

18  
29

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

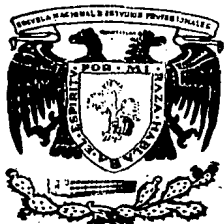
Facultad de Estudios Superiores  
"CUAUTITLÁN"



## Síntesis de $\alpha$ -Curcumeno

**FALLA DE ORIGEN**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
ADRIANA GOMEZ MACIAS





## **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 está 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.

## ABREVIACIONES

anh.: Anhidro.  
sol.: Solución.  
sat.: Saturada.  
ccf.: Cromatografía en capa fina.  
pf.: Punto de fusión.  
Rf.: Factor de reparto.  
ac.: Acuosa.  
s.: Singulete.  
s.a.: Singulete ancho.  
d.: Doblete.  
d.d.: Doblete de doblete.  
d.m.: Doblete multiplete.  
q.: Cuarteto.  
t.: Triplete.  
m.: Multiplete.  
M<sup>+</sup>: Ión Molecular.  
pb.: Pico base.  
ref.: Referencia.  
atm.: Atmósfera.  
Ar.: Arilo.  
THF.: Tetrahidro furano.  
NBS.: N-Bromo succinimida.  
LDA.: Diisopropil amido de Litio.  
DMF.: Dimetil formamida.  
DBN.: Diazabicyclononano.  
Naf.: Naftil.  
max.: Máxima.  
Co.: Coenzima.  
IR.: Espectroscopía de Infrarrojo.  
EM.: Espectrometría de Masas.  
RMN-H.: E. de Resonancia magnética nuclear de protón.  
m/z.: Relación masa/carga.

## C O N T E N I D O

|  | pag. |
|--|------|
| I. Introducción.....                               | 1    |
| 1.0 Biosíntesis de terpenos inferiores.....        | 4    |
| 2.0 Sesquiterpenos.....                            | 11   |
| 3.0 $\alpha$ - Curcumeno.....                      | 12   |
| II. Antecedentes .....                             | 17   |
| 1.0 Estudio sintético de $\alpha$ -Curcumeno ..... | 17   |
| III. Objetivos .....                               | 28   |
| IV. Resultados y Discusión .....                   | 29   |
| 1.0 Esquemas generales de síntesis .....           | 29   |
| 1.1 Ruta de síntesis A .....                       | 33   |
| 1.2 Ruta de síntesis B .....                       | 39   |
| V. Parte experimental .....                        | 58   |
| VI. Conclusiones .....                             | 85   |
| VII. Bibliografía .....                            | 86   |

## 1. INTRODUCCION

Se sabe desde hace muchos siglos que las flores, frutas, hojas y raíces de muchas plantas contienen sustancias volátiles y odoríferas también conocidas como aceites esenciales.

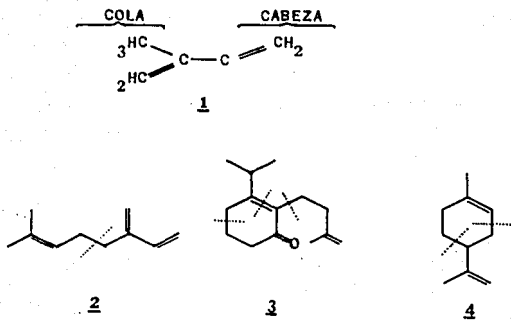
El análisis de dichos aceites esenciales muestra que están formados por mezclas complejas de compuestos acíclicos, alicíclicos, aromáticos y de carácter heterocíclico. Estos constituyentes pueden agruparse en una primera clasificación de la forma siguiente<sup>1</sup>:

- 1) Compuestos que contienen Nitrógeno y Azufre.  
Ejem. alilisocianatos encontrados en el aceite de mostaza.
- 2) Compuestos Aromáticos. Ejem. Eugenol y muchos de los constituyentes del aceite de clavo.
- 3) Terpenos.
- 4) Compuestos Misceláneos. Incluyen compuestos de cadena hidrocarbonada no ramificada.

La estructura molecular de los terpenos revela que, en la gran mayoría de los casos, están constituidos por varias unidades de isopreno (1). Estas se distribuyen usualmente de la forma cabeza a cola, como por ejemplo en el mircenol (2), la calacona (3) y el limoneno (4) formados por la unión de dos residuos de isopreno en el caso de 2 y 4 y de tres para 3, Figura 1.

La regla anterior fue propuesta por Wallach (1887) y se conoce también como regla del isopreno. Esta ha sido de mucho valor para la elucidación de estructuras terpenoides simples y complejas.

FIGURA 1



La clasificación principal de los terpenos está basada en el número de unidades de isopreno en la molécula(Tabla 1).

TABLA 1

| No. de unidades de isopreno | No. de átomos de Carbono | Grupo          |
|-----------------------------|--------------------------|----------------|
| 1                           | 5                        | Hemiterpenos   |
| 2                           | 10                       | Monoterpenos   |
| 3                           | 15                       | Sesquiterpenos |
| 4                           | 20                       | Diterpenos     |
| 5                           | 25                       | Sesterpenos    |
| 6                           | 30                       | Triterpenos    |
| 8                           | 40                       | Tetraterpenos  |
| >8                          | 40                       | Politerpenos   |

Una subclasificación de terpenos se basa en el número de anillos de carbono presentes,(Tabla 2).

TABLA 2

| No. de Círculos | Grupo         |
|-----------------|---------------|
| 0               | Acíclicos     |
| 1               | Monocíclicos  |
| 2               | Bicíclicos    |
| 3               | Tricíclicos   |
| 4               | Tetracíclicos |
| >4              | Policíclicos  |

## 1.0 BIOSINTESIS DE TERPENOS INFERIORES

El término "Terpeno Inferior" es usado para hacer referencia a los hemiterpenos, mono- y sesquiterpenos ( $C_5$ ,  $C_{10}$  y  $C_{15}$ )<sup>2</sup>.

Los monoterpenos y sesquiterpenos son los constituyentes mayores de muchos aceites esenciales, usados como saborizantes, perfumes, disolventes o en el área farmacológica.<sup>3</sup> Los hemiterpenos son terpenos recientemente reconocidos (Devon y Scott, 1972)<sup>4</sup> gracias a los modernos métodos analíticos, aunque anteriormente se habían obtenido por pirólisis de aceite de turpentina.

Tradicionalmente tanto los mono- y sesquiterpenos han sido considerados como componentes de aceites esenciales -- producidos, secretados o acumulados en cantidades diminutas sólo por ciertos géneros de plantas caracterizadas por tener estructuras especializadas y adaptadas para acumular o secretar cantidades considerables de estos compuestos, lo cual no ocurre en otros géneros donde se encuentran como trazas - de metabolitos que se volatilizan o son metabólicamente transformados.

Dada la importancia de estos compuestos en la naturaleza se ha desarrollado un estudio completo referente a la bioquímica y los procesos biosintéticos correspondientes a dichas sustancias. Es necesario enfatizar que para conseguir tales avances se ha requerido de métodos que implican la introducción de ciertos intermediarios específicos que han sido previamente marcados usando los isótopos comunes en es-



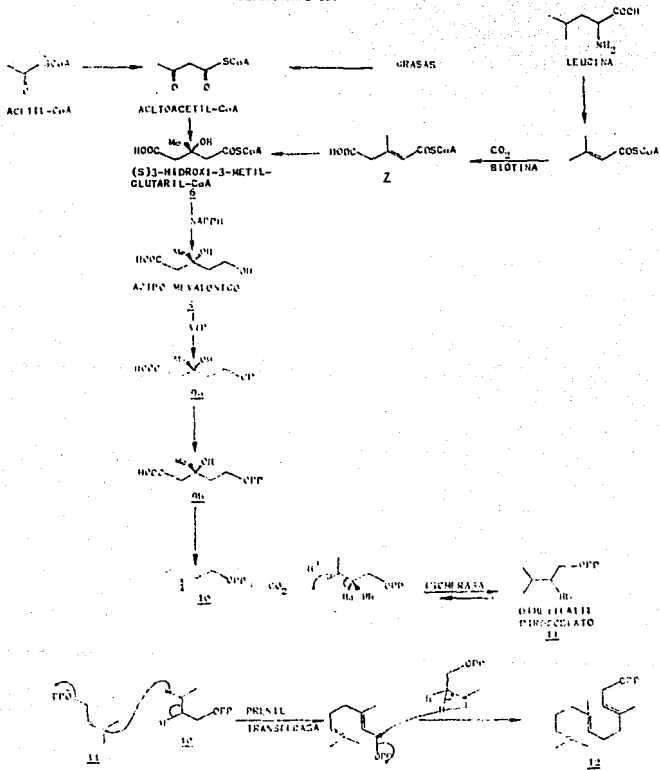
tos procesos como es el caso del  $^{14}\text{C}$  y  $^{18}\text{O}$ .

Este tipo de experimentos conducen a las afirmaciones siguientes :

- La existencia del isopreno como una unidad importante en las plantas, ha sido completamente demostrado.
- Este estudio sugiere que el isopreno es sintetizado en los cloroplastos como un producto fotosintético - de la fijación de  $\text{CO}_2$ ; aunque los niveles elevados - de  $\text{CO}_2$  inhiben la emisión de isopreno (Rasmussen y - Josefsen 1972)<sup>5</sup> debido al cierre de los estomas.
- La emisión de isopreno por las hojas ocurre sólo durante algunos minutos después de la iluminación.
- También se ha demostrado que los mono- y sesquiterpenos son activos metabólicamente, y no son como se había supuesto, metabolitos y productos inertes.
- Además los mono- y sesquiterpenos a diferencia de -- los hemiterpenos, son sintetizados a nivel biológico en diversos sitios que indiscutiblemente implican la presencia de estructuras secretoras especializadas.
- Lo anterior se incluye en un nuevo concepto denominado "Compartimentalización" de biosíntesis y metabolismo, que se presenta en regiones citoplasmáticas separadas por membranas que se originan de plástidos o del retículo endoplasmático.
- Así mismo estos estudios han corroborado cada una de las etapas que integran la vía biosintética propuesta para los terpenos, la cual se discute y esquematiza a continuación, (Esquema 1).

ESQUEMA 1.

BIOSÍNTESIS DE TARNULIPIROGLIATO 11, IMPORTANTE PRECURSOR DE LOS SESQUITERPENOS.



Una clasificación adicional de los terpenos es la de " Terpenos Aromáticos "<sup>6</sup>, que a su vez están divididos en aquellos cuya parte integral de la estructura es aromática , incluyéndose a los derivados del ácido mevalónico. Así mismo, se encuentran aquellos de origen combinado, esto es, compuestos en los cuales el sistema aromático está parcialmente combinado con derivados de terpenos biosintetizados del ácido shiquimico ó del ácido acético.

Dentro de la vfa general, la biosíntesis de isoprenoides considera un primer intermediario específico, un compuesto de seis átomos de carbono denominado ácido (R)-mevalónico (5); el cual se forma de tres moléculas de acetil coenzima A; donde dos de estas interaccionan para producir acetoacetil coenzima A; la reacción de este compuesto con la tercer molécula de acetil coenzima A, da la (S)-3-hidroxi-3-metilglutaril Co. A (6), la cual es reducida a 5 en una reacción dependiente de NADP-H.

Aquí puede agregarse que la secuencia de reacción para obtener 6 es de tipo no específico ya que en lugar de llegar a construirse por dos moléculas de acetil coenzima A, la acetoacetil coenzima A puede formarse por la degradación de --- ácidos grasos.

Existe otra vfa alternativa para la formación de 6, la cual es iniciada por la Leucina, que es transformada a  $\beta, \beta$  - dimetil-acril Co. A (7); y uno de los grupos metilo alifáticos de 7 carboxilado posteriormente en una reacción dependiente de Biotina, para producir 3-metilglutaconil coenzima A (8) , el cual es hidratado a 6 .

Considerando a 5 como el primer intermediario específico

co, el término mevalonoide ha llegado a ser equiparable a isoprenoide; implicando con ello, una forma más apropiada de asignársele y que se relaciona de manera más directa a la génesis de estos compuestos.

En la etapa siguiente de la biosíntesis, el ácido mevalónico 5 es fosforilado por ATP para formar el correspondiente mono- y pirofosfato, (9a y 9b), obteniéndose posteriormente  $\text{CO}_2$  y 3-metil-3-butenil pirofosfato (10), el cual se isomeriza reversiblemente al correspondiente compuesto alílico y por ende altamente reactivo, el 3-metil-2-butenil pirofosfato (3,3-dimetilalil pirofosfato) (11). La transformación enzimática de 10 a 11 proveen del esqueleto isoprenoide 1, que es el bloque indispensable para promover la formación de isoprenoides.

Posteriormente se realizan dos condensaciones sucesivas de 10 con 11 catalizadas por prenil transferasa proporcionando el todotrans-farnesil pirofosfato (12) estereoespecíficamente. Dada la importancia que para este trabajo tienen los sesquiterpenos, se hablará exclusivamente de la formación biosintética de los mismos, a partir de la ciclación de farnesil pirofosfato 12.

En cuanto a este punto, la información experimental -- concerniente al proceso in vivo ha sido suficientemente clara para dar explicación a este hecho, sin embargo basándose en conceptos puramente químicos se considera la posibilidad de la ciclación y la aromatización como un proceso fotoquímico, cuyo mecanismo según Ruzika<sup>7</sup> asume la presencia de especies de tipo catiónico. Sin embargo, paralelamente a este hecho, las transformaciones in vitro en las condiciones que

a continuación se exponen, conllevan al esclarecimiento -- más apropiado a este respecto vfa inducción electrofílica.

Para la ciclación in vitro<sup>8,9</sup> a una solución de farnesol (13) sintético (mezcla 1:1 de isómeros cis-, trans-, y - trans-, trans- ) en diclorometano se adiciona  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Los productos son separados por destilación e identificados por cromatografía de gases, reconociéndose compuestos como:

$\alpha$ - $\beta$  y  $\gamma$  -Bisabolenos (14)

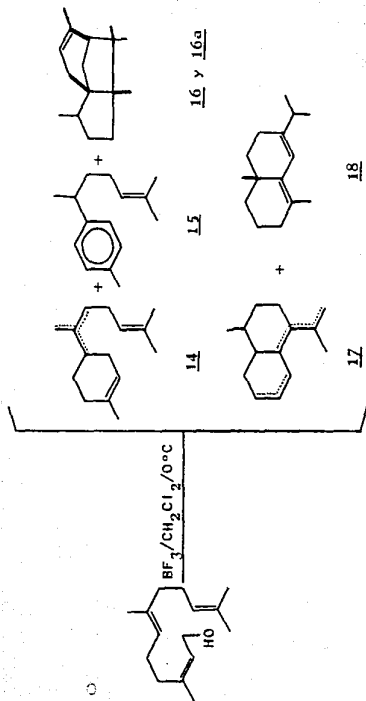
$\alpha$ -Curcumeno (15)

$\alpha$ -Cedreno (16)

Epi-  $\alpha$  -cedreno (16a)

$\delta$ -Selineno (18)

y derivados del Cadaleno (17) , (Esquema 2).



ESQUEMA 2

## 2.0 SESQUITERPENOS

Se mencionó con anterioridad que los sesquiterpenos -- son productos naturales que contienen 15 átomos de carbono y que pueden ser hidrocarburos cíclicos y acíclicos, alcoholes, lactonas, cetonas y que salvo algunas excepciones (22 y 27) están formados de tres unidades de isopreno.

Los trabajos de investigación avocados a este tipo de terpenos comenzó con los trabajos de Earlier en cuanto a su aislamiento, y más adelante Ruzika (1921) comienza el estudio de la química de estos compuestos.

Numerosas clases de mevalonoides ( $C_{15}$ ) incluyen compuestos de tipo aromático. La biosíntesis de sesquiterpenos en general, crea especial interés con respecto al aspecto esteoquímico, lo cual ha sido revisado recientemente por Parker, Roberts y Ramage<sup>10</sup>.

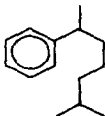
En el caso de los sesquiterpenos aromáticos se asocian frecuentemente a compuestos alicíclicos análogos y particularmente a los de tipo diénico por la facilidad con la que tales sustancias pueden aromatizarse.

La fórmula general mostrada en la figura 2 corresponde a un pequeño número de compuestos cuya única parte cíclica corresponde al anillo aromático y cuyos miembros se encuentran en diversidad de plantas, que incluyen al grupo de las gimnospermas, las mono- y dicotiledóneas.

El grupo de sesquiterpenos monocarbocíclicos simples, se consideran como los miembros aromáticos de la familia --

del Bisaboleno 14 .

FIGURA 2



Entre los miembros de esta clase que han sido aislados y sintetizados se encuentran los siguientes<sup>11</sup>:

$\alpha$ -Curcumeno 15, Dehidrocurcumeno (19 y 20),  $\alpha$ -Tumerona - (21), Nuciferal (22), Curcufenol (23), Xantorrizol (24), El-virol (25), Curcumeno éter (26) y Acido sidóvico (27) (Figura 3).

### 3.0 $\alpha$ -CURCUMENO

Uno de los sesquiterpenos más conocidos y quizá el más relacionado al Bisaboleno, desde el punto de vista sintético así como el más ampliamente distribuido en la naturaleza es el  $\alpha$ -Curcumeno o también conocido como  $\alpha$ -Curcumeno<sup>11</sup>. Esta sustancia se presenta en la naturaleza acompañada de su isómero de doble enlace para el cual se ha asignado el nom-



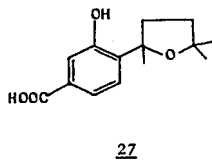
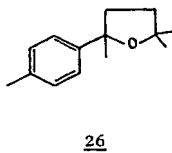
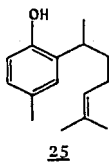
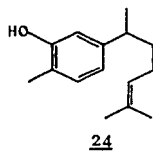
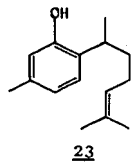
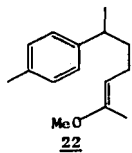
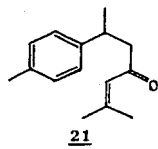
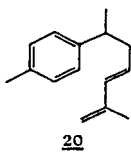
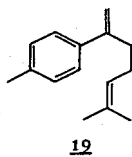
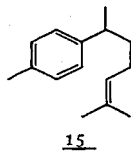
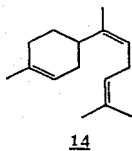
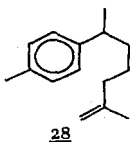
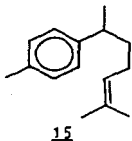


FIGURA 3

bre de iso-  $\alpha$ -Curcumeno 28.



El  $\alpha$ -Curcumeno fué obtenido primeramente de plantas monocotiledóneas de la familia Zingiberenaceas (Curcuma -- spp.)<sup>12</sup> aunque puede encontrársele en muchas familias más<sup>6</sup>.

Entre las fuentes de extracción más comunes, se encuentran: Curcuma aromática<sup>13</sup>, Geranium macro<sup>14</sup>, Geranium bulgaria<sup>15</sup>, Palmososa madagascar<sup>15a</sup>, Gentiana lútea<sup>16</sup>, Artemisa nigelirica<sup>17</sup>, Populus balsamifera<sup>18</sup>, Salvia stenophylla<sup>19</sup>, -- H. inuloides<sup>20</sup>, Thymus marschallianus<sup>21</sup>, Aceite de Bergamota,<sup>22</sup> Aceite de Lavanda<sup>23</sup>, Aceites esenciales de 18 especies de pi no<sup>24</sup>, Aceite de Gengibre<sup>25</sup>, Bálamo de Tolú<sup>26</sup>, Marihuana<sup>27</sup>, Tabaco<sup>28</sup>, Aceite de Rosa<sup>28a</sup>, Aceite esencial de violetas<sup>28b</sup>.

Sin embargo aunque este compuesto se encuentra en éstas y otras plantas, la cantidad que de él se obtiene es mínima y mezclada con muchos más terpenos. Su separación, purificación e identificación se realiza en la mayoría de los casos utilizando cromatografía de gases o líquidos de alta presión y a través de métodos espectroscópicos comunes. De estos análisis se obtienen los datos en cuanto a características y propiedades que a continuación se anotan<sup>29,30</sup>.

Punto de ebullición : 112-113°C/4mmHg

$n_D^{30}$  : 1.4993 ;  $n_D^{20}$  : 1.4976 ;  $d_4^{29}$  : 0.8785 ;  $d_4^{20}$  : 0.8749

Dada la presencia de un centro de asimetría se advierte la existencia del par enantiomérico R y S .

$[\alpha]_D^{18} = + 35.8$                        $[\alpha]_D^{18} = - 35.8$

Solubilidad : H<sub>2</sub>O : Benceno ( 1 : 3 )

Para la mezcla ( ± ) :

Espectro de IR (película, cm<sup>-1</sup>) : 1520, 1115, 1022, 820 y  
727 .

Espectro de RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) : 7.08 (s, 4H), 5.09 (t, J=7.3 Hz,  
1H ), 2.65 (sex. J=7.0 Hz, 1H ),  
2.31 (s, 3H ), 1.84 (s, J=7.0 Hz,  
2H ), 1.7-1.4 (s, 2H ) .

Espectrometría de masas ( 70 eV, m/z, % ) :

202 (M<sup>+</sup>), 145 (24), 132 (73),  
131 (23), 120 (25), 119 (100),  
105 (45), 41 (36).

La presencia del  $\alpha$ -Curcumeno (15) es debida, entre otras cosas, al hecho de ser constituyente de gran diversidad de -- fragancias como el vetiver, lavanda, violetas y otros ; así -- como el ser uno de los agentes causales de la atracción de -- insectos como se ha encontrado para el caso del aceite esencial de pino.

La frecuencia con la que aparece como constituyente de . fragancias de uso comercial (aunque en muy baja proporción),

hace necesaria su síntesis teniendo como finalidad la producción a escala de estos aceites esenciales<sup>31</sup>. Lo anterior justifica en parte su obtención mediante síntesis química.

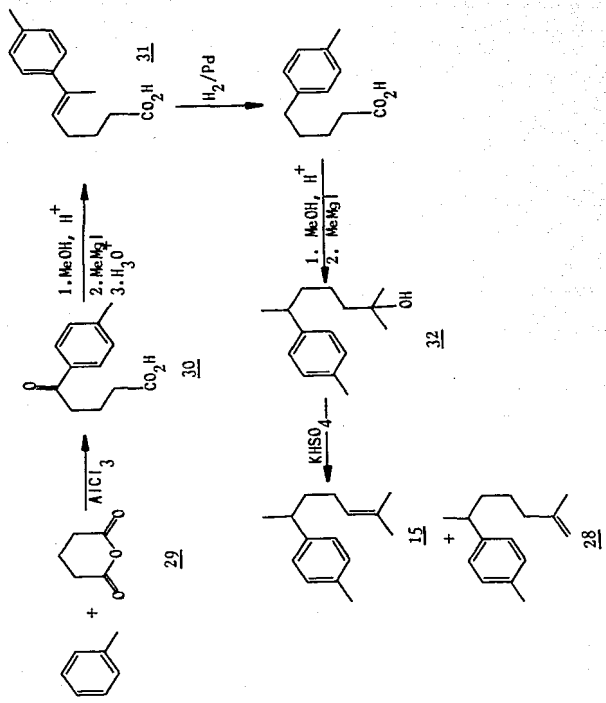
Es también conocida su participación como constituyente de ciertos productos como el caso de los licores y antibióticos ,lo que hace relevante la importancia de su obtención.

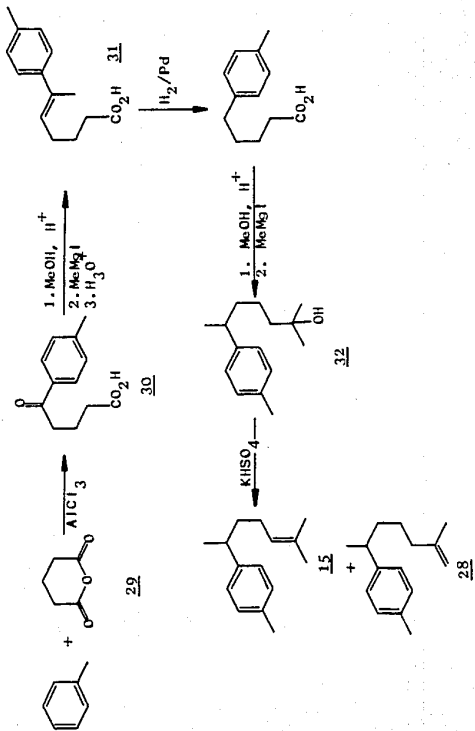
## II. ANTECEDENTES

### 1.0 ESTUDIO SINTETICO DE $\alpha$ -CURCUMENO

Dada la importancia del  $\alpha$ -Curcumeno se han informado una serie de trabajos encaminados a proporcionar diversas rutas sintéticas para la obtención de dicha sustancia.

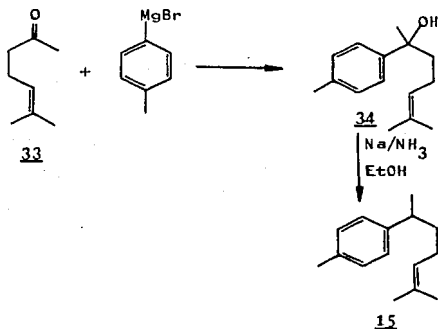
Así, se contemplan dentro de éstos trabajos los estudios realizados por Simonsen, Carter y Williams<sup>32</sup>, quienes sintetizaron  $\alpha$ -Curcumeno 15 e iso- $\alpha$ -Curcumeno 28 por una ruta en la que se inicia con una acilación de Friedel-Crafts de tolueno con anhídrido glutárico para producir el cetoácido 29 en bajo rendimiento. Este es esterificado y tratado con yoduro de metil magnesio para dar el ácido 30. La reducción de 30 da 31, este último es también preparado por la extensión de la cadena de  $\gamma$ -p-tolilvalerato de etilo a partir del nitrilo correspondiente. Posteriormente se adiciona el reactivo de Grignard al metil ester para producir el alcohol 32 el cual es deshidratado para la obtención de 15 y 28, (Esquema 3).





Por otra parte, Birch y Mukherji<sup>33</sup> aplicaron la reducción de metales disueltos en la síntesis de  $\alpha$ -Curcumeno, en donde la condensación de bromuro de p-tolil magnesio con metil heptanona 33 produce el alcohol 34, seguido de una hidrogenólisis para la producción de 15, (Esquema 4).

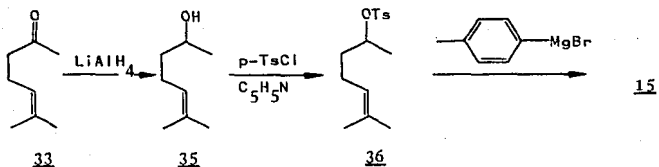
ESQUEMA 4



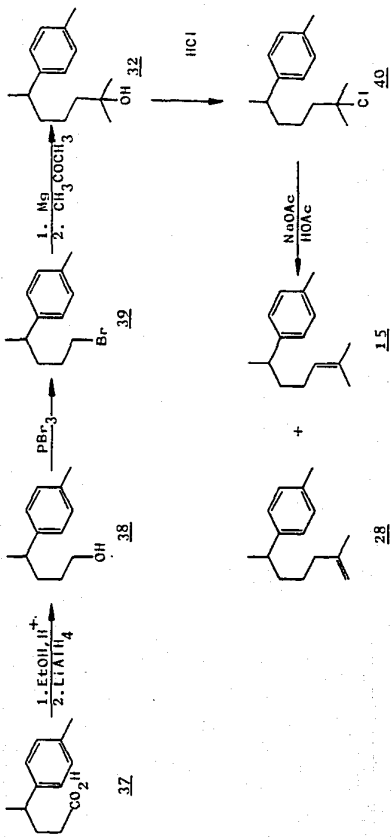
Rao y Honwad<sup>34,35</sup> reportan la síntesis de  $\alpha$ -Curcumeno a partir de la reducción de metil heptanona con LiAlH<sub>4</sub> para obtener el alcohol 35 que al reaccionar con ácido p-toluen sulfónico forma 36 el cual es tratado con bromuro de p-tolil magnesio para dar ( $\pm$ )  $\alpha$ -Curcumeno en 10% de rendimiento, (Esquema 5).



ESQUEMA 5



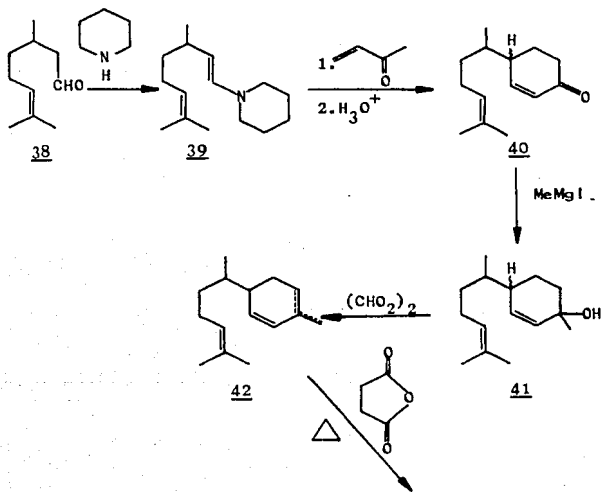
En conjunción a este trabajo, se propuso una ruta alternativa<sup>35a</sup> donde el ácido  $\gamma$ -tolil-n-valérico 37 es esterificado y reducido al alcohol 38, formándose el correspondiente reactivo de Grignard 39 que es adicionado a la cetona para dar el alcohol 32. Este es convertido al cloruro 40, el cual es deshidrohalogenado produciendo los compuestos 15 y 28, (Esquema 6).



ESQUEMA 6

En 1968, Joshi y Kulkarni<sup>36</sup> informan una síntesis que proporcionó tres productos naturales incluyendo al  $\alpha$ -Curcumeno partiendo de (+)- Citronelal, (Esquema 8).

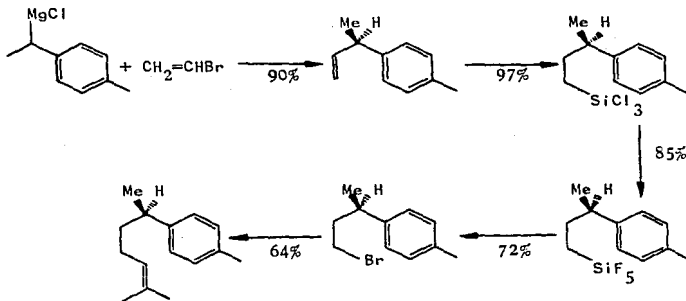
ESQUEMA 8



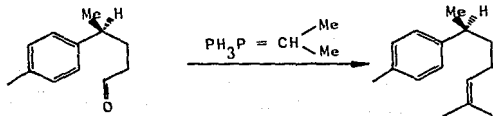
Entre las síntesis reportadas recientemente se encuentran la de Hall<sup>37</sup>, Tamao<sup>38</sup> y Takano<sup>35a</sup>, incluyendo en esta última un proceso de tipo enantioselectivo para la obtención de uno de los enantiómeros del  $\alpha$ -Curcumeno. Estas reacciones se incluyen en los Esquemas 10 y 9 respectivamente.

ESQUEMA 9

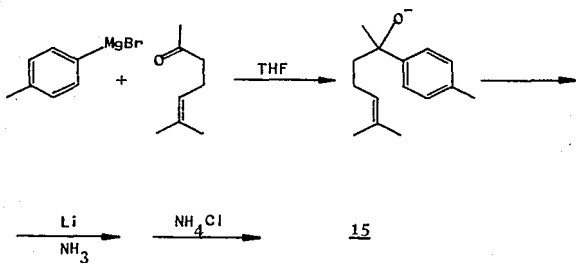
Síntesis de Tamao.



Síntesis de Takano.

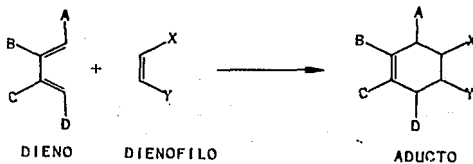


ESQUEMA 10



Como puede advertirse, los métodos sintéticos para la obtención de  $\alpha$ -Curcumeno son muy variados, principalmente si se considera el tipo de sustrato de partida sin embargo, ninguno de ellos contempla el uso de reacciones de cicloadición de Diels-Alder, ( Esquema 11 ).

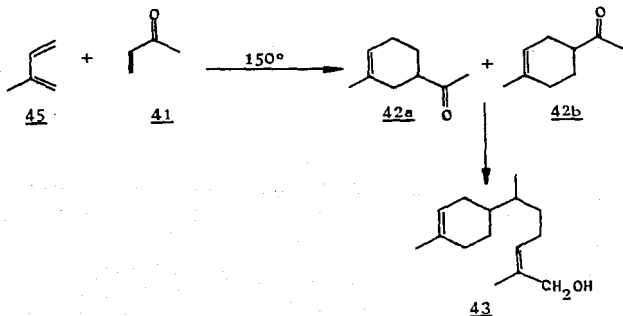
ESQUEMA 11



La importancia de éste método radica en la gran variedad de sustituyentes que pueden introducirse en el anillo de seis miembros; y sobre todo, que estos pueden funcionalizarse de manera altamente selectiva, dependiendo del efecto estereoelectrónico de los sustituyentes sobre el dieno y el dienófilo. Ha sido claramente establecido que la velocidad, la regio y estereoselectividad de estas reacciones depende directamente del tipo de sustituyente presente en los reactivos. Así por ejemplo, se sabe que la presencia de grupos electrodonadores en el dieno y/o grupos electroattractores en el dienófilo incrementan la velocidad de reacción, en tanto que los grupos de tipo electrodonador unidos al dienófilo producen el retardo de la misma.<sup>39</sup>

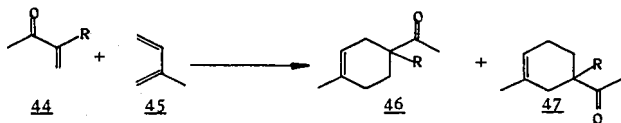
Entre los dienófilos funcionalizados más comunes se encuentran la metilvinil cetona (41) que ha sido incluida en síntesis de productos naturales como el Lanceol (43), (Esquema 12).

ESQUEMA 12



Recientemente, se ha reportado<sup>40</sup> la preparación de dienófilos captodativos del tipo 1-acetilvinil arenocarboxilatos (44a-44e) cuya reactividad es muy semejante a la de la metilvinil cetona cuando son utilizados en reacciones de cicloadición de Diels-Alder con isopreno (47)<sup>41</sup>, (Esquema 13).

ESQUEMA 13



- a R= OCOPh
- b R= OCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>p-NO<sub>2</sub>
- c R= OCOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-(NO)<sub>2</sub>
- d R= OCO α-Naf.
- e R= OCO β-Naf.

Cuando las adiciones se llevan a cabo en condiciones térmicas se obtiene una mezcla de los isómeros 46 y 47 en una proporción aproximada de 70:30; sin embargo, con el empleo de ácidos de Lewis como el BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O, a bajas temperaturas (-70°C, -50°C), como se esperaba<sup>42</sup>, se observó un incremento considerable tanto de la velocidad de reacción como de la regioselectividad, ya que la proporción de 46/47 fue

de cerca de 98:2 .

La elevada selectividad con que se preparan y la versatilidad de su estructura confieren a los aductos obtenidos por esta vfa un gran potencial sintético para su empleo como sintones en la preparación de compuestos terpenoides.



### III. OBJETIVOS

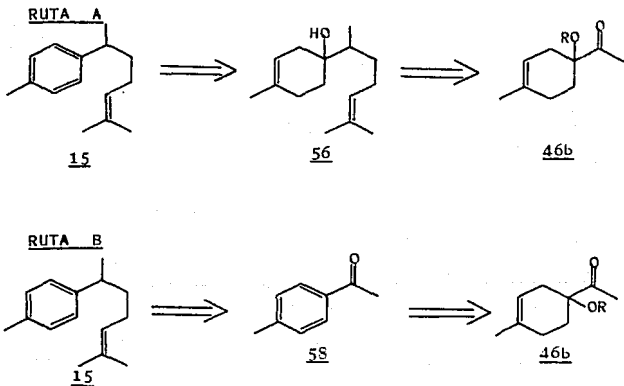
1. Demostrar la utilidad de las olefinas captodativas 44 y de sus correspondientes productos de adición con isopreno(45), como precursores sintéticos en la preparación de productos naturales.
2. Estudiar la reactividad relativa del aducto 46b frente a diversos reactivos y condiciones de reacción.
3. Desarrollar una nueva ruta sintética para la preparación del sesquiterpeno natural  $\alpha$ -CURCUMENO, y evaluar su eficiencia y versatilidad con respecto a otras metodologías conocidas.
4. Aislamiento y caracterización de cada uno de los compuestos intermediarios, mediante el uso de técnicas espectroscópicas (IR, RMN-<sup>1</sup>H, EM ).

#### IV. RESULTADOS Y DISCUSION

##### 1.0 ESQUEMAS GENERALES DE SINTESIS

El esquema de síntesis para la obtención de  $\alpha$ -Curcumeno contempló, por una parte, la funcionalización directa del aducto 46b con el fin de introducir la cadena lateral, y aromatización del anillo en etapas posteriores, (Esquema - 14, ruta A). Una vía alterna consistiría en la generación - del anillo aromático, y obtención de 49, como etapa previa a la funcionalización de la cadena lateral (Esquema 14, ruta B).

##### ESQUEMA 14

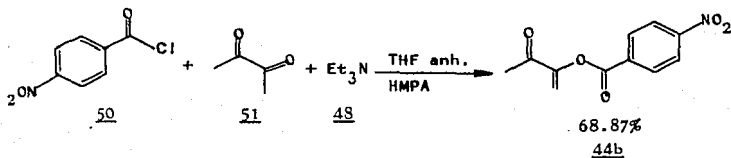


Ambos esquemas de síntesis requieren de un método para la preparación del ciclohexil derivado 46b lo más eficientemente posible. De aquí que hayamos dirigido nuestra atención a optimizar las condiciones conocidas para la obtención de 46b.

La olefina 44b fué elegida como sustrato en la reacción de Diels-Alder. De acuerdo a la técnica reportada, el rendimiento para 44b fué de 45%, sin embargo pudimos mejorarlo hasta un 68%.

La preparación de este compuesto se realizó de acuerdo al método previamente descrito<sup>39</sup>, el cual permite la O-acilación de biacetilo (51) con el cloruro de ácido 50 a través de la captura del monoenolato de biacetilo con dicho cloruro, usando trietilamina como base y aumentando la polaridad del disolvente (THF) por el uso de Hexametilfosforamida (HMPA) (relación 8:1), (Esquema 15).

ESQUEMA 15



El rendimiento de la reacción depende en gran parte de las condiciones estrictamente anhidras, tanto del disolvente (THF) así como la presencia de atmósfera de  $N_2$  y de manera más directa del disolvente utilizado en la extracción. Con respecto a este último, el cambio de polaridad en el proceso extractivo (usando AcOEt) por la adición de un ester como el acetato de n-Amilo, incrementa las interacciones hidrógenas del sustrato con el disolvente evitando con ello la formación de emulsiones, de tal manera que se logra recuperar una mayor cantidad de producto de la fase acuosa y por ende la optimización de esta etapa. A diferencia de la mezcla -- utilizada en la técnica reportada (Hexano/AcOEt 9:1) la proporción real usada en el presente trabajo es Hexano/AcOEt/AcOn-Amilo en una relación 1:8:1 . Así mismo es importante mencionar que otro cambio que logró el mejoramiento de la técnica corresponde a la variación en la proporción de disolventes en el medio de reacción ya que inicialmente se indicaba el uso de una mezcla THF/HMPA en una relación 8:2, la cual fué modificada a 9:1 .

Las modificaciones mencionadas trajeron como consecuencia el mejoramiento en el rendimiento desde un 45% hasta un 68,8%.

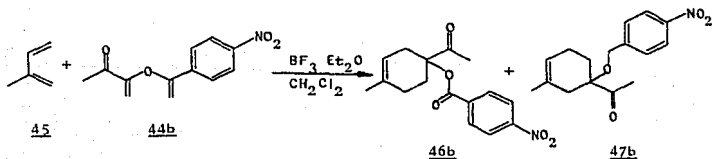
Por último sólo hay que aclarar que la purificación del producto de reacción es un tanto más difícil ya que con la elevación de la polaridad en la extracción se provoca la introducción de un mayor número de impurezas polares, lo cual repercute en la dificultad para la recristalización del producto. Sin embargo, aun con este problema la optimización es evidente.

La cicloadición de Diels-Alder de 45 con el dienófilo 44b se realizó siguiendo la técnica previamente reportada<sup>41</sup>.

Esta reacción exige el trabajo en condiciones anhidras usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  completamente seco, así como el uso de atmósfera de  $\text{N}_2$ . Así mismo, el procedimiento indica condiciones de catálisis por ácidos de Lewis, usando para tal efecto --  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en exceso (5 eq.). Esto permite mantener la reacción a baja temperatura ( $-50^\circ\text{C}$ ) y al mismo tiempo aumentar la selectividad del proceso.

De aquí que se obtenga, bajo estas condiciones una -- proporción de aductos 46b/47b de 98:2, mientras que al llevar a cabo la reacción en ausencia de ácidos de Lewis y a  $-110^\circ\text{C}$  se observa una proporción de los mismos de 70:30, respectivamente. La primera situación se indica en el Esquema 16.

ESQUEMA 16



La reacción es relativamente rápida (7 horas) y la mezcla de reacción es fácilmente purificada y esto permite obtener el isómero 46b puro como un producto ligeramente amarillo con un rendimiento del 92% y con un punto de fusión -79-80°C<sup>41</sup>. Los espectros de IR y RMN-<sup>1</sup>H concuerdan con los reportados<sup>41</sup>.

### 1.1 RUTA DE SINTESIS A

Con el fin de incorporar la cadena isoprenílica en el aducto 46b, se propone la formación del etoxicarbonil derivado 53 a través de la condensación de 46b con carbonato de dietilo. Esto, con el propósito de introducir un sustituyente electroattractor para aumentar la acidez del protón metilénico, logrando con ello, facilitar la generación del enolato y así favorecer de manera más eficiente la alquilación de 53 con el bromuro de prenilo 54.

Haciendo uso del método de Manjarrez<sup>36a</sup> para la etoxicarbonilación de sustratos análogos, observamos que, en ausencia de tiofeno, la materia prima permaneció inalterada.

Se optó por realizar pruebas en diversos disolventes y modificar el orden de adición de los reactivos. Así, el procedimiento inicial seguido incluyó los aspectos siguientes: primeramente, la base utilizada (NaH) que se encuentra en suspensión de nujol al 60% fué lavada tres veces con hexano para la eliminación de los residuos oleosos. Posteriormente,

se resuspende en el disolvente a probar y enseguida se adiciona el aducto 46b en solución, con el fin de formar el enolato. A continuación se agrega el carbonato de dietilo -- (52), elevándose entonces la temperatura hasta reflujo y se mantiene en agitación por el tiempo necesario, siguiendo el avance de la reacción por cromatografía en capa fina (ccf), (Tabla 3, ensayos 1-4).

Así mismo, en base a los resultados obtenidos, la alternativa a seguir consistió en aplicar una secuencia inversa de adición de reactivos colocando en primer término el carbonato de dietilo en contacto con la base y a continuación el aducto 46b en las mismas condiciones e incluso, en otros ensayos, probar la base sin necesidad de lavarla.

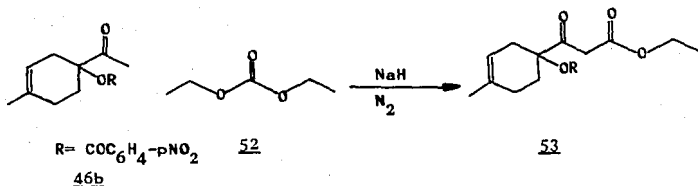
Es importante mencionar que en todos los casos se mantuvo al sistema bajo atmósfera de  $N_2$ .

En ninguno de los ensayos pudo detectarse la presencia del compuesto deseado 53, sin embargo en los ensayos 1, 2, 5 y 6 se detectó la presencia de un producto más polar, cuya estructura fué asignada como 55a (ver adelante).

De acuerdo a los resultados mostrados en la Tabla 3 se trató de justificar la poca reactividad del aducto 46b por la presencia del éster, lo cual implica un factor estérico de relevada importancia; por esta razón se decidió trabajar con el producto hidrolizado 56.

Para la preparación de 56 se siguió la técnica informada con anterioridad<sup>41</sup>. El alcohol se obtuvo por saponificación ( $K_2CO_3/MeOH$ , 25°C, 2horas) apartir del aducto 46b, en forma de un líquido color amarillo en un 97% de rendimiento.

TABLA 3



| NO. DE ENSAYO  | DISOLVENTE | BASE             | TEMPERATURA | TIEMPO DE REAC. | RESULTADO  |
|----------------|------------|------------------|-------------|-----------------|------------|
| 1              | THF        | NaH <sup>b</sup> | REFLUJO     | 5.0 MIN.        | <u>55a</u> |
| 2              | DMF        | NaH <sup>b</sup> | REFLUJO     | 5.0 MIN.        | <u>55a</u> |
| 3              | ETER       | NaH <sup>c</sup> | REFLUJO     | 8.0 HRS.        | NEGATIVA   |
| 4              | BENCENO    | NaH <sup>b</sup> | REFLUJO     | 8.0 HRS.        | NEGATIVA   |
| 5 <sup>a</sup> | THF        | NaH <sup>b</sup> | REFLUJO     | 1.3 HRS.        | <u>55a</u> |
| 6 <sup>a</sup> | DMF        | NaH <sup>b</sup> | REFLUJO     | 1.5 HRS.        | <u>55a</u> |
| 7              | ETER       | NaH <sup>c</sup> | REFLUJO     | 3.0 HRS.        | NEGATIVA   |
| 8              | BENCENO    | NaH <sup>c</sup> | REFLUJO     | 3.0 HRS.        | NEGATIVA   |

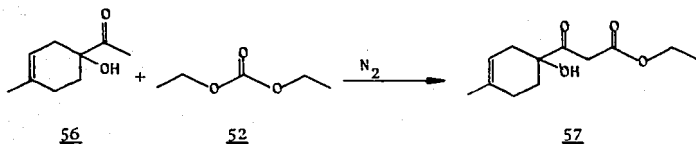
- a) Ensayos efectuados sin lavado previo de la base.  
 b) Relación de sustrato/base 1:1.2 equivalentes.  
 c) Uso de un exceso de base 1.3-2.0 equivalentes.

El espectro de resonancia de protón y el análisis por ccf. usando un estándar de referencia, confirmaron la identidad de 56.

Con el alcohol 56 se emplearon condiciones análogas a las de 46b, sin embargo se obtuvieron resultados negativos en cuanto a la formación de 57, (Tabla 4).



TABLA 4



| NO. DE ENSAYO | DISOLVENTE | BASE  | TEMPERATURA | TIEMPO DE REAC. | RESULTADO           |
|---------------|------------|---|-------------|-----------------|---------------------|
| 1             | THF        | NaH <sup>a</sup>                                | REFLUJO     | 1.0 HRS.        | <u>55b</u>          |
| 2             | DMF        | NaH <sup>a</sup>                                | REFLUJO     | 1.0 HRS.        | <u>55b</u>          |
| 3             | ETER       | NaH <sup>b</sup>                                | REFLUJO     | 4.0 HRS.        | DESCOMPOSICION      |
| 4             | THF        | NaH <sup>a</sup>                                | 0-50°C      | 3.0 HRS.        | <u>55b</u>          |
| 5             | THF        | Et <sub>3</sub> N <sup>b</sup>                  | 0-REFLUJO   | 4.0 HRS.        | M.P.R. <sup>a</sup> |
| 6             | TOLUENO    | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK <sup>b</sup> | REFLUJO     | 24.0 HRS.       | M.P.R.              |
| 7             | S/DISOLV.  | NaH   | 0-REFLUJO   | 3.0 HRS.        | M.P.R.              |
| 8             | S/DISOLV.  | Et <sub>3</sub> N <sup>b</sup>                  | 0-REFLUJO   | 3.3 HRS.        | M.P.R.              |

a) M.P.R. : Materia Prima Recuperada .

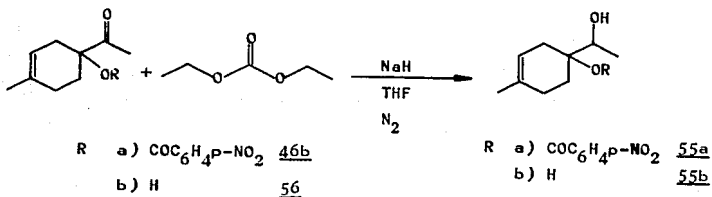
b) Relación sustrato/base de 1:2.2 equivalentes.

Se recurrió entonces a la variación de otros factores, como la temperatura, siguiendo el proceso desde 0°C, 50°C y -reflujo. Se modificó igualmente el tipo de base utilizada, observándose los resultados incluidos en la misma tabla.

Los productos 55a y 55b corresponden en cada caso al producto reducido y no al de condensación (Esquema 17).

La reducción de cetonas con hidruros alcalinos no es un proceso común, y se conoce particularmente en el caso de  $\text{KH}^{44}$ . En cuanto a 46b y 56 la reducción con  $\text{NaH}$  puede deberse a la asistencia por quelación del catión  $\text{Na}^+$  de los grupos aroiloxi e hidroxi respectivamente, situados en posición  $\alpha$  al carbonilo.

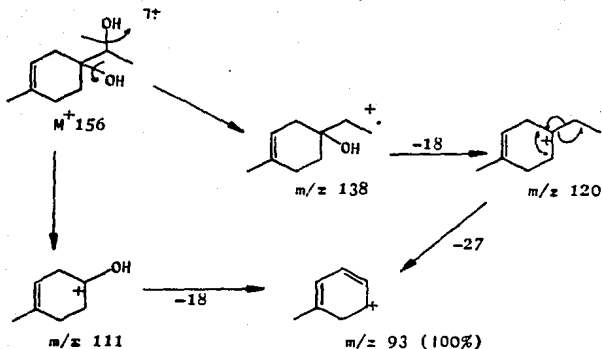
ESQUEMA 17



La estructura del diol 55b pudo establecerse por las siguientes evidencias espectroscópicas. En el IR se observa una banda ancha en la región de  $3500-3400\text{ cm}^{-1}$  la cual indica la presencia de grupos  $-OH$ , así mismo se omite la señal en  $1720-1700\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a carbonilos de cetonas. El espectro de  $RMN-^1H$  muestra señales características como son, un multiplete en 5 ppm. el cual integra para un protón que se atribuye al hidrógeno del carbono vinílico; en seguida en 3.6-3.9 ppm. se presenta un multiplete que integra -- para un hidrógeno que corresponde al metino del nuevo centro formado por la reducción del grupo acetilo. Además en 2-2.3 ppm. se muestra un singulete ancho que integra para - seis protones dos de los cuales corresponden, a los hidrógenos de ambos hidroxilos y 4 protones del ciclohexeno, en tanto que el singulete en 1.7 ppm. integra para cinco hidrógenos donde tres de ellos se atribuyen al metilo en posición vinílica y dos hidrógenos del anillo ciclohexénico y en 1.2 ppm. se observa un doblete de doblete ( $J= 2.1, 6.3\text{ Hz}$ ) que corresponde al metilo en posición  $\alpha$  al nuevo hidroxilo y - que acopla con el metino y el  $-OH$ .

El espectro de masas no presenta el ión molecular -- ( $m/z\ 156$ ) sino el pico correspondiente a la pérdida de una molécula de  $H_2O$  ( $m/z\ 138$ ), lo cual es razonable debido a la labilidad de los grupos  $-OH$  que tienden a fragmentarse liberando una molécula de  $H_2O$ . El Esquema 18 muestra los posibles fragmentos que corresponderían a las masas observadas.

ESQUEMA 18



## 1.2 RUTA DE SINTESIS B

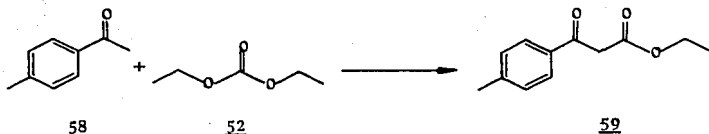
Debido a la incapacidad de funcionalización del aducto 46b y del alcohol 56, se decidió emprender la ruta sintética B, la cual implica una etapa previa de aromatización del intermediario 56 a la *p*-metil acetofenona (58) y posterior transformación de ésta al  $\alpha$ -Curcumeno. La obtención de 58 fue llevada a cabo por el método conocido<sup>41</sup>. El alcohol 56 se trató con  $\text{SOCl}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 3 horas), obteniéndose el haloderivado correspondiente, el calentamiento de la mezcla en presencia de DBN ( $\text{C}_6\text{H}_6$ , reflujo, 4 horas) proporcionó - 62% de la *p*-metil acetofenona 58.

Tomando como antecedente las experiencias realizadas - utilizando 46b y 56, para este caso se llevaron a cabo una serie de pruebas cuidando en detalle diversos aspectos como son, el uso de disolventes completamente anhidros, atmósfera de  $N_2$  libre de humedad e impurezas, reactivos purificados recientemente, etc.

Así mismo, las variantes introducidas en los ensayos - con los mencionados sustratos, son igualmente aplicadas incluyéndose el cambio en el disolvente utilizado, el tipo de base a probar y también el orden en la secuencia de adición, esto es, adicionar primeramente la cetona al NaH en suspensión ó adicionar el carbonato de dietilo a la base y al final la adición del sustrato carbonílico. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5 .

Esta tabla sugiere que este sustrato es poco reactivo, ya que ninguno de los ensayos llevó a la preparación de 59 e incluso tampoco se formó el producto de reducción; así -- mismo se detectó la formación de un polímero al utilizar -- bases diferentes de NaH, esto se atribuye a una probable -- autocondensación del reactivo 58.

TABLA 5



| NO. DE ENSAYO   | DISOLVENTE | BASE <sup>c</sup>                  | TEMPERATURA | TIEMPO DE REAC. | RESULTADO           |
|-----------------|------------|------------------------------------|-------------|-----------------|---------------------|
| 1               | THF        | NaH                                | 0°C-REFLUJO | 3.0 HRS.        | M.P.R. <sup>b</sup> |
| 2               | S/DISOLV.  | NaH                                | 0°C-REFLUJO | 2.0 HRS.        | M.P.R.              |
| 3 <sup>a</sup>  | S/DISOLV.  | NaH                                | 0°C-REFLUJO | 4.0 HRS.        | M.P.R.              |
| 4               | THF        | Na <sup>o</sup>                    | REFLUJO     | 4.0 HRS.        | POLIMERIZACION      |
| 5               | DMF        | Na <sup>o</sup>                    | REFLUJO     | 4.0 HRS.        | POLIMERIZACION      |
| 6               | ETER       | Na <sup>o</sup>                    | 0°C-REFLUJO | 12.0 HRS.       | DESCOMPOSICION      |
| 7               | THF        | LDA                                | - 70°C      | 2.0 HRS.        | DESCOMPOSICION      |
| 8               | ETER       | NaNH <sub>2</sub>                  | T.A.        | 24.0 HRS.       | M.P.R.              |
| 9               | TOLUENO    | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK | REFLUJO     | 12.0 HRS.       | M.P.R.              |
| 10 <sup>a</sup> | TOLUENO    | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK | REFLUJO     | 24.0 HRS.       | M.P.R.              |
| 11              | ETANOL     | EtONa                              | 0°C-REFLUJO |                 | POLIMERIZACION      |

- a) Cambio en el orden de adición de la cetona y el carbonato de dietilo a el NaH.
- b) M.P.R.:Materia Prima Recuperada
- c) La relación sustrato/base usada inicialmente en todos los casos fue de 1:1.2 . En aquellos casos donde no se observa cambio se adición además un exceso de la base (1:2 equivalentes).

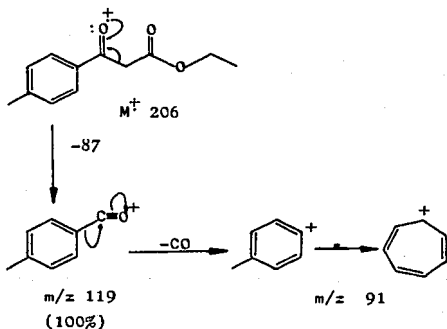
Sin embargo, después de estos intentos, se logró llevar a cabo reacción en presencia de tiofeno como disolvente mezclado con DMF<sup>36a</sup> en una relación 7:3 y adicionando el carbonato de dietilo a la base sin necesidad de lavar esta última y agregando finalmente la cetona 58. El avance de la reacción se verificó mediante ccf.. Al aislar la mezcla se obtuvo un líquido color amarillo correspondiente al producto deseado 59 en un 51% de rendimiento. Cabe mencionar que después de ésta experiencia se trató de aplicar esta técnica a los sustratos 46b y 56 y en ninguno de ellos se observó la formación del producto esperado.

No es del todo comprendido el efecto del tiofeno en el medio de la reacción, pero es previsible su influencia en la estabilización del enolato formado, hasta la adición de éste con el carbonato de dietilo. Al analizar el espectro de IR de 59 se aprecian claramente dos bandas en la zona de carbonilos, una correspondiente a la cetona en  $1680\text{ cm}^{-1}$  y para el ester a  $1740\text{ cm}^{-1}$ . Así mismo, la banda para el sistema aromático en  $810\text{ cm}^{-1}$  (disustituido) aunado a una banda intensa en  $1610\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al alargamiento del enlace  $\text{-C=C-}$  del anillo.

En el espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  se observa a campo bajo dos dobletes cercanos, característicos de un sistema  $\text{AA'BB'}$  ( $\delta\text{ A}_2\text{B}_2$ ) propio de anillos aromáticos p-sustituidos, estos se presentan aproximadamente en 7.3-7.7 ppm. integrando para los cuatro protones del anillo. En 4-4.3 ppm. se presenta un cuarteto que integra para dos protones que corresponde a la señal de los hidrógenos del metileno de la parte etoxicarbonílica, en tanto que el metilo de la misma se observa como un triplete

en 1.1-1.4 ppm. integrando para los tres hidrógenos de esta posición. Por último se presentan dos señales simples, - una correspondiente a los tres hidrógenos del metilo sustituido sobre el anillo a 2.4 ppm. y otra en 3.9 ppm. que se asigna a los 2 hidrógenos del metileno a los carbonilos. En cuanto al espectro de masas se observa un pico de  $m/z$  206 que coincide con el peso molecular para 59, y el pico base en  $m/z$  119 con una pérdida de 87 unidades correspondiente a una ruptura  $\alpha$  al carbonilo benzílico produciendo el ión  $\alpha$ -acililo, (Esquema 19).

ESQUEMA 19





Cómo se indicó, las rutas planteadas a seguir contemplan una etapa de funcionalización de los sustratos de partida. Hasta el momento hemos mencionado sólo una de las alternativas propuestas. A continuación se indican las posibilidades restantes.

Se intentó preparar la enamina correspondiente. A pesar de que los reportes más completos proporcionados por Stork<sup>45</sup> involucran sólo cetonas de tipo cíclico, en la formación de estas entidades, se decidió probar esta metodología sobre los sustratos 46b y 56.

El método consiste en hacer reaccionar la cetona en presencia de un ligero exceso de pirrolidina, usando como disolvente benceno anhidro y catalizado por ácido p-toluen sulfónico. Para favorecer la formación de la enamina se sugiere efectuar una destilación azeotrópica así como el uso de mallas moleculares y trabajar en condiciones de reflujo.

Después de un tiempo de reacción de 160 horas para 46b y de 46 horas para 56, no se observó cambio alguno.

Dados los resultados negativos a través de este método se pensó en modificar las condiciones para el caso en donde se usara 58. Para esto se trabajó utilizando como catalizador  $TiCl_4$  y como base dimetilamina a una temperatura de reflujo<sup>46</sup>. El resultado de ésta experiencia, después de un tiempo de 96 horas fué igualmente negativo.

Así mismo, se intentó llevar a cabo la alquilación de 46b y 56 por la formación del ión enolato usando LDA como base y adicionar entonces el haluro de alquilo 54.

El procedimiento seguido fué el comúnmente descrito, iniciando con la formación del enolato de litio con LDA en

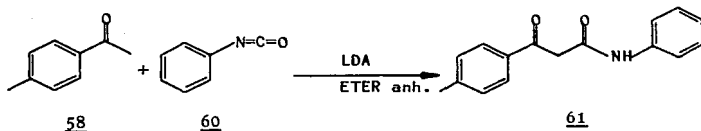
THF anhidro a una temperatura de - 70°C, en estas mismas -- condiciones se adiciona el compuesto carbonílico y al finalizar el bromuro de prenilo, manteniéndose el sistema bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. El proceso se controló por ccf. donde se se observa la formación de innumerables productos. La Tabla 6 resume las variantes en condiciones de reacción mantenidas durante esta experiencia.

TABLA 6

| NO. DE ENSAYO | SUSTRATO   | TEMPERATURA | BASE                               | TIEMPO DE REAC. | RESULTADO       |
|---------------|------------|-------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1             | <u>46b</u> | - 50°C      | LDA                                | 24.0 HRS.       | DESCOMPOSICION  |
| 2             | <u>56</u>  | - 70°C      | LDA                                | 24.0 HRS.       | MEZCLA COMPLEJA |
| 3             | <u>56</u>  | 80°C        | t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK | 26.0 HRS.       | M.P.R.          |
| 4             | <u>46b</u> | 25°C        | LDA                                | 24.0 HRS.       | DESCOMPOSICION  |

Como último método alternativo se intentó activar el - grupo acetilo del compuesto 58 mediante la formación de la -  $\alpha$ -cetoamida correspondiente 61. Para ello se utiliza<sup>48</sup> -- LDA como base en éter anhidro y atmósfera de N<sub>2</sub>, a ésta base se adicionó el compuesto carbonílico para la formación del - intermediario organolitado, el cual se hace reaccionar con fenilisocianato 60. La temperatura de la adición fué de - 50°C y al final la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se hizo mediante ccf. formándose un producto en cantidad considerable. Después de dos horas la mezcla es extraída y de ello se obtuvo un líquido color amarillo, (Esquema 20).

ESQUEMA 20

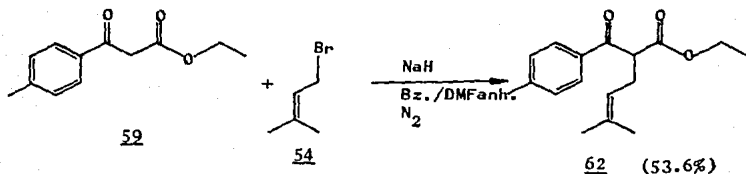


El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la mezcla de reacción sugiere la presencia de 61 ya que presenta una señal múltiple en - 7-7.8 ppm. (m, 9H), que se atribuye al doble sistema aromático, en 4 ppm. un singlete correspondiente al metileno activado y en 2.4 ppm. se observa un singlete que podemos atribuir a los hidrógenos del metilo fenílico.

Habiendo obtenido satisfactoriamente el compuesto 59, se procedió a la alquilación bajo condiciones análogas a -- aquellas aplicadas a sustratos semejantes <sup>36a</sup>. La reacción se realizó utilizando NaH como base y como medio de disolución una mezcla de benceno/DMF 2:1 en condiciones estrictamente -- anhidras. El bromuro de prenilo fué lentamente adicionado y posteriormente la reacción se mantuvo a temperatura de reflujo hasta el consumo total de la materia prima. Se observó -- por ccf. que al mantener la mezcla de reacción por un tiempo mayor de 3 horas, se formaba un producto menos polar en detrimento de la concentración de 62 y que además se incremen

taba durante la separación de los productos por cromatografía en columna (silica gel 6 florisil). Por esta razón, sólo logró aislarse 62 en un 53 % de rendimiento el cual se presenta como un líquido viscoso de color amarillo, (Esquema 21).

ESQUEMA 21

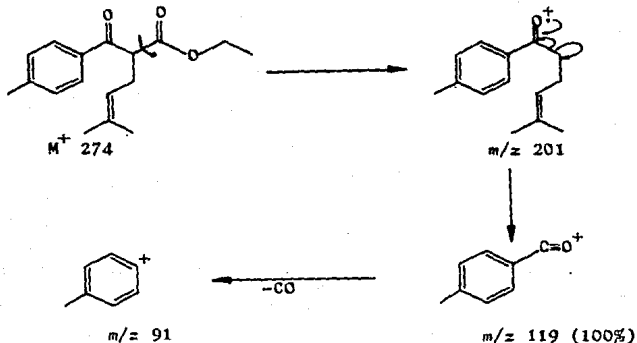


El derivado 62 fué caracterizado por espectroscopía - obteniéndose la mayor información a través del espectro de - RMN-<sup>1</sup>H el cual presenta en zona de aromáticos dos señales - dobles (7.2 - 7.8 ppm.), correspondientes al sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> - de sustitución "para" en el anillo y donde cada doblete -- integra para dos hidrógenos. Un multiplete en 5.07 ppm. que -- integra para un hidrógeno de tipo vinílico. También se observan las señales del grupo etoxicarbonílico que en el espectro del producto 59 fueron debidamente asignadas, comparativamente puede observarse que la señal que aparecía como un singulete en 3.9 ppm. correspondiente al metileno activo, aparece ahora como un triplete (J= 7.7 Hz) en 4.0 ppm.

y que integra para un protón que acopla con el metileno alí- lico de la cadena, apareciendo este último en 2.65 ppm. como un triplete. Finalmente se advierten dos singuletes, el pri- mero situado a 2.3 ppm. integrando para tres protones corres- pondientes al metilo sobre el anillo aromático y otro en 1.6 ppm. que integra para seis hidrógenos y que se asigna a los dos metilos vinílicos de la cadena lateral.

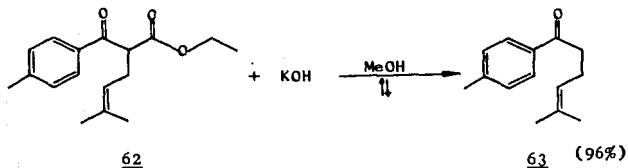
En el espectro de masas se detecta claramente el ión - molecular en  $m/z$  274. Los picos adicionales más intensos de  $m/z$  201, 119 y 91 pueden explicarse por el patrón de fragmen- tación propuesto en el Esquema 22.

ESQUEMA 22



El producto secundario formado durante la preparación y purificación de 62 correspondió al producto de descarboxilación 63 como pudo verificarse al llevar a cabo la hidrólisis y descarboxilación de 62, (Esquema 23).

ESQUEMA 23



La reacción de hidrólisis de 62 se efectuó en medio básico utilizando KOH en metanol a temperatura de reflujo durante tres horas. Al final del proceso se obtiene un líquido amarillo que al purificarse por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  eluyendo con hexano) conduce a un sólido color amarillo con punto de fusión de 38-40°C en un rendimiento de 96%.

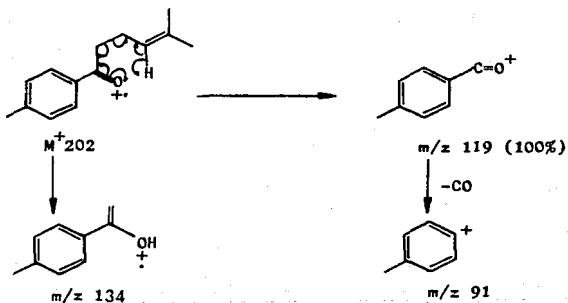
En el espectro de IR de 63 se observa la desaparición de la banda de carbonilo del éster en  $1740 \text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  es muy semejante al del compuesto 62 aunque existen diferencias como la aparición de un singulete ancho en 2.4 ppm. que tiene una integración para cinco hidrógenos donde tres de ellos pertenecen al metiloso sobre el anillo aromático y los dos restantes a los hidrógenos del metileno alílico de la cadena lateral. Un triplete

en 3.0 ppm. que integra para dos hidrógenos que se asignan al metileno  $\alpha$  al carbonilo.

En el espectro de masas se observa la presencia del -- ión molecular en  $m/z$  202 de 63. A diferencia del espectro de 62 se observa sólo una variación en el patrón de fragmentación que justifica la estructura del compuesto de interés y corresponde a una mayor facilidad para presentar la transposición de Mc.Lafferty llevando con esto a la formación del fragmento en  $m/z$  134 , (Esquema 24).

ESQUEMA 24



Habiendo introducido la cadena isoprenílica en el intermediario 59, el esquema de síntesis indica la transformación del grupo carbonilo en metilo. Con tal fin, se procedió a la metilación mediante una reacción de Grignard entre el bromuro de metil magnesio y la cetona derivada 63.

Las condiciones estimadas para esta etapa se establecieron utilizando como sustrato modelo la 4-metilacetofenona 58.

Para ello se emplearon condiciones similares a las descritas para sustratos parecidos<sup>47</sup> y en donde se indica trabajar en condiciones estrictamente anhidras, utilizando éter como disolvente. Se colocó una solución de bromuro de metil magnesio, se calentó a reflujo y se agitó por 10 minutos, a esa misma temperatura se adicionó el compuesto 58 en 1 ml de éter anhidro gota a gota (10 min.). Se mantuvo la reacción a reflujo durante 3.30 horas con agitación vigorosa, posteriormente se hace la extracción de la mezcla de reacción y se hace la purificación por cromatografía en columna. El producto de reacción es identificado mediante RMN-<sup>1</sup>H. Lo importante de este desarrollo es que se determinó que la reacción solo procede cuando se utilizan 5 equivalentes del reactivo de Grignard.

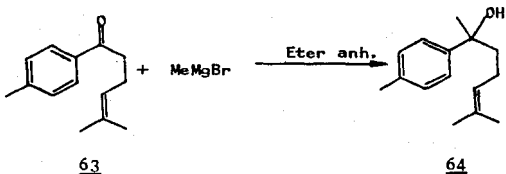
Para el caso específico de 63 se utilizaron las mismas condiciones y secuencia de adición de los reactivos. Al cabo de 45 minutos de reacción, la materia prima se consume en su totalidad. Es necesario hacer notar que tiempos de reacción ligeramente más prolongados producen descomposición del producto deseado. Una diferenciación muy rápida entre 64 y la materia de partida se hace mediante ccf. ya que este presenta una forma muy peculiar de revelar cuando se utiliza  $\text{KMnO}_4$  -



para tal fin.

La purificación del producto 64 es un proceso bastante difícil ya que éste sufre descomposición por la enorme susceptibilidad del grupo hidroxilo que puede eliminarse fácilmente. Por ello, es necesario purificar en medio ligeramente básico adicionando aproximadamente un 10% de  $K_2CO_3$  al soporte de la columna (Florisil). El producto aislado es un líquido color amarillo con un rendimiento del 78.6%. El proceso anterior se muestra en el Esquema 25.

ESQUEMA 25

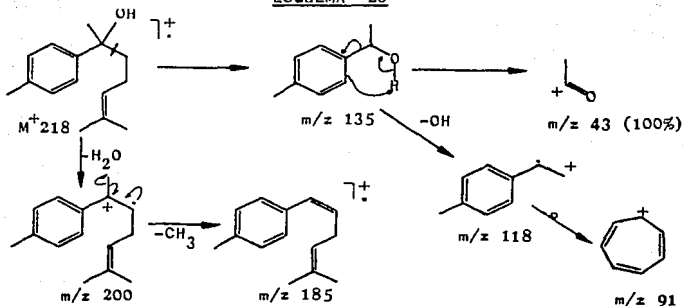


La estructura de 64 fué establecida de acuerdo al análisis espectroscópico. Así, el espectro de IR mostró una -- banda intensa en  $3400\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo hidroxilo y desaparece la banda correspondiente al carbonilo.

En el espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  como se esperaba, la señal del sistema aromático p-sustituido AA'BB' se presenta entre -- 7.0-7.4 ppm integrando para cuatro protones, el multiplete -- para el protón vinílico en 5.1 ppm. se conserva. Hacia campo alto se observa una señal fina en 2.3 ppm. que integra -- para tres protones que se asignan al metilo sobre el anillo bencénico, un multiplete en 1.6-2.0 ppm. correspondiente a 5 protones donde 4 de ellos se atribuyen a los dos metileno de la cadena lateral y al protón del hidroxilo, el cual se intercambia con agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Un singulete ancho en 1.55 ppm. integra para tres protones que corresponden a uno de los metilos del isoprenilo. El otro metilo aparece en 1.5 ppm. como un singulete con el mismo desplazamiento químico del metilo bencílico introducido en la reacción.

En el espectro de masas no se detecta la presencia del ión molecular, en su lugar se observa el fragmento de  $m/z$  200, lo que indica la pérdida de una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ . El Es quema 26 muestra el patrón de fragmentación propuesto para este compuesto.

ESQUEMA 26



Finalmente, la reacción de hidrogenólisis de 64 constituye la última etapa de la vía sintética para la obtención de  $\alpha$ -Curcumeno.

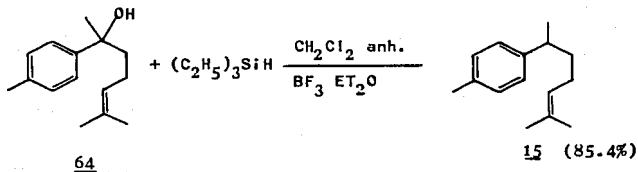
En ésta se recurre a la facilidad con la que los compuestos del tipo de los organosilanos transfieren hidruros en forma selectiva. Este procedimiento permite la conversión de alcoholes principalmente secundarios, terciarios y bencílicos a hidrocarburos.

De acuerdo a una referencia reciente<sup>49</sup> se considera que este proceso depende de la concentración de iones carbenio que se forman a partir de la materia prima por la interacción con ácidos práticos ó como sucede en este caso, con catalizadores del tipo  $BF_3 \cdot Et_2O$  que son capturados por los organosilanos como el  $(C_2H_5)_3SiH$  utilizado aquí y que funciona como un excelente agente reductor de alcoholes.

La reacción se realizó colocando una solución de diclorometano anhidro conteniendo el alcohol 64 con 1.2 eq. de  $(C_2H_5)_3SiH$  en presencia de  $BF_3 \cdot Et_2O$  (1.5 eq.) a  $-70^\circ C$ , (Esquema 27).

El avance de la reacción se verificó por ccf., advirtiéndose la presencia del hidrocarburo en un tiempo de 5 minutos, y que presenta una muy baja polaridad. La reacción se completa en 1.5 horas. La purificación se realiza mediante cromatografía en columna obteniéndose un líquido incoloro en un rendimiento de 85.4 %.

ESQUEMA 27



La estructura de 15 fué caracterizada plenamente mediante espectroscopía y los datos obtenidos corresponden a los reportados en la literatura<sup>26,27</sup>. Así en el espectro de IR se observan las bandas intensas de hidrocarburo entre 3000-2800  $\text{cm}^{-1}$ , igualmente se detectan las señales características para sistemas aromáticos en 810  $\text{cm}^{-1}$ , 1450  $\text{cm}^{-1}$  y 1510  $\text{cm}^{-1}$ . Lo más relevante de éste espectro, comparativamente al de 63, corresponde a la banda de alargamiento de -OH en 3400  $\text{cm}^{-1}$  la cual desaparece corroborando con ello la reducción del alcohol.

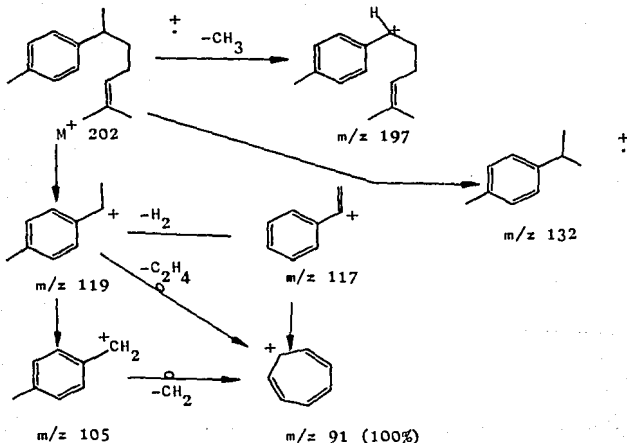
El espectro de RMN-<sup>1</sup>H presenta un singulete en 7.1 ppm. que integra para 4 protones del anillo aromático. Es interesante hacer notar que la señal que a todo lo largo de la síntesis se mantuvo como aquella característica del sistema  $A_2B_2$ , como dos dobletes adyacentes, ahora se simplifica a un singulete. Esto se explica en base al tipo de sustituyentes presentes sobre el anillo de benceno pues, en este caso se tienen dos grupos alquílicos de carácter electrónico semejante, a diferencia de los compuestos precursores donde los grupos sustituyentes era uno de naturaleza electroattractora y el otro electrodonadora, lo que hacía que los protones aromáticos fueran no equivalentes y de ahí que la señal se hiciera más compleja.

El multiplete del protón vinílico se localiza en 5.1 ppm. Una nueva señal a manera de multiplete se observa en 2.75 ppm. la cual se asigna al protón del metino bencílico de la cadena lateral. Un singulete en 2.3 ppm. se atribuye a los tres hidrógenos del metilo sobre el anillo bencénico. A campo más alto en 1.7 y 1.55 ppm. se observan dos singuletes an

chos que integran para los tres protones correspondientes a los metilos del grupo isoprenilo. Una señal múltiple en la región de 2.0-1.6 ppm. que integra para cuatro protones ha sido asignada a los dos metilenos de la cadena hidrocarbónica. Por último, un doblete en 1.2 ppm. que integra para tres protones que se atribuye al metilo bencílico de la cadena, - el cual acopla con el protón del metino.

En cuanto al espectro de masas, el ión molecular se observa, como se esperaba, en  $m/z$  202. La explicación a los fragmentos más abundantes se indican en el Esquema 28.

ESQUEMA 28



## V. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato ELECTROTHERMAL, y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido obtenidos en un ESPECTROFOTOMETRO PERKIN ELMER 599-B y 283-B.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $\text{RMN-}^1\text{H}$ ) fueron obtenidos en un aparato VARIAN EM-390 (90 MHz) y VARIAN FT-80 A.

Los espectros de masas (EM) se obtuvieron en un espectrómetro de masas H.P. 5985 Gc/Ms system.

### Descripción de los espectros

IR (fase) :  $\lambda_{\text{max.}} (\text{cm}^{-1})$

$\text{RMN-}^1\text{H}$  (disolvente) : Desplazamiento químico  $\delta$  (ppm) (multiplicidad, constante de acoplamiento (Hz), número de protones, atribución).

EM (capacidad) : Relación m/z (abundancia relativa).

3-(p-nitrobenzoiloxi)-3-buten-2-ona (44b)

Adicionar gota a gota 15.54 g (0.084 mol) de cloruro de p-nitrobenzoilo en THF anh. (42 ml) a una sol. de 16.4 g (0.167 mol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  en THF/HMPA (62.3 ml 8:1), manteniendo una temperatura de 0°C. Posteriormente, adicionar gota a gota (20 min.) y bajo atm. de  $\text{N}_2$  una sol. de biacetilo (6.0 g 0.07 mol) en 21 ml de THF anh. La mezcla anterior se agita vigorosamente hasta la adición completa de todos los reactivos y durante 24 horas más. Agregar 200 ml de una mezcla -- Hexano/AcOEt/AcO-n-amilo, 80:10:10 y hacer lavados sucesivos con sol. sat. de NaCl fría (80 ml), la fase acuosa se -- extrae con AcOEt (3 x 50 ml). La combinación de los extractos orgánicos se lava con sol. de HCl al 5% fría (2 x 25 ml) y sol. ac. al 10% de  $\text{NaHCO}_3$  fría (3 x 25 ml) y por último con sol. sat. de NaCl (4 x 50 ml) hasta pH neutro. Separar la fase orgánica y secarla con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., evaporar el disolvente y recristalizar de AcOEt. Se obtienen 11.3g de 44b en forma de cristales color amarillo oscuro, RF 0.42 (70% de Hexano en AcOEt), pf 114-115°C (114-115°C<sup>40</sup>) (Espectroscopía, ver ref. 40).

p-nitrobenzoato de 1-acetil-4-metil-3-ciclohex-1-ilo (46b)

Disolver 1.5 g (0.0064 mol) de 44b en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh., agregar gota a gota 2.17 g (0.032 mol) de isopreno. Colocar el sistema bajo atm. de  $\text{N}_2$  y a una temperatura de --- - 50°C (utilizando un baño de  $\text{CHCl}_3$ , hielo seco). En segui-



da adicionar 1.84 g (0.013 mol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y mantener la mezcla en agitación por 7 horas a la misma temperatura. Adicionar sol. sat. de NaCl (15 ml) y AcOEt (30 ml). La fase orgánica se lava con sol. sat. de NaCl (2 x 20 ml), hasta pH neutro. Secar la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y evaporar el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna de florisil (150g, Hexano/AcOEt 95:5). Se obtienen 1.77 g (92%) de 46b como cristales ligeramente amarillos, Rf 0.39 (Hexano/AcOEt, 8:2), pf 79-80°C. (Espectroscopía, ver ref. 41).

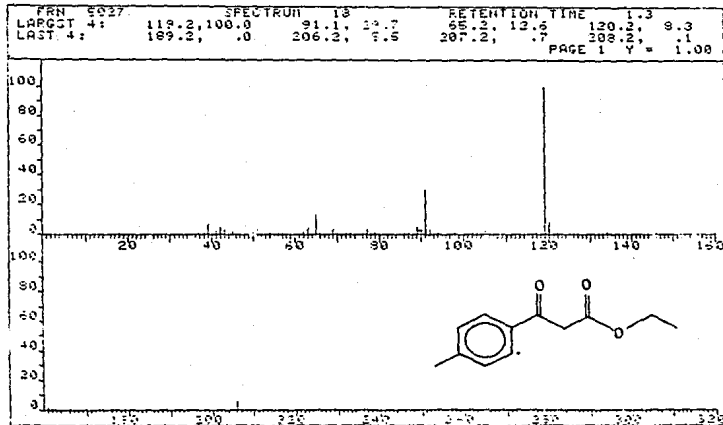
1-acetil-1-hidroxi-4-metilciclohex-3-eno (56)

Disolver 2 g (0.0066 mol) de 46b en THF (30 ml); a 0°C adicionar una mezcla de 2.7 g (0.019 mol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en MeOH (20 ml). Mantener en agitación por 1 hora y adicionar entonces AcOEt (50 ml) y extraer con sol. ac. de HCl al 5% (2 x 50 ml) y sol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (2 x 50 ml) hasta pH neutro. Secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y evaporar el disolvente. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía en columna de sílica gel (60 g, Hexano/AcOEt 8:2). Se obtienen 0.94 g (97%) de 69 como un aceite de color amarillo, Rf 0.51 (Hexano/AcOEt, 8:2). (Espectroscopía, ver ref. 41).

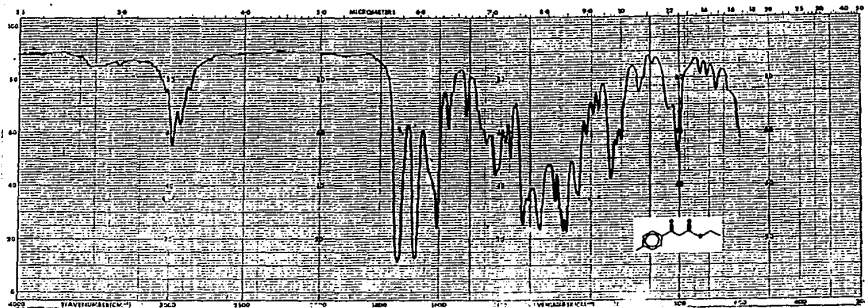
3-oxo-3-(p-tolil) propionato de etilo (59)

En un matraz de 50 ml acondicionado con un refrigerante y atm. de  $N_2$ , colocar 0.15 g (0.004 mol) de una suspensión de NaH en nujol al 60% y adicionar gota a gota (10 min) una sol. de 0.34 g (0.003 mol) de carbonato de dietilo en una mezcla de Tiofeno/DMF, 7:3 (2.7 ml). Calentar a reflujo por 10 min. y a esa temperatura adicionar 0.2 g (0.0015 mol) de 4-metil acetofenona (58) muy lentamente (20 min) (se observa gran desprendimiento de  $H_2$ ). Mantener la mezcla de reacción a reflujo y con agitación vigorosa por 1:30 horas. Agregar benceno (20 ml) y lavar con sol. sat. de  $NH_4Cl$  (2 x 25 ml) y finalmente con sol. sat. de NaCl (2 x 25 ml) hasta pH neutro. Secar la fase orgánica con  $Na_2SO_4$  anh. y evaporar el disolvente. Purificar la mezcla por cromatografía en columna de silica gel (8 g, Hexano). Se obtienen 0.157 g (51%) de 59 como un líquido color amarillo, RF 0.68 (Hexano/AcOEt 9:1). IR (película) : 3030, 2980, 1740, 1680, 1610, 1325, - 1270, 1190-1180, 1030, 810. RMN- $^1H$  (80 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.8 (d, -- J= 8.5 Hz, 2H), 7.2 (dm, J= 8.5 Hz, 2H), 4.15 (q, J= 7.5 Hz, 2H;  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.9 (s, 2H;  $COCH_2CO_2Et$ ), 2.37 (s.a., 3H;  $CH_3Ar$ ), 1.22 (t, J= 7.5 Hz, 3H;  $CO_2CH_2CH_3$ ). EM (70 eV) ; 206 ( $M^+$ , 5.5), 119 (100), 91 (30), 65 (13). Espectros 2,3 y 1 respectivamente.

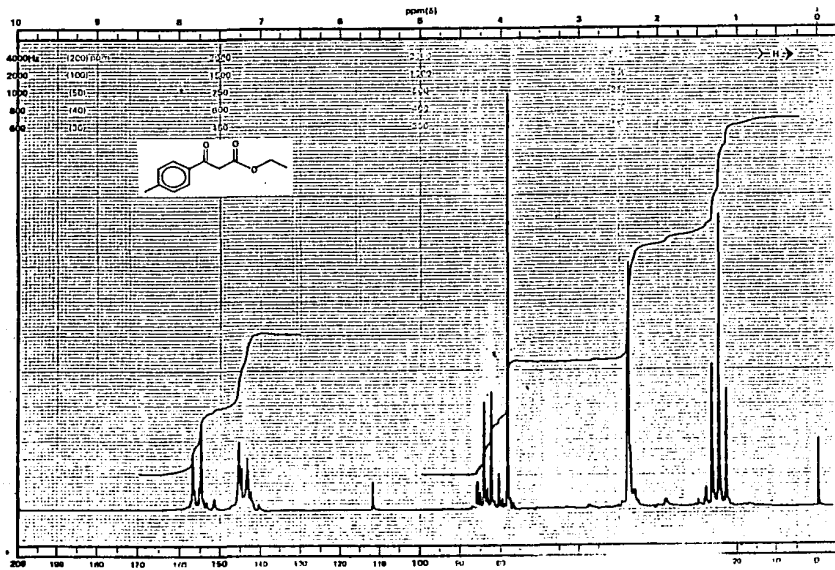
ESPECTRO 1.



EM 3-oxo-3-(p-tolil) propionato de etilo (59)



ESPECTRO 2 IR 3-oxo-3-(p-tolil) propionato de etilo (59)

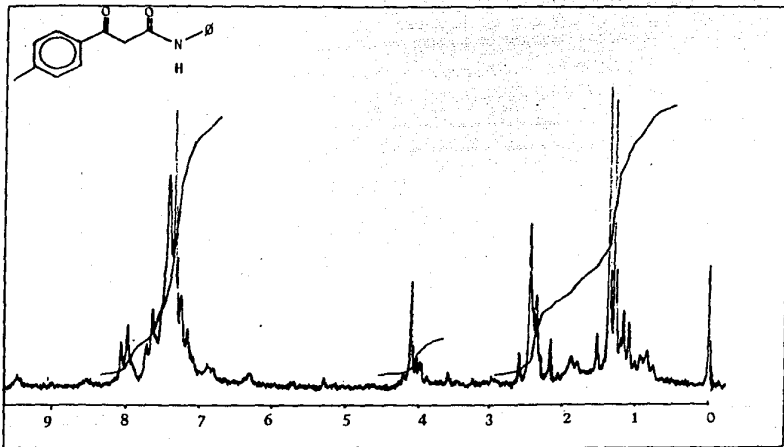


ESPECTRO 3 RMN-<sup>1</sup>H 3-oxo-3-(p-tolil) propionato de etilo (59)

3-oxo-3-(p-tolil)-N-fenilpropamida (61)

Enfriar una solución de 0.2 g (1.98 mmol) de diisopropilamina en éter anh., a una temperatura de - 70°C y bajo corriente de N<sub>2</sub>. Adicionar gota a gota una sol. de 0.2 g (1.49 mmol) de 58 en 1 ml de éter anh. y mantener en agitación por 20 minutos. Adicionar una sol. de 0.18 g (1.51mmol) de fenilisocianato en 1 ml de éter anh. La mezcla se deja en agitación por dos horas a temperatura ambiente. Agregar CHCl<sub>3</sub> (10 ml) y lavar con sol. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 10 ml) y sol. sat. de NaCl (2 x 10 ml) hasta pH neutro. Secar con -- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y evaporar el disolvente. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía en columna de Silica gel -- (5 g Hexano/AcOEt 90:10). Se obtienen 0.210 g de 61 como un líquido color amarillo impuro con un Rf 0.48 (Hexano / AcOEt 80:20), el rendimiento aproximado es de un 60%.

RMN-<sup>1</sup>H (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.03 (d, J= 7.5, 2H), 7.3 (m, 7H), 4.10 (s.a., 2H; COCH<sub>2</sub>CONHAr), 2.64 (s.a., 3H; CH<sub>3</sub>Ar). Espectro 4.



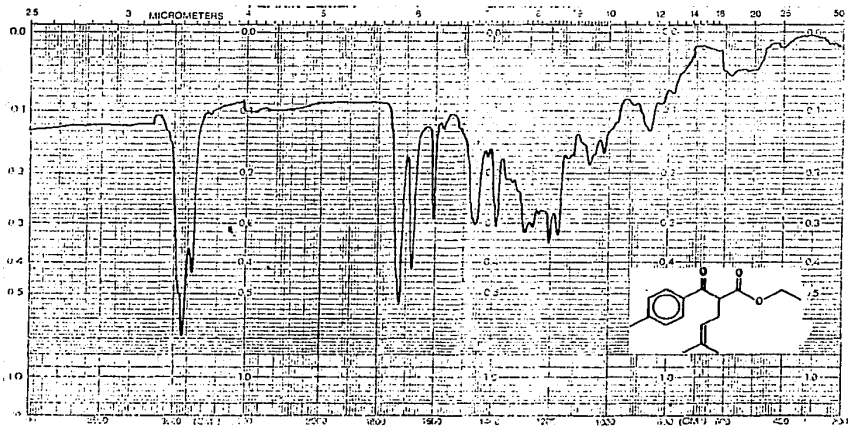
ESPECTRO 4 RMN-<sup>1</sup>H 3-oxo-3-(p-tolil)-N-fenilpropamida (61)

3-oxo-3-(p-tolil)-2-(3-metil-2-buten-1-il)propionato de etilo

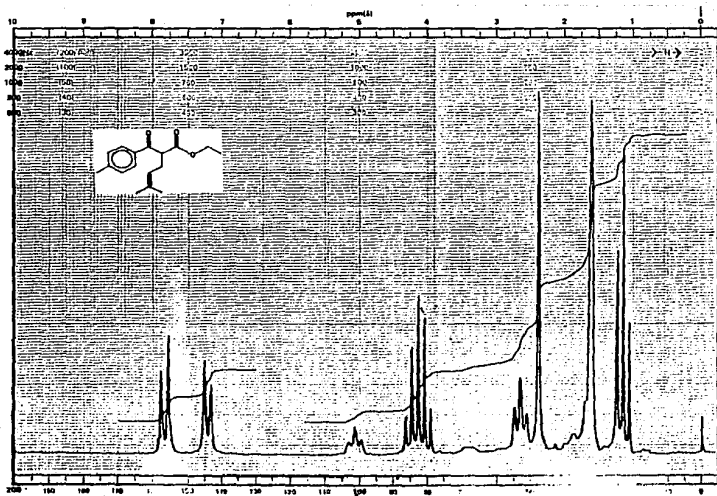
(62)

En un matraz de 50 ml acondicionado con un refrigerante y corriente de  $N_2$  se colocan 12.2 mg (0.51 mmol) de una suspensión de NaH en nujol al 60% en 1.8 ml de una mezcla benceno/DMF anh. (2:1). Agitar vigorosamente y agregar gota a gota (10 min.) una sol. de 50 mg (0.24 mmol) de 59 en benceno anh. (0.5 ml). Calentar a reflujo y adicionar una sol. de 36.17 mg (0.24 mmol) de bromuro de prenilo en 0.5 ml de benceno anh. y agitar durante 3.5 horas. Agregar entonces  $CH_2Cl_2$  (10 ml), lavar con sol. sat. de  $NH_4Cl$  (2 x 10 ml) y sol. sat. de NaCl (2 x 10 ml) hasta pH neutro. Secar la fase orgánica con  $Na_2SO_4$  anh. y evaporar el disolvente. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de florisil (70 g, Hexano), obteniéndose 1.12g (56%) de 62 como un aceite de color amarillo; Rf 0.63 (Hexano/AcOEt, - 9:1). IR (película): 3040, 2940, 1730, 1680, 1610, 1460, 1390, 1210, 1170. RMN- $^1H$  (80 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.8 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5, 2H), 5.07 (m, 1H;  $CHCH_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.0 (t, J = 7.7 Hz, 1H;  $CHCH_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.2 (q, J = 7.5 Hz, 2H;  $CO_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H;  $CHCH_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H;  $CO_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). EM (70 eV): 207 ( $M^+$ , 3.7), - 201 (30.4), 119 (100), 109 (34.6), 91 (36), 65(39). Espectros 5, 6 y 7 respectivamente.

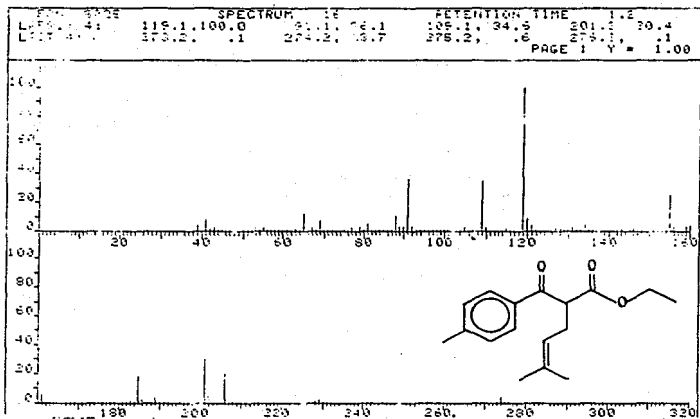




**ESPECTRO 5** IR 3-oxo-3-(p-tolil)-2-(3-metil-2-buten-1-il)propionato de etilo (62)



ESPECTRO 6 RMN-<sup>1</sup>H 3-oxo-3-(p-tolil)-2-(3-metil-2-buten-1-il) propionato de etilo (62)



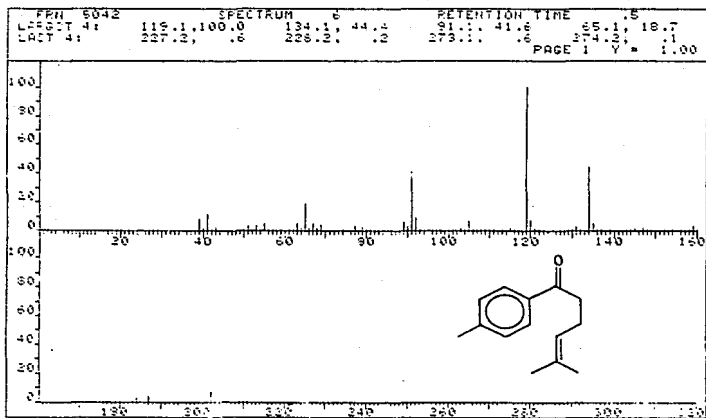
ESPECTRO 7

EM 3-oxo-3-(p-tolil)-2-(3-metil-2-buten-1-il)  
propionato de etilo (52)

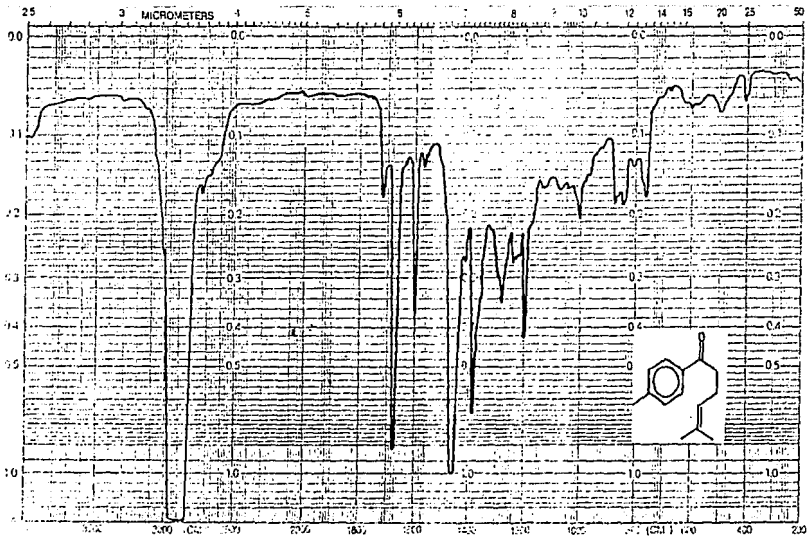
5-metil-1-(p-tolil)-4-hexen-1-ona (63)

Disolver 1.058 g (3.86 mmol) de 62 en 10 ml de metanol y adicionar 0.45 g (8.03 mmol) de KOH en 10 ml de metanol, calentar a reflujo durante 3 horas. Agregar AcOEt (25 ml) y lavar con sol. sat. de NaCl (3 x 25 ml). Secar la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y evaporar el disolvente. El residuo es purificado por cromatografía en columna de Florisil (30g, Hexano). Se obtienen 0.75 mg (96%) de 63 como un sólido color amarillo; Rf 0.43 (Hexano/AcOEt 90:10) ; pf 38-40°C . IR (película) : 3320, 2980, 1680, 1600, 1460, 1380, 1280, -- 1200. RMN-<sup>1</sup>H (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.9 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 5.2 -- (m, 1H), 2.69 (t, J= 7.5, 2H;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCMe}_2$ ), 2.4 (s.a., 5H;  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.6 (d, J= 5.4, 6H;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ) EM (70 eV); 202 ( $\text{M}^+$ , 8.6), 134 (44.4), 119 (100), 01 (41.6), 65 (20) . Espectros 9. 10 y 8 respectivamente.

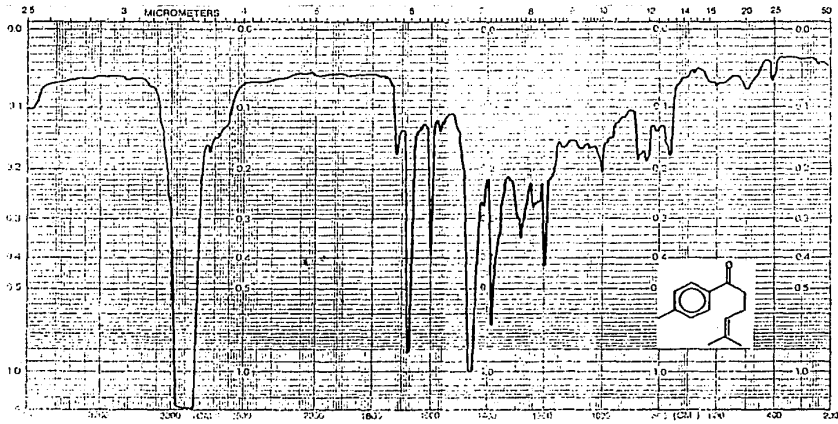
ESPECTRO 8



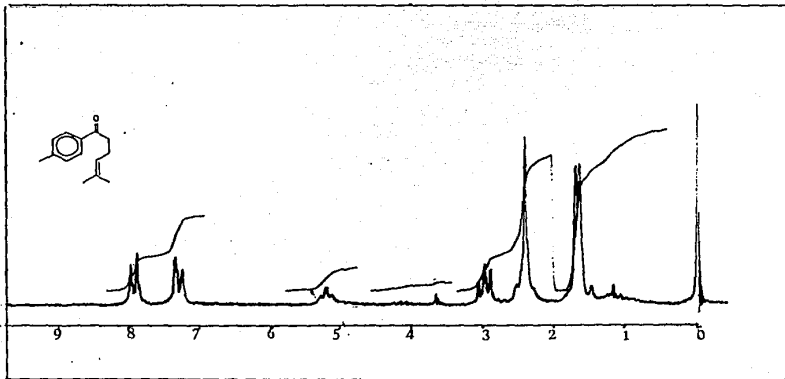
EM 5-metil-1-(p-tolil)-4-hexen-1-ona (63)



ESPECTRO 9 IR 5-metil-1-(p-tolil)-4-hexen-1-ona (63)



ESPECTRO 9 IR 5-metil-1-(p-tolil)-4-hexen-1-ona (63)



ESPECTRO 10 RMN-<sup>1</sup>H 5-metil-1-(p-tolil)-4-hexen-1-ona (63)

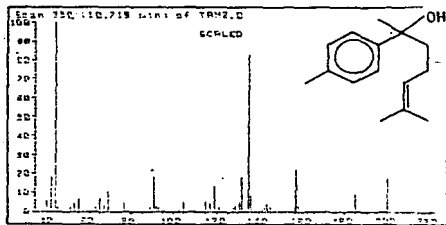


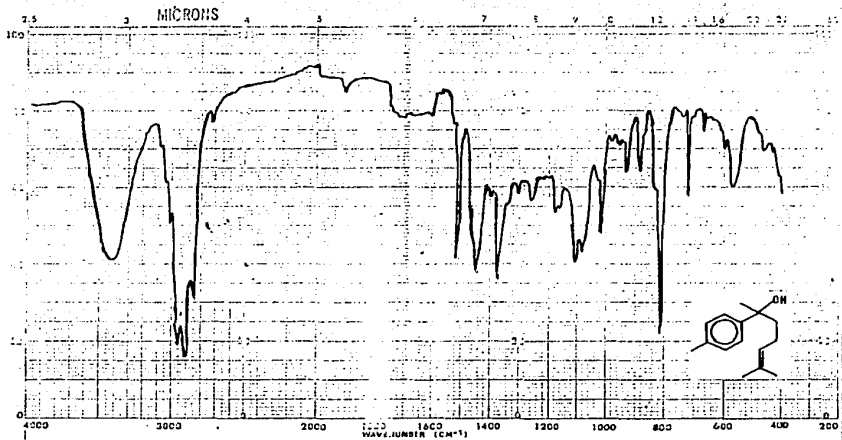
6-metil-2-(p-tolil)-5-hexen-2-ol (64)

Mezclar bajo atm. de  $N_2$  1.35 g (11.39 mmol) de  $CH_3MgBr$  en éter anh. (3 ml), y calentar a reflujo durante 5 min. y con agitación vigorosa. Agregar lentamente (20 min.) 0.760g (3.76 mmol) de 63 en 3 ml de éter anh. Dejar agitando por 45 min. Agregar sol. sat. de  $NH_4Cl$  (25 ml), agitar por 5 minutos y adicionar éter (25 ml), lavar la fase orgánica con sol. sat. de  $NH_4Cl$  (3 x 20 ml) y sol. sat. de  $NaCl$  (3 x 20 ml) hasta pH neutro. Secar con  $Na_2SO_4$  anh. y evaporar el disolvente. El residuo es purificado por cromatografía en columna de Florisil (30 g, Hexano/AcOEt, 90:10).

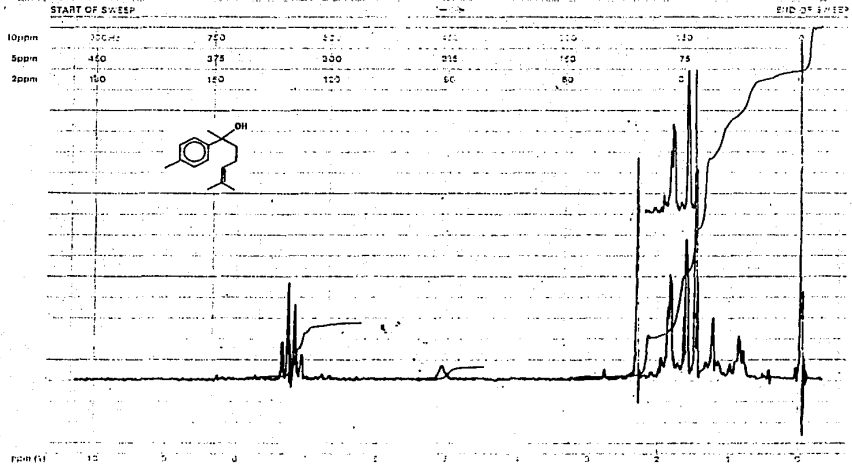
IR (película) : 3400, 3020, 2960, 2920, 2840, 1510, 1370, - 1110, 1020, 810.  $RMN-^1H$  (90 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.1 (m, 1H;  $CH_2CH_2\dot{C}HC(CH_3)_2$ ), 2.3 (s, 3H;  $CH_3Ar$ ), 1.6-2.0 (m, 5H;  $\dot{C}H_2\dot{C}H_2\dot{C}HC(CH_3)_2$ ;  $C\dot{C}H_3OH$ ), 1.55 (s.a., 3H;  $C(\dot{C}H_3)(CH_3)$ ), 1.5 (s.a., 6H;  $C(CH_3)(\dot{C}H_3)$ ). EM (70 eV) = 200 ( $M^+ - H_2O$ , 17), 157 (22), 135 (83), 118(13), 91 (18), 43 (100). Espectros 12, 13 y 11 respectivamente.

**ESPECTRO 11** EM 6-metil-2-(p-tolil)-5-hexen-2-ol (64)





**ESPECTRO 12** IR 6-metil-2-(p-tolil)-5-hexen-2-ol (64)



ESPECTRO 13 RMN-<sup>1</sup>H 6-metil-2-(p-tolil)-5-hexen-2-ol (64)

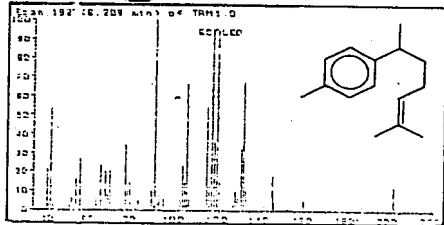
$\alpha$ -Curcumeno (15)

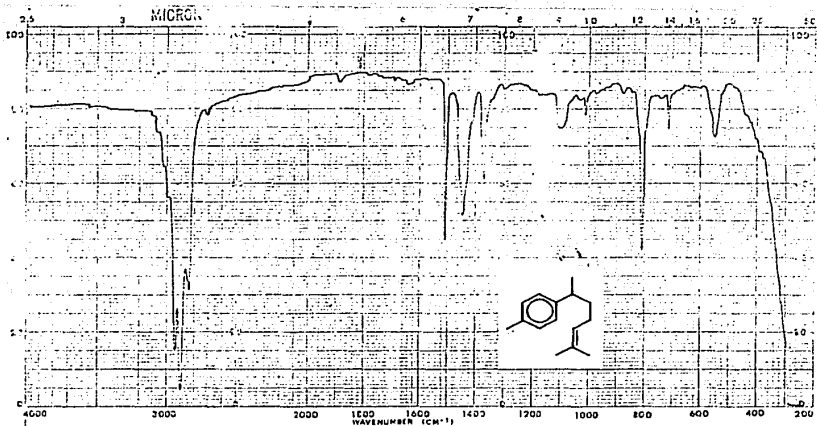
Disolver 0.05 g (0.23 mmol) de 64 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. (2ml) y adicionar bajo atm. de  $\text{N}_2$  0.032 g (0.27 mmol) de  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$ , enfriar a  $-78^\circ\text{C}$  y agitar por 10 min. A esta temperatura se agregan 0.049 g (0.34 mmol) de  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  y agitar durante 1.5 horas. Adicionar 10 ml de  $\text{CHCl}_3$  y lavar con sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 ml) y sol. sat. de  $\text{NaCl}$  (3 x 10 ml). Secar el extracto orgánico con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y evaporar el disolvente - al vacfo .Purificar por cromatografía en columna de Florisil (7 g, Hexano). Se obtienen 0.04 g (86%) de 15 como un aceite incoloro : Rf 0.4 (Hexano). IR (película): 3030, 2940, - 2500, 1510, 1450, 1370, 810.  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  ( 90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.1 (s, 4H), 5.1 (m, 1H;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.75 (m, 1H;  $\text{CHCH}_3$ ), 2.3 (s, 3H;  $\text{CHCH}_3$ ), 1.5 (s.a., 3H;  $\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ ), 2.8 (m, 4H;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.2 (d,  $J=7.5$ , 3H;  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ). EM (70 eV): 202 ( $M^+$  12), 132 (67), 119 (93), 117 (93), 115 (54), 103 (23), 91 (100), 77.(34), 55 (27), 41 (53). Espectros 15, 16 y 14 respectivamente.

ESPECTRO 14

EM

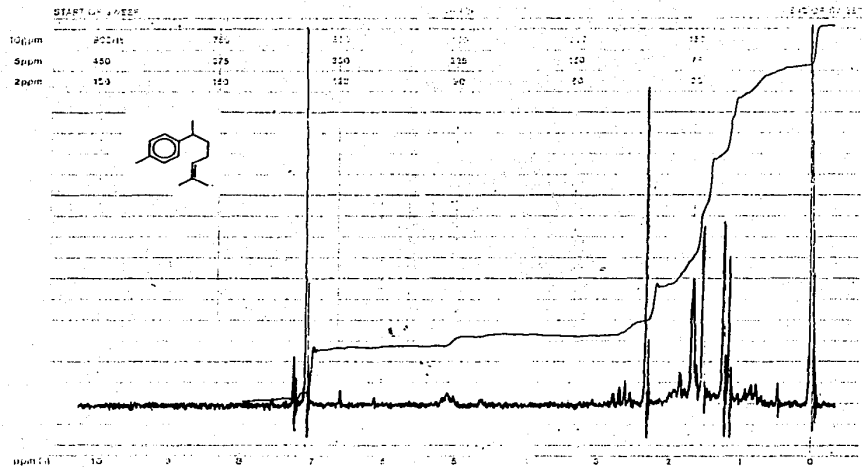
$\alpha$ -Curcumeno (15)





ESPECTRO 15 IR "Curcumeno (15)

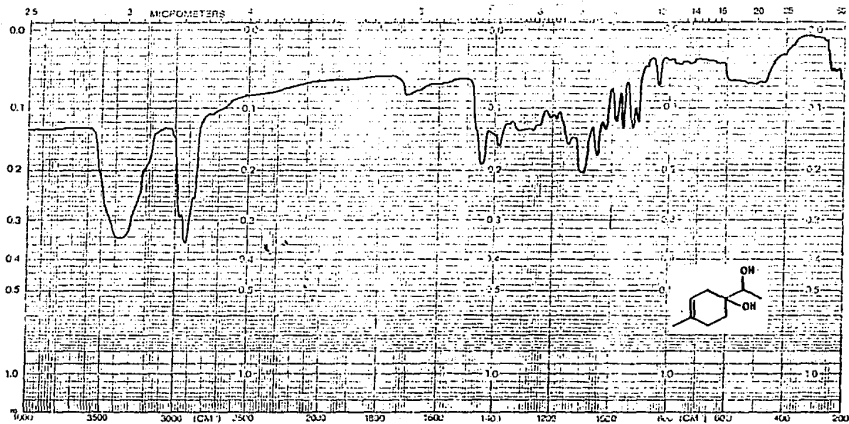
- 79 - ESTA TESIS NO PUEDE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA



ESPECTRO 16 RMN-<sup>1</sup>H  $\alpha$ -Curcumenol (15)

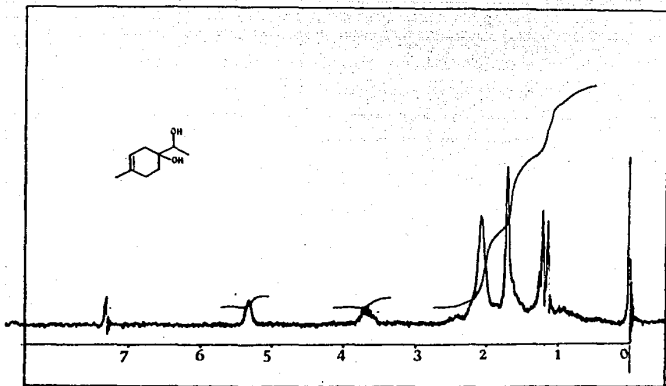
4-(1-hidroxietil)-4-hidroxi-1-metil-ciclohex-1-eno (55b)

A una suspensión de NaH en nujol al 60%, se adicionan 1.5 ml de THF anh. en un sistema provisto de un refrigerante y corriente de N<sub>2</sub>. Agregar una solución de 56 0.06 g -- (0.389 mmol) en 0.5 ml de THF anh., mantener en agitación vigorosa por 5 minutos, adicionar una sol. de carbonato de dietilo 0.1 g (0.84 mmol) en 0.5 ml de THF anh. Elevar la temperatura a reflujo y mantenerla en esas condiciones y -- con agitación por 0.5 horas. Adicionar 10 ml de sol. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y AcOEt (10 ml), la fase orgánica se lava con sol. sat. de NaCl (3 x 10 ml) hasta pH neutro. Secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. evaporar el disolvente. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de Silica gel (15 g, Hexano/AcOEt 50:50). Se obtienen 0.049 g (81.66%) de 55b como un aceite incoloro; RF 0.78 (Hexano/AcOEt 6:4). IR (película): 3400-3300, 2980, 2960, 1510, 1100. RMN-<sup>1</sup>H (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H; CHOH), 2.02 (s.a., 6H; COH; CHOH; -- CCHCH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.7 (s.a., 5H; CH<sub>3</sub>CCHCH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.2 (dd, J= 2.1, 6.3 Hz, 3H; CHOHCH<sub>3</sub>). EM (70 eV): 138 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>O, 10), 111 (78), 93 (100), 67 (42), 55 (63). Espectros 17, 18 y 19 respectivamente.



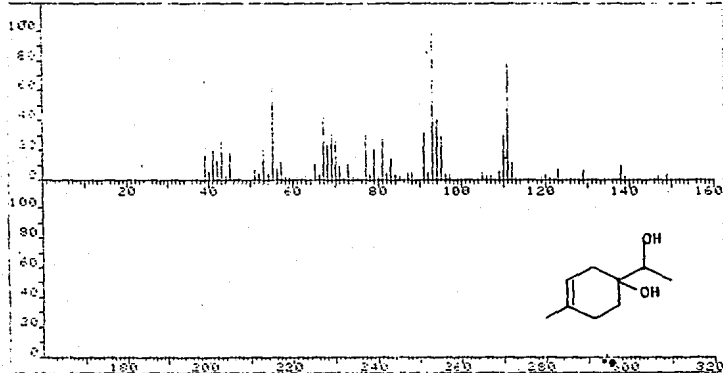
ESPECTRO 17 IR 4-(1-hidroxietyl)4-hidroxi-1-metil-ciclohex-1-eno (55b)





ESPECTRO 18  $\text{RMN-}^1\text{H}$  4-(1-hidroxietyl)-4-hidroxi-1-metil-ciclohex-1-eno (55b)

| PKN    | 5545        | SPECTRUM    | 13         | RETENTION TIME | 1    |
|--------|-------------|-------------|------------|----------------|------|
| AGT 4: | 33.2, 103.0 | 111.3, 76.0 | 55.1, 62.8 | 67.1, 42.0     |      |
| IT 4:  | 279.2, .1   | 300.1, .1   | 310.3, .1  | 318.3, .1      | 1.00 |



ESPECTRO 19 EM 4-(1-hidroxietyl)-4-hidroxi-1-metil-ciclohex-1-eno (55b)

## VI. CONCLUSIONES

- En el presente trabajo se ha logrado optimizar el rendimiento (69%) del proceso de obtención del dienófilo 44b mediante modificación en la técnica de extracción.
- Se ha estudiado el comportamiento de los derivados 46b y 56 en reacciones de alquilación y condensación. Se ha observado una deficiente formación del enolato en presencia de NaH, en su lugar se obtiene el producto no esperado de reducción del grupo acetilo correspondiente.
- Se ha evaluado el potencial sintético del alcohol derivado 56 como precursor eficiente del compuesto aromático 58, dentro de una novedosa ruta sintética del sesquiterpeno natural  $\alpha$ -CURCUMENO (15).
- Se ha desarrollado una nueva síntesis total de  $\alpha$ -CURCUMENO (15), a partir de la cicloadición de Diels-Alder regioselectiva de olefinas captodativas (ver 44) con isopreno (45). La síntesis comprendió ocho etapas con un rendimiento global de 10%.
- Se han aislado, purificado y caracterizado por espectroscopía cada uno de los intermediarios de la ruta sintética.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. a) E. Smith In The Terpenes, J. Simonsen, Ed.; Cambridge Univ. Press., (1952), Vol I pp 1-27.
- b) E. Smith In The Terpenes, J. Simonsen, Ed.; Cambridge Univ. Press., (1952), Vol II pp 18-25.
2. W.D. Lomis y R. Croteau, In Biochemistry and Physiology of lower Terpenoids, V.C. Runeckles y T.J. Mabry, Ed., Academic Press., N.Y., (1973), Vol VI pp 147-185.
3. W.D. Lomis y R. Croteau, op. cit. pp 148.
4. T.K. Devon y A.I. Scott, Handbook of Naturally Occurring Compounds, Ed., Academic Press., N.Y., (1972), Vol II .
5. R.A. Rasmussen y C.A. Jones, Phytochemistry in press pa per No. 1469, (1972).
6. U. Weiss y E.J. Michael, The Biosynthesis of Aromatic - Compounds, John Wiles & Sons, N.Y., (1980); pp 503-523.
7. L. Ruzicka, Experientia, 9 , 357 (1953).
8. Y. Ohta, Y. Hirose, Chem. Lett., 263 (1972).
9. K. Nakanishi y T. Goto, Natural Products Chemistry, Kodansha. LTD. Academic Press Inc., Japan (1974), Vol I pp 67-69.
10. W. Parker, J.S. Roberts y R. Ramage, Quart. Rev., 21, 331 (1967).
11. a) C.H. Heathcock, Total Synthesis of Sesquiterpenes In The Total Synthesis of Natural Products, Ed., J. ApSimon, J. Wiley & Sons, N.Y. (1980); Vol 2 -- pp 233-246.

11. b) C.H. Heathcock, S.L. Graham, M.C. Pirrung y Ch. T. White, op. cit., Vol 5 pp 33-37.
12. F. Sorm, K. Vares y V. Herout, Collect. Czech. Chem. Commun., 18, 512 (1953).
13. V.K. Honwand y A.S. Rao, Tetrahedron, 21, 2593 (1965).
14. J. Rao, S.S. Nigam, J. Tirumala, Perfumery Essent. Oil Record, 49, 617-23 (1958).
15. C. Ognianuv y D. Ivanov, Univ. Fz. Mat. Fak. Kniga 3-Khim, 51, 113-32 (1958).
16. F. Chialva, C. Frattini, A. Martelli, Unters. Forsch. 182 (3), 212-14.
17. E. Gaydov, R. Randriamiharisoa, Phytochemistry, 26 (1), 183-5 (1986).
18. F. Sorm, M. Vrang y V. Herout, Coll. Czch. Chem. Comms. 18, 122-6 (1953).
19. E.J. Brunke, F.J. Hammerachmidt, Essent. Oils Aromat. Plants Proc Int. Symp., 15th 1984 (Pub. 1985), 145-50.
20. G. Willuh, R. Scheneider, U. Matthiesen, Dtsch. Apoth. Ztg. 125 (39), 1941-4 (1985).
21. R.A. Yurina, G.I. Krotova, Khim. Prir. Socdin., 4 -- 510-14 (1985).
22. V.K. Honwand y A.S. Rao, Tetrahedron 21, 4113 (1968).
23. R. Vlaknov, D. Ivanov, A. Mezhdunar. C.A. 83393k (1979).
24. R.D. Kolesnikova, y A.I. Chernodobu, Rastit. Resur. 16, 198 (1980).
25. V. Herout, V. Benesavá y J. Pliva, Coll. Czch Chem. -- Communs. 18, 297-300 (1953).
26. I. Wahlberey, M.B. Ajeite, K. Karlsson, Acta Chem. Scand. 25(9), 3285-95 (1971).

27. C.A. Bercht, T. Bull, G. Gattefosse SFPA 68, 87-90 -- (1974).
28. F. Takane, K. Keiko, Agric. Biol. Chem. 40 (2), 303-15 (1976).
  - a) W. Chengshun, W. Vi, Z. Dexiv, S. Showwei, Ch. Jian. Zhiwv Xuebao 27(5), 510-15 (1985).
  - b) G. Uhde, G. Ohloff, Helv. Chim. Acta, 55 (7), 2621-5 (1972).
29. J.G. Gasselli y W. Ritchey, Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, Ed. CR C. -- Press. Inc., 1975, Vol. III C-821.
30. A.P. Krapcho y I.G.E. Jahngen, J. Org. Chem. 39, 1922 (1974).
31. A.S. Rao, J. Tirumala, S.S. Nigam, Flavor Ind. 5 (9-10) 234-6 (1974).
32. F.D. Carter, J.L. Simonsen y H.O. Williams, J. Chem. Soc., 451 (1940).
33. A.J. Birch, S.M. Mukherji, J. Chem. Soc., 2531 (1949).
34. A.S. Rao, Indian J. Chem., 3, 419 (1965).
35. V. Honwand y A.S. Rao, Current Sci., 34, 534 (1965).
  - a) V. Honwand y A.S. Rao, Tetrahedron, 21, 2593 (1965).
36. G.D. Joshi y S.N. Kulkarni, Indian J. Chem., 3, 91 (1965).
  - a) A. Manjarrez, t. Rfos y A. Guzmán, Tetrahedron Lett., 20, 333 (1964).
37. S.S. Hall, F.J. McEroe y H.J. Shue, J. Org. Chem., 40, 3306 (1975).
38. K.Tamao, T. Hoyoshi, H. Matsumoto, H. Yamamoto y M. Kumada, Tetrahedron Letters, 23, 2155-6 (1979)

38. a) S. Takano, E. Goto y K. Ogasawa, Tetrahedron Letters, 52 5567-5570 (1982).
39. J. Tamariz y P. Vogel, Helv. Chim. Acta, 64, 188 (1981).
40. R. Aguilar, A. Reyes y J. Tamariz, Tetrahedron Lett., 865 (1987).
41. R. Aguilar Caballero, Regioselectividad en cicloadiciones Diels-Alder de dienófilos 1-acetilvinil arencarboxilatos, E.N.C.B. (1987).
42. J. Saner y R. Sustmann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 19, 779 (1980).
44. O. House, Modern Synthetic Reactions, 2a. ed. Edit. W. A. Benjamin, Inc. U.S.A. (1972), pp 49-70.
45. a) G. Stork y H. Landerman, J. Am. Chem. Soc., 78, 5128 (1956).  
b) G. Stork y H. Landerman, J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).
46. a) W.A. White y H. Weingarten, J. Org. Chem., 32, 213 (1967).  
b) O.P. Roelofsen y H. Bekkom, Reac. Trav. Chim., 91, 605 (1972).
47. M. Julia, S. Julia y R. Guegan, Acad. Sci., 298, 820 (1959):
48. S.B. Hendi y M.S. Hendi, Synth. Commun., 17, 13 (1987).
49. a) M.G. Adlington y J.L. Fry, Tetrahedron Lett., 2955 (1976).  
b) T. Sakai, K. Miyata, Tetrahedron Lett., 3817 (1987).