

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE QUIMICA

INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA
EN CIENCIAS, (QUIMICA ORGANICA), PRE
SENTA EL ING. QUIMICO HECTOR MANUEL -
TORRES DOMINGUEZ.



Noviembre de 1981.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INFORME SOBRE :

•
OBTENCION DE UN SINTON PARA LA

SINTESIS DE POTAMOGETONINA.

La presente investigación se llevó a cabo en los Laboratorios de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. José Antonio Noguez Amaya.

I N D I C E :

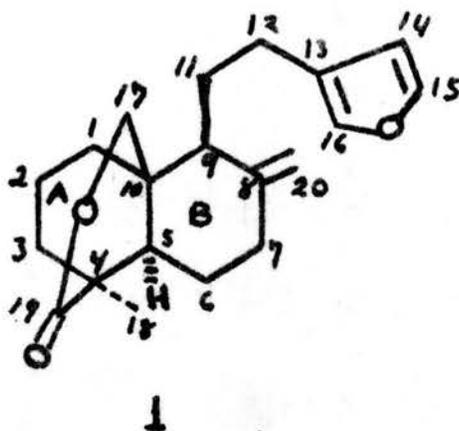
- I. INTRODUCCION.
- II. MATERIAL Y METODOS.
- III. PARTE EXPERIMENTAL.
- IV. CONCLUSIONES.
- V. REFERENCIAS.



I. INTRODUCCION.

La Potamogetonina^{1,1}, es un miembro del grupo de los derivados furanoides de labdano², cuyas características estructurales son las siguientes: fusión trans de los anillos A y B, un metileno exociclífico en C-8, una cadena lateral en C-9, teniendo un furano monosustituído en 3, una lactona cis y diaxial que une C-17 y C-19 y un metilo en C-4.

Esta estructura se basa en datos de espectrometría de masas de alta resolución, espectrometría de R M N de ¹H y de ¹³C, infrarrojo y ultravioleta.



II. MATERIAL Y METODOS.

Un análisis antitético de la Potamogetonina 1 se presenta en la figura 1.

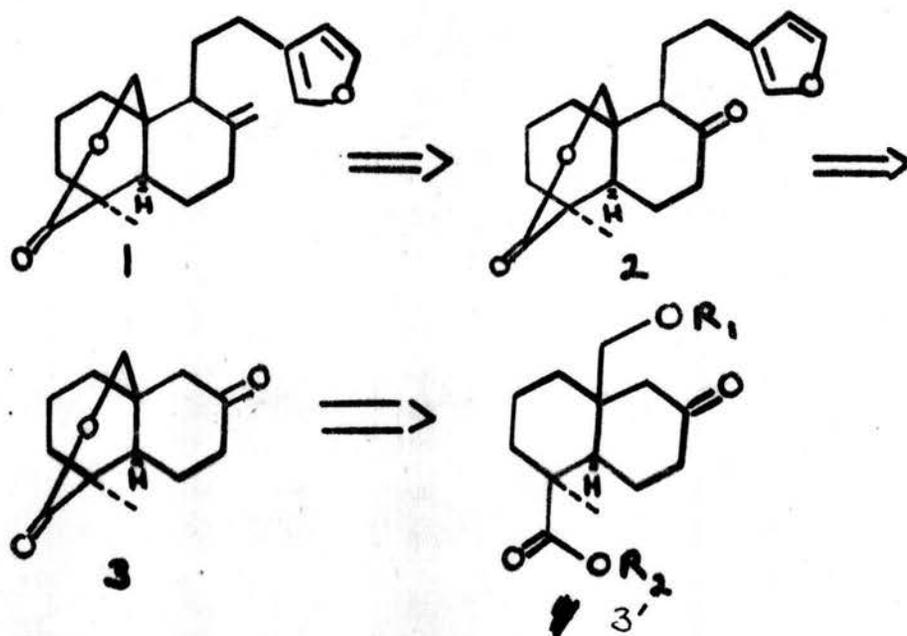
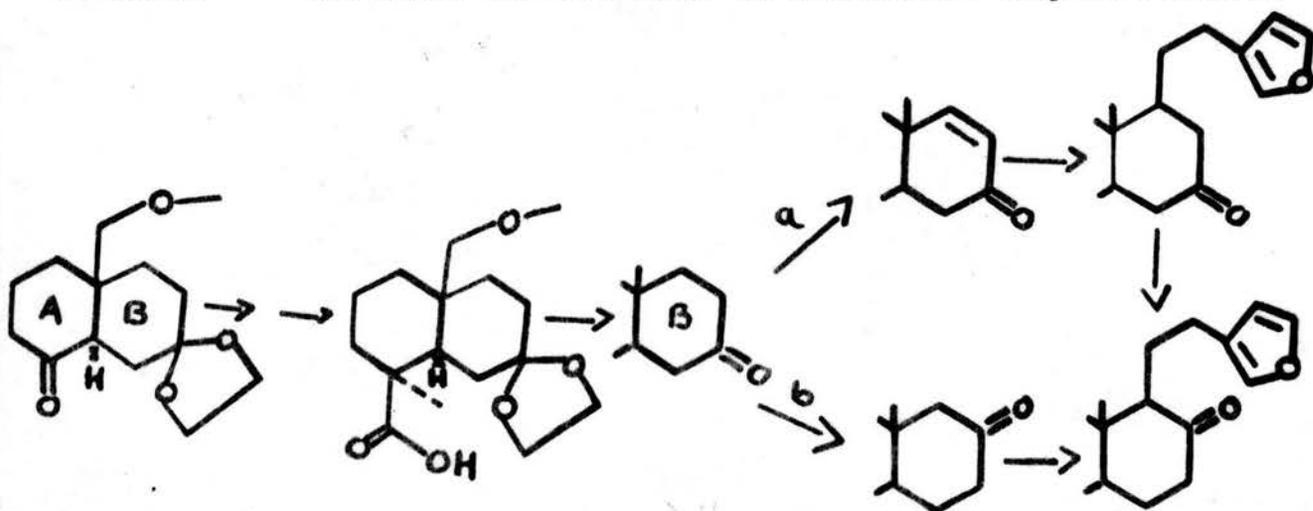


Figura 1.

La primera transformación consistiría en formar el metileno exocíclico a partir de una cetona localizada en C-8 - (por medio de una reacción de Wittig, por ejemplo), lo cual nos lleva a considerar el compuesto 2 como posible intermediario; el análisis estructural de 2 muestra que la cadena lateral se encuentra a la cetona de C-8, sugiriendo una desconexión entre C-9 y C-11 para dar el compuesto 3; el compuesto 2 se obtendría mediante una alquilación regiocontrolada a la cetona en el compuesto 3 y epimerización del producto de alquilación para obtener la cadena por ser este el isómero más estable y que coincida con el producto natural.

La δ -lactona en el compuesto 3 se puede formar si se tiene un grupo carboxilo en C-4 y un hidroximetileno en C-10 en relación cis. Lo anterior nos lleva a proponer el compuesto 3' como intermediario más simple en la síntesis de Potamogetonina.

Por asociación directa, el compuesto 5 se puede - - considerar como materia prima para obtener el compuesto 3', ya que la fusión de los anillos A y B en 5 es la requerida (trans) y la cetona en C-4 proporciona una funcionalidad adecuada para cuaternizar - este átomo de carbono³, mediante la introducción con estereoquímica del grupo metilo α y el carboxilo β . El cetal en C-7 protege a la cetona - que posteriormente activará el anillo B para la introducción de la ca - dena lateral por dos rutas diferentes: a) adición del organocuprato - de litio del 3-(2-bromoetil) furano a una Δ^{8-9} cetona obtenida - a partir de 5 y posterior migración de la cetona y epimerización del - producto o, b) migración de la cetona⁴ en C-7 a C-8, alquilación re - giocontrolada α a la cetona y epimerización del producto, (Fig. 2) - y finalmente la cadena lateral se podría elaborar a partir de 3-bro - mofurano⁵⁻⁶ mediante la secuencia de reacciones esquematizadas.



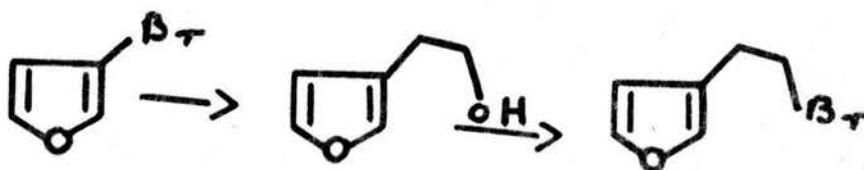
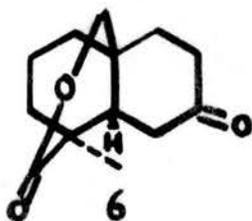


Figura 2.

En el presente trabajo se informa la obtención del -
compuesto 6 como sintón en la síntesis de la Potamogetonina.



La síntesis del compuesto 5 se encuentra descrita-
en la literatura ^{7,8,9}, mediante las reacciones indicadas en la fi-
gura 3, y al analizar esta serie de reacciones se encontró que alguno
de los intermediarios en la síntesis de 5 podrían servir para obtener-
el compuesto 6 mediante la funcionalización en C-4.

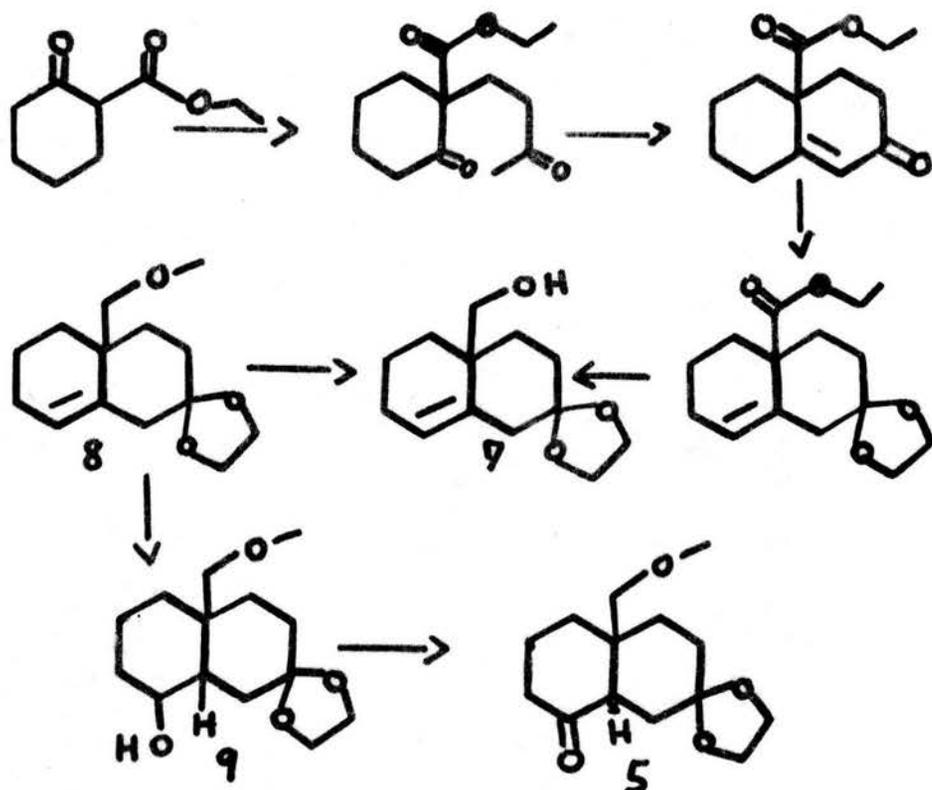


Figura 3.

Por ejemplo, partiendo del intermediario 7 se realizaron las reacciones indicadas en la figura 4, donde el compuesto 11 presenta posibilidades de funcionalización en C-4; algunas de las cuales ya han sido informadas,¹⁰ por tanto, en base a dichos resultados se modificó la táctica de funcionalizar C-4.

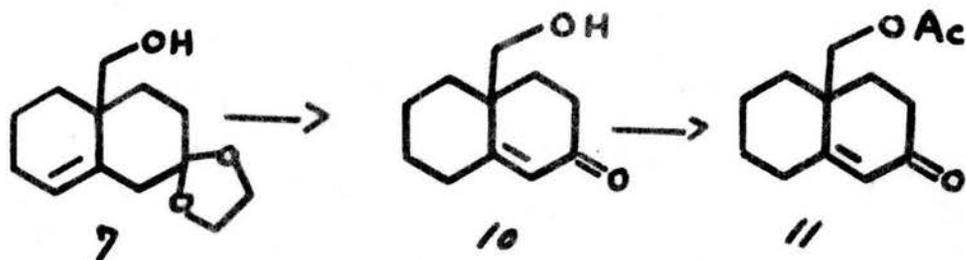


Figura 4.

La enona-alcohol 10 ¹⁰ se protegió con 1,2-etandi-
 tiol en presencia de eterato de trifloruro de boro para dar el tioce-
 tal 12 en 86 % de rendimiento, (figura 5) cuyo espectro de R M N ,
 muestra un singulete a 5,6 ppm que integra para un protón correspon-
 diente al hidrógeno vinílico. Posteriormente, el alcohol 12 se prote-
 gió como su éter tetrahidropiranílico por tratamiento con 2, 3-dihidri-
 dropirano y catalizador ácido en atmósfera de nitrógeno, obteniéndose
 el producto en un 90 % de rendimiento.

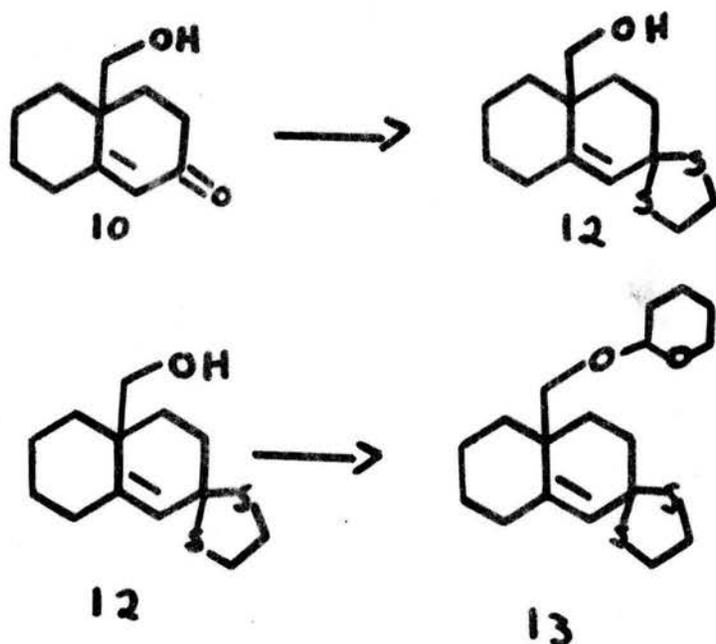


Figura 5.

El espectro de R M N muestra una señal a 4.5 ppm - correspondiente al hidrógeno del cetal, un triplete con $J=6$ Hz., en 3.8 ppm, para dos hidrógenos alfa al oxígeno, del grupo tetrahidropirano sustituido, un singulete sobrepuesto a una señal múltiple alrededor de 3.3 ppm, que integra en total para 6 protones que corresponden a dos protones del metileno angular y 4 protones del tiocetal.

Dada la posición alílica del C-4 en el compuesto 13 se pensó en funcionalizarla mediante bromación con NBS ¹¹. Por tanto el compuesto 13 se disolvió en CCl_4 se calentó a reflujo con NBS, - obteniéndose un sólido con un rendimiento del 40 %, el espectro de - R M N muestra una señal simple para dos protones en 6.8 ppm, un singulete para 4 protones en 3 ppm, una señal múltiple para 4 protones - en 2.6 ppm y una señal múltiple que integra para 4 protones en 1.7- ppm. En base a lo anterior se propone la estructura del compuesto - 14 que muestra pérdida del grupo piranoliximetileno y arreglo del tiocetal. Una posible racionalización del curso de la reacción se - presenta en la figura 6.

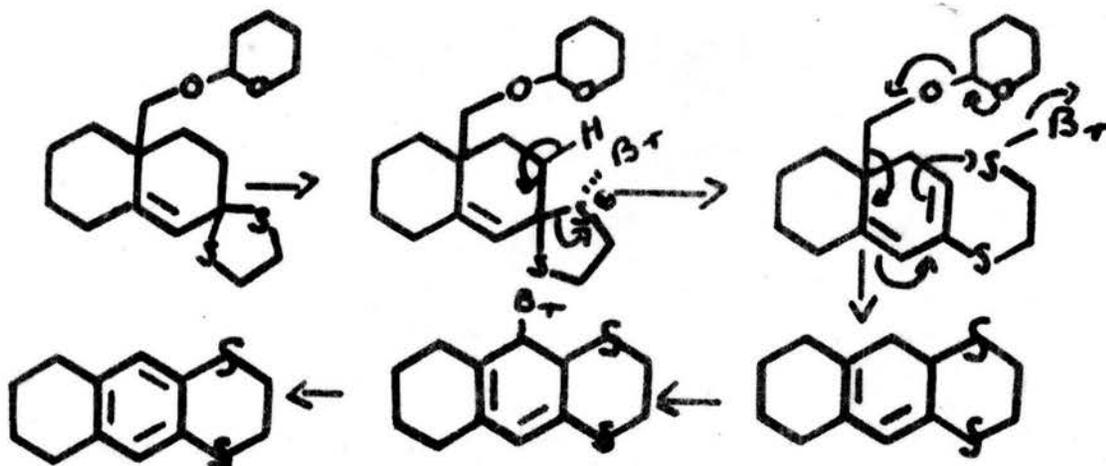
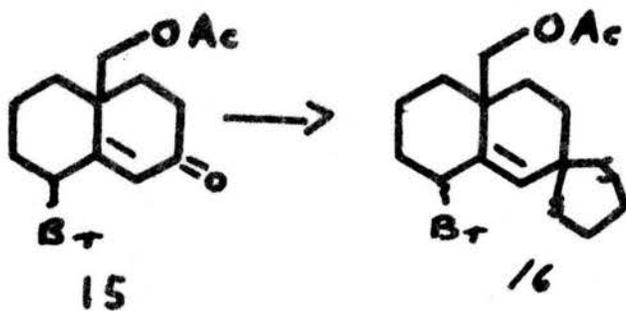


Figura 6.

Con objeto de evitar la pérdida del metileno, se pensó en cambiar la protección del alcohol. La bromo-enona 15¹⁰ se trató con etanditiol y eterato de trifloruro de boro para proteger la cetona, obteniéndose el tiocetal 16 en 80 % de rendimiento. El espectro de R M N muestra un multiplete alrededor de 4.1 ppm correspondiente al hidrógeno base del carbono bromado.

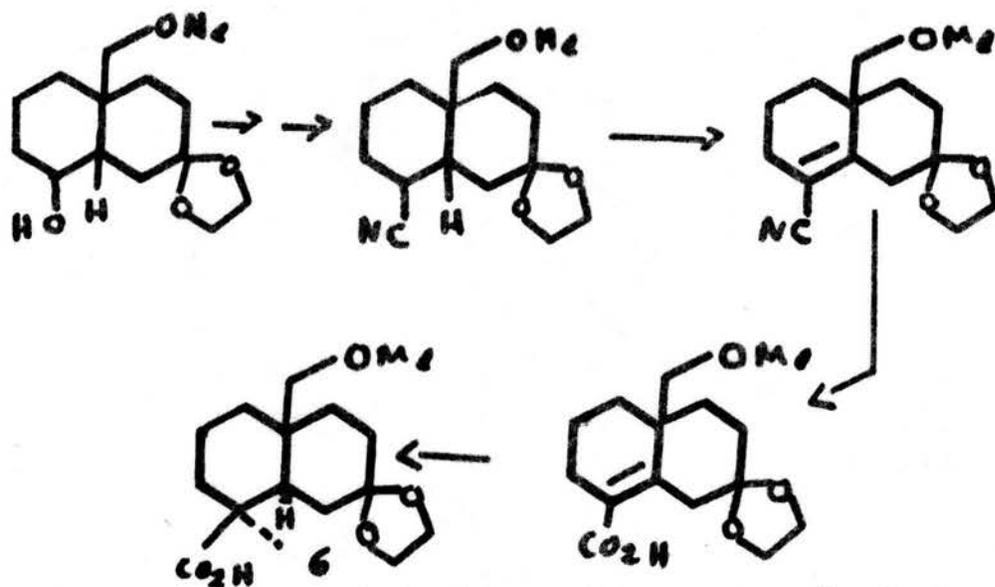


El compuesto bromado 16 se trató con KCN en DMF a 40°C¹², obteniéndose una mezcla de productos, ninguno de los cuales muestra banda alrededor de 2 100 cm⁻¹, en su espectro de infrarrojo, que correspondería al grupo ciano. Se concluye que no se llevó a cabo la reacción de desplazamiento del bromo por ciano, debido probablemente a que se favorecen reacciones de eliminación en lugar de la sustitución deseada.

Ante las dificultades encontradas, se pensó en utilizar el intermediario 9 en la síntesis de la cetona 5 (ver Fig.3).

El compuesto 9 posee un grupo oxhidrilo en C-4, - el cual potencialmente puede formar un derivado fácilmente desplazable para introducir un grupo ciano.

La fusión *cis* se cambiaría a la requerida *trans* al introducir una doble ligadura conjugada al nitrilo posterior hidrólisis del nitrilo al ácido seguida de alquilación reductiva, daría el compuesto 4 (Fig. 1), el cual origina 6 como se verá más adelante.



El alcohol 9 se obtuvo a partir de 7 mediante la serie de reacciones indicadas en la figura 7. Tratamiento de 7 con NaH y MeI en THF para dar el éter metílico con un rendimiento del 90%. El espectro de R M N muestra un singlete sobrepuesto a un doble de dobletes alrededor de 3.3 ppm, que integran para 5 protones, correspondientes al metilo y metileno del grupo éter.

Al éter 8 se adicionó borano en THF y se oxidó el producto de adición con H_2O_2 y solución de NaOH para dar una mezcla de alcoholes 9 y 9' en relación 3: 1 con un rendimiento de 70 %. ⁹.

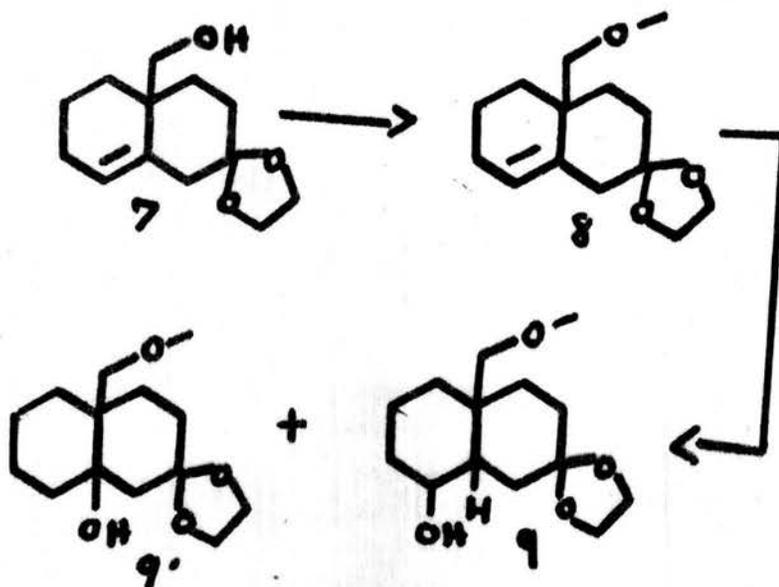


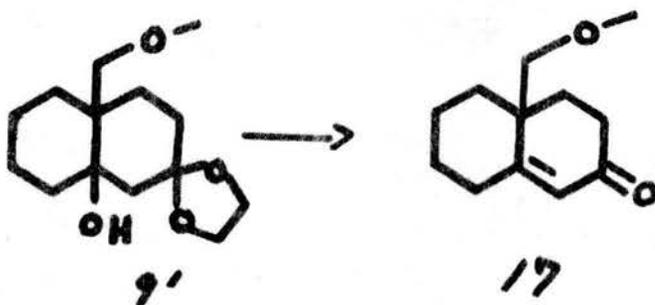
Figura 7.

La obtención del alcohol terciario 9' se explica considerando que el boro se asocia con el oxígeno del metoxilo y éste dirige la adición a C-5 dando el alcohol terciario con fusión cis entre los anillos A y B.

La adición del borano a la doble ligadura para dar el alcohol secundario, se lleva a cabo por la cara *B*, ya que la cara α está impedida por el oxígeno axial del cetal. ¹³. Esto lleva a obtener una fusión cis entre los anillos A y B, ya que el carácter de la reacción de hidroboración es adición cis.

El alcohol terciario puede recircularse transformándolo de nuevo en el cetal 8 por las siguientes reacciones.

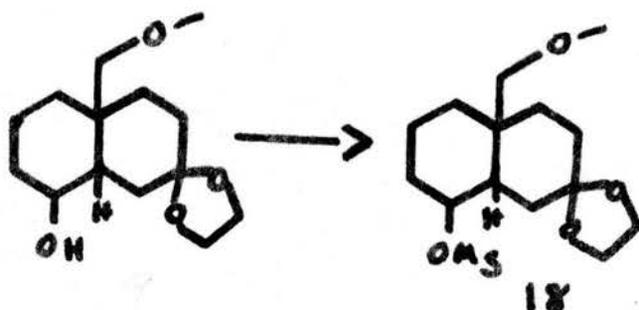
El alcohol 9 se disolvió en THF y se agitó a temperatura ambiente con solución acuosa de HCl; al hidrolizarse el cetal - la hidroxicetona que resulta se deshidrata y la doble ligadura queda conjugada, obteniéndose así el éter cetona insaturada 17.



El espectro de infrarrojo del compuesto 20 muestra bandas a $1,690\text{ cm}^{-1}$ y $1\ 610\text{ cm}^{-1}$, correspondientes a la cetona insaturada. El espectro de R M N muestra un singulete a 5.8 ppm para el protón vinílico.

La enona 17 se reflujo en benceno con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico para obtener nuevamente el compuesto 8. De esta manera se aumenta el rendimiento global del alcohol 9 a partir de 8.

Al tratar de formar el tosilato del alcohol 9 se recuperó materia prima, sin obtener el producto. En cambio, al tratar 9 con cloruro de mesilo se obtuvo el mesilato 18 con 90 % de rendimiento. La imposibilidad de obtener el tosilato de 9 sugiere cierto impedimento estérico en C-4.



El espectro de infrarrojo de 18 presenta dos bandas intensas en $1\ 315$ y $1\ 180\text{ cm}^{-1}$ del grupo sulfonato. El espectro de R M N muestra un singulete en $3,7$ ppm que integra para tres protones correspondiendo al metilo sulfonato.

El mesilato 18 se trató de desplazar con KCN en varias condiciones de reacción, dando como productos en todas ellas el alqueno 8. Nuevamente la eliminación ocurre con preferencia a la reacción de sustitución.

Como otra posibilidad se ensayó el intercambio del oxhidrilo por halógeno con el objeto de formar el reactivo de Grignard y hacerlo reaccionar con CO_2 para introducir un grupo carboxilo en C-4.

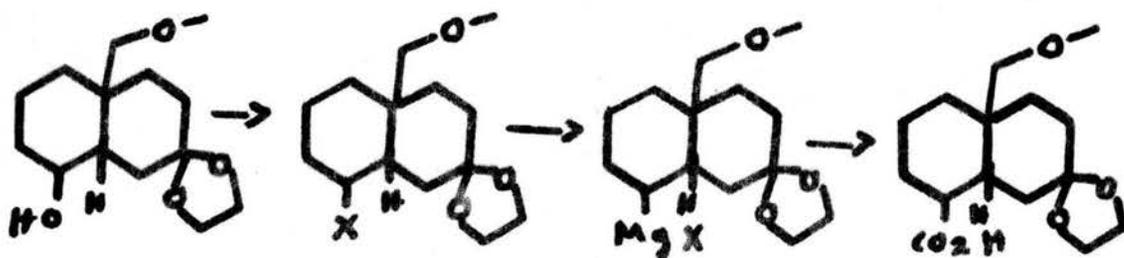
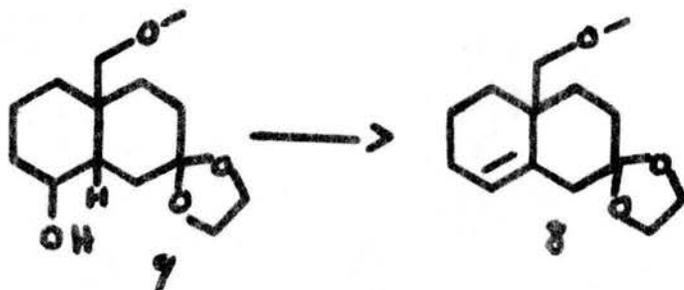


Figura 8.

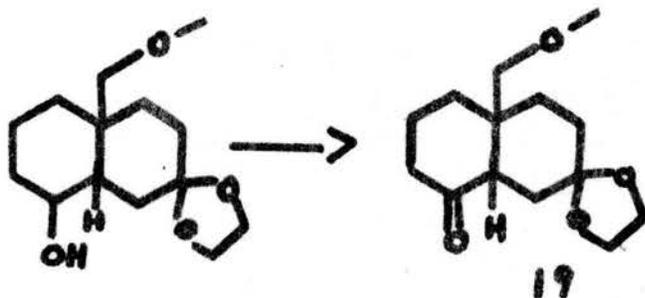
Inicialmente se probó la reacción del mesilato 18 con NaI en HMPA ¹⁴, recuperándose materia prima. El tratamiento del

alcohol 9 con POCl_3 produce nuevamente el alqueno 8 en 80 % de rendimiento, sin obtener el producto clorado.



Tampoco ocurre reacción del alcohol 9 con ZnCl_2 en THF ¹⁵ o con P_3O en CCl_4 ¹⁶, para dar el derivado clorado, recuperándose materia prima.

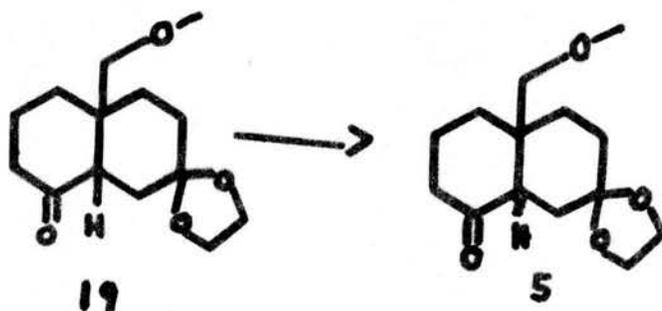
Debido a los resultados negativos con el alcohol 9 - se procedió a obtener la cetona 5 por oxidación de este alcohol, utilizando el reactivo de Collins, ¹⁷ obteniéndose la cis decalona 19 - (epimero de 5) en 90 % de rendimiento.



El espectro de infrarrojo muestra una banda intensa - de 1730 cm^{-1} correspondiente a la cetona. El espectro de R M N presenta una señal en 3.9 ppm que integra para cuatro protones correspondientes a los protones del cetal, un singulete en 3.3 ppm que integra para 3 hidrógenos correspondientes al éter metílico, un doble doblete que integra para dos protones centrado en 3.1 ppm correspondien

te al etileno del éter.

La cetona 19 se equilibró a la forma trans por reflujo en atmósfera de nitrógeno en metanol y metóxido de sodio en cantidad catalítica.



El espectro de R M N -de 5 presenta un singulete en 3.9 ppm que integra para cuatro protones correspondientes a los protones del cetal, un singulete en 3.2 ppm, sobrepuesto a un doble-dobletes que integra para 5 protones correspondientes al metilo y metileno del éter.

Una vez obtenida la cetona 5 se procedió a cuaternizar C-4 empleando métodos descritos en la literatura ³. Inicialmente, se intentó formar la cianhidrina de 5 ya que es conocido que se pueden formar cianhidrinas de cetonas cíclicas vía el compuesto de adición bisulfítica ¹⁸. La cianhidrina es útil para nuestro objetivo, ya que una vez formada, la deshidratación de la misma seguida de metilación reductiva e hidrólisis de nitrilo, daría el compuesto 4 según la secuencia de reacciones siguientes (Fig. 9).

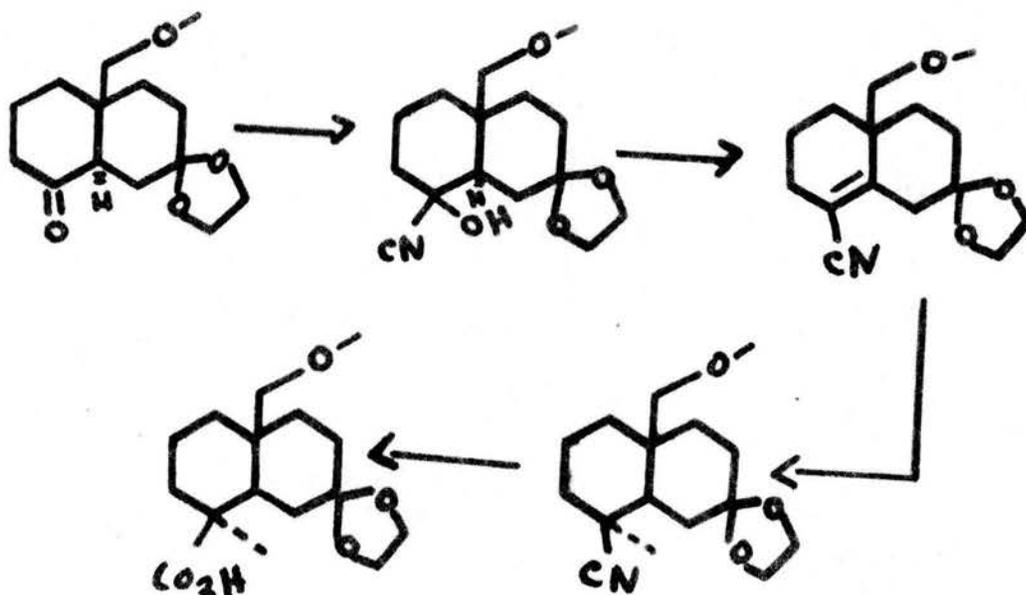
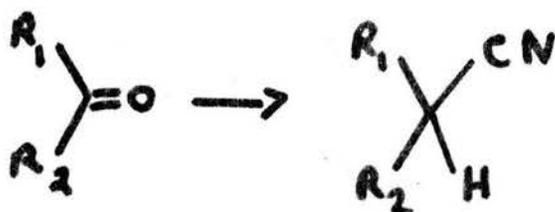


Figura 9,

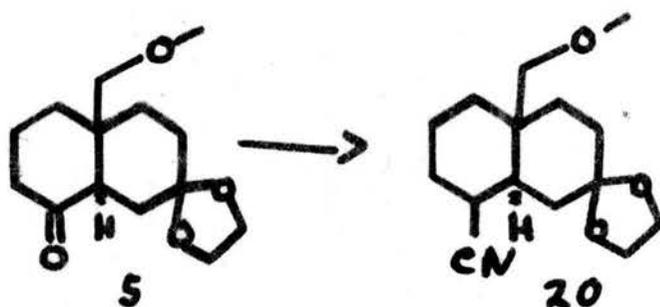
La adición de solución saturada de bisulfito de sodio a una solución éterea de la cetona 5 y posterior tratamiento con KCN sólido dió como resultado la recuperación de materia prima.

En la literatura ^{19,20}, se encuentra reportada en una sola etapa, la síntesis de nitrilos a partir de cetonas utilizando isocianuro de tosilmetilo (TOSMIC²¹) según la reacción de cianación reductiva.



Teniendo la cetona 5 impedimento estérico en la cara B debido al metoximetileno angular y en la cara debido al oxígeno axial del cetal, la obtención del nitrilo se llevó a cabo combinando la cetona 5 con tres equivalentes de TOSMIC y t-BuOK en -- DMSO (conteniendo unas gotas de MeOH a 45°C durante 15 horas. (Condiciones de Reacción reportadas ²⁰ para cetonas impedidas.)

La reacción dió dos productos, el principal (60%) - se identificó como materia prima. El infrarrojo del otro producto - (20%) muestra una banda a $2\ 200\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al grupo CN. - aumentando el tiempo de reacción no mejora el rendimiento de 20 por- lo que se procedió a probar otras formas de homologación de la cetona 5 .



En la literatura se encuentra descrito un método - para transformar cetonas alifáticas en nitrilos metilados mediante descomposición inducida por base de dialquilcianodiazocarboxilato de metilo ^{22, 23}, en presencia de MeI. (Fig. 10).

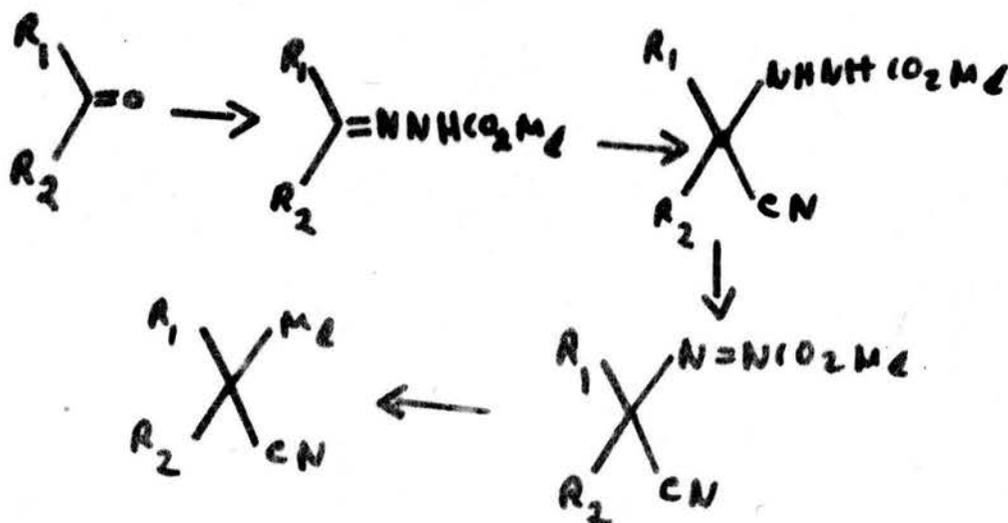
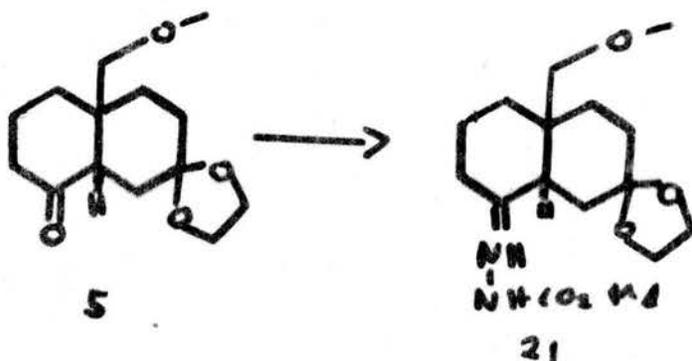


Figura 10.

La cetona 5 en presencia de carbazato de metilo se reflujo en MeOH durante 30 minutos, se aisló un producto que corresponde a la adición - eliminación para dar la N-carbometoxihidrazona de 5 en 90 % de rendimiento.



El infrarrojo de 24 muestra una banda en $3\ 200\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración N H, una banda a $1\ 725\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente al enlace doble C=N, una banda a $1\ 520$ (amida II), una banda a $1\ 230\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente al enlace C-N, del grupo NHCO-O y una banda a $1\ 100\ \text{cm}^{-1}$ del enlace C-O del cetal. El espectro de R M N , muestra un singulete que integra para cuatro protones en 3.9 ppm, correspondiente a los protones del cetal, un singulete en 3.7 ppm correspondiente al metilo del ester, un singulete en 3.3 ppm sobrepuesto al metilo y metileno del éter.

La Hidrazona 21 se trató con HCN liquido ²⁴ recuperándose la materia prima. Tratamiento de 21 con cinco equivalentes de KCN y $\text{NH}_4\ \text{Cl}$ en agua-metanol durante 15 horas, hidroliza el ester metílico seguido de descarboxilación. El espectro de R M N del producto no muestra la señal a 3.3 ppm correspondiente al metilo del ester. La reducción del número equivalente de HCN generado in situ por el procedimiento anterior, dá como resultado la recuperación de materia prima,

Otro método para cuaternizar C-4 consiste en la homologación de 5 vía una reacción de olefinación para dar un éter de enol 22. Hidrólisis selectiva de 22 y oxidación del aldehído resultante 23 dará el ácido 24 cuyo dianión en presencia del MeI producirá el compuesto 4 (Fig. 11).

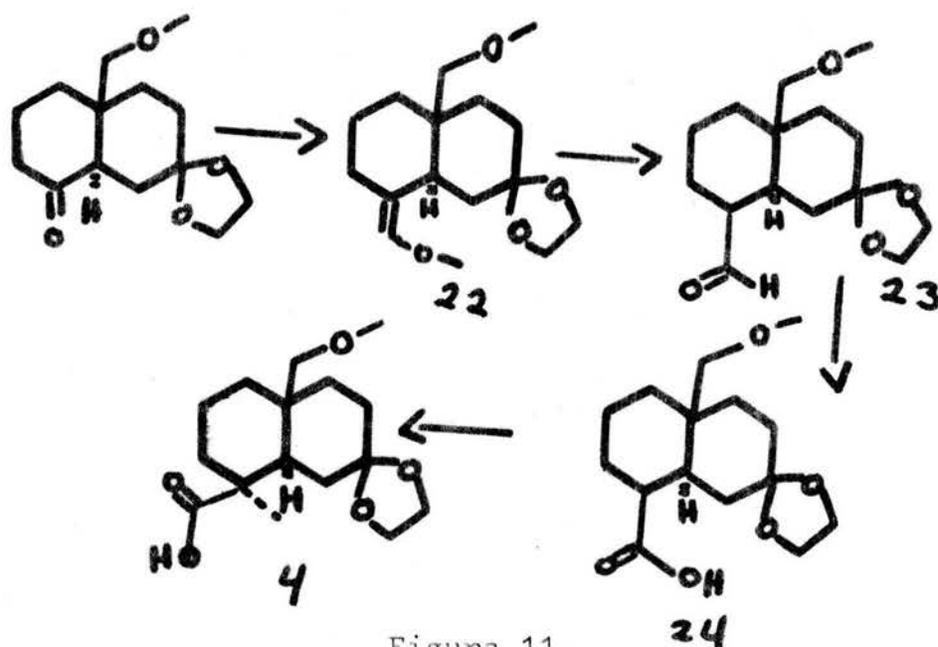
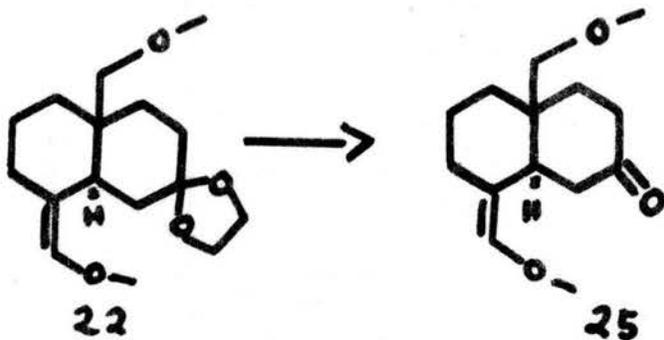


Figura 11.

La reacción de Wittig de la cetona 5 se realizó utilizando metoximetilidenfosforano el cual se preparó ²⁵, reflujiendo $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ con éter clorometilmetílico en benceno. La sal de fosfonio así obtenida se suspendió en éter anhidro y se agregó solución de BuLi para formar el metoximetilidenfosforano. A la solución roja resultante se le agregó la cetona 5 y se dejó agitando a temperatura ambiente 10 horas. El producto obtenido es el éter de enol 22 (Fig. 11). El mejor rendimiento (70 %), se obtiene utilizando tres equivalentes de fosforano.

El infrarrojo de 22 muestra bandas a $1\ 680\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente al éter de enol ya a $1\ 100\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente al cetal. El espectro de R M N muestra una señal múltiple en 5.7 ppm para el protón vinílico, un singulete a 3.9 ppm para los protones del cetal dos singuletes sobrepuestos alrededor de 3.4 ppm correspondientes a los metilos del éter de enol de los dos isómeros geométricos de 22 y un singulete en 3.2 ppm que integra para cinco protones correspondientes al metilo y metileno del éter.

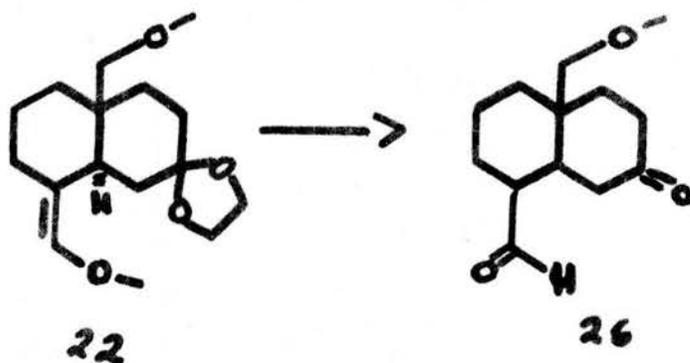
Los isómeros geométricos de 22 sin separar, se hidrolizaron selectivamente con sol. acuosa al 5 % de HCl en THF a 0°C durante 15 minutos. El producto obtenido corresponde a la hidrólisis selectiva del cetal para dar el compuesto 25.



El espectro de infrarrojo muestra bandas a $1\ 710\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente a la cetona ya $1\ 680\ \text{cm}^{-1}$ correspondiente al enlace $\text{C}=\text{C}$ del éter de enol. El espectro de R M N muestra dos singuletes sobrepuestos alrededor de 3.4 ppm correspondientes a los metilos del éter de enol de los dos isómeros geométricos, fr 25.

El compuesto 25 se hidrolizó al aldehído correspondiente por tratamiento con solución de HCl al 5 % en THF a temperatura ambiente durante 30 minutos. Alternativamente, el tratamiento ácido en las condiciones anteriores del éter de enol 22 durante 45 minutos dá-

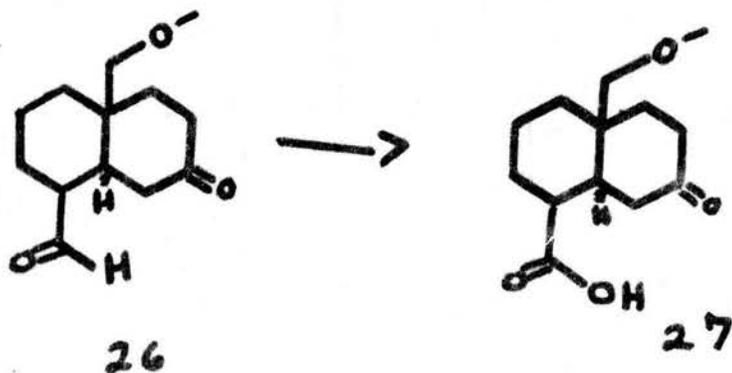
directamente el aldehido cetona 26 en 90% de rendimiento.



El espectro de infrarrojo de 26 muestra una banda - ancha alrededor de 1715 cm^{-1} correspondiente a la superposición de - las bandas del aldehido y la cetona. El espectro de R M N muestra una señal en 9,8 ppm , correspondiente al protón del aldehido β y - una señal en 9.3 ppm correspondiente al protón del aldehido α .

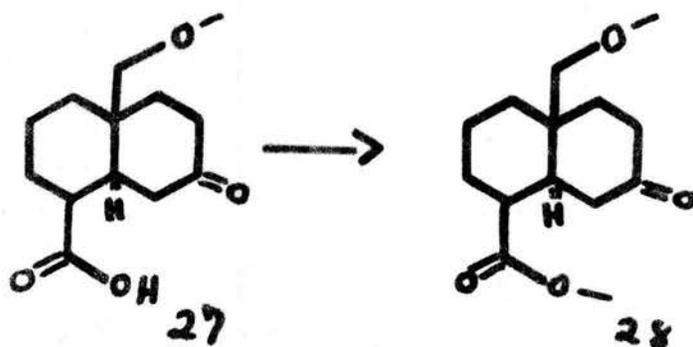
Por integración se observa que el isómero β se encuentra en proporción 3:1 con respecto al isómero α .

Los epímeros de 26 sin separar, se oxidaron con reactivo de Jones ²⁶, para dar los ácidos correspondientes 27 en 92 %.

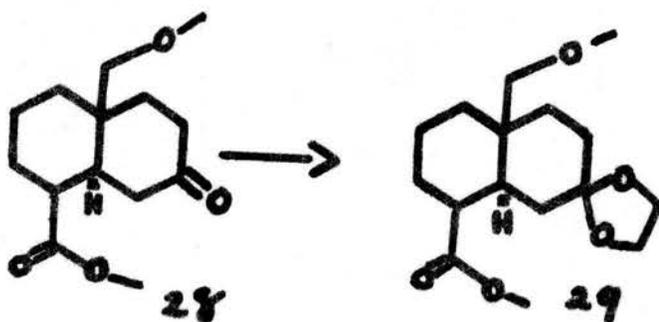


El espectro de infrarrojo muestra una banda ancha de 3 600 a 2 500 cm^{-1} correspondientes al enlace OH del carboxilo y una banda ancha en 1 700 cm^{-1} correspondiente a la superposición de la banda del carbonilo de cetona con la correspondiente del ácido. El espectro de R M N muestra una banda ancha que desaparece al intercambiar con D_2O alrededor de 8.8 ppm correspondiente al protón del carboxilo, un doble de dobletes en 3.5 ppm con $J=9$ Hz., que integra para dos protones correspondientes al metileno del éter y un singulete en 3.3 ppm que integra para tres protones correspondiente al éter metílico.

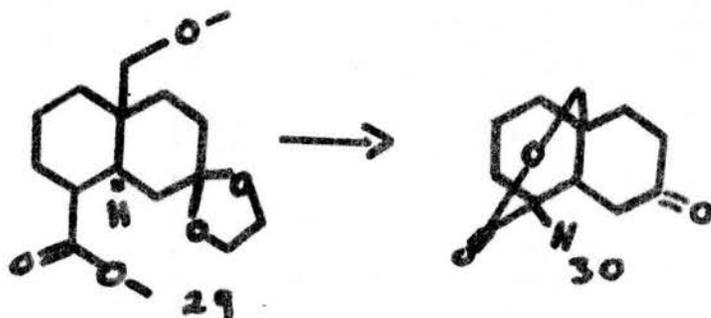
Para cuaternizar C-4 mediante metilación del dianión del ácido 27 es necesario proteger primeramente la cetona. Al intentar proteger la cetona 27 mediante tratamiento con etilenglicol se calentó a reflujo en benceno, en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico ocurre esterificación parcial del ácido, por lo cual se procedió a proteger primeramente el ácido como éster metílico. El ácido 27 se disolvió en éter y se agregó diazometano 27. El éter metílico 28 se obtuvo con 95 % de rendimiento. El espectro de infrarrojo muestra una banda ancha centrada en 1 710 con un hombro en 1 735 cm^{-1} . El espectro de R M N muestra dos singuletes sobrepuestos en 3.7 ppm correspondientes al metilo del ester de los epímeros en C-4 de 28, dos singuletes sobrepuestos en 3.3 ppm, sobrepuestos a su vez a dos dobles de dobles que en total integran para cinco protones correspondientes a los protones del metileno y metilo del éter.



La cetona en el compuesto **28** se protegió por tratamiento con etilenglicol calentando a reflujo en benceno, en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico para dar el ester cetal **29** en 90 % de rendimiento. El espectro de infrarrojo muestra una banda intensa en 1735 cm^{-1} y una banda en 1100 cm^{-1} . El espectro de R.M.N. muestra un singulete en 3.9 ppm correspondiente a los protones del cetal, un singulete en 3.7 ppm para el metilo del ester y un singulete sobrepuesto a un doble de dobles en 3.3 ppm para los protones del metilo y metileno del éter.

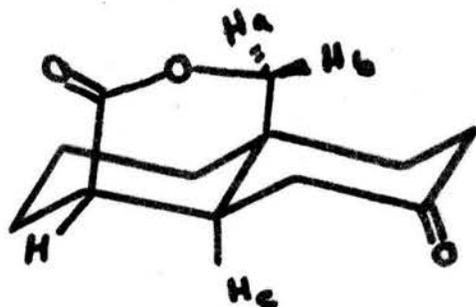


Con objeto de obtener las condiciones para efectuar la lactonización, el compuesto **29** se trató con diez equivalentes de BBr_3 ²⁸ en CH_2Cl_2 a -78°C para obtener la lactona **30** en la que ocurrió simultáneamente a la lactonización la hidrólisis del cetal en un rendimiento del 60 %.



La hidrólisis del cetal puede ocurrir por reacción con BBr_3 ²⁹, o bien por hidrólisis en presencia del HBr , proveniente del exceso de BBr_3 utilizada en la reacción.

El espectro de R M N muestra un sistema AB, la parte A, aparece en 4.4 ppm dobleteada con $J=1.5$ Hz., la parte B se encuentra en 4 ppm, el sistema Ab integra para dos protones y se asignan al metileno de la lactona; la multiplicidad adicional de la parte A se explica por acoplamiento a larga distancia entre H_a y H_c los cuales mantienen una relación espacial de W.

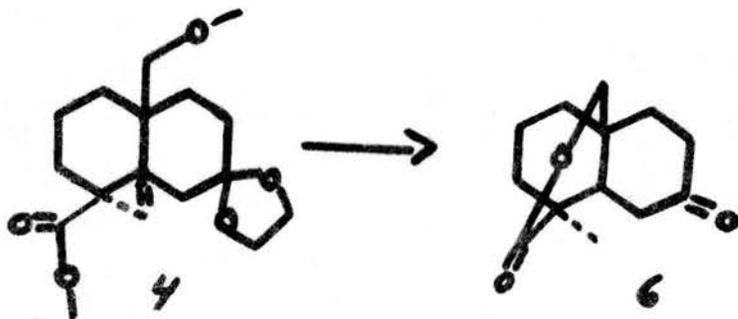


Una vez que se conocieron las condiciones de la lactonización se procedió a metilar el ester cetal 29 en C-4 por tratamiento con LDA a -78°C y MeI obteniéndose un solo producto 4 en un 80 % de rendimiento.

El espectro de R M N muestra un singulete en 1.28 ppm correspondiente al metilo en C-4. El alto rendimiento de la reacción a partir de la mezcla de epímeros de 29 para dar un solo producto indica que en la formación del anión del ester, se pierde la identidad configuracional de C-4 ocurriendo la metilación estereoselectivamente para obtener el metilo. El resultado anterior hace innecesario el separar los epímeros obtenidos desde la reacción de Wittig sobre la cetona 5.

El compuesto 4 se hizo reaccionar con diez equivalentes de BBr_3 en CH_2Cl_2 a -78°C , se agitó a 0°C durante una hora y se obtuvo en un 80% de rendimiento la lactona 6. El espectro de infrarrojo muestra una banda ancha de 1700 cm^{-1} correspondiente a los carbonilos del ester y de la cetona.

El espectro de R M N muestra un sistema AB que integra para dos protones, la parte A se encuentra en 4.5 ppm mostrando multiplicidad adicional con $J=1.5\text{ Hz.}$, la parte B se encuentra en 4 ppm. En 1.28 ppm aparece un singulete correspondiente al metilo α .



III. PARTE EXPERIMENTAL.

**FALTA
PAGINA**

26

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un -
espectrofotómetro Perkin- Elmer 337 en película. Los espectros se
describen por la posición de la banda (cm^{-1}).

Los espectros de R M N se determinaron en uno espec
trómetro analítico Varian EM 390 empleando TMS como referencia in-
terna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón -
(ppm.).

Las separaciones por cromatografía en capa fina se -
realizaron con Gel de Sílice GF - 254 tipo 60 Merck.

**FALTA
PAGINA**

28

Tiocetal de 10 β -hidroximetil- $\Delta^{5,6}$ -7-octalona. (12).

A una solución de 1.2 g. (6.7 mmol.) de la enona 10 en CHCl_3 se agregó a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno 0.07 ml. de etilenditiol y una gota de BF_3 . Se agitó durante 5 h. la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, obteniéndose 1.3 g. (80 %) de producto. I.R. (película) , 3 600, 1 100.- R M N (CDCl_3) 4.5 (s, 1H, =CH) 3.3 (s, 2H, CH_2O) 2.8 (s, 4H, - $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -) 2.2 (1H , OH).

Tiocetal de 10 β -piraniloximetilen- $\Delta^{5,6}$ -7-octalona (13)'

Se disolvieron 0.853 g. (3.8 mmol.) del tiocetal 12 en CHCl_3 , se agregó un poco de ácido p-toluensulfónico y 0.347 ml. (- (3.8 mmol.) de 2.-3-dihidropirano en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró en columna y el filtrado se concentró obteniéndose el producto en 80% de rendimiento. I.R. - (película) 1 100 . R.M.N. (CDCl_3) 5.5 (s, 1H=CH) 4.5 (m, 1H, - OCHO) 3.8 (t, 2H, J=6 Hz, OCH_2CH_2) 3.2 (s, 4H- CH_2O y - $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -).

2,3-etilenditio-tetralina. (14)

En 80 ml. de CCl_4 se disolvió 1 g. (2.9 mmol.) del compuesto 13 y se agregó 0.7 g. de NBS , la mezcla se calentó a -reflujo con trampa de humedad 12 h. , la mezcla se filtró y el filtra_

**FALTA
PAGINA**

30

do se concentró obteniéndose 257 mg. (40 %) de un sólido. R M N (CDCl_3) 6.9 (s, 2H) 3.1 (s, 4H) 2.7 (s, 4H) 1.7 (s, 4H).

Tiocetal de 4 ξ -bromo-10 β -acetoximetilen- $\Delta^{5,6}$ -7-octalona

(16).

En 20 ml. de CHCl_3 se disolvieron 75 mg. (2.5 mmol.) del compuesto bromado 15 , se agregó a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno 0.03 ml., (2.7 mmol.) de etilenditiol y una gota de BF_3 , se agitó 5 h., se filtró en columna y el filtrado se concentró obteniéndose el producto en 70% de rendimiento. I.R. (película) 1 735 , 1 100. R M N (CDCl_3). 4.8 (s , 1H, =CH) 4.1 (m, -- 1H, CHBr) 3.3 (s, 2H, CH_2O) 2.8 (s, 4H, - $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -) 2.1 (s, 3H, - COCH_3).

Dioxolano de 10 β -metoximetilen- $\Delta^{4,5}$ -7-octalona (8)

A una suspensión de 1.78 g. (37 mmol.) de 50 % de NaH en 100 ml., de THF a 0°C en atmósfera de nitrógeno se agregó goteando 5.9 g. (26 mmol.) del compuesto 7 disuelto en 50 ml. de THF, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 15 g. (106 mmol.) de MeI goteando y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 10 h., se agregó EtOH y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en AcOEt , se lavó con agua, se secó y concentró. El crudo se destiló a 95°C (0.5 mm. Hg.) Para dar 5.5 g. (90 %) de producto. I.R. (película) 1 100 . R M N (CDCl_3) 5.3 (m, 1H, C=CH) 3.9 (s, 4H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -) . 3.3 (m, 5H, CH_2OCH_3).

**FALTA
PAGINA**

32

Cis-4 β -hidroxi-10 β -metoximetilen-7,7-etilendioxi-decalina

(9),

Una solución de 1.77 g. (7.4 mmol.) de 8 en 100 ml. de THF a 0°C en atmósfera de nitrógeno se agregó goteando 7.4 ml. (7.4 mmol.) de solución 1M. de borano en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 10 h. En baño de hielo-agua se agregó 0.45 ml., de H₂O, 1.85 ml. de solución-3N de NaOH y 1.85 ml. de H₂O₂ al 30 %. Se dejó agitando a temperatura ambiente 3 h. Se agregó éter, se lavó dos veces con solución saturada de NaCl, se secó y concentró . El crudo se separó por cromatografía en columna. Elución con AcOEt dió 0.97 g. (52 % del producto. I.R. (película) 3 450, 1 100. R M N (CDCl₃) 4.0 (m, 5H, OCH₂CH₂O , CHO) 3.3 (m, 5H - CH₂OCH₃).

Dioxolano de 10 β -metoximetilene $\Delta^{4,5}$ -7-octalona (17).

En una solución de 50 ml. de THF / H₂O se disolvieron 2 g. (7.8 mmol.) de alcohol 9' , se agregó 5 ml. de solución al 5 % de HCl y se agitó a temperatura ambiente 10 h. Se agregó solución saturada de NaHCO₃ hasta neutralización. La mezcla se extrajo con éter, se lavó con solución saturada de NaCl hasta pH neutro , se secó y concentró. El crudo se disolvió en 80 ml. de benceno, se agregó 1 g. de etilenglicol y ácido p-toluensulfónico en cantidades catalíticas y se calentó a reflujo con trampa de Dean Stark 10 h. Se lavó con solución de NaHCO₃ y con H₂O , se concentró obteniéndose 1.5 g. (80 %) de producto.

FALTA
PAGINA

34

Cis-4 β -mesiloxi-10 β -metoximetilen-7,7-etilendioxi-decalina

(18).

En una solución de 140 mg. (0.546 mmol.) de alcohol 18 en CH_2Cl_2 se agregó 1.68 ml. de Et_3N y a 0°C se agregó 0.78 ml. (0.546 mmol.) de cloruro de mesilo, se dejó agitando a temperatura ambiente 1 h., la mezcla de reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fracción orgánica se secó y concentró, obteniéndose 164 mg. (90 %) de producto. I.R. (película) 1 315, 1 180, 1 100. R M N (CDCl_3) 3.9 (s, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$). 3.7 (s, 3H, SO_2CH_3) 3.3 (m, 5H, CH_2CH_3).

Dioxolano de 10 β -metoximetilen-4-oxo-7-cis decalona (19)

A una solución de 1.19 ml. de piridina (secada de BaO) en 13.3 ml. de CH_2Cl_2 (secado sobre alumina) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se agregó agitando en porciones 0.74 g. de CrO_3 , se dejó agitando la solución 45 minutos, a temperatura ambiente se agregó 0.316 g. (1.23 mmol.) de alcohol 9, disuelto en 5 ml. de CH_2Cl_2 . Después de 30 minutos la parte orgánica se decantó y el residuo se lavó con éter. El residuo resultante se disolvió en 50 ml. de solución de NaOH al 5 % ,y se lavó dos veces con éter. Las fracciones etéreas se combinaron, se lavaron con solución al 5 % de NaOH , después con agua hasta pH neutro, el residuo orgánico se secó y concentró, se obtuvo 0.28 g. (90 %) de producto . I.R. (película) 1 710, 1 100. R M N (CDCl_3) 3.9 (s, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) 3.3 (s, 3H, OCH_3). 3.1 (AB, -2H, $\text{J}=7$ Hz. CH_2O).

**FALTA
PAGINA**

36

Dioxolano de trans-10 β -metoximetilen-4-oxo-7-decalona (5).

En 100 ml. de MeOH se agregó una cantidad catalítica de Na, una vez que hubo reaccionado se agregó 0.28 g. (1.1 mmol.) de cetona 19 y se calentó a reflujo 10 h. en atmósfera de nitrógeno, se agregó agua, se concentró se extrajo con éter ,el cual se lavó con agua, se secó y se concentró obteniéndose el producto en rendimiento cuantitativo. (los espectros de I. R .y R M N coinciden con 19).

Trans-4 ϵ -ciano-10 β -metoximetilen-7,7-etilendioxi-decalina (20).

A una solución de 50 ml. de DMSO y 537 mg. de t-BuOK (4.8 mmol.) se agregó en atmósfera de nitrógeno 936 mg. (4.8 mmol.) de TOSMIC y 0.2 ml. de MeOH , se dejó agitando 15 minutos y se agregó 400mg. (1.6 mmol.,) de cetona 5 disuelta en 2 ml. de DME . Se agitó a 40 °C 10 h.. Se agregó agua y se extrajo con AcOEt, se secó y concentró obteniéndose 84 mg. (20 %)del producto. I.R. (película) 2 200, 1 100.

N-carbometoxi-hidrazona de trans-7,7-etilendioxi-10 β -metoximetilen-4-decalona (21) .

En 100 ml. de MeOH se disolvió 0.220 g. (2.44 mmol.) de carbazato de metilo y se agregó 0.62 g. (2.44 mmol.) de cetona 5. Se calentó a reflujo 15 h. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró obteniéndose 0.68 gr. (90%) de producto.

FALTA
PAGINA

38

I.R. (película) 3 200, 1 725, 1 690 , 1 520, 1 230 , 1 100. R.M.N.-
3.9 (s, 4H ,OCH₂CH₂O-) . 3.7 (s, 3H, CO₂CH₃). 3.3 (m. 5H,CH₂OCH₃).

Cloruro de trifenilmetoximetilenfosfonio.

En 80 ml. de benceno anhidro se disolvieron 20 g. (76 mmol.) de trifenilfosfina y se agregó a 0°C 5.9 (76 mmol.) de éter clorometilmetílico, la mezcla se calentó a reflujo 1h., se filtró el sólido y se secó a vacío, obteniéndose 10 g. (40 %) de la sal de fosfonio.

Trans-7,7-etilendioxi-10 β -metoximetilen-4-metoximetiliden- de calina (22)

Se suspendió 4 g. de cloruro de trifenilmetoximetilen fosfonio (11.7 mmol.) en 100 ml. de éter anhidro a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agregó 2.5 ml. de solución de BuLi (135 mg./ml, 5.3 mmol.) la mezcla se dejó agitando 20 minutos, se agregó 1 g. (3.9mmol) de cetona 5 disuelta en éter y se dejó agitando a temperatura ambiente 10 h. Se agregó solución de NH₄Cl y éter, la parte orgánica se secó y concentró. El crudo se separó por cromatografía en placa fina (50 - Hex. 50 AcOEt), obteniéndose 770 mg. (70 %) de producto . I.R. (película) 1 680, 1 100. R.M.N. (CDCl₃) 3.9 (s, 4H, OCH₂CH₂O -). 3.5 (s, 3H, = COCH₃) 3.3 (m, 5H, CH₂OCH₃).

**FALTA
PAGINA**

40

Trans-4-formil-10 β -metoximetilen-7-oxo-decalina (26)

A temperatura ambiente se disolvió 760 mg. (2.6 mmol.) del compuesto 22 en solución al 5 % de HCl en THF, se agitó durante 45 minutos, se agregó AcOEt, la fracción orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó y concentró obteniéndose 542 mg. (90%) de producto. I.R. (película) 1 720, . R M N (CDCl₃) 9.9 (s, 1H CHO) 9.3 (s, 1H CHO) 3.3 (m, 5H , CH₂OCH₃).

Trans-4-carboxi-10 β -metoximetilen-7-oxo-decalina (27)

En 10 ml. de acetona se disolvió 510 mg. (2.2 mmol.) del compuesto 26 y se agregó goteando reactivo de Jones, hasta que - perduró el color rojo en la mezcla de reacción, se dejó agitando 10 minutos a temperatura ambiente y se agregó isopropanol hasta formación - de color verde, se agregó agua y AcOEt, se separó la parte orgánica - y se extrajo con solución al 5 % de NaHCO₃. La solución de NaHCO₃ se aciduló con HCl concentrado y se extrajo con AcOEt , la fracción orgánica se secó y concentro, obteniéndose 475 mg. (92%) de producto. - I.R. (película) 3 600 - 2 500 , 1 710 - 1700 . R M N (CDCl₃) 8.8 (1H, CO₂H) 3.3. (m, 5H, CH₂OCH₃).

Trans-4-carbometoxi-10 β -metoximetilen-decalina (28) .'

Preparación de diazometano. A 1 ml. de solución al 40% de KOH se agregó 0.3 g. de N-nitrosometilurea en éter. La fracción éterea de color amarillo se extrajo y secó con KOH.

En 2 ml. de éter se disolvió 50 mg. (0.2 mmol.) del ácido 27 y se agregó a 0°C solución de diazometano en éter hasta permanencia de color amarillo en la mezcla de reacción. Se dejó agitando 15 minutos a temperatura ambiente y se concentró, el crudo se disolvió en AcOEt, se secó y concentró, obteniéndose 48 mg. (95%) de producto I.R. (película) 2 980, 1 735, 1 710. R M N (CDCl₃) 3.7 (s, -3H,CO₂CH₃) 3.3 (m, 5H, CH₂OCH₃).

Trans-4-carbometoxi-7,7-etilendioxi-10 β -metoximetilen-decalina (29).

En 50 ml. de benceno se disolvieron 60 mg. (0.24 mmol) del éster 29, se agregó 16.4 mg. de etilenglicol y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. Se calentó a reflujo 15 h. en trampa de Dean-Stark. A temperatura ambiente se lavó la fracción bencénica con solución saturada de NaHCO₃ y después con H₂O, se secó y evaporó- obteniéndose 64 mg. (90%) de producto. I.R. (película) 1735, 1100. R.M.N. (CDCl₃) 3.9 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-) 3.7 (s, 3H, CO₂CH₃) 3.3 (m, 5H, -CH₂OCH₃).

Trans-4-carbometoxi-7,7-etilendioxi-10 β -metoximetilen-4-metil-decalina. (4).

En 10 ml. de THF a - 78°C en atmósfera de nitrógeno se agregó goteando 0.1 ml. (0.22 mmol.) de solución de BuLi a 0.03 ml. (0.22 mmol.) de diisopropilamina, la solución se agitó 15 minutos y se agregó 60 mg. (0.2 mmol. de éster 29. Se dejó agitando la mezcla de reacción 30 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó agua y éter, se separó la fracción etérea, se secó y concentró, obteniéndose 50 mg. (80%) de producto. I.R. (película) 1 735, 1 100. R.M.N. (-

FALTA
PAGINAS

43-44

(CDCl₃) 3.9 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-) 3.7 (s, 3H, CO₂CH₃) 3.3 -
(m, 5H, CH₂OCH₃) 1.28 (s, 3H, CH₃).

Lactona de trans-4-carboxi-7,7-etilendioxi-10 β -hidroximetil-
len-decalina (30).

A una solución de 90 mg. (0.3 mmol.) de ester 30 en 10 ml. de CH₂Cl₂ a - 78 °C se agregó goteando 0.29 ml. (10 equivalentes) de BBr₃, la reacción se calentó gradualmente a 0.°C agitando-se durante 30 minutos. A temperatura ambiente se agregó éter y 3 ml. de agua, se agitó por 10 minutos y se agregó AcOEt, la parte orgánica se secó y concentró, obteniéndose 37 mg. (60 %) de producto. I. R. - (película) 2 980, 2 880, 1 735 R.M.N. (CDCl₃) 3.3 (AB 2H, J=11 - Hz. AB = 334 Hz.)

Lactona de trans-4-carboxi-7,7-etilendioxi-10 β -hidroximetil-
len-4 -metil-decalina (6).

A una solución de 120 mg. (0.54 mmol.) de ester 16 en 10 ml. de CH₂Cl₂ a - 78 °C se agregó goteando 0.5 ml. (10 equivalentes de BBr₃, la reacción se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó éter y agua, se agitó por 10 minutos más y se agregó AcOEt, la parte orgánica se secó y concentro obteniéndose el producto en 55 % de rendimiento. I.R. (película) 2 980, 2 880, 1 735, R M N - (CDCl₃) 3.3 (AB 2Hm J=11 Hz. AB = 334 Hz.) 1.28 (s, 3H, CH₃).

**FALTA
PAGINA**

46

IV. CONCLUSIONES.

**FALTA
PAGINA**

48

CONCLUSIONES :

1. Se desarrolló una secuencia de reacciones para cuaternizar C-4 en el compuesto 5.
2. Se encontraron condiciones de lactonización para la obtención del compuesto 6.
3. Se propone al compuesto 6 como sintón en la síntesis - de Potamogetonina.

**FALTA
PAGINA**

50

V. REFERENCIAS.

**FALTA
PAGINA**

52

REFERENCIAS :

1. C.R. Smith Jr. R.V. Madrigal D. Weisleder y K.L.Mikalojczak. J. Org. Chem. 41 , 593 (1976)
2. J.R. Hanon 'Progress in Phytochemistry" Vol. 3 L. Reinhold y Y Liwschitz. New York, N.Y. 1972 pp 259 Ed.Interscience.
3. S.F. Martin Synthesis . 633 (1979)
4. Muthyala Ramaish, J. Scient. Ind. Res. 37, 457 (1978).
5. Y. Fukuyama, Y. Kawashima T. y T. Tokoroyama. Synthesis, 444 (1974)
6. Kathlyn A Park y William S. Johnson, Tetrahedron Lett. 1329, (1969)
7. A. S. Dreiding, y A.J. Tomasewskai. J. Amer. Chem. Soc. 77, 411, (1955)
8. L. S. Minckler, A.S. Hussey, y R.H. Baker. J. Amer. Chem. Soc. 78, 1009 (1956).
9. P. A. Grieco, J.A. Noguez, y Y. Masaki. J. Org. Chem. 42, 495 (1977).
10. H. M. Torres D. Tesis de Licenciatura U.M.S.N.H. México. (1979).
11. H.J. Dauben, Jr. y L. L. McCoy. J. Amer. Chem. Soc. 81, 4863, (1959)
12. L. Friedman y H. Shechter. J. Org. Chem. 25, 877, (1960).
13. M. Nussim, T. Mazur, P. Sondheimer. J. Org. Chem. 29, 1120, (1964).
14. Stephenson, Solladié y Mosher. J. Amer. Chem. Soc. 94, 4184, 91972).
15. T.G. Squires., W.W. Schimdt y C.S. McCandlish Jr. J. Org. Chem. 40, 134, (1975).
16. Lee y Downie, Tetrahedron 23, 359 (1967).
17. R. Ratcliffe y R. Rodehorst. J. Org. Chem. 35, 4000, (1970).
18. C. F.H. Allen y J.A. Van Allan. Org. Synth. Coll. Vol. 3, 275 (1955)
19. O.H. Oldenziel y A.m. Van Leusen. Tetrahedron Lett 1357, (1973).
20. O.H. Oldenziel, D. Van Lausen y A.M. Van Leusen. J. Org. Chem. 42, 3114 (1977).
21. A.M. Van Leusen, J. Wildeman y O.H. Oldenziel. J. Org. Chen. 421153 (1977).

FALTA
PAGINA

54

22. F.E. Ziegler y B.A. Wender, J. Amer. Chem. Soc. 93 4318 (1971)
23. F.E. Ziegler y P. A. Wender. J. Org. Chem. 42 2001 (1977)
24. Org. Synth Coll. Vol. I 314 (1941)
25. G. Wittig, W. Boel, y K H. Kruck. Chem, Ber. 95 2514 (1962)
26. K. Bowden I.M. Heilbron, E.R. H.Jones y B. C.L. Weedon
J. Chem Soc. 39 (1946)
27. Org. Synth. Coll. Vol. 1, 165 (1941).
28. P. A. Grieco, J.J. Reap, y J.A. Noguez. Synth. Commun. 5, 155 (1975)
29. H. Yazawa, K. Tanaka, y K. Kariyone. Tetrahedron Lett. 3995 (1974).

