

Una síntesis de la ar-turmerona usando un equivalente sintético de un acil carbanión

FERNANDO LUIS MALANCO

Instituto Mexicano del Petróleo
Eje Central Lázaro Cárdenas 152
07730 México, D.F.

JOSE SIMON OLGUIN

Departamento de Biología de la Reproducción
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
UAM-Iztapalapa
Av. Michoacán y Purísima, Iztapalapa
09340 México, D.F.

LUIS ANGEL MALDONADO

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
04510 México, D.F.

MALANCO, F.L.; J.S. OLGUÍN y L.A. MALDONADO, 1994. Una síntesis de la ar-turmerona usando un equivalente sintético de un acil carbanión. *An. Esc. nac. Cienc. biol., Méx.* **39**: 63-70.

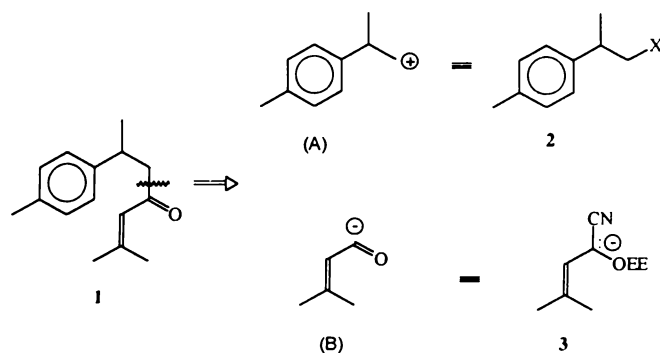
RESUMEN: En este trabajo se presenta una nueva síntesis total de la ar-turmerona racémica **1** utilizando como reacción clave la alquilación del carbanión de la "cianohidrina protegida" del seneccialdehído **3** con el derivado yodado **2b**. La desprotección del producto de alquilación **9** condujo al sesquiterpeno con buen rendimiento global. Se detalla la preparación de los intermediarios clave **3** y **2b**, así como la del subproducto **7** obtenido en el transcurso de esta investigación.

INTRODUCCIÓN

La ar-turmerona **1** es uno de los sesquiterpenos de estructura más simple que se conoce. Por lo tanto, no es sorprendente que se hayan descrito una gran variedad de síntesis de ella.¹

Debido a nuestro interés en la aplicación de los reactivos conocidos como "cianohidrinias protegidas" de Stork² en la síntesis de productos naturales, nos pareció que el sistema de cetona α,β -insaturada de **1** podría prepararse con facilidad mediante el uso de estos reactivos, como muestra el esquema retrosintético siguiente (esquema I).

ESQUEMA I



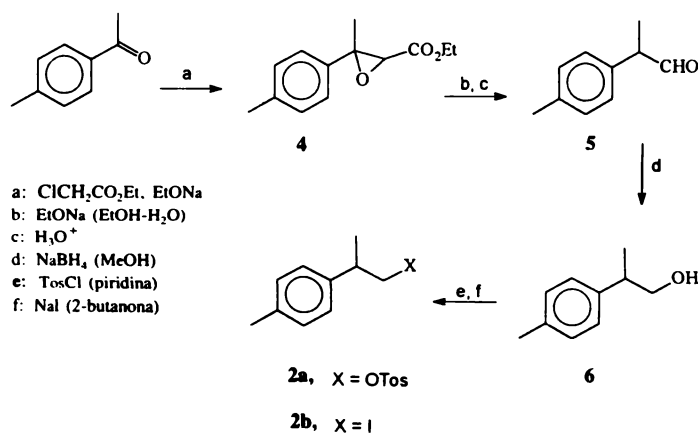
Según este esquema, el acil carbanión hipotético B sería introducido mediante la cianohidrina protegida de Stork 3, y el electrófilo A sería algún sustrato adecuado como un haluro, tosilato, etc. 2.

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en una nueva síntesis total de la ar-turmerona 1 basada en este principio.³

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

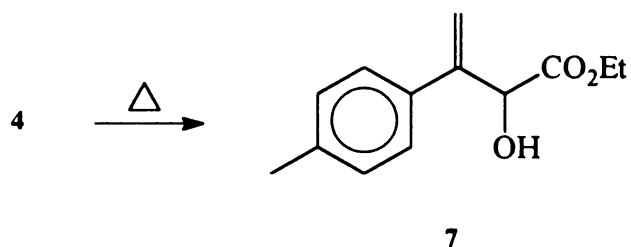
Para la síntesis del electrófilo A (2b, X=I) se partió del aldehído ya conocido 5, preparado a su vez de *p*-metilacetofenona por una reacción de Darzens (ClCH₂CO₂Et, EtONa) al éster glicídico 4 seguido de saponificación y descarboxilación^{4,5} (esquema II). La reducción del aldehído 5 con NaBH₄ en metanol produjo entonces el alcohol primario 6, el cual fue convertido en el derivado yodado 2b (X=I) a través del tosilato correspondiente 2a (X=OTos).

ESQUEMA II



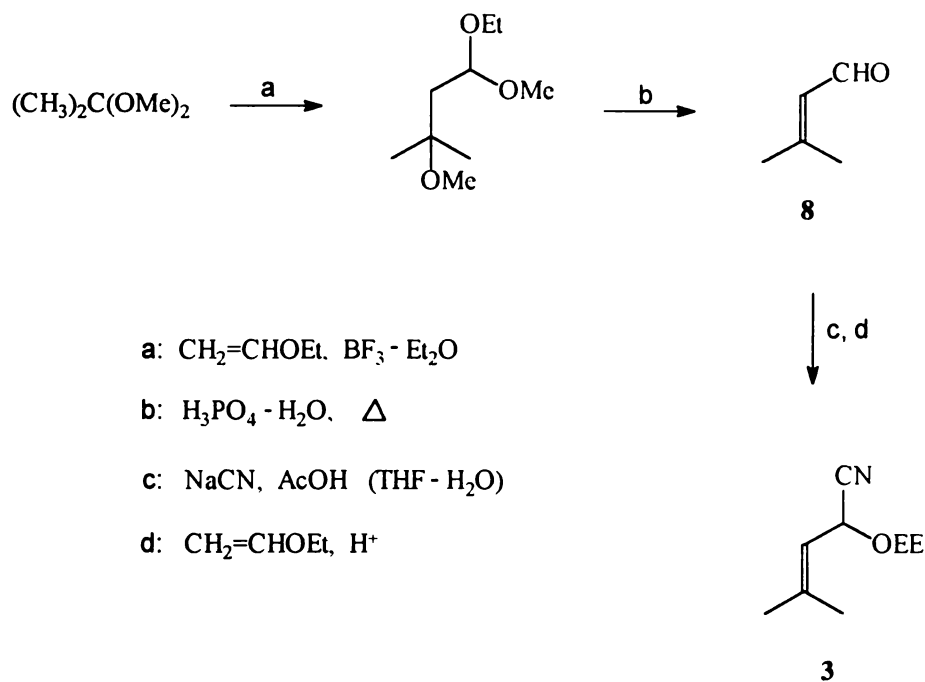
Aunque sin ninguna utilidad para los propósitos de la síntesis, se observó que el éster glicídico **4** sufre una interesante transposición térmica para dar **7**. Transposiciones de este tipo son usuales con catálisis ácida, pero no en condiciones térmicas⁶ (esquema III).

ESQUEMA III



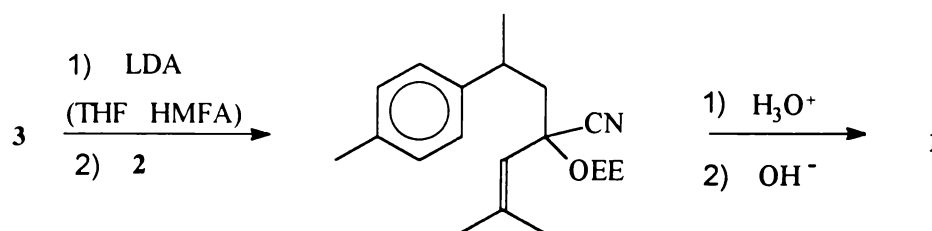
Para la obtención del precursor del equivalente sintético del acil carbanión B, se preparó primero el senecialdehído **8** por el método de Julia⁷ y luego se convirtió en la cianohidrina protegida **3** como indica el esquema IV.

ESQUEMA IV



Finalmente, el acoplamiento de los dos fragmentos **2b** y **3** se hizo siguiendo las condiciones de Stork₂: 1) Formación del carbanión de **3** con la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) en tetrahydrofurano (THF)-hexametilfosfóricotriamida (HMFA) secos a -78° , y 2) Adición del derivado yodado **2b** a esta temperatura, seguido de calentamiento a temperatura ambiente para dar **9**. La desprotección de **9** con ácido acuoso y tratamiento básico (NaOH acuoso al 1%) de la cianohidrina intermediaria, produjo 80% de rendimiento de la ar-turmerona racémica **1** (esquema V).

ESQUEMA V



Los datos espectroscópicos de esta muestra sintética correspondieron perfectamente con los informados para el producto natural y resultaron idénticos a los de otra muestra sintética obtenida en nuestro laboratorio por una ruta más corta.⁸

Aunque el ejemplo de la ar-turmerona escogido para probar la utilidad sintética de las "cianohidrinas protegidas" es muy simple, la intención es usar ejemplos cada vez más complejos en futuras investigaciones.

PARTE EXPERIMENTAL

El término "trabajar de la forma usual" significa extraer con el disolvente indicado, lavar con solución saturada de NaCl, secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Para las cromatografías en placa fina (cpf) se usó gel de sílice Merck GF 254.

Los espectros de infrarrojo (ir) se determinaron en un instrumento *Perkin-Elmer* 337; la posición de las bandas de absorción se da en cm⁻¹. Los espectros de resonancia magnética protónica (rmp) se determinaron en un instrumento *Varian* EM-360 usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CCl₄ como disolvente; la posición de las señales se da en ppm (unidades δ) y las constantes de acoplamiento (*J*) en hercios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las letras *s*=señal sencilla, *d*=señal doble, *t*=señal triple, *c*=señal cuádruple, *sx*=señal séxtuple y *m*=señal múltiple compleja. Los espectros de masas (em) se determinaron en un instrumento *Hitachi-Perkin-Elmer* RMU-6D.⁹

3-(p-Tolil)-2,3-epoxibutirato de etilo (4): Se preparó en 57% de rendimiento siguiendo el método de Dutta.⁴

2-(p-Tolil) propionaldehído (5): Se siguió la técnica descrita para un caso similar.⁵ A

una solución etanólica de EtONa preparada de 2.02 g (0.088 at-g) de Na y 40 ml de EtOH absoluto, se le añadieron gota a gota y con agitación 18.5 g (0.084 mol) del éster glicídico **4**. La mezcla se enfrió en baño de hielo, agregándose gota a gota con agitación, 1.9 ml (0.10 mol) de H₂O. La saponificación es instantánea separándose inmediatamente la sal sódica del ácido glicídico como un sólido blanco. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el sólido reunido se lavó con 7 ml de EtOH absoluto, y después con 7 ml de Et₂O seco. El producto seco pesó 15 g (90% de rendimiento), se agregó en pequeñas porciones a una solución fría (baño de hielo) de HCl al 24% y agitada magnéticamente. Una vez terminado el desprendimiento de CO₂, la mezcla de reacción se trabajó de la forma usual (C₆H₆) y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (75 g) eluyendo con C₆H₆ para dar 9.3 g (75% de rendimiento) de **5** como aceite incoloro.

ir (película): 3030, 2820, 2720, 1735, 1530 y 820.

rmp: 1.40 (*d*, *J*=7, CH-CH₃), 2.33 (*s*, Ar-CH₃), 3.53 (*c,d*, *J*=7, 1, CH-CH=O), 7.05 (*s*, 4 Ar-H) y 9.52 (*d*, *J*=1, CH-CH=O).

2-(*p*-Tolil)-1-propanol (**6**): 1.28 g (0.0086 mol) del aldehído **5** disueltos en 10 ml de MeOH, se enfriaron en baño de hielo y se le agregaron en pequeñas porciones con agitación 0.655 g (0.0172 mol) de NaBH₄. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche, se agregó Me₂CO, se diluyó con 5 ml de H₂O, se aciduló primero con AcOH glacial y después con HCl al 10%. Una vez eliminados los disolventes orgánicos en el rotavapor, el residuo se trabajó de la forma usual (CHCl₃) para dar 0.87 g (67% de rendimiento) de **6** como un aceite incoloro.

ir (película): 3350, 3030, 1530 y 820.

rmp: 1.21 (*d*, *J*=7, CH-CH₃), 2.30 (*s*, Ar-CH₃), 2.66 (*sx*, *J*=7, CH₂-CH-CH₃), 2.76 (*s* ancho, OH, intercambia con D₂O), 3.55 (*d*, *J*=7, CH-CH₂OH) y 7.06 (*s*, 4 Ar-H).

p-Toluensulfonato de 2-(*p*-tolil)-1-propilo (**2a**): 1.7 g (0.0113 mol) del alcohol **6** disueltos en 15 ml de piridina seca se enfriaron en baño de hielo y se le agregaron en pequeñas porciones con agitación, 2.5 g (0.013 mol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo. La mezcla de reacción se dejó agitando en baño de hielo por tres horas y se dejó reposar en el refrigerador 24 horas. Se agregó hielo y se agitó por dos horas a temperatura ambiente. Después del trabajo usual (Et₂O, lavados adicionales con HCl al 10%) se obtuvieron 2.64 g (77% de rendimiento) de **2a** como un aceite denso ligeramente amarillo. La pureza del producto crudo fue suficiente como para ser utilizado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ir (película): 3030, 1600, 1520, 1360, 1185, 1175 y 820.

rmp: 1.26 (*d*, *J*=7, CH-CH₃), 2.30 y 2.40 (2 *s*, 2 Ar-CH₃), 2.98 (*sx*, *J*=7, CH₂-CH-CH₃), 3.93 (*d*, *J*=7, CH-CH₂-OTos), 6.93 (*s*, 4 Ar-H) y 7.33 (sistema A₂B₂, *J*_{AB}=9, 4 Ar-H del *p*-toluensulfonato).

2-(*p*-Tolil)-1-yodopropano (**2b**): Se disolvieron 3.7 g (0.0122 mol) del tosilato **2a** crudo en 20 ml de 2-butanona recién destilada, adicionándose 3 g (0.02 mol) de NaI, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mayor parte del disolvente se eliminó por destilación a presión normal y las últimas trazas a presión reducida en el rotavapor. Se diluyó con H₂O (20 ml) para disolver las sales inorgánicas, trabajándose de la forma usual (Et₂O, lavados adicionales con Na₂S₂O₃ al 10%) para dar 3.02 g de

producto crudo como un aceite amarillo. La purificación se hizo filtrando a través de 15 g de florisil y eluyendo con hexano para dar 2.5 g (79% de rendimiento) de **2b** puro.

ir (película): 3030, 1525, 1460, 820 y 540.

rmp: 1.38 (*d*, $J=7$, $\text{CH}-\underline{\text{CH}_3}$), 2.30 (*s*, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_3}$), 2.70-3.40 (*m*, $\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_2}\text{I}$) y 7.00 (*s*, 4 $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$).

2-Hidroxi-3-(*p*-Tolil)-3-butenato de etilo (7): Esta sustancia se obtuvo sobrecalentando el éster glicídico **4** crudo durante la destilación a presión reducida. El hidroxíéster **7** destiló a 140°/5 mm de Hg como un aceite amarillo espeso y los datos espectroscópicos se obtuvieron sobre una muestra purificada por cpf preparativa (hexano 9: AcOEt 1).

ir (película): 3450, 3030, 1745, 1530, 1300-1180, 910 y 825.

rmp: 1.13 (*t*, $J=7$, $\text{OCH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 2.33 (*s*, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_3}$), 3.36 (*s* ancho, $\underline{\text{OH}}$, intercambia con D_2O), 4.15 (*c*, $J=7$, $\text{OCH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 5.00 (*s*, $\text{HO}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Et}$), 5.38 y 5.42 (2 *s*, $\text{C}=\underline{\text{CH}_2}$) y 7.20 (sistema A_2B_2 , $J_{\text{AB}}=8$, 4 $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$).

El acetato de **7** se preparó por el método usual de anhídrido acético y piridina y se purificó por cpf preparativa (hexano 7.5: AcOEt 2.5).

ir (película): 3030, 1745, 1530, 1300-1170, 910 y 835.

rmp: 1.12 (*t*, $J=7$, $\text{OCH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 2.10 (*s*, $\underline{\text{CH}_3}-\text{CO}_2$), 2.33 (*s*, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_3}$), 4.06 (*c*, $J=7$, $\text{OCH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 5.38 y 5.50 (2 *s*, $\text{C}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (*s*, $\text{CH}_3\text{CO}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Et}$) y 7.15 (sistema A_2B_2 , $J_{\text{AB}}=8$, 4 $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$).

3-Metil-2-butenal (senecialdehído) (8): Se preparó en 30% de rendimiento por el método de Julia.⁷

2-Hidroxi-4-metil-3-pentenitrilo: Se disolvieron 13.5 g (0.36 mol) de NaCN en la mínima cantidad de agua (20 ml), diluyéndose con la misma cantidad de THF. Se enfrió en baño de hielo y se agitó magnéticamente de manera vigorosa mientras se agregaba gota a gota durante 90 minutos una solución del aldehído **8** (11.5 g, 0.137 mol) en 16.5 g (0.275 mol) de AcOH. La mezcla se agitó durante cuatro horas mientras llegó a temperatura ambiente, se evaporó el THF a presión reducida sin calentar el matraz y el residuo se trabajó de la forma usual (Et_2O) para dar 15.2 g (100% de rendimiento) de la cianohidrina cruda que se usó como tal en el siguiente paso.

ir (película): 3400, 2240 y 1045.

rmp: 1.76 y 1.81 (2 *s*, $(\underline{\text{CH}_2})_2\text{C}=\text{CH}$), 4.35 (*s*, $\underline{\text{OH}}$, intercambia con D_2O), 5.05 (*d*, $J=9$, $\text{C}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}(\text{OH})\text{CN}$) y 5.36 (*d*, $J=8$, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}=\text{C}$).

Eter α -etoxietílico del 2-hidroxi-4-metil-3-pentenitrilo (3): A la cianohidrina anterior neta (1.2 g, 0.0108 mol) se le añadió un cristal de ácido *p*-toluensulfónico y con agitación manual se agregó gota a gota éter etilvinílico hasta que cesó el desprendimiento de calor. Se agitó manualmente durante cinco minutos y el progreso de la reacción se controló por cpf (hexano 5: AcOEt 1, 2 eluciones). Usualmente en este punto la reacción ya es completa; en caso contrario se adiciona una nueva cantidad del éter etilvinílico. Se agregó solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la forma usual (Et_2O) para dar 1.98 g (100% de rendimiento) de un aceite amarillo claro que se pudo destilar a presión reducida bulbo a bulbo. El producto así purificado (**3**, mezcla de diastereoisómeros), es un aceite incoloro (p. eb. 70°/0.2 mm de Hg).

ir (película): 1150-1030.

rmp: 1.20 (*t*, $J=8$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 1.32 y 1.35 (2 *d*, $J=5$, OCH-CH_3), 1.76 y 1.80 (2 *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C=CH}$), 3.51 y 3.56 (2 *c*, $J=8$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 4.75 y 4.85 (2 *c*, $J=5$, $\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$), 4.95 y 5.00 (2 *d*, $J=9$, C=CH-CH-CN) y 5.26 (*d* ancho, $J=9$, C=CH-CH).

“Cianohidrina protegida” de la *ar-turmerona* (9): En una solución de *n*-BuLi en hexano al 15% (3 ml, 0.007 mol) se diluyeron con 8 ml de THF anhidro y se enfrió a 0° bajo atmósfera de nitrógeno. Con agitación magnética se agregaron 0.73 g (0.0072 mol) de diisopropilamina, se enfrió a -78° y se agregó gota a gota una solución de 1.07 g (0.0034 mol) de la “cianohidrina protegida” 3 en 2 ml de THF y 2.1 g de HMFA secos. La solución roja del anión así formado se agitó durante 10 minutos a -78° antes de agregar gota a gota el yodocompuesto 2b neto (1.47 g, 0.0055 mol). Se dejó llevar a temperatura ambiente en el lapso de una hora y se dejó a esta temperatura dos horas más. Se agregaron 15 ml de H₂O, se evaporó el THF a presión reducida en el rotavapor y el residuo se trabajó de la forma usual (Et₂O) obteniéndose 1.6 g de producto crudo contaminado con yodocompuesto 2b. El aceite denso café rojizo se purificó por cromatografía en columna de Al₂O₃ neutra (12 g) obteniéndose 1.30 g (70% de rendimiento) de producto puro como una mezcla de diastereoisómeros.

ir (película): 3030, 1675, 1530, 1200-1000 y 820.

rmp: 1.00-1.46 (*d* y *t* sobrepuestos, $J=7$, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$ y $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.83 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C=CH}$), 2.28 (*s*, Ar-CH_3), 2.73-3.28 (*m*, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$), 3.28-3.70 (*c* sobrepuestos, $J=7$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 4.66-4.90 (*m*, CH=C y $\text{CH}_3\text{-CH(O)}_2$) y 7.00 (*s*, 4 Ar-H).

Ar-turmerona (1): A 305 mg (0.00097 mol) de la “cianohidrina protegida” 9 cruda (contaminada con el yodocompuesto 2b, disuelta en 10 ml de THF se le agregaron 2 ml de H₂SO₄ al 5% y luego 0.5 ml de MeOH para generar una solución homogénea que se agitó a temperatura ambiente durante una hora, tiempo necesario para completar la hidrólisis. Se evaporaron los disolventes en el rotavapor, se diluyó con 10 ml de solución saturada de NaCl y se extrajo con Et₂O. La solución etérea de la cianohidrina de la *ar-turmerona* intermediaria, se agitó vigorosamente en un embudo de separación con 20 ml de NaOH al 1% durante dos minutos. Separada la fase acuosa alcalina, la etérea se trabajó de la forma usual obteniéndose 297 mg de producto crudo. Este se purificó por cpf preparativa (hexano 95: AcOEt 5, 2 eluciones) se recuperaron 76 mg de yodocompuesto 2b y se obtuvieron 142 mg de *ar-turmerona* 1 (88% de rendimiento en base al yodocompuesto recuperado).

Usando las condiciones anteriores con 9 puro se obtuvo 80% de rendimiento de la *ar-turmerona* sin necesidad de separación cromatográfica.

ir (película): 3030, 1695, 1630, 1530 y 820.

rmp: 1.20 (*d*, $J=7$, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1.80 y 2.07 (2 *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C=CH}$, *cis* y *trans* al grupo C=O respectivamente), 2.25 (*s*, Ar-CH_3), 2.51 (*m*, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.21 (*sx*, $J=7$, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$), 5.87 (*s*, ancho, C=CH) y 6.95 (*s*, 4 Ar-H).

em (70 eV): 216 (M^+ , 1.2%), 201 (5.8%), 132 (11.6%), 119 (57%), 91 (10.0%), 83 (100%), 77 (6.6%) y 55 (27.5%).

SUMMARY

A new total synthesis of racemic ar-turmerone **1**, which shows the potential of "protected cyanohydrins" in organic synthesis, is reported. The synthesis involves as key steps, coupling of the anion of the "protected cyanohydrin" of senecialdehyde **3** with the iodo-compound **2b**, followed by deprotection. The first example of a thermal glycidic ester — 1-hydroxy-2-butenic ester isomerization (e.g. **4**→**7**) is also described briefly.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo financiero de la Dirección General de Investigación Científica y Superación Académica, SEP. (911578, No. 91-01-09-002-851).

REFERENCIAS Y NOTAS

1. Ver por ejemplo: Heathcock, C.H., *The total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J.W., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1973, vol. 2, pp 247-250.
2. Stork, G.; Maldonado, L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**: 5286; *Ibid.*, 1974, **96**: 5272.
3. Los resultados que aquí se presentan fueron expuestos en el XIX Congreso Latinoamericano de Química, Buenos Aires, Argentina, Noviembre, 1990. Resumen OR 03.
4. Dutta, P. Ch., *J. Indian Chem. Soc.* 1941, **18**: 233.
5. Allen, C.F.H.; Van Allan, J., *Organic Syntheses*; Wiley: New York, 1955; Collect., vol. III, p 733.
6. Ver por ejemplo: a) Hartman, B.C.; Rickborn, B.J., *J. Org. Chem.*, 1972, **37**: 943; b) Vankar, Y.D.; Chaudhuri, N.C.; Vankar, P.S., *J. Chem. Res. (S)*, 1989, 178.
7. Julia, M.; Julia, S.; Langlois, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1965, 1007. Recientemente se introdujo comercialmente esta sustancia por laboratorios Aldrich.
8. Park, O.S.; Grillasca, Y.; García, G. A.; Maldonado, L.A., *Synth. Commun.* 1977, **7**: 345.
9. Se agradece a las químicas Graciela Chávez y Marisela Gutiérrez la determinación de los espectros de *ir*, y a la química Alejandrina Acosta la determinación de los espectros de rmp. Los em se determinaron en el Instituto de Química, UNAM, por el ingeniero Luis Velasco.

Recibido en enero de 1992. Aceptado para su publicación en julio de 1993.