31

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS REGIOESPECIFICA DE LA TETRAHIDROMETIN OXOCRININA

QUIMICO

María Teresa Mendoza Mata

1978

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS REGIOESPECIFICA DE LA TETRAHIDROMETIN OXOCRININA

QUIMICO

María Teresa Mendoza Mata

1978

CLAS. TESIS 1978
ADQ. M.T. 28
FECHA
PROC.
28B

FACULTAD DE QUIMICA - D.E.P.
U. N. A. M.
BIBLIOTECA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE:	DRA. MARTHA E. ALBORES VELASCO.
VOCAL:	DRA. GLORIA PEREZ CENDEJAS.
SECRETARIO:	DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES.
1er. SUPLENTE:	DRA. ROCIO POZAS HORCASITAS.
2o. SUPLENTE:	Q. SARA OBREGON ROMO.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

SUSTENTANTE: MARIA TERESA MENDOZA MATA.

ASESOR DEL TEMA: DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES.

A MIS PADRES:

CUYA AYUDA, DEDICACION Y ESTIMULO
HICIERON POSIBLE LA REALIZACION
DE UNA DE LAS METAS MAS IMPORTANTES
DE MI VIDA.

A MIS HERMANOS:
CON FRATERNAL AFECTO.

A MIS PARIENTES Y BIENHECHORES.

AL DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES
CON AFECTO Y AGRADECIMIENTO POR SU
ACERTADA DIRECCION EN ESTE TRABAJO.

AGRADEZCO EN FORMA ESPECIAL LA COLABORACION BRINDADA POR LOS PROFESORES SHOJIRO UYEO E HIROSHI IRIE, DE LA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS DE LA UNIVERSIDAD DE KYOTO, PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A LA FACULTAD DE QUIMICA.

A MIS MAESTROS.

A MIS AMIGOS:

CON QUIENES SOSTUVE DIALOGOS QUE ACLARARON DUDAS Y FINCARON ESPERANZAS.

CON AGRADECIMIENTO:

AL M. en C. EDUARDO MARAMBIO DENNETT.

INDICE

I. INTRODUCCION.

II. DISCUSION.

III. PARTE EXPERIMENTAL.

IV. CONCLUSIONES.

V. BIBLIOGRAFIA.

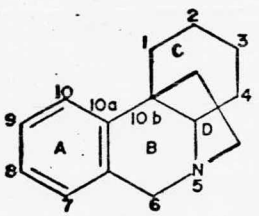
INTRODUCCION

En el reino vegetal, la familia de las Amarilidáceas (angiospermas monocotiledóneas) se ha caracterizado por la producción de un gran número de compuestos nitrogenados, conocidos en la actualidad aproximadamente 200 de ellos.[1] Estos compuestos son bases moderadamente débiles que se caracterizan por la presencia de un anillo nitrogenado de 7 miembros y pueden, por lo tanto, considerarse derivados de un núcleo de 15 átomos de carbono comprendidos en dos fragmentos principales; una unidad aromática y otra hidroaromática.[2] La gran cantidad de miembros pertenecientes a esta familia puede atribuirse a las diferencias que presentan dichas unidades tanto el grado de oxigenación, como en los de hidrogenación y sustitución.

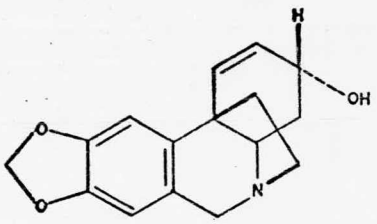
El gran interés sintético generado por estos alcaloides se deriva de las diversas actividades farmacológicas que presentan, pudiendo ser empleados tanto para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular, como para las del sistema nervioso central.[3]

Dentro de este grupo de alcaloides se encuentran aquellos que poseen el esqueleto base de la 5,10b-etanofenantridina (I);[3,4] siendo las principales diferencias entre los varios miembros de la serie, el patrón de sustitución de la unidad aromática y la funcionalidad de los anillos C y D.[3,5] Dentro de esta categoría

se encuentra la Crinina (II), la cual ha sido aislada de especies tales como Crinum moorei, Bufano fischeri y Nerina boudinii.[2,3,4]

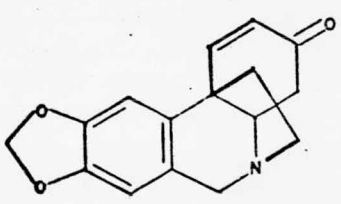


I

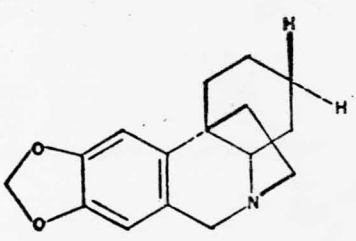


II

La estructura química de la Crinina (II) fue determinada por W. C. Wildman[2,4] en 1959 mediante el empleo de procedimientos degradativos clásicos. La evidencia estructural para su esqueleto hidrocarbonado se obtuvo mediante una reacción de oxidación con dióxido de manganeso a la cetona α,β-insaturada conocida como Oxocrinina (III), que por reducción catalítica, seguida de una reacción de Wolff-Kishner produce el equeleto tipo del crinano (IV),[2,4]

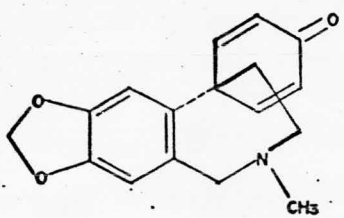


III

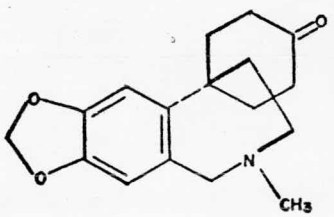


IV

El metoyoduro de la oxocrinina produce, mediante un tratamiento básico, la dienona (V), Metín oxocrinina, que por hidrogenación catalítica da lugar a la Tetrahidrometín oxocrinina (VI),[4,6] que constituye el tema de la presente tesis.

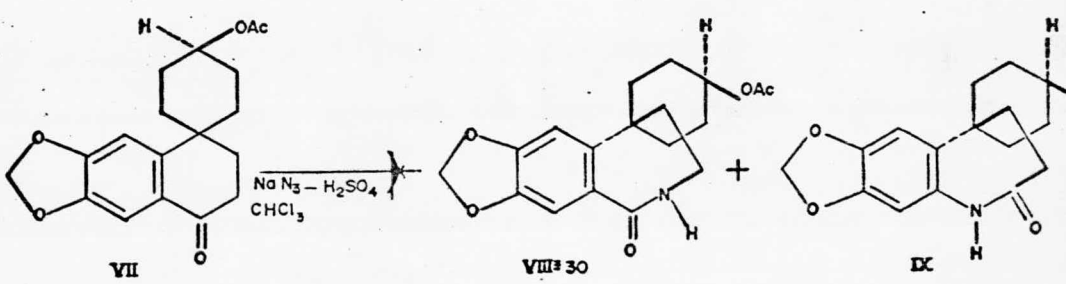


V



VI

Este último compuesto ha sido previamente sintetizado por Uyeo y colaboradores[6] mediante el empleo de la reacción de Schmidt[6,7] sobre la tetralona sustituida (VII) correspondiente. Sin embargo, esta reacción presenta la gran desventaja de producir una mezcla aproximadamente equimolecular de las dos tetrahidro-benzazepinas isoméricas,[6] la tetrahidro-2-benzazepín-1-ona (VIII) y la tetrahidro-1-benzazepín-2-ona (IX), con un rendimiento global cercano al 60%.



VII VIII + IX

DISCUSION

Durante los varios estudios encaminados al desarrollo de nuevos métodos sintéticos para la preparación de algunos miembros representativos de los alcaloides amarilidácicos, se postuló en nuestro laboratorio, una de las alternativas más interesantes, la formación regioespecífica del anillo nitrogenado de 7 miembros, característico de dichos alcaloides,[2,3] mediante la acilación intramolecular[8,9] de arenos sustituidos con alquil isocianatos.

Analizando las varias posibilidades a seguir, se encontró que un sistema ideal para comprobar nuestra hipótesis era el de la Tetrahidrometín oxocrinina (VI), un derivado sintético preparado a partir de la Crinina por Wildman (II)[4] y posteriormente por Uyeo y colaboradores.[6]

La inconveniencia principal que presentaba dicha síntesis era la carencia de selectividad en la formación del anillo nitrogenado mediante la reacción de Schmidt[6,7] sobre la tetralona VII ya descrita (vide supra), originando así una mezcla aproximadamente equimolecular de las tetrahidrobenzazepinas isoméricas (VIII≡30) y (IX).

Por lo tanto, se trazó como objetivo inicial de nuestros estudios la síntesis del sistema nitrogenado

dando así lugar al cianuro de piperonilo (3)[11] en forma de agujas cristalinas con punto de fusión 43-45°C, en un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema I). Su espectro de infrarrojo (I.R.) muestra en 2240 cm^{-1} la banda característica de la función nitrilo.[12] En su espectro de resonancia magnética de protón (rmp),[13] aparece centrado en 3.65 ppm un singulete que integra para dos protones y que corresponde al metileno bencílico unido además a un grupo ciano.

El cianuro de piperonilo (3) se sometió, a continuación, a una reacción de adición de tipo Michael,[14] empleando preliminarmente como agentes de adición el acrilato de metilo y de etilo, en presencia de Tritón B y a temperatura ambiente.[15,16] En esta forma se obtuvieron los dialquil pimelatos correspondientes (4) y (5), con rendimientos de 93 y 96%, respectivamente.

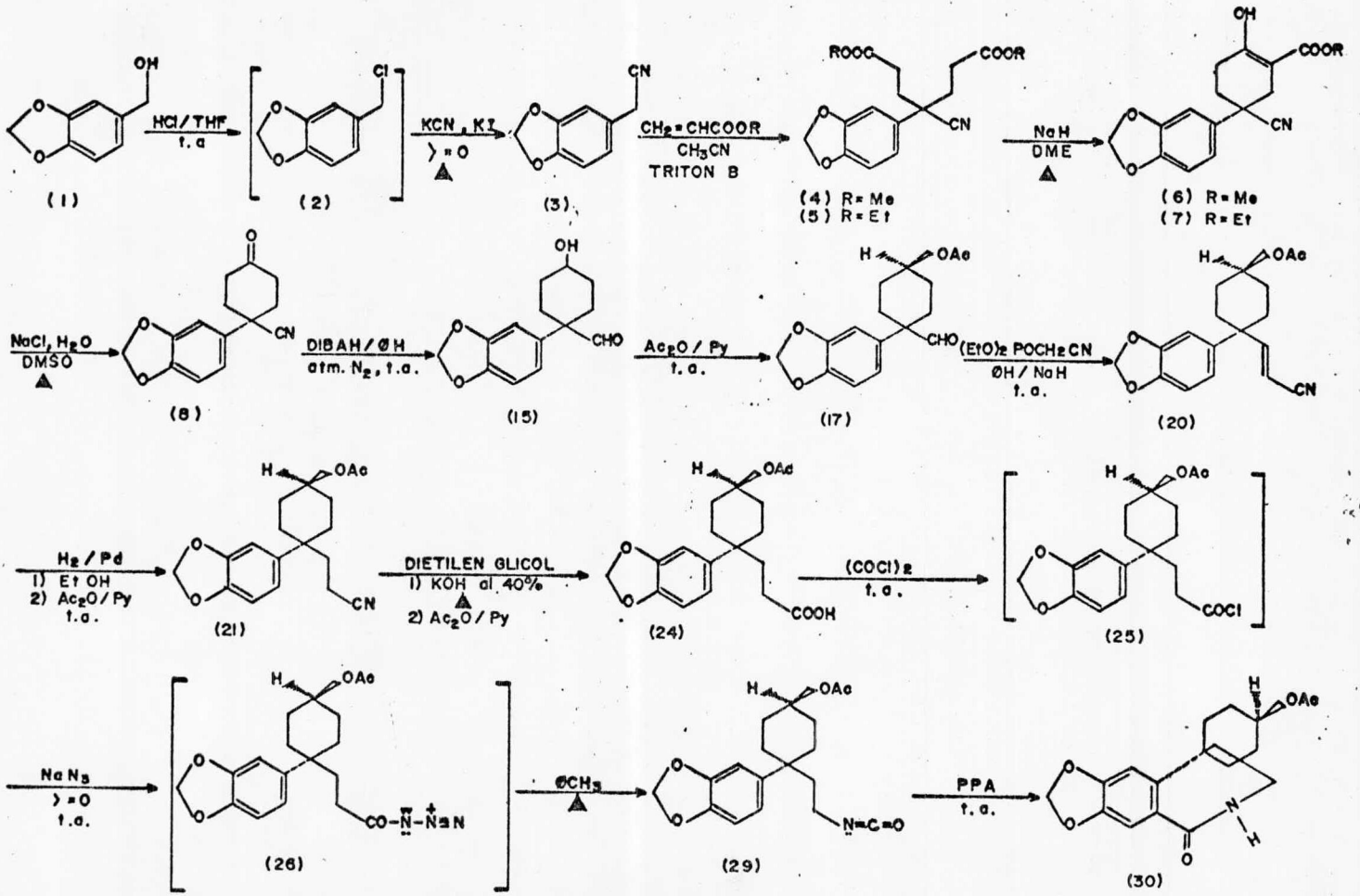
El espectro de I.R. del diester metílico (4) presenta, en 1740 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de los grupos metoxicarbonilo, mientras que en su espectro de rmp se observa, centrado en δ 3.61 ppm, un singulete que integra para seis protones y es característico de dicha funcionalidad.

Por su parte, el éster dietílico (5) presenta, centrado en 1740 cm^{-1} una banda intensa para los carbonilos de la función biséster etílico. En su espectro de rmp se observa un cuadruplete en δ 4.09 con una constante de acoplamiento de 6 Hz y que corresponde a la fracción metilénica del sustituyente bis-etoxicarboní-

lico ($-COOCH_2-CH_3)_2$ y un triplete en 1.23 ppm que integra para los seis protones de la fracción metílica de dicha funcionalidad (J=6 Hz).

Posteriomente, los pimelatos (4 y 5) se sometieron, separadamente, a una reacción de condensación de Dieckmann,[17] mediante el empleo de hidruro de sodio en dimetoxietano (DME) a reflujo, dando lugar así a los β-cetoésteres enólicos correspondientes (6) y (7), con rendimientos de aproximadamente de 90% en ambos casos. Dichos ésteres se aislaron en forma de sólidos cristalinos incoloros, cuyos puntos de fusión fueron de 134-137 y 114-116°C, respectivamente. (Esquema I). En su espectro de I.R. de ambos compuestos se observa la banda característica para el hidroxilo enólico quelatado en 3500-3200, mientras que en 1660 cm^{-1} aparce la banda correspondiente a los carbonilos de los β-cetoésteres enolizados. En su espectro de rmp el éster metílico (6) muestra, en δ 12.01 un singulete que integra para un protón y se ha asignado al sistema enólico fuertemente quelatado, así como en 3.75 un singulete para los tres protones del grupo éster metílico ($-COOCH_3$). Para el derivado etílico (7) la rmp muestra, en δ 4.20 y 1.31 ppm, las señales características, cuarteto y triplete con una constante de acoplamiento de 7 Hz, para la fracción etilica del substituyente etoxicarbonilo.

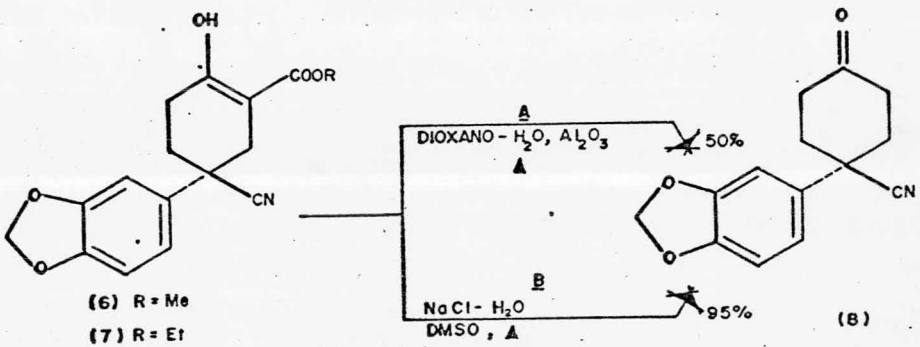
Como el siguiente paso en nuestra ruta sintética (Esquema I) requería de la descarboxilación de dichos intermediarios, se estudiaron dos posibles alternativas.



ESQUEMA I

RUTA SINTETICA PARA LA PREPARACION DE LA ACETOXILACTAMA 30

En la primera de ellas (A),[18] el compuesto 6 se calentó a reflujo con alúmina básica Woelm en dioxano-acuoso por espacio de 48 horas, generando así la γ-aril-γ-ciano ciclohexanona (8), en un rendimiento de aproximadamente 50%. Sin embargo la segunda alternativa (B),[19] que consistía en el calentamiento (145-165°C) en dimetilsulfóxido (DMSO) húmedo, en presencia de un exceso de cloruro de sodio, dió lugar a la ciclohexanona esperada en un rendimiento de 95%, en forma de cristales incoloros con punto de fusión 134-135°C.



El espectro de I.R. de la ciclohexanona (8), muestra en 2230 y 1710 cm^{-1} bandas características para el grupo ciano y el carbonilo de la ciclohexanona, respectivamente.

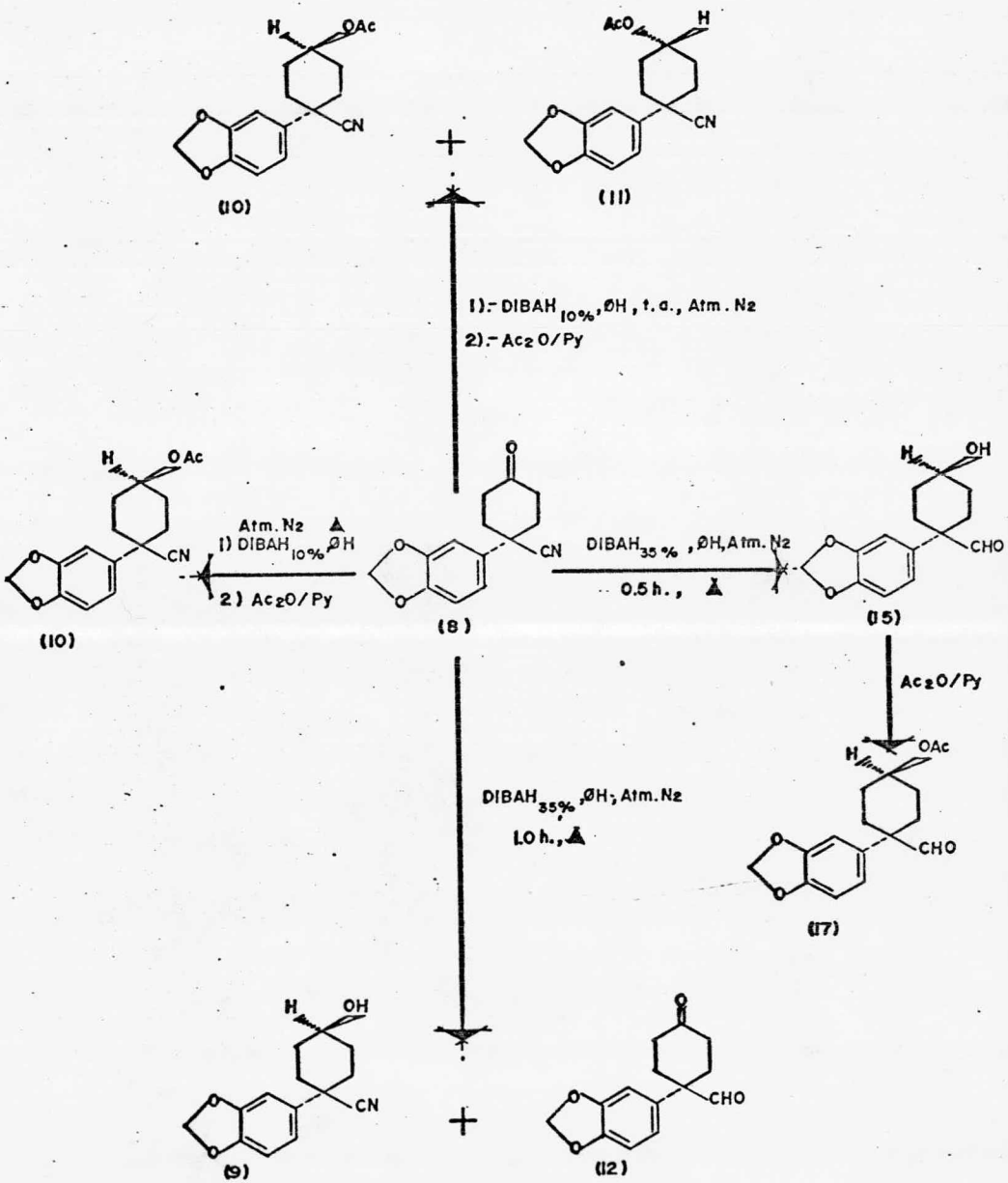
Interesantemente, cuando la reducción de la ciano ciclohexanona (8) se lleva a cabo en presencia de un exceso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH),[20] y a temperatura ambiente, seguida de acetilación con piridina- anhídrido acético, se obtiene una mezcla aproxi-

madamente 80:20 de los isómeros cis y trans del acetoxi nitrilo correspondiente (Esquema II), en forma de cristales incoloros con punto de fusión 133-148°C. Su espectro de I.R. muestra, en 1720 cm^{-1} la banda característica para el carbonilo del acetato, mientras que en su espectro de rmp aparece en δ 2.03 un singulete que integra para los tres protones asignados al metilo del grupo acetoxi ($-OCOCH_3$), centrada en 4.80 aparece la señal compleja asignada al hidrógeno base del acetato en el isómero cis (10), y en 5.13 ppm la correspondiente a la base del acetato en el isómero trans (11). Sin embargo cuando la reducción se lleva a cabo con un ligero exceso de DIBAH calentando a reflujo, seguido de acetilación bajo condiciones normales, se aisla únicamente el isómero cis de dicho acetoxi nitrilo (10), que mediante hidrólisis alcalina origina fácilmente el cis-hidroxi nitrilo correspondiente.

La reducción de 8 en presencia de un mayor exceso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH), en forma de un solución bencénica al 35% en peso y en caliente, permitió el aislamiento tanto del cis-hidroxi nitrilo (9) como del ceto aldehido (12), como se encuentra indicado en el Esquema II.

En su espectro de I.R, el compuesto 9 muestra, en 3450 y 2240 cm^{-1} las bandas características para el grupo hidroxilo y el nitrilo correspondiente..

En su espectro de rmp, el cis-hidroxi nitrilo 9



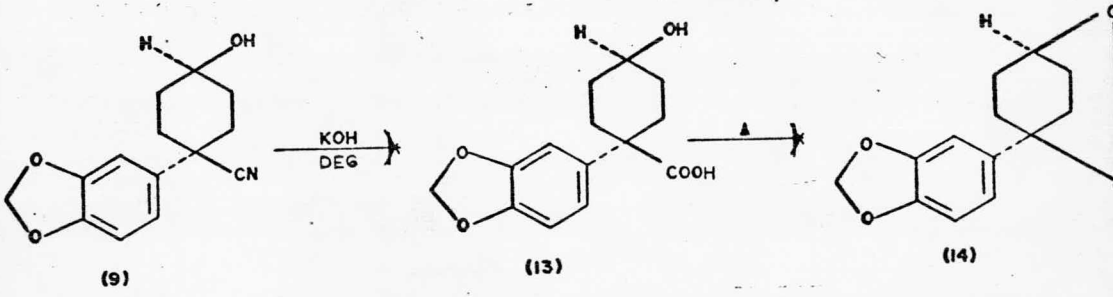
ESQUEMA II

REACCIONES DE REDUCCION DE LA CIANOCETONA 8 CON HIDRURO DE DIISOBUTIL ALUMINIO (DIBAH) EN BENCENO ANHIDRO

muestra, en δ 3.63 una señal compleja que integra para un protón y que corresponde a la base del grupo hidroxilo, además de un singulete en 2.55 ppm que integra para el protón del grupo hidroxilo.

Por otra parte, el ceto aldehido (12) muestra en su espectro de I.R. la banda característica para el grupo carbonilo de la ciclohexanona en 1728 cm^{-1}, y en su espectro de rmp muestra, en 9.33 ppm, un singulete característico del protón aldehídico.

La configuración cis de los grupos oxhidrilo y ciano en el hidroxi nitrilo (9) había sido previamente comprobada por Uyeo y colaboradores[6] mediante la hidrólisis alcalina, en dietilen glicol, al cis-hidroxi ácido (13) correspondiente, que por calentamiento, dió lugar a la cis-lactona (14) esperada.



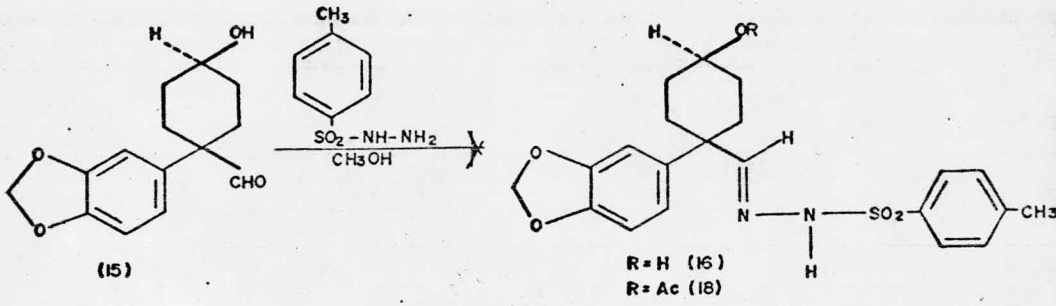
(9) (13) (14)

Finalmente, el cis-hidroxi aldehido (15) deseado se obtuvo, en un 90% de rendimiento, mediante la reducción de la ciano ciclohexanona (8), empleando un gran

exceso de DIBAH,[20] mediante calentamiento a reflujo en benceno por 0.5 h seguido de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Dicho aldehido se obtuvo en forma de cristales incoloros con punto de fusión 124-125°C (Esquema II).

En su espectro de I.R. muestra, en 3540-3380 la banda característica del hidroxilo secundario y en 1710 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo del grupo aldehido. Su espectro de rmp muestra, en δ 9.30 un singulete que integra para un protón y que se ha asignado al hidrogeno del grupo aldehido y en 3.63 ppm una señal compleja que integra para un protón correspondiente a la base del grupo hidroxilo.

La caracterización del cis-hidroxi aldehido (15) se completó mediante la formación de un derivado con la p-toluensulfonil hidrazida, dando lugar a la hidrazona correspondiente (16),[22] con un rendimiento del 62%. Dicho derivado se aisló en forma de un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión es de 204-206°C. Su espectro de I.R. muestra en 3500-3150 cm^{-1} una banda ancha asignada a los grupos hidroxilo y amina secundaria. En su espectro de rmp se observa, centrada en δ 10.56 un singulete que integra para un protón del grupo amino (-NH-Ts) y en 7.53 ppm aparece un doblete doble con J=8 Hz, que integra para los 4H aromáticos del grupo ($-SO_2-Ar-CH_3$). En δ 7.01 se observa un singulete que corresponde al protón vinílico, así como en 2.47 ppm aparecen los 3H para el grupo metilo aromático.



Como una muestra más de la baja reactividad de dicho aldehido trisubstituido, se pueden mencionar las reacciones negativas de formación de cianohidrina o del derivado bisulfítico correspondiente, y las de condensación bajo las condiciones de reacción de Knoevenagel,[21] Doebner[22] y Perkin.[22]

Finalmente, considerando que la condensación de tipo aldólico con nitro alcanos pudiera introducir en un paso la cadena lateral necesaria para la ciclización final, se estudió exhaustivamente la condensación del cis-hidroxi aldehido (15) con nitrometano.[23] A continuación se listan (Tabla I) las varias posibilidades estudiadas. En dicha tabla se podrá notar que a pesar de la gran variedad de condiciones experimentales utilizadas, todos los experimentos resultaron en la recuperación de materia prima.

Tabla I Condiciones de reacción estudiadas para la condensación del cis-hidroxi aldehido (15) con nitrometano.

Experimento	Disolvente	Base	Resultado
1	MeOH	MeONa	Materia Prima
2	C_6H_6	i-Bu-NH_2	Materia Prima
3	C_6H_6	Amberlist A-24	Materia Prima
4	C_6H_6	n-Bu-NH_2	Materia Prima
5	AcOH	NH_4OAc	Materia Prima
6	MeOH	NaOH (40%)	Materia Prima
7	MeOH	Tritón B	Materia Prima
8	DMF-EtOH	NaH	Materia Prima

A continuación, el cis-hidroxi aldehido (15) se sometió a una reacción de acetilación con anhídrido acético y piridina.[24] El acetato correspondiente (17) se aisló en un 91% de rendimiento, en forma de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 103-105°C (Esquema I y II).

Mientras que su espectro de I.R. muestra, en 1715 cm^{-1} la banda característica del acetato, su espectro de rmp corrobora la presencia del grupo aldehido, mediante la señal simple centrada en δ 9.28. En 2.03 ppm, aparece un singulete que integra para los 3H del grupo metilo del acetato (-OCO$\underline{CH_3}$) y en δ 4.80, se observa una señal compleja correspondiente a la base del acetato.

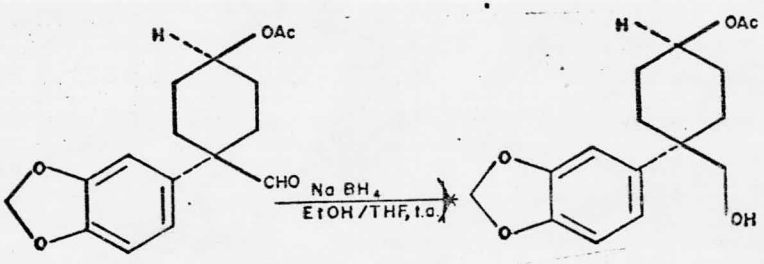
Con el propósito de caracterizar mejor al cis-acetoxi aldehido (17), se preparó la p-toluensulfonil hidrazona correspondiente (18)[22] mediante la reacción en solución metanólica absoluta con la p-toluensulfonil hidrazida. Dicho producto, que se obtuvo en un rendimiento de 87%, se aisló en forma de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 183-185°C.

En su espectro de I.R. la hidrazona (18) presenta, en 3500-3150 cm^{-1} la banda típica correspondiente a la amina secundaria y en 1720 cm^{-1} la banda cracterística del carbonilo del grupo acetato. En rmp presenta, en δ 8.15 un singulete que integra para un protón del grupo amino (N$\underline{H}$-Ts), en 4.73 se observa una señal compleja que integra para el protón correspondiente a la base

del acetato y en 2.03 ppm, el singulete característico al metilo del grupo acetoxi.

Una vez protegida la función alcohólica del compuesto (15), se intento llevar a cabo una vez más las varias reacciones de condensación ya descritas (vide supra). Desafortunadamente, los resultados obtenidos fueron paralelos a los de experimentos previos, es decir se recuperó de materia prima.

Durante intentos subsecuentes de funcionalización del cis-acetoxi aldehido (17), se procedió a reducirlo con borohidruro de sodio[25] en etanol y tetrahidrofurano. El cis-acetoxi alcohol (19) se obtuvo en un rendimiento de 84%, en forma de un sólido cristalino con punto de fusión 193-195°C.



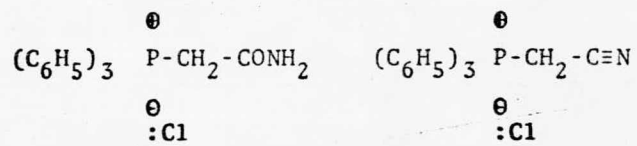
(17) (19)

El espectro de I.R. del cis-acetoxi alcohol (19) muestra, en 3450 cm^{-1} la banda típica del grupo alcohólico y en 1725 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo del acetato. En su espectro de rmp aparece un

singulete en δ 3.46 asignado a los dos protones del grupo hidroximetílico.

Una vez formado, el alcohol (19) se hizo reaccionar con trifenilfosfina en tetracloruro de carbono calentando a reflujo, seguido de tratamiento con cianuro de sodio en dimetilsulfóxido (DMSO), resultando sin embargo materia prima recuperada.

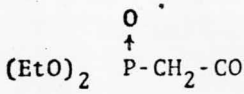
A continuación, se intentó funcionalizar dicho aldehido mediante la reacción de Wittig.[26,27] Para ello, se le hizo reaccionar, en solución tetrahidrofuránica y en presencia de un exceso de hidruro de sodio, con los cloruros de carboxamidometil trifenilfosfonio (A) y de cianometil trifenilfosfonio (B), observando simplemente la recuperación de materia prima y la hidrólisis parcial de la función acetato, probablemente debido a trazas de humedad presentes en el medio de reacción.



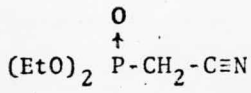
(A) (B)

Posteriormente, se procedió a efectuar la preparación de los fosfonatos de dietilo correspondientes (C) y (D), ya que es bien conocido que estos poseen una mayor reactividad de adición. La preparación de dichos

reactivos se lleva a cabo generalmente calentando a reflujo (145°C) una solución o suspensión del derivado α-clorado correspondiente, en fosfato de dietilo.[28] Con el carboxamidometilfosfonato de dietilo (C)[29] se observó únicamente la hidrólisis del éster (acetato), mientras que, la reacción con el cianometilfosfonato de dietilo (D)[29] (un líquido incoloro con punto de ebullición 120°C/3.6 mm Hg) en dimetoxietano seco y en presencia de hidruro de sodio, produjó una mezcla de reacción en la que se encontraban tanto productos de adición como de hidrólisis.



(C)



(D)

Finalmente, la preparación del cis-acetoxi acrilonitrilo (20) deseado, se llevó a cabo en un 98% de rendimiento, mediante la reacción con cianometilfosfonato de dietilo (D)[27,29] previamente preparado, en benceno anhidro y en presencia de un ligero exceso de hidruro de sodio, obteniéndose así el producto (20) en forma de un líquido espeso e incoloro (Esquema I).

El espectro de I.R. del cis-acetoxi acrilo nitrilo (20) presenta una banda en 2230 cm^{-1} característica del grupo nitrilo, así como en 1625 cm^{-1} la banda típica para la doble ligadura olefínica. Su rmp muestra, cen-

trados en δ 6.72 y 5.10 ppm un par de dobletes correspondientes a los protones vinílicos en posiciones β y α respectivamente. La magnitud de la constante de acoplamiento entre ellos que es de 16 Hz, nos permite asignar a dicha doble ligadura una configuración de tipo trans.

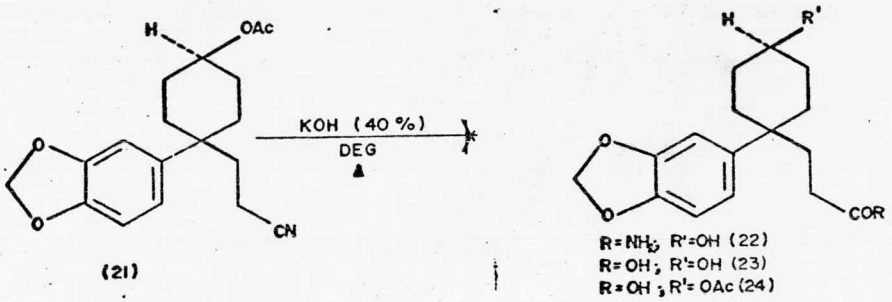
Seguidamente, se llevó a cabo la hidrogenación catalítica del compuesto (20), bajo la influencia de un catalizador de paladio[30] preparado mediante la reducción del cloruro de paladio con borohidruro de sodio. Dicho catalizador funciona selectivamente para la hidrogenación de olefinas en presencia de otros enlaces π como los de aldehidos, nitrilos, etc., obteniéndose en esta forma el hidroxi derivado saturado deseado. Cabe mencionar que la hidrólisis del acetato es simplemente una alcohólisis que ocurre durante la hidrogenación. Por lo tanto, el crudo de hidrogenación se acetiló directamente con anhídrido acético y piridina para obtener el cis-acetoxi nitrilo (21) en un rendimiento de 85% en forma de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 83-85°C.

Mientras que, en la hidrólisis básica del cis-acetoxi nitrilo (21) bajo condiciones suaves se obtiene la amida saturada (22), empleando condiciones más drásticas (calentamiento con dietilén glicol y potasa al 40%), produce el ácido cis-hidroxi propiónico (23) directamente, en un rendimiento de 97% en forma de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 134-136°C, cuyo espectro de I.R. muestra una banda ancha caracte-

rística para los grupos ácido e hidroxilo, en 3500-2500 y en 1720 cm^{-1} la banda para el grupo carbonilo del ácido. En su espectro de rmp aparece, centrada en δ 6.10 un singulete ancho que integra para dos protones que corresponden al grupo ácido e hidroxilo, respectivamente. En δ 3.67 aparece una señal compleja asignada a la base del hidroxilo, que por irradiación de la fracción metilénica del espectro se simplifica para generar un singulete.

El ácido cis-hidroxi propiónico (23) origina, mediante acetilación, el acetato correspondiente en forma de un aceite incoloro en un rendimiento de 98%. En su espectro de I.R. muestra bandas características de los grupos ácidos en 3300-2500 y 1720 cm^{-1} mientras que, en 1715 cm^{-1} aparece la señal típica del grupo carbonilo del acetato. En su espectro de rmp aparece, centrado en δ 9.73 el singulete asignado al protón ácido y las señales en 4.78 y 2.03 ppm que corresponden a la base del acetato y al metilo del grupo O-acetilo, respectivamente.

De este modo, se llegó al punto más importante de este trabajo, la preparación de la tetrahidro-2-benzazepín-1-ona (30) a partir del ácido cis-acetoxi propiónico (24), usando como intermediario clave el alquil isocianato (29). La importancia de dicha transformación radica en que, además de incrementar el rendimiento del producto deseado produce un sólo regioisómero, en contraste con estudios previos, en los que se asilaron productos isoméricos.[6]

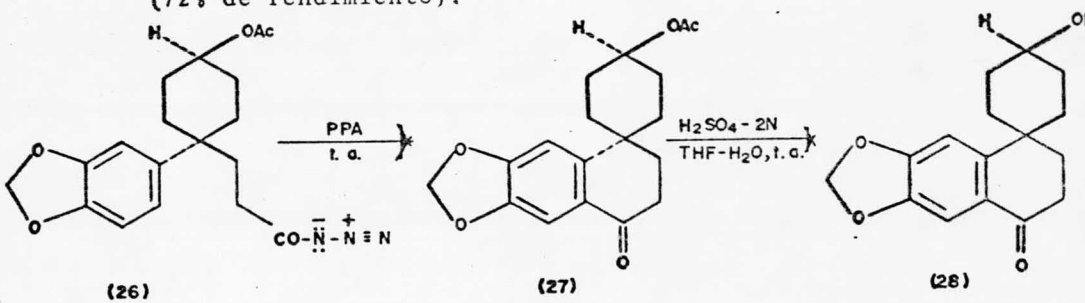


Para esto, el ácido cis-acetoxi propiónico (24) se trató con cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, para dar lugar al cloruro de ácido (25) el cual fue inmediatamente tratado con azida de sodio en acetona húmeda y a temperatura ambiente, originando así la acil azida (26) correspondiente. Luego que el producto (26) fue aislado, se sometió a una transposición de Curtius[31] mediante calentamiento en tolueno seco a reflujo, produciendo el alquil isocianato (29) que a su vez fue prontamente ciclizado, mediante tratamiento con ácido polifosfórico,[8] a la tetrahidro-2-benzazepín-1-ona (30) esperada. Este producto fue aislado en forma de un sólido cristalino con punto de fusión 153-155°C, en un rendimiento global (a partir de 24) de 48%. (Esquema I). Su espectro de I.R. muestra bandas en 3210-3050 y 1655 cm^{-1} características de la función benzamídica monosubstituida, así como, la banda en 1720 cm^{-1} típica para el carbonilo del acetato. Su espectro de rmp presenta centrados en δ 7.51 y 6.80 los singuletes correspondientes a los hidrógenos aromáticos en las posiciones 9 y 6, en 7.10 se observa un singulete que in-

tegra para 1H y es asignado al protón amídico, mientras que el singulete (2H) en 5.93 es típico del grupo metilendioxi aromático. En δ 4.67 aparece un multiplete (1H) que corresponde a la base del acetato, en 3.15 un cuarteto con constante de acoplamiento de 6 Hz característico del metileno adyacente al átomo de nítrogeno de la benzamida y en 2.03 ppm la señal sencilla asignada al metilo del grupo acetoxi ($-OCOCH_3$).

Cabe mencionar, que las propiedades espectroscópicas que acabamos de describir para la benzamida (30) son idénticas a las proporcionadas directamente por los profesores Shojiro Uyeo e Hiroshi Irie, de la Facultad de Ciencias Farmaceúticas de la Universidad de Kyoto, en el Japón. Por este motivo, agradecemos profundamente dicha gentileza.

Es interesante hacer notar que el tratamiento de la azida (26) con ácido polifosfórico (PPA)[8] a temperatura ambiente, produce directamente la acetoxi tetralona (27), descrita anteriormente por Uyeo y colaboradores,[6] aislándose ésta en forma de un sólido cristalino con punto de fusión de 219-222°C y en un rendimiento de 61%. Este resultado puede compararse aceptablemente con el obtenido por dicho investigador,[6] mediante la ciclización directa tipo Friedel y Crafts, del ácido cis-acetoxi propiónico (72% de rendimiento).



(26) (27) (28)

En el I.R., el compuesto (27) presenta una banda

característica para el grupo carbonilo del acetato en 1720 y 1670 cm^{-1} la banda que corresponde al carbonilo conjugado con el sistema aromático. En rmp se observan singuletes centrados en δ 7.36 y 6.86 correspondientes a los hidrógenos aromáticos en las posiciones 8 y 5. En δ 5.96 se observa el singulete característico del grupo metilendioxi y en 4.80 ppm aparece la señal múltiple asignada a al base del acetato, mientras que en δ 2.60 y 2.15 se observan los dos tripletes (J=6Hz), que integran para 2H cada uno y corresponden a los metilenos α y β al grupo carbonilo de la aril cetona, respectivamente. Finalmente, en δ 2.06 se encuentra el singulete típico del metilo del grupo acetato.

La hidrólisis ácida de la acetoxi tetralona (27) dió lugar a la correspondiente hidroxi tetralona (28), aislada en forma de un sólido cristalino con punto de fusión 178-180°C, en un 66% de rendimiento. Su espectro de I.R. muestra, en 3450 cm^{-1} la banda característica del grupo hidroxilo y en 1670 cm^{-1} se observa la banda correspondiente al carbonilo aromático. En su espectro de rmp aparece en δ 3.70 la señal compleja característica del protón base del hidroxilo. Una vez más, en δ 2.57 y 2.10, aparece centrados los tripletes (2H cada uno, J=6Hz) característicos de los metilenos α y β al grupo carbonilo, respectivamente.

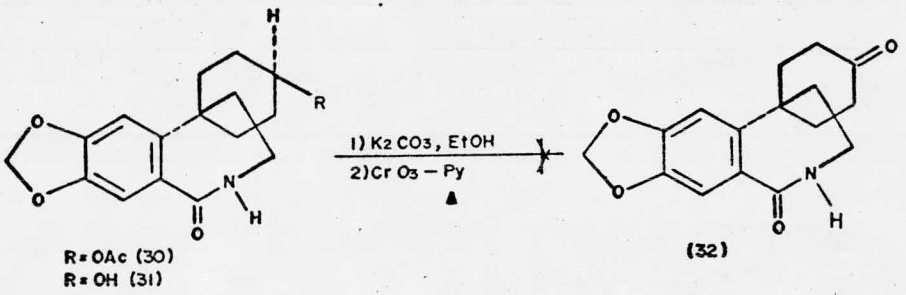
Afortunadamente para nosotros, los pasos requeridos para la transformación final de la acetoxi lactama (30) a la Tetrahidrometín oxocrinina (VI≡35), fueron ya desarrollados por Uyeo y colaboradores.[6] Una descripción

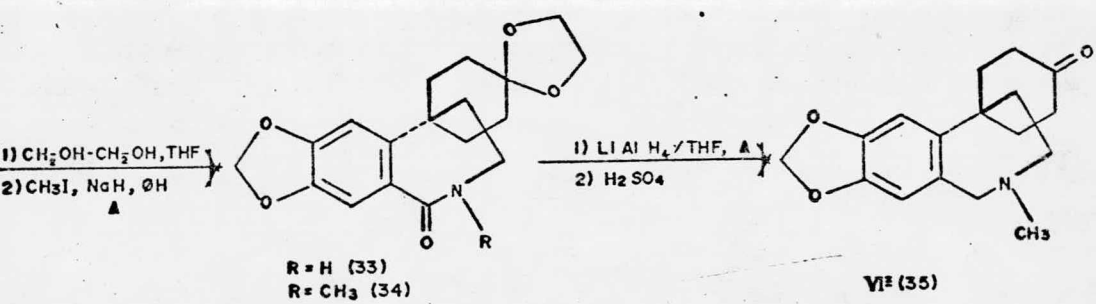
de dicho trabajo se encuentra indicado en el Esquema III.

Consecuentemente, la hidrólisis de la acetoxi lactama (30) se efectuó con carbonato de potasio acuoso al 5% en etanol por calentamiento a reflujo, originando la hidroxi lactama (31), en un rendimiento prácticamente cuantitativo, en forma de un sólido cristalino con punto de fusión 249-250°C. Esta fué posteriormente oxidada, en un 80% de rendimiento, con el reactivo de Collins (complejo del trióxido de cromo con piridina a temperatura ambiente. La ceto lactama (32) resultante es un sólido cristalino con punto de fusión 114-115°C.

A continuación, la ceto lactama (32) se sometió a una reacción de cetalización con etilén glicol en tetrahidrofurano, catalizada por el eterato de trifluoruro de boro. El cetal correspondiente (33) se obtuvo como un sólido cristalino con punto de fusión 259-261°C y en un rendimiento de 79% y se sometió, enseguida, a una reacción de metilación con yoduro de metilo e hidruro de sodio en benceno seco calentando a reflujo. La N-metil lactama (34) esperada, se aisló en un rendimiento de 81% y es un sólido cristalino con punto de fusión 179-180°C.

Posteriormente, la lactama (34) se sometió a una reducción total con el hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano calentando a reflujo, seguido por tratamiento ácido para dar lugar, a la Tetrahidrometín oxocrinina (VI≡35), con un rendimiento del 86%, en forma de un sólido cristalino cuyo punto de fusión es de 147-





E S Q U E M A III

RUTA SINTETICA PARA LA PREPARACION DE LA TETRAHIDROMETIN OXOCRININA

148°C.

Finalmente, en la Tabla II se encuentran resumidos los datos de resonancia magnética de protón (rmp) característicos para los varios compuestos utilizados en la ruta sintética mostrada en el (Esquema I).

3	5.90 (S)	6.90 (S)	3.05 (S)														
4	5.91	6.73 (m)		2.36 (m)	3.61 (S)												
5	5.96	6.83 (m)		2.15 (m)	4.09 (J=6Hz)												
6	5.92	6.62 (m)			3.75 (S)	2.48 (m)		12.01 (S)									
7	5.97	6.87 (m)			4.20 (J=7Hz)	2.50		12.20 (S)									
8	5.93	6.81				2.36											
15	5.96	6.80 (S)				1.90	3.63 (m)		9.30 (S)								
17	5.95	6.78				1.90			9.28	4.80 (m)	2.03 (S)						
20	5.96	6.77				1.93				4.80	2.03	6.72 (J=16Hz)	5.10 (J=16Hz)				
21	5.90	6.73				1.94				4.80	2.05						
24	5.63	6.65				1.87				4.78	2.03			9.73 (S)			
30	5.93	7.51 6 6.80 (S)				1.78				4.67	2.03				7.10 (S)	3.15 (J=6Hz)	

- El desplazamiento químico está expresado en ppm, utilizando el parámetro delta (δ)

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio (KBr) para los sólidos y en película para los líquidos. Los espectros de resonancia magnética de protón (rmp) se determinaron en un espectrómetro Varian EM-360, en $CDCl_3$, empleando tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta (δ). La descripción de los espectros de resonancia magnética de protón se expresó de la siguiente manera, de acuerdo al tipo de banda: s=singulete, d=doblete, dd=doblete doble, t=triplete, c=cuadriplete y m=multiplete. La constante de acoplamiento (J) se encuentra expresada en Herz (Hz).

Las purificaciones y/o separaciones se hicieron por cromatografía en capa fina (c.c.f.) preparativa, empleando placas de dimensiones apropiadas (20 x 20 cm. ó 20 x 100 cm.) cubiertas de sílica gel Merck GF_{254} y por cromatografía en columna empleando sílica gel Merck 60 de 70-230 mallas. La mezcla de disolventes empleados como eluyentes se indican entre paréntesis junto con la proporción en que se usaron. La localización de las substancias en la placa se hizo mediante una lámpara UVSL-25 en caso de que absorbieran en el UV, o en caso contrario usando reveladores (a) vapores de yodo, (b) solución al 30% de ácido sulfúrico seguido

de calentamiento. Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Koffler y no se encuentran corregidos.

Preparación del Cloruro de Piperonilo (2)

40 g (263.157 mmol) de alcohol piperonílico (1), se disolvieron en 20 ml de tetrahidrofurano y la solución resultante se trató con 60 ml de ácido clorhídrico concentrado, agitando la mezcla de reacción vigorosamente, a temperatura ambiente, durante 0.5 h. La solución resultante se trabajó de la manera usual, agregando 100 ml de salmuera y enseguida se extrajó con éter, se lavó con agua y salmuera, se secó con cloruro de calcio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 43.52 g (255.25 mmol, 96%) del cloruro de piperonilo esperado en forma de un líquido incoloro que debe ser utilizado inmediatamente.

Preparación del Cianuro de Piperonilo (3)

43.52 g (255.25 mmol) de cloruro de piperonilo (2) (recién preparado) se disolvieron en 200 ml de acetona anhidra, a la solución resultante se le agregó 35.8 g (550.76 mmol) de cianuro de potasio y 12 g (72.2 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se agitó

vigorosamente con agitador mecánico y calentando a reflujo, durante 42 h. Terminada la reacción, ésta se enfría y se filtra en un embudo de vidrio poroso al vacío para separar las salès formadas en la reacción. Después se evapora el disolvente (acetona) a presión reducida, extrayéndose posteriormente el residuo con acetato de etilo (4 x 300 ml), se lava con agua (5 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora acto seguido el disolvente. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna, usando como sistema hexano-acetato de etilo (80:20), aumentando más tarde su polaridad a (70:30) y obteniéndose 42.0 g (260.86 mmol, 98%) en forma de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 43-45°C.

I.R. (película) $\nu_{máx.}$ 2240 cm^{-1} (-CN).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.80 (s, 3H; Ar-H), 5.96 (s, 2H; -O-CH_2-O-) y en 3.65 ppm (s, 2H; Ar-CH_2-CN).

Preparación del 4-ciano-4-(3', 4'-metilendioxifenil) pimelato de dimetilo (4)

20.0 g (124.22 mmol) de cianuro de piperonilo (3) se disolvieron en 150 ml de acetonitrilo. A la solución resultante se le adicionaron 40 gotas de Tritón B y 32 ml de acrilato de metilo, manteniendo la mezcla de reacción en un baño de agua a temperatura ambiente y agitación

magnética durante la adición de los reactivos. La reacción se continuó a temperatura ambiente por espacio de 50 minutos y fué finalmente acidificada con ácido clorhídrico acuoso (1:10), evaporando el exceso de disolvente a presión reducida. El residuo se extrajó varias veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera-agua (1:1) y secó con sulfato de sodio anhidro para luego evaporar el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, empleando como sistema hexano-acetato de etilo (70:30) aumentando su polaridad a (60:40), para dar 38.43 g (115.4 mmol, 93%) de un líquido amarillo verdoso.

I.R. (película) $\nu_{max.}$ 2230 cm^{-1} (-CN) y 1740 cm^{-1} (-COOMe).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.73 (s, 3H; Ar-H), 5.91 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 3.61 (s, 6H; $(-COOCH_3)_2$) y en 2.36 ppm (m, 8H; $(-CH_2-CH_2-COOCH_3)_2$).

Preparación del 4-ciano-4-(3', 4'-metildendioxifenil) pimelato de dietilo (5)

6.5 g (40.37 mmol) de cianuro de piperonilo (3) se disolvieron en 50 ml de acetonitrilo bajo agitación magnética y acto seguido se le adicionaron 13 gotas de Tritón B y 11 ml (10.5 g, 105 mmol) de acrilato de etilo. Las condiciones de reacción y la técnica de purificación

fueron descritas ateriormente para la preparación del compuesto (4), siendo el tiempo de reacción 2.0 h. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), obteniéndose 14.0 g (38.781 mmol, 96%) de un líquido amarillo verdoso.

I.R. (película) $\nu_{max.}$ 2240 cm^{-1} (-CN) y 1740 cm^{-1} (-C=O del éster dietílico).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.83 (s, 3H; Ar-H), 5.96 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.09 (c, J=6 Hz, 4H; (-$COOCH_2$-CH_3)$_2$), 2.15 (m, 8H; (CH_2-CH_2-COOEt)$_2$) y en 1.23 ppm (t, J=7 Hz, 6H: (-CH_2-CH_2-$COOCH_2$-CH_3)$_2$).

Preparación de la 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexanona (6)

El pimelato de dimetilo (4) 21.5 g (64.56 mmol) se disolvió en 120 ml de dimetoxietano (DME). La mezcla de reacción se incorporó a 1.2 eq. (3.72 g) de hidruro de sodio NaH, (el hidruro de sodio al 50% se lavó con éter de petróleo, decantándose dos veces), la mezcla de reacción se calentó a reflujo seguida de agitación magnética por espacio de 2.5 h. El contenido del matraz se virtió entonces en un vaso de precipitados que contenía agua con hielo, se agitó fuertemente y posteriormente

se acidificó con ácido sulfúrico (H_2SO_4) 2N hasta pH=4. El precipitado formado se filtró en un embudo de vidrio poroso, lavando con agua varias veces. El producto seco se recristalizó de éter-acetona, obteniéndose 18.0 g (59.80 mmol, 92%) de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 137-138°C.

I. R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3500-3200 (-OH quelatado), 2230 cm^{-1} (-CN) y en 1660 cm^{-1} (-C=O del éster).

En rmp ($CDCl_3$) δ 12.01 (s, 1H; -O<u>H</u>), 6.82 (m, 3H; Ar-<u>H</u>), 5.92 (s, 2H; -O-C<u>H</u>$_2$-O-), 3.75 (s, 3H; -COOC<u>H</u>$_3$) y en 2.48 ppm (m, 6H; (-C<u>H</u>$_2$-)$_3$).

<u>Preparación del 2-carboetoxi-4-ciano-4-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexanona (7)</u>

13.5 g (37.396 mmol) del pimelato de dietilo (5) se disolvierón en 77 ml de dimetoxietano (DME, destilado de hidruro de sodio), la mezcla resultante se incorporó a 3.5 g (175 mmol) de hidruro de sodio previamente lavado con éter de petróleo. Las condiciones de reacción y técnicas de separación fueron idénticas a las empleadas en el caso anterior. La cantidad del producto obtenido fué de 10.0 g (32.00 mmol, 90%) como un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser 114-116°C al recristalizar de éter-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3500-3200 cm^{-1} (OH quelatado), 2230 cm^{-1} (-CN) y en 1660 cm^{-1} (-C=O éster dietílico).

En rmp ($CDCl_3$) δ 12.20 (s, 1H; -O<u>H</u>), 6.87 (m, 3H; Ar-<u>H</u>), 5.97 (s, 2H; -O-C<u>H_2</u>-O-), 4.20 (c, J=7 Hz, 2H; -COOC<u>H_2</u>-CH_3), 2.50 (m, 6H; (-C<u>H_2</u>)$_3$) y en 1.31 ppm (t, 3H; -COOCH_2-C<u>H_3</u>).

<u>Preparación de la 4-ciano-4-(3', 4'-metilendioxi-fenil) ciclohexanona (8)</u>

2.5 g (8.305 mmol) de β-cetoéster enólico (6) se disolvieron en 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y a la solución resultante se le agregaron 485.8 mg (8.304 mmol) de cloruro de sodio y 0.3 ml (16.66 mmol) de agua. La mezcla de reacción agitada magnéticamente, se sumergió en un baño de aceite a temperatura de 165°C por espacio de 0.75 h., siguiéndose el progreso de la reacción (desprendimiento de CO_2) mediante la fracción de un precipitado de carbonato de bario ($BaCO_3$), observándose que el desprendimiento de CO_2 se inicia a los 145°C. La mezcla resultante se virtió entonces en un vaso de precipitados que contenía agua helada y el producto se extrajó exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua repetidas veces y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporándose

el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó en c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 1.93 g (7.93 mmol, 95%) de la ciano ciclohexanona (8) esperada en forma de un sólido cristalino incoloro. La recristalización de acetona-hexano elevó su punto de fusión a 134-135°C .

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 2230 cm^{-1} (-CN) y 1710 cm^{-1}(C=O)

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.81 (m, 3H; Ar-H), 5.93 (s, 2H; -O-CH_2-O-) y en 2.38 ppm (m, 8H; (-CH_2-)$_4$).

Preparación de la ciano ciclohexanona (8) método (A).

El β-cetoéster enólico (6) (5 g, 1.661 mmol) se disolvió en 45 ml de dioxano-agua al 1.5% en peso, a la solución resultante se le agregó 14 g de alumina básica Woelm seguida de calentamiento a reflujo y agitación magnética por espacio de 48 h. La mezcla de reacción resultante se filtró en embudo de vidrio poroso al vacío, lavándose el precipitado con acetato de etilo, la solución resultante se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20), dando lugar a 0.202 g (0.8312 mmol) del producto esperado,

la ciano ciclohexanona (8), en un rendimiento de 50% en forma de un sólido cristalino incoloro que recristalizado de acetona-hexano mostró un punto de fusión 134-135°C.

Sus espectros de I.R. y rmp son idénticos al experimento (8) reportados anteriormente.

Preparación del cis-4-hidroxi-1-(3',4'-metilendioxifenil) ciclohexancarboxaldehido (15)

La ciano ciclohexanona (8) (5 g, 20.57 mmol) se disolvió en 140 ml de benceno seco (destilado de sodio metálico), a la mezcla resultante se le adicionó gota a gota 90 ml de una solución bencénica al 10% en peso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH), seguida de agitación magnética a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante toda la noche y fué finalmente vertida en ácido clorhídrico acuoso en frío, agitando por espacio de 1.0 h. La mezcla resultante se extrajó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera-agua (1:1), se secó con sulfato de sodio anhídro para luego evaporar el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), aumentando su polaridad posteriormente a (60:40 y 50:50), para dar 4.6 g (18.548 mmol) del hidroxi aldehido (15) esperado en un rendimiento de 90%,

como un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser 124-125°C al recristalizar de éter-etanol.

I. R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3540-3380 cm^{-1} (-OH) y 1710 cm^{-1} (-C=O).

En rmp ($CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H; -C<u>H</u>=O), 6.80 (s, 3H; Ar-<u>H</u>), 5.96 (s, 2H; -O-C<u>H</u>$_2$-O-), 3.63 (m, 1H; <u>H</u>-C-OH) y en 1.90 ppm (m, 8H; (-C<u>H</u>$_2$-)$_4$).

<u>Preparación del cis-hidroxi aldehido (15)</u>

En un matraz de tres bocas se colocaron 2.5 g (10.288 mmol) de ciano ciclohexanona (8) y 100 ml de benceno seco bajo agitación magnética y acto seguido se le añadieron gota a gota 13 ml de una solución bencénica al 35% en peso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH), seguida de calentamiento a reflujo por espacio de 0.5 h. bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la reacción se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción resultante se trabajó de la manera usual, como en el experimento anterior, obteniéndose 2.110 g (8.50 mmol, 83%) de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 124-125°C.

Sus espectros de I.R. y rmp son reportados anteriormente en el experimento (15).

Preparación del cianuro del cis-4-hidroxi-1-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexilo (9)

A 500 ml (2.507 mmol) de ciano ciclohexanona (8) se agregaron 12 ml de benceno seco, calentando a reflujo, posteriomente se el agregó un ligero exceso de una solución bencénica al 10% en peso de DIBAH, seguida de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno por espacio de 0.5 h. y fué finalmente acidificada con ácido clorhídrico acuoso frío, agitando durante 15 minutos. Se extrajó con acetato de etilo, lavándose la fase orgánica con salmuera-agua (1:1), se secó sobre sulfato de sodio anhídro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), obteniéndose 0.1008 g (0.410 mmol, 20%) de un compuesto cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser de 120-122°C, al recristalizar de etanol-éter.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3450 cm^{-1} (-OH) y 2240 cm^{-1} (-CN).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.86 (m, 3H; Ar-H), 5.93 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 3.63 (m, 1H; H-C-OH), 2.55 (s, 1H; -OH) y en 2.01 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

Preparación del cianuro de cis-4-acetoxi-1-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexilo (10)

La acetilación del cis-hidroxi nitrilo (9) (0.1008 g, 0.410 mmol) se llevó a cabo con 3 ml de piridina y 1.5 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente durante toda

la noche. La mezcla de reacción fué diluida con agua helada, agitando manualmente durante 10 minutos, posteriormente se extrajó con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1:10), agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera-agua (1:1), secándose sobre sulfato de sodio anhídro para luego evaporar el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), para dar 0.106 g (0.369 mmol, 90%) en forma de un sólido cristalino incoloro, con punto de fusión 155-157°C, que recristaliza de éter-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 2230 cm^{-1} (-CN) y 1720 cm^{-1} (C=O del acetato).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.85 (m, 3H; Ar-H), 5.87 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.78 (m, 1H; -H-C-OAc) y en 2.03 ppm (s, 3H; -OCOCH_3).

Preparación del cis-hidroxi nitrilo (9), por hidrólisis del acetoxi nitrilo (10)

Una solución del cis-acetoxi nitrilo (10) (700 mg, 2.545 mmol) en 50 ml de metanol-carbonato de potasio anhidro al 5% en peso y 1 ml de tetrahidrofurano fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 h., la mezcla de reacción se virtió en ácido clorhídrico acuoso (1:10) para

neutralizar la solución obtenida, posteriormente se evaporó el exceso de disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó en solución salina, extrayéndose con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera-agua (1:1) y secó con sulfato de sodio anhídro para luego evaporar el disolvente. El producto obtenido se purificó por c.c.f. empleando como sistema una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), para dar 0.498 g (2.036 mmol, 80%) de un sólido cristalino incoloro que cristaliza de éter-etanol, cuyo punto de fusión es de 120-122°C.

Sus espectros de I.R. y rmp son reportados en el experimento (9) mencionados anteriormente.

Preparación del α y β-acetoxi nitrilo (10) y (11)

2.0 g (8.23 mmol) de ciano ciclohexanona (8) se disolvieron en 45 ml de benceno seco bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, a la mezcla resultante se le agregó un ligero exceso de solución bencénica al 10% en peso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante toda la noche y la mezcla de reacción se trabajó de la manera usual. El residuo obtenido se dejó acetilando con 15 ml de piridina y 10 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente toda la noche. Las técnicas de separación y las condiciones de reacción fuerón las mismas que las empleadas en preparaciones anteriores, obteniéndose en rendimientos muy bajos 80:20, la mezcla de isómeros

cis y trans, cuyo punto de fusión resultó ser de 133-148°C.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 2230 cm^{-1} (-CN) y 1720 cm^{-1} (C=O del acetato).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.81 (m, 3H; Ar-H), 5.87 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 5.13 (m, 1H; alfa, H-C-OAc), 4.80 (m, 1H; beta, H-C-OAc) y en 2.03 ppm (s, 3H; -OCOCH_3).

Preparación del hidroxi nitrilo (9) y 4-ceto-1-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexancarboxaldehido (12)

200 ml del compuesto (8) (0.8230 mmol) se disolvieron en 13 ml de benceno seco seguido de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se le agregó un mayor exceso de DIBAH en forma de una solución bencénica al 35% en peso (0.9 ml), la agitación se continuó calentado a reflujo por espacio de 1.0 h. Posteriormente, se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se virtió en ácido clorhídrico acuoso frío agitando 15 minutos, extrayéndose con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera-agua (1:1), se secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.f. usando como sistema hexano-acetato de etilo (60:40), dando lugar a la cetona aldehido (12) 0.036 g (0.145 mmol, 18%) en forma de un líquido incoloro, y al cis-hidroxi

nitrilo (9) 0.160 g (0.655 mmol, 80%) en forma de un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser 120-122°C, al recristalizar de etanol - éter.

Su espectro de I.R. y rmp del compuesto (9) fueron reportados anteriormente.

El ceto aldehido (12) muestra en el I.R. (película) $\nu_{máx.}$ 1728 cm^{-1} (C=O).

En rmp ($CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H; -C<u>H</u>=O), 6.75 (m, 3H; Ar-<u>H</u>), 5.90 (s, 2H; -O-C<u>H</u>$_2$-O-) y en 2.35 ppm (m, 8H; (C<u>H</u>$_2$)$_4$).

Preparación de la p-toluensulfonil hidrazona (16)

100 mg del cis-hidroxi aldehido (15) se disolvieron en 5 ml de metanol, a la solución resultante se le agregó 1.1 eq. (0.0825 g) de p-toluensulfonil hidrazida, seguida de agitación magnética y calentamiento a reflujo por espacio de 2.5 h. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida, dando lugar a un sólido amarillo pálido cristalino, recristalizando de acetato de etilo-hexano, y con punto de fusión 204-206°C en un rendimiento del 61%.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3550-3150 cm^{-1} (-OH y -NH-) y en 1610 cm^{-1} (-C=N-).

En rmp ($CDCl_3$) δ 10.56 (s,1H; -N<u>H</u>-Ts), 7.53 (dd,

J=8 Hz, 4H; Ar-CH_3), 7.01 (s, 1H; H-C=N-), 6.55 (s, 3H; Ar-H), 5.90 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 3.63 (m, 1H; H-C-OH), 2.47 (s, 3H; -Ar-CH_3) y en 1.70 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

Preparación del cis-4-acetoxi-1-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexancarboxaldehido (17)

A 7.0 g (28.22 mmol) del cis-hidroxi aldehido (15) se le adicionaron 20 ml de piridina y 16 ml de anhídrido acético, dejándose a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se virtió en agua-hielo, agitándose manualmente con agitador de vidrio por espacio de 0.5 h. Posteriormente, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1:10), agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera-agua (1:1), se secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), aumentando su polaridad a (60:40). Se obtuvieron 7.43 g (25.62 mmol) del cis-acetoxi aldehido esperado con un rendimiento de 91% en forma de un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser 103-105°C al recristalizar de éter-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 1715 cm^{-1} (C=O del acetato). En rmp ($CDCl_3$)δ 9.28 (s, 1H; CH=O), 6.78 (s, 3H; Ar-H), 5.95 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.80 (m, 1H; H-C-OAc) y en 2.03 ppm (s, 3H; $OCOCH_3$)

Preparación de la p-toluensulfonil hidrazona (18)

200 mg de acetoxi aldehido (17) se disolvieron, con agitación, en 5 ml de metanol. A la solución resultante se le agregaron 0.141 g de p-toluensulfonil hidrazida. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se virtió en un vaso de precipitados el cual contenía agua helada, observándose la formación de un precipitado blanco que posteriormente se filtró en embudo de vidrio poroso al vacio, lavándose repetidas veces con agua fría. La cantidad de producto obtenido fue de 273 mg (87%) en forma de un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser de 183-185°C, recristalizado de acetato de etilo-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3500-3150 cm^{-1} (-NH-), 1720 cm^{-1} (-C=O, OAc) y en 1610 cm^{-1} (-C=N-).

En rmp ($CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H; -NH-Ts), 7.61 (dd, J=8 Hz, 4H; -Ar-CH_3), 6.88 (s, 1H; HC=N-), 6.56 (s, 3H; Ar-H), 5.90 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.73 (m, 1H; H-C-OAc), 2.47 (s, 3H; -Ar-CH_3), 2.03 (s, 3H; -OCOCH_3) y en 1.70 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

Preparación del cis-acetoxi alcohol (19)

500 mg (1.724 mmol) del cis-acetoxi aldehido (17) se disolvieron en 10 ml de etanol anhidro y 1.0 ml de

tetrahidrofurano. A la solución resultante se le agregó 1.2 eq. (0.08 g) de borohidruro de sodio ($NaBH_4$) anhidro seguido de agitación magnética a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1:10), evaporando el exceso de disolvente a presión reducida, el residuo se extrajó con acetato de etilo, se lavó con solución salina y secó con sulfato de sodio anhidro, evaporándose acto seguido el disolvente. El producto crudo se purificó por c.c.f. empleando como sistema hexano-acetato de etilo (80:20) corrida dos veces, dando lugar a un sólido cristalino incoloro el cuál se recristalizó de éter-hexano, obteniéndose 0.423 g (1.44 mmol, 84%) del compuesto (19) esperado, su punto de fusión resultó ser de 193-195°C.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3450 cm^{-1} (-OH) y 1725 cm^{-1} (C=O del acetato).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.80 (s, 3H; Ar-H), 5.93 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.80 (m, 1H; H-C-OAc), 3.46 (s, 2H; CH_2-OH), 2.03 (s, 3H; -OCOCH_3) y en 1.70 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

Preparación del β-[4β-acetoxi-1-α-(3', metilendioxifenil) ciclohexil] acrilonitrilo (20)

En un matraz de dos bocas se agregaron 12.5 ml de benceno seco y 0.150 g (6.25 mmol) de hidruro de sodio, seguida de agitación magnética. La suspensión resultante

se colocó en un baño de hielo y se trató con 0.57 ml de cianometilfosfonato de dietilo gota a gota. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 0.5 h., posteriormente se agregó 0.5 g (1.724 mmol) del cis-acetoxi aldehido (17) disueltos en benceno seco, permitiendo que la reacción continuara por 2.0 h. más. La mezcla de reacción resultante se virtió en un vaso de precipitados que contenía salmuera-agua (1:1) y éter, la mezcla así obtenida se extrajó varias veces con éter. Los extractos resultantes se lavarón con salmuera-agua (1:1), se secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose acto seguido el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20) corrida dos veces, obteniéndose 0.528 g (1.686 mmol, 98%) de un líquido espeso incoloro.

I.R. (película) $\nu_{máx.}$ 2230 cm^{-1}, 1730 cm^{-1} (C=O, AcO) y 1625 cm^{-1} (-C=C-).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.77 (s, 3H; Ar-H) 6.72 (d, J=16 Hz, 1H; - CH=CH-CN), 5.10 (d, J=16 Hz, 1H; -HC=CH-CN), 5.96 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.80 (m, 1H; H-C-OAc), 2.03 (s, 3H; -OCOCH_3) y en 1.93 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

Preparación del catalizador de Paladio reducido[30]

A 100 mg de cloruro de paladio ($PdCl_2$) se le agregaron 10 ml de etanol absoluto, a la solución resultante se le añadieron 43 mg de borohidruro de sodio, agitando

manualmente a temperatura ambiente por 0.5 h., posteriormente se decantó el alcohol, lavándose el precipitado negro varias veces con alcohol absoluto, obteniéndose así el paladio reducido.

Hidrogenación catalítica del cis-acetoxi acrilonitrilo (20)

En un tubo de ensayo de 25 ml de capacidad se adicionaron 100 mg (0.319 mmol) de cis-acetoxi acrilonitrilo (20) disueltos en 5 ml de etanol absoluto y 10 mg de paladio reducido se hidrogenaron a 30 lb de presión y temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celita al vacio, lavando varias veces con etanol absoluto, la solución obtenida se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se dejó acetilando con 3 ml de piridina y 1 ml de anhídrido acético durante toda la noche. La mezcla de reacción se trabajó en la forma usual. El producto puro se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (90:10) corrida cuatro veces, dando lugar a 0.085 g (0.2698 mmol, 85%) de un sólido cristalino, cuyo punto de fusión resultó ser 83-85°C. El cis-acetoxi nitrilo saturado (21) recristaliza de éter-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 2230 cm^{-1} (-CN) y 1730 cm^{-1} (C=O, OAc).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.73 (s, 3H; Ar-H), 5.90 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.80 (m, 1H; H-C-OAc), 2.05 (s, 3H; -OCOCH_3) y en 1.94 ppm (m, 2H; (-CH_2-)$_4$, (-CH_2-)$_2$CN).

Preparación del ácido β[-4-β-hidroxi-1-α-(3', 4'-metilendioxifenil) ciclohexil] propiónico (23)

500 mg (1.589 mmol) del cis-acetoxi nitrilo saturado (21) se disolvieron en 25 ml de dietilén glicol y 25 ml de potasa al 40% bajo agitación magnética. La mezcla resultante se calentó a reflujo 1.0 h., y fue finalmente acidificada con ácido clorhídrico acuoso en frío, extrayéndose con acetato de etilo varias veces y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y secó con sulfato de sodio anhídro para luego evaporar el disolvente a presión reducida. Se obtuvo así un sólido cristalino incoloro 0.450 g (1.539 mmol, 97%) con punto de fusión 134-135°C recristalizado de etanol-éter.

I. R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3500-2500 cm^{-1} (OH, COOH) y en 1720 cm^{-1} (C=O del ácido).

En rmp ($CDCl_3$) δ 6.73 (s, 3H; Ar-H), 6.10 (s ancho, 2H; -OH, -COOH), 5.90 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 3.67 (m, 1H; H-C-OH), 1.93 (s, 4H; (-CH_2-)$_2$) y en 1.77 ppm (m, 8H; (-CH_2-)$_4$).

(D_2O) 6.90 (s, 3H; Ar-H) y 6.10 ppm (s, 2H; -O-CH_2-O-).

Preparación del ácido β{4-β-acetoxi-1-α-(3', 4' metilendioxifenil} ciclohexil propiónico (24)

El ácido cis-hidroxi propiónico (23) 0,450 g (1.539 mmol), se dejó acetilando con 5 ml de piridina y 3 ml de anhídrido acético durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trabajó de la manera usual. El producto crudo se purificó por c.c.f. empleando como sistema hexano-acetato de etilo-ácido acético (80:19:1), dando lugar a 0,504 g (1.509 mmol, 98%) de un líquido viscoso incoloro.

I.R. (película) $\nu_{máx.}$ 3300-2500 y 1720 cm^{-1} (-COOH) y en 1715 cm^{-1} (C=O, AcO).

En rmp ($CDCL_3$) δ 9.73 (s, 1H; -COOH), 6.65 (s, 3H; Ar-H), 5.83 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.78 (m, 1H; H-C-OAc), 2.03 (s, 3H; -OCOCH_3) y en 1.87 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

Preparación del cloruro de ácido (25)

156 mg (0.4670 mmol) del ácido cis-acetoxi propiónico (24) se disolvieron en 10 ml de cloruro de oxalilo, seguido de agitación magnética a temperatura ambiente por espacio de 1.0 h. Al término de éste tiempo el exceso de cloruro de oxalilo se eliminó por arrastre con benceno seco, destilándose a presión reducida (tres adiciones de

5 ml de benceno seco), posteriormente el residuo se secó en bomba de vacio, tratándolo de inmediato debido a su inestabilidad.

Por lo tanto, el producto crudo (25) se hizo reaccionar con 3 ml de acetona húmeda y azida de sodio (65.4 mg) a 0°C seguido de agitación magnética por espacio de 0.5 h. a temperatura ambiente. Terminada la reacción se incorporo a un vaso de precipitados el cual contenía salmuera-agua (1:1), extrayéndose con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose el disolvente a presión reducida. El producto crudo se secó de inmediato en bomba de vacio dando lugar al compuesto (26) (acil azida). La acil azida (26) se disolvió en 10 ml de tolueno anhidro, seguida de calentamiento a reflujo durante 2.0 h. protegido de la húmedad. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida empleando la bomba de vacio, obteniéndose así el alquil isocianato (29) deseado.

Preparación de la tetralona (27), Spiro [6, 7-metilendioxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro naftalen-1-ona-4, 1'-4'- β-acetoxi ciclohexano]

La acil azida (26) se disolvió en 75 ml de tolueno anhidro seguido de agitación y calentamiento a reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida empleando la bomba de vacio, al residuo obtenido se le agregó 25 g de ácido polifosfórico (PPA), puesto so

bre un baño de hielo agitando manualmente con agitador de vidrio por espacio de 0.5 h. La mezcla resultante se virtió en agua-hielo, seguida de agitación vigorosa para hidrolizar el ácido, la cual posteriormente se extrajó con acetato de etilo, lavándose la fase orgánica con salmuera-agua (1:1), se secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose acto seguido el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.f. en una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20) corrida dos veces, dando lugar a la tetralona (27) en forma de un sólido cristalino (61%) el cual recristalizó de cloroformo-hexano, mostrando un punto de fusión de 219-222°C.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 1720 cm^{-1} (C=O, AcO) y 1670 cm^{-1} (C=O de la aril cetona).

En rmp ($CDCl_3$) δ 7.36 y 6.86 (singuletes, 1H; cada uno Ar-H en posiciones 8 y 5, respectivamente), 5.96 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.80 (m, 1H; H-C-OAc), 2.60 (t, J=6 Hz, 2H; (-CH_2-) en posición 2), 2.15 (t, J=6 Hz, 2H; (-CH_2-) en posición 3), 2.06 (s, 3H; -OCOCH_3) y en 2.20 ppm (m, 8H; {CH_2-)$_4$).

Hidrólisis ácida de la acetoxi lactama (27)

50 mg de la acetoxi lactama (27) se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano, a la solución resultante se le

agregaron 2 ml de ácido sulfúrico 2N seguido de agitación magnética a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se virtió en salmuera-agua (1:1), extrayéndose con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera-agua (1:1) varias veces, se secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20) corrida dos veces, obteniéndose la cis-hidroxi lactama (28) con un rendimiento de 66% y cuyo punto de fusión resultó ser 178-180°C, recristalizada de cloroformo-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{máx.}$ 3450 cm^{-1} (-OH) y 1670 cm^{-1} (C=O de la aril cetona).

En rmp ($CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H; Ar-H, posición 8), 6.80 (s, 1H; Ar-H, posición 5), 5.90 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 3.70 (m, 1H; H-C-OH), 2.57 (t, J=6 Hz, 2H; (-CH_2-) en posición 2), 2.10 (t, J=6 Hz, 2H; (-CH_2-) en posición 3) y en 1.83 ppm (m, 8H; (-CH_2-)$_4$).

Preparación de la acetoxi lactama (30), Spiro [7, 8-metilendioxi-1, 2, 4, 5-tetrahidrobenzo-2(3H)-azepín-1-ona-5,1'-4'-β-acetoxi ciclohexano]

El alquil isocianato crudo (29) se trató con aproximadamente 25 g de ácido polifosfórico (PPA), seguido

de agitación manual con una varilla de vidrio a temperatura ambiente por espacio de 0.5 h. La mezcla de reacción se virtió en agua con hielo seguida de agitación vigorosa, la mezcla así obtenida se extrajó varias veces con acetato de etilo. Los extractos resultantes se lavaron tres veces con salmuera-agua (1:1), se secó sobre sulfato de sodio anhídro, evaporándose el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (50:50) corrida cuatro veces, obteniéndose 75 mg (0.226 mmol, 49%) de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 153-155°C, recristalizado de éter-etanol.

I.R. (película) (nujol), $\nu_{máx.}$ 3210-3050 cm^{-1} (NH), 1720 cm^{-1} (C=O, AcO) y en 1655 cm^{-1} (C=O, amida).

En rmp ($CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H; Ar-H, posición 9), 6.80 (s, 1H; Ar-H, posición 6), 7.10 (s, 1H; -NH-), 5.93 (s, 2H; -O-CH_2-O-), 4.67 (m, 1H; H-C-OAc), 3.15 (c, J=6 Hz, 2H; -CH_2-NH-), 2.03 (m, 3H; -OCOCH_3) y en 1.78 ppm (m, 8H; $(-CH_2-)_4$).

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló un nuevo método para la síntesis total de la tetrahidro-2-benzazepín-1-ona (30). Este método puede ser facilmente utilizado en la preparación de aquellos alcaloides de la familia amarilidácea, que poseen el esqueleto base de la 5,10b-etanofenantridina.

2. La principal innovación descrita en el método sintético utilizado, es la formación regioespecífica del anillo nitrogenado de 7 miembros característico de dichos alcaloides, mediante la acilación intramolecular de arenos substituidos con alquil isocianatos.

3. Se optimizaron las condiciones experimentales para la obtención de los varios compuestos descritos en el Esquema I, que fueron utilizados como intermediarios en la síntesis total de la benzamida 30.

4. Se estudió en detalle la reacción de reducción de la ciano cetona (8) con el hidruro de diisobutil aluminio (DIBAH) en benceno anhidro. Los resultados de estos experimentos se encuentran ilustrados en el Esquema II.

5. Finalmente, esta nueva síntesis de la benzamida 30 corresponde, a su vez, a la síntesis mejorada de la Tetrahidrometín oxocrinina, ya que, los pasos finales requeridos para dicha transformación, y que se encuentran descritos en el Esquema III, fueron previamente desarrollados por Uyeo y colaboradores.

BIBLIOGRAFIA

1. X. A. Domínguez
"Métodos de Investigación Fitoquímica"
Ed. Limusa
México
1973.

2. W. C. Wildman
"Amaryllidaceae Alkaloids", en
Chemistry of the Alkaloids
S. W. Pelletier, editor
Van Nostrand Reinhold Co.
Nueva York
1970.

3. W. C. Wildman
"Alkaloids of the Amaryllidaceae", en
The Alkaloids
R.M.F. Manske, editor
Vol. II y VI
Academic Press
Nueva York
1960

4. W. C. Wildman, J. Am. Chem. Soc., 80 2567 (1958).

5. H. Irie, S. Uyeo y A. Yoshitake, J. Chem. Soc., (C), 1802 (1968).

6. S. Uyeo, H. Irie, A. Yoshitake y A. Ito, Chem. Pharm. Bull., 13, 427 (1965).

7. S. Minami, M. Tomita, H. Takamatsu y S. Uyeo, Chem. Pharm. Bull., 13, 1084 (1965).

8. a) M. W. Gittos, J. W. James y J. P. Verge, Pat. Alemana, 1, 911, 519 (1969). Chem. Abstr., 72, 12601 w (1970).

b) R.R. Wittekind y S. Lazarus, J. Het. Chem., 8, 495 (1971).

9. S. Kasparek, Adv. Het. Chem., 17, 45 (1974).

10. K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton y T. J. Telinski, Org. Syn., Coll. Vol. 4, 576 (1963).

11. F. Leonard, A. Wajngurt, M. Klein y C. M. Smith, J. Org. Chem., 26, 4062 (1961).

E.R. Shepard y J. F. Noth, J. Am. Chem. Soc., 72, 4364 (1950).

12. K. Nakanishi
"Infrared Absortion Spectroscopy"
Holden-Day, Inc.
San Francisco
1962.

13. L. M. Jackman y S. Sternhell
"Aplications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry"
2a. Edición
Pergamon Press
Oxford
1969.

14. E. D. Bergmann, Org. React., 10, 179 (1959).

15. R. B. Moffett, Org. Syn., Coll. Vol. 4, 652 (1963).

16. L. F. Fieser y M. Fieser
"Reagents for Organic Synthesis"
Vol. I
Pag. 1252
John Wiley and Sons, Inc.
Nueva York
1967.

17. J. P. Schaefer and J. J. Blconifield, Org. React., 15, 1 (1967).

18. A. E. Greene, A. Cruz y P. Crabbé, Tetrahedron Letters, 2707 (1976).

19. A. P. Krapcho y A. J. Lovey, Tetrahedron Letters, 957 (1973).

20. E. Winterfeldt, Synthesis, 617 (1975).

21. G. Jones, Org. React., 15, 204 (1967).

22. H. O. House
"Modern Synthetic Reactions"
2a. edición
Capítulos 4 y 9
W. A. Benjamin, Inc.
Menlo Park, California
1972.

J. R. Johnson, Org. React., 1, 210 (1942).

23. D. E. Worrall, Org. Syn., Coll. I., 413 (1944).

24. S. R. Sandler y W. Karo
"Organic Functional Group Preparations"
Volumen 12
Capítulo 10
Academic Press
Nueva York
1968

25. "Sodium Borohydride, Handling, Uses, Properties and Analytical Procedures"
Ventron Corporation
U. S. A.
1973.

26. W. S. Wadsworth, Jr. y W. D. Emmons, Org. Synt., 45, 44 (1965).

27. A. K. Bose and R. T. Dahill, Jr., J. Org. Chem., 30, 505 (1965).

28. G. M. Kosolapoff
"Organophosphorus Compounds"
1a. edición
Cap. 7
John Wiley and Sons, Inc.
Nueva York
1950.

29. W. S. Wadsworth, Jr. y W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc., 83, 1733 (1961).

30. T. W. Rusell, D. M. Duncan y S. C. Hansen, J. Org. Chem., 42, 551 (1977).

31 P. A. S. Smith, Org. React., 3, 337 (1946).