarrubias-Zuñiga, F. Cantu, y L. A. Maldonado, *J. Org. Chem.*, **63**, 2918 (1998).
- 7.- S. Dev, "Handbook of Terpenoids", v. **I**. Boca Raton, CRC Press, Florida: p. 17 1982
- 8.- P. Joseph-Nathan, M.del R. Hernandez-Medel, E. Martinez, M. Rojas-Gardida, y C. Cerda, *J. Nat. Prod.*, **51**, 675 (1988).
- 9.- A. Covarrubias, Tesis Doctoral, (1992), Facultad de Química., UNAM.

- 10.- E. García , A. Guzmán y V. Mendoza, *J. Nat. Prod.*, **50**, 1055 (1987).
- 11.- F. Bohlmann y W. Krause, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2575 (1987)
- 12.- G. Delgado, Tesis Doctoral, (1989), Facultad de Química, UNAM.
- 13.- (a) I. Fleming, "Frontier Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley, London, 1976, p. 102.
- (b) G. Jomni, F. Orsini, M. Resmini, y M. Sisti, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6969 (1991).
- (c) G. S. Hammond, y C. D. Deboer, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 899 (1964).
- (d) J. M. Brown, B. T. Golding, y J.J. jr. Stofko, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 252 (1974).
- 14.- W. E. Billups, J: H. Cross, y C. V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3438 (1973).
- 15.- (a) E. N. Marvell y C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 877, (1978).
- (b) W. von E. Doering y R. A. Bragole, *Tetrahedron*, **22**, 385 (1966).
- (c) G. Mass y C. Hummel, *Chem Ber.*, **113**, 3679 (1980).
- 16.- (a) I. Ishigami, M. Uchara, T. Murata, y T. Endo, *J. C. S., Chem. Com.*, 786 (1978).
- (b) P. E. Eaton, *Acc. Chem. Res.*, **1**, 50 (1968).
- (c) *ibid.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2344 (1962). (d) M.- Rosenberg y P. J. Mc Dougal, *J. Org. Chem.*, **47**, 2134 (1982).
- 17.- (a) M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7130 (1979).
- (b) *ibid.*, **103**, 82 (1981).
- 18.- T. W., Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N. Y., 1991.
- 19.- F. D. Lewis, R. J. DeVoe, y D. B. MacBlane, *J. Org. Chem.*, **47**, 1392 (1982).
- 20.- G. Stork y J. F. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5270 (1974).
- 21.- (a) J. R. Proudfoot, X. Li, y C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **50**, 2026 (1985).
- (b) D. F. Taber, y M. D. Gaul, *J. Org. Chem.*, **52**, 28 (1987).
- (c) W. Nagata y H. Itazaki, *Chem. Ind.*, 1194 (1964).
- (d) G. Mehta y S. K. Kapor, *J. Org. Chem.*, **39**, 2618 (1974).
- 22.- (a) W. S. Allen and S. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1028 (1955).

- (b) A. Schwartz y D. Madan, *J. Org. Chem.*, **51**, 5463 (1986).
- (c) W. G. Dauben y G. A. Boswell, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 5003 (1961).
- (d) M. Aso, A. Ojida, G. Yang, O. Cha, E. Osawa y K. Ka nematsu., *J. Org. Chem.*, **58**, 3960 (1993).
- 23.- (a) J. H. Tumlinson, P. C. Gueldner, D. D. Hardee, A. C. Thompson, P. A. Hedin y J. P. Minyard, *J. Org. Chem.*, **36**, 2616 (1971).
- (b) R. C. Gueldner, A. C. Thompson and P. A. Hedin, *J. Org. Chem.*, **37**, 1854 (1972).
- 24.- M. Julia y P. Ward, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 3065 (1973).
- 25.- (a) B. Flores, Tesis Licenciatura , (1992), Facultad de Química, UNAM.
- (b) W. G. Kofron y C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **35**, 2085 (1970).
- 26.- L. F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Chemistry", Wiley, Cambridge Ma. (1967) , vol. **1**, p. 35.
- 27.- A. Casares y L. A. Maldonado, *Synth. Commun.*, **11**, 6 (1976).
- 28.- (a) A. J. Allen, V. Vaillancourt y K. F. Albizati, *Prep. Proc. Int.*, **26**, 3 (1994).
- (b) M. Miyashita, T. Kumazawa y A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, **49**, 3728 (1984).
- 29.- (a) K. B. Wiberg., *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3961, (1953).
- (b) *ib.*, **77**, 2519 (1955).
- (c) J. E. Mc Isaac, Jr., R. E. Ball, y E. D. Behrman, *J. Org. Chem.*, **36**, 3048 (1971).
- 30.- G. Avila, L. A. Maldonado y R. A. Toscano, *J. Chem. Cryst.*, **27**, 125 (1997).
- 31.- L. F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Chemistry", Wiley, Cambridge Ma. (1967), vol. **6**, p.498.
- 32.- (a) O. Kamm, *Org. Syn.*, Coll. vol., **1**, 445 (1941).
- (b) A. Buraway and J. P. Critchley, *Tetrahedron*, **5**, 340 (1959).
- (c) *Org. Syn.*, Coll., vol., **5**, 30 (1973).
- (d) I. D. Entwistle, A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, y R. P. Telford, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 443, (1977).

- 33.- A. F. Hegarty, "The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups", Part 2; S. Patai; Wiley, N. Y., 1978, pp. 511-591.
- 34.- R. A. W. Johnstone y M. R. Rose, *Tetrahedron*, **35**, 2169 (1979).
- 35.- F. E. Ziegler, S. I. Klein, U. K. Pati, y T. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2730 (1985).
- 36.- (a) A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, 636 (1943).
(b) V. Bockelheide y G. K. Vick, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 653 (1956).
- 37.- Friedecich and Wallenfeld, in Rappoport, *The Chemistry of the Ciano Group*, Interscience Publishers, N. Y., 1970, pp. 77-86.
- 38.- T. F. Carbin, R. C. Hahn y H. Sheter, *Org. Syn., Coll. V. 4*, 921 (1964).
- 39.- W. J. Bailey y R. A. Baylouny, *J. Org. Chem.*, **27**, 3476 (1962).
- 40.- W. G. Kofron, *J. Org. Chem.*, **35**, 2085 (1970).
- 41.- J. Y. Lallemand y M. Onanga, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 585 (1975).
- 42.- L. F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Chemistry", Wiley, Cambridge Ma (1967), vol. **1**, p. 1049.
- 43.- G. Ramírez Galicia, Tesis de Maestría, (1997), Facultad de Química, UNAM.
- 44.- G. Stork y H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5129 (1956).
- 45.- (a) *Org. Reactions*, **22**, 1 (1975).
(b) Q. R. Bartz, y R. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 371 (1935).
(c) A. T. Shulgin y A. W. Baker, *J. Org. Chem.*, **28**, 2468 (1963).
- 46.- (a) J. N. Coxon, *Tetrahedron*, **26**, 1091 (1970).
(b) B. Rickborn y R. M. Gerkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1693 (1971).
- 47.- (a) A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, y A. J. Lemin., *J. Chem. Soc.*, 2548, (1953). (b) S. J. Branca, R. L. Lock y A. B. Smith III, *J. Org. Chem.*, **42**, 3165 (1977).
- 48.- L. F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Chemistry", Wiley, Cambridge Ma. (1967), vol. **1**, p. 73; vol. **9**, p. 64.
- 49.- (a) E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1346 (1965).

- (b) L. M. Mander, y P. H. C. Mundill, *Synthesis*, 620 (1981).
- 50.- (a) R. Pummerer, *Ber.*, **43**, 1401(1910).
(b) *Adv. Org. Chem.*, **6**, 356 (1969).
- 51.- Y. Oikawa y O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **30**, 2653 (1974).
- 52.- (a) T. Matsumoto y A. Susuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 32, 1283 (1959).
(b) C. D. Gutsche y H. H. Peter, *Org. Syn, Coll. Voll.* 4, 887 (1963).
- 53.- A. M. Johansson y Ch. Mellin., *J. Org. Chem.*, **51**, 5252 (1986).
- 54.- D. E. Ames, D. Evans, T. F. Grey, y K. E. Richards, *J. Chem. Soc.*, 2636 (1965).
- 55.- a)G. Stork, A. Bizzalara, H. Landesman, J. Szmuszkovitz, y R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).