

06584
①
lej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



- I. UN METODO NUEVO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS.
- II. ESTUDIOS EN LA SINTESIS DE PSILOCINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA EL MAESTRO EN CIENCIAS
FRANCISCO YUSTE LOPEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1982

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
PARTE TEORICA	3
PARTE EXPERIMENTAL	47
CONCLUSIONES	88
BIBLIOGRAFIA	89

INTRODUCCION

Una de las áreas más amplias y complejas de la química orgánica es la química heterocíclica. Alrededor de una tercera parte de los compuestos orgánicos conocidos tienen un núcleo heterocíclico. Más de la mitad de todos los tipos de compuestos que la naturaleza produce contienen tales núcleos. Una gran cantidad de drogas y medicinas, la gran mayoría de los colores sintéticos o naturales y casi todos los alcaloides poseen sistemas heterocíclicos. Por ello, la investigación en esta área, que ha tenido un crecimiento extraordinario, se ha enfocado principalmente al estudio de nuevas rutas sintéticas para producir sistemas más complejos, a mejorar los métodos existentes y a que estos últimos resulten más versátiles.

De esta forma, el diseño de nuevos procedimientos que permitan la preparación de diversos sistemas heterocíclicos resulta de gran utilidad.

El objetivo principal de la primera parte de este trabajo es el de presentar un método novedoso y versátil que permite la síntesis simple de varios sistemas heterocíclicos.

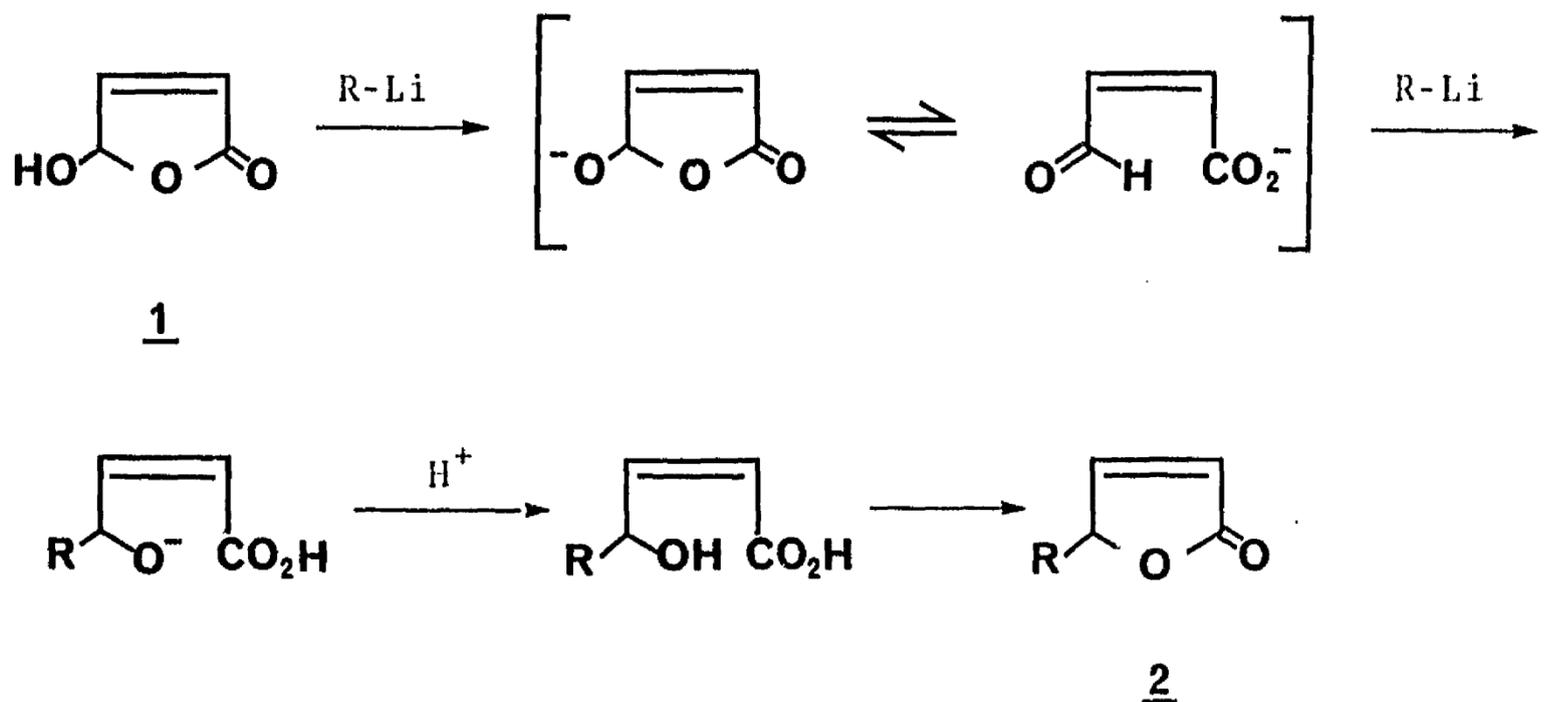
La segunda parte del trabajo concierne con algunos estudios en la síntesis de psilocina, un alcaloide indólico aislado del hongo *Psilocybe mexicana*. Aún cuando el objetivo principal de esta

parte, esto es, la síntesis de psilocina no se pudo alcanzar, aquí se presentan los resultados obtenidos que han dado origen a nuevas ideas y que proporcionan un panorama más amplio para la síntesis futuras de este alcaloide.

PARTE TEORICA

I. Un método nuevo para la preparación de compuestos heterocíclicos.

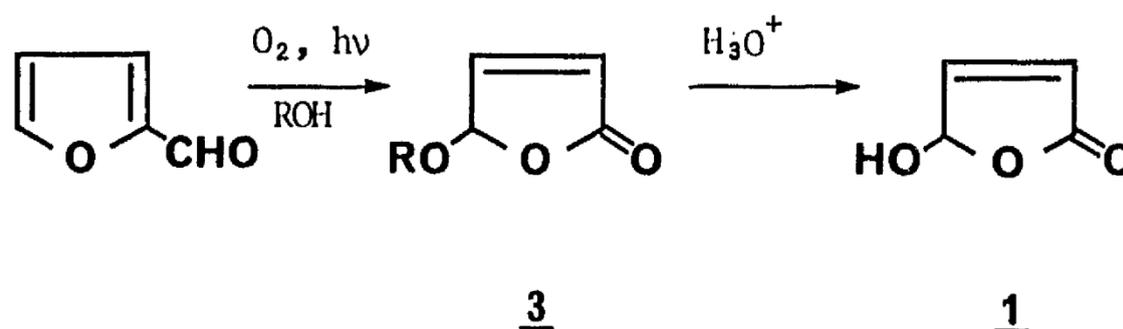
Como parte de un estudio dirigido a la síntesis de alcaloides derivados del indol, se preparó el 4-hidroxi-2-butenólido 1 (ácido malealdehídico o ácido cis β -formilacrílico).¹ Un uso interesante de la hidroxilactona 1 fue publicado recientemente. La reacción de dos equivalentes molares de derivados organometálicos (alquil-litios o reactivos de Grignard) con 1 en THF a -70°C permite aislar, después de la hidrólisis ácida, 4-alkil-2-butenólidos 2 con buenos rendimientos (Esquema I).²



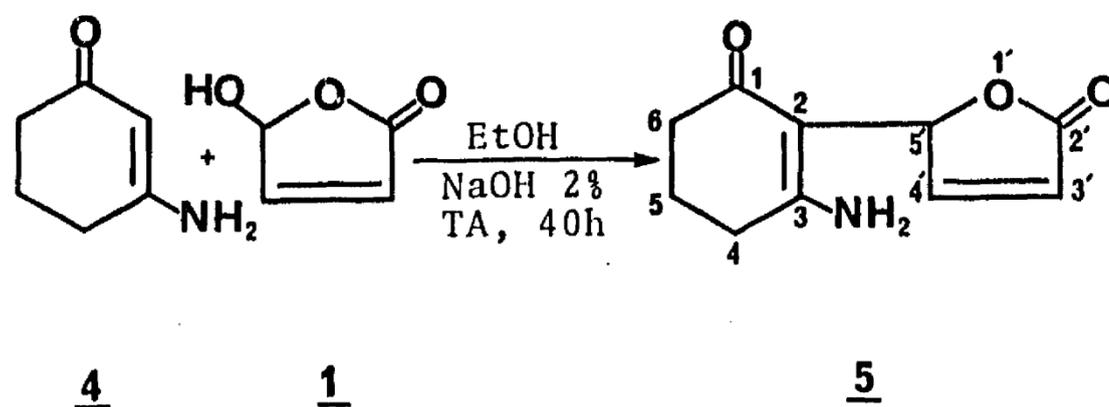
Esquema I

En este trabajo, se describen las reacciones catalizadas por base de la lactona 1 con amidas vinílogas y compuestos 1,3-dicarbonílicos que permiten la síntesis simple de algunos compuestos heterocíclicos 2-carboximetil substituidos.

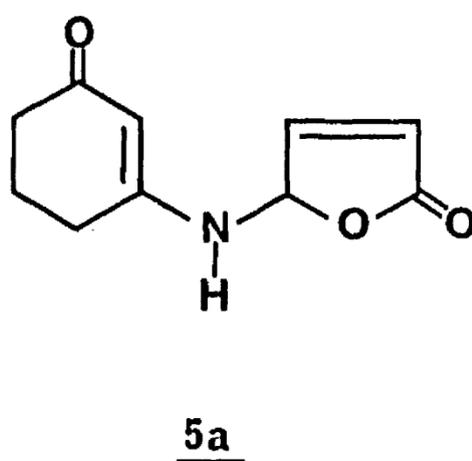
La preparación de 1 se realizó mediante un proceso ya descrito en la literatura.^{3,4} La oxidación fotosensibilizada de furfural en solución alcohólica da origen a 4-alcoxi-2-butenólidos 3, hidrolizables en medio ácido acuoso⁴ o por simple ebullición con agua⁵ al 4-hidroxi-2-butenólideo 1. Sin embargo, 1 puede ser obtenido directamente de la reacción de fotooxigenación variando ligeramente las condiciones de irradiación^{2,6} (ver Parte Experimental).



La reacción catalizada con base de 1 con la enaminona 4 en EtOH a TA durante 40 h generó, con 83% de rendimiento, un producto cristalino, muy insoluble, cuyos datos espectroscópicos concuerdan con la estructura 5: IR, 1730, 1685 y 1590 cm^{-1} ; ^1H RMN, una señal múltiple entre 1.5-2.5 (6H) para los metilenos de la ciclohexenona, una señal múltiple en 6.0 (2H) en la que se encuentran sobrepuestos el protón base de oxígeno y el protón α al carbonilo de la lactona, una señal ancha en 6.95 (2H) que semidesapa



rece con D_2O para el grupo NH_2 y una señal doble de doble, $J = 2$ y 5 Hz, en 7.70 (1H) para el protón β al carbonilo de la lactona; en EM presentó un ión molecular a m/e 193 y como fragmentos más importantes los de m/e 165 (M-28), 164 (M-29) y 138 (M-55). Sin embargo, las evidencias espectroscópicas hasta aquí obtenidas no eliminaban la posibilidad de que la alquilación se hubiese efectuado sobre el nitrógeno en lugar del carbón y que la estructura del producto fuese 5a. El análisis del espectro de ^{13}C RMN (Tabla I)



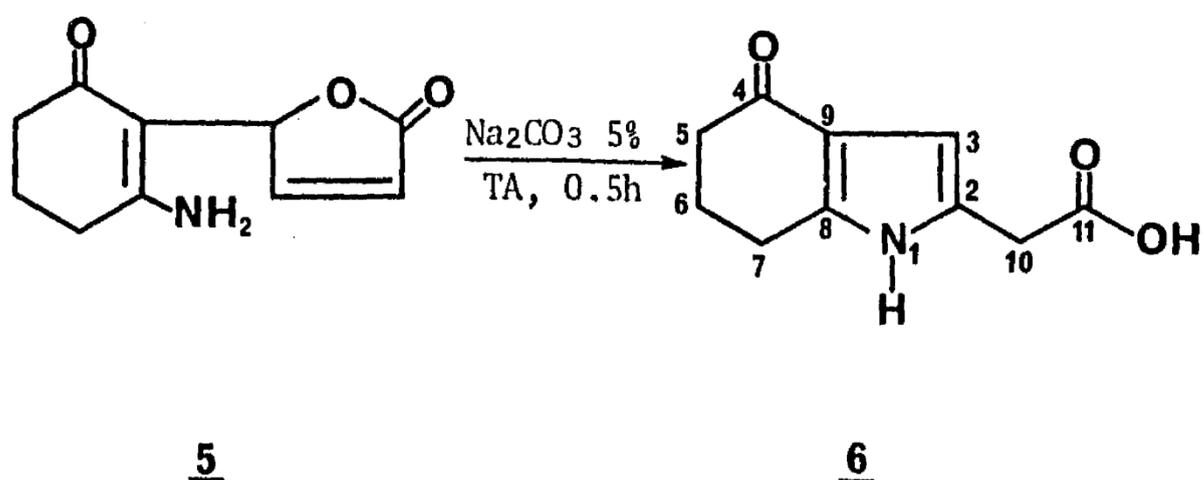
confirmó que la estructura propuesta inicialmente (5), era la correcta. Este análisis demostró dos carbonos vinílicos como dobletes (C-3' y C-4') y los otros dos carbonos vinílicos como singuletes (C-2 y C-3). Si la estructura fuese 5a, se presentarían tres carbonos vinílicos como dobletes y un solo carbón vinílico como singulete.

T a b l a I

Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 5 y 6.

	<u>5</u>	<u>6</u>
C-1	192.2 (s)	
C-2	100.3 (s)	119.6 (s)
C-3	166.5 (s)	103.4 (d)
C-4	29.6 (t)	192.3 (s)
C-5	20.6 (t)	37.6 (t)
C-6	36.6 (t)	22.1 (t)
C-7		23.7 (t)
C-8		125.8 (s)
C-9		143.3 (s)
C-10		33.0 (t)
C-11		171.4 (s)
C-2'	173.4 (s)	
C-3'	117.7 (d)	
C-4'	159.4 (d)	
C-5'	78.1 (d)	

Además, el tratamiento básico de la enamino cetona 5 (Na_2CO_3 , al 5%, TA, 0.5 h) produjo el ácido tetrahidro-2-indolacético 6 (54%) cuyo espectro IR presenta las bandas del carbonilo del ácido y de la cetona conjugada en 1715 y 1615 cm^{-1} respectivamente. en ^1H RMN (Fig. 1), se observan las señales para el anillo de ci-



clohexenona como un múltiple (6H) en 1.8-2.8, una señal simple (2H) en 3.5 para el metileno α al grupo carboxilo, una señal ancha (1H) en 5.8 que desaparece con D_2O para el NH, un singulete (1H) en 6.20 que se afina cuando se agrega D_2O adscrito al protón en C-3 y una señal ancha en 11.1 (1H) que también desaparece con D_2O para el protón del carboxilo. En EM presenta un ión molecular a m/e 193 y pérdidas de carbonilo (M-28) y carboxilo (M-45). El espectro de ^{13}C RMN (Tabla I) suministró la evidencia necesaria para asignar la estructura 6 al producto de isomerización de 5 y reconfirmar la estructura de este último. Es conocido que el C-3 vinílico de 4-oxotetrahydroindoles⁷ aparece en la región de ca. 104-106 a diferencia de los otros tres carbonos vinílicos que exhiben señales a campo más bajo.⁷ En nuestro caso, el C-3 aparece en 103.4 y el espectro de ^{13}C RMN parcialmente desacoplado ("off resonance") claramente demostró un carbono terciario (d), eliminando entonces la estructura posible de ácido tetrahydro-3-indolacético que derivaría de 5a.

Debe señalarse que la reacción de 4 y 1 en EtOH a ebullición usando exceso de base (Na_2CO_3 al 5%), no produce el ácido 6

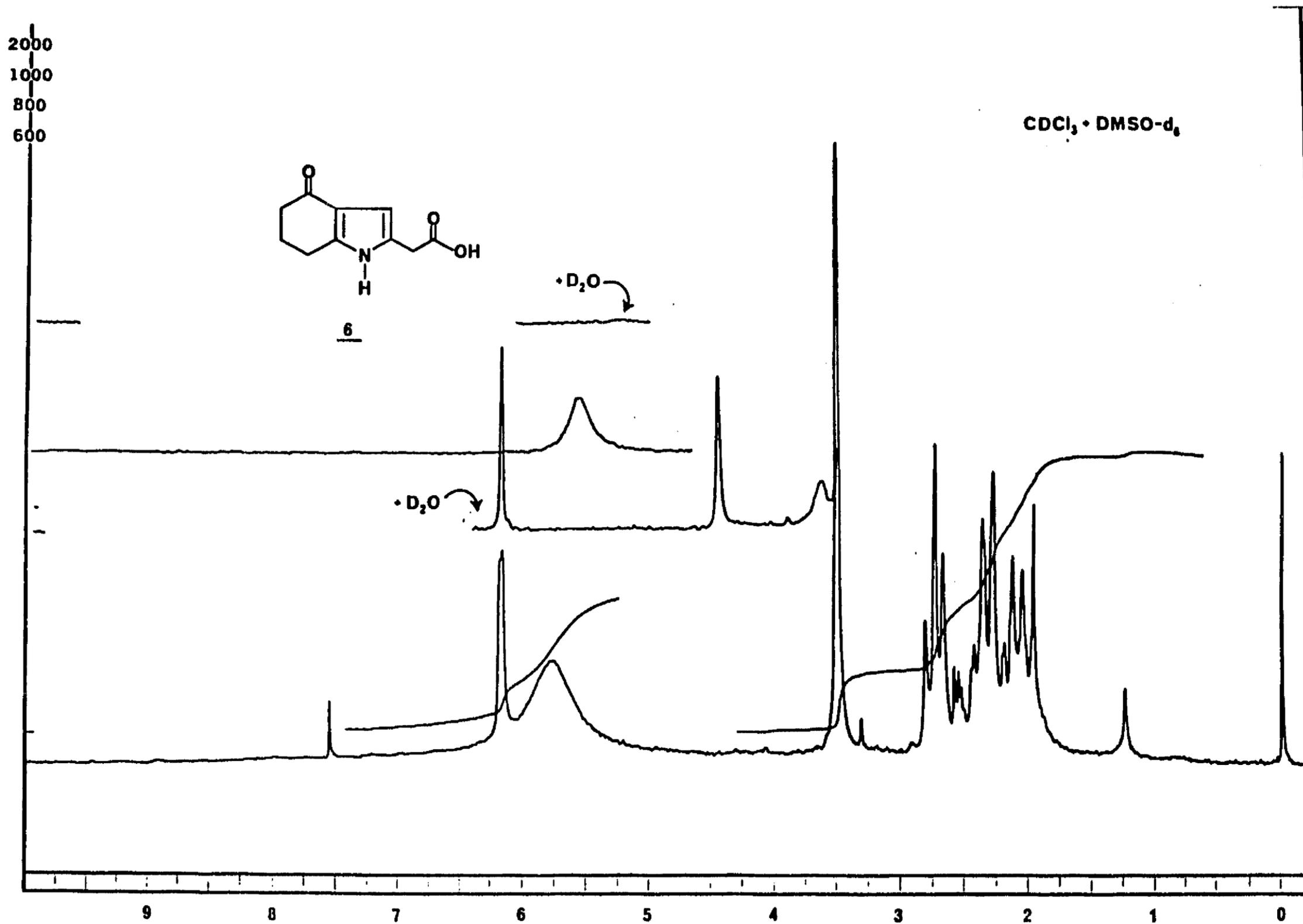
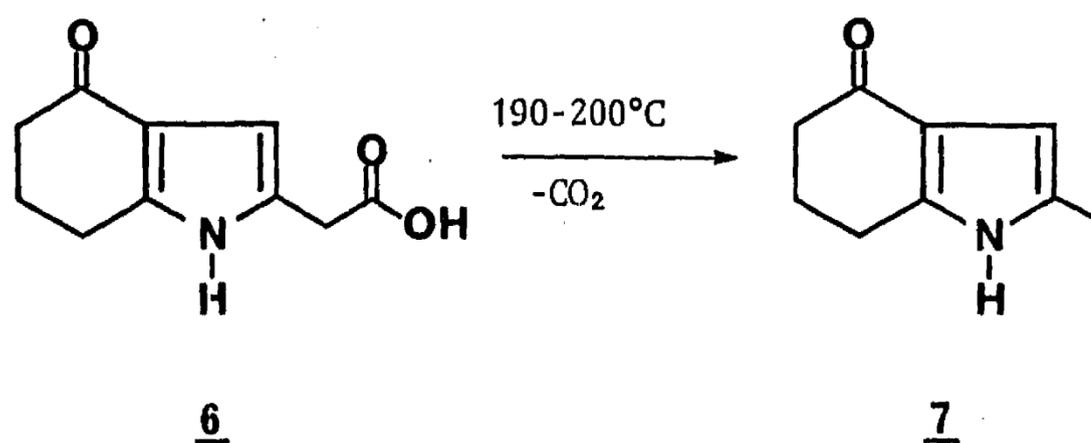


Figura 1

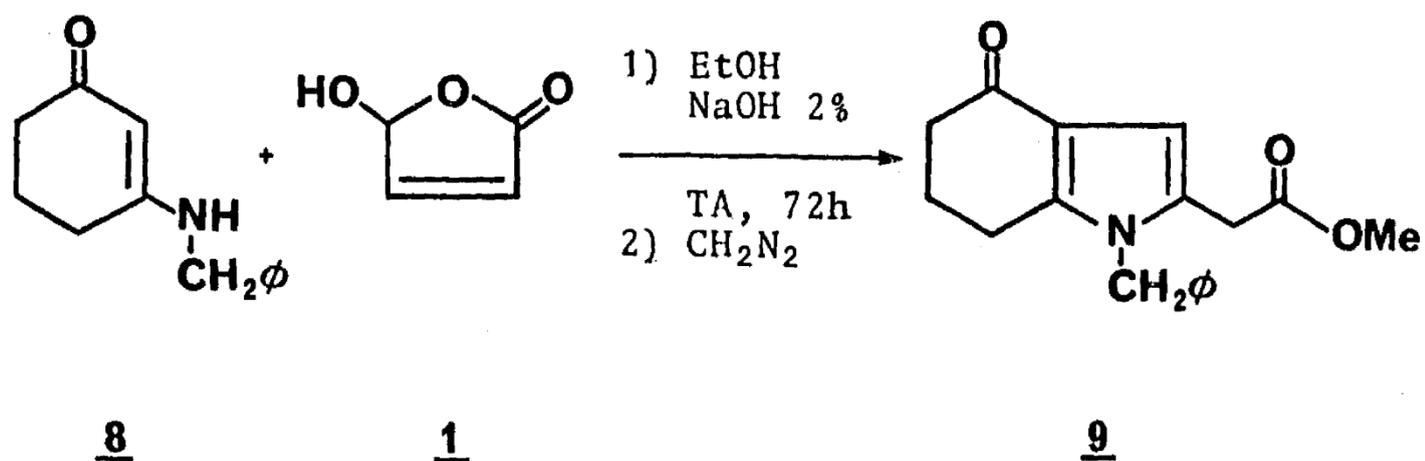
directamente y únicamente condujo a la descomposición del material inicial.

El calentamiento hasta fusión del ácido 6 durante 5 min genera, con rendimiento cuantitativo, el 2-metil-4-cetotetrahidroindol 7 cuyos datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en la literatura para este compuesto.⁸

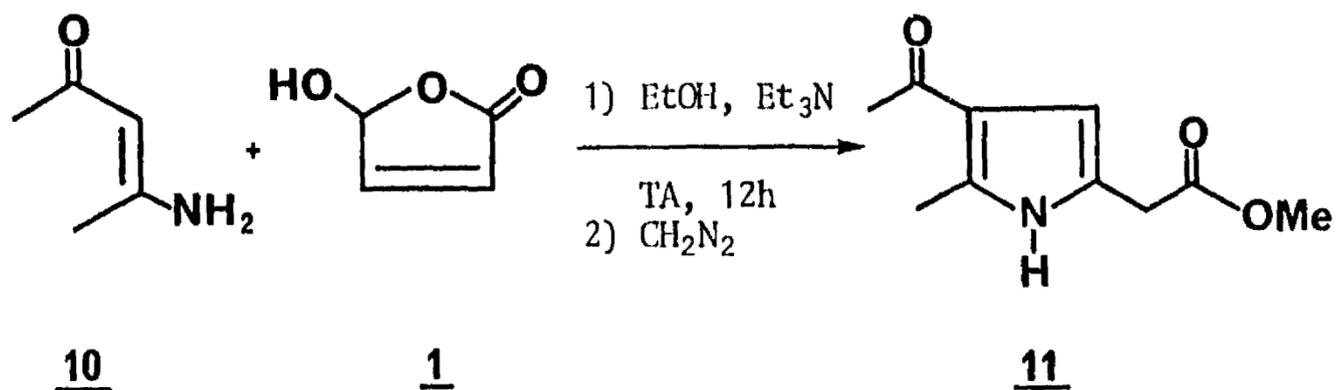


Después, se investigó la reacción de 1 con otras amidas vinílogas cíclicas y acíclicas. Por ejemplo, la reacción de la enamínona 8 con 1 a TA condujo directamente a la obtención del ácido tetrahydro-2-indolacético, que se aisló como su éster metílico 9, sin trazas del intermediario análogo a 5. El éster metílico 9 presenta absorciones en el IR en 1732 y 1650 cm^{-1} para los carbonilos del éster y cetona insaturada respectivamente, mientras que en ^1H RMN exhibe una señal simple en 6.47 (1H) para el protón vinílico en C-3.

Similarmente, la reacción entre la enamínona acíclica 10 y 1 en EtOH a TA y usando Et_3N como catalizador, generó el ácido 2-pirrolacético correspondiente, aislado como éster metílico (11) y



el cual se identificó en base a su espectro en el IR que mostró las bandas correspondientes a los carbonilos del éster y cetona conju-



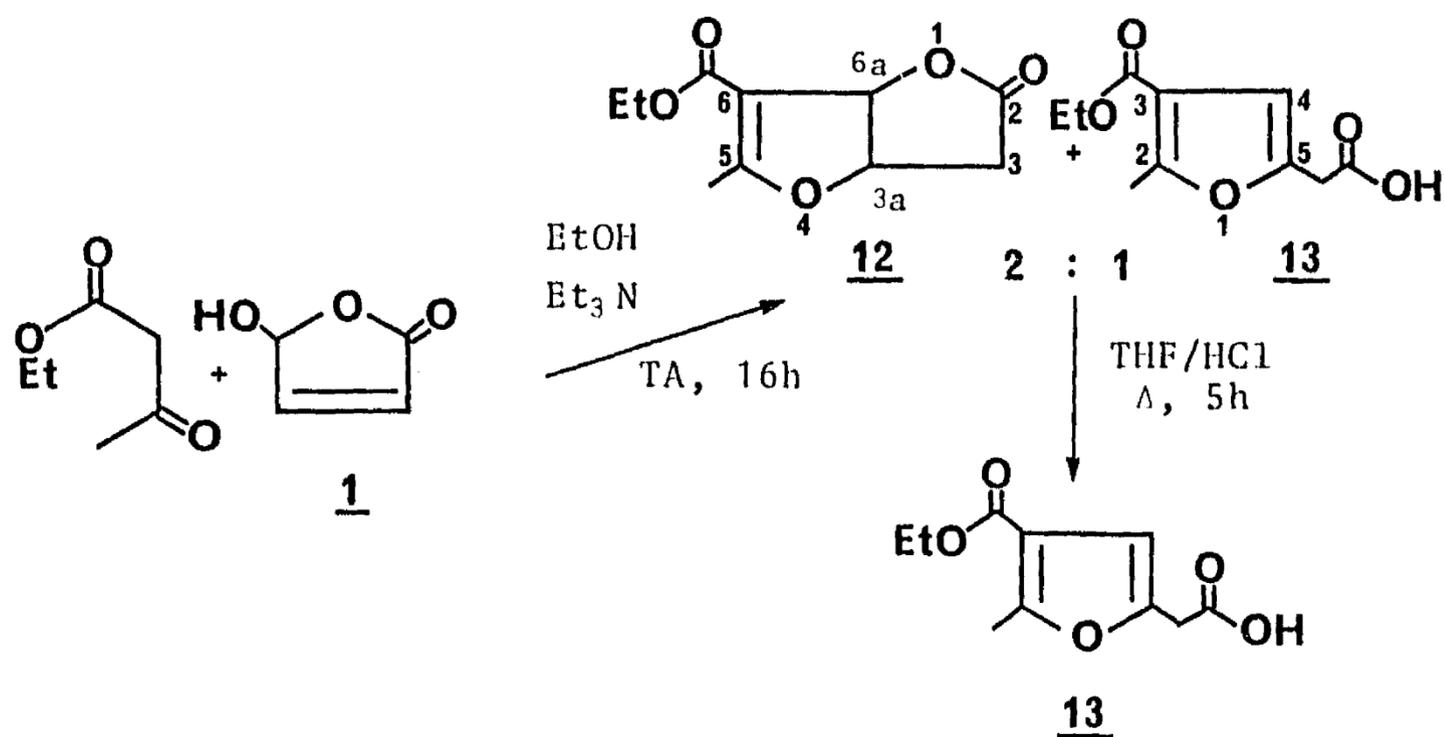
gada a 1730 y 1635 cm^{-1} respectivamente y de acuerdo a su espectro de ^1H RMN en donde el protón vinílico en C-4 aparece como doblete ($J_{1,4} = 2.5\text{Hz}$, 1H) en 6.25.

La obtención de los productos 9 y 11 aunada al aislamiento de 5 en la reacción de 1 con amidas vinílogas, confirmó la bien conocida regioselectividad de estos sistemas^{9,10} y estableció una significativa diferencia en reactividad entre los dos centros electrofílicos de 1. La regioselectividad de sistemas bidentados ta-

les como 4 hacia mono y bis-electrófilos se ha estudiado ampliamente.⁹ Existen suficientes referencias en la literatura para suponer que la adición tipo Michael de la enamino cetona 4 se debe efectuar a través del C-2 y no a través del nitrógeno.^{9,10} Debe considerarse que la reacción al nitrógeno es menos favorable para amidas vinílicas que para enaminas, debido a que las primeras presentan la atracción electrónica directa del carbonilo.

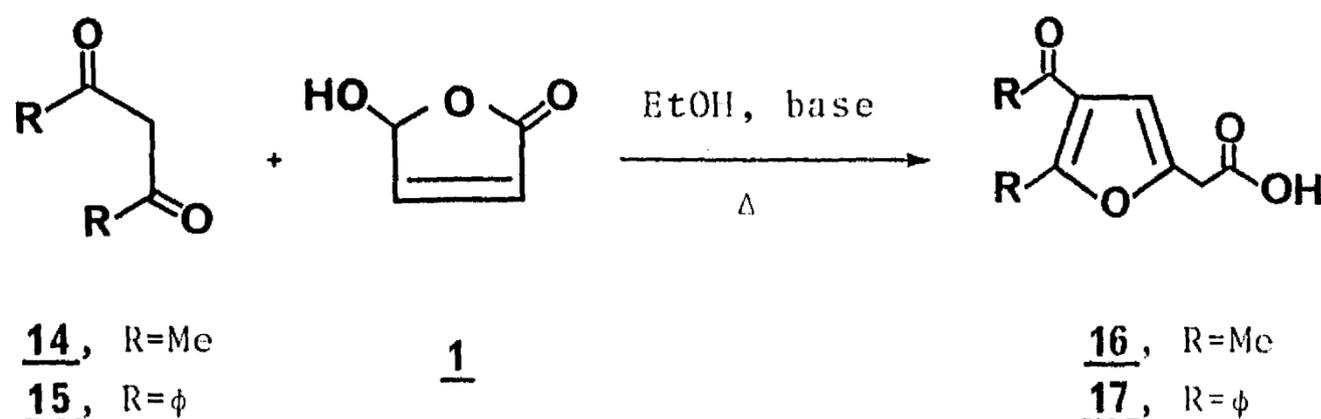
El aislamiento del intermediario 5, a diferencia de lo que sucede en los otros dos casos, es incierto. Sin embargo, cabe señalar que dicho producto es completamente insoluble en el medio de reacción lo cual, quizás, imposibilita el siguiente paso de la reacción, esto es, la adición conjugada del nitrógeno de la enamino na sobre la lactona insaturada.

De acuerdo con los resultados hasta aquí obtenidos, pareció interesante el investigar las reacciones de la pseudolactona 1 con compuestos 1,3-dicarbonílicos.



La agitación a TA durante 16 h de la hidroxilactona 1, acetoacetato de etilo y cantidades catalíticas de Et₃N generó un producto cristalino que consiste de los isómeros 12 y 13 en una proporción de 2:1 (RMN). Cuando esta mezcla se calentó a ebullición con ácido diluido se obtuvo únicamente el ácido 13 con 70% de rendimiento. Este compuesto presenta absorciones en el IR a 3700-2500 (COOH) y a 1710 y 1685 cm⁻¹ para el carbonilo del ácido y del éster conjugado respectivamente y en ¹H RMN, el protón vinílico en C-4, aparece como un singulete en 6.45.

De una manera similar, la reacción de 1 con acetilacetona 14 en EtOH a ebullición y NaOH como catalizador dió lugar al ácido 2-furilacético 16 (66%) mientras que el tratamiento de 1 con di



benzoilmetano 15 bajo condiciones análogas condujo al ácido 2-furilacético 17 (52%). El furano 16 presenta en el IR, una banda ancha entre 3500-2400 (COOH) y bandas en 1705 y 1675 cm⁻¹ para los carbonilos del ácido y de la cetona conjugada mientras que en ¹H RMN (Fig. 2), se observa una señal simple en 2.40 (3H) para la metil cetona, una señal simple en 2.55 (3H) para el metilo vinílico, una

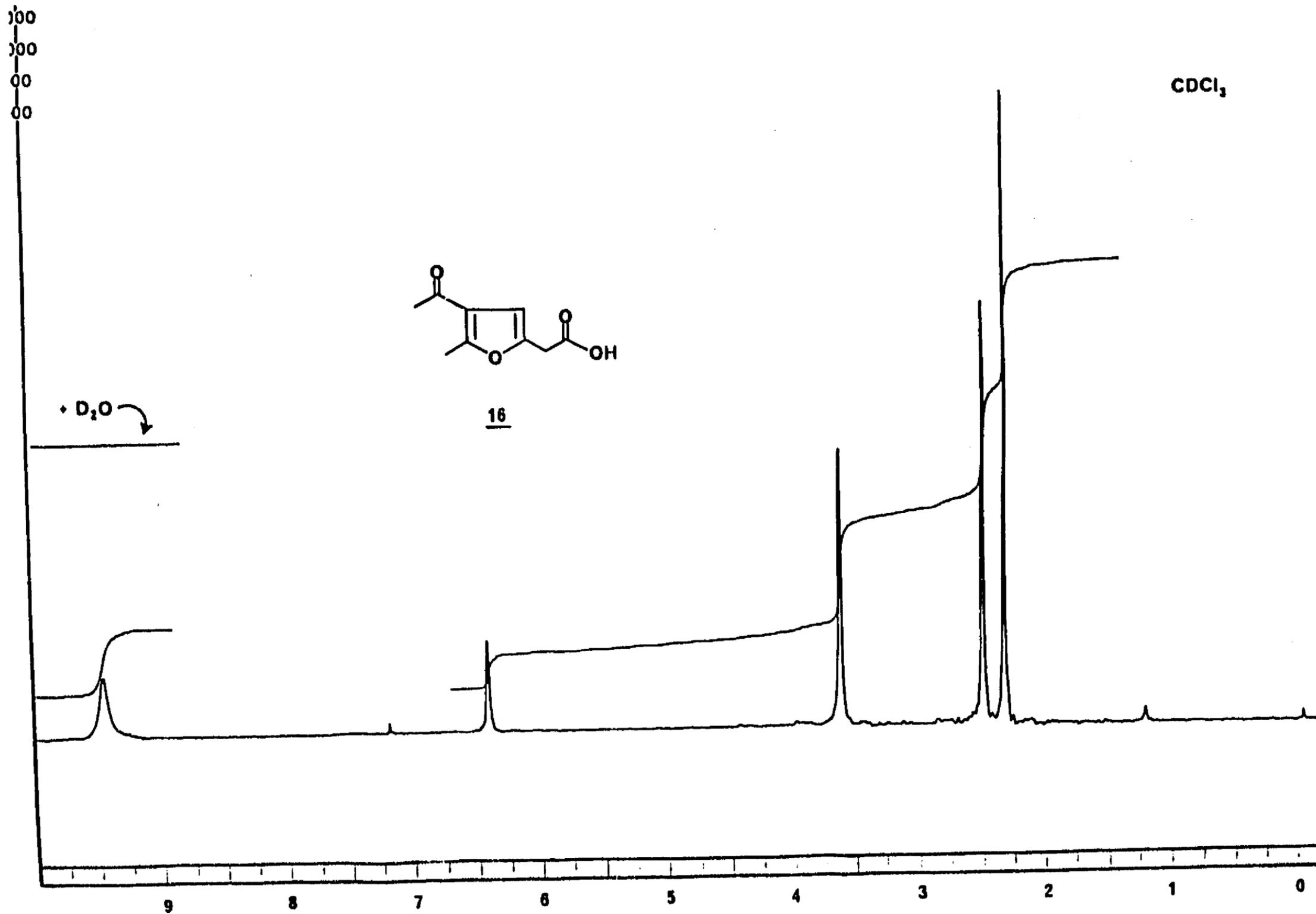
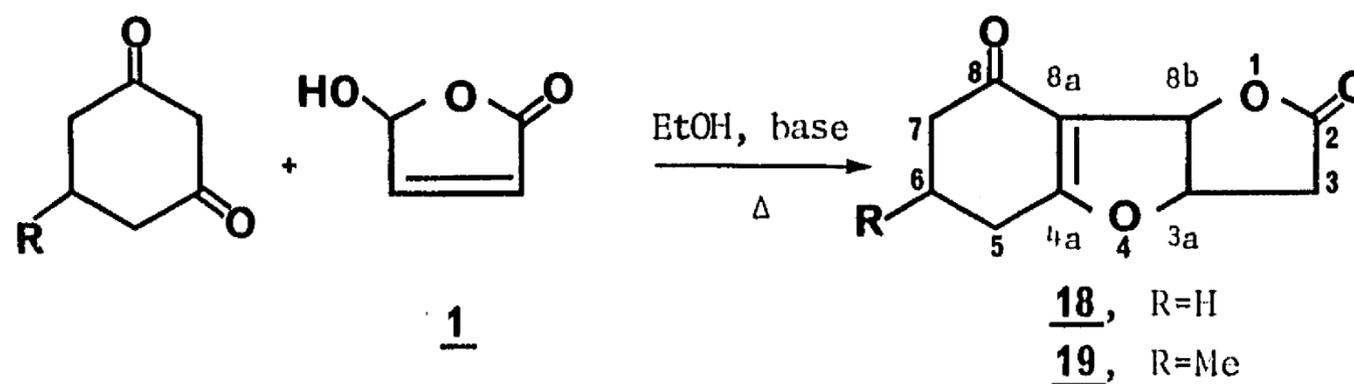


Figura 2

señal simple en 3.68 (2H) para el metileno α al carboxilo, una señal simple en 6.48 (1H) para el protón vinílico en C-4 y una señal ancha en 9.50 (1H), que desaparece al agregar D_2O , para el protón del ácido. El furano 17 presentó datos espectroscópicos similares (Parte Experimental).

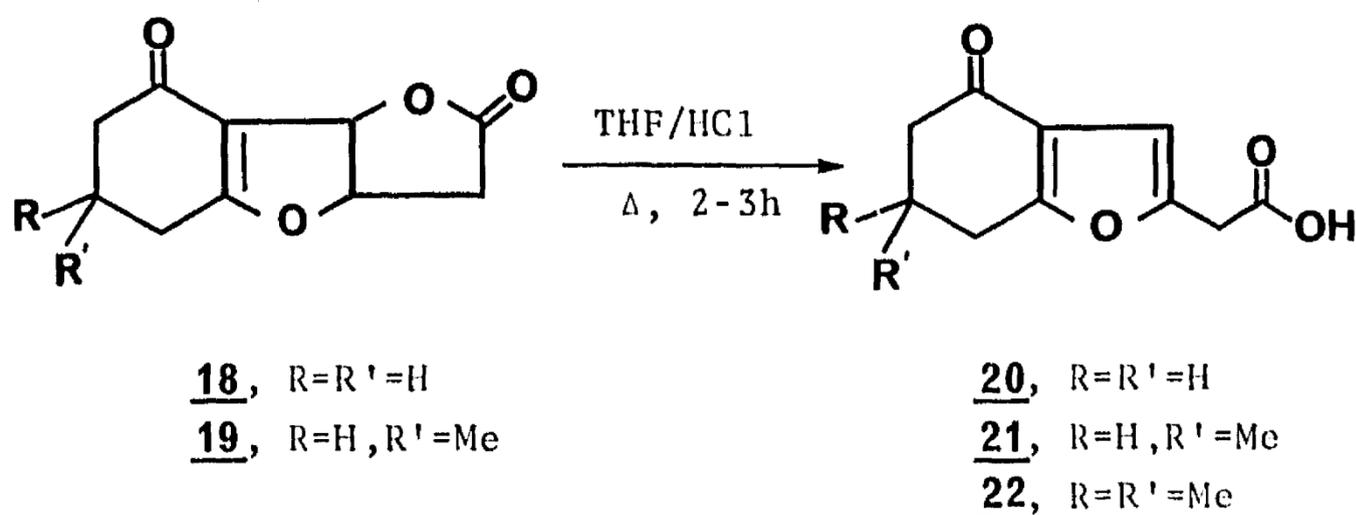
Cuando se emplean como substratos compuestos 1,3 dicarbónicos cíclicos, es posible aislar los intermediarios tricíclicos. Por ejemplo, el calentamiento a ebullición del 4-hidroxi-2-butenó-lido 1 con 1,3-ciclohexanodiona en EtOH conteniendo cantidades catalíticas de NaOH produjo la lactona 18 con 50% de rendimiento,



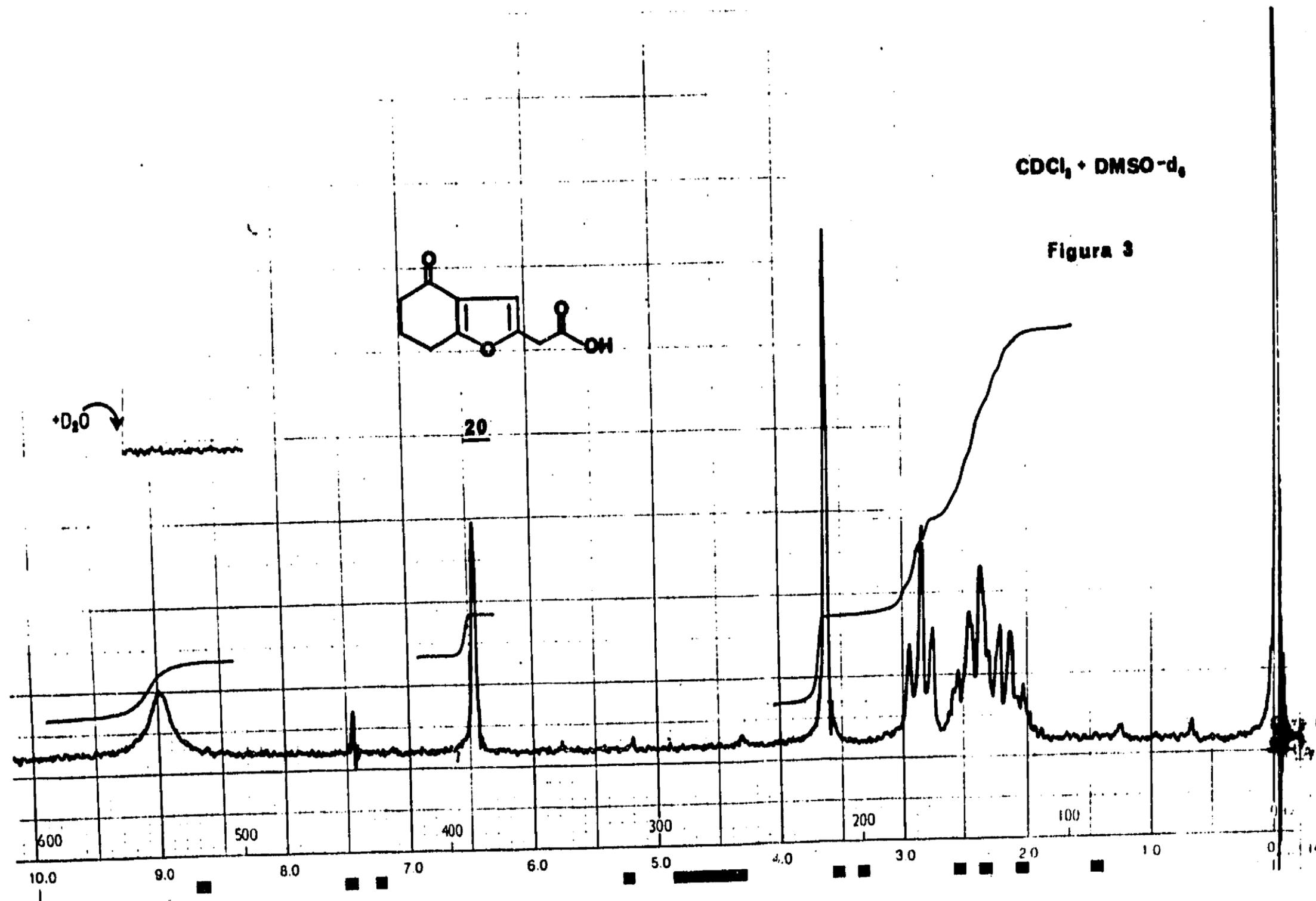
mientras que la reacción de 1 con 5-metil-1,3-ciclohexanodiona en EtOH a ebullición y Et_3N como catalizador dió lugar a la lactona tricíclica 19 con 60% de rendimiento. La estructura de estos compuestos se determinó de acuerdo a su espectro de IR que muestra absorciones en 1770 y 1780 cm^{-1} (carbonilo de γ -lactona saturada) para 18 y 19 respectivamente y en 1660 cm^{-1} (carbonilo insaturado) y principalmente en base a su espectro de 1H RMN que muestra, en el caso de 18, una señal múltiple en 2.90-3.15 (2H) para el metile

no α al carbonilo de la lactona, una señal triple dobleteada, $J=7$ y 3Hz , en 5.45 (1H) para el protón en C-3a¹¹ y una señal doble, $J=7\text{Hz}$, en 5.85 (1H) para el protón en C-8b¹¹. El EM presentó iones moleculares a m/e 194 y 208 para 18 y 19, respectivamente y el pico base a m/e 166 (M-28 y M-42); en ambos casos se observan pérdidas de 44 y 45 unidades de masa y un fragmento de m/e 66.

Estas lactonas 18 y 19 se pueden isomerizar fácilmente por calentamiento con ácido diluido durante 2-3 h a los 2-carboximetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranos correspondientes 20 y 21 con 68% y 86% de rendimiento respectivamente. Nuevamente, la identificación de estos productos se realizó de acuerdo a sus datos

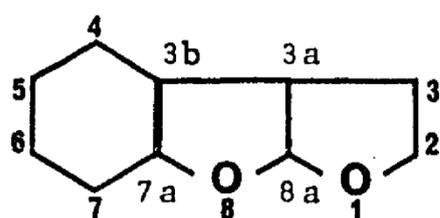


espectroscópicos (para una descripción completa de los datos espectroscópicos ver Parte Experimental). Por ejemplo, el ácido 20 presenta absorciones en el IR a 3600-2500 (b) para el oxhidrilo del ácido y a 1735 y 1650 cm^{-1} para los carbonilos del ácido y de la cetona conjugada respectivamente mientras que en ^1H RMN (Fig. 3), se observan, entre otras señales, una señal simple en 3.65 (2H)



para el metileno α al carboxilo, una señal simple en 6.5 (1H) para el protón en C-3 y una señal ancha en ca. 9.0 (1H), que desaparece con D₂O, para el protón del carboxilo. En EM, 20 presenta un ión molecular a m/e 194 (45%) y fragmentos de m/e 166 (37%, M-28), 149 (100%, M-45) y 138 (33%).

A este punto debe señalarse que si las lactonas tricíclicas 18 y 19 tuvieran el esqueleto de furo[2,3-b]benzofurano 23 que es común en un gran número de aflatoxinas, y que desde el punto de



23

vista mecanístico debe ser considerado, los productos de isomerización 20 y 21 estarían substituidos en el C-3. Esta posibilidad fue eliminada de acuerdo a los desplazamientos químicos observados para los protones en C-3a y C-8b¹¹ de 18 y 19 y en C-3 de 20 y 21 puesto que el protón en C-8a de una estructura del tipo 23 aparecería a campos menores a 6.1 ppm¹¹ y el protón en C-2 de los productos de isomerización aparecería alrededor de 7.0 ppm.¹²

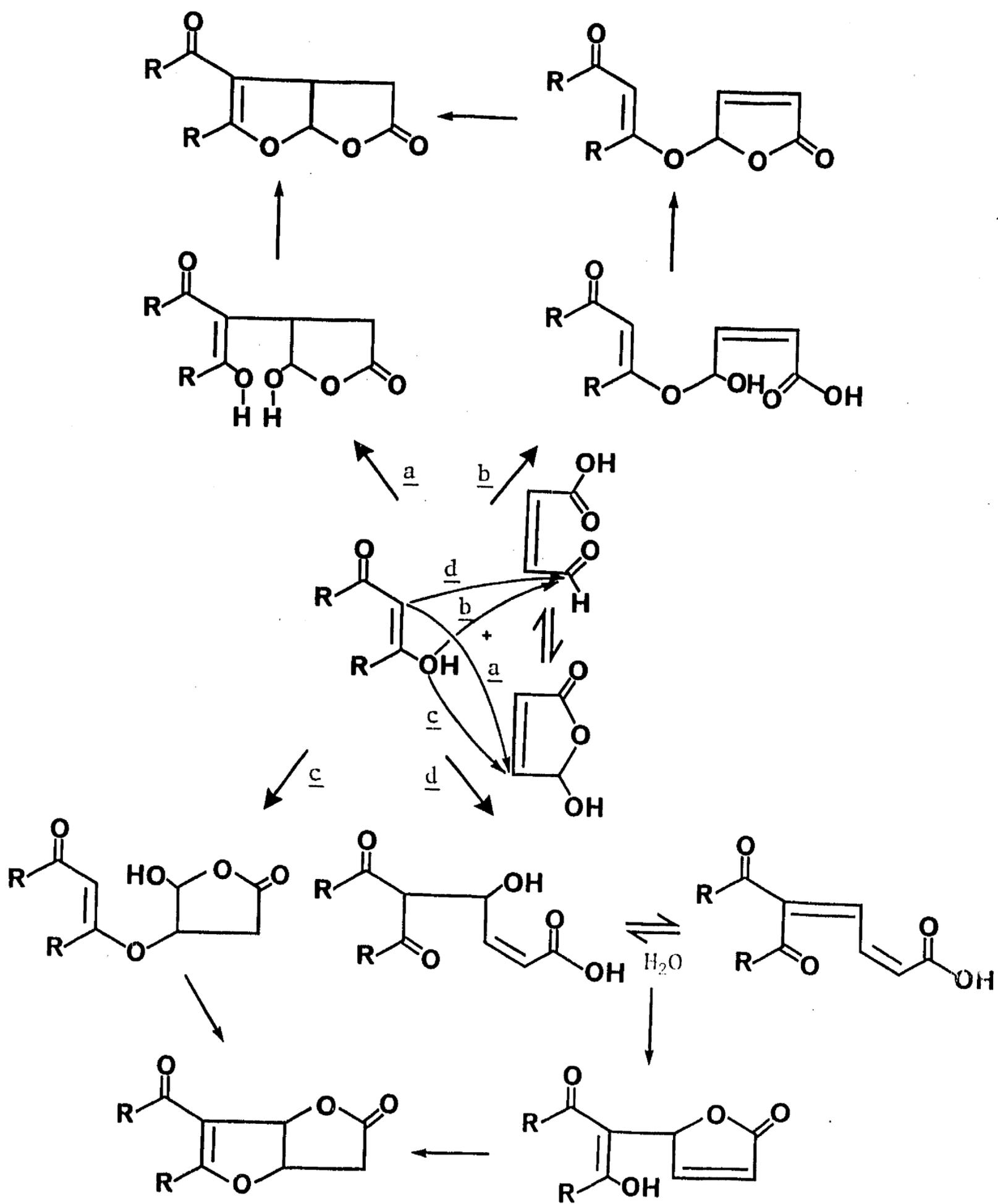
La preparación de los ácidos 20-22 se puede llevar a cabo en un sólo paso sin necesidad de aislar el intermediario tricíclico. De esta forma, el ácido derivado de la 1,3-ciclohexanodiona 20 se obtuvo con 49% de rendimiento mientras que el derivado benzofuránico proveniente de la dimedona 22 se aisló con un rendimiento total de 37%.

La regioselectividad en la reactividad de compuestos 1, 3-dicarbonílicos hacia mono-electrófilos es ampliamente conocida.¹³ Los problemas encontrados en la alquilación regioespecífica de estos compuestos han promovido el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas. Por ejemplo, sabemos que la O-alquilación de compuestos 1,3-dicarbonílicos se favorece mediante el uso de disolventes apróticos polares tales como la HMPA y también usando cationes muy voluminosos que tienen gran tendencia a disociarse fácilmente del anión (por ejem, $R_4^+N > K^+ > Na^+ > Li^+$) y que la C-alquilación se favorece a través de medios de reacción heterogéneos, uso de disolventes apróticos y cationes pequeños.¹⁴

Ahora bien, dos mecanismos de reacción (camino c y d del esquema II) se pueden formular para la reacción de la hidroxilactona 1 con compuestos 1,3-dicarbonílicos. Los mecanismos alternativos a y b se pueden descartar de acuerdo a la naturaleza de los productos obtenidos. El primer mecanismo involucra, como primer paso de la reacción, la formación de un enlace C-O (camino c) y subsecuentemente la ciclo-deshidratación, mientras que el segundo mecanismo involucra como primer paso la formación de un enlace C-C (camino d) con posterior lactonización y adición tipo Michael intramolecular del oxígeno del enol sobre la lactona insaturada.

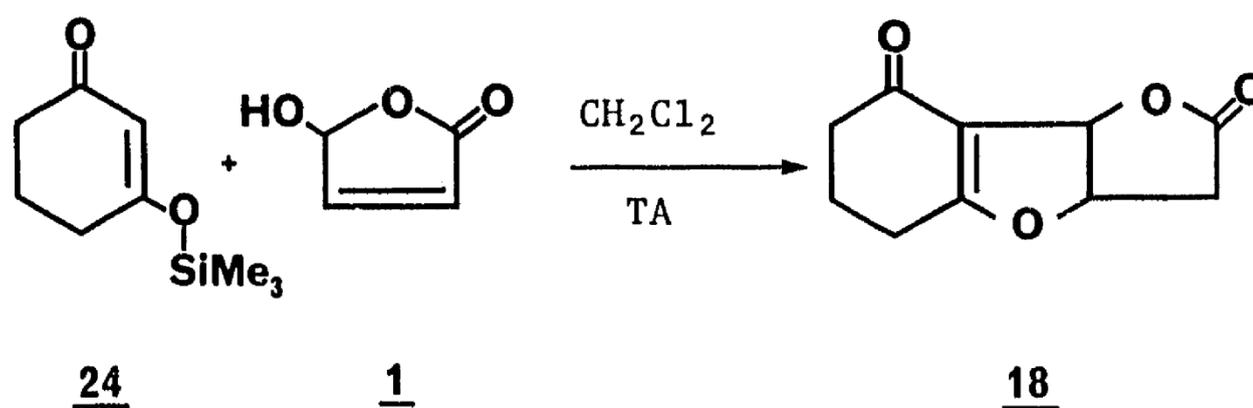
Es conocido que aunque los ácidos cis- β -formil-acrílicos pueden existir en dos formas tautoméricas diferentes, la forma predominante, según se deduce de sus datos espectroscópicos, es la hidroxilactónica y que dependiendo de las condiciones de reacción, actúan en la forma cíclica o bien en la forma abierta.^{4,5,6}

De acuerdo con lo expuesto anteriormente resulta razonau



Esquema II

ble suponer que las condiciones de la reacción favorecen la C-alquilación del compuesto dicarbonílico a través de la forma tautomérica acíclica de 1 para producir un aldol (o bien el producto de deshidratación) el cual se lactoniza y finalmente se cicliza mediante la adición tipo Michael intramolecular del oxígeno enólico sobre la lactona insaturada (camino d del esquema II). Además, cuando el éter de trimetilsilicio de la 1,3-ciclohexanodiona 24¹⁵ se hizo reaccionar con la hidroxilactona en CH₂Cl₂ a TA se obtuvo, después de la hidrólisis, el mismo compuesto tricíclico obtenido anteriormente (18).

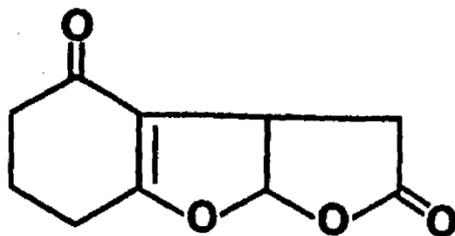


Se conoce que los éteres de trimetilsilicio se alquilan preferentemente, si no es que únicamente, en el carbono,¹⁶ por lo que muy probablemente el mecanismo propuesto en el camino d sea el correcto.

En el caso de las reacciones de 1 con amidas vinílogas debe suponerse un mecanismo similar en el cual el OH enólico se substituye por NH₂, lo cual queda plenamente confirmado por el aislamiento de 5.

Finalmente, es conveniente señalar que actualmente se está trabajando en la modificación de la regioespecificidad mostrada

da por los compuestos 1,3-dicarbonílicos en la reacción con 1



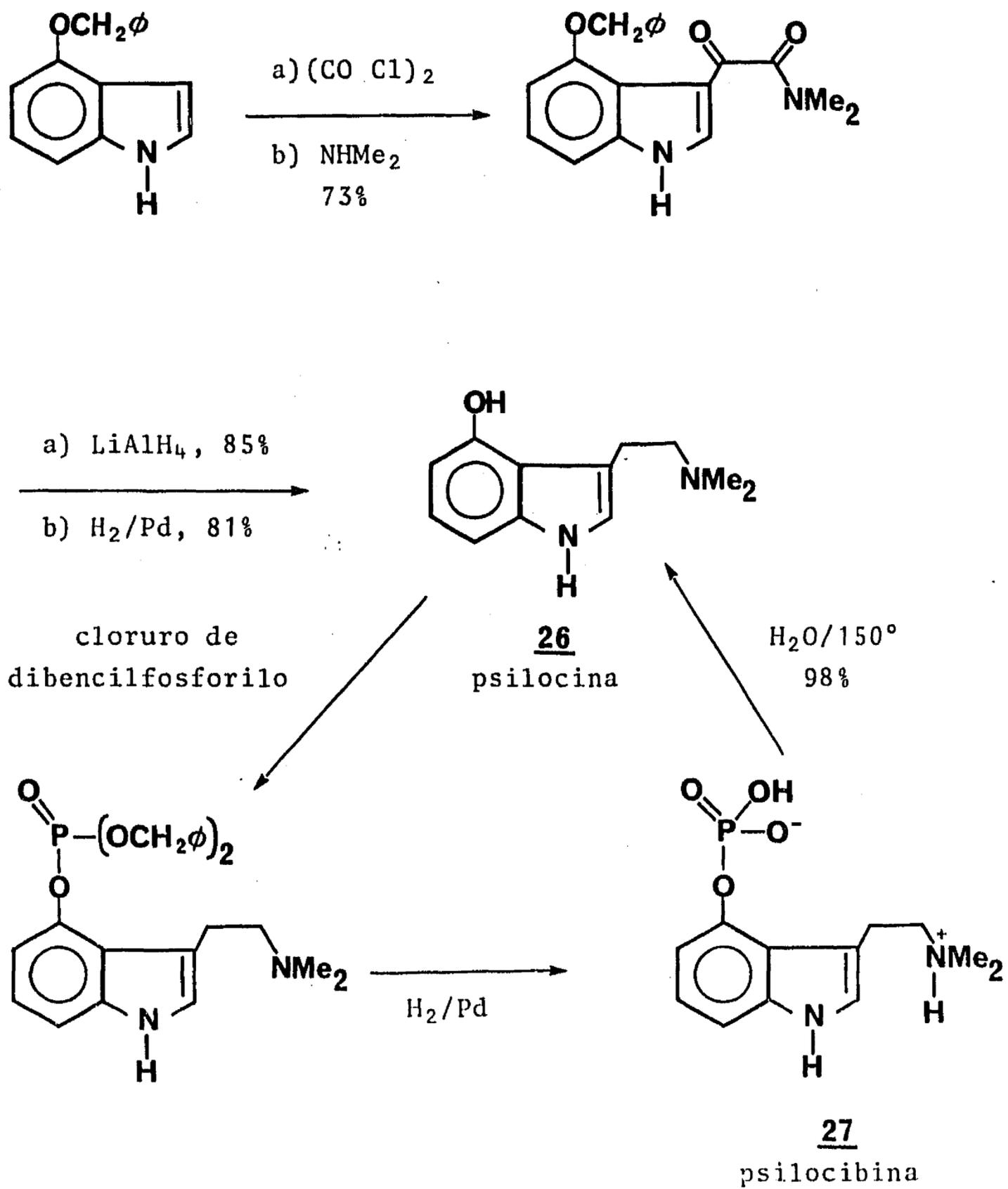
25

que eventualmente pudiera conducir a un intermediario como 25,
útil y fácilmente accesible para la síntesis de aflatoxinas.

II. Estudios en la síntesis de psilocina.

La psilocina 26 y su éster fosfórico psilocibina 27 fueron aislados primeramente por Hofmann,¹⁷ en 1958, del hongo *Psilocybe mexicana* (Agaricaceae) que crece en ciertas regiones de México. La psilocibina, el componente en mayor proporción, se hidroliza por calentamiento con agua a psilocina y ácido fosfórico. Estos alcaloides, derivados del indol, también se han aislado de otros hongos de diversas regiones del género *Psilocybe* o *Stropharia* en donde generalmente la psilocibina predomina. Ambos alcaloides poseen gran actividad psicotomimética, esto es, producen efectos alucinógenos, comparable a la obtenida con LSD o mezcalina aunque de menor duración y se han utilizado ocasionalmente en psiquiatría con propósitos similares a los de la LSD aunque el valor real del uso clínico de estas sustancias aún no se encuentra bien establecido.

Las estructuras de 26 y 27 fueron corroboradas por síntesis química. La primera de estas síntesis fue realizada por Hofmann y emplea el procedimiento de Speeter-Anthony como paso clave (Esquema III).¹⁸ En esta ruta, el 4-benciloxindol se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y después con dimetilamina para generar la dimetilglioxamida correspondiente. La reducción con LiAlH_4 en dioxano seguida por hidrogenación catalítica dió psilocina 26. La psilocina 26 se puede transformar en psilocibina 27 por reacción con cloruro de dibencilfosforilo en alcohol t-amílico seguida por

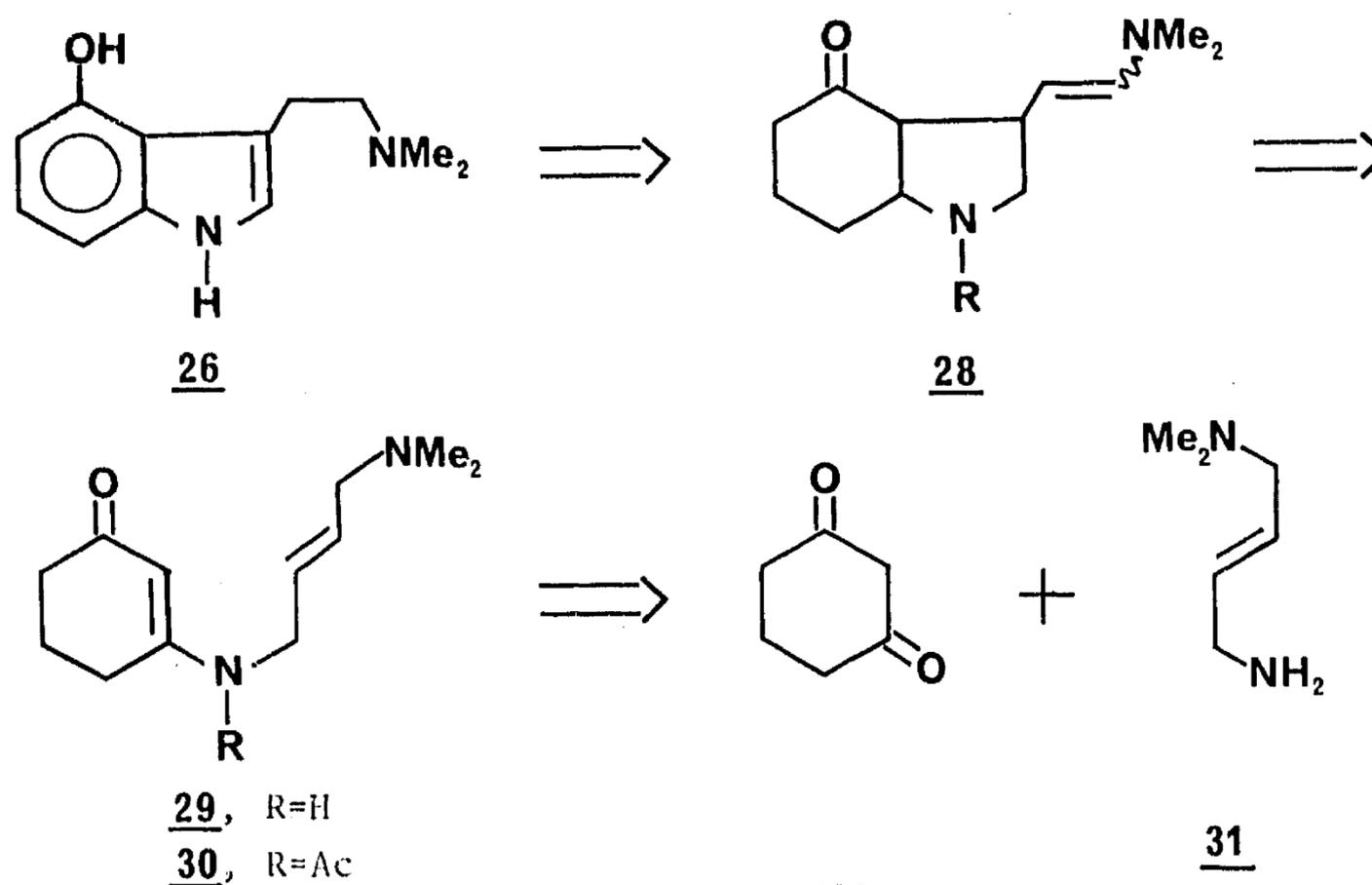


Esquema III

debenzilación catalítica. Otras síntesis basadas en el mismo procedimiento también han sido publicadas.¹⁹ No obstante, las síntesis descritas emplean materias primas con el núcleo indólico ya construido, debido probablemente, a que existe una gran variedad de síntesis prácticas y eficientes de metoxi- y benziloxindoles.

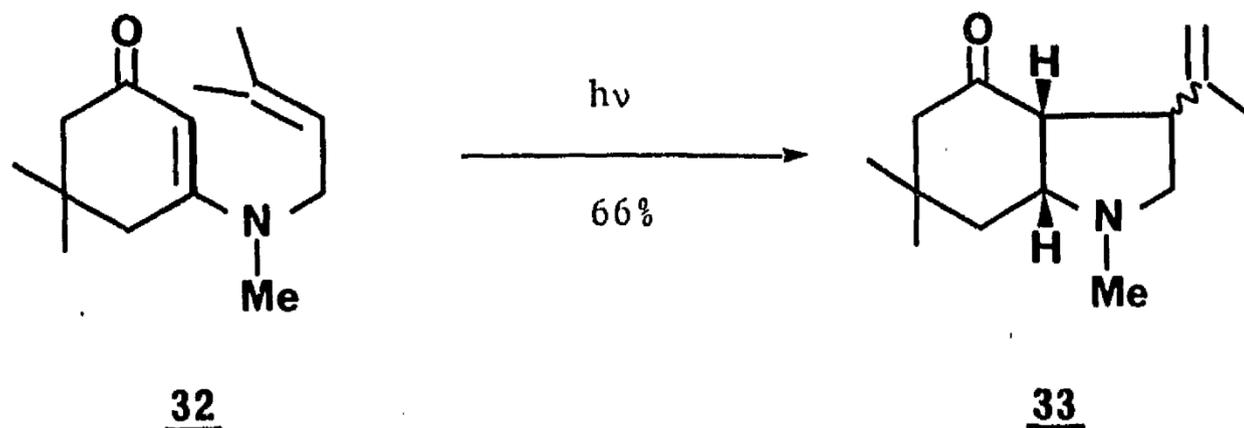
En un intento por desarrollar una síntesis de estos alcaloides en la cual se parta de materiales no-indólicos, se planearon y llevaron a la práctica varios esquemas sintéticos. Aun cuando el objetivo principal en esta parte del trabajo, esto es, la síntesis de psilocina 26 y de aquí la de psilocibina 27 no pudo alcanzarse, aquí se presentan los resultados obtenidos en estos intentos que pueden dar origen a nuevas ideas.

El primer camino sintético en el que se trabajó se muestra en el esquema IV. Esta ruta emplea como paso clave la reacción

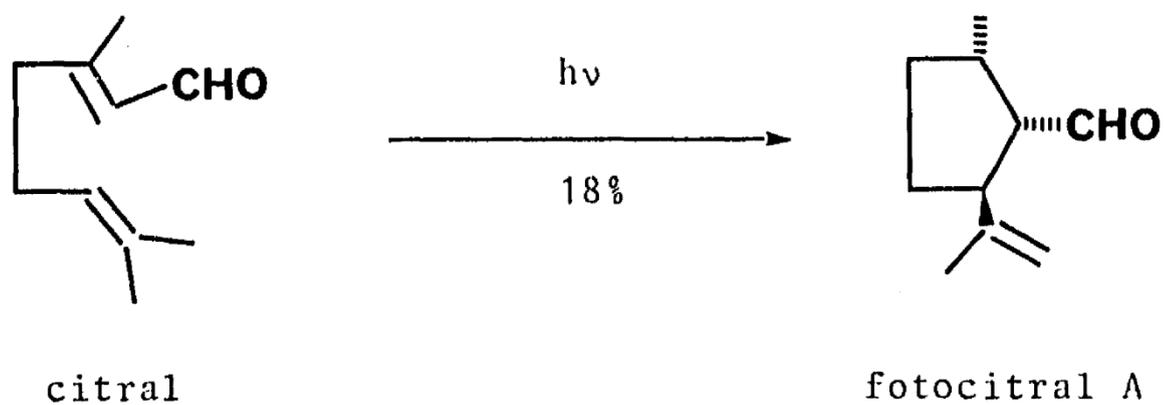


Esquema IV

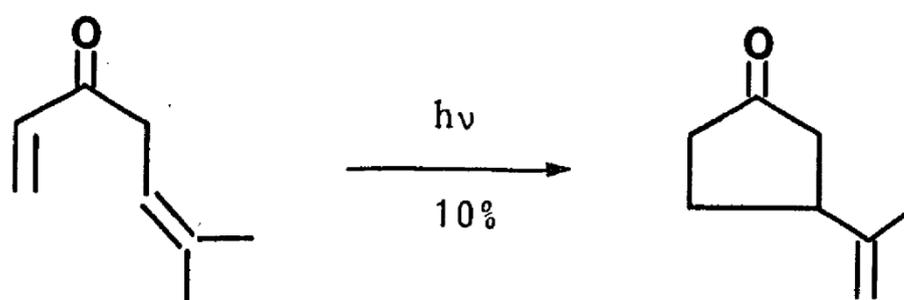
tipo "eno" fotoquímica intramolecular de la amida viníloga 29 para generar el 4-oxo-octahidroindol 28. Este tipo de fotociclización fue reportada por Tamura²⁰ al irradiar la amida viníloga 32 y generar el 4-oxo-octahidroindol 33 en lugar del producto de fotoadición



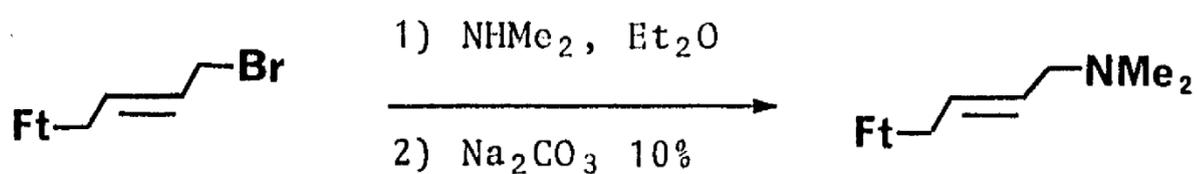
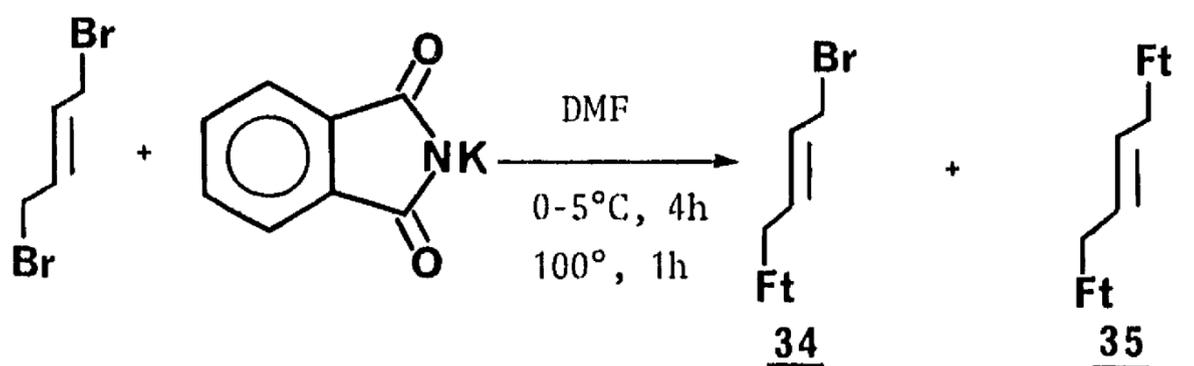
esperado. A la fecha, se conocen pocos ejemplos de este tipo de reacción:²¹ El citral se transforma en 2-isopropenil-5-metilciclo²² pentano-1-aldehído (fotocitral A) con 18% de rendimiento,



mientras que la 6-metil-1,5-heptadien-3-ona se transforma en 3-iso propenilciclopentanona con 10% de rendimiento.²³



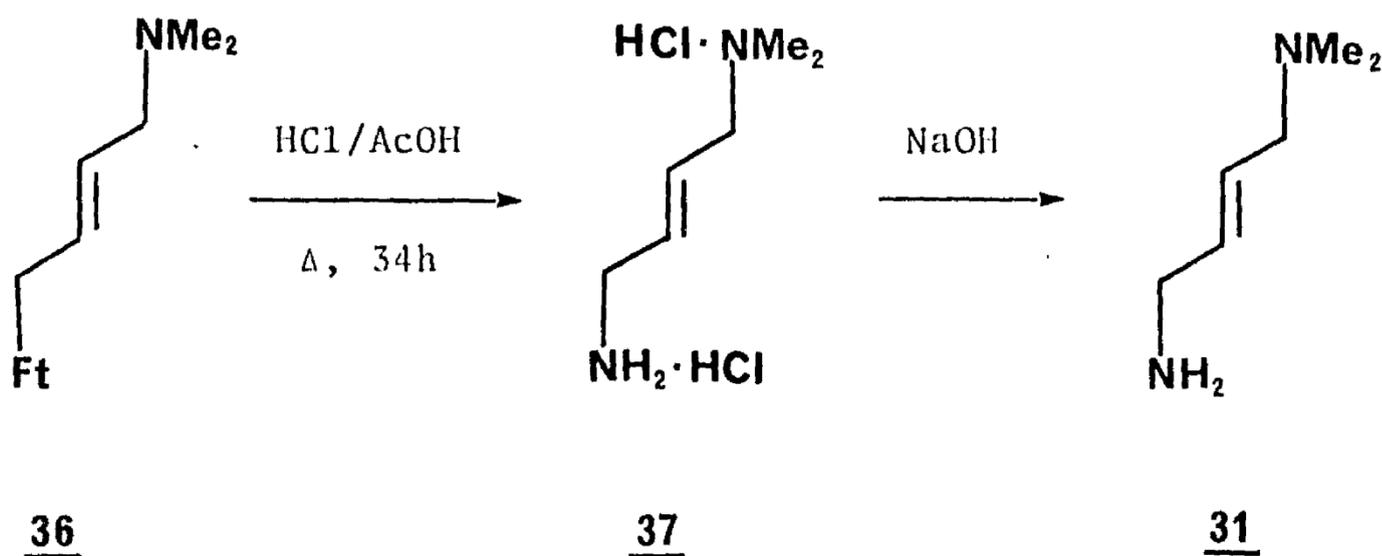
De acuerdo con lo anterior, se procedió a la preparación de la amida viníloga 29. La reacción entre el 1,4-dibromo-2-buteno y aproximadamente un equivalente de ftalimida de potasio en DMF produjo una mezcla de la bromoftalimida esperada 34 y la diftalimida 35²⁴ con 28% y 55% de rendimiento respectivamente. Estos compuestos se separaron fácilmente por cristalización de 35 y cromatografía subsecuente de las aguas madres.

3436

Ft=N-ftalimido

La reacción de la bromoftalimida 34 con dimetilamina en solución etérea, seguida por tratamiento básico dió lugar a la dimetilaminoftalimida 36 que presenta absorciones en el IR a 1770 y 1705 cm^{-1} para los carbonilos de la imida y en ^1H RMN una señal simple en 2.20 que integra para 6H adscrita a los metilos unidos a N, dos señales múltiples (2H cada una) en ca. 2.80-3.0 y 4.20-4.35 para los metilenos alílicos, una señal múltiple (2H) en ca. 5.60-5.80 para dos protones vinílicos y finalmente una señal múltiple en ca. 7.55-7.90 (4H) para los protones aromáticos.

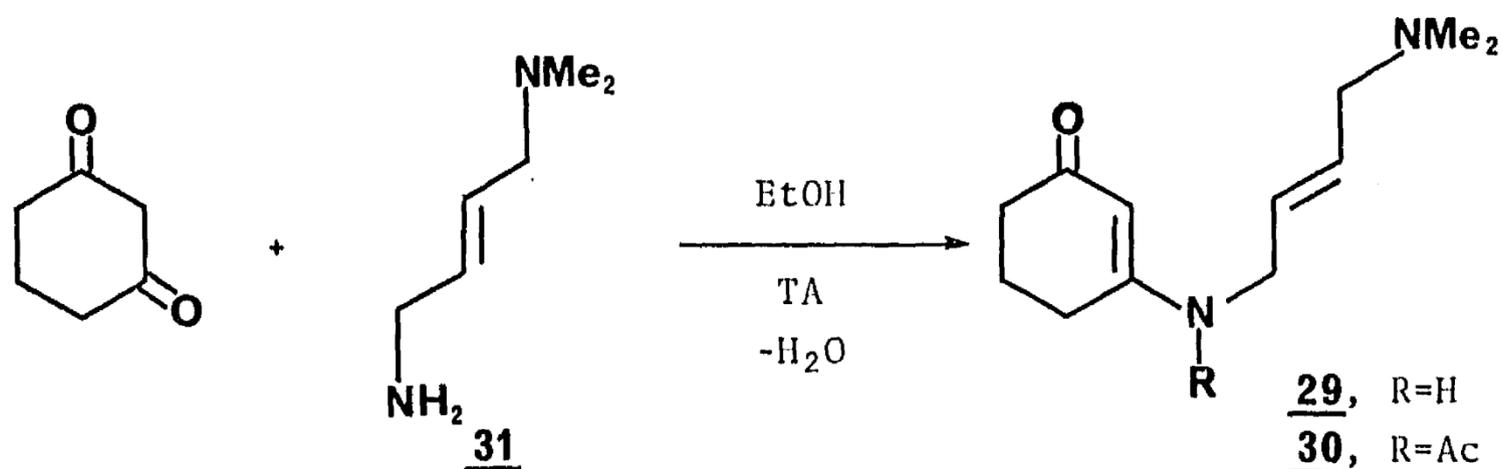
La hidrólisis del grupo N-ftalimido de 36 se llevó a cabo por calentamiento a ebullición con una mezcla de HCl/AcOH dando origen al diclohidrato 37 cuyo espectro en el IR muestra una banda ancha alrededor de 3000 cm^{-1} y la ausencia de bandas en la región de los carbonilos mientras que en ^1H RMN se presenta una señal simple en 2.84 (6H) para $-\text{NMe}_2$, una señal múltiple en ca. 3.64-3.88 (4H) para los dos metilenos alílicos y una señal múltiple en 5.80-6.26 (2H) para los dos protones vinílicos.



El diclorhidrato 37 se puede obtener directamente de 34 sin aislar 36 con un rendimiento de 67%.

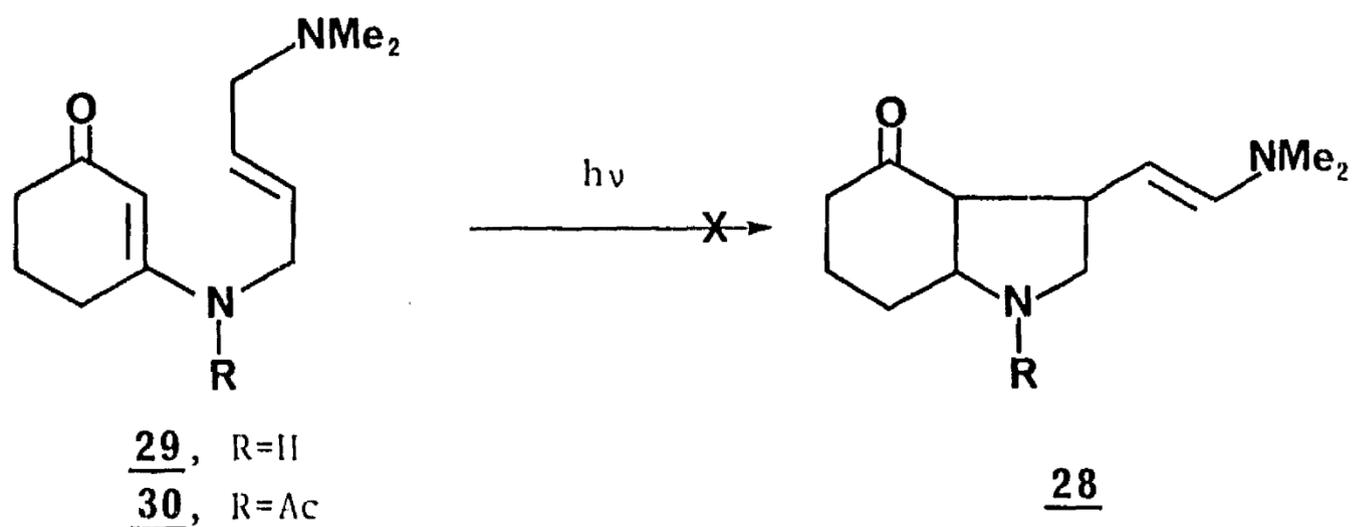
La liberación de la diamina libre 31 de 37 se realizó fácilmente por tratamiento con NaOH al 50% aunque el aislamiento de 31 libre de humedad presentó algunas dificultades debido a su bajo punto de ebullición. Su espectro de ^1H RMN muestra una señal simple (6H) para los dos metilos sobre N, una señal múltiple en ca. 2.80-2.95 (2H) para el metileno en C-4, una señal múltiple en ca. 3.20-3.34 (2H) para los protones en C-1 y una señal múltiple en 5.50-5.70 (2H) para los protones en C-2 y C-3.

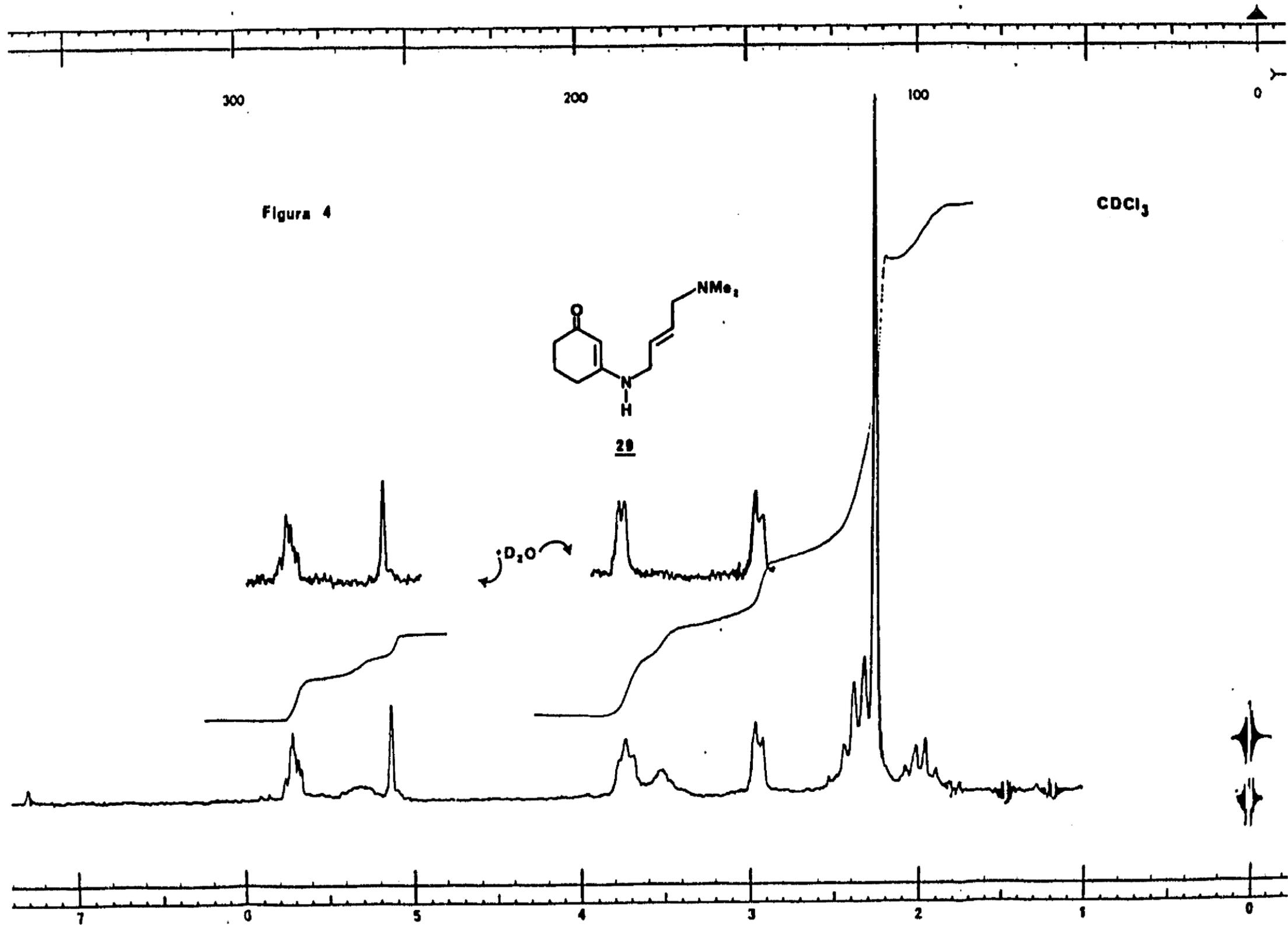
Finalmente, la preparación de la amida vinílica 29 se llevó a cabo por condensación, a TA, de 1,3-ciclohexanodiona con la diamina 31 en EtOH absoluto conteniendo tamiz molecular de 4\AA . Cabe señalar que dicha condensación no se observa bajo las condiciones usuales que se utilizan para la preparación de enamionas, por ejem., calentamiento a ebullición con benceno ó dimetoxietano usando trampa de Dean-Stark para eliminar el agua o bien usando p-TsOH como catalizador.



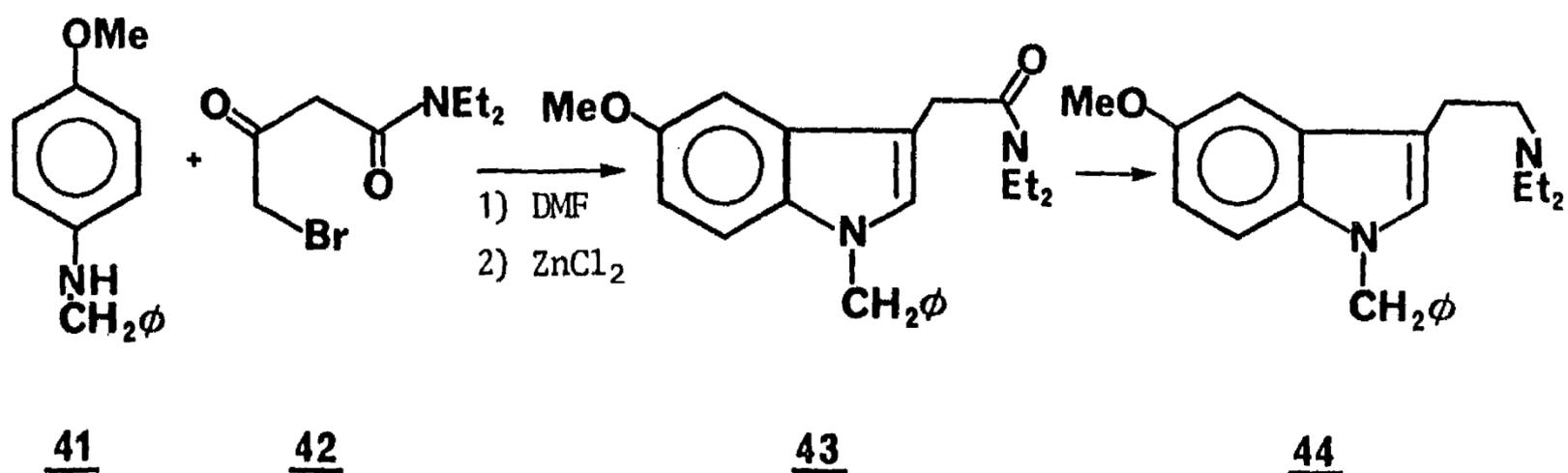
La amida viníloga 29 presenta en el IR absorciones en ca. 3250 (b, -NH-) y en 1560 y 1550 cm^{-1} (CO conjugado). Su espectro de ^1H RMN (Fig. 4) muestra las bandas típicas para el sistema de 2-ciclohexenona en 1.80-2.10 (m, 2H) y en 2.14-2.50 (m, 4H), el N-dimetilo de la cadena lateral como singulete en 2.22 (6H), los metilenos en C-4 y en C-1 de la cadena lateral como múltiples en ca. 2.86-3.0 (2H) y en ca. 3.62-3.80 (2H) respectivamente, una señal simple en 5.10 (1H) para el protón vinílico de la ciclohexenona, los dos protones vinílicos de la cadena lateral como una señal múltiple en ca. 5.60-5.76 (2H) y el protón de la amina secundaria como una señal ancha en ca. 5.16-5.42 que integra para 1H y que desaparece cuando se agrega D_2O .

Una vez preparada la amida viníloga 29 se procedió a realizar los experimentos de fotoirradiación. Para ello, se empleó un fotoreactor Pyrex de 500 ml de capacidad y una lámpara de media presión Hanovia de 450 W. Sin embargo, a diferencia de lo descrito ²⁰⁻²³ en sistemas análogos, la fotociclización de 29 para formar el compuesto esperado 28 (Esquema IV) no pudo lograrse y 29 fue recuperado sin cambio a pesar de haber utilizado diversos disolventes (por ejem., Et_2O , acetona, benceno y benceno-ciclohexano). De





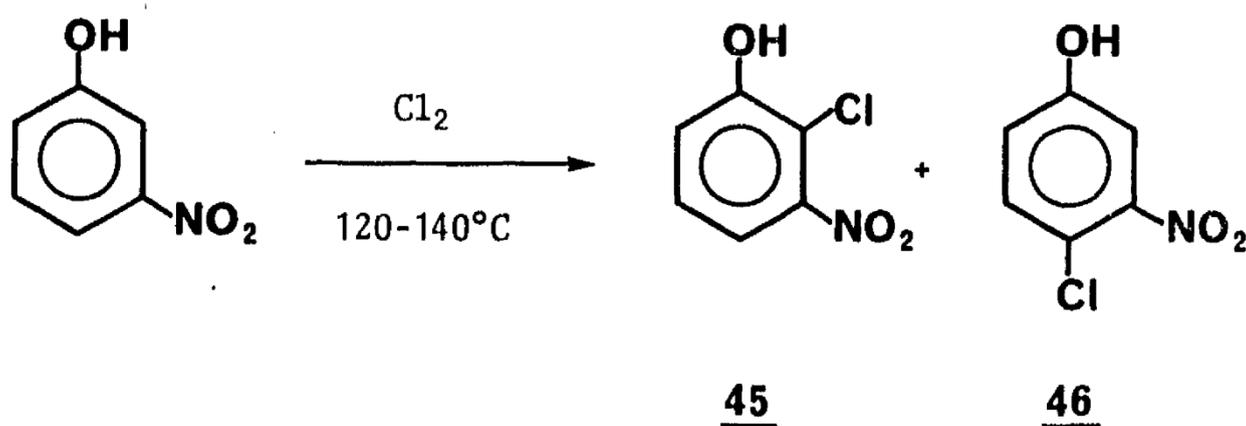
Este tipo de reacción ha sido aplicada por Julia en la síntesis de un gran número de alcoxitriptaminas.²⁵⁻²⁷ Por ejemplo, la reacción entre la N-bencil-p-metoxianilina 41 y N, N-dietil-4-bromoacetamida 42 produce el 5-metoxiindol-3-acetamida 43 que se reduce a la 1-bencil-5-metoxi-N,N-dietiltriptamina 44 con LiAlH_4 .^{25, 28}



En nuestro caso sería necesario bloquear la posición para al grupo alcoxi de la anilina inicial puesto que de otra manera existe la posibilidad de obtener los dos isómeros, el 4-benziloxiindol 40 y el 6-benziloxiderivado. Un grupo bloqueador ideal, que sea fácilmente removible y que además dirija la ciclización hacia la única posición disponible sería un halógeno. Analizando las posibilidades se encontró que la preparación de 38 no presentaba serias dificultades y este podía obtenerse fácilmente en una secuencia de tres pasos usando m-nitrofenol como materia prima. El otro fragmento necesario para la reacción de condensación tipo Bischler, el bromohidrato de la bromobutanona 39, también era asequible en una secuencia de dos pasos que se encuentra descrita en la literatura.

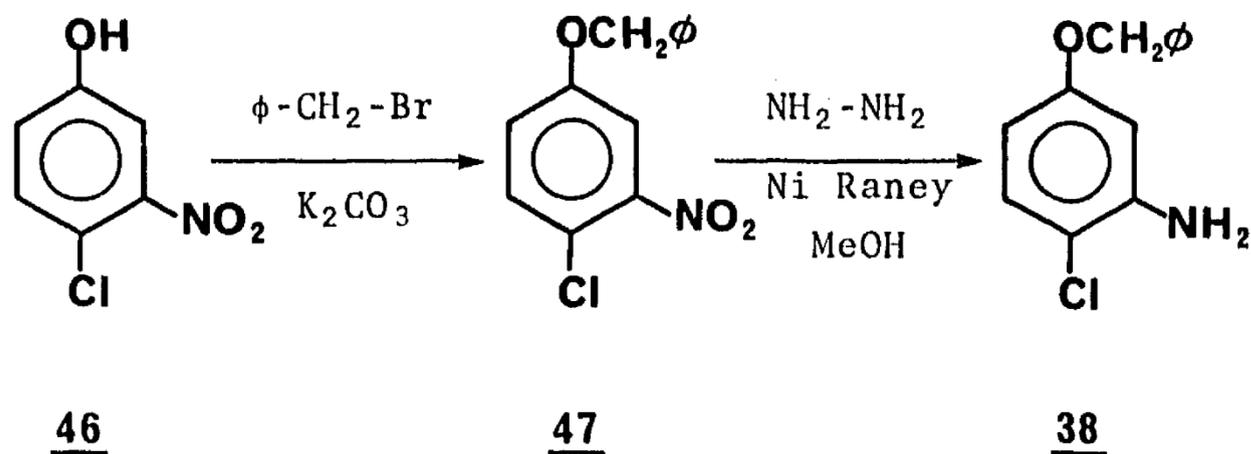
De acuerdo con estas observaciones se procedió a la elaboración de los fragmentos 38 y 39 necesarios para la preparación de 40.

La monoclорación de 3-nitrofenol se efectuó burbujeándole una corriente de Cl_2 seco mientras se calentaba a $120^\circ\text{-}140^\circ\text{C}$.²⁹ La separación de los isómeros 45 y 46 se realizó por cromatografía en sílice eluyendo con benceno. Ambos isómeros presentan en EM un ión molecular a m/e 173 lo que excluye la posibilidad de dihalogenación.



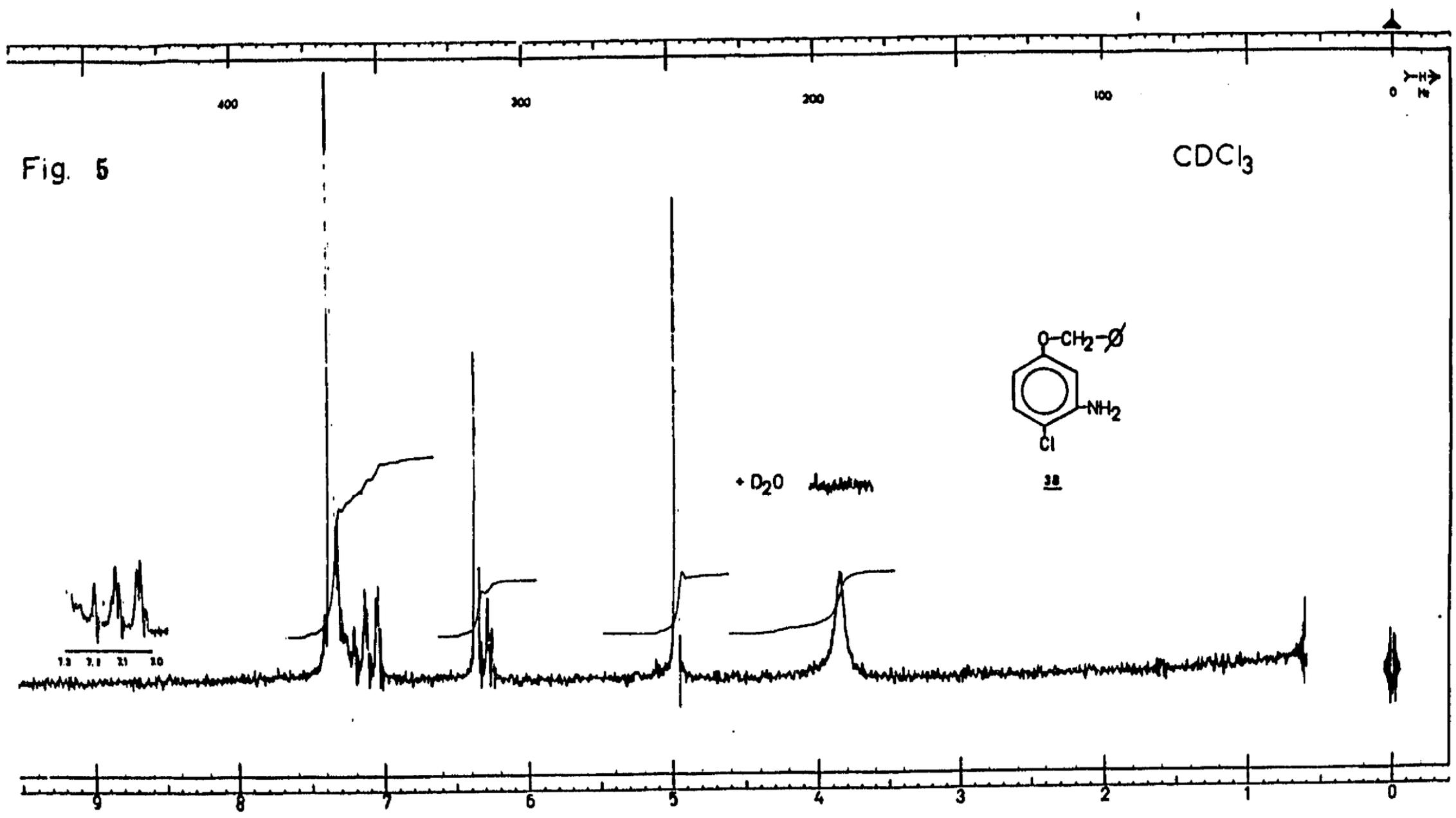
El isómero menos polar, 45 (11.5%) presenta absorciones en el IR en 3400 (OH) y 1505 y 1345 cm^{-1} (C- NO_2), en ^1H RMN una señal ancha en 5.50-6.40 que desaparece con D_2O para el OH fenólico y una señal múltiple en 7.15-7.60 (3H) para los protones aromáticos. El isómero más polar, 46 (17%), se identificó de acuerdo a su espectro en el IR, 3400 (OH) y 1525 y 1345 cm^{-1} (C- NO_2) y principalmente en base a su ^1H RMN que muestra el protón en C-6 en 7.01 como doble de doble, $J= 9, 3\text{Hz}$, un doblete en 7.30 con $J= 9\text{Hz}$ para el protón en C-5 y un doblete con $J= 3\text{Hz}$ en 7.37 para el protón en C-2. El isómero 6-cloro-3-nitrofenol fue descartado mediante cálculos del desplazamiento químico en protones aromáticos,³⁰ los

cuales también apoyaron las asignaciones estructurales de 45 y 46. La preparación del éter bencílico de 46 se logró fácilmente por calentamiento con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en acetona. El éter bencílico 47 ya no presenta el IR absorción para OH fenólico y en ^1H RMN se observan resonancias a 5.02 (s, 2H) y a 7.34 (s, 5H) para el grupo bencilo así como las correspondientes a los protones restantes del sistema aromático (7.04, dd, $J=9, 3\text{Hz}$, H en C-6; 7.36, d, $J=9\text{Hz}$, H en C-5 y 7.41, d, $J=3\text{Hz}$, H en C-2). En EM presenta un ión molecular a m/e 263 y el pico base a m/e 91.



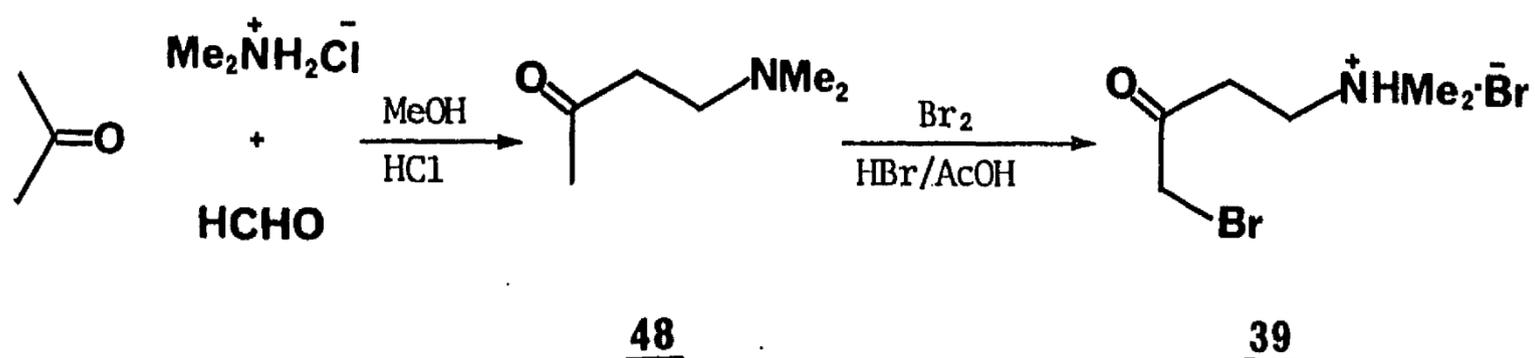
La reducción selectiva del grupo nitro aromático de 47 se realizó por calentamiento a ebullición con hidrato de hidrazina (5 eq.) y Ni Raney (~ 100 mg) en MeOH.³¹

La anilina 38 presenta en el IR bandas a 3475 y 3390 cm^{-1} (NH_2) y su espectro de ^1H RMN (Fig. 5) sigue mostrando las señales correspondientes al grupo bencilo en 4.97 (s, 2H) y en 7.35 (s, 5H), mientras que los protones del anillo aromático se han desplazado a campo más alto (6.31, dd, $J=8, 3\text{Hz}$, H en C-6; 6.36, s, H en C-2 y 7.08, dd, $J=8, 1\text{Hz}$, H en C-5), además se observa una señal ancha en 3.84 que integra para dos protones y que desaparece cuando



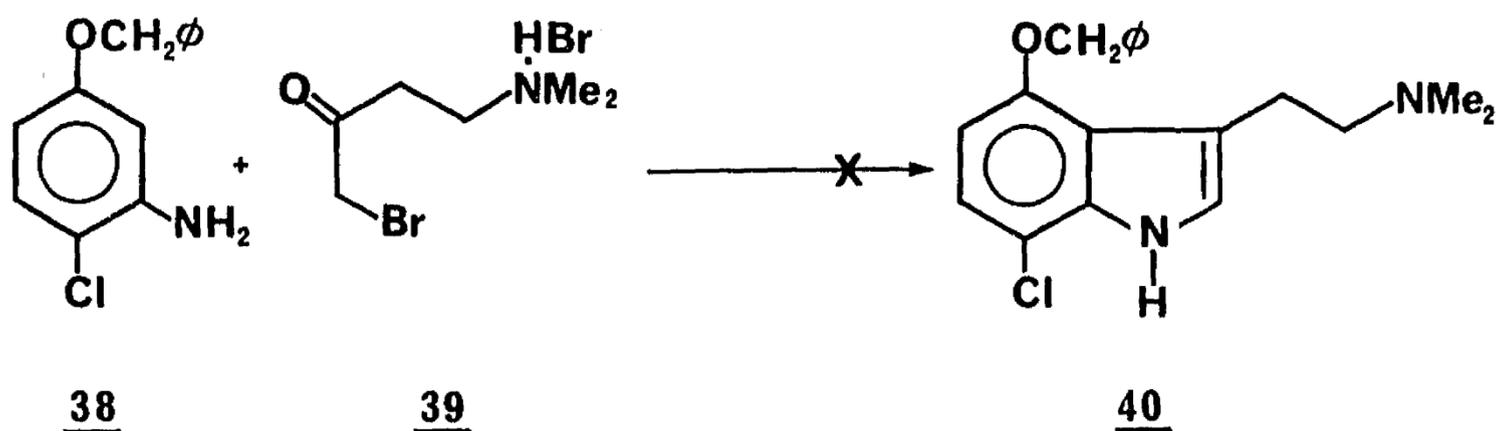
se agrega D₂O.

Por otro lado, el fragmento 39 se preparó mediante una reacción de Mannich³² seguida por bromación de la base de Mannich resultante.³³

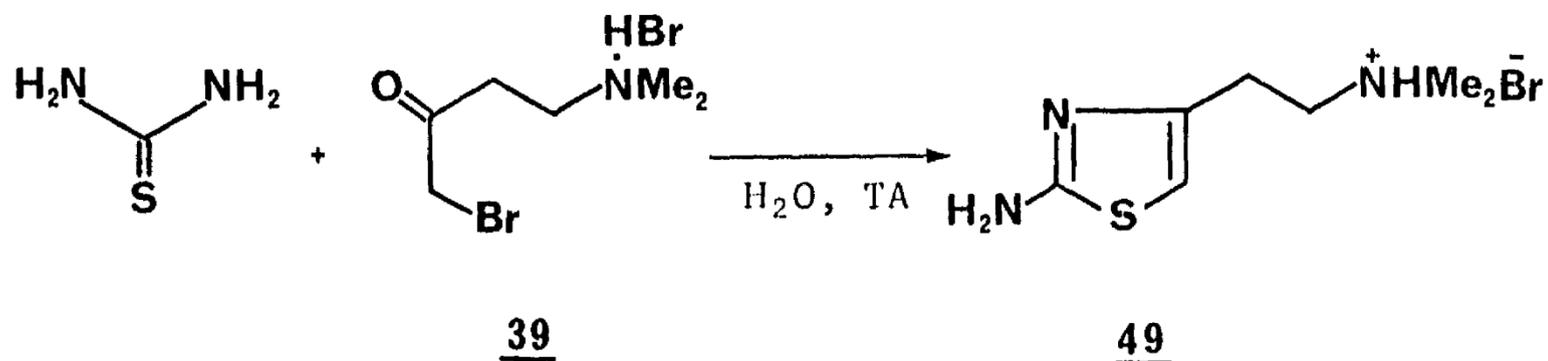


El calentamiento a ebullición de una mezcla de acetona, clorhidrato de dimetilamina y paraformaldehído en MeOH conteniendo cantidades catalíticas de HCl generó 4-dimetilamino-2-butanona 48 identificada por sus datos espectroscópicos (ver Parte Experimental). El tratamiento de 48 con Br_2 en HBr/AcOH al 40% a 0-5°C produjo 39³³ con 61% de rendimiento. Este compuesto fue caracterizado de acuerdo a su espectro en el IR que muestra una banda ancha centrada en 2675 ($\text{R}_3\text{NH}^+\text{Br}^-$) y la absorción para el carbonilo en 1735 cm^{-1} , y a su espectro de ^1H RMN que presenta una señal simple en 2.86 (6H) para los N-metilos, una señal múltiple en ca. 3.10-3.50 (4H) para los metilenos en C-3 y C-4 y una señal simple en 4.26 (2H) para el metileno en C-1. La liberación de la amina libre de 39 no se intentó, pues bajo condiciones básicas, este compuesto sufre alquilación intramolecular para generar la sal de amonio cuaternaria.³³

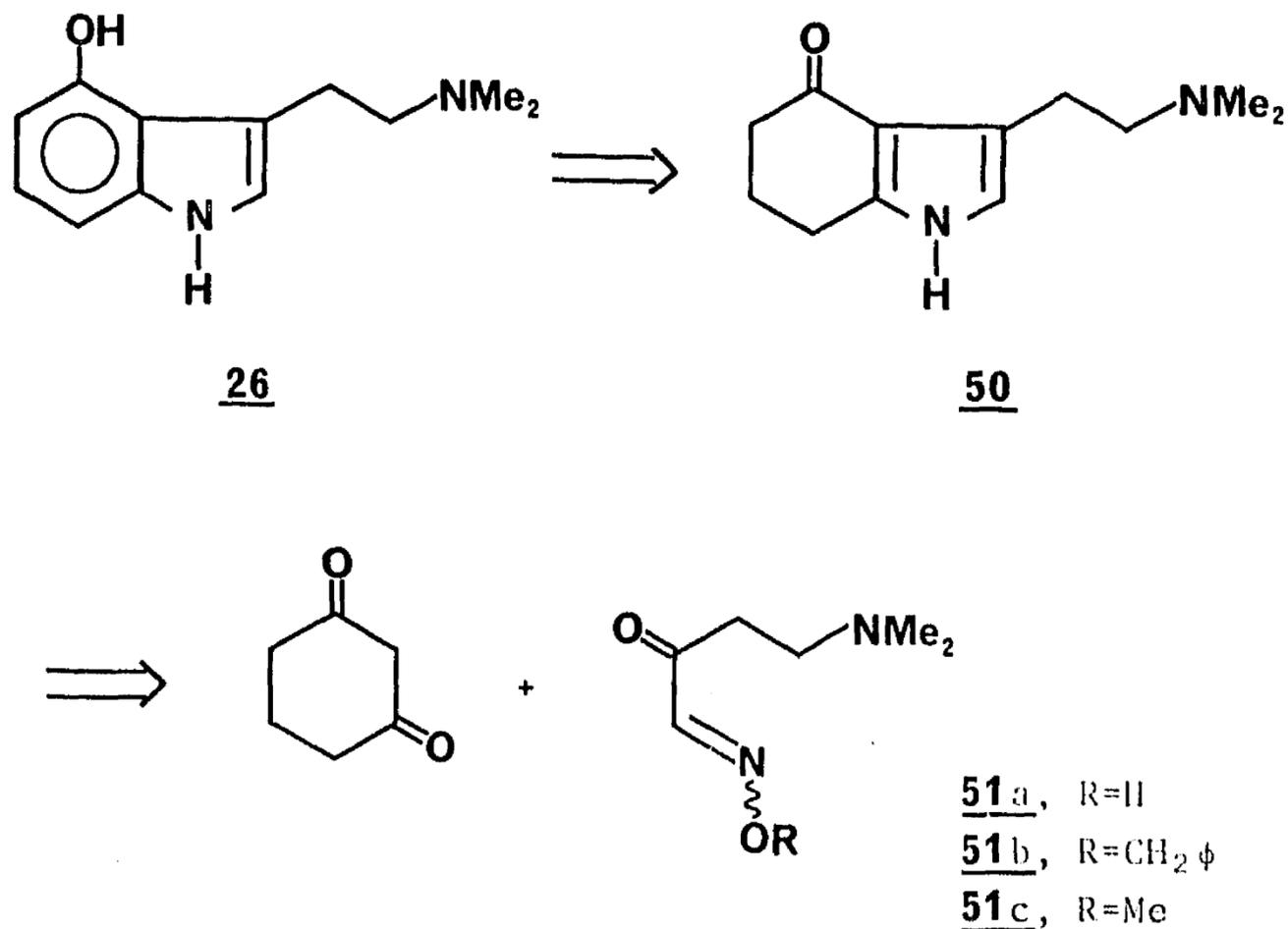
Teniendo ya preparados los fragmentos 38 y 39 se intentó su condensación bajo una gran variedad de condiciones. Inicialmente bajo condiciones neutras, por ejemplo, calentamiento a ebullición en EtOH, DMF o HMPA y después en medio básico (NaHCO_3 , K_2CO_3 , NaH y NaNH_2). Desafortunadamente, en todos los casos, o bien se recuperaba la materia prima o se obtenían mezclas complejas de productos.



Es notable que 39 se condensa fácilmente con tiourea en agua a TA, para producir el 2-aminotiazol 49.³⁴ El éxito de dicha reacción parece ser debido a la gran nucleofilicidad del S que permite un fácil desplazamiento del ión bromuro de la α -halocetona.



Otra ruta que fue probada y que tampoco dió resultados satisfactorios se fundamentó en la preparación del 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-N,N-dimetiltriptamina 50 la cual podría ser transformada fácilmente en psilocina 26 por deshidrogenación catalítica ³⁵ (Esquema VI).

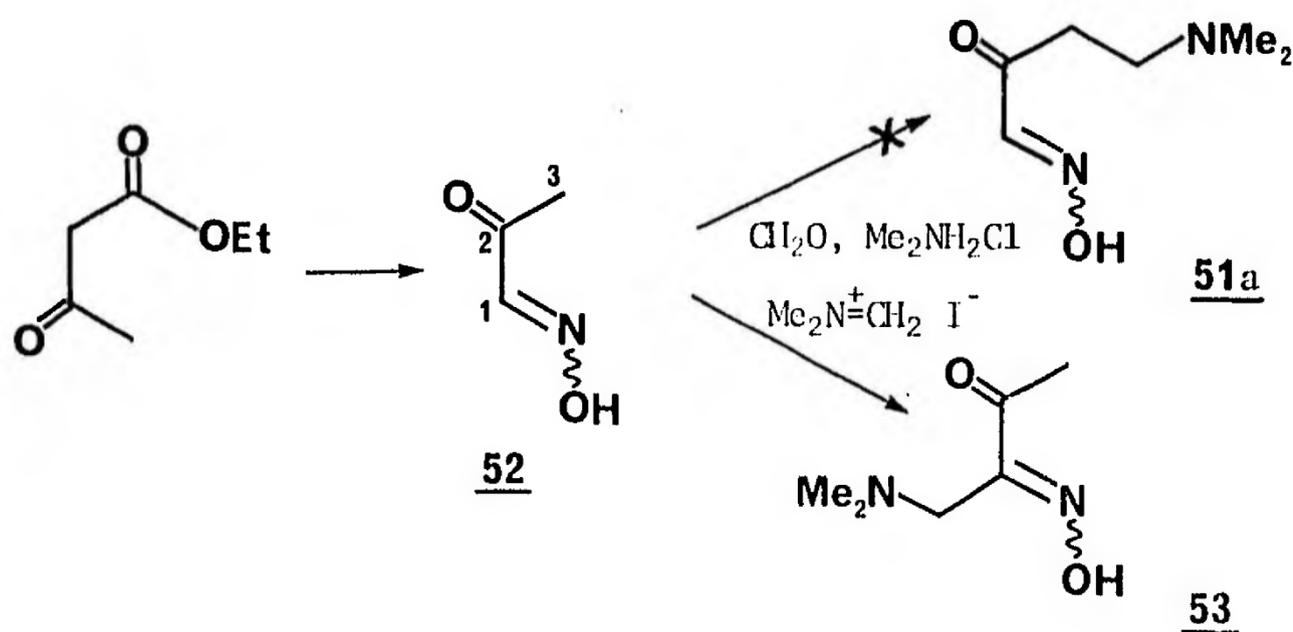


Esquema VI

La cetona 50 podría a su vez provenir de la condensación entre la 1,3-ciclohexanodiona y la hidroximinobutanona 51a bajo condiciones reductoras. Esta reacción es considerada una variante al método de Knorr para la síntesis de pirroles ³⁶ y usando esta secuencia, Hauptmann, ^{35,36} preparó una serie de 3-alkil y 2,3-dialquil-

4-hidroxiindoles.

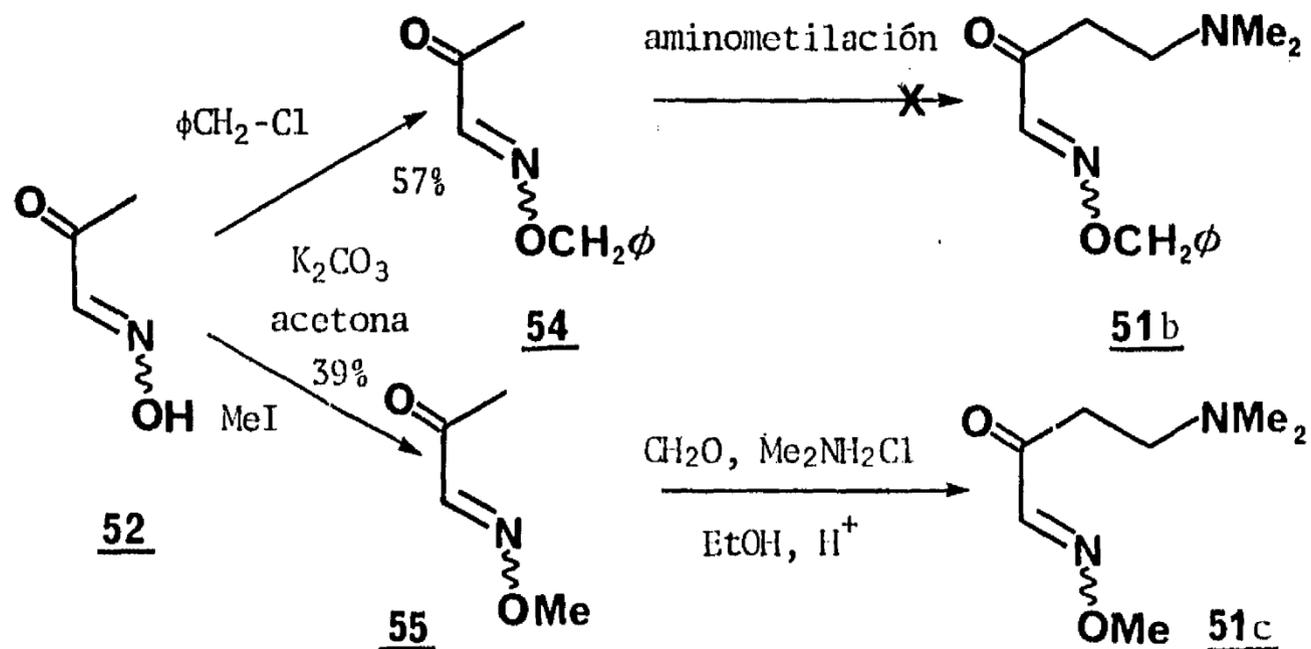
La obtención de la hidroxiiminobutanona 51a se visualizó a través de la aminometilación de isonitrosoacetona 52 que es un producto comercial y puede ser preparado fácilmente en grandes cantidades. La isonitrosoacetona 52 se obtuvo en 69% de rendimiento por nitrosación de la sal de potasio del ácido acetoacético.³⁷ La aminometilación de 52 bajo las condiciones clásicas (paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina en EtOH conteniendo HCl), solamente condujo a la descomposición del material inicial sin trazas de producto aminometilado.



Por otro lado, el calentamiento de 52 con yoduro de dimetil (metilén) amonio^{38,39} en acetonitrilo generó la dimetilamino butanona 53 en lugar del producto esperado 51a. La estructura de 53 se estableció de acuerdo con su espectro de IR que muestra la absorción del carbonilo en 1690 cm^{-1} y con el de ^1H RMN en donde

se observan tres singuletes en 2.34 (6H), 2.42 (3H) y 3.64 (2H) correspondientes a los N-metilos, metilcetona y β -CH₂ respectivamente y una señal ancha centrada en 11.50 para el protón de la oxima. La ausencia de señales en la región de los protones vinílicos aseguró que la aminometilación se había efectuado en el C-1 de 52.

De acuerdo con los resultados anteriores se creyó necesario proteger el grupo =N-OH para evitar la aminometilación de la posición C-1 y la también posible O-aminometilación. Para ello, se prepararon los O-alquilderivados 54 y 55 por calentamiento a ebullición de 52 con cloruro de bencilo o yoduro de metilo y carbonato de potasio en acetona.

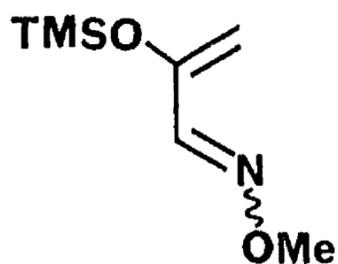
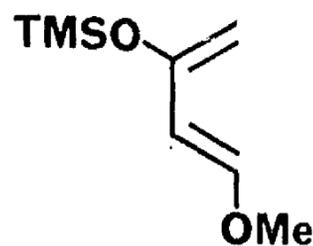


Así, la aminometilación de 54, ya sea usando condiciones clásicas o bien, sales de dimetil (metileno) amonio como el yoduro o el trifluoroacetato (tratando el compuesto carbonilo directamen-

te con la sal de amonio en CH_2Cl_2 o CH_3CN ³⁸ o primero formando el enolato de potasio con KH en THF y agregándolo después a la sal de amonio),³⁹ también dió por resultado la descomposición de la materia prima. Sin embargo, el calentamiento a ebullición del O-metil derivado 55 con paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina en EtOH conteniendo HCl dió lugar a la base de Mannich esperada 51c, como líquido muy lábil que en contacto con la humedad se descompone fácilmente.

Una vez preparada la hidroximinobutanona 51c se procedió a efectuar la reacción de condensación tipo Knorr con la 1,3-ciclohexanodiona. Esta se realizó, calentando a $\sim 100^\circ\text{C}$ una mezcla de la diona, Zn en polvo y AcOH y agregando lentamente el metoxiimino-compuesto 51c. Sin embargo, el análisis de los productos de reacción por TLC reveló una mezcla compleja de productos que no fue caracterizada mayormente.

Por otro lado, cabe señalar que la O-metilisonitrosoacetona 55 se presentaba como un precursor ideal para la preparación de 56, un azadieno análogo al descrito por Danishefsky⁴⁰ (57) y

5657

que ha resultado ser un dieno reactivo y útil en la reacción de Diels-Alder para la síntesis de ciclohexenonas y compuestos aromáticos. Aquellos dienos que contienen un heteroátomo y que participan en la reacción de Diels-Alder para la síntesis de compuestos heterocíclicos son bastante raros excepto en el caso de los 1-oxadienos tales como la acroleína.⁴¹ La naturaleza poco reactiva del sistema 1-azadieno fue demostrada por Snyder⁴² quien reportó que ciertos anillos conjugados ($-N=C-C=C-CH$) reaccionan con anhídrido maléico a través de la forma de enamina ($-NH-C=C-C=C-$) y que la N-cinamilidenanilina no lo hace pues no tiene hidrógeno en γ para tautomerizarse. También se han descrito bastantes ejemplos de intentos fallidos para sintetizar derivados de piridina usando anillos como dienos.⁴³ Sin embargo, se conoce que derivados de la 1-estiril ó 1-ciclohexenil-3,4-dihidroquinolina pueden actuar como dienos típicos⁴⁴ y más recientemente que la cinamilidenanilina reacciona con cetena para generar el aducto de dihidro-2-piridona ([4+2] normal)⁴⁵ y con anhídrido maléico en xileno a ebullición para formar el aducto tetrahidropiridínico de Diels-Alder.⁴⁶ De aquí que, aparentemente, el curso de las reacciones de cicloadición con el sistema 1-azadieno depende del dieno, del dienófilo y de las condiciones de reacción elegidas. Por lo tanto, se pensó que el azadieno 56 pudiera funcionar como un dieno reactivo para la síntesis de dihidropiridinas o dihidroquinolinas.

La preparación de 56 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito por Danishefsky.⁴⁰ La reacción de O-metilisonitroso acetona 55 con cloruro de trimetilsilano y $Et_3N-ZnCl_2$ dió un 86% de rendimiento del 1-metoxiaza-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno 56

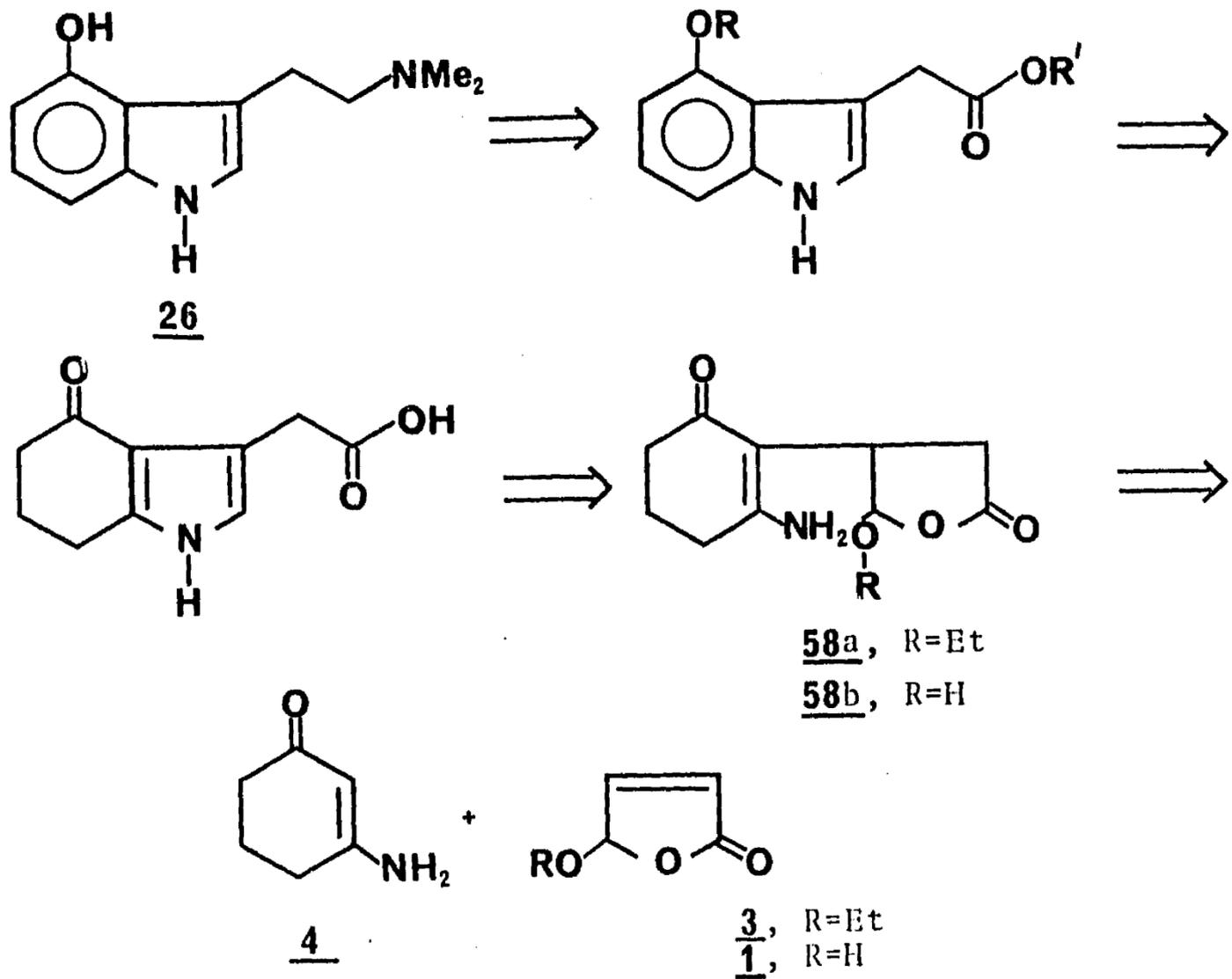
como un líquido incoloro fácilmente destilable cuyo espectro de ^1H RMN muestra una señal simple en 0.23 (9H) para los metilenos unidos a Si, el metoxilo como singulete a 3.89 (3H), los protones vinílicos en C-4 como dobletes con $J = 1.5\text{Hz}$ en 4.57 y 4.69 y el protón vinílico en C-2 como una señal simple en 7.51.

Sin embargo, las reacciones de cicloadición del compuesto 56 con varios dienófilos (anhidrido maléico, benzoquinona y acetilendicarboxilato de dimetilo) bajo condiciones diversas (TA, calentamiento al baño de vapor del dieno y del dienófilo sin disolvente, calentamiento a ebullición en benceno, EtOH, etc.) dieron lugar a mezclas complejas de productos o bien a la recuperación del producto de hidrólisis del éter de trimetilsilano (55), lo cual confirmó la escasa reactividad del sistema 1-azadieno en las reacciones de cicloadición tipo Diels-Alder.

La última ruta probada, dirigida hacia la síntesis de psilocina, se muestra en el Esquema VII. Este proceso se fundamentó en la preparación del intermediario 58a el cual podría transformarse fácilmente en 26 por hidrólisis y ciclodeshidratación subsecuente, oxidación y modificación de la cadena lateral.

El intermediario 58a podría a su vez provenir de la adición tipo Michael de la enaminoacetona 4 sobre la lactona insaturada 3.

La preparación de 3 se realizó mediante un proceso ya descrito anteriormente (vide supra). Como un equivalente sintético del aceptor de Michael 3 se contempló el acetal-éster 59, el cual se preparó fácilmente por hidrólisis de 3 en EtOH conteniendo eterato de trifloruro de boro.⁴⁷ Una vez que se dispuso de los dos

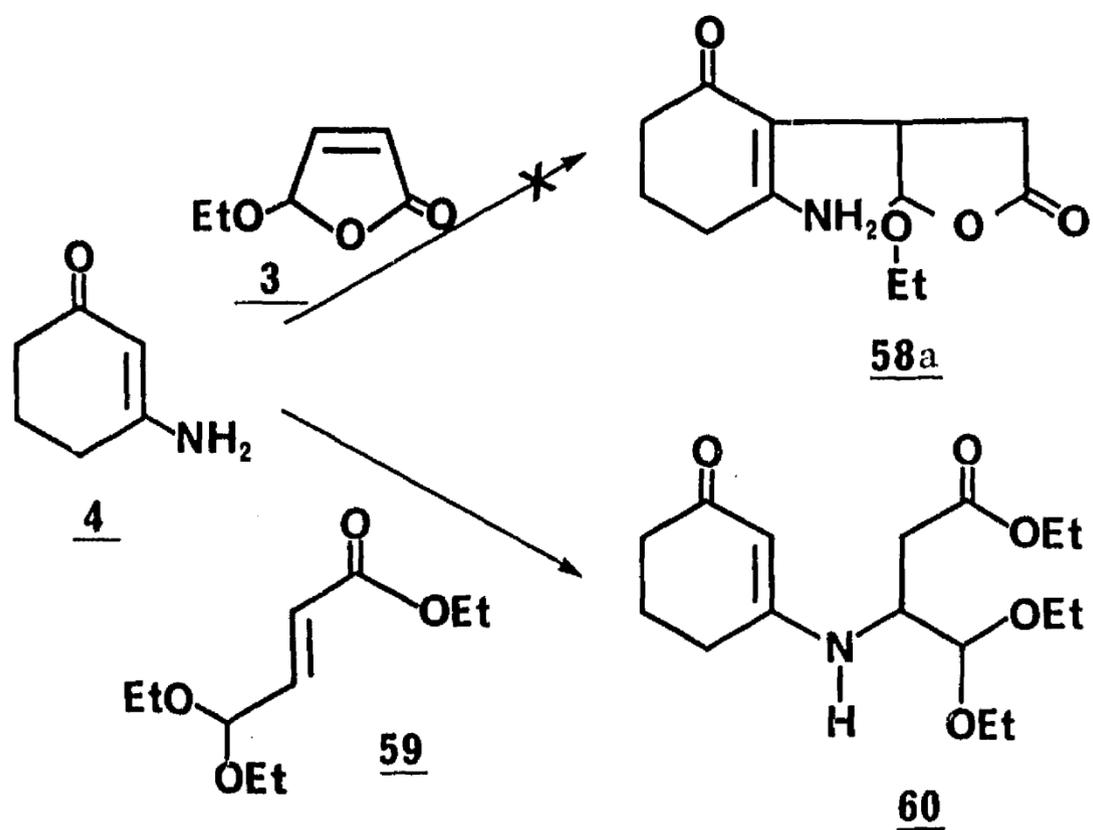


Esquema VII

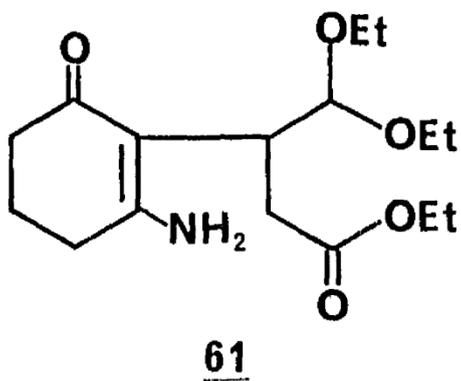
posibles aceptores de Michael 3 y 59, se enfocó la atención hacia la reacción de adición.

La reacción de la enaminocetona 4 con la lactona insaturada 3 en EtOH a ebullición y catalizada con EtONa dió lugar a una

mezcla compleja de productos que no fue analizada. Sin embargo, el



calentamiento de 4 con el acetal-éster 59 en un tubo cerrado a 130°C durante 86 h generó el aducto de Michael no deseado 60 en lugar del producto esperado 61.



El aducto de Michael 60 se identificó de acuerdo a su espectro de ^1H RMN que presenta un par de tripletes en 1.20 (6H) y 1.25 (3H) con $J = 7\text{Hz}$ para los metilos del grupo etilo del acetal y del éster respectivamente, los metilenos del anillo de ciclohexenona en 1.80-2.50 (m, 6H), un doblete en 2.60 con $J = 6\text{Hz}$ para el metileno vecino al éster, los metilenos del grupo etilo del acetal y del éster en 3.20-4.20 (4q, 5H; q, $J = 7\text{Hz}$, 2H), una señal doble en 4.60 con $J = 3\text{Hz}$ para el protón base del acetal, una señal ancha en 5.20 (1H), que desaparece con D_2O , para el NH y finalmente una señal simple en 5.25 (1H) para el protón vinílico. La señal múltiple esperada para el protón β al éster no se observa y se debe encontrar sobrepuesta en la región de 3.20-4.20.

En vista de los resultados negativos hasta aquí obtenidos se decidió abandonar definitivamente el proyecto.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Culatti y están corregidos. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, al decir sílice, se entiende como gel de sílice 60 Merck de 70-230 mallas; cuando se dice alúmina se debe entender alúmina Alcoa F-20 de 80-200 mallas. Para seguir el progreso de las reacciones o la pureza de los compuestos, se emplearon cromatoplasmas Merck 60 de sílica gel F-254 (0.25 mm de espesor). Para cromatografía preparativa se emplearon cromatoplasmas de sílica gel 60 F-254 (20x20x0.2 cm) hechas por Merck. Las cromatoplasmas se revelaron con sulfato cérico al 1% en H₂SO₄ 2N o con vapor de I₂, detectando la zona adecuada con una lámpara de UV de longitud de onda corta Mineralight UVS-11 de Ultravioleta Products, Inc. El Quím. Alfredo Toscano determinó los espectros en el ultravioleta (U.V.) y en el infrarrojo (IR) en los espectrofotómetros Perkin-Elmer 552, 283B, 567, 299 y 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron determinados por los Químs. Raymundo Saucedo y Jorge Cárdenas en los aparatos Varian FT-80A, HA-100 y Hitachi Perkin-Elmer R-24B, usando TMS como referencia interna y están expresados en valores de δ . Los espectros de masas (EM), los determinaron los Químs. Humberto Bojórquez y Luis Velasco en un aparato Hewlett-Packard 5985-B a 70eV. Abreviaciones

usadas aquí y en el texto: (b) ancha, (sh) hombro, (w) débil, (m) múltiple, (s) simple, (d) doble, (t) triple y (q) cuarteto.

5-Etoxi-2-(5H)-furanona 3 y 5-Hidroxi-2-(5H)-furanona 1.-

Una solución de furfural (65 g, 0.677 mol) recién destilado en 450 ml de EtOH absoluto conteniendo 48 mg de Rosa de Bengala se irradió con una lámpara Norelco DYH (600 w, 120 v) en un fotoreactor Ace de 500 ml bajo una vigorosa corriente de O₂ (disco poroso). La temperatura de la reacción se mantuvo <32°C enfriando la lámpara con una fuerte corriente de aire y agua fría en el refrigerante externo. La irradiación se mantuvo durante 16 h, se agregaron entonces 50 mg de Rosa de Bengala y se continuó irradiando durante 15 h más. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en fase vapor (20% FFAP en CHROMOSORB W 60/80, 6 ft 1/8 in, 140°C). Cuando el análisis demostró que la cantidad de furfural era <10%, se suspendió la irradiación y el disolvente se evaporó en rotavapor (40 mm, 50°C). El aceite así obtenido se destiló en una columna de Vigreux corta (5 cm) para generar 7.5 g (9%) de 3 como líquido incoloro, p.e.= 53-55°C/0.2 mm; IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3100, 1792 y 1760 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.26 (t, J= 7Hz, 3H), 3.58-4.08 (4q, J= 9Hz, J= 7Hz, 2H), 5.92 (t, J= 1Hz, 1H), 6.19 (dd, J= 6Hz, J= 1Hz, 1H) y 7.20 ppm (dd, J= 6Hz, J= 1Hz, 1H).

El residuo de la destilación (30 g) se cromatografió en 800 g de SiO₂ eluyendo con CHCl₃ para dar 19 g (28%) de 1 como cristales incoloros, p.f.= 55°C (CHCl₃) (p.f._{lit}⁴= 58-59°C); IR (pe

lícula por depositación): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3370, 1790 y 1760 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3): 6.25 (m, 3H) y 7.45 ppm (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); ^1H RMN (sulfolano- d_8): 5.80 (b, 1H, desaparece con D_2O), 6.25 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H) y 7.45 ppm (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); EM (m/e): M^+ 100 (14%), 99 (23%), 83 (7%), 82 (6%), 72 (46%), 71 (25%), 55 (100%) y 54 (49%).

La hidroxi-lactona 1 puede ser obtenida directamente de la fotooxigenación sensibilizada de furfural variando ligeramente las condiciones de irradiación; una solución de furfural recién destilado (42.25 g) en 425 ml de EtOH absoluto conteniendo 0.65 g de Rosa de Bengala se irradió haciéndole pasar una vigorosa corriente de O_2 , utilizando el equipo descrito en la página anterior y manteniendo la temperatura entre 25-32°C. El progreso de la reacción se siguió por la disminución de la absorción en el U.V. a ca. 270 nm. Después de 8 h, la absorción a ca. 270 nm era <5%. La irradiación se suspendió y el disolvente se evaporó (40 mm, 50°C) para dejar un aceite rojizo. La adición de 100 ml de CCl_4 precipitó un sólido anaranjado (37.7 g) que fue purificado por cromatografía en 100 g de SiO_2 usando CHCl_3 como eluyente. Por evaporación de los eluatos y cristalización del residuo se obtuvieron 19.9 g (42%) de 1, p.f. = 58-60°C.

3-Amino-2-ciclohexen-1-ona 4.-

En un matraz redondo de 250 ml equipado con entrada para burbujear gases, trampa de Dean-Stark y refrigerante, se pusieron 11.1 g (99 mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona en 150 ml de benceno. La suspensión así obtenida, se calentó a ebullición burbujeando una débil corriente de amoníaco durante un período de 3 h. El producto formado se deposita sobre las paredes del matraz conforme avanza la reacción. Después de enfriar, el producto cristalino, bastante aceitoso, se filtró y lavó con benceno. El filtrado contenía principalmente diona recuperada. La fracción cristalina (~7 g), se cromatografió usando la técnica de cromatografía "flash" en Al₂O₃ (Grace 922, 200-325 mallas) empleando AET 90-MeOH 10 como eluyente. La evaporación de los eluatos generó 6.25 g (57%), de cristales amarillo claro, p.f. = 121-6°C, (p.f._{lit} = 133-5°C)⁵¹; U.V.: EtOH $\lambda_{\text{máx}}$ 281.5 nm; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3310, 3125, 1675 (w) y 1560 cm⁻¹; ¹H RMN (polysol): ca. 1.70-2.40 (m, 6H), 5.01 (s, 1H) y 6.40-6.80 ppm (b, 2H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 111 (69%), 83 (100%), 55 (49.5%) y 54 (23%).

3-Amino-2-[2-(5H)-furanon-5-il]-2-ciclohexen-1-ona 5.-

A 1.11 g (10 mmol) de 3-amino-2-ciclohexen-1-ona 4 y 1.0 g (10 mmol) de 1 en 50 ml de EtOH se agregó 1 ml de NaOH al 2% w/v y la solución resultante se agitó a TA durante 40 h. Los cristales formados se filtraron y lavaron con EtOH dando 1.60 g (83%) de 5 como cristales blancos, muy insolubles, p.f.= 164-5°C (d). Este producto también se puede obtener en ausencia de catalizador y usando otros disolventes tales como dioxano o acetonitrilo: IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3380, 3350, 3120 (b), 1730, 1685, 1590 y 1545 cm^{-1} ; IR (nujol): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3375, 3350, 3120 (b), 1730, 1685, 1590 y 1540 cm^{-1} ; ^1H RMN (DMSO- d_6): ca. 1.5-2.5 (m, 6H), ca. 6.00 (m, 2H), 6.95 (b, 2H, semidesaparece con D_2O) y 7.70 ppm (dd, $J=5\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$, 1H). Para ^{13}C RMN ver texto. EM (m/e): M^+ 193 (70%), 165 (75.5%), 164 (86.5%), 138 (100%), 137 (94%), 136 (37%), 109 (36%), 83 (42%) y 55 (41%).

2-Carboximetil-1,5,6,7-4H-indol-4-ona 6.-

A 193 mg (1 mmol) de 5 se agregaron 5 ml de Na₂CO₃ al 5% y la suspensión se agitó a TA hasta completa disolución (~20 min). Se continuó agitando durante 10 min más, se agregó entonces 1 ml de HCl al 10% (pH=2) y se extrajo con AET (2x25 ml) añadiendo NaCl para saturar la fase acuosa. El extracto orgánico se lavó con sal muera (2x15 ml), se secó y el disolvente se evaporó obteniéndose un producto cristalino. La recristalización de EtOH frío generó 105 mg (54%) de cristales blancos, p.f.= 193°C (-CO₂); IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3440 (b), ca. 3100 (b), 1715, 1615 y 1595 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆) (Fig. 1): ca. 1.80-2.80 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 5.80 (b, 1H, desaparece con D₂O), 6.20 (s, 1H, se afina cuando se agrega D₂O) y 10.55 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); para ¹³C RMN ver tex to. EM (m/e): M⁺ 193 (59%), 165 (34%), 148 (100%) y 137 (65%).

2-Metil-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indol-4-ona 7.-

Dentro de un tubo de vidrio grueso se calentaron 97 mg (0.5 mmol) de 6 a 190-200°C durante 5 min. El producto así obtenido se sublimó a 120-130°C/0.1 mm para dar rendimiento cuantitativo de 7 como cristales blancos, p.f.= 199-200°C (p.f.lit⁸ = 204°C)⁸;
U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 208, 244 y 285 nm; IR (CHCl₃): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3450 y 1642 cm⁻¹ (lit.⁸ 3450 y 1640 cm⁻¹); ¹H RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆): ca. 1.95-2.55 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.75 (t, J= 6Hz, 2H), 6.0-6.15 (m, 1H) y 9.60-10.35 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 149 (77%), 121 (56%) y 93 (100%).

N-bencil-3-amino-2-ciclohexen-1-ona 8.-

En un matraz redondo de 250 ml se calentaron a ebullición una mezcla de 2.24 g (20 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona, 2.14 g (20 mmol) de bencilamina y 150 ml de benceno seco durante 15 h usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se decoloró con Ton sil (MeOH). La cristalización de AET produjo 2.75 g (70%) de 8, p.f.= 120°C (p.f. lit = 124-5°C)⁵²; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3310, 3260, 1595, 1570 y 1515 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.75-2.10 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 4H), 4.17 (d, J= 5Hz, 2H, se simplifica cuando se agrega D₂O), 5.12 (s, 1H), 5.05-5.35 (b, 1H, desaparece con D₂O) y 7.25 ppm (s, 5H); EM (m/e): M⁺ 201 (34%), 173 (35%), 172 (30%), 144 (75.5%) y 91 (100%).

2-Carbometoximetil-1-bencil-1,5,6,7-4H-indol-4-ona 9.-

Una solución de 201 mg de la enaminona 8 y 100 mg de la lactona 1 en 5 ml de EtOH se trató con 0.1 ml de NaOH al 2% y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 72 h. Al producto así obtenido se agregó un exceso de solución etérea de diazometano, se mantuvo en reposo durante 3 h y los disolventes se evaporaron en rotavapor. El residuo café oscuro se cromatografió en 2 placas de sílice desarrollando en AET 100. La elución y evaporación del eluato produjo 178 mg (60%) de un aceite amarillo, homogéneo por TLC; IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1732 y 1650 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3): ca. 1.90-2.25 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.70-6.95 (m, 2H) y 7.10-7.40 ppm (m, 3H); EM (m/e): M^+ 297 (100%), 239 (24%), 238 (92%) y 91 (97%).

4-Amino-3-penten-2-ona 10.-

A 10 g (0.1 mol) de 2,4-pentanodiona se agregaron, gota a gota, mediante embudo de adición, 100 ml de NH_4OH ($d = 0.90$) durante un período de 5 min. La reacción es exotérmica e inicialmente se forma un precipitado que lentamente se disuelve. Terminada la adición, se calentó en el baño de vapor durante 0.5 h, se enfrió, la solución se saturó con NaCl y se extrajo con Et_2O (2x50 ml). El extracto se secó y evaporó en rotavapor. El aceite amarillo resultante se purificó por destilación al vacío, p.e. = $60-61^\circ\text{C}/0.1$ mm para dar 8 g (80%) de un líquido incoloro que solidifica al enfriarse, p.f. = $42-3^\circ\text{C}$ (p.f. lit = $42-43^\circ\text{C}$)⁵³; IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3330 (b), 3170 (b), 1615 y 1530 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3): 1.90 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) y 5.05 ppm (s, 1H), el NH_2 no se observa; EM (m/e): M^+ 99 (80.5%), 84 (100%), 43 (21%) y 42 (30%).

3-Acetil-5-carbometoximetil-2-metilpirrol 11.-

Una solución conteniendo 99 mg (1 mmol) de la enaminocetona 10, 100 mg (1 mmol) de la lactona 1 y 1 gota de Et₃N en 5 ml de EtOH absoluto se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 12 h. El ácido así obtenido, se esterificó con una solución de diazometano y el producto se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (2 cromatoplasmas de sílice, AET 100). La elución de las cromatoplasmas generó 50 mg (26%) de 11 como un aceite amarillo; IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3250 (b), 1730 y 1635 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 2.35 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.25 (d, J= 2.5Hz, 1H) y 8.50-9.25 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 195 (30%), 180 (13%), 136 (100%) y 120 (23%).

5-Carboximetil-3-carboetoxi-2-metilfurano 13.-

Una solución de 650 mg (5 mmol) de acetoacetato de etilo, 500 mg (5 mmol) de 5-hidroxi-2(5H)-furanona 1 y 3 gotas de Et₃N seca en 10 ml de EtOH anhidro se agitó magnéticamente a TA durante 16 h. La evaporación de los volátiles dejó un residuo que cristalizó en el congelador, 800 mg (77%) de una mezcla de 12 y 13 en una proporción de 2:1 aproximadamente (RMN); IR (película por depositación): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3700-2500 (b), 1780, 1705 y 1635 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.25 y 1.30 (t, J= 7Hz, 3H), 2.26 y 2.50 (s, 3H), ca. 2.90 (m, 2H, CH₂ de la lactona), 3.60 (s, 2H, CH₂ del ácido), 4.20 y 4.25 (q, J= 7Hz, 2H), 5.15 (m, 1H, H en C-3a), 5.80 (d, J= 6Hz, H en C-6a), ca. 5.95 (b, 1H, desaparece con D₂O) y 6.45 ppm (s, 1H). El producto cristalino se trató con 5 ml de una solución de THF/HCl 0.1 N 4:1, y se calentó al baño de vapor durante 5 h. Los volátiles se evaporaron al vacío, se agregó éter y el residuo se extrajo con NaHCO₃ al 5%. Después de la acidificación, se extrajo con éter. La evaporación del disolvente da lugar a un aceite que cristaliza al dejarlo en reposo, 725 mg (70%) de cristales amarillos, p.f.= 71-3°C. Se obtuvo una muestra analítica de 13 por sublimación a 50-5°C/0.1 mm, cristales blancos, p.f.= 75-6°C; IR (película por depositación): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3700-2500 (b), 1710 (b) y 1685 cm⁻¹ (sh); ¹H RMN (CDCl₃): 1.30 (t, J= 7Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.60 (s,

2H), 4.25 (q, J= 7Hz, 2H), 6.45 (s, 1H) y 8.90-9.45 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 212 (36%), 183 (24%), 167 (100%), 139 (53%) y 121 (72%).

3-Acetil-5-carboximetil-2-metilfurano 16.-

Una solución de 500 mg (5 mmol) de 2,4-pentanodiona 14 y 500 mg (5 mmol) de 5-hidroxi-2(5H)-furanona en 10 ml de EtOH conteniendo 0.5 ml de NaOH al 2% w/v se calentó a ebullición durante 8 h. La reacción se controló por TLC hasta desaparición de la lactona. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se trató con 5 ml de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con AET (2x20 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% hasta pH= 3 y se extrajo con AET (2x25 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (3x10 ml), se secó y el disolvente se evaporó para producir un aceite café rojizo que al dejarlo en reposo cristalizó. La recrystalización de acetato de etilo-hexano generó 600 mg (66%) de cristales incoloros, p.f.= 119°C, (p.f._{lit}⁵⁴ = 121.2-121.8°C); IR (película por deposición): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3500-2400 (b), 1705 y 1675 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) (Fig. 2): 2.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.48 (s, 1H) y 9.50 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 182 (48%), 167 (72%), 137 (100%) y 43 (31%).

3-Benzoil-5-carboximetil-2-fenilfurano 17.-

Una solución de 448 mg (2 mmol) de dibenzoilmetano 15 y 200 mg (2 mmol) de la hidroxilactona 1 en 20 ml de EtOH absoluto conteniendo 0.1 ml de Et₃N seca se calentó a ebullición durante 45 h. El EtOH se evaporó al vacío y el residuo se trató con 10 ml de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con Et₂O. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con Et₂O. El extracto orgánico se lavó, secó y evaporó. El residuo se cromatografió en dos placas de sílice obteniéndose 337 mg (52%) de 17; IR (película por depositación): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3500-2700 (b), 1735 (sh), 1720, 1660 y 1600 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 3.80 (s, 2H), ca. 6.20-6.80 (b, 1H, desaparece con D₂O), 6.55 (s, 1H) y ca. 7.15-8.0 (m, 10H); EM (m/e): M⁺ 306 (52%), 261 (66%), 105 (100%) y 77 (60%).

3,3a,5,6,7,8b-Hexahidro-2H,8H-furo[3,2-b]benzofuran-2,8-diona 18.-

a) Una solución de 1.12 g (10 mmol) de 1,3-ciclohexano-diona, 1 g (10 mmol) de la lactona 1 y 1 ml de NaOH al 2% w/v en 30 ml de EtOH se calentó a ebullición durante 2 h. Al enfriar, el producto cristalizó. La recristalización de EtOH frío produjo 970 mg (50%) de cristales blancos, p.f.= 156-7°C, U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 253 ($\epsilon=11,100$); IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1770, 1660, 1650 y 1620 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 1.90-2.75 (m, 6H), 2.90-3.15 (m, 2H), 5.45 (td, $J=7\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H) y 5.85 ppm (d, $J=7\text{Hz}$, 1H); EM (m/e): M^+ 194 (36%), 166 (100%), 150 (51%), 149 (37%) y 66 (36%).

b) A 211 mg (1.15 mmol) del éter de trimetilsilano 24 en 3 ml de CH_2Cl_2 seco se agregaron 100 mg (1 mmol) de la lactona 1 en 2 ml de CH_2Cl_2 . La solución resultante se agitó a TA durante 20 h protegiéndose de la humedad. Se agregó entonces 3 ml de una solución 4:1 de THF/HCl 0.1 N y la agitación se continuó durante 2 h más. Se agregaron 10 ml de NaHCO_3 al 5% y el producto se extrajo con CHCl_3 , se lavó con agua, se secó y el disolvente se evaporó. La recristalización de EtOH generó 47 mg (24%) de 18 como agujas blancas, p.f.= 157-8°C.

6-Metil-3,3a,5,6,7,8b-hexahidro-2H,8H-furo [3,2-b] benzofuran-2,8-
diona 19.-

Una solución conteniendo 252 mg (2 mmol) de la 5-metil-1,3-ciclohexanodiona, 200 mg (2 mmol) de la hidroxilactona 1 y 3 gotas de Et₃N en 10 ml de EtOH se calentó a ebullición en el baño de vapor durante 1 h. Después de enfriar, los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se cristalizó de CHCl₃-hexano, dando 160 mg de 19 como cristales blancos, p.f.= 148-50°C. Las aguas madres se cromatografiaron en dos placas de sílice desarrollando en AET 100. La elución produjo 90 mg más de producto, rendimiento total 60%; IR (CHCl₃): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1780, 1660 y 1630 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.12 (d, J= 5Hz, 3H), ca. 2.0-2.7 (m, 5H), 2.86 (dd, J= 18Hz, J= 2Hz, 1H), 3.14 (dd, J= 18Hz, J= 7Hz, 1H), 5.42 (td, J= 7Hz, J= 2Hz, 1H) y 5.80 ppm (d, J= 7Hz, 1H); EM (m/e): M⁺ 208 (21%), 166 (100%), 164 (45%), 163 (28%) y 66 (27%).

2-Carboximetil-6,7-dihidro-4(5H)-benzofuranona 20.-

Una mezcla de 97 mg (0.5 mmol) de la lactona tricíclica 18 y 12 ml de una solución de THF/HCl 0.1 N 4:1, se calentó en el baño de vapor durante 2.5 h. Después de enfriar, la solución se vertió sobre 10 ml de NaHCO₃ al 10% y se extrajo con AET (3x30 ml). La fase acuosa se acidificó (pH= 3), se extrajo con AET (3x40 ml), se lavó con agua (2x20 ml) y se secó. La evaporación del disolvente produjo 66 mg (68%) de cristales, p.f.= 148-149°C; U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 207 y 264 nm; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3600-2500 (b), 1735, 1650 y 1635 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆) (Fig. 3): 1.95-2.65 (m, 4H), 2.85 (t, J= 5.5Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.50 (s, 1H) y ca. 9.0 (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 194 (45%), 166 (37%), 149 (100%) y 138 (33%). El compuesto 20, puede ser obtenido directamente sin aislar el intermediario 18. Una solución conteniendo 112 mg (1mmol) de la 1,3-ciclohexanodiona, 100 mg (1 mmol) de la lactona 1 y 0.1 ml de NaOH al 2% w/v en 5 ml de EtOH se calentó a ebullición durante 1 h. El disolvente se evaporó, el residuo se trató con 5 ml de una solución THF/HCl 0.1 N 4:1 y la solución resultante se calentó a ebullición durante 2 h. Después de enfriar, se vertió sobre 10 ml de NaHCO₃ al 10% y se extrajo con AET (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó y se extrajo con AET (3x10 ml). Esta solución se lavó, secó y evaporó para dar 147 mg de 20. Por recristalización

de acetona-hexano, se obtuvieron 78 mg (40%) de 20, p.f. = 148-150°C.

2-Carboximetil-6-metil-6,7-dihidro-4(5H)-benzofuranona 21.-

A 104 mg (0.5 mmol) de la lactona 19 se añadieron 10 ml de una solución de THF/HCl 0.1 N, 4:1 y la solución resultante se calentó en el baño de vapor durante 3 h. Después de mantener en reposo durante la noche, se agregaron 20 ml de NaHCO₃ al 10% y la solución se extrajo con AET (2x20 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% (pH= 2) y se extrajo con AET (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó y el disolvente se evaporó para generar con aceite amarillo, homogéneo por TLC, 90 mg (86%), que solidificó al dejarlo en reposo, p.f.= 146-7°C; IR (CHCl₃): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3400-2500 (b), 1715 y 1670 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.15 (d, J= 7Hz, 3H), ca. 2.15-3.10 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 6.50 (s, 1H) y 8.45 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 208 (100%), 166 (97%), 163 (94%) y 138 (44%).

2-Carboximetil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-4(5H)-benzofuranona 22.-

A 140 mg (1 mmol) de dimedona y 100 mg (1 mmol) de la hidroxilactona 1 en 5 ml de EtOH se añadieron 0.1 ml de NaOH al 2% w/v. La solución resultante se calentó en el baño de vapor durante 1.5 h. El disolvente se eliminó al vacío, se agregaron 5 ml de una solución de THF/HCl 0.1 N 4:1 y se calentó nuevamente al baño de vapor durante 2.5 h. Después de enfriar, se vertió sobre 10 ml de NaHCO₃ al 10% y se extrajo con AET (3x10 ml). La fase acuosa se aciduló con HCl 1N y se extrajo nuevamente con AET (3x10 ml). La fase orgánica se lavó hasta neutralidad con agua, se secó y evaporó el disolvente, quedando 202 mg de producto crudo, que se purificó por cromatografía en 2 cromatoplasmas de SiO₂ desarrollando en AET 90: MeOH 10. La evaporación de los eluatos produjo 83 mg (37%) de 22 como cristales amarillos, p.f.= 110-112°C; IR (CHCl₃): 3500, 3300-2500 (b), 1715 y 1670 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.10 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.50 (s, 1H) y 7.10-7.90 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 222 (30%), 166 (100%), 138 (30%) y 121 (23%).

3-Trimetilsililoxi-2-ciclohexen-1-ona 24.-

Se preparó siguiendo el método de Ainsworth¹⁵.

Una mezcla de 2.8 g (25 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona, 0.1 g (1.47 mmol) de imidazol y 20 ml (13.85 g, 86 mmol) de hexametilidisilazano fue calentada a ebullición durante 7 h bajo atmósfera de argón y agitación magnética vigorosa. Después de enfriar, el exceso de hexametildisilazano fue destilado al vacío (<1 mm, TA) y el residuo se fraccionó en una columna de Vigreux (5 cm) para dar 3 g (65%) de 24 como líquido incoloro, p.e= 75-76°C/0.1 mm; ¹H RMN (CDCl₃): 0.23 (s, 9H), ca. 1.85-2.05 (m, 2H), 2.29 (m, 4H) y 5.34 ppm (s, 1H).

1-Bromo-4-N-ftalimido-2-buteno 34 y 1,4-N,N'-Diftalimido-2-buteno
35.-

En un matraz redondo de 1 l se agitaron 19.25 g (0.09 mol) de 1,4-dibromo-2-buteno (Aldrich, predominantemente trans) en 300 ml de DMF bajo enfriamiento con un baño hielo-agua. A esta solución se agregó, en porciones (~0.5 h), una suspensión de 18.5 g (0.1 mol) de ftalimida de potasio en 300 ml de DMF. La reacción se mantuvo entre 0-5°C durante 4 h y después se calentó a 100°C durante 1 h. Se enfrió, se vertió sobre 1.5 l de hielo-agua y nuevamente se enfrió a 0°C. El precipitado de 1,4-diftalimido-2-buteno se filtró, se lavó con agua y se recristalizó de AcOH glacial para obtener 17g (55%) de 35 como cristales, p.f.= 222°C (p.f. lit = 233°C)²⁴; IR (nujol): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1755, 1700 y 1600 cm^{-1} ; las aguas madres se cromatografiaron en 200 g de SiO₂ eluyendo con B100. Por cristalización de los eluatos se obtuvieron 7 g (28%) de 1-bromo-4-ftalimido-2-buteno 34 como cristales blancos, p.f.= 102°C; IR (CHCl₃): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3005, 1775 y 1715 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃): ca. 3.80-4.05 (m, 2H), ca. 4.20-4.45 (m, 2H), centrada en ca. 5.75 (m, 2H) y ca. 7.5-8.0 ppm (m, 4H); en EM no se observa el ión molecular (m/e 279). EM (m/e): 201 (14%), 200 (100%), 182 (23%), 160 (12%) y 130 (9%).

4-N'-ftalimido-1-(N,N-dimetilamino)-2-buteno 36.-

En un matraz redondo de 250 ml equipado con entrada para gases y refrigerante se pusieron 4 g (14.3 mmol) de la bromo-ftalimida 34 en 150 ml de Et₂O seco y se burbujeó, durante un período de 2 h a TA y con agitación, una suave corriente de dimetilamina. La agitación se continuó durante 4 h más, período en el cual se fue formando un precipitado blanco. Los volátiles se evaporaron al vacío, se agregaron 15 ml de Na₂CO₃ al 10%, 40 ml de salmuera y se extrajo con AET (3x50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (15 ml), se secó y evaporó el disolvente para generar 2.15 g (61%) de un aceite café oscuro. Una pequeña cantidad se destiló para obtener una muestra analítica, p.e.= 120-5°C/0.1 mm, que en reposo cristalizó; IR (película por depositación): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1770, 1705 y 1220 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 2.20 (s, 6H), ca. 2.80-3.0 (m, 2H), ca. 4.20-4.35 (m, 2H), ca. 5.60-5.80 (m, 2H) y 7.55-7.90 ppm (m, 4H); EM (m/e): M⁺ 244 (5%), 199 (10%), 160 (20%), 84 (100%), 70 (29%) y 58 (64%).

Diclorhidrato de 4-dimetilamino-2-butenamina 37.-

Una mezcla conteniendo 2 g (8.2 mmol) de 36, 30 ml de HCl al 37% y 30 ml de ACOH glacial se calentó a ebullición durante 34 h. La mezcla se evaporó a sequedad (TA, 20 mm) y el residuo se trató con agua fría. El ácido ftálico cristalino se filtró y lavó con agua fría. El filtrado se evaporó a sequedad nuevamente y el residuo se cristalizó de MeOH-Et₂O para generar 1.35 g (89%) de 37 como cristales blancos muy delicuescentes, p.f.= 182°C; IR (nujol): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3000 cm⁻¹ (b); ¹H RMN (D₂O): 2.84 (s, 6H), ca. 3.64-3.88 (m, 4H) y 5.80-6.26 ppm (m, 2H); EM (m/e): M⁺ 114 (3%), 98 (15%), 97 (78%), 84 (31%), 82 (49%) y 58 (100%).

Este compuesto puede ser obtenido directamente de 34 sin aislar 36 con un rendimiento de 67%.

4-Dimetilamino-2-butenamina 31.-

En un tubo de destilación⁴⁸ se pusieron 10 ml de NaOH al 50%, se congelaron con hielo seco y se agregaron 5.38 g (28.8 mmol) de 37. Se conectó a una bomba de vacío (0.1 mm) y se calentó entonces a TA. Se observó la formación de dos capas. Se destiló a TA enfriando la parte donde se recibe el destilado, con lo que se obtuvo la diamina contaminada con humedad. Se secó con Na₂SO₄ y redestiló para generar 3.0 g (91%) de 31; ¹H RMN (CDCl₃): 2.20 (s, 6H), ca. 2.80-2.95 (m, 2H), ca. 3.20-3.34 (m, 2H) y ca. 5.50-5.70 ppm (m, 2H). Los protones del grupo amino no se observan puesto que la muestra contiene cantidades apreciables de agua.

3-(4-Dimetilamino-2-butenilamino)-2-ciclohexen-1-ona 29.-

Una solución de 560 mg (5 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona, 570 mg (5 mmol) de la diamina 31 en 30 ml de EtOH absoluto conteniendo 0.5 g de tamiz molecular de 4 Å en forma de perlas, se mantuvo en reposo a TA durante 3 días. La solución se agitó ocasionalmente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se cromatografió en Al₂O₃. De las fracciones eluidas con AET se obtuvieron 700 mg (68%) de la enamino cetona 29, como aceite amarillo homogéneo por TLC. IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3250 (b), 1560 y 1550 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) (Fig. 4): ca. 1.80-2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), ca. 2.14-2.50 (m, 4H), ca. 2.86-3.0 (m, 2H), ca. 3.62-3.80 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), ca. 5.16-5.42 (b, 1H, desaparece con D₂O) y ca. 5.60-5.76 ppm (m, 2H). El acetato 30, se preparó mediante el procedimiento usual (anhidrido acético, piridina, 8 h al baño de vapor), purificándose por cromatografía en capa fina (SiO₂), para generar un aceite amarillo (63%); U.V.: $\lambda_{\text{máx}}$ 214.5 (ε= 3800) y 280 nm (ε= 7800); ¹H RMN (CDCl₃): ca. 1.92-2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), ca. 2.30-2.70 (m, 4H), ca. 2.84-3.00 (m, 2H), ca. 4.12-4.28 (m, 2H), ca. 5.52-5.70 (m, 2H) y 5.78 ppm (s, 1H).

2-cloro-3-nitrofenol 45 y 4-cloro-3-nitrofenol 46.-

En un matraz redondo de 250 ml con entrada para gases y termopozo, se calentaron 42 g (0.3 mol) de m-nitrofenol a 120°-140°C (baño de aceite) haciendo pasar una corriente de Cl₂ seco durante 3 h. Después de enfriar, se burbujeó una corriente de N₂ para eliminar el exceso de Cl₂. El residuo (~57 g) se cromatografió en sílice usando benceno como eluyente. De las primeras fracciones de la cromatografía se obtuvieron 6 g (11.5%) del 2-cloro-3-nitrofenol 45 como cristales amarillos, p.f.= 120°C (acetona-hexano), (p.f. lit²⁹ = 120°C) ; U.V. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$: 225 nm; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3400, 1505 y 1345 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): ca. 5.50-6.40 (b, 1H, desaparece con D₂O) y ca. 7.15-7.60 ppm (m, 3H); EM (m/e): M⁺ 173 (100%), 99 (95%) y 63 (71%). De las fracciones más polares de la cromatografía se obtuvieron, por cristalización de CHCl₃, 10.1 g (17%) de 46 como cristales amarillos, p.f.= 121-122°C, (p.f. lit⁴⁹ = 120.5°-121.5°C) ; IR (nujol): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3400, 1525, 1470 y 1300 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 7.01 (dd, J= 9Hz, 3Hz, 1H), 7.30 (d, J= 9Hz, 1H) y 7.37 ppm (d, J= 3Hz, 1H). La señal correspondiente al OH fenólico no se observa; EM (m/e): M⁺ 173 (38%), 99 (55%) y 63 (100%).

4-Cloro-3-nitrofenilbencil éter 47.-

A una mezcla agitada magnéticamente y bajo atmósfera de Ar de 5.19 g (30 mmol) de 4-cloro-3-nitrofenol 46 y 12.42 g (90 mmol) de K_2CO_3 anhidro en 150 ml de acetona seca (destilada de P_2O_5) se adicionaron 5.47 g (32 mmol) de bromuro de bencilo disueltos en 40 ml de acetona (~ 30 min). La mezcla se mantuvo con agitación vigorosa a TA durante 30 h. Se filtró, el sólido se disolvió en agua y se extrajo con $CHCl_3$ y AET. Estos extractos y el residuo de la evaporación del filtrado inicial se lavaron con salmuera, secaron y evaporaron en rotavapor. El aceite amarillo resultante se cristalizó de $CHCl_3$ -MeOH para dar 6.93 g (88%) de 47, p.f. = $46^\circ C$; IR (KBr): $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ 1535, 1490, 1360 y 1310 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$): 5.02 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 9\text{ Hz}, 3\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 7.34 (s, 5H), 7.36 (d, $J = 9\text{ Hz}, 1\text{ H}$) y 7.41 ppm (d, $J = 3\text{ Hz}, 1\text{ H}$); EM (m/e): M^+ 263 (2%), 92 (16%), 91 (100%) y 65 (15%).

3-Amino-4-clorofenilbencil éter 38.-

Una solución de 789 mg (3 mmol) del bencil éter 47 en 20 ml de MeOH se adicionó lentamente a una mezcla en ebullición conteniendo 750 mg (15 mmol) de hidrato de hidrazina y ~100 mg de Ni Raney en 10 ml de MeOH. Terminada la adición, la mezcla se calentó a ebullición durante 15 min. Se enfrió, el Ni Raney se filtró sobre Celita y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se decoloró con carbón activado. Mediante cristalización de CHCl₃-hexano se obtuvieron 550 mg (79%) de 38 como cristales blancos, p.f.= 77-8°C; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3475, 3390, 1620 y 1195 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) (Fig. 5): 3.84 (b, 2H, desaparece con D₂O), 4.97 (s, 2H), 6.31 (dd, J= 8Hz, 3Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.08 (dd, J= 8Hz, 1Hz, 1H) y 7.35 ppm (s, 5H); EM (m/e): M⁺ 233 (17%), 91 (100%) y 65 (11%).

4-Dimetilamino-2-butanona 48.-

Se siguió el procedimiento descrito en el Org. Synth.³², para el dietil análogo de 48.

En un matraz redondo de 3 l equipado con agitador mecánico y condensador se pusieron 130 g (1.6 mol) de clorhidrato de dimetilamina, 68 g (2.26 mol) de paraformaldehído, 600 ml de acetona, 80 ml de MeOH y 2 ml de HCl conc. La mezcla se calentó al baño de vapor durante 8 h. Después de enfriar, la fase inferior espesa y amarilla se separó. La fase superior se concentró en rotavapor y el residuo, junto con la fase inferior, se trataron con una solución fría de 65 g de NaOH en 300 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con Et₂O (3x200 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2x150 ml) y las aguas de lavado se extrajeron nuevamente con Et₂O (200 ml). Los extractos combinados se secaron y evaporaron al vacío (TA, 20-30 mm). El residuo se fraccionó sobre una columna de Vigreux corta para generar 20 g (11%) de 48 como líquido incoloro, p.e.= 66-67°C/38 mm; U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 215 nm; IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1700 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 2.18 (s, 3H), 2.24 (s, 6H) y 2.60 ppm (s, 4H); EM (m/e): M⁺ 115 (1%), 70 (41%), 45 (46%), 44 (76%) y 43 (77%).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bromohidrato de 1-bromo-4-dimetilamino-2-butanona 39.-

Se preparó siguiendo el método de Mannich.³³ A una solución enfriada a 0-5°C de 10.35 g (0.09 mol) de 4-dimetilamino-2-butanona en 20 ml de AcOH glacial se añadieron, en porciones y con agitación, 25 g de una solución de HBr/AcOH al 40%. Después, se añadieron rápidamente, 14.4 g (0.09 mol) de Br₂ disueltos en 30 ml de AcOH glacial. La solución se agitó a TA durante 20 h. La solución se evaporó con vacío (trompa de agua) calentando a ~40°C y el residuo aceitoso se trató con EtOH-Et₂O para dar 16 g del bromohidrato. La recristalización de EtOH-Et₂O produjo 15.1 g (61%) de cristales ligeramente amarillentos, p.f.= 96-97°C, (p.f._{lit} = 103°C)³³; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 2675 (b) y 1735 cm⁻¹; ¹H RMN (D₂O): 2.86 (s, 6H), ca. 3.10-3.50 (m, 4H) y 4.26 ppm (s, 2H).

2-Oxo-1-propanal-1-oxima 52.-

Se preparó siguiendo el método descrito por Charrier.³⁷

En un matraz redondo de 3 l se pusieron 260 g (2 mol) de acetoacetato de etilo recién destilado y se añadió una solución fría de KOH (130 g, 2.3 mol) en 1.3 l de H₂O. La solución se agitó a TA durante 40 h. Se agregaron entonces 161 g (2.33 mol) de NaNO₂ sólido y la solución resultante se enfrió a 5°C con hielo mojado. Se adicionaron entonces, gota a gota, mediante embudo de adición, 244 ml de H₂SO₄ al 50% v/v, durante un período de 2.5 h, manteniendo la temperatura entre 5-8°C. Después de la adición, la solución se agitó a 5°C durante 1.5 h. Se agregaron 200 ml de NaOH al 35% w/v y se extrajo con AET (50 ml). Se acidificó entonces con H₂SO₄ al 50% v/v (~100 ml) hasta pH= 3 y el producto se extrajo con Et₂O (3x500 ml). El extracto etéreo se secó y el disolvente se evaporó para dejar un aceite que se cristalizó de CHCl₃-hexano, 120 g (69%) de 52, cristales blancos, p.f.= 68-9°C (con sublimación), (p.f._{lit} = 69°C, 65-67°C)³⁷, U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 228 nm; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ca. 3200 (b), 1710 y 1655 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 2.42 (s, 3H), 7.60 (s, 1H) y ca. 9.6-10.2 ppm (b, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 87 (21%) y 43 (100%).

1-Dimetilamino-2,3-butanodiona-2-oxima 53.-

Una suspensión de 0.87 g (10 mmol) de isonitrosoacetona 52 y 2.03 g (11 mmol) del yoduro de dimetilmetilen amonio (sal de Eschenmoser) en 10 ml de CH₃CN seco se calentó a ebullición durante 40 h. La reacción se siguió por TLC (SiO₂, AET 85-MeOH 15) y aunque la materia prima no se consumió totalmente, la reacción se suspendió pues aparentemente ya no continuaba. Se agregaron 20 ml de H₂O, 25 ml de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con AET (3x80 ml). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatografió en 4 placas de SiO₂ desarrollando éstas con AET 85-MeOH 15 y eluyéndolas con acetona. La evaporación del eluato generó 300 mg (21%) de un aceite amarillo, homogéneo por TLC. Este aceite cristaliza al dejarlo en reposo. Se obtuvo una muestra analítica por sublimación a ~60°C/0.1 mm, cristales blancos, p.f.= 83-84°C (con sublimación); U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 228 nm; IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1690 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 2.34 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.64 (s, 2H) y 11.50 ppm (s, 1H, desaparece con D₂O); EM (m/e): M⁺ 144 (2%), 127 (17%), 101 (5%), 83 (13%) y 58 (100%).

1-Benciloxiimino-2-propanona 54.-

A una mezcla agitada magnéticamente de 43.5 g (0.5 mol) de isonitrosoacetona 52 y 138 g (1 mol) de K_2CO_3 anh. en 1 l de acetona se adicionaron 74 ml (81.4 g, 0.643 mol) de cloruro de bencilo. La mezcla se calentó a ebullición durante 30 h. Después de enfriar, el sólido se filtró y el disolvente se evaporó. La sal filtrada se disolvió en agua (500 ml) y se extrajo con AET (200 ml). Este extracto junto con el residuo de la evaporación de la acetona se lavó con salmuera (100 ml), se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se fraccionó en una columna de Vigreux corta para generar 55 g (62%) de 54 como líquido ligeramente amarillento, p.e.= 97-100°C/ 1 mm. La redestilación dió lugar a un líquido incoloro, p.e.= 90-1°C/0.5 mm; U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 209 y 237 nm; IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1700 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 1.32 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.34 (s, 5H) y 7.46 ppm (s, 1H); EM (m/e): M^+ 177 (1%), 150 (2%), 126 (4%), 117 (10%), 91 (100%) y 43 (7%).

1-Metoxiimino-2-propanona 55.-

En un matraz redondo equipado con agitador mecánico, embudo de adición y condensador, se pusieron 87 g (1 mol) de isonitrosoacetona 52 y 165.6 g (1.2 mol) de K_2CO_3 seco en 1.5 l de acetona. Manteniendo una agitación vigorosa se agregaron, mediante el embudo de adición, 144 ml (328.3 g, 2.31 mol) de MeI durante un período de ~5 min. La mezcla se calentó ligeramente durante la adición, manteniéndose la agitación a TA durante 12 h. Como la reacción no se completó, se adicionaron 83 g (0.585 mol) más de MeI y se calentó a ebullición durante 5 h. Después de enfriar, se filtró, lavando con acetona y el filtrado se evaporó en rotavapor. El sólido se disolvió en 1 l de agua y se combinó con el residuo de la evaporación de la acetona. La solución resultante se extrajo con Et_2O (2x400 ml), se lavó con NH_4Cl sat. (100 ml), pH= 7, se secó y el Et_2O se evaporó sin calentar. El residuo se fraccionó en una columna de Vigreux para dar 40 g (39%) de 55⁵⁰ como líquido incoloro, p.e.= 50-51°C/73 mm; IR (película): $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ 2820, 1695 y 1050 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$): 2.34 (s, 3H), 4.04 (s, 3H) y 7.42 ppm (s, 1H).

4-Dimetilamino-1-metoxiimino-2-butanona 51c.-

Una mezcla conteniendo 7.4 g (73.3 mmol) de O-metil-isonitrosoacetona, 6.11 g (75 mmol) de clorhidrato de dimetilamina, 4.5 g (150 mmol) de paraformaldehído, 0.5 ml de HCl conc. y 200 ml de EtOH se calentó a ebullición durante 64 h. Después de enfriar, los volátiles se evaporaron al vacío (30 mm, 40°C), el residuo café obscuro se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con CHCl₃. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CHCl₃ (4x 50 ml). El extracto orgánico se secó y el disolvente se evaporó sin calentar. El residuo se destiló a 40-50°C/0.1 mm para dar 51c como líquido ligeramente amarillento, muy lábil, que en contacto con la humedad se descompone, 2.5 g (22%); IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 2820, 2765, 1725 (w), 1690, 1460 y 1045 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 2.23 (s, 6H), ca. 2.5-3.0 (m, 4H), 4.03 (s, 3H) y 7.42 ppm (s, 1H).

1-Metoxiaza-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno 56.-

Se preparó siguiendo el procedimiento de S. Danishefsky⁴⁰ para la obtención del trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (57).

En un matraz redondo de 250 ml se colocaron 23 g (0.22 mol) de Et₃N seca (destilada de LiAlH₄) y se adicionaron ~0.5 g de ZnCl₂ anh. (fundido y finamente pulverizado). La mezcla se agitó durante 2 h hasta que la sal quedó totalmente suspendida en la amina; a esta suspensión se agregó primero una solución de 10.1 g (0.1 mol) de la O-metil-isonitrosoacetona 55 en 100 ml de benceno seco (destilado de P₂O₅) y después 26.8 ml (21.72 g, 0.2 mol) de cloruro de trimetilsilano. La mezcla se agitó a TA durante 40 h protegiéndose de la humedad. Se enfrió con hielo, se vertió sobre 400 ml de Et₂O y se filtró. El filtrado y los lavados de Et₂O se lavaron con 100 ml de NaHCO₃ al 5% frío y con 50 ml de salmuera, se secaron y evaporaron en rotavapor sin calentar. El residuo café obscuro se fraccionó en una columna de Vigreux para dar 15 g (86%) de 56 como líquido incoloro, p.e.= 55-56°C/12 mm; ¹H RMN (CDCl₃ + CH₂Cl₂): 0.23 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 4.57 (d, J= 1.5Hz, 1H), 4.69 (d, J= 1.5Hz, 1H) y 7.51 ppm (s, 1H); EM (m/e): M⁺ 173 (17%), 158 (100%), 142 (50%), 73 (64%) y 44 (40%).

4,4-Dietoxi-2-butenato de etilo 59.-

Una solución de 18 g (0.14 mol) de la etoxi-lactona 3 en 150 ml de EtOH absoluto conteniendo 6 ml del eterato de trifluoruro de boro se calentó a ebullición durante 5 h. El progreso de la reacción se observó por cromatografía en fase vapor (20% FFAP en CHROMOSORB W 60/80, 6 ft 1/8 in, 140°C). Como en este punto la materia prima estaba aún presente (~12%), el calentamiento se prolongó 1 h más. Se enfrió, se agregó NaHCO₃ sólido hasta neutralidad, se filtró y evaporó. El residuo se trituró con Et₂O, y nuevamente se filtró para obtener una solución clara. Después de la evaporación del Et₂O, el residuo ámbar (~28 g) se fraccionó en una columna de Vigreux (6 cm) para producir 14.5 g (51%) de 59 como líquido incoloro, p.e.= 82-85°C/1 mm (p.e._{lit}⁴⁷ = 72-82°C/2 mm); IR (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 1725 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 1.25 (t, J= 7Hz, 6H), 1.30 (t, J= 7Hz, 3H), ca. 3.35-3.90 (4q, 4H), 4.25 (q, J= 7Hz, 2H), 5.10 (dd, J= 4Hz, J= 1Hz, 1H), 6.15 (dd, J= 8Hz, J= 1Hz, 1H) y 6.90 ppm (dd, J= 8Hz, J= 4Hz, 1H).

3-(Dietoximetil-2-carboetoxi-etilamino)-2-ciclohexen-1-ona 60.-

En un tubo de vidrio grueso se pusieron 555 mg (5 mmol) de la enaminocetona 4 y 1.295 g (6.4 mmol) del acetal-éster 59 en 4 ml de EtOH absoluto, se agregaron 7 gotas de EtONa (preparado de 35 mg de Na y 0.6 ml de EtOH), el tubo se cerró y se calentó a 130°C durante 86 horas. Después de enfriar el tubo en un baño de acetona-hielo seco, se abrió y evaporó el disolvente. El residuo se trató con AET y el sólido cristalino formado se filtró (~60 mg de enaminocetona recuperada). El filtrado se cromatografió en 70 g de SiO₂, eluyendo con AET, para generar 0.36 g (23%) de un aceite café obscuro homogéneo por TLC; ¹H RMN (CDCl₃): 1.20 (t, J= 7Hz, 6H), 1.25 (t, J= 7Hz, 3H), ca. 1.80-2.50 (m, 6H), 2.60 (d, J= 6Hz, 2H), ca. 3.20-4.20 (4q, 5H), 4.20 (q, J= 7Hz, 2H, en parte sobrepuesta con la señal anterior), 4.60 (d, J= 3Hz, 1H), 5.20 (b, 1H, desaparece con D₂O) y 5.25 ppm (s, 1H); la señal múltiple debida al protón en C-1 no se observa y está posiblemente sobrepuesta en la región de 3.20 a 4.20 ppm.

CONCLUSIONES

Se estudiaron las reacciones catalizadas con base de la lactona 1 con amidas vinílogas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos y acíclicos. Estas reacciones permiten la síntesis simple y eficiente de diversos compuestos heterocíclicos 2-carboximetil sustituidos (pirroles, indoles, furanos y benzofuranos). Se propone una trayectoria mecanística para estas reacciones basada en resultados experimentales.

También, se describen los resultados obtenidos en el estudio de varios caminos sintéticos para la preparación de psilocina. Aun cuando, en ninguno de los casos, el objetivo anterior se pudo alcanzar, esos resultados promovieron el desarrollo de otras investigaciones. Algunos logros alcanzados se describen enseguida:

- Se consiguió la preparación de la amida viníloga 29 aunque la reacción de fotociclización no dió resultados esperados.
- Se estudió la selectividad en la reducción catalítica de compuestos nitro aromáticos conteniendo grupos hidrogenizables en contrándose que la reducción selectiva del grupo nitro se puede llevar a cabo con hidrazina y Ni Raney en metanol a ebullición.³¹
- Se preparó el azadieno 56 análogo al descrito por Danishefsky⁴⁰ y se estudió su comportamiento en la reacción de cicloadición tipo Diels-Alder.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- H. Fecht, Chem. Ber., 38, 1272 (1905).
- 2.- F.W. Machado-Araujo y J. Gore, Tetrahedron Lett., 22, 1969 (1981).
- 3.- G.O. Schenck, Justus Liebigs Ann. Chem., 584, 156 (1953).
- 4.- S.H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer y G.O. Schenck, Justus Liebigs Ann. Chem., 697, 42 (1966).
- 5.- C. Escobar, F. Fariña y J.M. Sañudo, An. Quím., 67, 43 (1971).
- 6.- I.L. Doerr y R.E. Willette, J. Org. Chem., 38, 3878 (1973).
- 7.- S.R. Ramadas y S. Padmanabhan, Org. Magn. Reson., 11, 471 (1978).
- 8.- Y. Tamura, Y. Yoshimura, T. Nishimura, S. Kato y Y. Kita, Tetrahedron Lett., 351 (1973).
- 9.- G.B. Bennett, W.R.J. Simpson, R.B. Mason, R.J. Strohschein y R. Mansukhani, J. Org. Chem., 42, 221 (1977) y referencias citadas en ese trabajo.
- 10.- G.B. Bennett y R.B. Mason, J. Org. Chem., 42, 1919 (1977).
- 11.- C.H. Eugster y P. Kuser, Chimia, 18, 358 (1964); P. Kuser, E. F. Frauenfelder y C.H. Eugster, Helv. Chim. Acta, 54, 969 (1971).
- 12.- J.W. Emsley, J. Feeney y L.H. Sutcliffe, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Pergamon Press,

- Oxford, 1966, p. 782.
- 13.- H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2a. Ed., Benjamin, Menlo Park, California, 1972, p. 510.
- 14.- W.J. Le Noble, Synthesis, 2, 1 (1970).
- 15.- S. Torkelson y C. Ainsworth, Synthesis, 722 (1976).
- 16.- I. Fleming, Chimia, 34, 265 (1980).
- 17.- A. Hofmann, R. Heim, A. Brack y H. Kobel, Experientia, 14, 107 (1958).
- 18.- A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka y F. Troxler, Helv. Chim. Acta, 42, 1557 (1959).
- 19.- M. Julia y Y.R. Pascal, Chim. Ther., 5, 279 (1970), Chem. Abstr., 74, 3448r (1971); M. Ono, M. Shimamine y K. Takahashi, Eisei Shikenjo Hokoku, 91, 39 (1973), Chem. Abstr., 80, 121155q (1974); Para otras síntesis basadas en la oxidación de N, N-dimetiltriptamina ver: M. Julia y F. Ricalens, C.R. Acad. Sci., Ser. C., 269, 51 (1969), Chem. Abstr., 71, 70779a (1969); M. Julia y F. Ricalens, C.R. Acad. Sci., Ser. C., 275, 613 (1972), Chem. Abstr., 78, 4060c (1973).
- 20.- Y. Tamura, H. Ishibashi y M. Ikeda, J. Org. Chem., 41, 1277 (1976).
- 21.- Para ejemplos relacionados con la obtención de 6-oxo-octahidro-1H-1-benzazepinas ó 7-oxo-decahidro-1-benzazocinas por fotoirradiación de imidas vinílogas ver: F.M. Schell y P.M. Cook, J. Org. Chem., 43, 4420 (1978).
- 22.- R.C. Cookson, J. Hudec, S.A. Knight y B.R.D. Whitear, Tetrahedron, 19, 1995 (1963); G. Büchi y H. Wüest, J. Am. Chem. Soc., 87, 1589 (1965).

- 23.- T.W. Gibson y W.F. Erman, J. Org. Chem., 37, 1148 (1972).
- 24.- L. Macholán, F. Hubálek y H. Subová, Collect. Czech. Chem. Commun., 40, 1247 (1975).
- 25.- M. Julia y J. Igolen, Bull. Soc. Chim. Fr., 1056 (1962).
- 26.- M. Julia, J. Igolen y H. Igolen, Bull. Soc. Chim. Fr., 1060 (1962).
- 27.- M. Julia y P. Manoury, Bull. Soc. Chim. Fr., 1411 (1965).
- 28.- Para la síntesis de 4,6-dimetoxi-N,N-dimetiltriptamina partiendo de 3,5-dimetoxi-N-bencilanilina y 4-bromoacetato de etilo ver: V.H. Brown, W.A. Skinner y J.I. DeGraw, J. Heterocycl. Chem., 6, 539 (1969).
- 29.- R.V. Henley y E.E. Turner, J. Chem. Soc., 928 (1930).
- 30.- L.M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1969, 2nd. ed., p. 202.
- 31.- Para reducción selectiva de grupos nitroaromáticos conteniendo grupos O- y N-bencilo con hidrazina y Ni Raney ver: F. Yuste, M. Saldaña y F. Walls, Tetrahedron Lett., 23, 147 (1982).
- 32.- Org. Synth. Coll., Vol. IV, p. 281.
- 33.- C. Mannich y Th. Gollasch, Chem. Ber., 61, 263 (1928); C. Djerassi, R.H. Mizzoni y C.R. Scholz, J. Org. Chem., 15, 700 (1950).
- 34.- A.H. Land, C. Ziegler y J.M. Sprague, J. Am. Chem. Soc., 69, 125 (1947).
- 35.- S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel y P. Franke, Z. Chem., 6, 183 (1966); W.A. Remers, R.H. Roth, G.J. Gibbs y M.J. Weiss, J. Org. Chem., 36, 1232 (1971).

- 36.- S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel y P. Franke, Z. Chem., 6, 107 (1966).
- 37.- a) G. Charrier, Gazz. Chim. Ital., 37, II, 145 (1907); b) W.F. Beech, J. Chem. Soc., 3094 (1955).
- 38.- Y. Jator, M.J. Luche, M. Gaudry y A. Marquet, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 253 (1974); Y. Jator, M. Gaudry, M.J. Luche y A. Marquet, Tetrahedron, 33, 295 (1977).
- 39.- J.L. Roberts, P.S. Borrromeo y C.D. Poulter, Tetrahedron Lett., 1621 (1977); N. Holy, R. Fowler, E. Burnett y R. Lorenz, Tetrahedron, 35, 613 (1979).
- 40.- S. Danishefsky y T. Kitahara, J. Am. Chem. Soc., 96, 7807 (1974); S. Danishefsky y T. Kitahara, J. Org. Chem., 40, 538 (1975); S. Danishefsky, T. Kitahara, C.F. Yan y J. Morris, J. Am. Chem. Soc., 101, 6996 (1979).
- 41.- J. Hamer, Ed., "1,4-Cycloaddition Reactions", Academic Press, New York, N.Y., 1967.
- 42.- H.R. Snyder, R.B. Hasbrouck y J.F. Richardson, J. Am. Chem. Soc., 61, 3558 (1939); H.R. Snyder y J.C. Robinson, Jr., J. Am. Chem. Soc., 63, 3279 (1941).
- 43.- S.B. Needleman y M.C. Chang Kuo, Chem. Rev., 62, 405 (1962); Para otro ejemplo mas reciente ver: M. Sakamoto, Y. Tomimatsu, T. Momose, C. Iwata y M. Hanaoka, Yakugaku Zasshi, 92, 1431 (1972), Chem. Abstr., 78, 71632d (1973).
- 44.- Y. Tomimatsu, Yakugaku Zasshi, 77, 7 (1957), Chem. Abstr., 51, 8753 (1957); Y. Tomimatsu, Yakugaku Zasshi, 77, 186 (1957), Chem. Abstr., 51, 10522 (1957).
- 45.- R. Pflieger y A. Jäger, Chem. Ber., 90, 2460 (1957).

- 46.- A. Sammour, M.I.B. Selim y M.M. Nour Eldeen, U.A.R.J. Chem., 14, 371 (1971), Chem. Abstr., 77, 101349 r (1972).
- 47.- A.I. Meyers, R.L. Nolen, E.W. Collington, T.A. Narwid y R.C. Strickland, J. Org. Chem., 38, 1974 (1973).
- 48.- F. Walls, Microchem. J., 16, 684 (1971).
- 49.- E.A. Nodiff, N. Oda, T. Hayazaki, S. Ina, T. Ito, S. Nishibe, T. Ueda, K. Suzuki, M. Hausman y A.A. Manian, J. Heterocycl. Chem., 5, 165 (1968).
- 50.- M. Ceresole, Chem. Ber., 16, 833 (1883).
- 51.- M.A.T. Dubas-Sluyter, W.N. Speckamp y H.O. Huisman, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 91, 157 (1972).
- 52.- I. Jirkovsky, Can. J. Chem., 52, 55 (1974).
- 53.- M.J. Lacey, Aust. J. Chem., 23, 841 (1970).
- 54.- G.H. Suverkropp y H. Wynberg, Chem. Ind., 1803 (1963).