

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EFECTO DE LOS REACTANTES EN LA REDUCCION DE BIRCH-
ALQUILACION IN SITU DE ACIDOS CARBOXILICOS AROMATICOS.
SINTESIS TOTAL DEL FUROVENTALENO.

TESIS

MAESTRIA EN CIENCIAS (QUIMICA ORGANICA)

L.Q.I. RICARDO CASTANEDO SAINT MARTIN

MEXICO, D.F. 1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

Presidente: DRA. ELVIRA SANTOS S.
1^{er} vocal : DRA. GLORIA PEREZ C.
Secretario: DRA. ROCIO POZAS.
Suplente : DR. GUSTAVO GARCIA DE LA MORA
Suplente : M en C. JOSE MANUEL MENDEZ S.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

SUSTENTANTE:

Ricardo Castanedo

RICARDO CASTANEDO SAINT MARTIN.

ASESOR DEL TEMA:



DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.

RESUMEN

Se investigaron los efectos de la naturaleza del bromuro de alquilo y del ácido carboxílico aromático en la reducción de Birch-dialquilación, encontrándose que es una reacción aceptablemente general, con relativamente pocas excepciones tanto en el ácido carboxílico aromático como en el derivado halogenado. Se propusieron explicaciones para justificar porque no se obtuvieron los resultados esperados en los casos en que no se observó la reacción bajo estudio.

Se describe una nueva síntesis del sesquiterpeno furoventaleno usando como reacción clave el acoplamiento del método de síntesis de furanos 3-metil sustituidos de Hagiwara con la reducción de Birch-dialquilación de ácidos carboxílicos aromáticos. La metodología empleada es de potencial utilidad en la síntesis de compuestos relacionados.

ABSTRACT

An investigation to test the effects of the nature of the alkyl bromide and the aromatic carboxylic acid on the Birch reduction-dialkylation is carried out. It was found that this reaction is general enough with only few exceptions in both, the aromatic carboxylic acid and the halogenated derivative. An explanation is proposed to justify why negative results are obtained in the cases in which the reaction under study is not observed.

A new total synthesis of the sesquiterpene furoventalene, us-

ing as the key step the coupling of Hagiwara synthesis of 3- methyl furans and Birch reduction-dialkylation of aromatic carboxylic acids, is described. This methodology should be potentially useful in the synthesis of related compounds.

A Georgina, también por todo.

A mis Padres, por su ayuda.

Con admiración al

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel.

Con aprecio a

mis maestros, compañeros y
amigos.

INDICE

Página

INTRODUCCION.....	1
I. EFECTO DE LOS PARTICIPANTES EN LA REDUCCION DE BIRCH- ALQUILACION <u>IN SITU</u> DE ACIDOS CARBOXILICOS AROMATICOS..	3
A.- Antecedentes.....	3
B.- Efecto de la naturaleza del bromuro de alquilo.....	10
c.- Efecto de la naturaleza del ácido carboxílico aromático.....	36
II. SINTESIS TOTAL DEL FUROVENTALENO.....	49
A.- Antecedentes.....	49
B.- Resultados.....	52
PARTE EXPERIMENTAL.....	67
Parte I.....	69
Parte II.....	85
CONCLUSIONES.....	94
BIBLIOGRAFIA.....	95

INTRODUCCION

La mejor forma de conocer sobre la generalidad y versatilidad de una reacción química es por el número de ejemplos en que ella ha participado a través del tiempo. Así, el decir que reacciones como la Diels-Alder ó la de Friedel-Crafts son muy generales y versátiles no ha sido consecuencia mas que del gran número de casos en que se han utilizado lo que nos permite ahora conocer en una gran medida su predictibilidad.

El problema con el método anterior cuando se trata de una reacción reciente, es que las conclusiones que se pueden conseguir son generalmente a largo plazo, por lo que para evitar este problema usualmente se prefiere reunir un cierto número de ejemplos selectos de ella en que a través de variaciones experimentales en las condiciones de reacción y en los reactantes participantes se puedan delimitar más rápidamente sus alcances. A pesar de ser este método menos exacto que el primero, tiene la ventaja de que con mayor prontitud se puede disponer de resultados que nos den una idea sobre si tiene ó no futuro la reacción bajo estudio dentro de la Química Orgánica Sintética.

Por otro lado, la utilidad de una reacción química si bien es en algunos casos intrínseca de su capacidad para lograr una transformación dada, también es cierto que depende de la medida en que pueda ayudar a resolver problemas específicos. Mientras más problemas químicos se puedan resolver gracias a su ayuda, más alta será su utilidad.

Con los criterios anteriores en mente durante los últimos

años nos hemos propuesto estudiar los factores que influyen sobre la reacción que hemos llamado la reducción de Birch-dialquilación de ácidos carboxílicos aromáticos con la finalidad de conocerla mejor y poder presentarla como una nueva alternativa en la Química Orgánica Sintética. De los estudios que nos precedieron ya se pudo proponer un mecanismo de reacción para ella¹ y ahora en la primera parte de esta tesis queremos aportar nuevos datos sobre ella tendientes a establecer sus alcances y limitaciones.

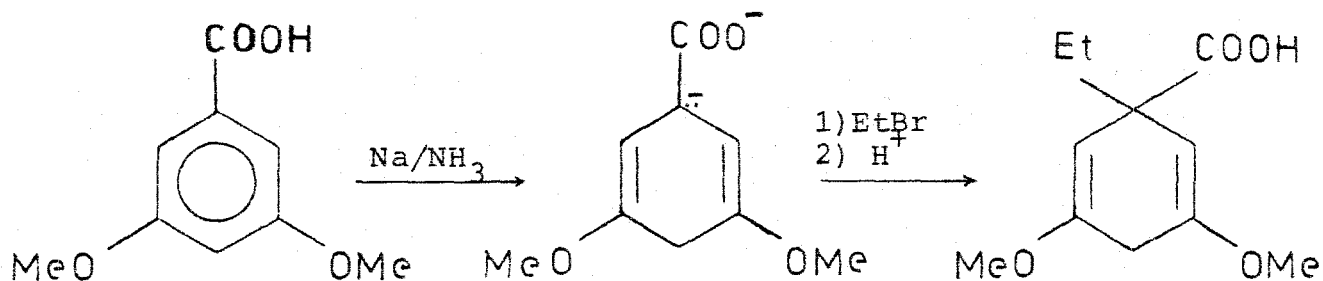
Simultáneamente a los estudios anteriores previos, también nos hemos propuesto empezar a utilizar esta reacción en la síntesis de productos naturales de origen terpénico y ya en tesis anteriores se informó de la síntesis de un modelo para los anillos A y B de la vernolepina² y también de la síntesis formal de algunos furanoterpenos³. La segunda parte de esta tesis mostrará una síntesis total del sesquiterpeno furoventaleno que representa el primer producto natural totalmente sintetizado usando esta reacción.

I. EFECTO DE LOS PARTICIPANTES EN LA REDUCCION DE BIRCH-ALQUILACION IN SITU DE ACIDOS CARBOXILICOS AROMATICOS.

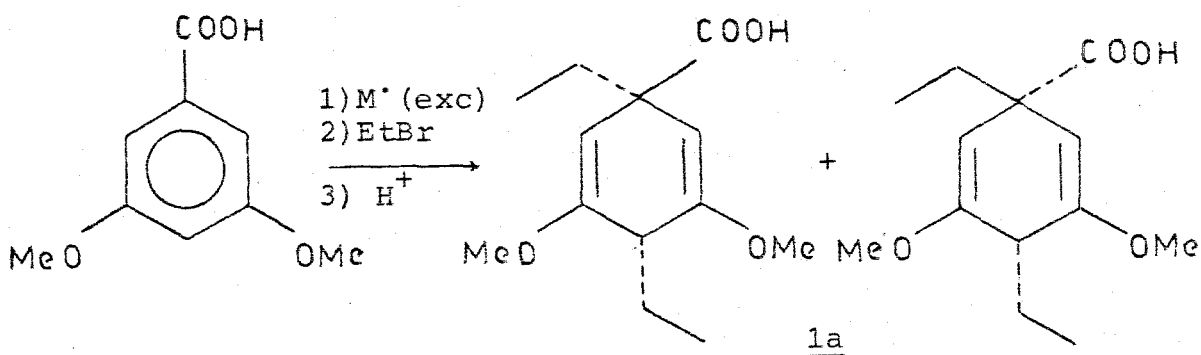
A.- ANTECEDENTES

Cuando los anillos aromáticos son reducidos por sodio (ó potasio ó litio) en amoníaco líquido, usualmente en presencia de un alcohol (a menudo alcohol etílico, isopropílico o t-butílico) ocurre una adición 1,4 de hidrógeno y se producen ciclohexadienos no conjugados. Esta reacción es llamada la reducción de Birch⁴. Si el compuesto aromático que se somete a la reducción de Birch, está substituído, los grupos electrodonantes tales como el alquilo ó el alcoxilo disminuyen la velocidad de reacción y son generalmente encontrados en las posiciones no reducidas del producto. Por ejemplo el anisol da 1-metoxi-1,4-ciclohexadieno. Por otro lado, con grupos electroatrayentes tales como COOH ó CONH₂ se incrementa la velocidad de reacción y son encontrados en las posiciones reducidas del producto.

La reduccción de Birch de un ácido carboxílico aromático utilizando 2-3 equivalentes de metal, en ausencia de fuente protónica, produce el dianión del ácido dihidroaromático que puede ser atrapado in situ con un agente alquilante adecuado para dar el producto reducido-monoalquilado. Así por ejemplo la reducción del ácido 3,5-dimetoxibenzoico con Na (2.5-3.5 equivalentes) y alquilación in situ con bromuro de etilo produce el ácido 1-etil-1,4-dihidro-3,5-dimetoxibenzoico.



Hace algún tiempo en nuestro laboratorio tuvimos la oportunidad de examinar la reducción de Birch en ausencia de fuente protónica del ácido 3,5-dimetoxibenzoico usando excesos de sodio y agente alquilante (7-9 equivalentes de cada uno de ellos) inesperadamente, el producto obtenido en este caso fue el ácido dialquilado (ácido 1,4-dietil-1,4-dihidro-3,5-dimetoxibenzoico), como una mezcla diastereoisomérica 1a.



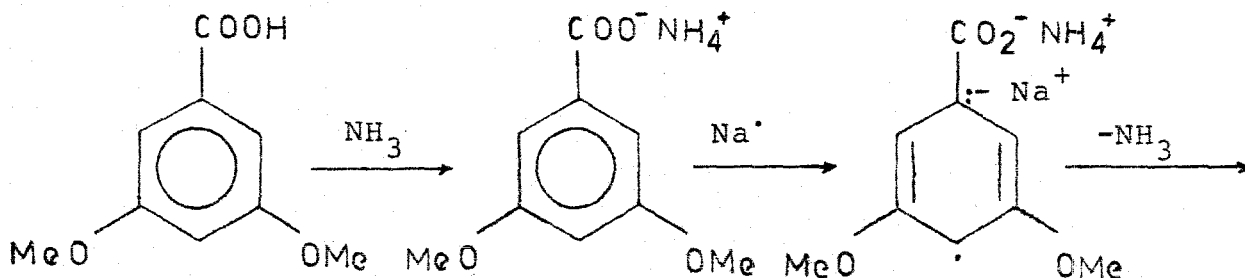
En base a este resultado no observado con anterioridad (obtención de producto dialquilado), se han llevado a cabo estudios en nuestro laboratorio los cuales han permitido proponer los siguientes mecanismos para las diferentes etapas de la reducción

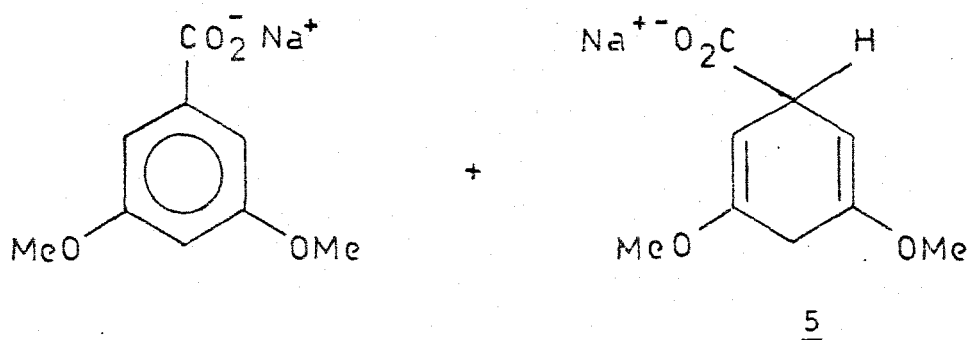
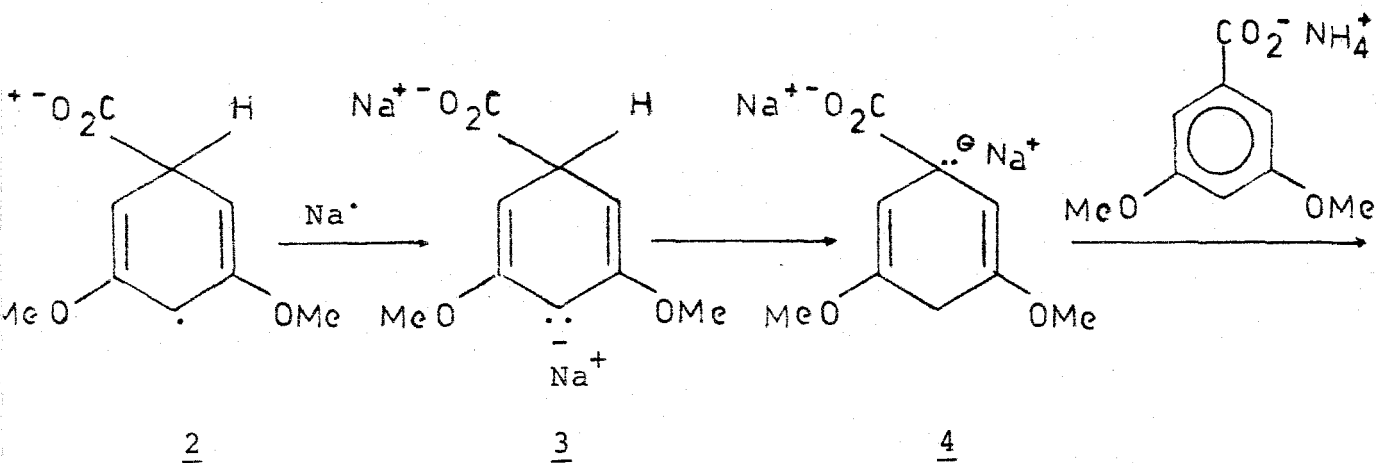
de Birch¹.

Inicialmente se forma la sal de amonio del ácido aromático al combinarse éste con el con el amoníaco presente; sobre la sal de amonio ocurre entonces la primera transferencia de electrón del sodio para formar un radical dianión que es autodestruido por el catión NH_4 presente formando el radical 2 que genera transitoriamente el dianión 3 al aceptar un nuevo electrón del sodio. Este dianión 3 debe estabilizarse rápidamente por isomerización a 4 que finalmente es convertido al monoanión 5 por protonación con el catión NH_4 procedente de la sal de amonio del ácido aromático todavía sin reducir. (esquema I).

ESQUEMA I

REDUCCION DE BIRCH DE ACIDOS AROMATICOS CON
1 EQUIVALENTE DE SODIO





Por lo tanto hasta este punto se han necesitado 2 átomos de sodio para convertir 2 moléculas de ácido aromático en una de sal de sodio de ácido aromático y otra de sal de sodio de ácido 1,4-dihidro aromático, esto es, un átomo de sodio por molécula de ácido aromático. Como se demostró experimentalmente la adición de derivado halogenado en este punto no cambia la naturaleza de los productos inicialmente obtenidos ya que no existen especies carbaniónicas por alquilar. Nótese también como ya todo el catión NH_4 inicialmente formado fue destruido, siendo substituido por el catión Na en las especies formadas.

Si hay más sodio presente (esquema II), ocurre nuevamente la transferencia de un electrón hacia el anillo aromático todavía

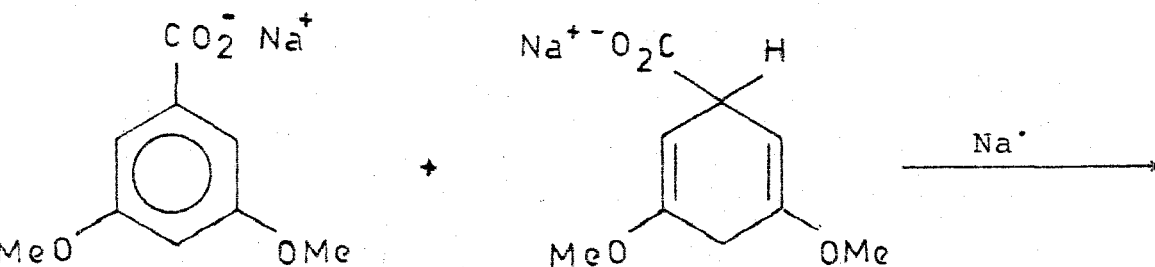
no reducido para formar (después de la transferencia de otro electrón) el trianión correspondiente 6 el que es protonado por el hidrógeno ácido de 5 para formar 2 moléculas del dianión 4. Con estos 2 nuevos átomos de sodio, en total se han gastado (esquemas I y II) 2 sodios para cada molécula de ácido aromático, lo que equivale a realizar la reacción con 2 equivalentes de sodio.

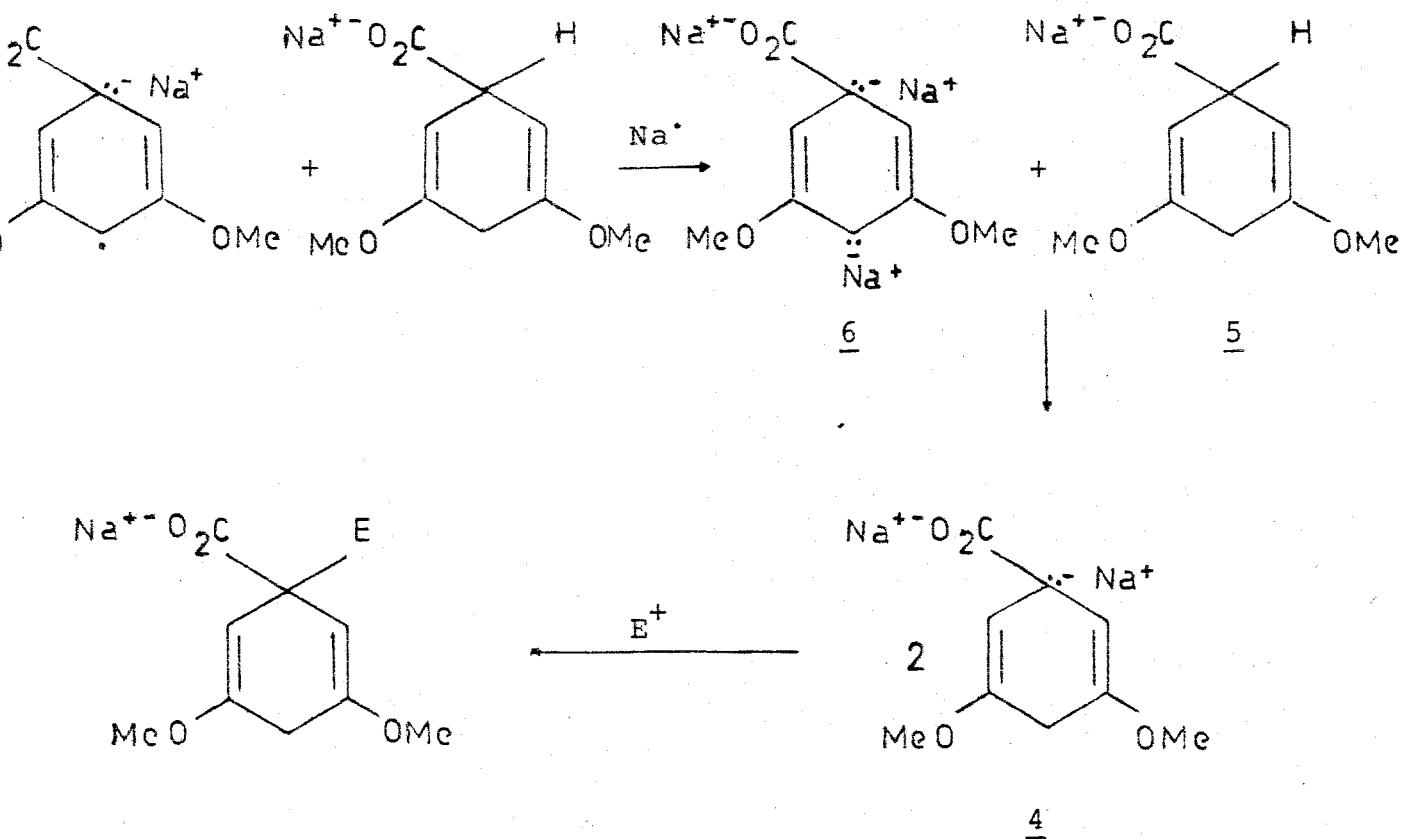
Debido a la naturaleza carbaniónica del dianión 4, si en este momento se adiciona un agente alquilante adecuado, se obtendrá como producto final, el producto reducido-alquilado en la posición 1, justamente lo que se observa cuando la reacción se efectúa con 2 equivalentes de sodio y posteriormente se adiciona bromuro de etilo.

ESQUEMA II

REDUCCION DE BIRCH DE ACIDOS AROMATICOS

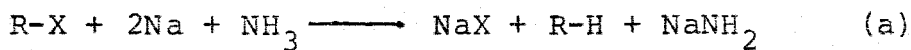
CON 2 EQUIVALENTES DE SODIO

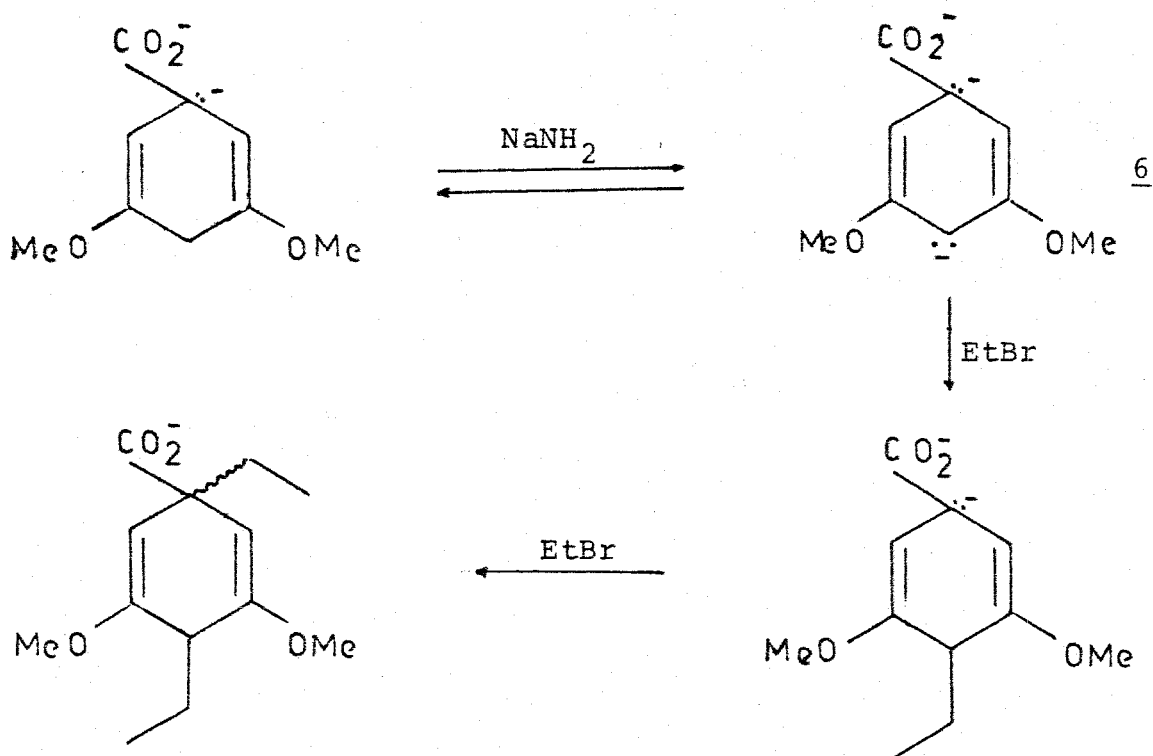




Como se sugirió en nuestro trabajo previo, la obtención de producto de dialquilación cuando se usan excesos de metal y derivado halogenado se debe a la formación de sodamida en estas condiciones (reacción a) que genera la especie trianiónica 6 la cual es alquilada sucesivamente en C-4 y C-1.

ESQUEMA III





Una vez establecido el mecanismo de la reacción de dialquilación pareció de interés continuar el estudio de esta reacción con la finalidad de conocer su versatilidad y limitaciones a fin de incorporarla al reservorio de reacciones sintéticas útiles.

Puesto que hasta entonces prácticamente se había utilizado un solo ácido aromático (el ácido 3,5-dimetoxibenzoico) y un solo derivado halogenado (el bromuro de etilo), resultó lógico hacer variaciones en los 2 participantes de esta reacción y en esta tesis presentamos los resultados obtenidos al someter diferentes ácidos aromáticos a las condiciones ya establecidas de la reducción de Birch-dialquilación con diversos derivados halogenados. Sin embargo, con el propósito de conseguir una mejor claridad en la presentación de los resultados, se mostrarán primero los obtenidos al modificar el derivado halogenado y después los que se

obtuvieron al cambiar el ácido aromático.

B.- EFECTO DE LA NATURALEZA DEL BROMURO DE ALQUILO

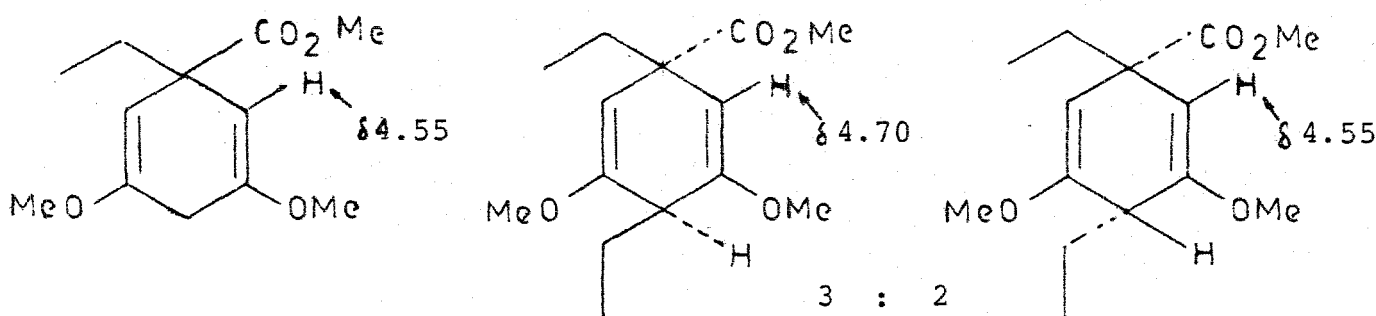
El principal objeto de este estudio fue averiguar si usando derivados bromados diferentes al bromuro de etilo se podría conseguir también la reacción de dialquilación. Por lo tanto se mantuvo constante el ácido aromático que fue siempre el ácido 3,5-dimetoxibenzoico debido a que con él teníamos la certeza de que esta reacción había procedido bien con el bromuro de etilo. Así pues se hicieron una serie de reducciones con 1.0 g de ácido 3,5-dimetoxibenzoico en aproximadamente 150 ml de amoníaco líquido y con cantidades variables de Na y derivado bromado según el experimento.

Para el análisis de los productos de las diferentes reacciones se utilizaron siempre 2 métodos los cuales coincidieron aceptablemente. En el primer método nos basamos en el procedimiento usado en nuestro trabajo previo¹, consistente en medir las áreas de integración de las señales que aparecen en la región vinílica (4.50-4.80 ppm) de los espectros de rmp de los ésteres metílicos crudos derivados de la mezcla de ácidos original. Sin embargo, es necesario hacer algunas aclaraciones con respecto a este método. Como se recordará, este método se aplicó al caso del ácido 3,5-dimetoxibenzoico y al bromuro de etilo para analizar las mezclas de productos mono y dietilado Y y X respectivamente usando las ecuaciones:

$$X = 5/3 A \text{ y } Y = B - 2/3 A$$

Donde A y B son las áreas de integración en 4.70 y 4.55 ppm respectivamente.

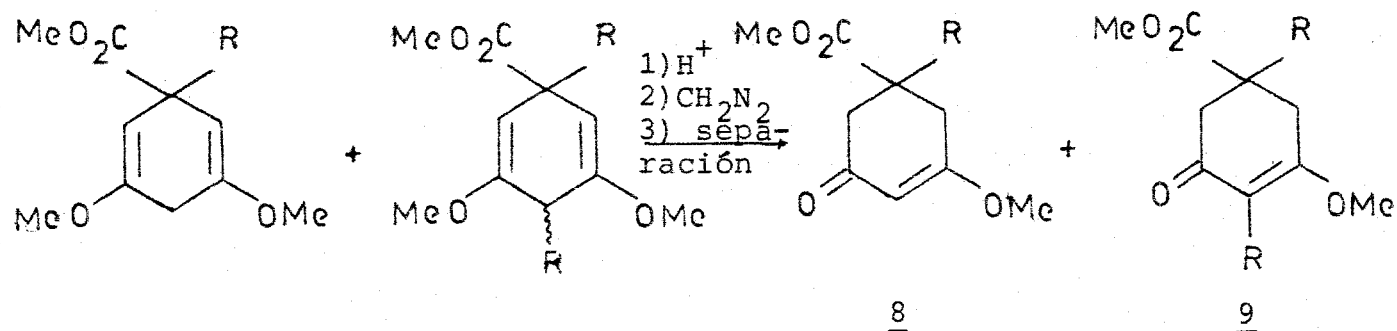
Estas ecuaciones se derivaron de dos factores particulares para esta situación (ácido 3,5-dimetoxibenzoico y bromuro de etilo) que fueron la coincidencia de sobreposición de la señal vinílica del producto monoetilado y uno de los diastereoisómeros dietilados y al hecho que los dos diastereoisómeros dietilados se encontraban presentes en una relación de 3 : 2.



Como estos dos factores deben variar en cada caso particular las ecuaciones anteriores solo son válidas para el caso antes citado, debiendo modificar apropiadamente estas ecuaciones, según la situación que se tenga. Afortunadamente contando con el antecedente que se necesitaban aproximadamente 8.2 equivalentes de Na para observar exclusivamente productos de dialquilación, los experimentos que realizamos fueron cercanos a ese valor lo que en la mayoría de los casos evitó analizar simultáneamente mezclas de productos de mono y dialquilación:

En el segundo método de análisis, la mezcla de ésteres metílicos crudos (usualmente la recuperada del análisis por rmp ya mencionado) se hidrolizó en medio ácido y las 1,3 dicetonas re-

sultantes se trataron con CH_2NH_2 para dar los ésteres vinílogos 8 y 9 provenientes de producto de mono y dialquilación.



La separación de estos productos se pudo hacer fácilmente por ccf preparativa aprovechando su absorción en el ultravioleta y su caracterización por rmp resultó relativamente sencilla debido a la presencia del hidrógeno vinílico en 8 (aproximadamente 5.2 ppm) y la ausencia del mismo hidrógeno en 9. Las cantidades de cada uno de los productos nos dio entonces la relación de productos mono y dialquilado. Aunque la recuperación de productos de las placas de SiO_2 no siempre es efectiva, en nuestro caso no tuvimos mayor problema (aproximadamente 80% de recuperación en peso) además de que pensamos que las pérdidas de recuperación serían aproximadamente iguales para los dos compuestos lo que dejaría la relación entre ellos cercana al valor original.

Es interesante notar que en los casos de mezclas que contengan producto trialquilado, este resultó resistente a las condiciones de hidrólisis ácida de manera que se pudo separar e identificar inalterado. Estos compuestos muestran un singulete en aproximadamente 4.70-4.75 ppm debido a los hidrógenos vinílicos.

Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla

TABLE I

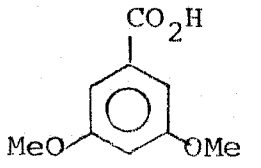
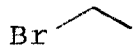
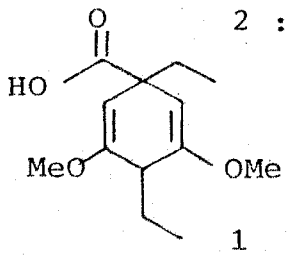
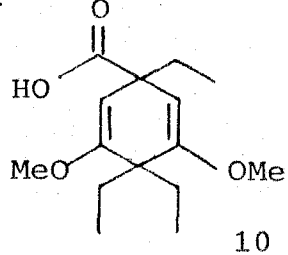
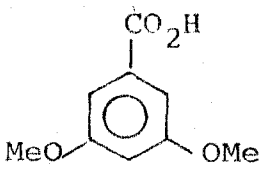
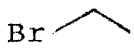
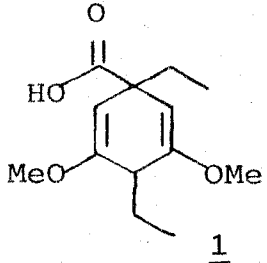
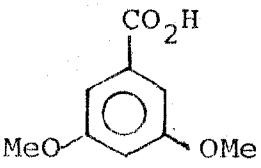

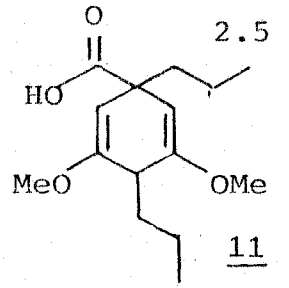
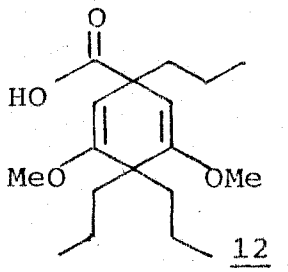
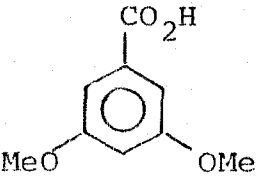
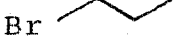
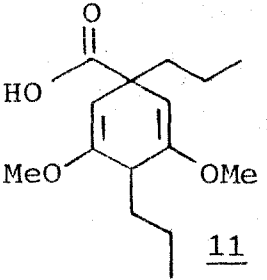
experimento No	ácido carboxílico aromático	bromuro de alquilo	# equiv. R-Br	# equiv. Na	productos	% rend.
1			8.2	8.2	 	98
2			8.2	6.2		95
3			8.2	8.2	 	95
4			8.2	6.2		95

TABLA I continuación.

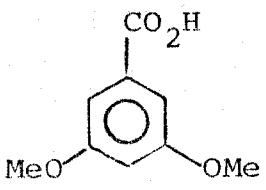

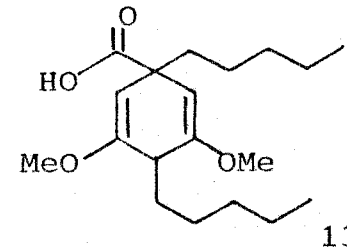
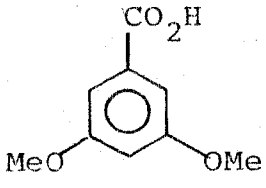

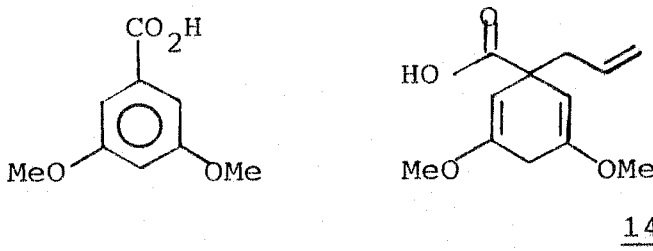
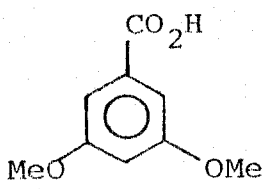

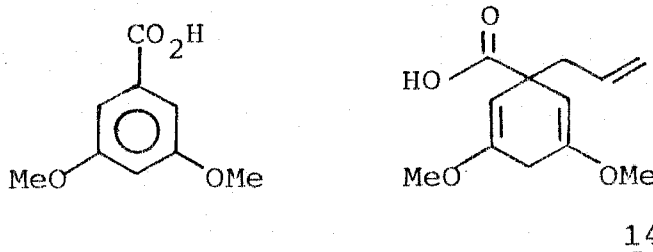
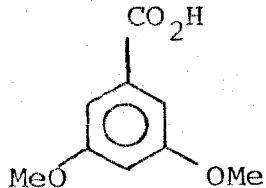
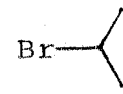
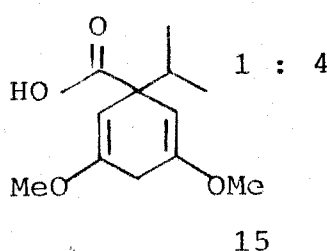
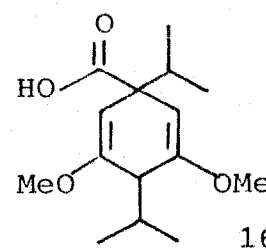
experi- mento No	ácido carboxí- lico aromático	bromuro de alquilo	# equiv. R-Br	# equiv. Na	producto	% rend.
5		Br 	8.2	6.2	 <u>13</u>	84
6		Br 	8.2	6.2	 <u>14</u>	71
7		Br 	8.2	8.2	 <u>14</u>	81
8		Br 	8.2	6.2	 <u>15</u> 1 : 4  <u>16</u>	93

TABLA I continuación.

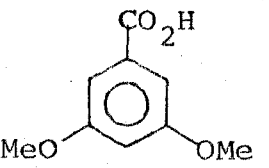
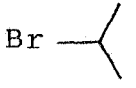
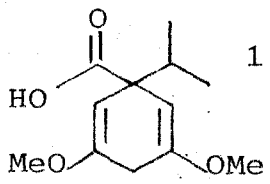
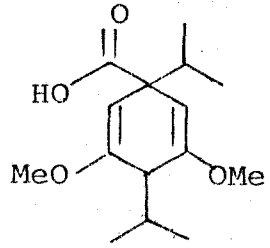
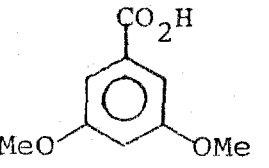
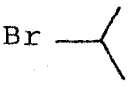
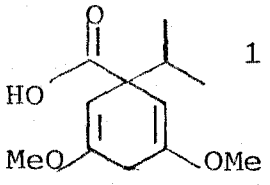
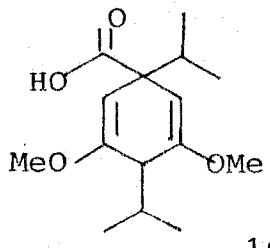
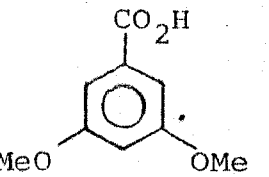
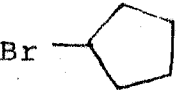
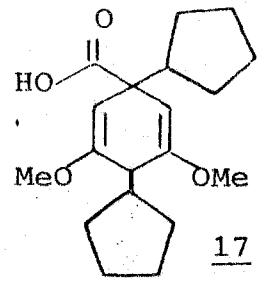
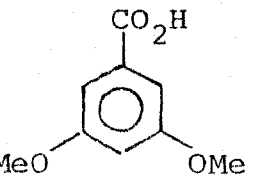
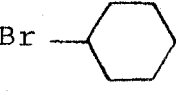
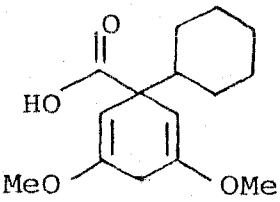
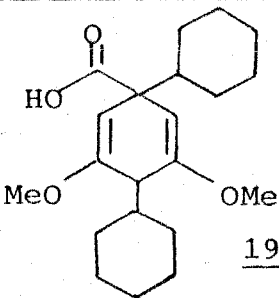
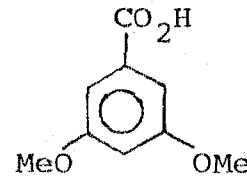
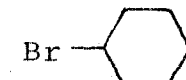
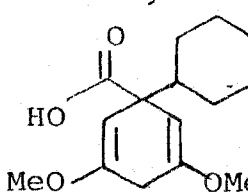
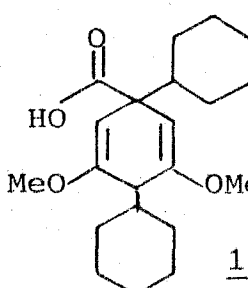
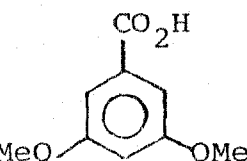

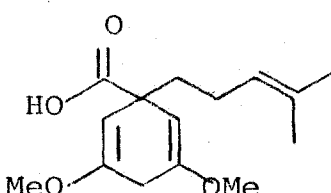

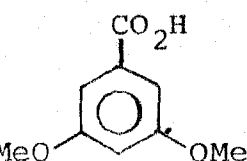
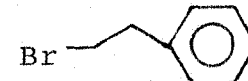
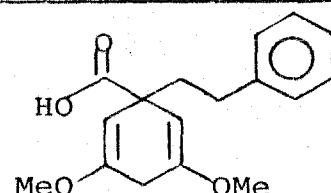

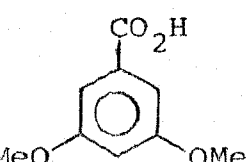
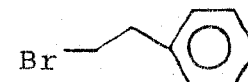
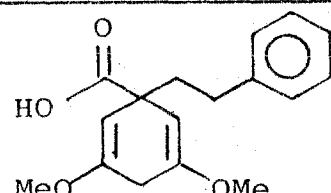

experi- mento No	ácido carboxí- lico aromático	bromuro de alquilo	# equiv. R-Br	# equiv. Na	productos	% rend.
9			8.2	8.2	 1 : 5  <u>15</u> <u>16</u>	93
10			8.2	10.2	 1 : 7  <u>15</u> <u>16</u>	98
11			10.2	10.2	 <u>17</u>	91
12			8.2	10.2	 1 : 9  <u>18</u> <u>19</u>	56

TABLA I continuación.

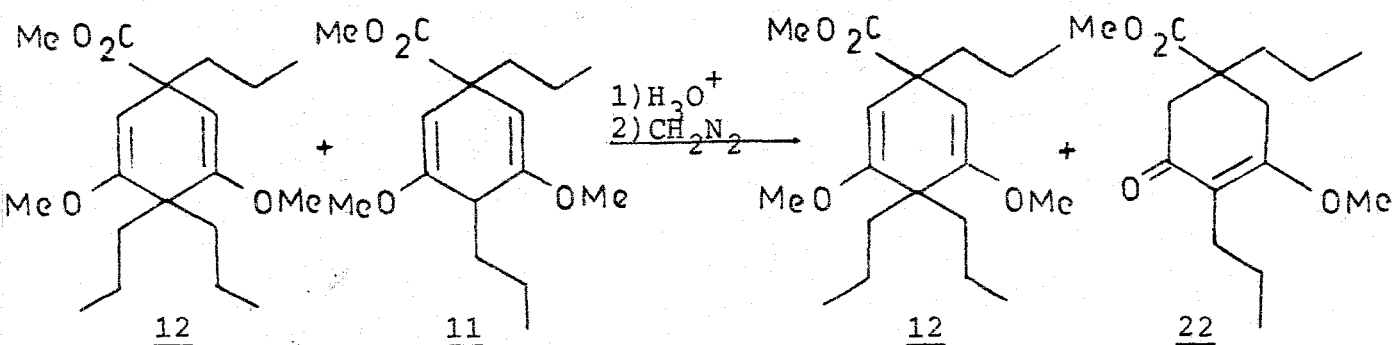
experi- mento No	ácido carboxí- lico aromático	bromuro de alquilo	# equiv. R-Br	# equiv. Na	productos	% rend.
13			10.2	10.2	 1 : 9 	76
14			8.2	8.2	 + OTROS 	50
15			8.2	8.2	 	75
16			12.2	12.2	 	45

El primer detalle importante que se puede notar de los resultados de la tabla I es que como se esperaba, cuando se usan derivados bromados primarios similares al bromuro de etilo, se siguen obteniendo buenos rendimientos de productos de dialquilación. Este fue el caso de los experimentos 4 y 5 en que se usó como derivados halogenados al bromuro de n-propilo y al bromuro de n-amilo respectivamente.

Los ésteres metílicos de los productos 1 y 10 de la reacción 1 (8.2 equivalentes de Na) en la cual se utilizó bromuro de etilo, muestran las siguientes señales en rmp para los hidrógenos vinílicos. Un singulete en 4.70 ppm debida al producto de trialquilación 10 y dos singuletes en 4.67 y 4.55 ppm debidos a la mezcla de diastereoisómeros del producto de dialquilación 1; de estas señales se puede calcular la proporción de producto de trialquilación / dialquilación que es de 1 a 2.

Puesto que con 8.2 equivalentes de Na se observó una proporción alta de producto de trialquilación en la reacción 2 se disminuyeron los equivalentes de sodio a 6.2 notandose la formación casi exclusiva de producto de dialquilación 1, ya que el espectro de rmp muestra la ausencia del singulete en 4.7 ppm pero conserva los dos singuletes en 4.67 y 4.55 ppm para los hidrógenos vinílicos de la mezcla de diastereoisómeros. Además se nota un multiplete en 2.75 ppm para el metino doblemente alílico y dos singuletes en 3.55 y 3.52 ppm para el éster metílico y los dos metoxilos respectivamente así como las cadenas etílicas que se muestran como señales complejas (debido a la mezcla de diastereoisómeros).

De igual forma al caso del experimento 1, cuando se utilizó bromuro de n-propilo y 8.2 equivalentes de Na (reacción 3) se obtuvo también producto de trialquilación 12 el cual se nota por el singulete en 4.69 ppm para los dos hidrógenos vinílicos. El producto de dialquilación 11 por su parte presenta los hidrógenos vinílicos como singuletes en 4.68 y 4.52 ppm. Como en este caso las señales de 4.69 y 4.68 ppm se sobreponen casi totalmente, el segundo método de análisis consistente en la hidrólisis ácida seguido del tratamiento con diazometano y separación de los compuestos formados por cromatografía de capa fina fue particularmente importante.



El éster vinílogo 22 del producto de dialquilación 11, muestra en rmp la ausencia de hidrógenos vinílicos, dos singuletes en relación de 1 a 1 en 3.8 y 3.6 ppm para el metoxilo y el éster metílico respectivamente y en 2.1 ppm un triplete con $J = 7$ Hz para el metileno sobre doble ligadura como señales características. Además se notan dos sistemas AB en 2.65 y 2.35 ppm con $J = 17$ Hz debido a los metilenos anulares y las señales características para las cadenas de propilo. El producto trialquilado 12 muestra en 4.69 ppm un singulete para los dos hidrógenos vinílicos,

en 3.55 y 3.50 ppm dos singuletes en relación 1 : 2 respectivamente correspondientes al éster metílico y a los dos metoxilos y las señales para tres cadenas de propilo.

También con este derivado bromado al disminuir a 6.2 los equivalentes de sodio se formó casi exclusivamente producto dialquilado 11 ya que el espectro de rmp muestra la ausencia del singulete en 4.69 ppm debida a producto trialquilado. La presencia de dos singuletes en 4.68 y 4.52 ppm debidos a los hidrógenos vinílicos y un multiplete en 2.7 ppm para el metino doblemente alílico están de acuerdo con la estructura dialquilada.

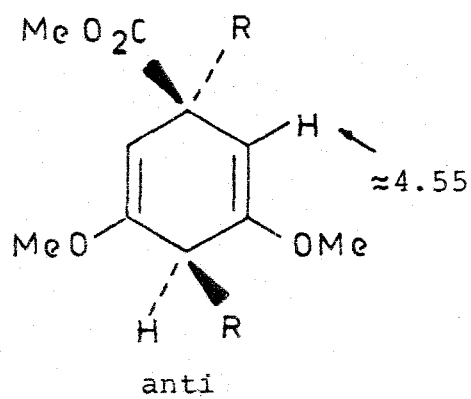
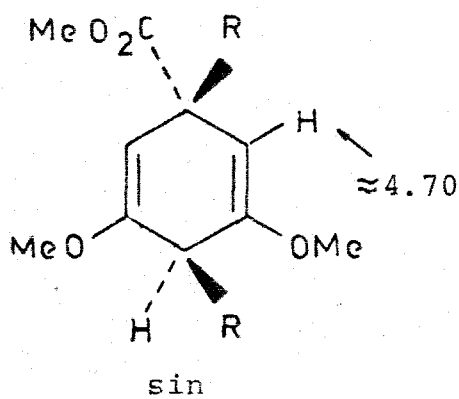
En nuestro trabajo previo¹ se había determinado que 8.2 equivalentes de Na era el límite a partir del cual se obtendría exclusivamente producto de dialquilación libre de producto de monoalquilación. Como en nuestro caso con esta cantidad de equivalentes de Na (8.2) se observó para los experimentos 1 y 3 la formación de cantidades importantes de producto trialquilado (ver antes), se decidió usar en el resto de nuestra investigación el nuevo valor de 6.2 equivalentes de Na como el límite a partir del cual se observa exclusivamente producto dialquilado*. Por lo tan-

* Las razones de porqué esta diferencia en el valor mínimo de equivalentes de Na necesarios para observar exclusivamente dialquilación no es claro ya que tanto en el trabajo previo como en el actual se trató de usar las mismas condiciones. Es posible sin embargo, que la velocidad de adición del derivado bromado sea un factor importante pues en la investigación actual ésta fue mucho más lenta que antes. Posiblemente en las condiciones anteriores (velocidad de adición más rápida del derivado bromado) se hayan promovido reacciones laterales que consumen la base necesaria para que la reacción ocurra (la NaNH_2). Esperamos poder aclarar este punto en el futuro.

to en el caso del bromuro de n-amilo (experimento 5) se hizo un solo experimento con 6.2 equivalentes de Na, el cual como sus análogos de los experimentos 2 y 4 dio exclusivamente producto de dialquilación 13.


El espectro de rmp de la reacción 5, con bromuro de n-pentilo, muestra dos singuletes en 4.62 y 4.50 ppm debidos a los hidrógenos vinílicos de la mezcla de diastereoisómeros y en 2.7 ppm un triplete ancho $J = 5$ Hz para el metino doblemente alílico.

Es interesante notar que en los casos en que se obtuvo exclusivamente producto de dialquilación (reacciones 2, 4 y 5) el diastereoisómero más polar (señal de rmp en aproximadamente 4.7 ppm) fue el de mayor abundancia, siendo esto más notable al aumentar la longitud de la cadena. Así en el caso del etilo la relación de diastereoisómeros fue de 5 a 4, con el propilo de 6 a 3 y en el caso del pentilo de 8 a 1. De acuerdo a estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio¹ parece ser que el diastereoisómero más polar corresponde al isómero sin mientras que el menos polar corresponde al isómero anti.



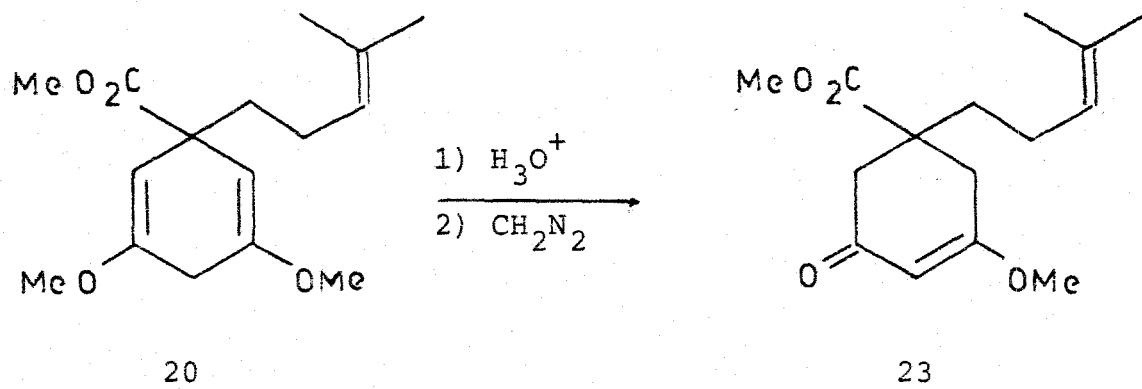
Continuando con la revisión de la tabla I, podemos notar que los casos del bromuro de alilo (experimentos 6 y 7) y de los

bromuros homoalílico y homobencílico (experimentos 14, 15 y 16) representan excepciones importantes de derivados halogenados primarios que se pueden usar en la reacción bajo estudio. Estos tres derivados halogenados primarios dieron como producto principal el compuesto monoalquilado correspondiente, no encontrándose producto de dialquilación a pesar de que en algunos casos se aumentó en forma substancial la cantidad de Na (12.2 equivalentes en el caso del experimento 16).

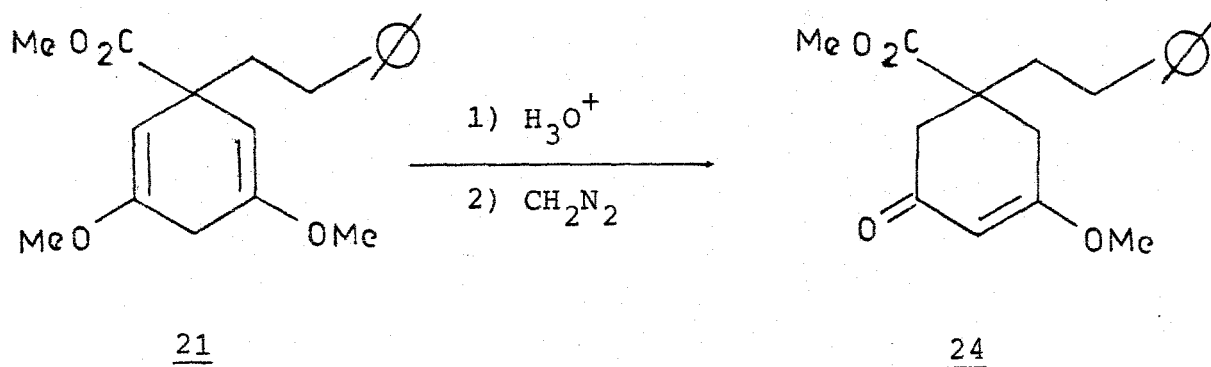
En las reacciones 6 y 7, que utilizaron bromuro de alilo, el espectro de rmp muestra que se trata de una mezcla de materia prima y producto monoalquilado 14 ya que presenta las señales del 3,5-dimetoxibenzoato de metilo como un doblete en 7.15 ppm  (J = 1.5 Hz) correspondiente a los hidrógenos aromáticos orto al éster metílico y un triplete (J = 1.5 Hz) en 6.5 ppm del hidrógeno aromático para al CO₂CH₃ de este mismo. El producto monalquilado 14 se identifica por los hidrógenos vinílicos del grupo alilo como una señal compleja en 5.85-4.80 ppm, los dos hidrógenos vinílicos anulares como un singulete en 4.6 ppm, el metileno doblemente alílico en 2.62 ppm y un doblete ancho (J = 7.0 Hz) en 2.35 ppm para el metileno del alilo.

De igual forma, en el caso del bromuro homoalílico, solo se observa producto de monoalquilación 20 mas otros productos no identificados. El espectro de rmp muestra como señales importantes un multiplete en 5.15 ppm para el hidrógeno vinílico de la cadena y en 4.72 ppm un singulete ancho para los dos hidrógenos vinílicos anulares, en 2.72 ppm un singulete ancho para el metileno doblemente alílico y en 1.65 y 1.63 ppm dos singuletes asig-

nados a metilos sobre doble ligadura. La rmp del éster vinílico 23 del producto monoalquilado 20 preparado según las indicaciones de las páginas 11 y 12 presenta en 5.35 ppm un singulete para el hidrógeno vinílico anular, en 5.15 ppm un multiplete para el hidrógeno vinílico sobre la cadena, en 3.75 y 3.70 ppm dos singuletes para metoxilo y el éster metílico respectivamente y en 1.7 y 1.55 ppm dos singuletes asignados a metilos sobre doble ligadura.

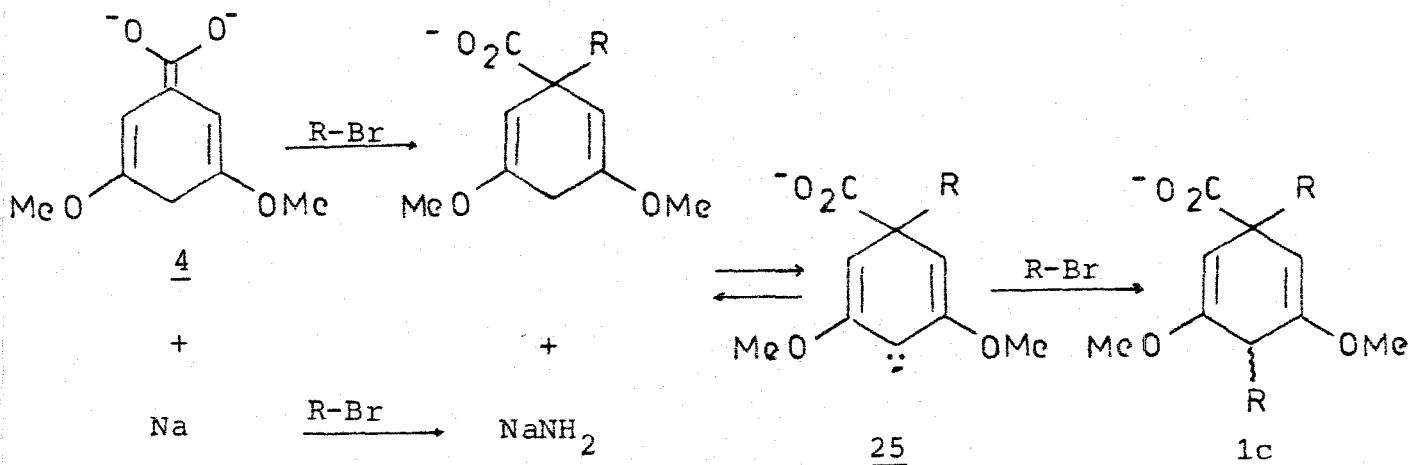


También cuando se utilizó el bromuro de 2-feniletilo (reacciones 15 y 16) se obtuvo unicamente producto de monoalquilación 21, el cual presenta en rmp como señales importantes un multiplete entre 7.45 y 7.10 ppm para los 5 hidrógenos aromáticos, en 4.75 ppm un singulete ancho para los hidrógenos vinílicos. El éster vinílico 24 de 21 muestra entre 7.4 y 7.1 ppm un multiplete para cinco hidrógenos aromáticos, en 5.3 ppm un singulete ancho para un hidrógeno vinílico y en 3.75 y 3.70 ppm dos singuletes correspondientes a metoxilo y el éster metílico respectivamente.



Aunque negativo para los propósitos de la reacción bajo estudio, la obtención de productos de monoalquilación en los tres casos anteriores nos parece que es de gran interés teórico ya que dada nuestra proposición original¹ que los sustituyentes son introducidos primero en C-4 y después en C-1, resultó interesante que se hubiera aislado producto monoalquilado en C-1 pero no en C-4.

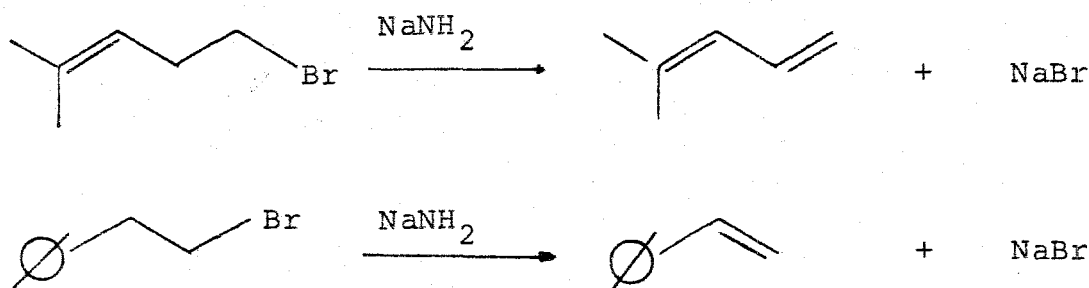
Por lo tanto, debemos corregir nuestra suposición original y pensar que en realidad el mecanismo que está operando es el marcado como B en la página 21 de la referencia 1 y que se reproduce a continuación de una forma ligeramente modificada:



Esto es, que cuando se inicia la adición del derivado bromo-

do, en el NH_3 líquido se tiene una solución del dianión 4 y exceso de Na los cuales compiten por aquél para dar producto de monoalquilación en C-1 y NaNH_2 respectivamente. Este producto monoalquilado es el que sería atacado por la NaNH_2 para formar el nuevo dianión 25 cuya alquilación conduce al producto dialquilado 1c. Por lo tanto en esta versión, los sustituyentes son introducidos primero en C-1 y después en C-4.

Para explicar porque no se observa en estos casos producto dialquilado, proponemos que la NaNH_2 no es generada eficientemente ya sea total ó parcialmente debido a alguna ó algunas reacciones laterales, por lo que el dianión 25 no se llega a formar. En el caso de los bromuros homoalílico y homobencílico, es razonable suponer que la NaNH_2 que se va generando está siendo consumida por reacciones de deshidrobromación de tales bromuros:

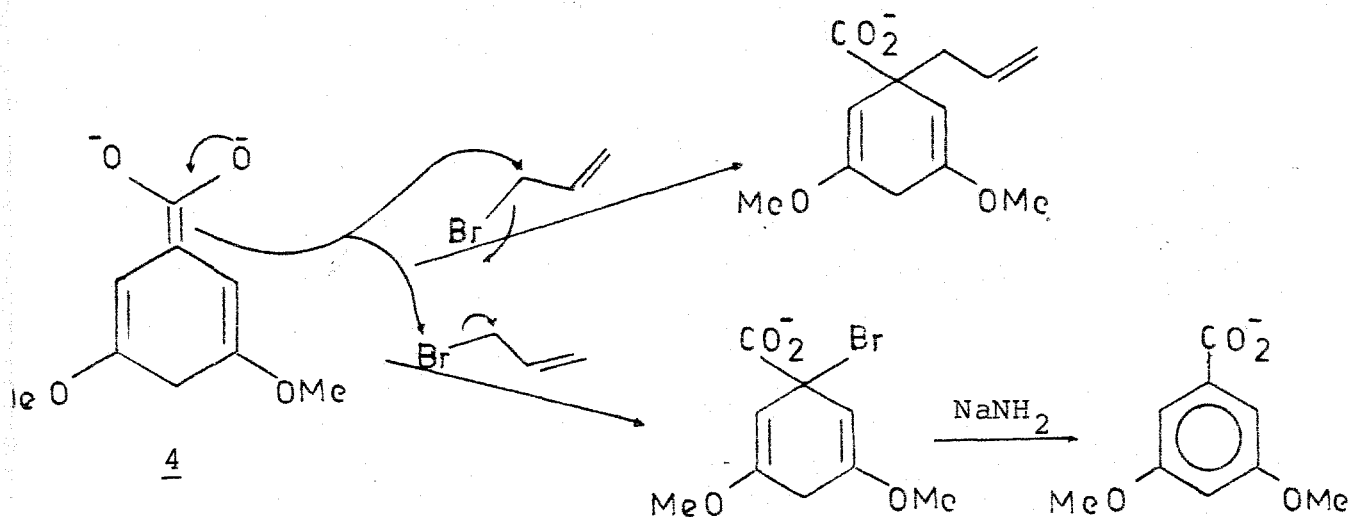


Mientras que en el caso del bromuro de alilo es conocida su fácil dimerización por metales (ej. Mg, Li)⁵ a través de una reacción que no produce NaNH_2 :



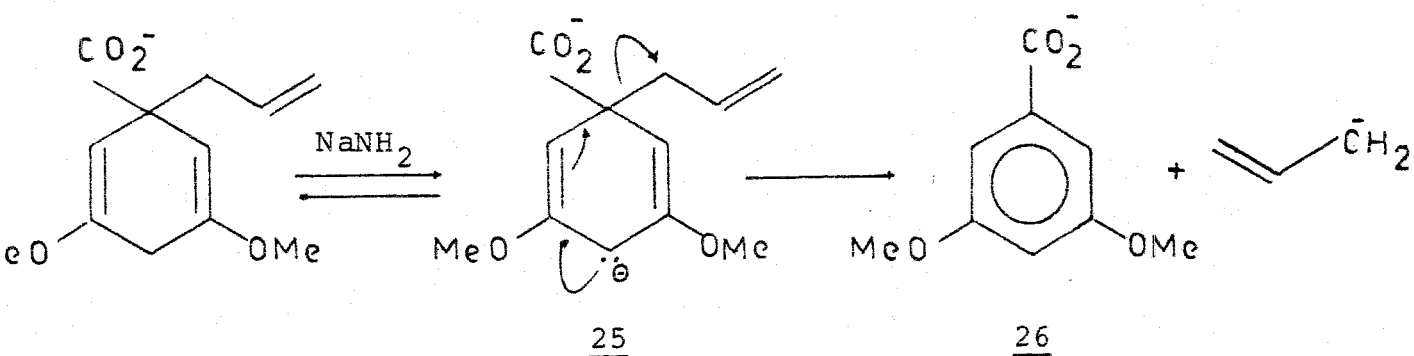
Por lo tanto esta baja eficiencia para generar NaNH_2 con los derivados anteriores es la causante de que no se observe producto dialquilado.

Algo muy peculiar en la reacción con el bromuro de alilo es que además de producto monoalquilado, se observa la formación de ácido 3,5-dimetoxibenzoico. En nuestra opinión este ácido se está formando durante la reacción, ya que dado el gran exceso de Na que se usa en estas reacciones, es poco probable que su presencia se justifique como una reducción incompleta de la materia prima. Por lo tanto consideramos como alternativas que el primer dianión 4 al mismo tiempo que se C-alquila con el bromuro de alilo, se pudiera bromar por el mismo reactivo:



Y que una vez que se hubiera bromado, su deshidrobromación 1,4 por alguna base presente (ej. NaNH_2) diera el compuesto aromático. Sin embargo, en contra de esta explicación está el hecho que hasta donde sabemos el bromuro de alilo no actúa como agente bromante tal y como se sugiere arriba.

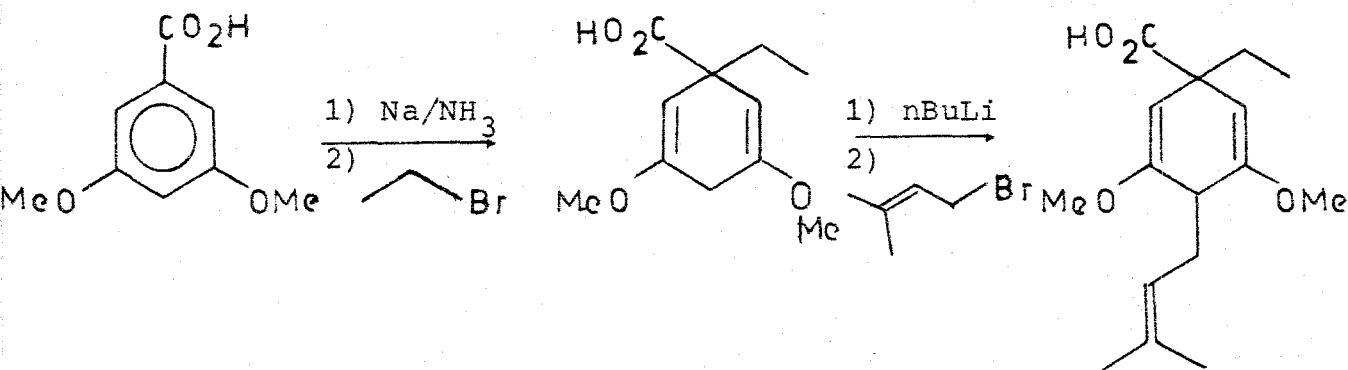
La segunda explicación consiste en pensar que la reacción (b) antes descrita en realidad no está operando de una forma eficiente de tal manera que sí hay una cantidad apreciable de NaNH_2 (formada por la reacción normal de un halogenuro de alquilo y Na) pero que el dianión 25, antes de ser alquilado en C-4, sufra una fragmentación para dar la estructura aromática 26 y el anión aliluro:



Aunque tampoco conocemos casos en que el anión aliluro actúe como grupo saliente, existe la posibilidad que en este caso haya sido forzado a actuar como tal debido a la estructura aromática que se genera. De cualquier forma nuestra proposición encontró apoyo en base a la siguiente observación.

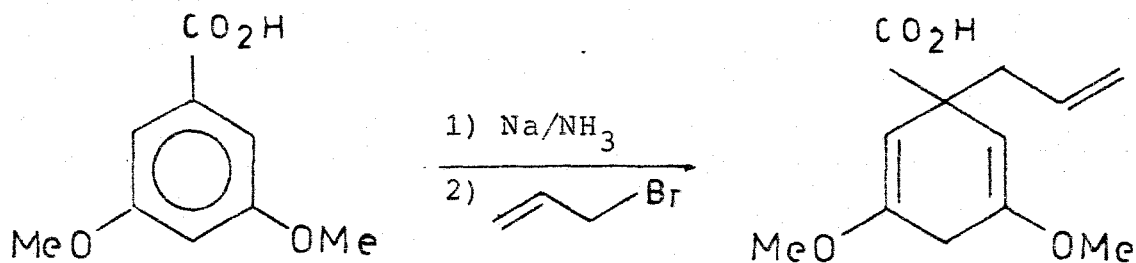
Desde nuestro trabajo previo en este campo¹ ya habíamos establecido que la reducción de Birch-dialquilación in situ era una reacción con la principal limitante que los grupos introducidos deben ser iguales. A fin de eliminar esta restricción y aprovechando el antecedente de una reacción descrita por Piers y Grierson⁶, se introdujo una modificación en la que el sustituyente en C-1 era introducido por una reducción de Birch-monoalquilación in situ convencional y el sustituyente en C-4 (que puede ser igual ó diferente al primero introducido) se introduciría por metalación con n-

butil litio en C-4 y alquilación. Esta modificación (que se indicó en nuestro trabajo anterior) aplicada al caso del ácido 3,5-dimetoxibenzoico y dos substituyentes diferentes (etilo y prenilo) se muestra en el siguiente esquema:



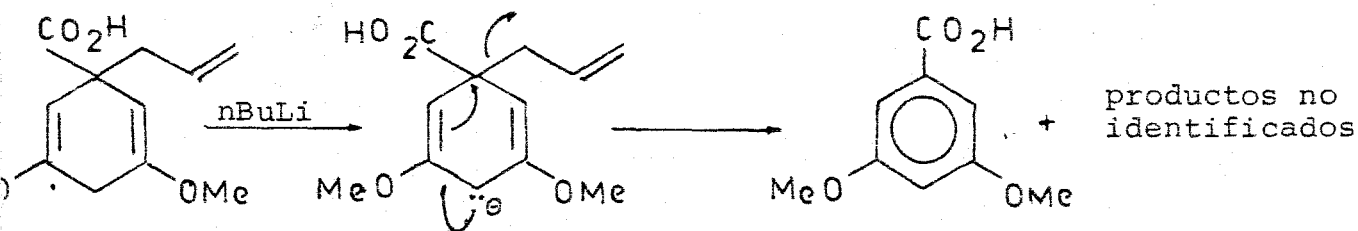
Por lo tanto y dada la falla para obtener producto dialquilado en los casos anteriores pareció importante aplicar esta modificación a la obtención de tales productos.

Con ese objeto se preparó el compuesto monoalilado 14 en 89% de rendimiento por una reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico. El éster metílico de esta sustancia presenta en rmp un multiplete en 5.90-5.50 ppm para el CH vinílico del alilo, un multiplete en 5.25-4.95 ppm para el CH₂ vinílico del alilo, un singulete en 4.75 ppm para los hidrógenos vinílicos anulares, singuletes en 3.70 y 3.65 ppm para el éster metílico y los metoxilos, un singulete ancho en 2.75 ppm para el CH₂ doblemente alílico y un doblete (J = 7Hz) para el CH₂ alílico:



14

La metalación de 14 con n-butil litio a -78°C por 30 minutos seguido de adición de bromuro de alilo produjo sin embargo, una mezcla de productos entre los cuales se pudo identificar al ácido 3,5-dimetoxibenzoico pero no producto dialquilado. Como en nuestro caso teníamos la seguridad que nuestra materia prima 14 estaba libre de ácido 3,5-dimetoxibenzoico, éste debe haberse formado durante la reacción de metalación por una fragmentación como la indicada antes:



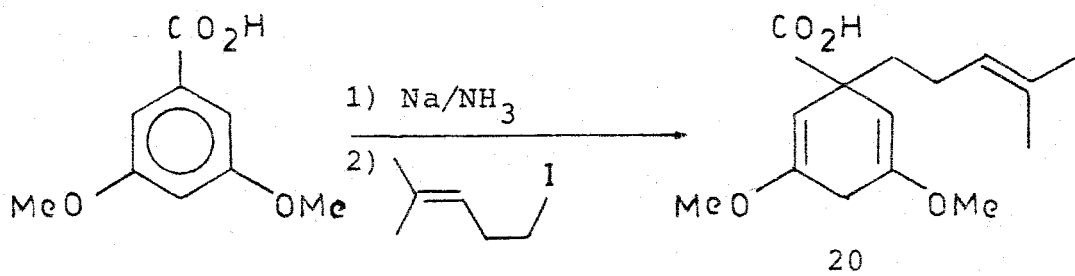
14

El experimento anterior creemos que apoya nuestra sugerencia de como se formó el ácido 3,5-dimetoxibenzoico durante la reacción de reducción de Birch-dialquilación con el bromuro de alilo.

Finalmente y a fin de confirmar que la falla en la reacción de metalación-alkilación del ácido monoalilado 14 no se debió a

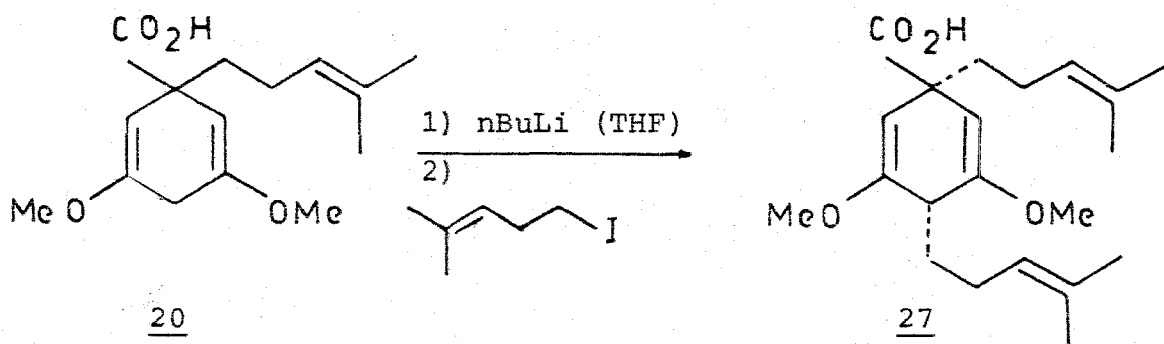
una mala ejecución experimental de nuestra parte, se trató de preparar por esta modificación de metalación-alquilación alguno de los otros dos compuestos dialquilados que no se habían podido preparar directamente. El compuesto que se eligió fue el bis homoalilado 27.

La reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico usando 2.2 equivalentes de Na y yoduro de 4-metil-3-pentenilo como agente alquilante, procedió sin incidente para dar el compuesto mono homoalilado 20 en 87% de rendimiento. El espectro de rmp del éster metílico de 20 presenta un triplete ancho en 5.2 ppm para el hidrógeno vinílico de la cadena, un singulete en 4.75 ppm para los hidrógenos vinílicos anulares, singuletes en 3.70 y 3.65 ppm para el éster metílico y los metoxilos respectivamente, un singulete ancho en 2.75 ppm para el CH₂ doblemente alílico y dos singuletes en 1.70 y 1.65 ppm para los CH₃ sobre doble ligadura:

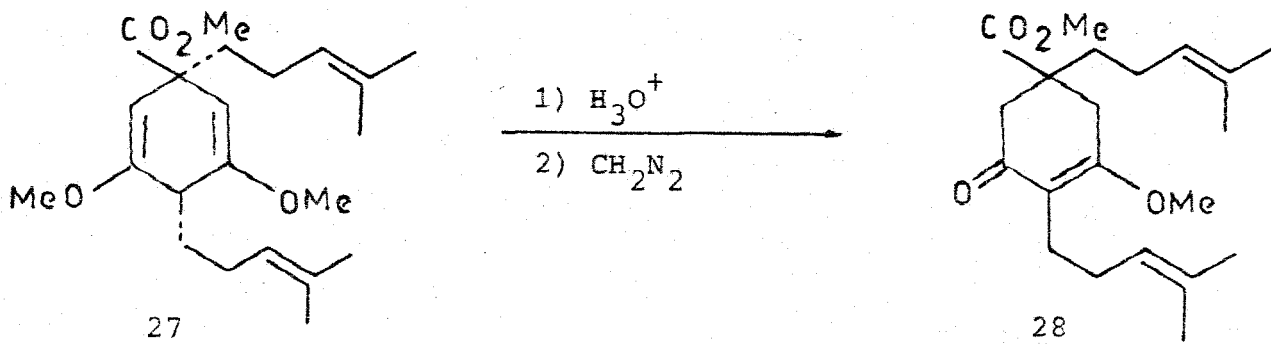


La metalación de 20 con n-butil litio siguiendo las condiciones ya establecidas (-78°C, THF) y alquilación con el yoduro de 4-metil-3-pentenilo produjo en 70% de rendimiento una nueva sustancia identificada como el compuesto dialquilado 27 por el espectro

de rmp de su éster metílico. En 5.15 ppm se observa un multiplete para los hidrógenos vinílicos de las cadenas homoprenílicas y en 4.80 ppm un solo singulete para los hidrógenos vinílicos anulares lo que es indicativo de la presencia de un solo diastereoisómero dialquilado. Además se observan singuletes en 3.65 y 3.60 ppm para el éster vinílico y los metoxilos respectivamente, un multiplete en 2.75 ppm para el CH doblemente alílico y singuletes en 1.70 y 1.65 ppm para los metilos vinílicos. De acuerdo a los argumentos que se dieron en nuestro trabajo previo¹ esta substancia debe corresponder al diastereoisómero dialquilado más polar que se le ha asignado la estructura sin:



Con objeto de asegurar la estructura propuesta, el compuesto dihomoprenilado 27 se convirtió en el éster vinílico 28 por la secuencia ya conocida:



Este compuesto muestra en rmp los hidrógenos vinílicos de las cadenas como tripletes anchos en 5.15 ppm, dos singuletes en 3.85 y 3.70 ppm para el éster y el metoxilo y singuletes en 1.70 y 1.65 ppm para los metilos vinílicos.

Con la obtención satisfactoria del producto dihomoprenilado 27 se descarta la posibilidad que la falla en la preparación del compuesto dialilado por el método de la metalación-alquilación se deba a errores en la ejecución experimental de este método y apoya nuestra proposición (aunque indirectamente) que la ausencia de producto dialilado se debe a la fragmentación mencionada del dianión monoalquilado 25.

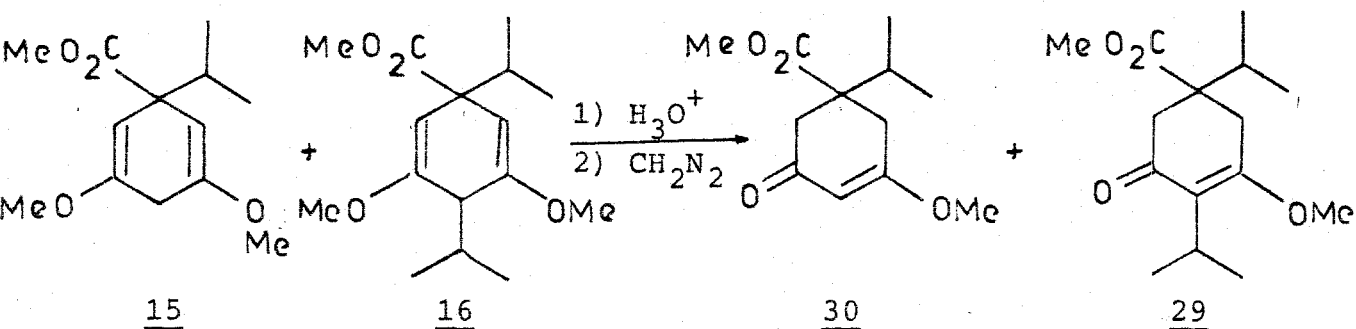
El siguiente tipo de derivado bromado que se estudió fue el de los derivados bromados secundarios (experimentos 8-13). Como se podría anticipar por los resultados anteriores, los tres bromuros de alquilo secundarios que se probaron representan en lo que respecta a tipo de producto casos intermedios entre los derivados bromados primarios simples y los casos homoalílico y homobencílico. Así, con excepción del bromuro de ciclopentilo en que no se pudo detectar producto de monoalquilación, los otros dos bromuros (el de isopropilo y el de ciclohexilo) producen mezclas de productos mono y dialquilado predominando estos últimos. De acuerdo a los experimentos que se realizaron con el bromuro de isopropilo (experimentos 8-10) se pudo determinar que hay un aumento en la cantidad de producto dialquilado al aumentar el número de equivalentes de Na. Aunque probablemente exista un número tal de equivalentes de Na que se pueda suprimir completamente el producto monoalquilado, nuestras investigaciones no procedieron mas allá de 10.2 equi-

valentes que fue el número de equivalentes que después se usó para los casos del bromuro de ciclopentilo (experimento 11) y de ciclohexilo (experimentos 12 y 13).

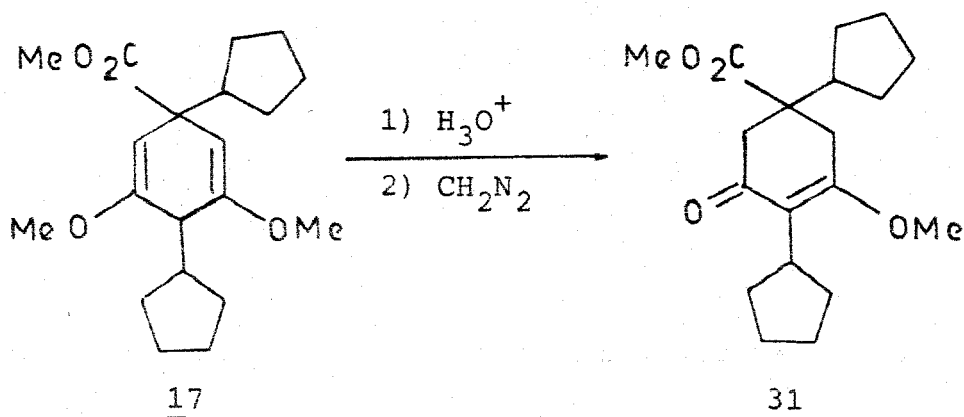
Debido a la sobreposición de señales, el análisis por rmp de los ésteres metílicos mono y diisopropilados que se obtuvieron en las reacciones 8, 9 y 10, no se pudo hacer de manera que se conocieran las relaciones entre ellos. Estas mezclas muestran en rmp dos singuletes en 4.65 y 4.52 ppm para los hidrógenos vinílicos, en 2.55 ppm un doblete ancho para el metino doblemente alílico, también muestra un singulete en 3.52 ppm para el éster metílico y en 3.50 ppm para los dos metoxilos, además de las señales características para el isopropilo.

Sin embargo, por la segunda técnica de análisis, la hidrólisis ácida de las mezclas seguida del tratamiento con diazometano y separación de los compuestos por cromatografía de capa fina produjo el éster vinílico 29 del producto dialquilado 16 que presenta en rmp dos singuletes en 3.90 y 3.70 ppm para el metoxilo y el éster metílico respectivamente, en 3.25-2.0 ppm señales complejas para los metilenos anulares y el metino de isopropilo sobre doble ligadura, en 1.85 ppm un septeto con $J = 7$ Hz para el metino de isopropilo y dos dobletes en 1.0 y 0.9 ppm con $J = 7$ Hz para los metilos de las dos cadenas isopropílicas. El éster vinílico 30 del producto monoalquilado 15 presenta en rmp un singulete ancho en 5.1 ppm asignado al hidrógeno vinílico, dos singuletes en 3.65 y 3.60 ppm para el metoxilo y el éster metílico respectivamente, en 2.75-1.95 ppm señal compleja para los dos metilenos anulares, en 1.85 ppm un septeto con $J = 7$ Hz para metino de isopropilo y en

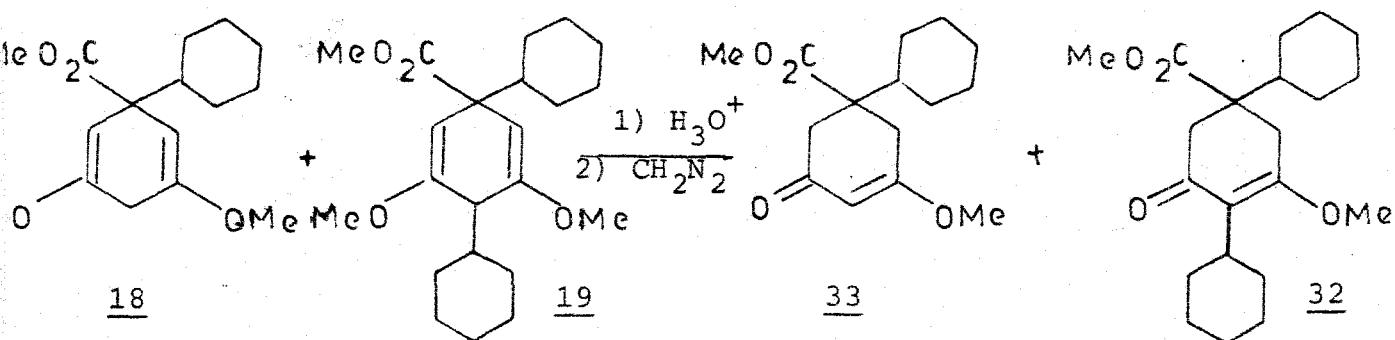
0.9 ppm un doblete con $J = 7$ Hz para los metilos de la cadena isopropilica.



La reacción 11 que utilizó bromuro de ciclopentilo, produjo exclusivamente el producto dialquilado **17** que presenta en rmp como señales importantes dos singuletes en 4.65 y 4.52 ppm para los hidrógenos vinílicos de la mezcla de diastereoisómeros y en 2.72 ppm un doblete ancho para el metino doblemente alílico. La ausencia de producto de monoalquilación se pudo determinar durante la hidrólisis ácida y esterificación con CH_2N_2 de la cual solo se pudo aislar el éster vinílico dialquilado **31** que en rmp no muestra hidrógenos vinílicos. En 3.75 y 3.55 ppm se observan singuletes para el metoxilo y el éster metílico respectivamente y en 3.2-1.9 ppm señal compleja.



En los experimentos con bromuro de ciclohexilo (reacciones 12 y 13) se obtuvo en su mayor parte producto dialquilado 19. El espectro de rmp de la mezcla muestra señales importantes dos singuletes en 4.62 y 4.50 ppm debidas a la sobreposición de los hidrógenos vinílicos de los dos diastereoisómeros dialquilados 19 y monoalquilado 18 y en 2.55 ppm un doblete ancho para el metino doblemente alílico. Las relaciones de productos mono y dialquilado se hicieron una vez mas después de hidrólisis ácida, esterificación con diazometano y separación, el éster vinílico 32 del producto dialquilado 19 no presenta señales de hidrógenos vinílicos pero sí dos singuletes en 3.77 y 3.57 ppm para el metoxilo y el éster metílico respectivamente. El éster vinílico 33 del producto monoalquilado 18 presenta un singulete en 5.1 ppm para el hidrógeno vinílico y dos singuletes en 3.6 y 3.55 ppm para el metoxilo y el éster metílico respectivamente.



Es interesante notar que en estos casos en que se utilizan bromuros secundarios, el diastereoisómero del producto dialquilado menos polar (señal de rmp del hidrógeno vinílico en aproximadamente 4.50 ppm) fue el de mayor abundancia, lo que es contrario a lo observado cuando se emplean bromuros primarios. Esta relación

fue en los tres casos estudiados de aproximadamente 1 : 2 favoreciendo al isómero anti, aunque tendremos que averiguar primero si las generalizaciones hechas para el caso de los productos dialquilados provenientes de bromuros de alquilo primarios son aplicables a este caso de derivados de bromuros de alquilo secundarios.

La formación de ambos productos mono y dialquilado se puede racionalizar como debido a la generación poco eficiente de la sodamida de sodio debido a su consumo en la reacción lateral de deshidrobromación del derivado bromado secundario en competencia. Sin embargo, por los datos antes presentados esta reacción lateral no es tan importante como lo fue para los bromuros homoalílico y homobencílico.

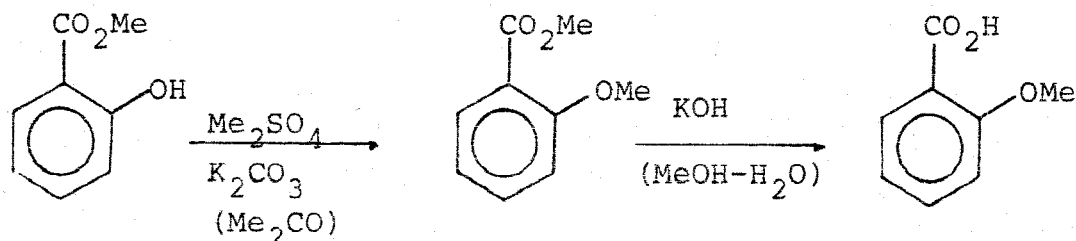
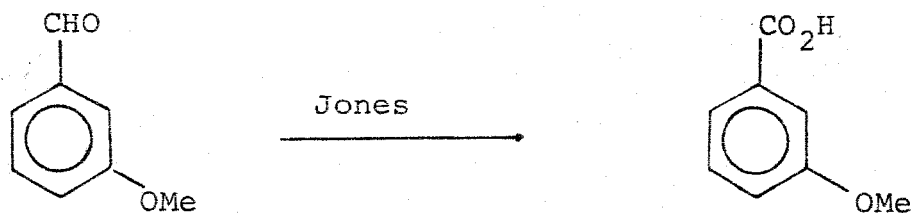
Por las razones antes expuestas, en esta investigación no se incluyeron derivados bromados terciarios anticipando que la reacción de deshidrobromación por la NaNH_2 sería la reacción más importante de todas.

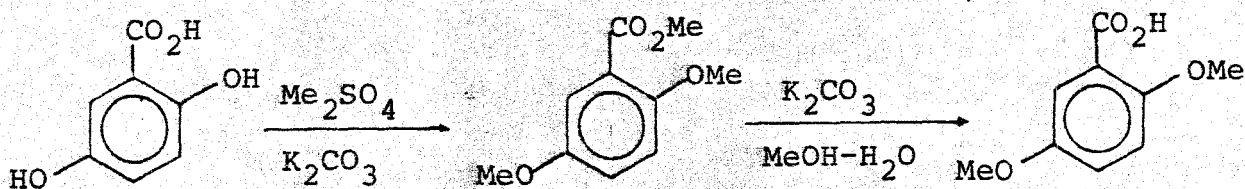
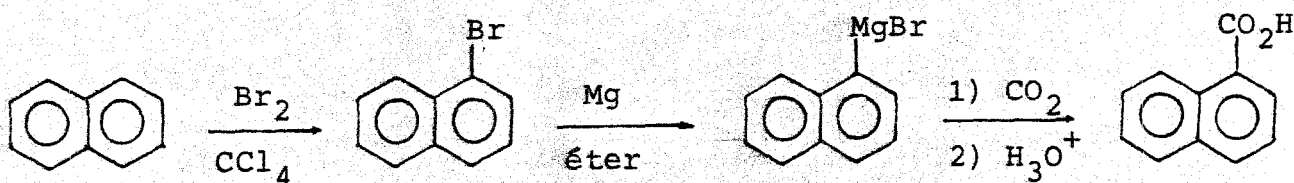
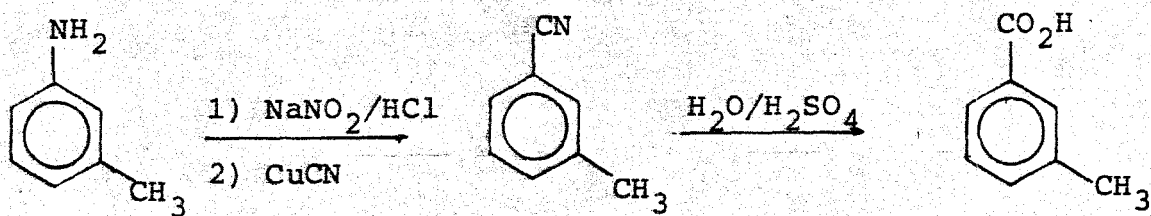
Como conclusión a este estudio se puede decir que la reacción de reducción de Birch-dialquilación in situ procede satisfactoriamente con bromuros de alquilo primarios y secundarios aunque en este último caso se obtienen cantidades variables pero bajas de producto monoalquilado. La reacción no procede satisfactoriamente al nivel de dialquilación con bromuros de alilo, homoalilo u homobencílico y fallas similares se pueden predecir para el caso de los bromuros de alquilo terciarios aunque estos no se han probado todavía.

C.- EFECTO DE LA NATURALEZA DEL ACIDO CARBOXILICO AROMATICO

Habiendo estudiado en la sección anterior el efecto que tienen diferentes tipos de derivados halogenados en las condiciones de la reducción de Birch dialquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico, nos pareció adecuado hacer ahora variaciones en el ácido aromático manteniendo constante el derivado bromado que fue en todos los casos el bromuro de etilo.

Aunque de ninguna manera los ácidos aromáticos empleados en este estudio cubren todas las posibilidades que se puedan tener, creemos que sí son bastante representativos de las variaciones que en determinado momento se podrían hacer en ellos en lo que respecta a tipo y posición del sustituyente. La preparación de algunos de estos ácidos se hizo por técnicas ya descritas y se muestra en los siguientes esquemas:





Los experimentos se hicieron tratando de usar la técnica general ya indicada y que consistió en reducir 1.0 g. del ácido carboxílico aromático correspondiente en aproximadamente 150 ml de NH_3 líquido con la cantidad necesaria, según el experimento, de sodio y de bromuro de etilo (ver Tabla II).

Para el análisis de las mezclas resultantes se siguieron también los métodos ya señalados para lo cual se esterificó con diazometano una alícuota del crudo de reacción y se trató de determinar la composición de la mezcla sobre los ésteres metílicos resultantes, también crudos, por rmp. Adicionalmente el caso de aquellos ácidos que no poseen grupos fácilmente hidrolizables y que

TABLA II

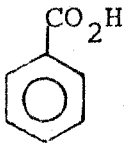
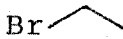
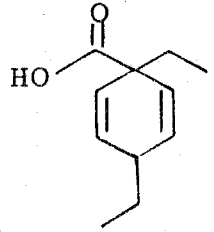
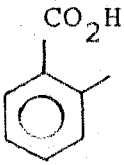

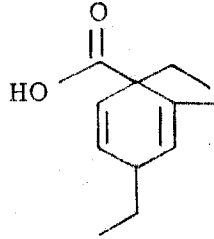
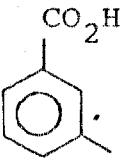

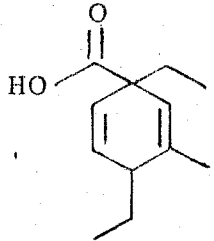
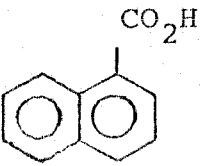

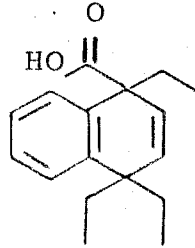
experi- mento No	ácido carboxí- lico aromático	bromuro de alquilo	# equiv. R-Br	# equiv. Na	productos	% rend.
1			8.0	8.2	 <p style="text-align: center;"><u>34</u></p>	85
2			8.0	8.2	 <p style="text-align: center;"><u>35</u></p>	86
3			8.0	8.2	 <p style="text-align: center;"><u>36</u></p>	91
4			8.0	8.2	 <p style="text-align: center;"><u>37</u></p>	74

TABLA II continuación.

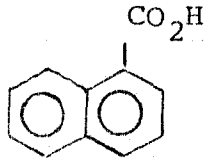
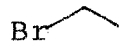
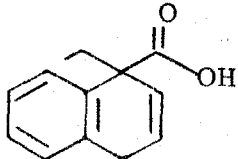
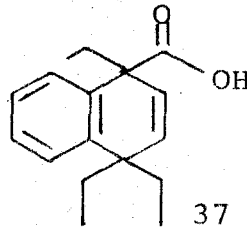
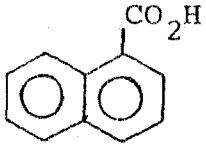
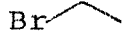
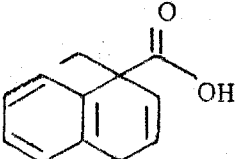
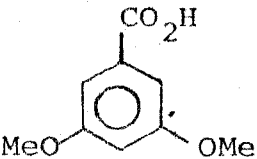
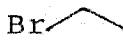
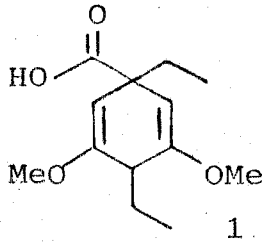
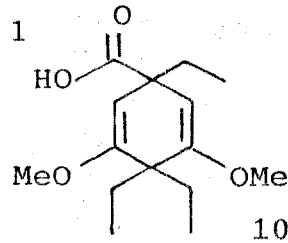
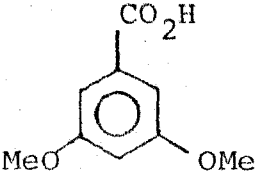
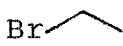
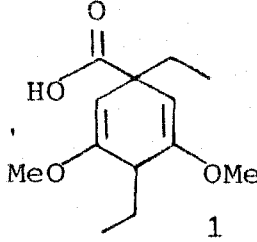
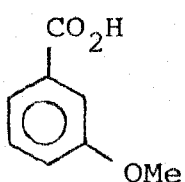
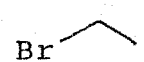
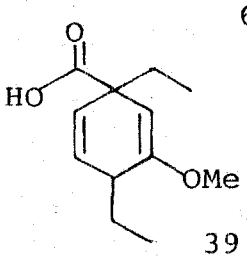
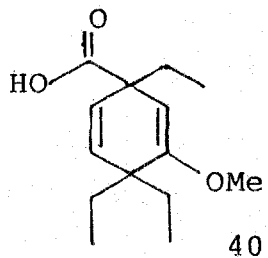
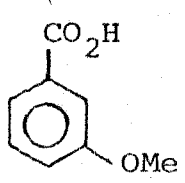
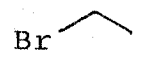
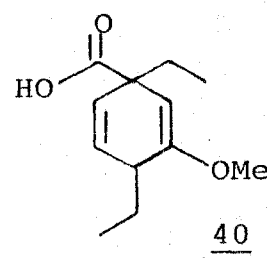
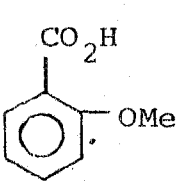
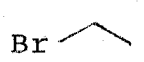
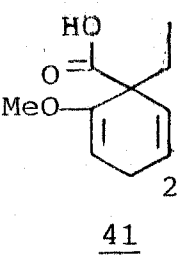
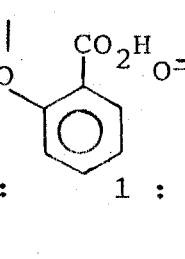
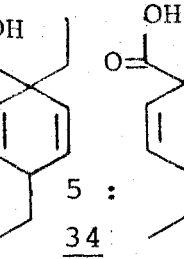
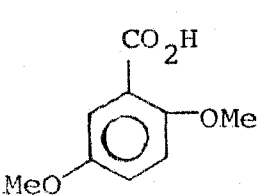
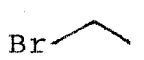
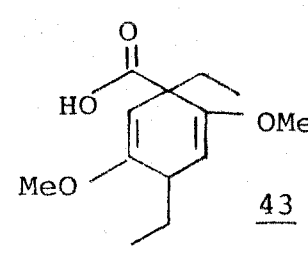
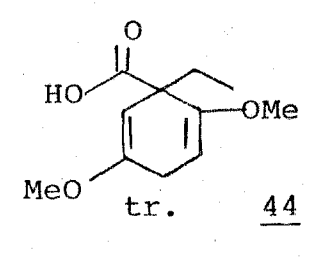
experimento No	ácido carboxílico aromático	bromuro de alquilo	# equiv. R-Br	# equiv. Na	productos	% rend.
5			8.0	4.1	 1 : 1 	87
6			4.0	2.0		89
7			8.2	8.2	 2 : 1 	98
8			8.2	6.2		95

TABLA II continuación.

experi- mento No	ácido carboxí- lico aromático	bromuro de alquilo	# equiv R-Br	# equiv. Na	productos	% rend.
9			10.2	10.2	<p>6 : 1</p>  <u>39</u>  <u>40</u>	100
10			8.2	6.2	 <u>40</u>	89
11			8.2	6.2	 <u>41</u> :  <u>34</u> :  <u>42</u>	86
12			8.2	8.2	 <u>43</u>  <u>44</u>	91

y que son estables, se purificaron los productos por cromatografía de capa fina preparativa de SiO_2 y se caracterizaron los compuestos ya separados por rmp. Este fue el caso de las reacciones 1-6 de la Tabla II.

Por el contrario en el caso de las reacciones 9-12 que dan productos que poseen éteres de enol fácilmente hidrolizables en medio ácido, se convirtieron primero estos compuestos crudos a productos estables por hidrólisis ácida y después se separaron por cromatografía de capa fina y analizaron por rmp.

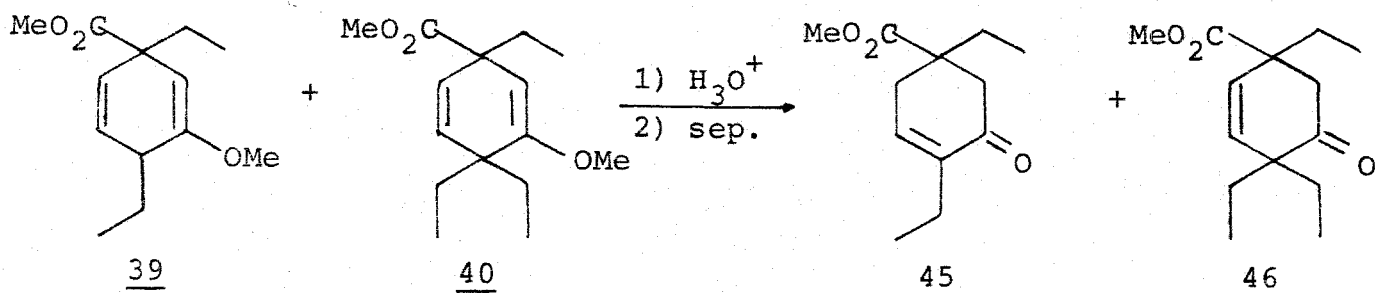
Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla II, donde se incluyen además los datos del experimento entre el ácido 3,5-dimetoxibenzoico y el bromuro de etilo a manera de comparación.

Dado el buen resultado que se obtienen en la reducción de Birch-dialquilación in situ entre el ácido 3,5-dimetoxibenzoico y el bromuro de etilo, resultó normal encontrar que otros ácidos aromáticos que poseen grupos OCH_3 (experimentos 9,10 y 12) también dieron buenos rendimientos de producto dialquilado, aunque los equivalentes de Na necesarios en cada experimento fueron diferentes.

En el caso del ácido 3-metoxibenzoico cuando la reacción se hizo con 6.2 equivalentes de Na (reacción 10) se obtuvo exclusivamente producto dialquilado 39 cuyo éster metílico presenta en rmp en 5.65 ppm un multiplete para los dos hidrógenos vinílicos vecinales, en 4.60 y 4.50 ppm se observan singuletes asignados al hidrógeno vinílico vecino al éter de enol de la mezcla de diastereo-isómeros, en 3.55 y 3.45 ppm dos singuletes para el éster metíli-

co y el metoxilo, en 2.65 ppm un multiplete para el CH doblemente alílico y señales complejas para las cadenas etílicas. Aunque no se pudo determinar con exactitud por la cercanía de las señales para los hidrógenos vinílicos vecinos al éter de enol, la relación de diastereoisómeros dialquilados es cercana a 1 : 1.

Como era de esperar, la misma reacción anterior pero ahora con 10.2 equivalentes de Na* produce una mezcla de productos dialquilado 39 y trialquilado 40. La presencia de producto trialquilado en la mezcla se pudo establecer por la presencia de uno de los dobletes ($J = 9$ Hz) del sistema AB debido a los hidrógenos vinílicos vecinales en 5.10 ppm y al singulete en 4.70 ppm para el hidrógeno vinílico del éter de enol. Su presencia se pudo confirmar además porque después de la hidrólisis ácida de la mezcla se obtuvo una mezcla de la cetona α,β -insaturada 45 (proveniente de producto dialquilado) y la cetona β,γ -insaturada 46 (proveniente de producto trialquilado).



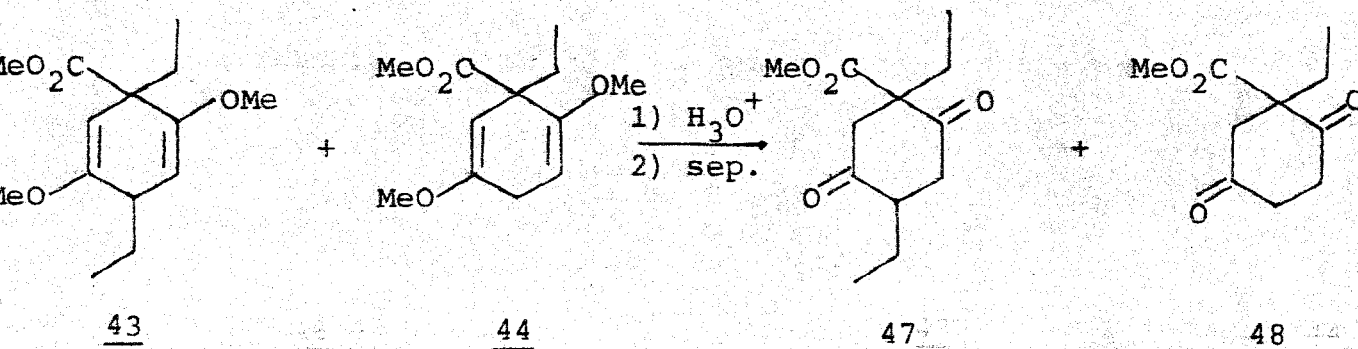
* Se debe aclarar en este punto que el orden en que se están presentando los resultados no corresponde al mismo orden en que se hicieron los experimentos en el laboratorio. Esto explica porqué en la parte B se mencionó que 6.2 equivalentes de Na era el límite a partir del cual se obtenía exclusivamente producto dialquilado, mientras que en esta Tabla II existen experimentos hechos con cantidades superiores a la anterior. Evidentemente estos experimentos se hicieron antes de haberse determinado ese límite.

La cetona α,β -insaturada 45 presenta en rmp un multiplete en 6.40 ppm para el hidrógeno vinílico, un singulete en 3.55 para el éster metílico, un cuarteto en 1.60 ppm ($J = 7$ Hz) para el CH_2 del etilo cuaternario y dos tripletes ($J = 7$ Hz) en 0.85 y 0.80 ppm para los metilos de los diferentes etilos.

Por su parte la cetona β,γ -insaturada 46 presenta en rmp un sistema AB ($J = 9$ Hz) centrado en 5.60 ppm para los hidrógenos vinílicos, un singulete en 3.55 ppm para el éster metílico y un sistema AB ($J = 15$ Hz) centrado en 2.45 ppm para el CH_2 vecino al carbonilo. En este caso los tres grupos etilo dan su propia señal por lo que resulta una señal compleja para estos grupos.

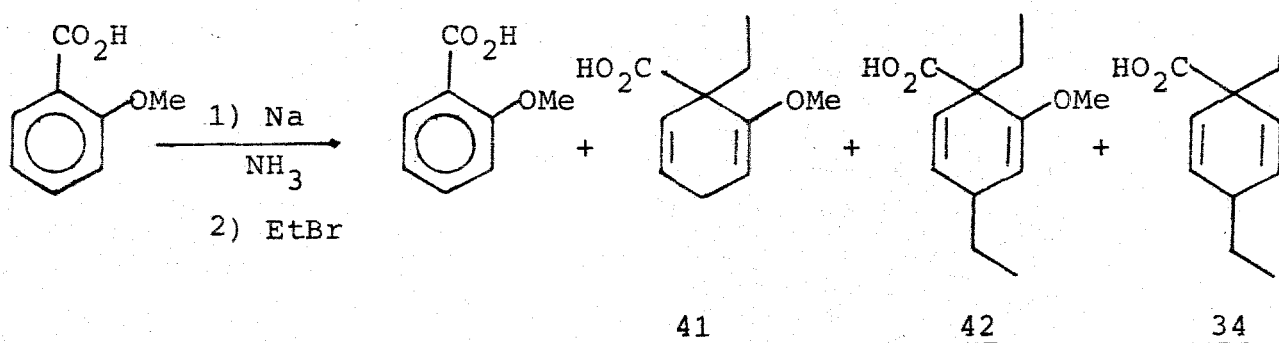
En el caso del ácido 2,5-dimetoxibenzoico (experimento 12) con 8.2 equivalentes de Na se obtuvo casi exclusivamente producto dialquilado 43 que mostró en rmp un doblete ($J = 7$ Hz) en 4.70 ppm para el hidrógeno vinílico vecino al CH doblemente alílico, un singulete en 4.25 ppm para el otro hidrógeno vinílico, singuletes en 3.65 y 3.55 para el éster metílico y los metoxilos y un multiplete en 2.90 ppm para el CH doblemente alílico.

El que esta substancia contenía trazas de producto monoalquilado se pudo determinar después de la hidrólisis ácida de la mezcla cruda y separación de las dos dicetonas 1,4:



La 1,4-dicetona monoetilada 48, aislada en pequeña cantidad, presenta en rmp un singulete en 3.70 ppm para el éster metílico, un grupo de señales complejas entre 2.40-3.20 ppm para los tres CH₂ anulares y un triplete (J = 7 Hz) en 0.85 ppm para el CH₃ de la cadena etílica. El producto principal que corresponde a la 1,4-dicetona dietilada 47 muestra en rmp un singulete en 3.70 ppm para el éster metílico un sistema AB (J = 17 Hz) centrado en 2.70 ppm para el CH₂ vecino al carbono cuaternario y tripletes (J = 7 Hz) en 0.85 y 0.80 ppm para los metilos de las cadenas etílicas.

El caso del ácido 2-metoxibenzoico resultó especial ya que con 6.2 equivalentes de Na se obtuvo una mezcla compleja de productos, que después de la hidrólisis ácida y separación cromatográfica se pudieron identificar cuatro compuestos en una relación 1 : 2 : 2 : 5. El producto menos abundante resultó ser el ácido 2-- metoxibenzoico por comparación de su espectro de rmp con el de una muestra auténtica.



Los dos siguientes compuestos obtenidos en igual proporción fueron las ciclohexenonas γ,δ -insaturadas mono y dialquiladas 49 y 50. El compuesto 49 presenta un doblete tripleteado (J₁ = 4 Hz, J₂ = 9 Hz) en 5.95 ppm para el hidrógeno vinílico vecino al CH₂,

un doblete ($J = 9$ Hz) en 5.55 ppm para el otro hidrógeno vinílico, un singulete en 3.60 ppm para el éster metílico y un triplete ($J = 7$ Hz) en 0.75 ppm para el CH_3 del etilo.

El compuesto 50 dialquilado presenta un doblete de dobletes ($J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 9$ Hz) en 5.90 ppm para el hidrógeno vinílico vecino al CH, un doblete ligeramente dividido ($J_2 = 9$ Hz, $J_3 = 1$ Hz) en 5.55 ppm para el otro hidrógeno vinílico, un singulete en 3.60 ppm para el éster metílico y dos tripletes ($J = 7$ Hz) en 0.90 y 0.75 ppm para los CH_3 de los etilos.

Finalmente, el producto más abundante se identificó como el 1,4-dietil-1,4-dihidrobenczoato de metilo 34 por comparación de su espectro de rmp con el del producto obtenido por reducción de Birch-dietilación in situ del ácido benzoico como se detalla más adelante (página 46).

Por lo tanto en el caso del ácido 2-metoxibenzoico una reacción lateral muy importante en las condiciones anteriores es la fisión del grupo OCH_3 ⁷, aunque la recuperación de una cantidad substancial de materia prima también es intrigante.

El segundo bloque de ácidos aromáticos que se utilizó fue áquel que no tenía grupos metoxilo (experimentos 1-6). Este grupo de ácidos aromáticos era probablemente el más interesante ya que no se disponía de antecedentes sobre la probabilidad de que la reacción ocurriera satisfactoriamente (como fue el caso de los ácidos aromáticos con grupos OCH_3).

Las reducciones de Birch-dietilaciones de los 4 ácidos aromáticos que se probaron se hicieron con 8.2 equivalentes de Na, aunque en el caso del ácido 1-naftoico fue necesario hacer otros ex-

perimentos con cantidades menores de Na, dada la naturaleza de los productos que se obtuvieron en cada caso.

Al llevar a cabo la reacción con el ácido benzoico (reacción 1) se obtuvo en buen rendimiento el producto de dialquilación correspondiente 34, cuyo éster metílico originó en rmp una señal simple en 5.65 ppm para los cuatro hidrógenos vinílicos, en 3.60 ppm un singulete del éster metílico y en 2.55 ppm un triplete con $J = 6$ Hz para el metino doblemente alílico. Además, tanto los grupos metileno como los metilos de las cadenas etílicas se muestran como señales complejas debido a la mezcla de diastereoisómeros.

Este compuesto fue idéntico al producto principal aislado de la reacción con el ácido 2-metoxibenzoico (experimento 11) como se indicó antes.

Cuando se utilizó el ácido o-toluico (experimento 2) también se obtuvo en buen rendimiento producto de dialquilación 35 y cuyo éster metílico muestra en rmp como señales importantes un multiplete para los tres hidrógenos vinílicos, en 3.55 ppm un singulete para el éster metílico y en 2.6 ppm un multiplete para el metino doblemente alílico.

Al utilizar el ácido m-toluico (experimento 3) se obtuvo, como en los casos anteriores, en buen rendimiento el producto de dialquilación 36, que presenta en rmp como señales importantes, entre 5.90-5.0 ppm un multiplete asignado a los tres hidrógenos vinílicos, en 3.55 ppm un singulete para el éster metílico y en 2.55 ppm un triplete ancho para el metino doblemente alílico.

Al llevar a cabo la reacción con el ácido 1-naftoico (experimento 4), en las mismas condiciones que para las reacciones ante-

riores, se obtuvo casi exclusivamente producto trialquilado 37, que en rmp muestra un multiplete debido a los cuatro hidrógenos aromáticos, un sistema AB con $J = 9$ Hz centrado en 5.57 ppm para los hidrógenos vinílicos, en 3.50 ppm un singulete para el éster metílico y las señales características para las tres cadenas etílicas.

En un intento por favorecer la obtención de producto dialquilado se redujeron los equivalentes de sodio a 4.1 (experimento 5), pero solo se obtuvo una mezcla 1 : 1 de producto monoalquilado 38 y producto trialquilado 37. El producto de monoalquilación 38 presenta en rmp entre 7.20-6.90 ppm un multiplete para los cuatro hidrógenos aromáticos, en 5.95 ppm un doblete ($J = 9$ Hz) tripleteado ($J = 3$ Hz) para el hidrógeno vinílico vecino al metileno bencílico, en 5.52 ppm un doblete ($J = 9$ Hz) tripleteado ($J = 1.50$ Hz) para el otro hidrógeno vinílico en 3.50 ppm un singulete para el éster metílico y en 3.28 ppm un multiplete para el metileno anular. Debido a la no equivalencia de los hidrógenos del CH_2 del etilo estos se observan en 2.0 ppm como un multiplete y en 0.6 ppm un triplete con $J = 7$ Hz para el metilo de la cadena etílica.

Finalmente al disminuir los equivalentes de sodio a 2.0 (experimento 6) se obtiene exclusivamente producto de monoalquilación, de acuerdo con el mecanismo de la reducción de Birch-monoalquilación para este número de equivalentes de Na (páginas 7 y 8).

De acuerdo con los datos antes expuestos resulta evidente que la reducción de Birch-dialquilación de ácidos aromáticos es igualmente eficiente independientemente que se trate de un ácido aromático con/ó sin grupos metoxilo. La insistente obtención de produc-

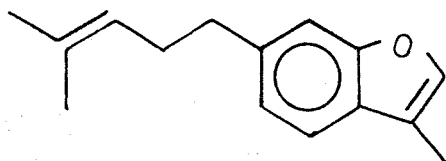
to dialquilado en el caso del ácido 1-naftoico se debe indudablemente a que en este caso es mayor la acidez del CH_2 que va a sufrir la alquilación en C-4 (por ser alílico y bencílico) mientras que en los casos anteriores solo era doblemente alílico.

Como conclusión a esta sección podemos decir entonces que la reducción de Birch-dialquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos es una reacción aceptablemente general, con relativamente pocas excepciones tanto en el ácido aromático como en el derivado halogenado.

II. SINTESIS TOTAL DEL FUROVENTALENO.

A.- ANTECEDENTES

El furoventaleno 51 es un benzofurano sesquiterpenoide irregular aislado del coral blando Gorgonia ventalina por Wenheimer y Washecheck en 1969⁸:



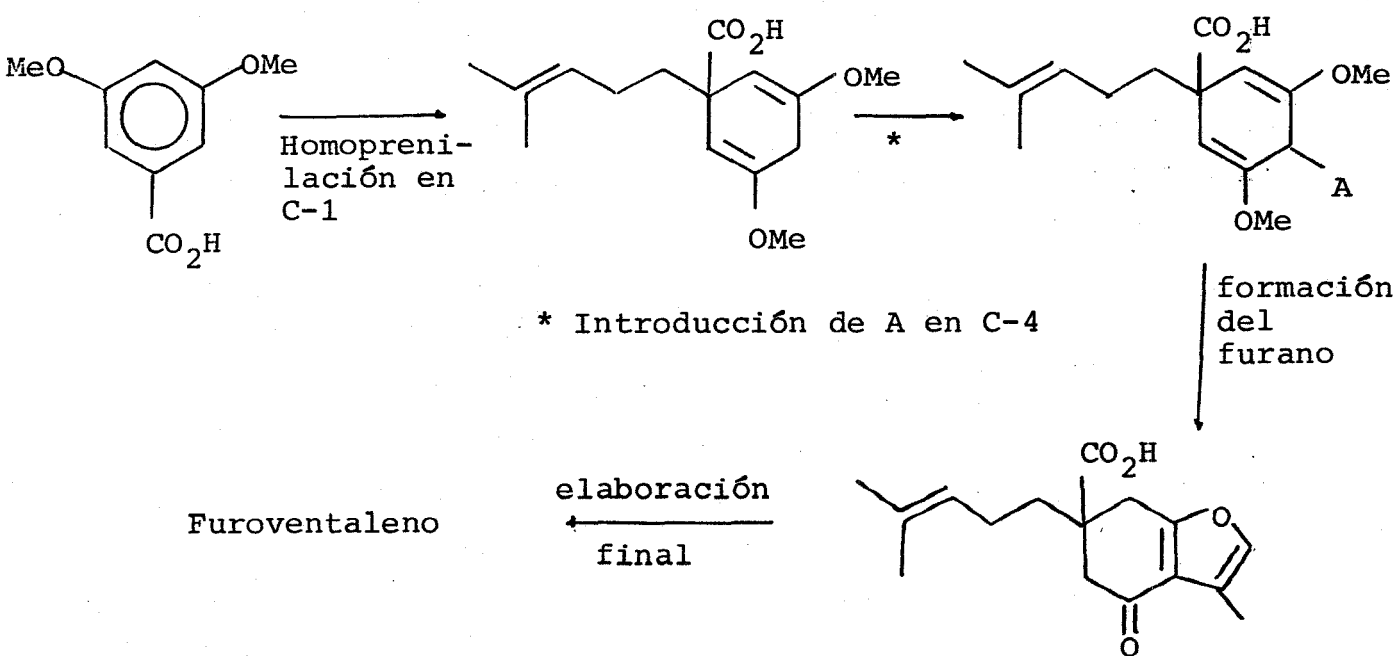
51

Dada su estructura completamente aromática, libre de problemas estereoquímicos, el furoventaleno representa una molécula relativamente fácil de alcanzar por vía sintética y por lo tanto no es raro que se hayan descrito una variedad de síntesis de esta sustancia, una de las cuales proviene de nuestro laboratorio⁹.

Ya en una tesis anterior realizada en nuestro laboratorio se presentaron los argumentos que podrían conducir a una nueva síntesis del furoventaleno³, la cual tenía como característica principal la posibilidad de utilizar la reacción de reducción de Birch-dialquilación como reacción clave para introducir todos los átomos de carbono presentes en esta sustancia. Sin embargo, en aquel entonces no fue posible progresar en esta síntesis debido a diferentes problemas que nos hicieron abandonarla temporalmente y no ha sido hasta ahora que tuvimos la oportunidad de volver a ella. Por

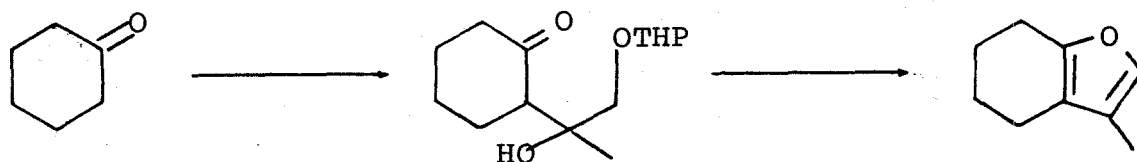
lo tanto a continuación se reproduce nuestro análisis del problema para facilitar la comprensión del mismo.

En una estructura como la del furoventaleno el problema básico para la elaboración de una ruta sintética a él es la incorporación del anillo de furano a una estructura bencénica apropiadamente substituída para alcanzar la estructura bicíclica que caracteriza a este compuesto. Por lo tanto y dados los antecedentes de la reacción que estamos estudiando (parte I de esta tesis) nos pareció que el ácido 3,5-dimetoxibenzoico podría ser una materia prima conveniente sobre la cual introducir en C-1 la cadena homoprenílica y en C-4 algún fragmento precursor que sirviera para generar el anillo de furano fusionado, ambas unidades características del furoventaleno. La manipulación posterior de los grupos funcionales que quedaran nos llevaría entoces a este producto natural:

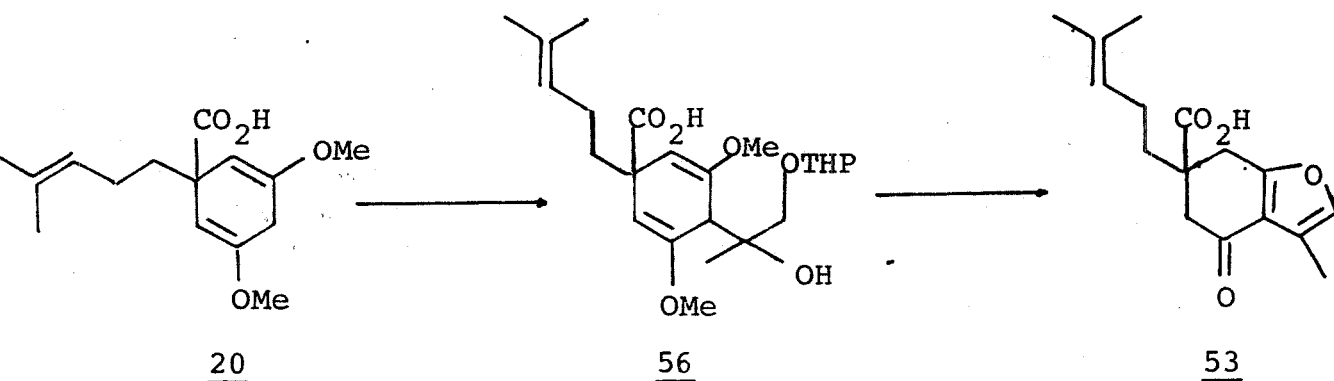


Tomando como base el esquema anterior, el problema de la síntesis del furoentaleno consistía en 1) elegir apropiadamente el grupo A precursor del anillo de furano y 2) escoger apropiadamente las reacciones de la última etapa para concluir la síntesis.

Con respecto al primer punto notamos un artículo por Hagiwara¹⁰, en la cual se preparan furanos fusionados a anillos de ciclohexano usando como sintón clave el éter tetrahidropiránflico del acetol. Cuando mediante la química de enolatos se incorpora este sintón a una ciclohexanona se obtiene un aducto cuyo tratamiento ácido breve produce un tetrahidrobenzofurano:



Siendo que un éter de enol es equivalente a un grupo C=O protegido, la introducción de un sustituyente en C-4 en un ácido 1-alkil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (como 20) representa formalmente la introducción de ese sustituyente a una posición vecina a un grupo carbonilo, tal y como se necesita para poder aplicar el método de Hagiwara. Así pues la introducción en C-4 del sintón de Hagiwara al ácido 1-homoprenil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico seguido de tratamiento ácido para liberar los grupos C=O y OH deben conducir a una estructura tetrahidrobenzofuránica 53 precursora del furoentaleno:

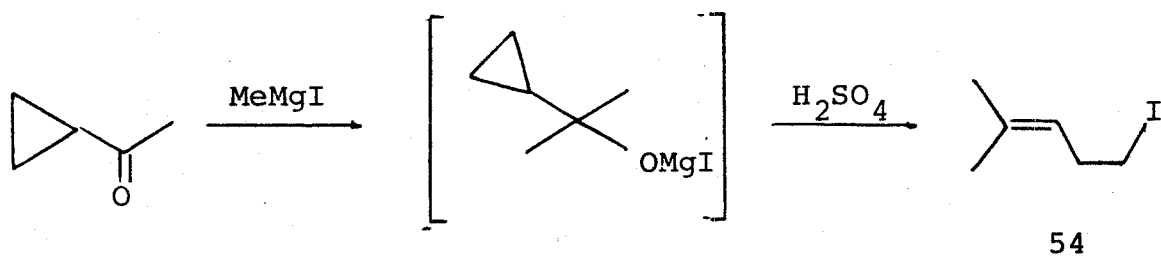


Afortunadamente la suposición anterior resulto correcta y trabajando con otros compuestos se pudo probar experimentalmente que era posible acoplar el método de Hagiwara a la reducción de Birch-dialquilación como una alternativa a la preparación de estructuras tetrahidrobencofuránicas. El éxito de estos experimentos nos hizo reconsiderar este proyecto y en esta parte de la tesis queremos presentar nestros resultados sobre el acoplamiento del método de Hagiwara y la reducción de Birch-dialquilación, al caso particular de la síntesis total del furoventaleno.

B.- RESULTADOS

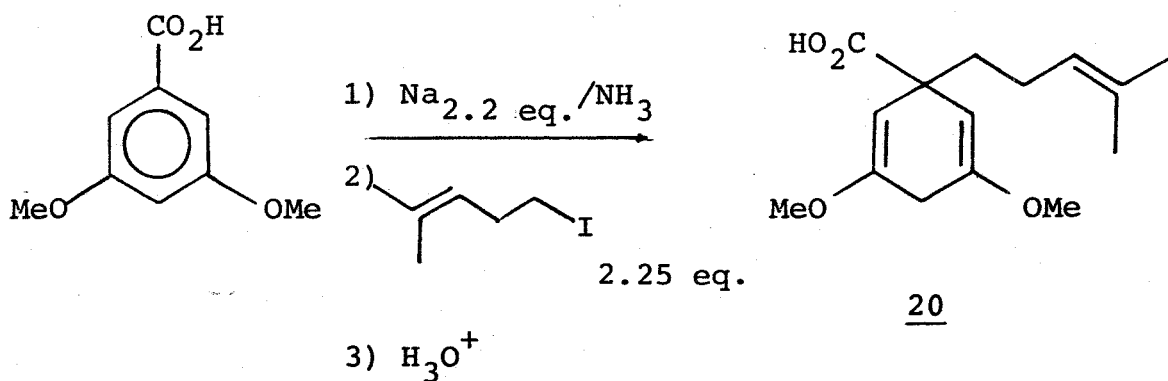
Para la preparación del compuesto monoalquilado 20 necesario para iniciar la síntesis del furoventaleno, se obtuvo el 1-yodo-4-metil-3-penteno 54 según una modificación experimental reciente al método de preparación ya conocido¹¹. En esta modificación muy conveniente, se evita el aislamiento del dimetil ciclopropil carbionol intermediario con la única restricción de tener que usar para preparar ese intermediario un haluro de metil. magnesio que posea el haluro que se necesita en el producto final. En nuestro caso la descomposición de la sal de yodo magnesio del dimetil ciclopropil

carbinol con H_2SO_4 concentrado produjo en 70% de rendimiento el agente alquilante 54 como un aceite incoloro (punto de ebullición $65^\circ C/10$ Torr.):



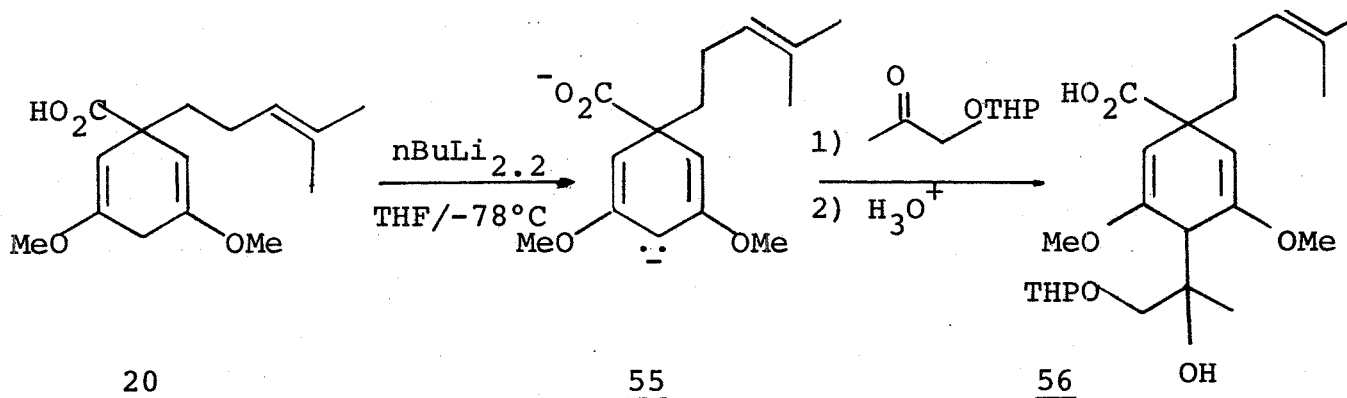
Su espectro de rmp mostró un multiplete en 5.25 ppm para el hidrógeno vinílico, un triplete ($J = 7.5$ Hz) en 3.15 ppm para el metileno vecino a yodo, un cuarteto ancho ($J = 7$ Hz) en 2.60 ppm para el metileno alílico y dos singuletes en 1.70 y 1.60 ppm para los metilos vinílicos.

Con la disponibilidad del agente alquilante 54, se llevó a cabo la reducción de Birch-monoalquilación in situ del ácido 3,5-dimetoxibenzoico, empleando 2.2 equivalentes de sodio y 2.25 equivalentes del agente alquilante, obteniéndose el ácido reducido y monoalquilado 20 como una masa blanca cristalina con un rendimiento del 87%.



La caracterización espectroscópica de esta sustancia se hizo a través de su éster metílico (esterificando con CH_2N_2 en éter) como se detalló en la página 29.

La siguiente etapa de la síntesis consistió en construir el sistema de tetrahidrofurano del furoventaleno. Con este fin la metalación del ácido 20 con 2.2 equivalentes de $n\text{-BuLi}$ en THF a -78°C y en atmósfera de N_2 para formar el dianión 55, seguido de la adición del éter tetrahidropiranílico del acetol y tratamiento ácido acuoso suave de la mezcla de reacción, dio como resultado el aducto 56 como un aceite amarillo con un rendimiento del 83%.

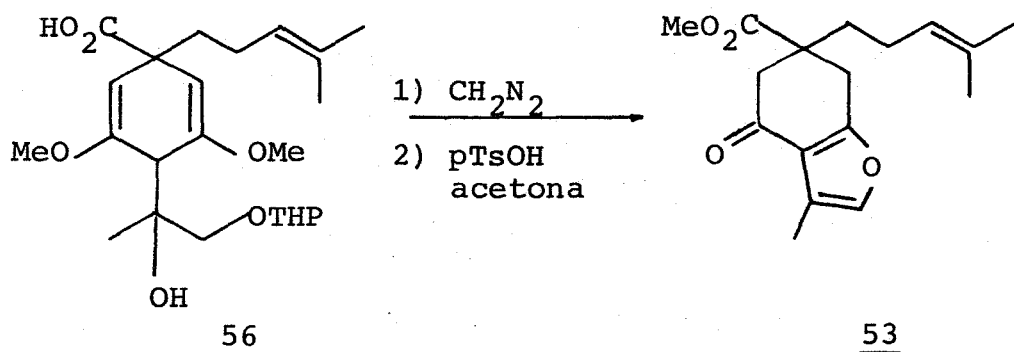


El compuesto 56 crudo se esterificó cuantitativamente con diazometano en éter y el éster metílico resultante se caracterizó parcialmente por rmp. Esta caracterización fue solo parcial ya que debido a sus cuatro centros asimétricos el compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros lo cual hizo que su espectro de rmp fuera relativamente complejo.

Sin embargo, es posible identificar la cadena homoprenfílica por el triplete ancho en 5.20 ppm para el hidrógeno vinílico y los singuletes anchos en 1.60 y 1.70 ppm para los metilos vinílicos, y el fragmento debido al éter tetrahidropiranílico del acetol por la

señal ancha en 4.70 ppm para el CH acetálico del grupo tetrahidropiránflico y el singulete en 1.00 ppm asignado al metilo base del alcohol terciario. Finalmente el anillo de ciclohexadieno se hace evidente por los singuletes entre 3.60-3.70 ppm debido a la superposición de metoxilos y de ésteres metílicos de los diferentes diastereoisómeros y por los singuletes en 5.75 y 5.80 ppm que se pueden asignar a los hidrógenos vinílicos anulares. Finalmente, las bandas en ir que presenta este compuesto en 3400 cm^{-1} para el grupo OH y en 1740 cm^{-1} para el carbonilo del éster están de acuerdo con su estructura.

El tratamiento ácido (ácido p-toluensulfónico) del éster metílico de 56 en acetona a reflujo por media hora dio como resultado el furano ceto éster 53, en 66% de rendimiento, como un aceite amarillo después de purificarlo por cromatografía en columna rápida de sílice.

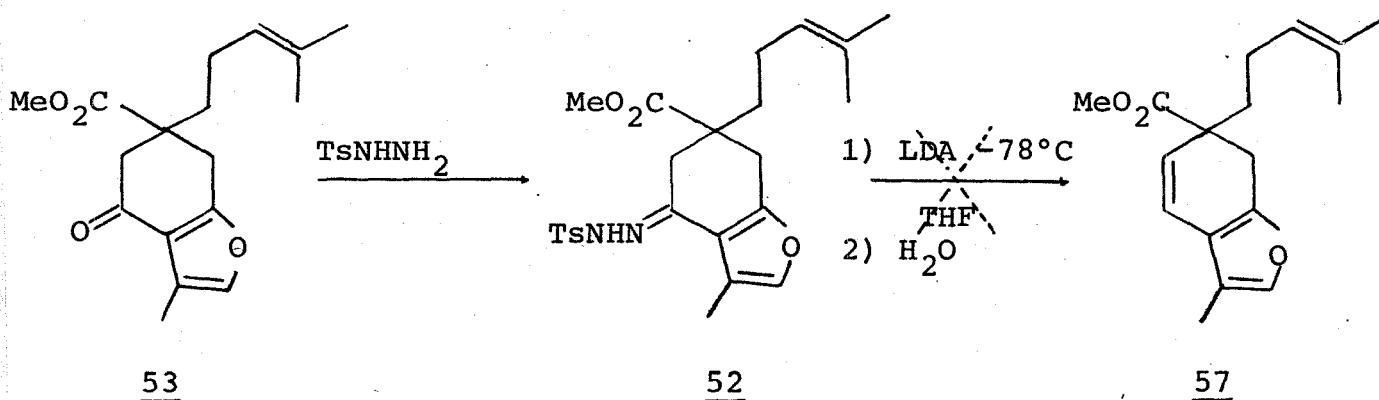


El espectro de rmp mostró un singulete ancho en 7.15 ppm correspondiente al hidrógeno aromático del anillo de furano, en 5.15 ppm un multiplete asignado al hidrógeno vinílico de la cadena, un singulete en 3.67 ppm correspondiente al éster metílico, un sistema AB con $J = 18\text{ Hz}$ centrado en 3.07 ppm correspondiente al meti-

leno vecino al anillo de furano, un sistema AB con $J = 15$ Hz centrado en 2.60 ppm correspondiente al metileno vecino al carbonilo, un doblete con $J = 1.5$ Hz en 2.15 ppm asignado al metilo sobre el anillo de furano y dos singuletes en 1.70 y 1.60 ppm correspondientes a los dos metilos sobre doble ligadura. El espectro de ir mostró bandas en 1740 cm^{-1} debida al grupo carbonilo del éster, en 1680 cm^{-1} asignada al grupo carbonilo de cetona α,β -insaturada y en 3010 y 750 cm^{-1} correspondiente a dobles ligaduras C=C.

Para la etapa final de la síntesis, se necesitaba modificar la funcionalidad del furano ceto éster 53, para lo cual era necesario remover los grupos cetónico y de éster metílico e introducir las dobles ligaduras C=C necesarias para generar la aromaticidad faltante.

Con este fin, se pensó primeramente en eliminar el grupo carbonilo mediante la modificación de Shapiro a la reacción de Bamford-Stevens¹², ya que esta reacción dejaría además una doble ligadura entre el carbono que originalmente tenía el grupo C=O y el metileno vecino.

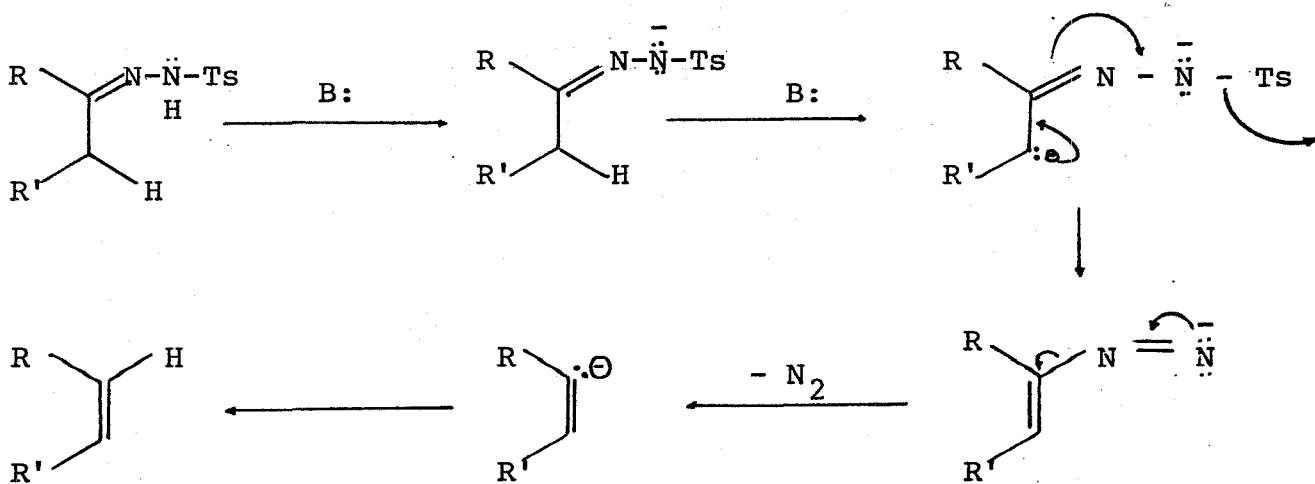


La tosilhidrazona necesaria para esta reacción se preparó al hacer reaccionar el furano 53 con tosilhidrazina en metanol acuo-

so al 60% a 60°C durante toda la noche. Este producto 52 se obtuvo en 80% de rendimiento después de purificarlo por cromatografía en placa fina preparativa (eluyendo con hexano:acetato de etilo 7:3) aunque dada su poca solubilidad no se pudo caracterizar por rmp.

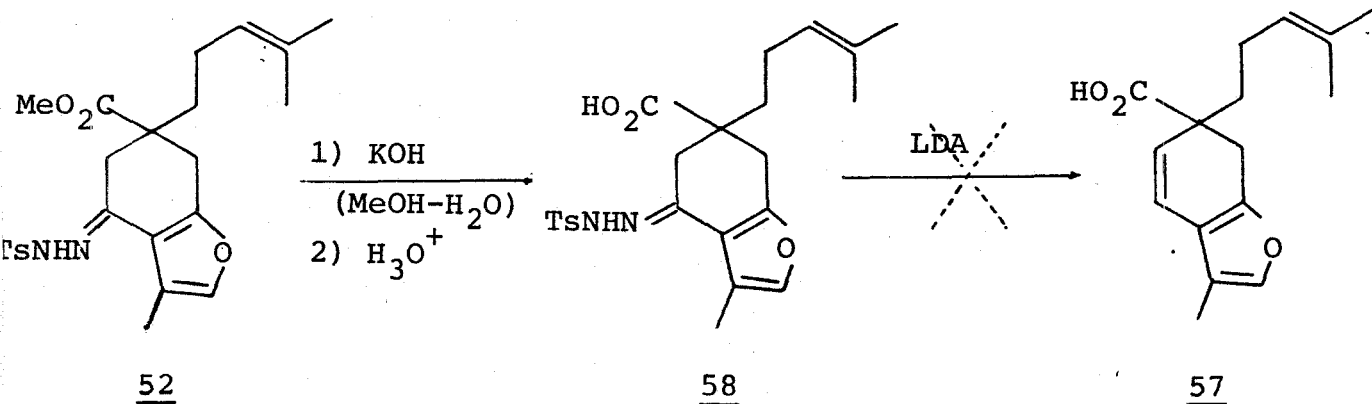
Aunque en la modificación de Shapiro a la reacción de Bamford-Stevens las bases comunmente usadas son compuestos organometálicos de litio (MeLi, n-BuLi, etc.), en nuestro caso dada la presencia del grupo CO₂Me, este tipo de bases no se podía usar. En consecuencia, se recurrió a una base impedida con bajo poder nucleofílico como es la sal de litio de la diisopropilamina, base que ya se ha usado satisfactoriamente¹³ en esta reacción. Al efectuar la reacción entre la tosilhidrazona y la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) en THF a -78°C, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos, la cual no se intentó separar ó identificar.

En un intento por racionalizar la falla de esta reacción, notamos que se han propuesto como intermediarios en la reacción de Shapiro la formación de carbaniones vínflicos:



Por lo tanto, independientemente de las características (nucleofílicas ó no nucleofílicas) de la base que se use en esta reacción, siempre se tendrán especies carbaniónicas presentes que podrán actuar sobre grupos funcionales electrofílicos (como el éster metílico en nuestro caso). Aparentemente el que en algunos casos¹³ se haya usado satisfactoriamente como base la sal de litio de la diisopropilamina en la reacción de Shapiro con tosilhidrazonas que contengan grupos electrofílicos, se debe a que en tales casos esos grupos pueden ser enolizados por la base usada lo cual los protege de ser atacados por las especies carbaniónicas que se forman en la reacción. En nuestro caso tal enolización es imposible (por la ausencia de hidrógenos alfa al grupo éster) lo que deja al grupo éster con posibilidades de ser atacado por el carbanión vinílico intermediario.

Antes de abandonar esta ruta de la modificación de Shapiro a la reacción de Bamford-Stevens, se intento la reacción (LDA, -78°C) sobre el ácido correspondiente 58 obtenido por la saponificación de 52 con KOH en metanol acuoso:

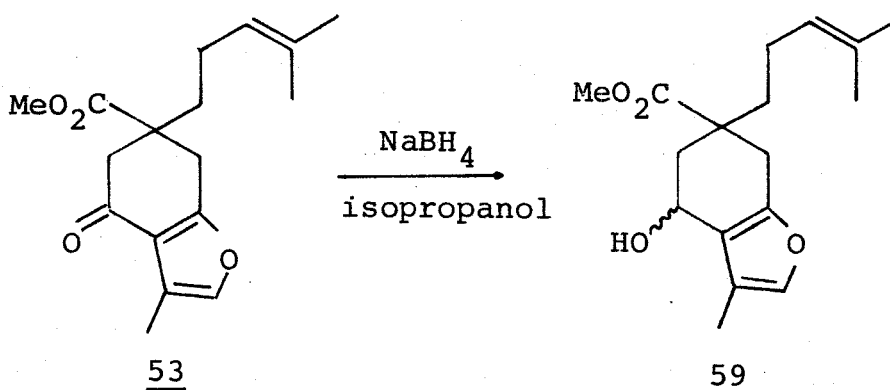


Sin embargo y a pesar de que se esperaba que el ácido carboxílico se protegiera por la formación de su sal de litio, se obtuvo nue-

vamente una mezcla compleja de productos.

Dada la falla de la reacción de Shapiro, se procedió entonces a obtener el furano éster insaturado 57 por una secuencia convencional de reducción-deshidratación.

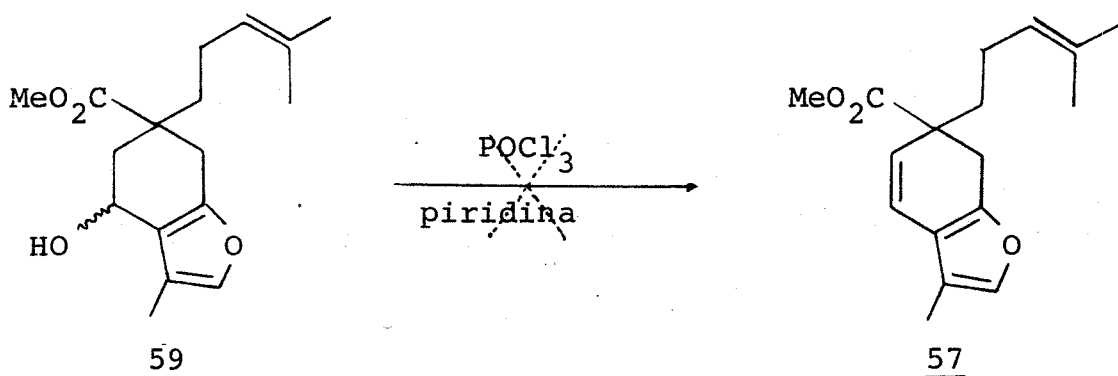
La reducción de 53 con NaBH_4 en isopropanol dio el alcohol 59 en 80% de rendimiento como una mezcla diastereoisomérica después de purificarla por cromatografía en columna rápida de sílice eluyendo con Hexano : Acetato de Etilo 9 : 1.



Debido a sus dos centros asimétricos el compuesto 59 se obtuvo como una mezcla diastereoisomérica lo cual hace que el espectro de rmp sea relativamente complejo; no obstante resultó muy informativo. En 7.15 ppm se observa un singulete ancho correspondiente al hidrógeno del furano, en 5.15 ppm un triplete ancho para el hidrógeno vinílico sobre la cadena, en 4.75 ppm una señal compleja asignada al metino base del hidroxilo, en 3.75 y 3.70 ppm singuletes para los ésteres metílicos de la mezcla de diastereoisómeros, en 2.80-2.60 ppm señales complejas que desaparecen con D_2O asignada a OH, en 2.15 ppm un doblete con $J = 1.5 \text{ Hz}$ correspondiente al metilo sobre el anillo de furano y en 1.75 y 1.65 ppm dos singuletes que corresponden a los metilos sobre doble ligadura. El espec-

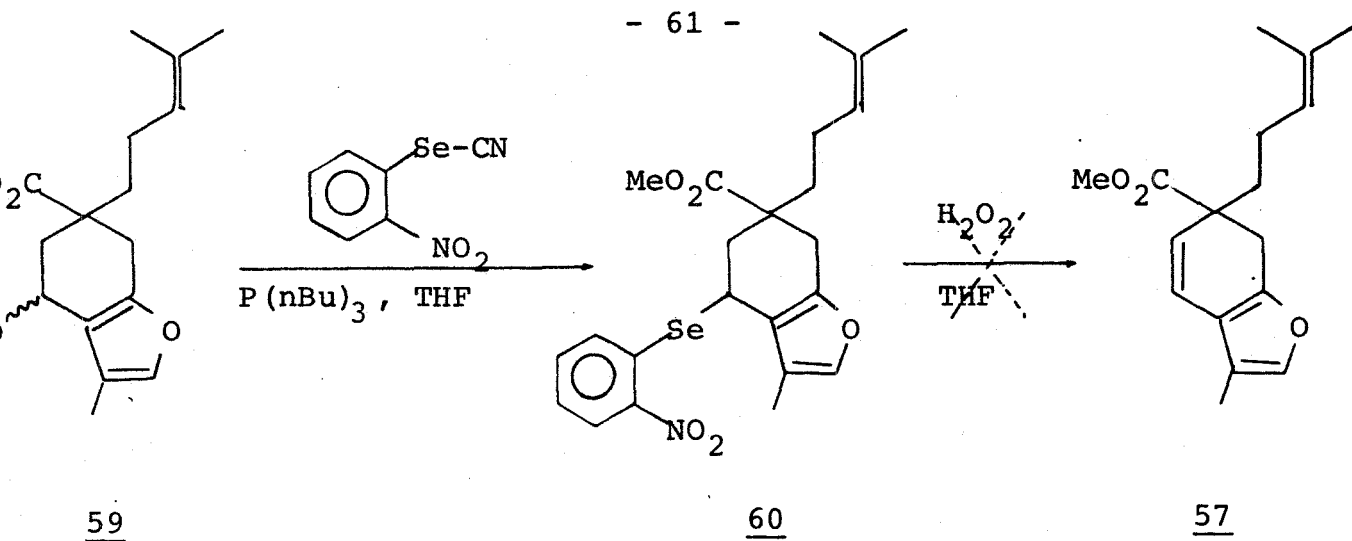
tro ir muestra bandas de OH en 3420 cm^{-1} y de carbonilo de éster en 1740 cm^{-1} .

Como primer intento de deshidratación se utilizó oxiclóruo de fósforo (POCl_3) en piridina, obteniéndose una mezcla de compuestos que no correspondía al producto esperado 57 y a la cual no se le hizo ningún intento de separar ó identificar.

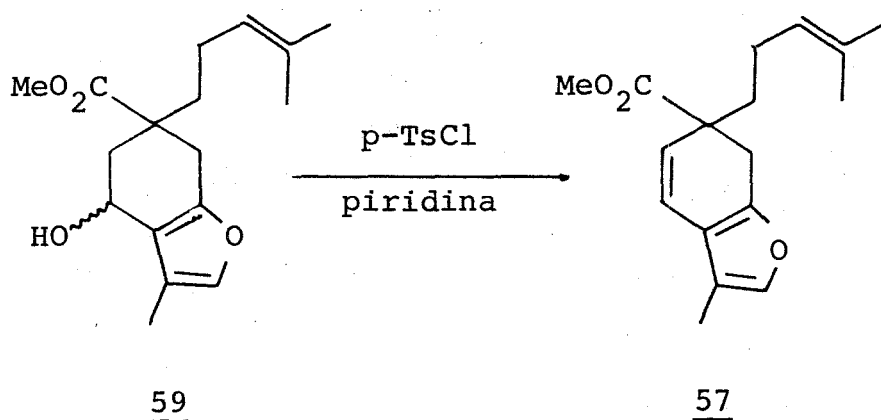


Aparentemente la acidez y alta reactividad del POCl_3 no son compatibles con la sensibilidad de nuestro compuesto 57.

En otro intento de deshidratación y dadas las condiciones excepcionalmente suaves con que se eliminan los selenóxidos para dar olefinas, se preparó el selenuro 60, haciendo reaccionar el compuesto 59 con selenocianuro de o-nitro fenilo y tri n-butilfosfina en THF¹⁴. Aunque el selenuro se obtuvo con un rendimiento del 80%, su tratamiento con H_2O_2 al 30% en THF para generar in situ el selenóxido y este eliminarse a la olefina, solo condujo a la destrucción de la materia prima y la obtención de una mezcla de productos no identificados.



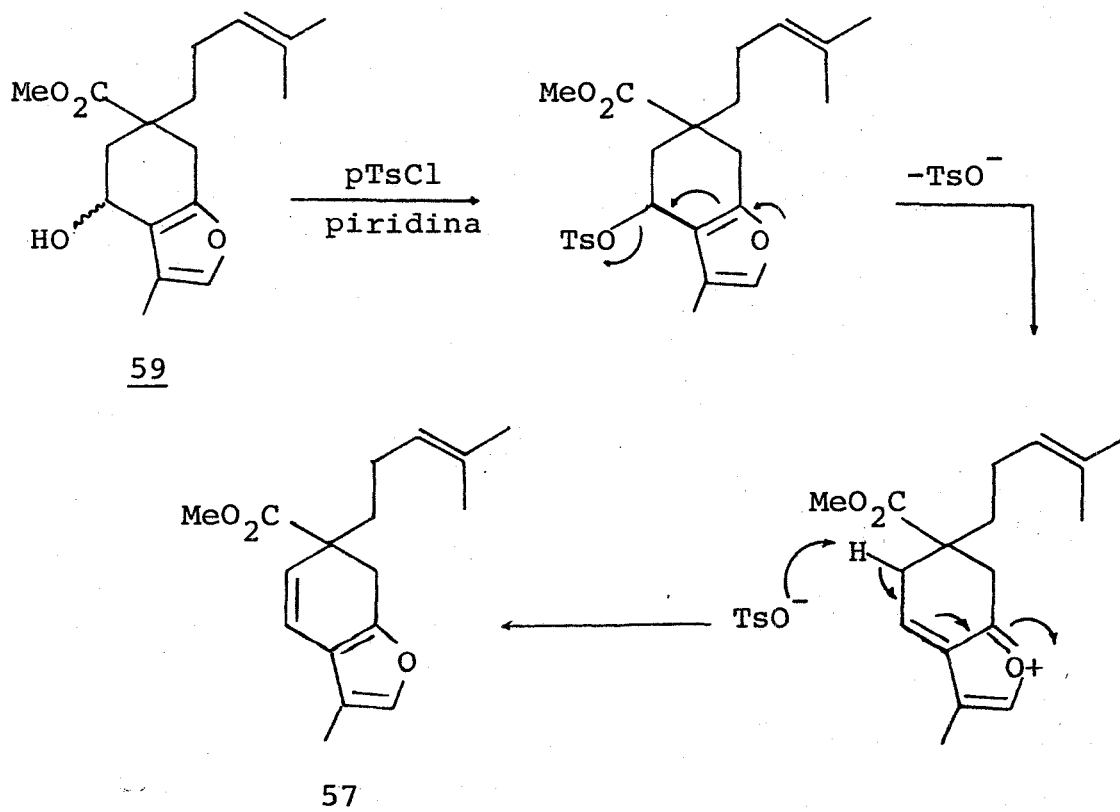
El método que finalmente resultó el adecuado para deshidratar el alcohol 59 consistió en calentarlo a reflujo con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina por una hora.



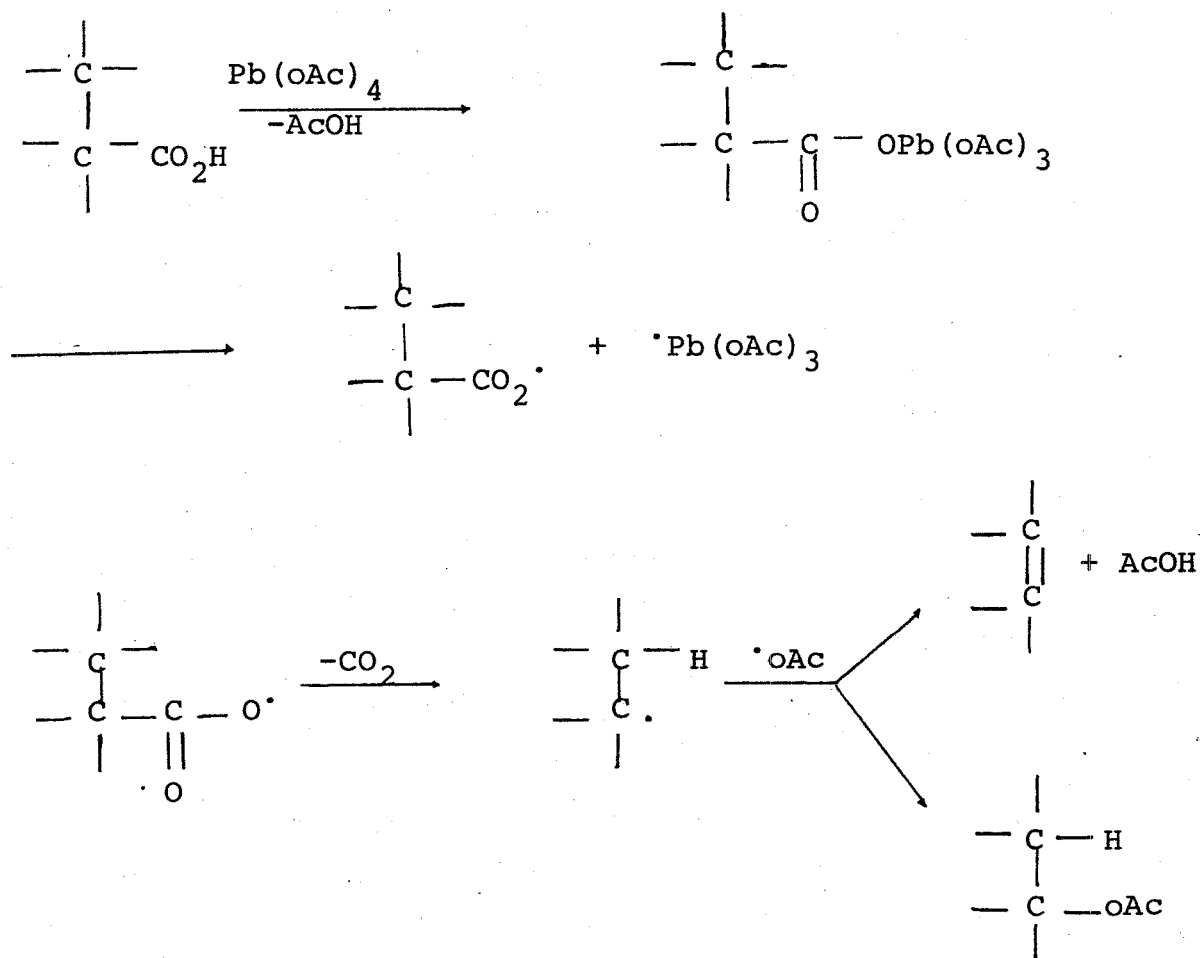
La olefina 57 obtenida en 63% de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna rápida de sílice (hexano como eluyente) presenta un espectro de rmp acorde con su estructura. En 7.0 ppm se observa un singulete ancho correspondiente al hidrógeno aromático sobre anillo de furano, un sistema AB con $J = 9$ Hz centrado en 5.87 ppm asignado a los hidrógenos vinílicos de la doble ligadura formada en la reacción, en 5.0 ppm un triplete ancho correspondiente al hidrógeno vinílico de la cadena, en 3.65 ppm un singulete correspondiente al éster metílico, un sistema AB con $J = 18$ Hz centrado en 2.97 ppm asignado al metileno anular, un doblete

con $J = 1.5$ Hz en 1.95 ppm correspondiente al metilo sobre anillo de furano y en 1.65 y 1.55 ppm dos singuletes correspondientes a metilos sobre doble ligadura. El espectro de ir ya no tiene la banda de OH en 3420 cm^{-1} , pero muestra bandas de estiramiento C-H insaturado en 3020 cm^{-1} , de carbonilo de éster en 1730 cm^{-1} y de estiramiento C=C en 1580 cm^{-1} .

Si pensamos que la reacción anterior procede por la formación inicial de los tosilatos diastereoisoméricos seguido de una eliminación, dada la naturaleza secundaria tipo bencílico del catión en C-4 (al perderse el tosilato) y a la ayuda que el oxígeno furánico debe estar ejerciendo en esta posición, es posible proponer un mecanismo tipo E_1 para esta eliminación según se muestra a continuación.



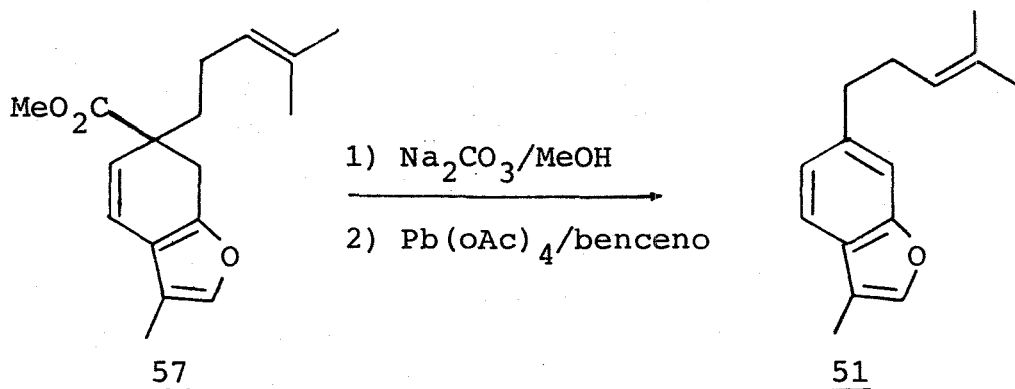
Finalmente para eliminar el grupo CO₂Me sobrante e introducir la doble ligadura que faltaba se pensó utilizar una reacción de descarboxilación oxidativa con tetracetato de plomo¹⁵ sobre el ácido carboxílico, proveniente de 57. El mecanismo propuesto para esta reacción que ocurre probablemente vía radicales libres, puede conducir a dos tipos de producto usualmente en competencia:



Sin embargo en este caso la formación del doble enlace se debe ver favorecida debido a la tendencia del compuesto a estabilizarse por aromatización, por lo que se pensó que valía la pena in-

tentar esta reacción.

Se saponificó el compuesto 57 con Na_2CO_3 en metanol a reflujo por seis horas y el ácido crudo así obtenido, se trató con tetracetato de plomo en benceno seco, bajo atmósfera de nitrógeno y a reflujo por aproximadamente hora y media. Para nuestra satisfacción, la purificación del producto crudo en una columna pequeña de sílice, eluyendo con hexano, produjo en 50% de rendimiento un aceite amarillo claro identificado como el furoentaleno 51.



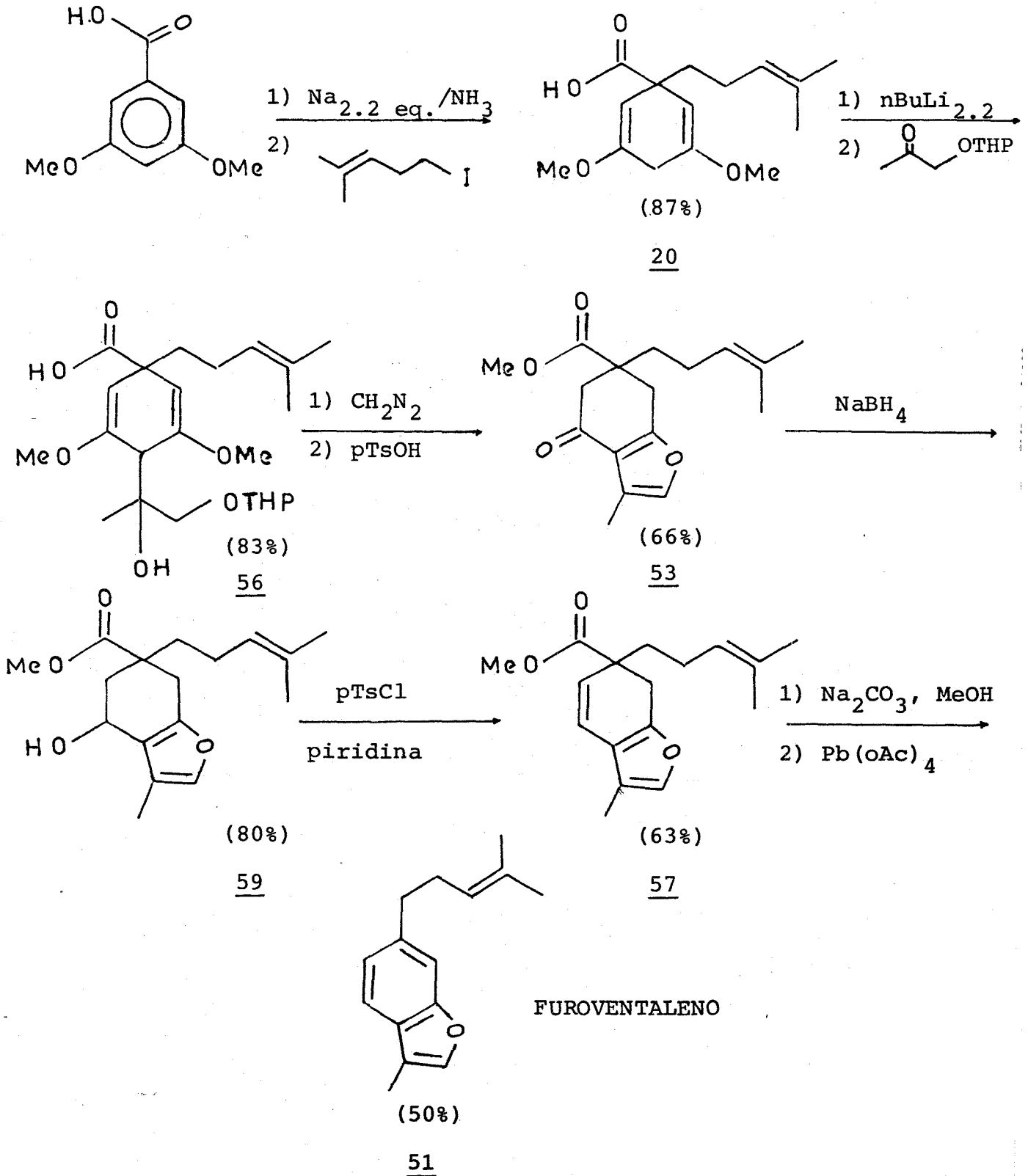
Su espectro de ir muestra bandas en 1625 y 1580 cm^{-1} y en 862 y 810 cm^{-1} . El espectro de rmp muestra de 7.47 a 6.97 ppm un grupo de señales correspondientes a los tres hidrógenos aromáticos bencénicos y al hidrógeno furánico, en 5.12 ppm un multiplete correspondiente al hidrógeno vinílico de la cadena, de 2.90 a 2.60 ppm un multiplete asignado al metileno vecino al anillo aromático, de 2.50 a 2.15 ppm un multiplete asignado al metileno adyacente a la doble ligadura, en 2.20 ppm un doblete con $J = 1.5\text{ Hz}$ del metilo sobre anillo de furano y dos singuletes en 1.68 y 1.57 ppm de los metilos sobre doble ligadura. Estos datos están de acuerdo con los reportados para el furoentaleno y correspondieron con los de los espectros de ir y rmp de una muestra sintética preparada por

el profesor Yoshikoshi*.

Habiendo completado la síntesis del furoentaleno (esquema IV) se alcanzaron entonces nuestros objetivos de poder acoplar la reducción de Birch-dialquilación de ácidos aromáticos con la síntesis de furanos de Hagiwara y utilizar esta secuencia en la preparación de este producto natural.

* Se agradece al profesor A. Yoshikoshi de la Universidad de Tohoku, Sendai, Japón, el habernos enviado estos espectros. Es interesante hacer notar que al igual que nosotros, el espectro de rmp del furoentaleno enviado por el profesor Yoshikoshi presenta señales extrañas en 1.25 y 0.85 ppm, las cuales no se pueden eliminar totalmente después de varias purificaciones (comunicación personal del profesor Yoshikoshi y confirmada por nosotros).

ESQUEMA IV
SINTESIS TOTAL DEL FUROVENTALENO



PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros* se obtuvieron en los siguientes instrumentos con las unidades e indicaciones que se muestran:

Infrarrojo (ir) Perkin Elmer 337. Las determinaciones se hicieron en película, las frecuencias están especificadas en cm^{-1} .

Resonancia magnética nuclear (rmp) Varian EM-390. Se empleó tetrametilsilano como referencia interna. Las unidades para los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Las multiplicidades de las señales se abrevian con las letras: s = singulete, t = triplete, d = doblete, c = cuarteto y m = multiplete.

El término "se trabajó de la forma usual" significa extraer con el disolvente orgánico, lavar con solución saturada de cloruro de sodio, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio Büchi o una destilación simple.

La separación y purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa fina preparativa utilizando sílica gel Merck GF₂₅₄. Para la cromatografía en columna ordinaria se empleó sílica gel Merck 60 (70-230 mallas) y para la cromato-

* Se agradece a las siguientes personas su valiosa ayuda en el desarrollo de este trabajo, al realizar las determinaciones espectroscópicas.

- Q. Alejandrina Acosta H. (rmp)
- Q. Graciela Chávez B. (ir)
- Q.F.B. Silvia Mendoza A. (ir)
- Q. Marisela Gutiérrez F. (ir)

grafía en columna rápida se usó sílica gel Merck 60 (230-400 mallas). Las localizaciones de las sustancias en la placa cualitativa o preparativa se hicieron empleando una lámpara Mineral Light UVSL-25 en el caso que presenten absorción en el ultravioleta ó bien usando como revelador vapores de yodo.

Por comodidad se han empleado las siguientes abreviaturas:

CCl_4 = tetracloruro de carbono

CDCl_3 = cloroformo deuterado

THF = tetrahidrofurano

HCl = ácido clorhídrico

H_2SO_4 = ácido sulfúrico

Na_2SO_4 = sulfato de sodio

Na_2CO_3 = carbonato de sodio

K_2CO_3 = carbonato de potasio

NaHCO_3 = bicarbonato de sodio

NaCl = cloruro de sodio

n-BuLi = n-butil litio

CH_2N_2 = diazometano

Los resultados de la tabla I y II se obtuvieron según la siguiente técnica.

En un matraz bola de 250 ml con agitador magnético, se pusieron 1.0 g del ácido carboxílico aromático correspondiente, se adicionaron 150 ml de amoníaco líquido (secado previamente sobre Na por no menos de 2 horas y luego destilado) y se añadió, en pequeñas porciones, la cantidad necesaria de sodio limpio manteniendo la solución en agitación. Después de 15 minutos se agregaron gota a gota la cantidad necesaria del halogenuro de alquilo y se dejó evaporar el NH_3 durante la noche. El residuo blanco se disolvió con 50 ml de agua, se lavó con éter (3 porciones de 10 ml) y se desechó la capa etérea. La fase acuosa se cubrió con éter en un embudo de separación y se aciduló cuidadosamente, añadiendo en pequeñas porciones de ácido clorhídrico al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición. El extracto etéreo se trabajó de la forma usual.

Una alícuota del crudo anterior se esterificó cuantitativamente en éter con diazometano y los ésteres metílicos así obtenidos se analizaron por rmp e ir.

Los datos espectroscópicos de los compuestos de la tabla I y II se dan a continuación (como sus ésteres metílicos).

TABLA I

Experimento 1. Mezcla de ácido 1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (1) y de ácido 1,4,4-trietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (10).

rmp (CCl_4): 4.7 (s, 2H hidrógenos vinílicos producto trialquilado), 4.67 y 4.55 (2s, 2H hidrógenos vinílicos producto dialquilado mezcla de diastereoisómeros), 3.55 y 3.52 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.75 (m), 1.6 (m), 0.9-0.3 (m).

Experimento 2. Acido 1,4-dietil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (1).

rmp (CCl_4): 4.67 y 4.55 (2s, 2H hidrógenos vinílicos mezcla de diastereoisómeros), 3.55 y 3.52 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.75 (m, 1H metino doblemente alílico), 1.60 (señal compleja, 4H dos metilenos de etilo), 0.9-0.3 (señal compleja, 6H metilos de etilo).

ir (película): 1730 C=O, 1690 C=C-OCH₃.

Experimento 3. Mezcla de ácido 1,4-dipropil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (11) y de ácido 1,4,4-tripropil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (12).

rmp (CCl_4): 4.69 (s, 2H hidrógenos vinílicos producto trialquilado), 4.68 y 4.52 (2s, 2H hidrógenos vinílicos producto dialquilado mezcla diastereoisomérica), 3.55 y 3.50 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.70 (m), 1.7-0.7 (m).

Experimento 4. Acido 1,4-dipropil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (11).

rmp (CCl_4): 4.68 y 4.52 (2s, 2H hidrógenos vinílicos producto dialquilado mezcla diastereoisómerica), 3.55 y 3.50 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.70 (m, 1H metino doblemente alílico), 1.70-1.0 (señal compleja, 8H, cuatro metilenos de propilo), 1.0-0.7 (señal compleja, 6H metilos de propilo).

ir (película): 1730, 1680.

Experimento 5. Acido 1,4-dipentil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (13).

rmp (CCl_4): 4.62 y 4.50 (2s, 2H hidrógenos vinílicos mezcla diastereoisomérica, predominando el primer singulete en proporción de 7 : 1), 3.55 y 3.50 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.70 (t_{ancho} , $J = 5 \text{ Hz}$, 1H metino doblemente alílico), 1.70-1.0 (señal compleja, 16 H ocho metilenos de pentilo), 1.0-0.7 (señal compleja dos metilos de pentilo, 6H).

ir (película): 1740, 1680.

Experimento 6. Mezcla de ácido 3,5-dimetoxibenzoico y de ácido 1-alil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (14).

rmp (CCl_4): 7.15 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 2H hidrógenos aromáticos orto a carboxilo), 6.5 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H hidrógeno aromático para a carboxilo), 5.85-5.30 (m, 1H hidrógeno vinílico de alilo), 5.1-4.8 (señal compleja), 4.60 (s, 2H hidrógenos vinílicos anulares producto monoalquilado), 3.80 y 3.75 (2s, éster metílico y dos metoxilos, materia prima), 3.60 y 3.55 (2s, éster metílico y dos me-

toxilos, producto monoalquilado), 2.62 (s_{ancho} , 2H metileno doblemente alílico), 2.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H metileno de alilo).

Experimento 7. Mezcla de ácido 3,5-dimetoxibenzoico y de ácido 1-alil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobencico (14).

Experimentos 8, 9 y 10. Acido 1,4-diisopropil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobencico (16).

rmp (CCl_4): 4.60 y 4.50 (2s, 2H hidrógenos vinílicos anulares mezcla diastereoisomérica), 3.52 y 3.50 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.55 (d_{ancho} , 1H metino doblemente alílico), 2.25-1.75 (m, 2H dos metinos de isopropilo), 1.0-0.6 (m, 12H cuatro metilos de isopropilo).

ir (película): 1730, 1670.

Experimento 11. Acido 1,4-diciclopentil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobencico (17).

rmp (CCl_4): 4.65 y 4.52 (2s, 2H hidrógenos vinílicos anulares mezcla diastereoisomérica), 3.55 y 3.45 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.72 (d_{ancho} , 1H metino doblemente alílico), 2.4-1.95 (m, 2H metinos de ciclopentilo), 1.65-1.0 (señal compleja, 16H ocho metilenos de ciclopentilo).

ir (película): 1725, 1670.

Experimentos 12 y 13. Acido 1,4-diciclohexil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobencico (19).

rmp (CCl_4): 4.62 y 4.50 (2s, 2H hidrógenos vinílicos anulares mez-

cla diastereoisomérica), 3.52 y 3.50 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.55 (d_{ancho} , 1H metino doblemente alílico), 1.90-0.65 (señal compleja, 22H dos ciclohexilos).

ir (película): 1720, 1670.

Experimento 14. Acido 1-(4-metil-3-pentenil)-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (20).

rmp (CCl_4): 5.15 (m, 1H vinílico de la cadena), 4.72 (s_{ancho} , 2H hidrógenos vinílicos anulares), 3.70 y 3.65 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.72 (s_{ancho} , 2H metileno doblemente alílico), 1.65 y 1.63 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

Experimentos 15 y 16. Acido 1-(2-feniletíl)-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (21).

rmp (CCl_4): 7.45-7.10 (m, 5H aromáticos), 4.75 (s_{ancho} , 2H hidrógenos vinílicos anulares), 3.7 y 3.62 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2,75 (s_{ancho} , 2H metileno doblemente alílico), 2.25 (sistema A_2B_2 , 4H dos metilenos de la cadena).

ir (película): 3030, 1730, 1690, 695.

TABLA II

Experimento 1. Acido 1,4-dietil-1,4-dihidrobenzoico (34).

rmp (CCl_4): 5.67 (s, 4H vinílicos), 3.6 (s, 3H éster metílico), 2.57 (t, $J = 6$ Hz, 1H metino doblemente alílico), 2.8-1.2 (señal compleja, 4H), 1.0-0.6 (señal compleja, 6H).

ir (película): 1740.

Experimento 2. Acido 1,4-dietil-2-metil-1,4-dihidrobenzoico

(35).

rmp (CCl_4): 5.90-5.0 (m, 3H hidrógenos vinílicos), 3.55 (s, 3H éster metílico), 2.60 (m, 1H metino doblemente alílico), 2.0-1.1 (señal compleja, 7H), 1.9 y 1.65 (2t, $J = 7$ Hz, 6H dos metilos de etilo).

ir (película): 1740.

Experimento 3. Acido 1,4-dietil-3-metil-1,4-dihidrobenzoico

(36).

rmp (CCl_4): 5.90-5.0 (m, 3H hidrógenos vinílicos), 3.55 (s, 3H éster metílico), 2.55 (t_{ancho} , 1H metino doblemente alílico), 1.65 (s_{ancho} , 3H metilo sobre doble ligadura), 1.65-1.30 (señal compleja, 4H), 1.85-1.0 (m, 6H dos metilos de etilo).

ir (película): 1740.

Experimento 4. Acido 1,4,4-trietil-1,4-dihidro-1-naftoico

(37).

rmp (CCl_4): 7.35-6.90 (m, 4H aromáticos), 5.72 y 5.42 (2d, siste-

ma AB $J = 9$ Hz, 2H hidrógenos vinílicos), 3.50 (s, 3H éster metílico), 2.2-2.25 (señal compleja, 6H), 0.8-0.4 (señal compleja, 9H).
ir (película): 3030, 1750, 1240.

Experimento 5. Mezcla de ácido 1-etil-1,4-dihidro-1-naftoico (3) y de ácido 1,4,4-trietil-1,4-dihidro-1-naftoico (37).

Experimento 6. Acido 1-etil-1,4-dihidro-1-naftoico (38).
rmp (CCl_4): 7.20-6.90 (m, 4H aromáticos), 5.95 (d, $J = 9$ Hz, t, $J = 3$ Hz, 1H hidrógeno vinílico), 3.50 (s, 3H éster metílico), 3.28 (m, 2H metileno anular), 2.0 (m, 2H metileno de etilo), 0.6 (t, $J = 7$ Hz, 3H metilo de etilo).
ir (película): 3030, 1750, 1240.

Experimento 7. Igual experimento 1 tabla I.

Experimento 8. Igual experimento 2 tabla I.

Experimento 9. Mezcla de ácido 1,4-dietil-3-metoxi-1,4-dihidrobenczoico (39) y de ácido 1,4,4-trietil-3-metoxi-1,4-dihidrobenczoico (40).
rmp (CCl_4): 5.65 (m), 5.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H hidrógeno vinílico parte del sistema AB del producto trialquilado), 4.69 (s_{ancho}, hidrógeno vinílico del producto trialquilado), 4.60 y 4.50 (2s, 1H hidrógeno vinílico de la mezcla de diastereoisómeros producto dialquilado), 3.55 y 3.45 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 2.65 (m), 1.6 (m), 1.0-0.4 (señal compleja).

Experimento 10. Acido 1,4-dietil-3-metoxi-1,4-dihidrobencoi-
co (39).

rmp (CCl_4): 5.65 (m, 2H hidrógenos vinílicos) 4.6 y 4.5 (2s, 1H
hidrógeno vinílico de la mezcla de diastereoisómeros producto dial-
quilado) 3.55 y 3.45 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 2.65 (m,
1H metino doblemente alílico), 1.60 (c_{ancho} , $J = 7 \text{ Hz}$, 4H dos me-
tilenos de etilo), 1.0-0.4 (m, 6H dos metilos de etilo).

ir (película): 1750, 1700.

Experimento 11. Mezcla de ácido 2-metoxibenzoico, ácido 1-
etil-2-metoxi-1,4-dihidrobencoiico, ácido 1,4-dietil-2-metoxi-1,4-
dihidrobencoiico y ácido 1,4-dietil-1,4-dihidrobencoiico, (41), (42)
y (34).

rmp (CCl_4): 5.9-5.6 (m), 5.3 (m), 4.7 (m), 3.8 y 3.75 (2s), 3.45
y 3.55 (2s), 2.75 (m), 2.2-1.2 (m), 1.0-0.5 (m).

Experimento 12. Acido 1,4-dietil-2,5-dimetoxi-1,4-dihidrobencoi-
zoico (43).

rmp (CCl_4): 4.7 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H hidrógeno vinílico vecino a meti-
no), 4.25 (s_{ancho} , 1H hidrógeno vinílico), 3.65 y 3.55 (2s, 9H és-
ter metílico y dos metoxilos), 2.90 (m, 1H metino doblemente alí-
lico), 2.2-1.4 (m, 4H metilenos de dos cadenas de etilo), 0.95-0.55
(m, 6H metilos de dos cadenas de etilo).

ir (película): 1730, 1650.

Para la identificación y cuantificación de los productos de reacción de la tabla I y de las reacciones 7 a 12 de la tabla II, estos se sometieron a un tratamiento de hidrólisis ácida, como se describe a continuación:

Se disolvieron 125 mg de los ésteres metílicos de cada una de las reacciones en 25 ml de acetona y se le añadió HCl al 5% hasta solución ácida, se dejó en agitación por dos horas a temperatura ambiente, la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (eluyendo con hexano:acetato de etilo 9.5:0.5) hasta desaparición de material de partida. Se evaporó la acetona, se diluyó con 40 ml de agua y se extrae con éter etílico (3 porciones de 15 ml), el extracto etéreo se lava con solución salina y se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el éter. El producto obtenido se trata con diazometano en éter y los compuestos se separan empleando dos placas de cromatografía en capa fina de 20x20 cm, eluyendo con hexano:acetato de etilo 8.5:1.5, las manchas que poseen ultravioleta se raspan y se extraen con éter etílico.

Los datos espectroscópicos de estos compuestos se dan a continuación:

5-Carbometoxi-2,5-dipropil-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona (22).
rmp (CCl₄): 3.6 y 3.8 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 2.65 (c, sistema AB J = 17 Hz, 2H metileno adyacente a carbonilo), 2.35 (c, sistema AB J = 17 Hz, 2H metileno vecino a C-OCH₃), 2.1 (t, J = 7 Hz, 2H metileno adyacente a doble ligadura), 1.75-1.0 (m, 6H tres metilenos de las cadenas de propilo), 1.0-0.65 (m, 6H dos metilos de cadenas de propilo).

1,4,4-Tripropil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoato de metilo (12).
rmp (CCl₄): 4.69 (s, 2H hidrógenos vinílicos), 3.55 y 3.50 (2s, 9H, éster metílico y dos metoxilos), 2.7-0.65 (señal compleja, 21 H tres cadenas de propilo).

5-Carbometoxi-5-isopropil-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona (30).
rmp (CCl₄): 5.1 (s_{ancho}, 1H hidrógeno vinílico), 3.60 y 3.65 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 2.75-1.95 (señal compleja, 4H dos metilenos anulares), 1.85 (septeto, J = 7 Hz, 1H metino de isopropilo), 0.9 (d, J = 7 Hz, 6H dos metilos de las cadenas de isopropilo).

5-Carbometoxi-2,5-diisopropil-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona (29).
rmp (CCl₄): 3.7 y 3.9 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 3.25-2.0 (señal compleja, 5H dos metilenos anulares y metino de isopropilo sobre doble ligadura), 1.85 (septeto, J = 7 Hz, 1H metino de isopropilo), 1.0-0.9 (2d, J = 7 Hz, 12H metilos de los isopropilos).



INSTITUTO DE QUÍMICA
D. F. MEXICO

5-Carbometoxi-2,5-diciclopentil-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona
(31).

rmp (CCl_4): 3.55 y 3.75 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 3.2-1.9 (señal compleja, 6H dos metilenos anulares y los metinos de dos ciclopentilos), 1.9-1.0 (m, 16H, metilenos de los dos ciclopentilos).

5-Carbometoxi-5-ciclohexil-3-metoxi- ciclohex-2-en-1-ona (33).
rmp (CCl_4); 5.1 (s_{ancho} , 1H hidrógeno vinílico), 3.55 y 3.60 (2s, 6H éster metílico y metoxilo), 2.70-1.90 (señal compleja, 5H dos metilenos anulares y metino del ciclohexilo), 1.70-0.7 (m, 10H metilenos de ciclohexilo).

5-Carbometoxi-2,5-diciclohexil-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona
(32).

rmp (CCl_4): 3.77 y 3.57 (2s, 6H metoxilo y éster metílico), 3.2-1.9 (señal compleja, 6H dos metilenos anulares y metinos de los dos ciclohexilos), 1.9-0.7 (m, 20H, metilenos de dos ciclohexilos).

5-Carbometoxi-2,5-dietil-ciclohex-2-en-1-ona (45).

rmp (CCl_4): 6.4 (m, 1H hidrógeno vinílico), 3.55 (s, 3H éster metílico), 2.75-1.8 (señal compleja, 4H dos metilenos anulares), 1.6 (c_{ancho} , 2H metileno sobre doble ligadura), 0.85 y 0.80 (2t, $J = 7$ Hz, 6H metilos de dos cadenas de etilo).

5-Carbometoxi-2,5,5-trietil-ciclohex-3-en-1-ona (46).

rmp (CCl_4): 5.8 y 5.4 (2d, Sistema AB $J = 9$ Hz, 2H vinílicos),

3.55 (s, 3H éster metílico), 2.75 y 2.15 (2d, sistema AB $J = 15$ Hz, 2H metileno anular vecino a carbonilo), 1.8-1.0 (m, 6H metilenos de tres etilos), 1.0-0.5 (m, 9H metilos de tres etilos).

2-Carbometoxi-2-etil-ciclohex-3-en-1-ona (49).

rmp (CCl_4): 5.90 y 5.55 (2d_{anchos}, $J = 9$ Hz, 2H hidrógenos vinílicos), 3.60 (s, 3H éster metílico), 2.7-1.2 (señal compleja, 6H dos metilenos anulares y metileno de etilo), 0.75 (t, $J = 7$ Hz, 3H metilo de etilo).

2-Carbometoxi-2,5-dietil-ciclohex-3-en-1-ona (50).

rmp (CCl_4): 5.9 (d, $J = 9$ Hz, dobleteado $J = 3$ Hz, 1H hidrógeno vinílico), 3.6 (s, 3H éster metílico), 2.7-1.1 (señal compleja, 7H metilenos de dos etilos, metileno y metino anular), 1.9 y 1.7 (2t, $J = 7$ Hz, 6H metilos de los dos etilos).

2-Metoxibenzoato de metilo.

rmp (CCl_4): 7.7-6.7 (señal compleja, 4H aromáticos), 3.8 y 3.75 (2s, 6H éster metílico y metoxilo).

1,4-dietil-1,4-dihidrobencato de metilo (34).

rmp (CCl_4): Experimento 1 tabla II.

2-Carbometoxi-2,5-dietilciclohexano-1,4-diona (47).

rmp (CCl_4): 3.7 (s, 3H éster metílico), 3.0 y 2.45 (2d, sistema AB $J = 17$ Hz, 2H metileno anular), 3.2-2.2 (señal compleja, 3H metileno y metino anulares), 2.1-1.1 (señal compleja, 4H metilenos de

dos etilos), 0.85-0.8 (2t, $J = 7$ Hz, 6H metilos de dos etilos).

2-Carbometoxi-2-etil-ciclohexano-1,4-diona (48).

rmp (CCl_4): 3.7 (s, 3H éster metílico), 3.2-2.4 (señal compleja, 6H tres metilenos anulares), 2.0-1.6 (m, 2H metileno de etilo), 1.85 (t, $J = 7$ Hz, metilo de etilo).

5-Carbometoxi-2-(4-metil-3-pentenil)-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona (23).

rmp CCl_4): 5.35 (s, 1H, hidrógeno vinílico anular), 5.15 (t_{ancho} , 1H hidrógeno vinílico de la cadena), 3.75 y 3.70 (2s, 6H metoxilo y éster metílico), 3.0-2.1 (señal compleja, 4H dos metilenos anulares), 1.70 y 1.55 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

5-Carbometoxi-2-(2-feniletíl)-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona (24).

rmp (CCl_4): 7.4-7.1 (m, 5H aromáticos), 5.3 (s, 1H vinílico), 3.75 y 3.70 (2s, 6H metoxilo y éster metílico), 3.1-1.7 (señal compleja, 8H dos metilenos anulares y dos metilenos de la cadena).

Reducción de Birch monoalquilación.

En un matraz bola de 500 ml con agitador magnético, se pesó 1.0 g del ácido 3,5-dimetoxibenzoico (0.0055 moles), se adicionaron 150 ml de amoníaco líquido (secado previamente sobre Na por no menos de 2 horas y luego destilado) y se añadió en pequeñas porciones 0.2780 g de Na (2.2 equivalentes) limpio manteniendo la solución en agitación. Después de 15 minutos se agregaron gota a gota, la cantidad necesaria del halogenuro de alquilo y se dejó evaporar el NH_3 durante la noche. El residuo blanco se disolvió con 50 ml de agua, se lavó con éter (3 porciones de 10 ml) y se desechó la capa etérea. La fase acuosa se cubrió con éter en un embudo de separación y se aciduló cuidadosamente, añadiendo en pequeñas porciones de HCl al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición. El extracto etéreo se trabajó de la forma usual.

Una alícuota del crudo anterior en éter, se esterificó cuantitativamente con diazometano y los ésteres metílicos así obtenidos se analizaron por rmp e ir.

Método con n-butil litio (n-BuLi).

En un matraz de tres bocas de 50 ml con tubo de entrada para nitrógeno, septum y agitador magnético, se colocó 1.0 g del ácido reducido y monoalquilado y se agregaron 10 ml de THF seco. Se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco-acetona y se adicionaron 2.2 equivalentes de n-BuLi. A la suspensión amarilla así formada se le agregó, media hora después 1.5 equivalentes del halogenuro de alquilo correspondiente y se dejó en agitación una hora dejando subir la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. Se agregó agua y se evaporó el THF, la fase acuosa se lavó con dos fracciones de 10 ml de éter, desechandose la capa etérea. La fase acuosa se aciduló cuidadosamente añadiendo en pequeñas porciones HCl al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición.

El extracto etéreo se trabajó de la manera usual. Una alícuota del crudo anterior se esterificó cuantitativamente en éter con diazometano y los ésteres metílicos así obtenidos se analizaron por rmp e ir.

SECUENCIA REDUCCION DE BIRH-MONOALQUILACION METALACION.

1-Alil-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (14).

rmp (CCl_4): 5.9-5.5 (m, 1H hidrógeno vinílico de alilo), 5.25-4.95 (m, 2H hidrógenos vinílicos de alilo), 4.75 (s_{ancho} , 2H hidrógenos vinílicos anulares), 3.7 y 3.65 (2s, 9H éster metílico y dos metoxilos), 2.75 (s_{ancho} , 2H metileno doblemente alílico), 2.45 (d_{ancho} , $J = 7 \text{ Hz}$, 2H metileno de alilo).
ir (película): 1730, 1690, 1655.

1-(4-Metil-3-pentenil)-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (20).

rmp (CCl_4): igual experimento 14 tabla I.

1,4-di-(4-metil-3-pentenil)-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoato de metilo (27).

rmp (CCl_4): 5.15 (t_{ancho} , 2H hidrógenos vinílicos de las dos cadenas), 4.8 (s, 2H hidrógenos vinílicos anulares), 3.65 y 3.60 (2s, 9H éster metílico y metoxilos), 2.75 (m, 1H metino doblemente alílico), 1.70 y 1.65 (2 s_{anchos} , 12H cuatro metilos sobre doble ligadura).

5-Carbometoxi-2,5-di-(4-metil-3-pentenil)-3-metoxi-ciclohex-2-en-1-ona (28).

rmp (CCl_4): 5.15 (t_{ancho} , 2H hidrógenos vinílicos de las dos cadenas), 3.85 y 3.70 (2s, 6H metoxilo y éster metílico), 3.3-1.8 (señal compleja), 1.70 y 1.65 (2 s_{anchos} , 12H, cuatro metilos sobre doble ligadura).

Yoduro de 4-metil-3-pentenilo (54).

Una solución de yoduro de metil magnesio es preparada de yoduro de metilo (7.09 g, 0.05 moles) y torneaduras de Mg (1.35 g, 0.056 moles) en éter seco (20 ml). A esta, es añadido con agitación una solución de metil ciclopropilcetona (4.1 g, 0.05 moles) en éter (10 ml). El aducto de Grignard así formado es añadido lentamente con agitación a una solución enfriada a 0°C de 15 ml de H₂SO₄ concentrado y 30 ml de agua a una velocidad para mantener la temperatura debajo de 10°C. Después de que la adición se completa, se continúa la agitación por 30 min. La capa etérea es separada y la capa acuosa es extraída (2x15 ml) con éter. La fase etérea combinada fue decolorada por adición de una solución al 5% de bisulfito de sodio, neutralizado con NaHCO₃ al 5% acuoso y lavado con solución saturada de NaCl y secado con Na₂SO₄ anhidro. El solvente es evaporado y el residuo (9.23 g) es destilado en vacío a 65°C a 10 Torr. Obteniéndose 7.15 g con un rendimiento de aproximadamente 70%.

rmp (CDCl₃): 5.25 (m, 1H vinílico), 3.15 (t, 2H, J = 7.5 Hz metileno adyacente a Yodo), 2.60 (c, 2H metileno adyacente doble ligadura), 1.70 y 1.60 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

Eter tetrahidro piranílico del acetol.

En un matraz redondo de 100 ml de una boca provisto con trampa de humedad y un agitador magnético, se colocan 4.0 g (0.05 moles) del acetol, 5.44 g (1.2 equivalentes) de dihidropirano disueltos en 50 ml de cloruro de metileno seco y se adicionan unos cristales de ácido p-toluensulfónico. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Se agrega K_2CO_3 anhidro y se filtra, se evapora el disolvente y el dihidropirano. El crudo se destila a presión reducida a 65-67°C a 0.2 mm de Hg. Obteniendo 7.0 g del producto.

ir (película): 1735 carbonilo (C=O), 1135, 1040 y 1080.

rmp (CCl_4): 4.56 (t_{ancho} , 1H), 3.96 (2s, 2H), 3.5 (m, 2H), 1.3-1.9 (m_{ancho} , 6H), 2.1 (s, 3H).

Acido 1-(4-metil-3-pentenil)-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenzoico (20).

En un matraz bola de 250 ml con agitador magnético, se pusieron 1.35 g (0.0074 moles) de ácido 3,5-dimetoxibenzoico, se adicionaron 150 ml de amoníaco líquido (secado previamente sobre Na por no menos de 2 horas y luego destilado) y se añadió, en pequeñas porciones, sodio limpio 0.3753 g (2.2 equivalentes) manteniendo la solución en agitación. Después de 15 minutos se agregaron gota a gota 3.50 g (2.25 equivalentes) de yoduro de 4-metil-3-pentenilo y se dejó evaporar el NH_3 durante la noche. El residuo blanco se disolvió con 50 ml de agua, se lavó con éter (30 ml) y se desechó la capa etérea. La fase acuosa se cubrió con éter en un embudo de separación y se aciduló cuidadosamente añadiendo en pequeñas porciones ácido clorhídrico al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición. El extracto etéreo se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente orgánico. Obteniendose 1.7215 g del producto como una masa blanca cristalina, con un rendimiento del 87%.

Una alícuota del crudo anterior se esterificó cuantitativamente en éter con diazometano y los ésteres metílicos así obtenidos se analizaron por rmp e ir.

ir (película): 1735 carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), 1700 éter de enol ($\text{C}=\text{C}-\text{OCH}_3$).

rmp (CCl_4): 5.2 (m, 1H vinílico sobre cadena), 4.75 (s_{ancho} , 2H vinílico sobre anillo), 3.7 (s, 3H CO_2CH_3), 3.67 (s, 6H dos metoxilos), 2.7 (s_{ancho} , 2H metileno doblemente alílico), 1.75 (m, 4H dos metilenos de la cadena), 1.70 y 1.60 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

Acido 1-(4-metil-3-pentenil)-4-(2-hidroxi-1-tetrahidropiranoxi-2-propil)-3,5-dimetoxi-1,4-dihidrobenczoico (56).

En un matraz de tres bocas de 50 ml con tubo de entrada para nitrógeno, septum y agitador magnético, se colocó 1.65 g (0.006 moles) de 20 y se agregaron aproximadamente 10 ml de THF seco. Se enfrió a -78°C con baño de hielo seco acetona y se adicionaron 0.872 g de n-BuLi (2.2 equivalentes) (6.15 ml de n-BuLi 141.89 mg/ml). A la suspensión rojo vino así formada se le agregó media hora después 1.4701 g (1.5 equivalentes) de éter tetrahidropiranílico del acetol y se dejó en agitación 1 hora dejando subir la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. La acidulación de la reacción se efectuó añadiendo 3 equivalentes de ácido p-toluensulfónico y dejando en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el THF y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de éter y el extracto étereo se trabajó de la manera usual. Obteniendo 2.1881 g del producto anterior como un aceite amarillo, con un rendimiento del 83%.

Una alícuota del crudo anterior se esterificó cuantitativamente en éter con diazometano y los ésteres metílicos así obtenidos se analizaron por rmp e ir.

ir (película): 3400 hidroxilo (OH), 1740 carbonilo (CO_2CH_3).

rmp (CCl_4): 5.75 y 5.80 (2s, 2H vínílicos anulares), 5.2 (m, 1H hidrógeno vínílico de la cadena), 4.70 (s_{ancho}, 1H metino acetálico), 1.60 y 1.70 (2s, 6H metilos vínílicos), 1.0 (s, 3H metilo base del alcohol terciario).

6-Carbometoxi-3-metil-6-(4-metil-3-pentenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-4-ona (53).

Se esterificó cuantitativamente en éter con diazomentano el producto crudo 56 en un matraz bola de 100 ml provisto con agitador magnético y los ésteres metílicos así obtenidos se disolvieron en 20 ml de acetona, se le agregó una pequeña cantidad de ácido p-toluensulfónico de tal manera que la solución estuviera ácida y se reflujo por media hora. Entonces se evaporó la acetona, se le agregaron 30 ml de agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 20 ml de éter. El extracto etéreo se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente orgánico. El producto crudo así obtenido se purificó mediante una columna flash de silica gel eluyendo con Hexano: Acetato de Etilo 9:1, obteniendose 0.9406 g del producto como un líquido amarillo, con un rendimiento del 66%.

ir (película): 1740 carbonilo (CO_2CH_3), 1680 carbonilo (cetona conjugada), 1620 y 1570 estiramiento $\text{C}=\text{C}$.

rmp (CCl_4): 7.15 (s_{ancho} , 1H aromático), 5.15 (m, 1H vinílico), 3.67 (s, 3H éster metílico), 3.4 y 2.75 (2d, 2H metileno, sistema AB $J = 18$ Hz), 2.85 y 2.35 (2d, 2H metileno, sistema AB $J = 15$ Hz), 2.15 (d, $J = 1.5$ Hz, metilo sobre anillo de furano), 1.70 y 1.60 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

6-Carbometoxi-4-hidroxi-3-metil-6-(4-metil-3-pentenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano (59).

En un matraz bola provisto con agitador magnético de 100 ml se pesaron 100 mg del compuesto 53, se disolvió en 10 ml de isopropanol, se le agregaron pequeñas cantidades de borohidruro de sodio, la reacción se siguió por cromatografía de capa fina eluyendo con Hexano:Acetato de Etilo 7:3, (al observar que tardaba en reaccionar se le agregaron unas gotas de metanol). La reacción tardó en completarse alrededor de 3 horas. Entonces se evaporó la acetona, se le añadió 30 ml de agua y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de éter. El extracto etéreo se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente orgánico. El producto crudo así obtenido se purificó mediante una columna rápida de sílice eluyendo con Hexano:Acetato de Etilo 9:1 obteniéndose 0.0805 g de un líquido amarillo con un rendimiento del 80% de la mezcla diastereoisomérica de alcoholes.

ir (película): 3420 hidroxilo (OH), 1740 carbonilo (éster metílico).

rmp (CCl_4): 7.15 (s_{ancho} , 1H aromático), 5.15 (t_{ancho} , 1H vinílico), 4.75 (t, 1H metino base hidroxilo), 3.75 y 3.70 (2s, 3H CO_2CH_3 mezcla diastereoisomérica), 3.60-2.30 (m, 4H metilenos del anillo), 2.60-2.80 (señal compleja desaparece con D_2O , 1H hidroxilo), 2.15 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3H metilo sobre anillo de furano), 1.75 y 1.65 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

6-Carbometoxi-3-metil-6-(4-metil-3-pentenil)-6,7-dihidrobenzofurano (57).

En un matraz bola de 50 ml provisto con agitador magnético se pesaron 200 mg del compuesto 59, se disolvió en 3 ml de piridina y se le añadieron la cantidad de 0.2600 g de cloruro de p-toluensulfonilo (2 equivalentes). La reacción se reflujo y se siguió por cromatografía de capa fina hasta desaparición de materia prima, lo cual se tomó aproximadamente 1 hora. Entonces la reacción se enfrió en baño de hielo y se le añadieron trozos de hielo, la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de éter y extracto etéreo se lavó con ácido clorhídrico diluido para eliminar la piridina, después con agua y por último con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el solvente orgánico. El producto crudo así obtenido se purificó mediante una columna rápida de sílice eluyendo con hexano, obteniéndose 0.1182 g de un líquido amarillo con un rendimiento de 63%.

ir (película): 3020, 1730, 1580.

rmp (CCl_4): 7.0 (s_{ancho} , 1H aromático), 6.15 y 5.60 (2d, 2H vinílicos sobre el anillo, sistema AB $J = 9$ Hz), 5.0 (t, 1H vinílico sobre cadena), 3.65 (s, 3H éster metílico), 3.25 y 2.70 (2d, 2H metileno de la cadena, sistema AB $J = 18$ Hz), 1.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H metilo sobre anillo de furano), 1.80 (m, 4H dos metilenos de la cadena), 1.65 y 1.55 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

Furoentaleno (51).

En un matraz bola de 100 ml se saponificaron 100 mg (0.47 mmoles) del compuesto 57, con 100 mg de Na_2CO_3 (2 equivalentes) disueltos en 20 ml de metanol refluendo la mezcla por 6 horas. Se evaporó el metanol, se diluyó con 30 ml de H_2O , la fase acuosa se cubrió con éter y se aciduló cuidadosamente con pequeñas porciones de HCl al 5% frío y agitando vigorosamente después de cada adición. El extracto etéreo se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente orgánico. Obteniéndose 90 mg del producto crudo.

El producto crudo se transfirió a un matraz de tres bocas de 50 ml, con tubo de entrada para nitrógeno, refrigerante, trampa de humedad y agitador magnético se disolvió en 5 ml de benceno seco y se le añadió 162 mg (2 equivalentes) de tetraacetato de plomo, la mezcla fue refluída bajo atmósfera de nitrógeno, la reacción se siguió por cromatografía de capa fina hasta desaparición de materia prima lo cual tomó aproximadamente una hora y media. La solución enfriada fue extraída sucesivamente con solución de yoduro de potasio, solución de tiosulfato de sodio, solución de NaHCO_3 , con solución salina y agua. La fase orgánica secada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente orgánico. El producto crudo así obtenido se purificó en una columna pequeña de sílice eluyendo con hexano. Obteniéndose 40 mg de un líquido amarillo con un rendimiento de 50%.

ir (película): 1625, 1580, 862, 810.

rmp (CCl_4): 6.97-7.47 (m, 4H aromáticos), 5.12 (m, 1H vinílico sobre cadena), 2.90-2.60 (m, 2H metileno adyacente anillo aromático), 2.50-2.15 (m, 2H metileno adyacente doble ligadura), 2.2 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H metilo sobre anillo furano), 1.68 y 1.57 (2s, 6H metilos sobre doble ligadura).

CONCLUSIONES

1.- Se investigó el efecto de la naturaleza del bromuro de alquilo utilizado como agente alquilante en la reducción de Birch-dialquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos, encontrándose que se pueden utilizar halogenuros primarios y secundarios para obtener producto dialquilado en buen rendimiento. Con haluros alílicos, homoalílicos y homobencílicos la reacción solo procede hasta la etapa de la monoalquilación.

2.- Se investigó la influencia de la naturaleza del ácido carboxílico aromático en la reducción de Birch-dialquilación in situ de dichos ácidos, encontrándose que esta no afecta la obtención de producto dialquilado con excepción del ácido 1-naftóico y el y el 2-metoxibenzoico.

3.- Se proponen explicaciones para justificar porque no se obtuvieron los resultados esperados en los casos en que no se observó la reacción bajo estudio.

4.- Se describe una nueva síntesis total del sesquiterpeno furoventaleno por una ruta que representa una nueva aplicación del acoplamiento del método de síntesis de furanos 3 metil sustituidos de Hagiwara con la reducción de Birch-dialquilación de ácidos carboxílicos aromáticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.S. Guzmán. El mecanismo de la reducción de Birch-alquilación in situ de ácidos carboxílicos aromáticos. Estudios sintéticos dirigidos a la preparación de la vernolepina. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM (1984).
- 2.- Casares, A. Algunos usos de ácidos dihidro benzoicos en Síntesis. Tesis de Doctorado, UNAM (1980).
- 3.- Guevara, G. Síntesis formal de algunos furoentalenos. Tesis de Maestría, UNAM (1984).
- 4.- Birch A.J. Q. Rev. Soc., 4, 69.
Harvey R.G. Synthesis, 161, (1970).
Birch A.J. y Smith, H. Q. Rev. Soc., 12, 17, (1968).
- 5.- Org. Synthesis. 3, 121.
- 6.- Piers, E. y Grierson, J.R. J. Org. Chem., 42, 3755, (1977).
- 7.- Mander L.N. Tetrahedron Lett. 3309, (1980).
House H.O. J. Org. Chem., 41, 2401, (1976).
- 8.- Weinheimer A.J. y Washecheck P.H. Tetrahedron Letters, 3315, (1969).

- 9.- F. Kido, Y. Noda, T. Murayama, C. Kabuto y A. Yoshikoshi. J. Org. Chem., 46, 4264, (1981); D.E. Bergstrom y P.A. Reddy. J. Heterocyclic Chem., 20, 469, (1983); H. Hagiwara y H. Uda. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 91, (1984); L.A. Maldonado y G. Guevara. Rev. Soc. Quím. Méx., 28, No 6, (1984).
- 10.- H. Hagiwara, H. Uda y T. Kodama. J.C.S. Perkin Trans. I. 963, (1980).
- 11.- W. Biernacki y A.G. Dula. Synthesis, 1, 37, (1969).
- 12.- Shapiro R., Org. React. 23, 405-507, (1976).
- 13.- Grieco P.A. J. Org. Chem. 42, 1717, (1977).
- 14.- Grieco P.A. J. Org. Chem. 41, 1485, (1976).
Grieco P.A. J. Am. Chem. Soc. 97, 1597, (1975).
- 15.- Sheldon y Kochi. Org. React. 19, 279-421, (1972).