

00573 les.
3



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química
División de Estudios de Posgrado

**ALCALOIDES DEL SCELETIUM (AIZOACEAE) SINTESIS TOTAL
DE (±)-MESEMRINA ESTUDIOS TENDIENTES
A LA SINTESIS DEL ALCALOIDE A₄**

T E S I S

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS

(QUIMICA ORGANICA)

Presenta la Química

María Isabel Larraza Hernández

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1982



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.

INDICE

INTRODUCCION

DISCUSION

PARTE EXPERIMENTAL

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

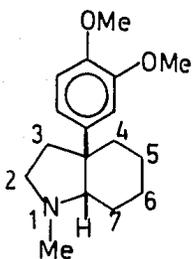
INTRODUCCION

El interés creciente en los alcaloides obtenidos de varias especies del Sceletium, de la familia Aizoaceae,¹ se refleja en el número de trabajos que versan sobre su aislamiento y elucidación estructural,²⁻¹⁵ su síntesis¹⁶⁻³⁴ y su biosíntesis.³⁵⁻³⁷

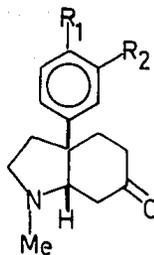
Aunque se han aislado cantidades relativamente apreciables de algunos de estos alcaloides, varios de ellos no son accesibles en cantidades suficientes para realizar estudios concernientes a su evaluación biológica.^{38, 39} Esto ha motivado a un grupo numeroso de investigadores a desarrollar rutas sintéticas eficientes, que proporcionen dichas bases nitrogenadas en un alto rendimiento y en el menor número posible de pasos.

Una inspección de los rasgos estructurales de los alcaloides del Sceletium, los convierte en una empresa sintética atractiva, sobretodo si se reconoce su semejanza con los alcaloides de otras familias como la Amarilidaceae^{17, 31, 35} y la Menispermaceae.²⁰

Los alcaloides del Sceletium pueden clasificarse en base a su esqueleto constitucional. Así se tiene, a) aquellos que poseen un núcleo cis-octahidroindólico, del tipo del Mesembrano (I), representados, entre otros, por la Mesembrina (IIa) y la Sceletenona (IIb); los Secomesembranos, que carecen de dicho esqueleto básico, como la Joubertinamina -- (III) y la Joubertiamina (IV).



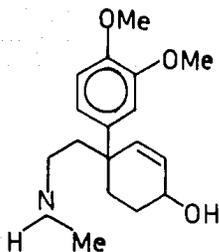
I



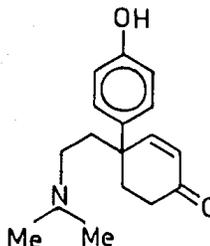
II

a: $R_1 = R_2 = -OMe$

b: $\Delta^{4,5}$, $R_1 = OH$, $R_2 = H$

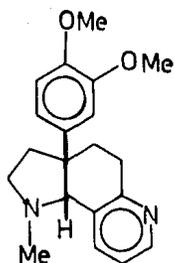


III

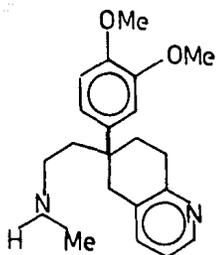


IV

Existe un tercer tipo que contiene un anillo piridinico --
2,3-fusionado y que se representa por A_4 (V) y su seco-aná-
logo la Tortuosamina (VI).



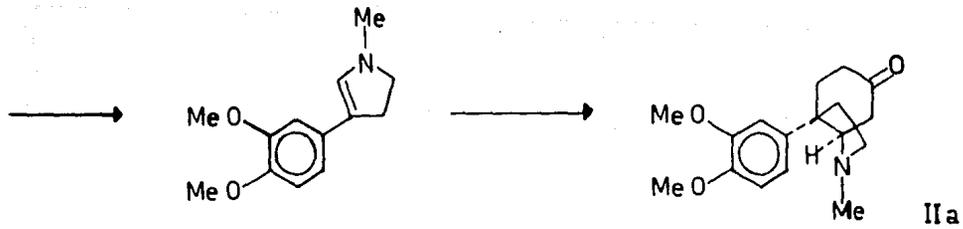
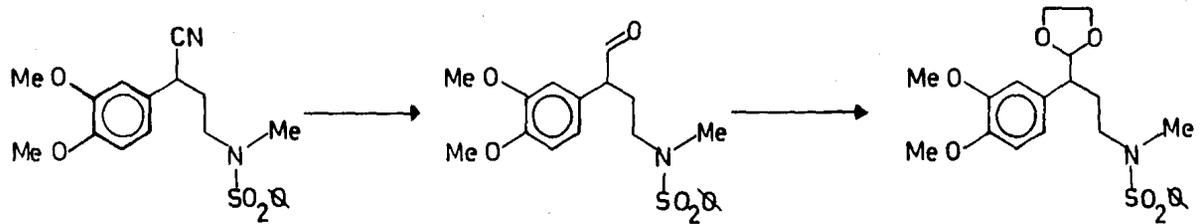
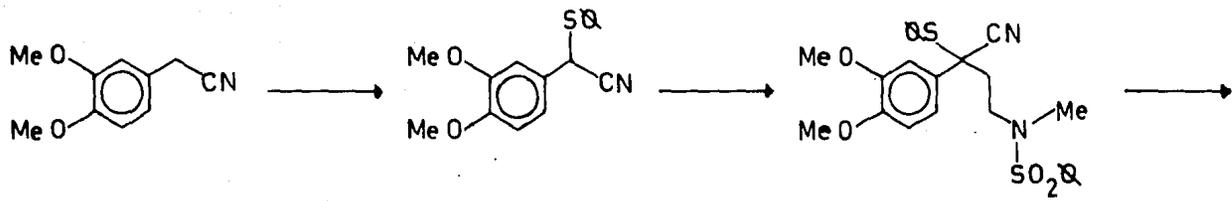
V



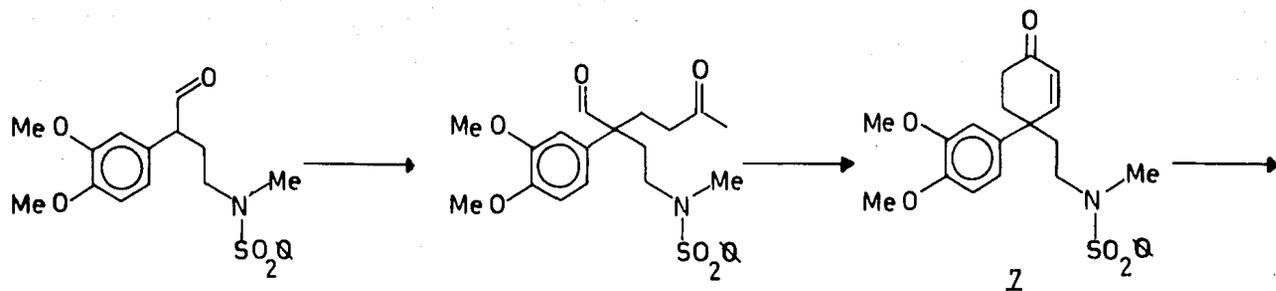
VI

En nuestro laboratorio se ha desarrollado una metodología - sistemática para la obtención de varios alcaloides del Sce- letium, tanto mesembránicos como secomesembránicos.

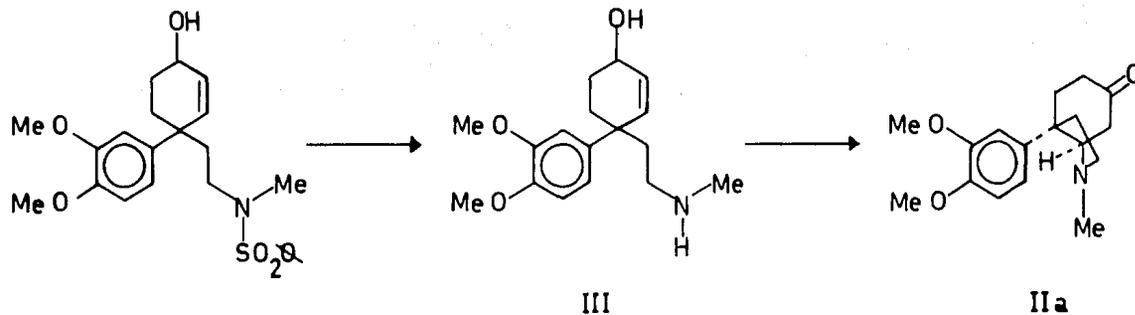
En los Esquemas I⁴⁰ y II⁴¹ se muestra la preparación de - Mesembrina (IIa) y Mesembrina (IIa)-Joubertinamina (III) , respectivamente, según la metodología antes mencionada.



ESQUEMA I. Síntesis Total de (±)- Mesembrina (IIa).⁴⁰



- 5 -



ESQUEMA II. Síntesis Total de (\pm)- Joubertinamina (III) y de (\pm)- Mesembrina (IIa).⁴¹

El rasgo característico de las rutas sintéticas anteriores para Mesembrina y Joubertinamina, así como para O-Metil--Sceletenona y O-Metil-Dihidrosceletenona, radica en los -- primeros intermediarios de la síntesis, específicamente al utilizar arilacetónitrilos α -sulfenilados como equivalentes del aldehído correspondiente.^{30,34} Estos derivados, -- al alquilarse y después regenerar mediante un proceso reductivo⁶⁶⁻⁶⁸ los acetónitrilos desulfenilados originales, sirven para efectuar, en forma por demás eficiente, el proceso deseado de monoalquilación. Por otro lado, dicho proceso alquilativo involucra también la introducción novedosa de una cadena nitrogenada (en forma de sulfonamida), -- que constituirá más adelante el anillo pirrolidínico de estos sistemas.

El presente trabajo está dividido en dos partes. La Primera Parte describe una síntesis nueva y simple de Mesembrina (IIa), basada en ciertas modificaciones de la ruta indicada en el Esquema II.

Al analizar la investigación realizada en la Primera Parte se consideró que uno de los intermediarios clave, la ciclohexenona 7 (Esquema II), podría servir de materia prima -- adecuada para la obtención de los alcaloides piridínicos -- A₄ y Tortuosamina. La experimentación efectuada sobre el -- intermediario mencionado, constituye la Segunda Parte. Dicha experimentación tiene como fundamento varios estudios modelo, realizados sobre ciclohexanona y sobre una ciclohexanona 4,4-disustituída.

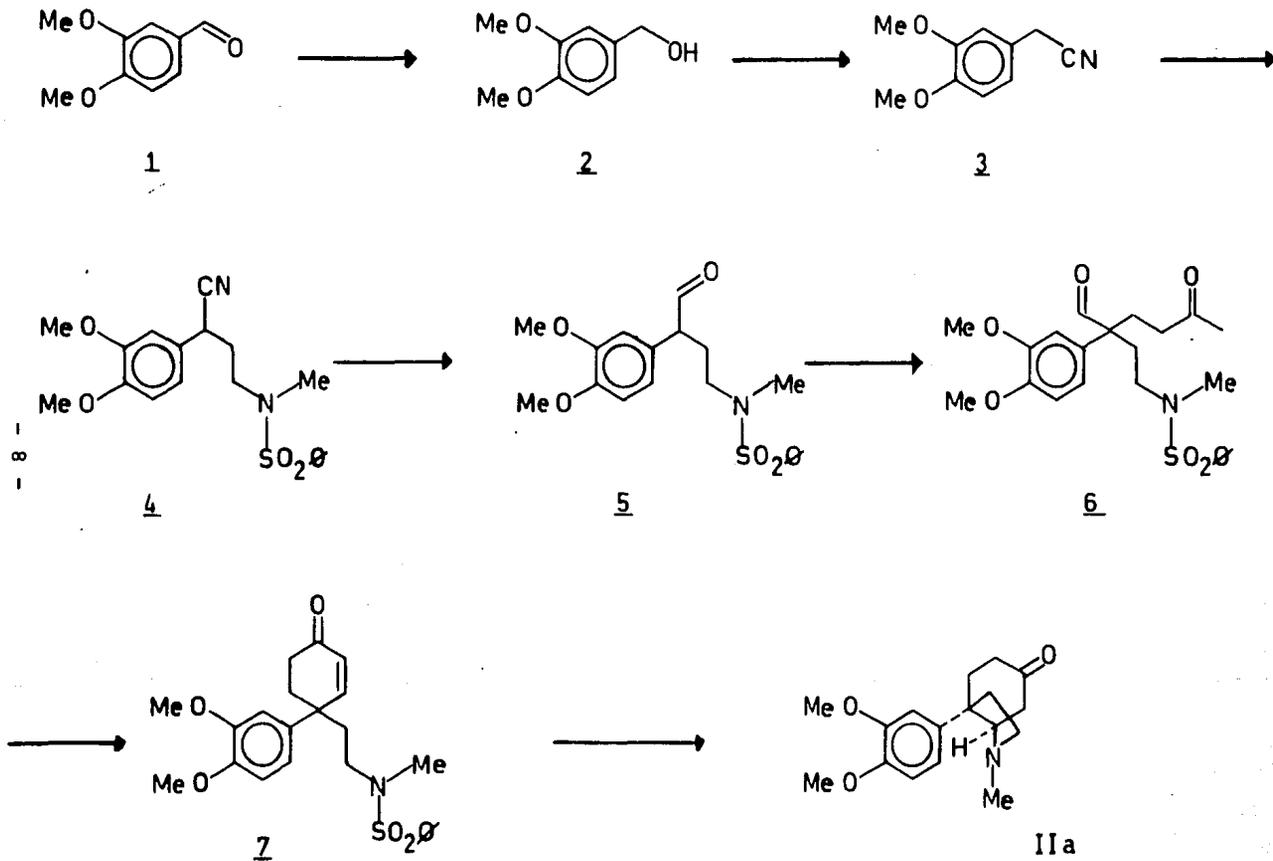
DISCUSION

PRIMERA PARTE

Como se dijo en la Introducción, la Primera Parte de este trabajo se constituye de una síntesis modificada de la mesembrina (IIa), que se muestra en el Esquema III. Las principales innovaciones radican en: a) la monoalquilación directa del arilacetónitrilo 3; se evita de esta manera, el bloqueo de una de las posiciones bencílicas a través de un grupo bencénsulfenilo y su subsecuente eliminación, una vez realizada la alquilación (ver Esquemas I y II) y b) la ciclización in situ, del intermediario obtenido al tratar la ciclohexenona 7 bajo las condiciones de una reacción de Birch.⁴²

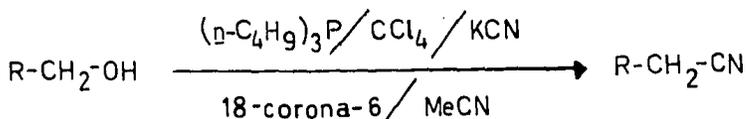
Esta nueva ruta proporciona a la mesembrina (IIa) en un rendimiento global del 26% (a partir del arilacetónitrilo 3 ya conocido) y a través de solamente cinco pasos.

La preparación clásica^{40, 41, 43-45} de arilacetónitrilos, implica un proceso de tres etapas, consistentes en la reducción del aldehído aromático al alcohol bencílico (vía un tratamiento con borohidruro de sodio o un Cannizzaro cruzado con formaldehído), la activación^{46, 47} del alcohol mediante su conversión a halogenuros o sulfonatos y por último la metátesis de estas funciones activadas con cianuro de potasio. De hecho, las síntesis de mesembrina (II a) descritas en los Esquemas I y II, involucran dicha secuencia para la obtención del 3,4-dimetoxifenilacetónitrilo (3)^{43, 44} con un rendimiento del 56% a partir del alcohol bencílico.



ESQUEMA III. Síntesis total mejorada de (±)- Mesembrina (IIa).

Dada la conocida inestabilidad de los halogenuros bencílicos, se pensó en preparar el nitrilo 3 a partir del alcohol 2 en un solo paso. En la literatura⁴⁸ se reporta un proceso simple, bajo condiciones neutras, para la conversión de alcoholes primarios a nitrilos que contengan un átomo de carbono más, mediante el tratamiento con una mezcla de tri-n-butilfosfina, tetracloruro de carbono y cianuro de potasio, en presencia de éter 18-corona-6:



La reacción generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente, aunque en ciertos casos es necesario calentar a reflujo para acelerarla.

Dicha técnica se aplicó en este estudio y así se obtuvo el 3,4-dimetoxifenilacetónitrilo (3) en un 67% de rendimiento, a partir del alcohol 3,4-dimetoxibencílico (2),⁴⁹ preparado a su vez por reducción con borohidruro de sodio del veratraldehído (1). Se puede observar que esta modificación para obtener el arilacetónitrilo 3, respecto de las rutas sintéticas del Esquema I y II, optimiza aún más la preparación total de la mesembrina (IIa).

La caracterización de 3 se basó en sus datos espectroscópicos. En i.r. desaparece la banda correspondiente a la función oxhidrilo del alcohol bencílico precursor 2, originalmente centrada en 3450 y en su lugar se aprecia la perteneciente a la vibración del grupo nitrilo en 2240 cm^{-1} .

En r.m.p. aparece en δ 6.86-7.00 un multiplete que integra para los tres protones del anillo aromático, un singulete en 3.93 que representa los 6 hidrógenos de los metóxilos en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático y otro singulete en 3.70 ppm (2H) asignado al metileno bencílico.

A continuación, se tenía que introducir (al nitrilo 3) la cadena nitrogenada apropiada que constituirá posteriormente el núcleo de pirrolidina de la mesembrina (IIa).

La alquilación de arilacetnitrilos,^{50, 51} y de otros compuestos que poseen grupos metilénicos activos, da lugar por lo general, a derivados mono- y dialquilados, formándose en ocasiones estos últimos en cantidades considerables. Existe una metodología limitada para efectuar la monoalquilación de nitrilos primarios. Dichas técnicas, sin embargo, presentan el inconveniente de usar medio acuoso que en ciertos casos impone restricciones en cuanto se refiere a la naturaleza y estabilidad del sustrato en el que se desea formar la nueva ligadura C-C, altas temperaturas de reacción o la preparación de reactivos especiales. Así, se ha reportado la monoalquilación de fenilacetnitrilo - con hidróxido de sodio acuoso y dimetilsulfóxido (DMSO),⁵² con catalizadores de transferencia de fase y sosa acuosa,^{50, 51, 53-55} ambas con halogenuros de alquilo; o bien la reacción con alcoholes y sodio,⁵⁶ o la reacción de metilcianocupratos con halogenuros alílicos.⁵⁷

Por otro lado, el valor del pKa⁵⁸ de un nitrilo demanda el uso de una base fuerte que abstraiga el protón alfa, si se trabaja bajo condiciones anhidras. Watt^{30, 59} reporta que las dialquilamidas de litio, permiten la alquilación de nitrilos primarios (arilacetnitrilos) con una gran variedad de halogenuros alquílicos, para dar lugar, predo-

minantemente, a nitrilos secundarios siempre que se guarden ciertas condiciones de reacción. Encuentra que estas bases son superiores a los alcóxidos de litio o a los alquil litados en la monoalquilación de nitrilos primarios. Sin embargo, bajo estas condiciones se observan rendimientos promedio del 70%, encontrándose en proporción variable, productos de dialquilación.

En el presente trabajo y contrariamente a lo que dice Watt⁵⁹ se encontró que el tratamiento del 3,4-dimetoxifenilacetónitrilo (3) con 1.1 equivalentes de n-butil litio,⁶⁰ en tetrahidrofurano y a -78°C, seguido de la adición del agente alquilante ya funcionalizado, proporciona el nitrilo secundario 4 en un 96% de rendimiento.

Posiblemente, el éxito de esta técnica se deba al tipo de agente alquilante empleado, específicamente la N,O-dibencénsulfonil-N-metil-etanolamina, que posee una reactividad diferente a la de los halogenuros de alquilo anteriormente ensayados.

Este reactivo se preparó a través de una Reacción de Schotten-Baumann,⁶¹ entre N-metil-etanolamina y cloruro de bencénsulfonilo.

El nitrilo alquilado 4 presenta en i.r. una señal a 2225 correspondiente a la función C≡N y aparecen en 1340 y 1155 cm⁻¹ las vibraciones características del grupo sulfonamido. En r.m.p. se distinguen a δ 7.70 un doblete doble con J_o = 7Hz y J_m = 2Hz, que integra para los 2 protones orto, y a 7.51 un multiplete para los 3H meta y para, del grupo aromático del bencénsulfonilo. Los protones (3H) del anillo dimetoxilado ahora se observan como un singulete centrado en 6.86 y el metino base del nitrilo como un triple

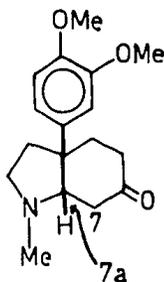
te a 3.88 ($J = 7,5\text{Hz}$) debido a su acoplamiento con el metileno adyacente de la cadena, que se muestra como dos cuartetos, casi sobrepuestos, cada uno con $J = 7\text{Hz}$, centrados en 2.11 ppm. El metileno vecino a nitrógeno y el N-metilo se caracterizan por un triplete (3.02 ppm, $J = 7\text{Hz}$) y un singulete (2.73 ppm), respectivamente.

En seguida el butironitrilo 4 fue sometido a una reducción parcial, ^{40,41,62-64,30} con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), a temperatura ambiente, para dar lugar al aldehído correspondiente 5, en un 80% de rendimiento.

El acetaldehído 5, se caracterizó por sus vibraciones a 2720 y 1725 cm^{-1} para el grupo formilo, con la consecuente desaparición de la banda típica de nitrilo. En r.m.p. se distingue a δ 9.67 un doblete con $J = 1.5\text{Hz}$, asignado al protón aldehídico, mientras que el metino que sustenta a este grupo se observa como un triplete doble en 3.66 con $J = 6\text{Hz}$ y $J = 1.5\text{Hz}$. De interés resulta la señal presentada por el metileno adyacente al metino, en forma de dos multipletes centrados en 2.32 y 1.80 ppm. Aparentemente, el compuesto se encuentra restringido, conformacionalmente hablando, lo que aumenta la diferencia en desplazamiento químico entre los hidrógenos de dicho metileno, intrínsecamente diferentes por ser diastereotópicos.

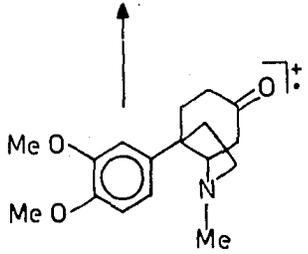
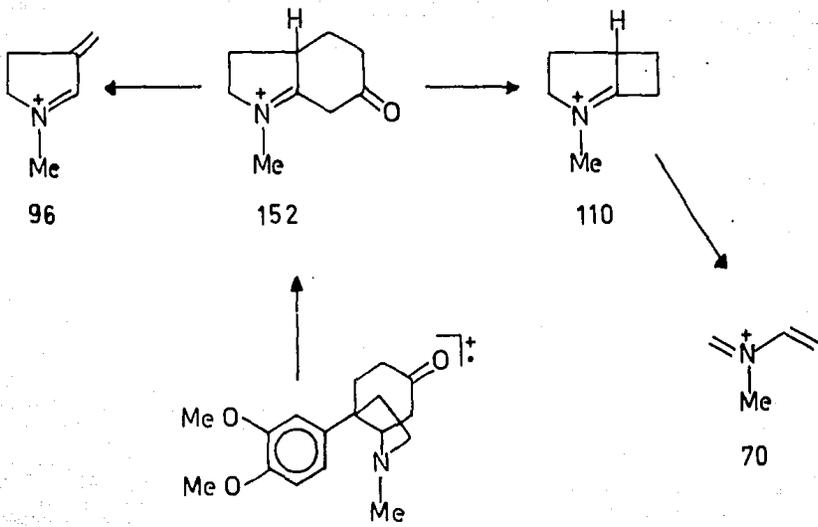
Obtenido el aldehído 5, se procedió a formar el anillo de ciclohexenona mediante una anillación de Robinson. Primeramente se efectuó una adición tipo Michael del aldehído sobre metilvinil cetona, catalizada con 1,5-diazabicyclo-(4.3.0)-non-5-eno (DBN), para obtener la (\pm)-5-formil-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbenzénsulfonamido)-heptan-2-ona (6), que posteriormente se sometió a una condensación

de acoplamiento de $J = 3\text{Hz}$ y que integra para un protón, asignado al hidrógeno metínico de la fusión de los dos anillos (sobre el C-7a, en posición ecuatorial); además se observa un doblete a 2.65 con $J = 3\text{Hz}$ (2H), representativo de los protones alfa al metino, sobre C-7. En 6.86 aparece la señal múltiple del anillo aromático (3H) y en 3.88, 3.85 y 2.33, tres singuletes, cada uno con integración de tres hidrógenos y que corresponden a los dos metoxilos del anillo aromático y al N-metilo, respectivamente.

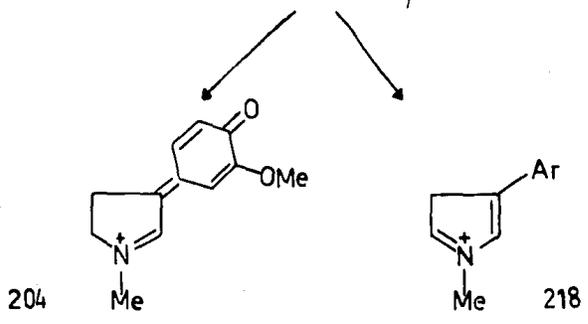
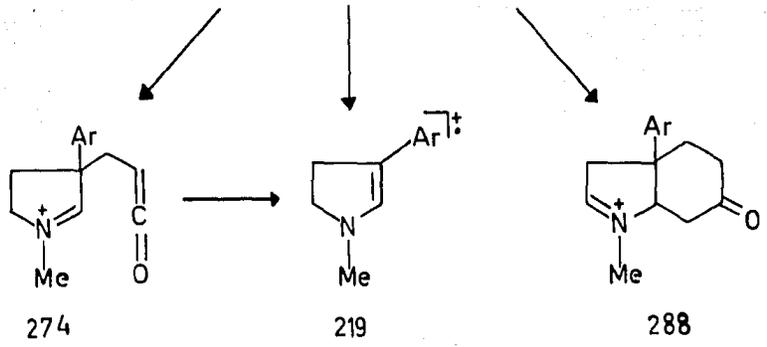


El espectro de masas de la (\pm)-mesembrina (IIa) mostró el ión molecular en 289 m/e y los siguientes fragmentos:

m/e	% Abundancia
289	100
288	39
274	11
219	43
218	82
204	27
152	1
110	18
96	56
70	44



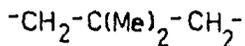
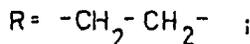
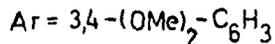
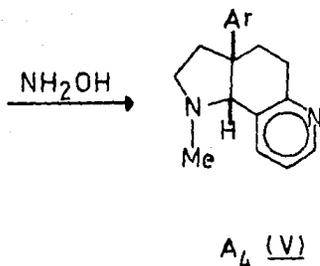
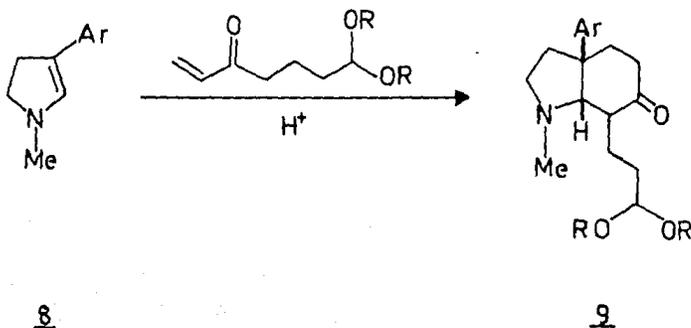
M⁺ 289



SEGUNDA PARTE

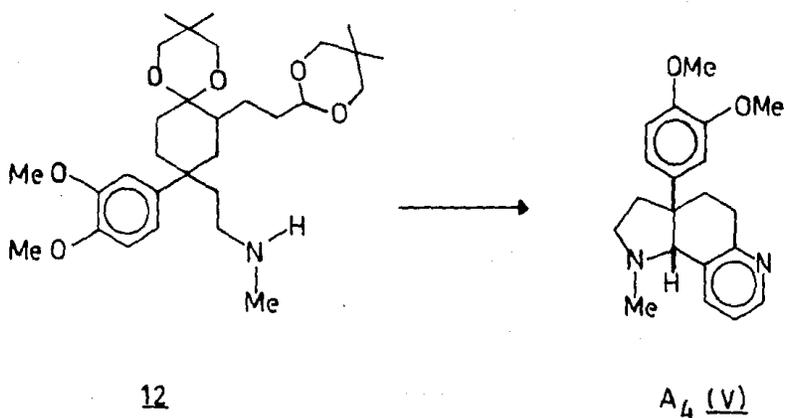
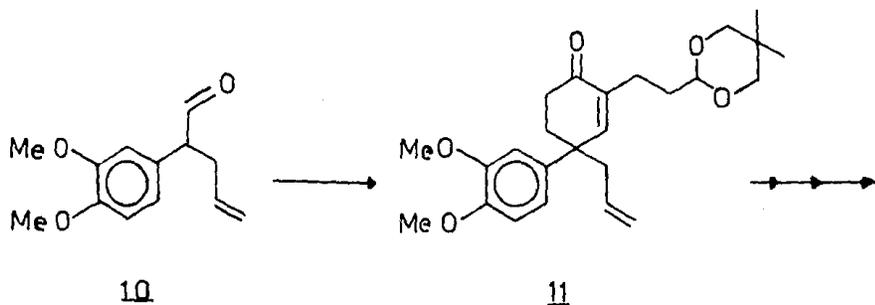
La síntesis previa de $A_4(V)$, así como de otros alcaloides del Sceletium, se ha desarrollado en base a dos lineamientos generales.

El primero de ellos implica la anilación de 3-aril-2-pirrolinas 8 con vinil cetonas. Para el caso de $A_4(V)$,^{31-33,69} la vinil cetona empleada cuenta ya con la cadena apropiada, que hace ver al derivado cis-octahidroindólico generado 9, como un sistema 1,5-dicarbonílico. El tratamiento de este último con hidroxilamina da lugar al anillo piridínico característico y completa la síntesis:



Como se puede observar, cada anillo del alcaloide se construye en una transformación independiente.

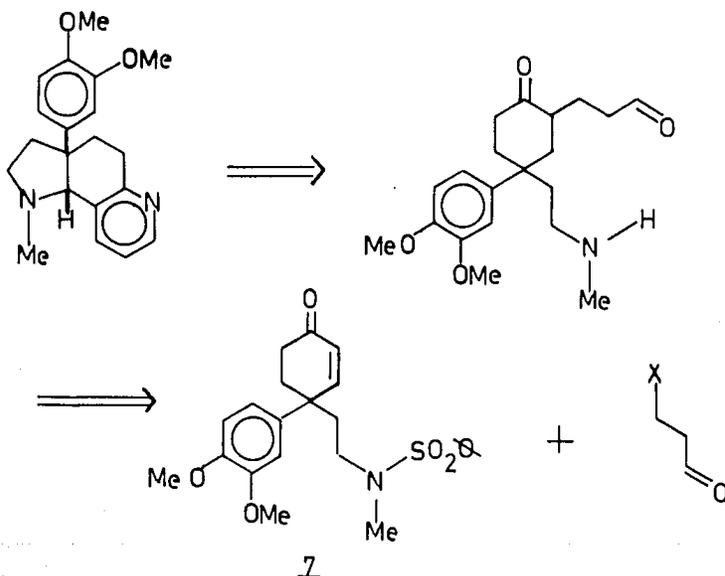
Forbes,^{30,34} es el que desarrolla el segundo camino sintético, que a diferencia del anterior, no toma a la enamina endocíclica 8 como materia prima ni como precursora del anillo pirrolidínico. Se parte de un alil-arilacetaldehído 10 y primeramente se construye el anillo ciclohexánico, mediante una anillación de Robinson con la misma vinil cetona del caso anterior:



La parte clave de esta secuencia radica en la formación de los anillos nitrogenados de 5 y 6 miembros del alcaloide en un solo paso, a partir del precursor 1,5-dicarbonílico diprotectado 12

Al observar la enona 11, de la ruta de Forbes,^{30,34} se aprecia una gran similitud con la ciclohexenona 4,4-disustituida 7, empleada por nuestro laboratorio para la síntesis de mesembrina (IIa) y joubertinamina (III), (ver Introducción y Primera Parte).

El siguiente análisis antitético muestra a 7 también como un posible sintón del alcaloide A₄ (V):



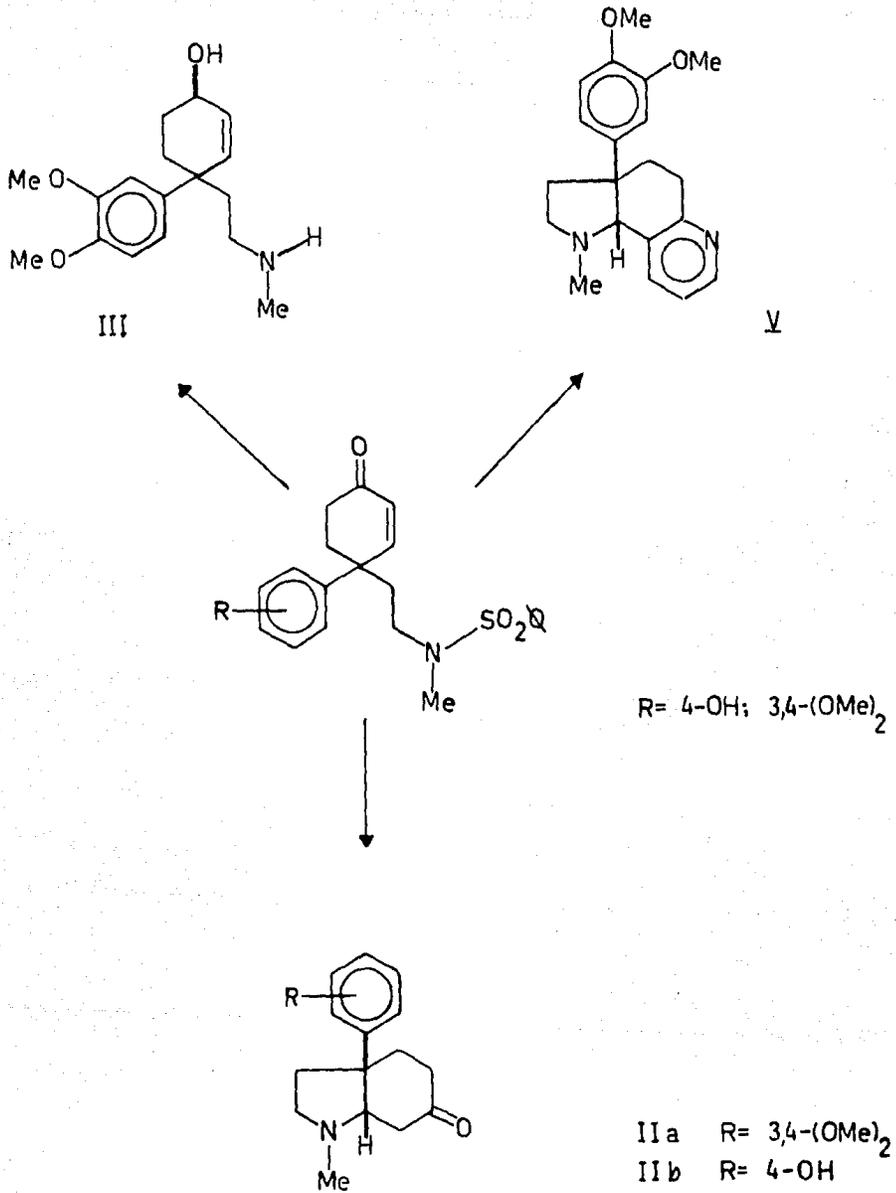
De esta manera, 7 se podría considerar como un versátil intermediario para la síntesis total de alcaloides de la familia del Sceletium: mesembránicos, secomesembránicos y piridínicos. Este principio se ilustra en el Esquema IV.

La Segunda Parte del presente trabajo tuvo por objeto estudiar la obtención de A_4 (V), a partir de la ciclohexeno na 7. Básicamente, el problema se resume a introducir, en la posición alfa del sistema enónico de 7, la cadena apropiadamente funcionalizada, 3-oxo-propílica, que constituirá posteriormente el anillo piridínico.

Ganem^{70,71} reporta que por lo general, las ciclohex-2-en-1-onas, a diferencia de sus contrapartes acíclicas,⁷² sufren casi exclusivamente una reducción-1,4 para generar los enolatos cetónicos correspondientes, al tratarse con tri-sec-butilborohidruros (L ó K-Selectride, Aldrich). Esta reducción conjugada depende de factores estéricos, la presencia de un sustituyente en β disminuye (o en ocasiones suprime completamente) este modo de reacción a favor de una adición-1,2 (carbonílica). Cabe mencionar que los enolatos resultantes, pueden ser alquilados eficientemente in situ.

Por otro lado, Cohen^{73,74} reporta la utilidad del 1-tiofenoxi-3-cloropropeno (14), como equivalente de la acroleína. En principio, la obtención del compuesto dicarbónico-1,5 deseado (del tipo 12), se lograría directamente mediante adición tipo Michael del enolato resultante de la reducción conjugada de 7 sobre la acroleína.

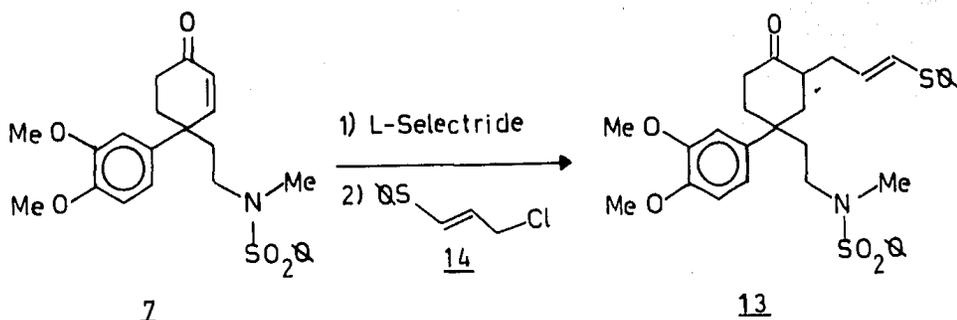
Como es sabido, la acción de un enolato en medio aprótico sobre un carbonilo α,β -insaturado da lugar a los aductos deseados en bajo rendimiento, debido a la polimerización



ESQUEMA IV. Posibilidades sintéticas de una ciclohexanona 4,4-disustituida, como intermediario general en la síntesis de alcaloides del Sceletium.

de estos aceptores de Michael⁷⁵ o bien se adiciona a aldehidos α,β -no saturados, como la acroleína, en forma 1,2 más que 1,4. Con el reactivo de Cohen aparentemente se evitarían estas dificultades, pues se trata de una reacción de desplazamiento nucleofílico de un enolato sobre un cloro alílico (reactivo). Además, reporta que sólo en el caso del fenil-Grignard, se obtiene en cantidades apreciables el producto de un ataque conjugado (SN^r).

De esta manera, la alquilación reductiva de 7, con L-Selectride y el tioéter de enol 14, se presentó como primera posibilidad sintética, como se ilustra a continuación.



El intermediario 13 ya contiene, en forma enmascarada, el sistema 1,5-dicarbonílico deseado. Su hidrólisis al aldehido-cetona, protección al dicetal y posterior reducción de la sulfonamida a la amina libre, daría lugar al análogo diprotectado 12, usado por Forbes como precursor inmediato de A₄ (V).

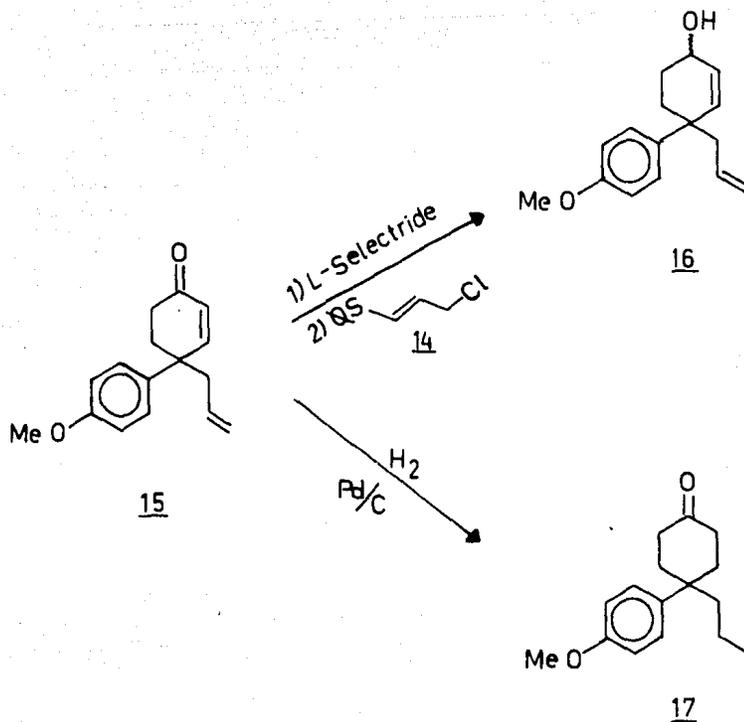
El 1-tiofenoxi-3-cloropropeno (14)⁷³ es un reactivo fácil de preparar, a partir del sulfuro de fenil-alilo y un agente clorante como la N-clorosuccinimida (NCS) o el ácido tricloro-isocianúrico (conocido comercialmente como Cloreal). Con NCS se obtiene en un 98% de rendimiento y de manera estereoselectiva (E:Z, 96:4). En i.r. presenta a 1580 cm⁻¹ la absorción debida a la doble ligadura con un sustituyente electronegativo pesado (azufre). En r.m.p. el protón vinílico de la posición α del tioéter aparece a δ 6.38 como un triplete doble, con constantes de acoplamiento trans y alílica de 15 y 1Hz, respectivamente. El correspondiente protón β se muestra como dos tripletes sobrepuestos en forma de un quinteto en 5.66, debido a su interacción con el protón α olefínico ($J_{trans} = 15\text{Hz}$) y con el metileno adyacente ($J_{vic} = 7\text{ Hz}$), base del cloruro; este último se localiza en 3.96 ppm como un doblete con $J = 7\text{Hz}$.

Debido a la poca disponibilidad de la enona 7, la reducción alquilativa planeada se ensayó sobre una ciclohexenona similar, disustituída en C-4, específicamente sobre la (\pm)-4-(4-metoxifenil)-4-alil-ciclohex-2-en-1-ona (15), proveniente de otros estudios similares.⁷⁶

Sin embargo, todo intento en base a la técnica de Ganem⁷⁰,⁷¹ condujo a la obtención del alcohol alílico 16 como producto principal, más que a la ciclohexanona α -alquilada esperada. Esto es, se prefirió la reducción 1,2 a la 1,4.

A continuación, se decidió hidrogenar catalíticamente (Pd/C al 10%, acetato de etilo) a 15, para después intentar la alquilación sobre la cetona saturada 17. Esta última se presentó como un sólido cristalino blanco, con p.f. = 48 - 50°C (acetato de etilo-hexano). Sus datos espectroscópicos

se señalan en la Parte Experimental.



La 4-(4-metoxifenil)-4-propil-ciclohexanona (17) se sometió a varias pruebas de alquilación con el tioéter de enol 14. Por ejemplo, se empleó hidruro de sodio/tetrahidrofurano a reflujo, diisopropilamiduro de litio/tetrahidrofurano a -78°C y diisopropilamiduro de litio/tetrahidrofurano-hexametilfosforamida a -78°C , para la generación del -

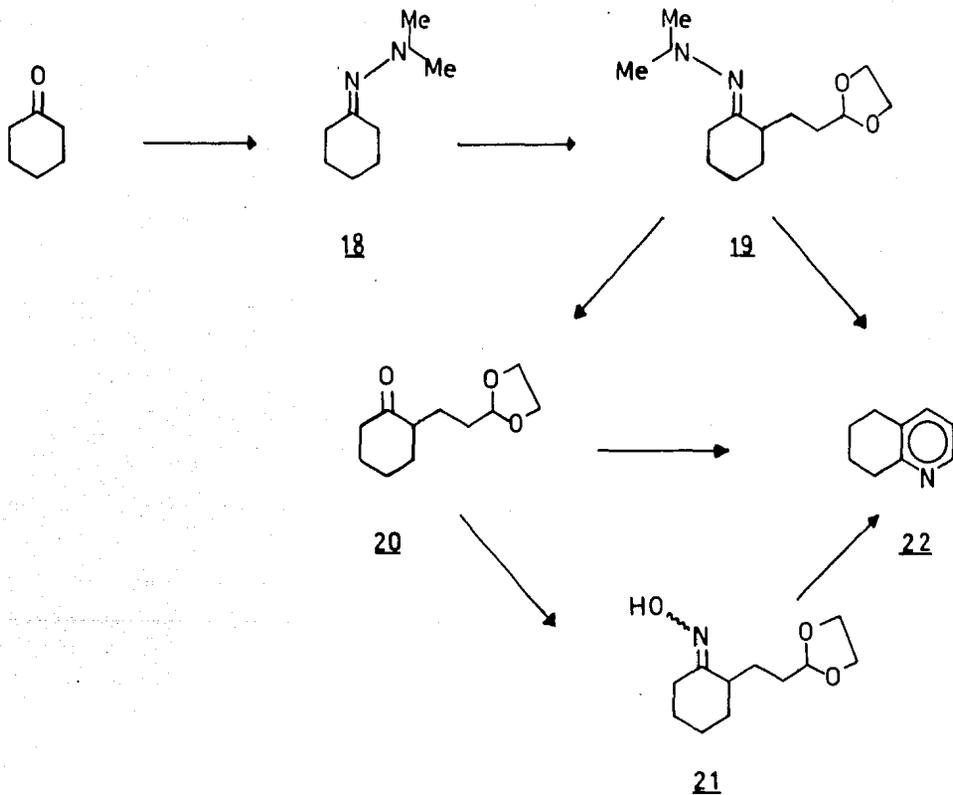
enolato; el agente alquilante se agregó a -20° , -78° y a -20°C respectivamente, dejándolo reaccionar a temperatura ambiente terminada la adición. En todos los casos, el único resultado fue la recuperación de materia prima y agente alquilante. Este último se descompuso en ligera proporción, pues se presentó como una mezcla donde aumentó la relación isomérica Z:E, con cierta cantidad del producto resultante de una transposición alílica.

Aparentemente, el enolato de 17 no es una entidad suficientemente reactiva, a pesar de que el agente alquilante consistió de un halogenuro alílico. Por lo tanto, se decidió estudiar formas alternativas de introducir la cadena deseada, ya no sobre la cetona saturada, sino sobre una especie activada de la misma.

Para esto se realizaron dos ensayos modelo que tomaron como sustrato a la ciclohexanona misma. El primero de ellos se muestra en el Esquema V.

Corey,⁷⁷⁻⁸⁰ reporta la aplicación de las N,N-dimetilhidrazonas (DMH's), de cetonas o aldehidos enolizables, en síntesis orgánica. Sus estudios demuestran que las DMH's α -litiadas, pueden servir como equivalentes de iones enolato, con las siguientes ventajas: a) eficiencia en su formación, con alta regioespecificidad, b) estabilidad, c) mayor reactividad que los enolatos hacia electrófilos tipo halogenuros de alquilo o alilo, oxiranos o carbonilos, d) formación de productos monosustituídos en forma estereoselectiva y e) no promueven las reacciones laterales encontradas normalmente durante la generación de enolatos, como condensaciones aldólicas.

La dimetilhidrazona (DMH) 18,⁸¹ se preparó al calentar la



ESQUEMA V. Primera ruta modelo estudiada para la preparación de la fracción tetrahydroquinolinica del Alcaloide Sceletium A₄ (V).

ciclohexanona en un exceso de dimetilhidrazina (1.5 eq.) a 60-70°C, sin agitación, durante aproximadamente 24 horas.^{82, 83} Se obtuvo como un líquido incoloro que destiló a 58-60°C/2-3 mm.

En su espectro de i.r. muestra la absorción debida al grupo C=N a 1635, que reemplaza a la señal a 1710 cm⁻¹ de la vibración C=O. En r.m.p. se aprecian a δ 2.48 y 2.22 dos tripletes anchos, con J= 6Hz, que integran cada uno para dos hidrógenos; en base al espectro de r.m.p. del producto alquilado 19, se pudo correlacionar⁸⁴ la señal a campo bajo, como la perteneciente al metileno anti al grupo dimetilamino y la de 2.22 para el metileno syn. Los N-metilos (6H) aparecen como un singulete en 2.37 ppm.

En seguida, se intentó alquilar la posición alfa de la DMH 18. Se escogió como agente de alquilación al 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano,⁸⁵ preparado al hacer reaccionar acroleína con bromuro de hidrógeno en etilenglicol. La metalación de 18 se efectuó con diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano a 0°C, según las condiciones de Corey.^{82, 83} La sal de litio de 18 se presentó como un sólido cristalino blanco. A continuación se agregó el agente alquilante y después de 6 horas a -78° y 12 horas de -78°C a temperatura ambiente, se obtuvo la DMH-cetal 19 en un rendimiento del 88%.

El compuesto 19 aún presenta en i.r. la vibración correspondiente al doble enlace C=N a 1635 cm⁻¹. En r.m.p. el protón base del cetal aparece a δ 4.84 como un triplete con J= 4.5Hz y los cuatro protones restantes del dioxolano se presentan como un sistema AA'BB', centrado en 3.86. En 2.68 se aprecia un multiplete que integra para el protón anti, base de la cadena en alfa, mientras que los pro

tones syn al dimetilamino se caracterizan ahora por una señal múltiple en 2.31 ppm.

Dado que uno de los métodos para regenerar el compuesto - carbonílico libre a partir de su DMH, consiste en la hidrólisis de ésta con ácido acuoso, se planteó la posibilidad de aprovechar el tratamiento de 19 con clorhidrato de hidroxilamina en etanol acuoso,^{30,33,34,69} esperando que una vez hidrolizados la DMH y el cetal, se ciclizaran a la piridina correspondiente en el mismo seno de reacción. De hecho, éste fue el resultado obtenido y 19 generó a la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina (22)⁶⁶ en un rendimiento de 49-55%.

La tetrahidroquinolina 22 presentó las siguientes características espectroscópicas. En i.r. ya no se distingue la señal a 1635 de la DMH y en su lugar aparecen a 1620, 1570 y 1500 cm^{-1} las absorciones debidas a la vibración C=C del anillo heteroaromático. En r.m.p. se aprecia a δ 8.35 el protón en posición 2 como un doblete doble, con $J_{2,3} = 4.5$ Hz y $J_{2,4} = 2.0$ Hz, en 7.35 el protón 4 del anillo piridínico como un doblete dobleteado con $J_{4,3} = 8$ Hz y $J_{4,2} = 2$ Hz y finalmente, centrado en 7.01 se observa el protón aromático 3, también como otro doblete doble con $J_{3,4} = 8.0$ Hz y $J_{3,2} = 4.5$ Hz. Los hidrógenos de las posiciones 5 y 8 (4H) se muestran como un multiplete en 2.83 y los correspondientes de las posiciones 6 y 7 (4H) como otra señal múltiple en 1.85 ppm.

También se hidrolizó la DMH 19 a la cetona-cetal 20, según los métodos desarrollados por Corey^{77,87} y que consisten en a) tratar la DMH con peryodato de sodio acuoso en tetrahidrofurano a pH 7 y a temperatura ambiente y b) con ión cúprico y pH de 7 ó 4.5, también a temperatura am

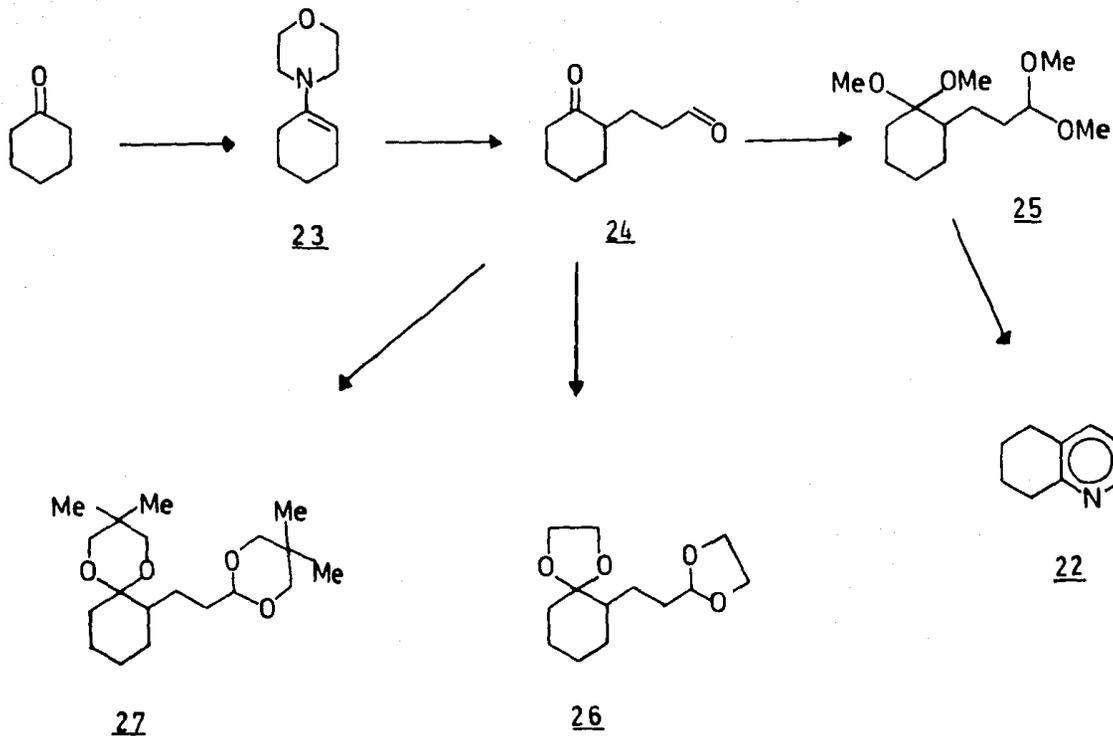
biente. Se observó que con la hidrólisis oxidativa no se afectó el grupo dioxolánico y se obtuvo a 20 en rendimiento prácticamente cuantitativo, previa purificación por c. c.p. de sílica gel; con la hidrólisis asistida por cobre tampoco se alteró el cetal, pero dio lugar a 20 en menor rendimiento (79%).

La cetona-cetal 20 muestra en i.r. la absorción carbonílica a 1705 cm^{-1} que reemplaza a la de la DMH. En r.m.p. la entidad etilencetálica presenta las mismas señales que 19; el protón metínico α al carbonilo está incluido ahora en un multiplete que integra para los protones del anillo y la cadena (13H). No se observa ya el grupo dimetilamino original.

El tratamiento del monocetal 20 con un exceso de clorhidrato de hidroxilamina y a reflujo de etanol acuoso, proporcionó la tetrahydroquinolina 22, en forma pura, en mayor rendimiento (71%) que el obtenido mediante un tratamiento similar sobre la DMH 19.

Por otro lado, la reacción de la cetona-cetal 20 con hidroxilamina (como clorhidrato), en medio básico y a temperatura ambiente, dio lugar al derivado 21 crudo en un 95% de rendimiento. Por último, dicha mono-oxima 21, sin previa purificación, se calentó a reflujo en medio ácido metanólico, para transformarse a la quinolina 22 en rendimiento similar (70%).

El segundo ensayo modelo se ilustra a continuación en el Esquema VI.



ESQUEMA VI. Segunda ruta modelo estudiada para la preparación de la fracción tetrahydroquinolínica del Alcaloide Sceletium A₄ (V).

Una ruta alternativa a la obtención de aductos de Michael, implica la reacción de compuestos carbonílicos α,β -insaturados con enaminas. Así se evitan los problemas, antes mencionados, entre iones enolato y aceptores de Michael. Además, los aductos monoalquilados pueden obtenerse tanto de aldehidos como de cetonas, bajo condiciones de reacción esencialmente neutras.

De esta manera, el 1-morfolinociclohexeno (23) se preparó de acuerdo al método descrito en la literatura.^{8,9}

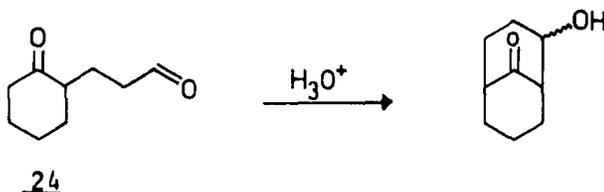
En i.r. presenta a 1642 cm^{-1} la banda típica del enlace C=C sustituido con un grupo polar. En r.m.p. el protón olefínico se muestra a δ 4.67 como un triplete con constante de acoplamiento de $J= 3\text{ Hz}$. Los protones del grupo morfolino aparecen como un sistema A_2X_2 , localizado a 3.72 y 2.76, en forma de dos tripletes con $J= 4.5\text{ Hz}$ y corresponden a los metilenos unidos a oxígeno y nitrógeno, respectivamente. Los hidrógenos alílicos de la posición 3 se observan a 2.05 ppm como un multiplete, que al irradiarse afina la señal del protón vinílico a un singulete ancho.

En la literatura,^{8,9} se encuentra descrito que el tratamiento del 1-morfolinociclohexeno (23) con una mol de acroleína, en éter y a temperatura ambiente, seguido de una hidrólisis de la enamina intermediaria con 1.1 equivalentes de ácido clorhídrico 2N, da lugar al aldehido 24 en 60% de rendimiento. Al aplicar este método, ampliando el tiempo de reacción de dos a tres y media horas, se logró obtener a 24 en 71% de rendimiento.

La cetona-aldehido 24 se caracteriza en i.r. por sus absorciones a 1720 y 1710, debidas al formilo (C-H, 2720 cm^{-1}) y a la cetona, respectivamente. En r.m.p. el protón

aldehídico aparece a δ 9.67 como un triplete fino con $J=2\text{Hz}$, debido a su acoplamiento con el metileno adyacente. El resto de los hidrógenos se agrupan en un multiplete ancho de 2.53 a 1.11 ppm, que integra para 13H.

La cetona-aldehído 24 se ha usado para obtener bicicloalcanol-onas, al tratarse con ácido clorhídrico 7N (60%)⁹⁰ o con Amberlita IR-120 a reflujo en medio acuoso (90-95%)⁸⁹.



Cuando se intentó transformar 24 en la tetrahydroquinolina 22, ésta se obtuvo en muy bajo rendimiento, siendo el producto principal una mezcla de compuestos polares. Al parecer, para el caso de 24, con un exceso de $\text{NH}_2\text{-OH}\cdot\text{HCl}$ y calor (etanol acuoso a reflujo), ocurre primero la ciclización interna a la bicicloalcanona hidroxilada, antes que la formación de la oxima precursora del anillo piridínico.

Al observar la ruta modelo anterior (Esquema V), la cetona-aldehído 24, en forma de un sistema mono- o diprotectado (tipo cetal o DMH) sí genera la tetrahydroquinolina 22 mediante tratamiento con hidroxilamina. Se podría pensar que la hidrólisis previa del cetal o de la DMH, anula la formación del compuesto bicíclico y favorece la heteroar-

matización.

Dado lo anterior, se procedió a proteger a 24, en forma de su bis-dimetilcetal 25, su bis-etilencetal 26 y por último a través de su bis-2,2-dimetil-trimetilencetal 27.

El primero de ellos, 25, se preparó a temperatura ambiente con ortoformiato de trimetilo y resina ácida Amberlyst-15,⁹¹ en metanol anhidro y en un 67% de rendimiento (en base a producto puro). Los bis-cetales 26 y 27 se obtuvieron al calentar 24 con etilenglicol y glicol neopentílico, respectivamente, en benceno anhidro y bajo catálisis de ácido p-toluensulfónico, en rendimientos similares del 70 y 68%. No se observó formación de bicicloalcanona.

Los datos espectroscópicos de estos bis-cetales se indican con detalle en la Parte Experimental de este trabajo. Aquí únicamente se comentará el espectro de r.m.p. de 27 y específicamente la porción correspondiente a los núcleos cetálicos.

Los cuatro metilenos de ambos 1,3-dioxanos se presentan como dos sistemas AB, en δ 3.70-3.20, con $J = 10.5\text{Hz}$ cada uno, mientras que los metilos aparecen como cuatro singuletes en 1.16, 1.08, 0.76 y 0.705 ppm.

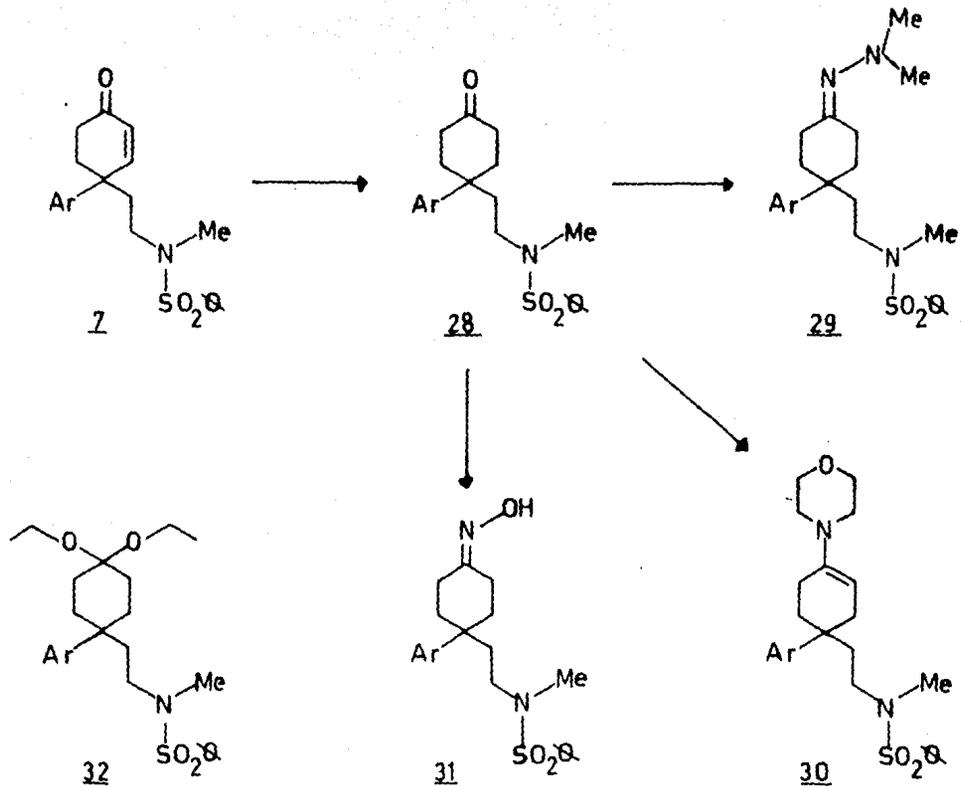
Finalmente, la aromatización a la tetrahydroquinolina 22 sólo se efectuó sobre el bis-dimetilcetal 25 y en bajo rendimiento (17%). Dados los antecedentes bibliográficos disponibles, no se consideró necesario el efectuar la transformación de los bis-cetales 26 y 27 a la tetrahydroquinolina 22.

Las dos rutas modelo antes descritas aparentemente resuelven el problema principal para la síntesis de Λ_4 (V). Es decir, la introducción de una cadena 3-oxo-propílica en la posición alfa de una ciclohexanona 4,4-disustituida, por lo que inmediatamente se procedió a extrapolar en la ciclohexanona 28 los resultados de dichas rutas. Las operaciones sintéticas realizadas se muestran en el Esquema VII.

Primeramente, se hidrogenó la ciclohexenona 7 con Pd/C al 10% como catalizador. La cetona saturada 28 se obtuvo en 93% de rendimiento, como un sólido cristalino blanco con p.f. = 109-111°C (acetato de etilo-hexano). Su estructura se corroboró por los siguientes datos. En i.r. desaparece la vibración correspondiente al carbonilo cetónico α,β -insaturado, presente originalmente a 1680 y en cambio se observa la banda de cetona saturada a 1710 cm^{-1} . En r. m.p. no se aprecian señales en la región de protones olefínicos y ahora el multiplete a campo alto (2.37-1.75 ppm) representativo de los protones del anillo y parte de la cadena en C-4, integra para 10 hidrógenos.

A continuación, se intentó la ruta de la dimetilhidrazona (Esquema V). Después de probar dos técnicas de preparación de DMH's, ⁸¹⁻⁸³ se encontró que la mejor forma de obtener la dimetilhidrazona 29 consistía en refluja la cetona 28 en benceno anhidro con cuatro equivalentes de dimetilhidrazina y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, ⁹² técnica usada generalmente para la preparación de DMH's de cetonas α,β -no saturadas. El compuesto deseado se aisló después de filtrar la mezcla de reacción por alúmina y evaporar el disolvente.

Se observó, asimismo, una gran labilidad de la DMH 29, que no permitió su purificación por cromatografía de sílica -



ESQUEMA VII. Operaciones sintéticas realizadas sobre la ciclohexanona 28.

$\text{Ar} = 3,4\text{-(OMe)}_2\text{-C}_6\text{H}_3$

gel o alúmina, pues se hidrolizaba completa o parcialmente a la cetona 28, respectivamente. Sin embargo, según los datos espectroscópicos, el compuesto 29 se consiguió en forma bastante limpia, con un rendimiento del 97%. Así, en i.r. la absorción debida a la doble ligadura C=N, se observa a 1635 cm^{-1} en lugar de la de cetona. En r.m.p. se distinguen los 6H del dimetilamino como un singulete en δ - 2.40, mientras que a 2.43-2.15 aparece una señal múltiple correspondiente a los cuatro hidrógenos de tipo alílico.

En seguida se reprodujeron en este compuesto, las condiciones de alquilación establecidas por la ruta modelo. El curso de reacción se hidrolizó inmediatamente por el método del peryodato, debido a la conocida inestabilidad de la dimetilhidrazona 29. Después de purificar por cromatografía en capa preparativa de sílica gel, se observó en un caso la recuperación íntegra de la cetona 28. En una segunda prueba, de una colección numerosa de bandas, se aisló como la principal (menos del 30%), una mezcla de agente alquilante y materia prima descompuesta. Al parecer, la inestabilidad de la DMH 29 no resistió el medio básico empleado (LDA).

Como una modificación a esta ruta modelo, se preparó la correspondiente oxima 31, ya que se encuentra reportado en la literatura,^{93, 94} que el tratamiento de cetoximas aromáticas o alifáticas, con dos equivalentes de una base fuerte, resulta en la formación de dianiones que pueden ser alquilados regioespecíficamente en el átomo de carbono α .

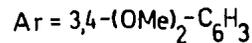
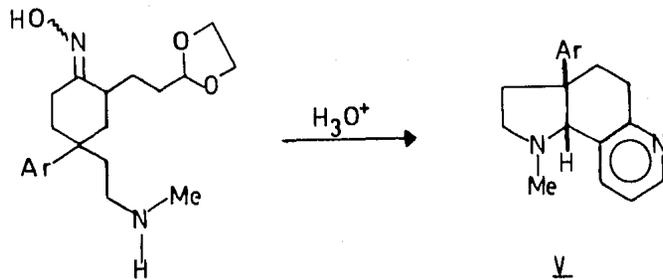
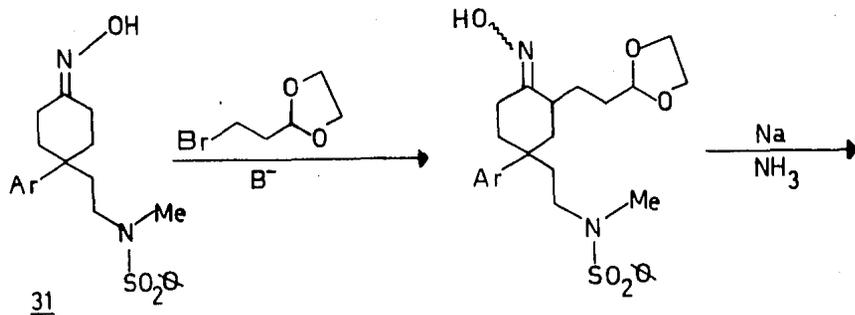
Para esto, la ciclohexanona 28 se trató con clorhidrato de hidroxilamina e hidróxido de sodio acuoso, a reflujo en etanol. Después de purificar por cromatografía, se aisla-

ron dos productos principales. El primero de ellos consistió en la oxima 31 (43%), como un sólido blanco con p.f.= 134-136°C (éter-hexano) y se caracterizó por sus datos espectroscópicos. En i.r. se observa a 3460 la absorción de banda a la vibración O-H de la oxima y a 1650 cm^{-1} la correspondiente a la doble ligadura C=NOH. En r.m.p. se aprecia en δ 2.83 una señal múltiple que integra para 3H, dos del metileno vecino a la sulfonamida y uno del oxhidri lo, ya que por tratamiento con agua deuterada cambia el número de integración a dos hidrógenos.

De interés fue la asignación, por r.m.p. e i.r., del segundo compuesto (47%) como el dietilcetal de la cetona 28, específicamente 32.

Al cambiar el disolvente original por isopropanol, se obtuvo 31 como único producto, en un 87% de rendimiento.

A diferencia de la DMH 29, la oxima 31 sí fue lo suficientemente estable como para permitir su purificación. Esta oxima, además de representar otra especie activada de la cetona 28, cuenta con características estructurales (el grupo oxímico) que más adelante podrían favorecer una formación más eficiente del anillo piridínico, respecto a los precursores cetálicos ensayados por Forbes y Stevens.^{31-34, 69} De efectuarse la C-alkilación sobre el dianión de 31, las transformaciones necesarias para llegar a A₄ (V) serían mínimas (dos) y no presentarían complicación posible, como se ilustra en el Esquema VIII.



ESQUEMA VIII. Estudio teórico para la síntesis del Alcaloide A₄ (V) a partir de la oxima **31**.

Desafortunadamente, el tratamiento de 31 con dos equivalentes de n-butil litio, seguido de la adición del agente alquilante, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano, dio como único resultado la recuperación de la oxima original.

En seguida se ensayó sobre 28 la ruta modelo de la enamina. El 1-morfolinociclohexeno-4,4-disustituido 30, se preparó vía el procedimiento usual, con resina ácida⁹¹ como catalizador, en lugar de ácido p-toluensulfónico. El producto, aunque no fue susceptible de purificar, se presentó realmente como una mezcla bastante limpia (c.c.f., r.m.p. e i.r.) de enamina y cetona sin reaccionar, en una proporción de 80:20, respectivamente.

Obtenida la enamina 30 se hizo reaccionar con acroleína, en éter anhidro durante 4.5 horas, seguida del tratamiento ácido de la posible enamina alquilada intermediaria. La purificación del crudo de reacción condujo nuevamente a la recuperación de la ciclohexanona 28.

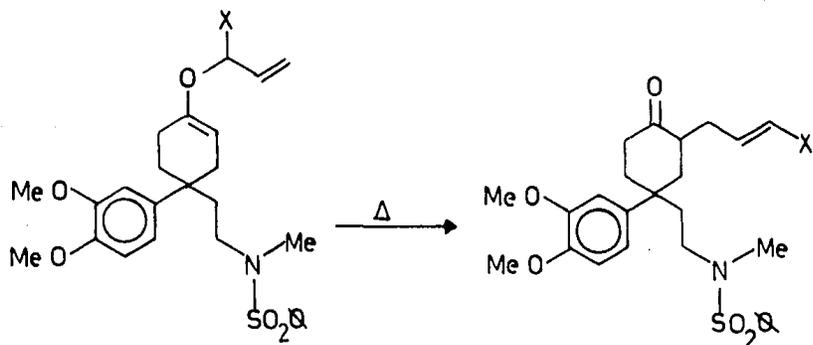
El no obtener el resultado esperado al extrapolar las dos rutas modelo y la de la oxima, sobre la cetona 28, demuestra claramente una reactividad anómala de la misma. Probablemente los dos grupos voluminosos de la posición 4 le confieren restricciones de tipo estérico que sean responsables de la baja reactividad (intermolecular) observada, tanto sobre el sistema carbonílico libre como activado.

Como un último intento, se estudió la posibilidad de una alquilación intramolecular. Una forma indirecta de introducir un grupo alquilo alfa a la función carbonílica, implica una Transposición de tipo Claisen⁹⁵ sobre éteres de enol alílicos o propargílicos.⁹⁶ La técnica resulta bastante atractiva cuando las cetonas α -aliladas se preparan

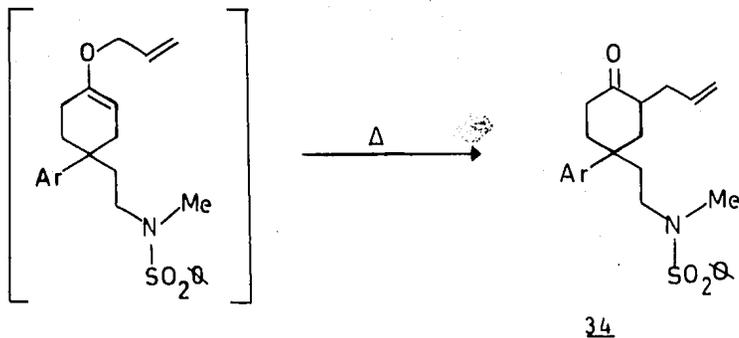
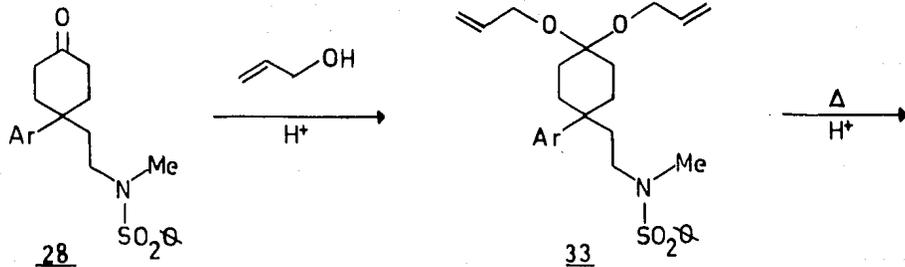
a partir de la cetona y alcohol alílico en una sola operación, al utilizar ácido p-toluensulfónico como catalizador y 2,2-dimetoxipropano como agente deshidratante.^{97,98}

Anteriormente se mencionó (vide supra) que uno de los productos obtenidos al tratar de preparar la oxima 31, con etanol como disolvente, fue el dietilcetal 32. Con este antecedente, se tomó como buena la posibilidad de obtener el dialilcetal respectivo 33, precursor del éter de enol alílico deseado. Estas ideas se muestran en el Esquema IX.

De hecho, la obtención de la 2-alilciclohexanona 34, permitiría emplear más adelante un derivado alílico debidamente sustituido, de tal forma que el producto resultante de la Transposición de Claisen ya contara, en forma latente, con la cadena propílica oxigenada requerida:



X= OR, halógeno, etc.



Ar = 3,4-(OMe)₂-C₆H₃

ESQUEMA IX. Estudio teórico para la obtención de la α -alilciclohexanona 4,4-disustituída 34.

Así, se calentó a reflujo una mezcla constituida por la ciclohexanona 28, alcohol alílico y resina ácida (Amberlyst-15)⁹¹ como catalizador, con el cuidado de remover el agua formada durante la reacción a través de su azeótropo con benceno o tolueno. Después de dos horas, el trabajo de la mezcla (filtración sobre alúmina básica y evaporación del disolvente) dio lugar a un compuesto homogéneo por análisis en c.c.f., con las siguientes características.

En i.r. no presentó banda carbonílica, por lo que se desechó la posibilidad del compuesto transpuesto 34. Fue estable a dos horas de reacción con ácido clorhídrico diluido (1:10) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y calentamiento a reflujo en xileno en presencia de resina ácida (sulfónica),⁹¹ por lo que tampoco se trataba del dialcetal 33 o del aliléter de enol.

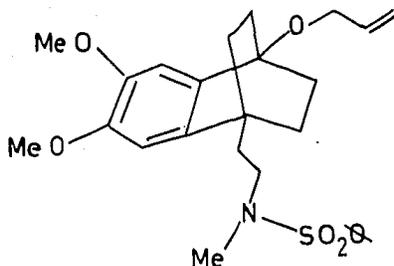
Por i.r. se observó tanto que el grupo sulfonamido permaneció inalterado, como la aparición de una banda a 1645 cm^{-1} de poca intensidad.

En r.m.p. no aparece en la región de protones aromáticos la señal acostumbrada de los hidrógenos del anillo dimetoxilado; en su lugar se observan dos singuletes en δ 7.03 y 6.91, cada uno con integración para 1H. También se aprecia la presencia de un solo grupo aliloxi ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) en 6.06 (m, $J_{\text{trans}} = 17.5\text{Hz}$, $J_{\text{cis}} = 10\text{Hz}$, $J_{\text{vic}} = 5\text{Hz}$, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.40 y 5.20 (2m, $J_{\text{trans}} = 16.5\text{Hz}$, $J_{\text{cis}} = 9.5\text{Hz}$, $J_{\text{al}} = 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{gem}} = 1.5\text{Hz}$, 2H; $=\text{CH}_2$) y 4.18 ppm (td, $J_{\text{vic}} = 5\text{Hz}$, $J_{\text{al}} = 1.5\text{Hz}$, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2$).

La señal del bencénsulfonilo y la de los metoxilos aromá-

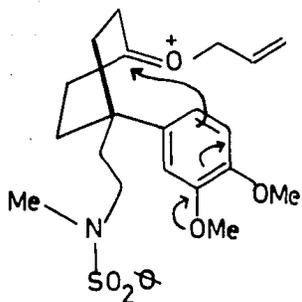
ticos no presenta variación, mientras que el N-metileno y el N-metilo ahora se observan a campo más bajo, respecto a la materia prima (δ 3.23 y 2.85, respectivamente). Por último, la señal restante, a campo alto y en forma de un multiplete (2.16-1.15 ppm) integra para 10 protones.

Los datos anteriores llevaron a la postulación de la siguiente estructura 35.

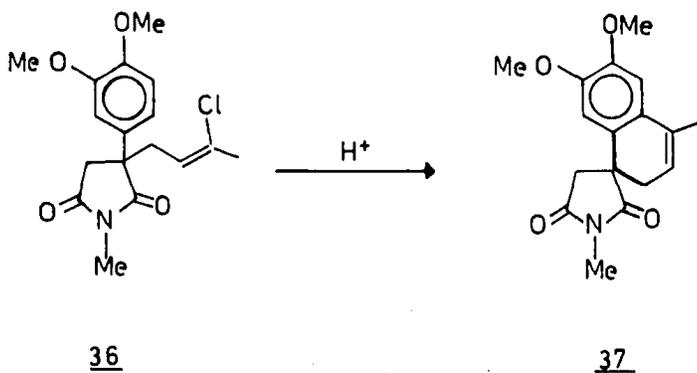


35

Como se puede ver, esta estructura debe provenir de un ataque nucleofílico del anillo aromático activado, sobre el equivalente de un aliléter de enol protonado:

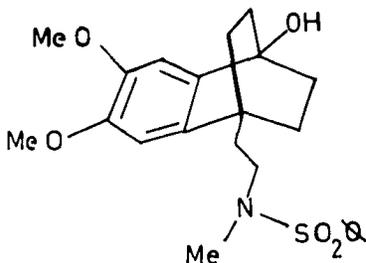


Speckamp²³ reporta una ciclización similar a la antes propuesta; al tratar de hidrolizar el cloruro víniclo 36 al compuesto carbonílico correspondiente, obtiene en su lugar el espiro-derivado 37.



El cambio de catalizador, de resina ácida a ácido dicloroacético, ácido dicloroacético-resina ácida, eterato de trifloruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ácido dicloroacético o el empleo de ortoformiato de trimetilo en lugar de una trampa de Dean-Stark, condujo a la obtención del mismo compuesto. Dicho compuesto, en forma pura, se obtuvo en un 87% de rendimiento.

De hecho, al aumentar la concentración de ácido en el medio, se observó la aparición de un segundo compuesto, más polar y en bajo rendimiento. Su espectro de r.m.p. muestra las mismas señales que 35, excepto las correspondientes al grupo alilo y en i.r. se distingue una banda a 3500 cm^{-1} . Aparentemente, el éter alílico 35 se hidroliza en pequeña proporción al alcohol 38, cuando aumenta la acidez del medio.

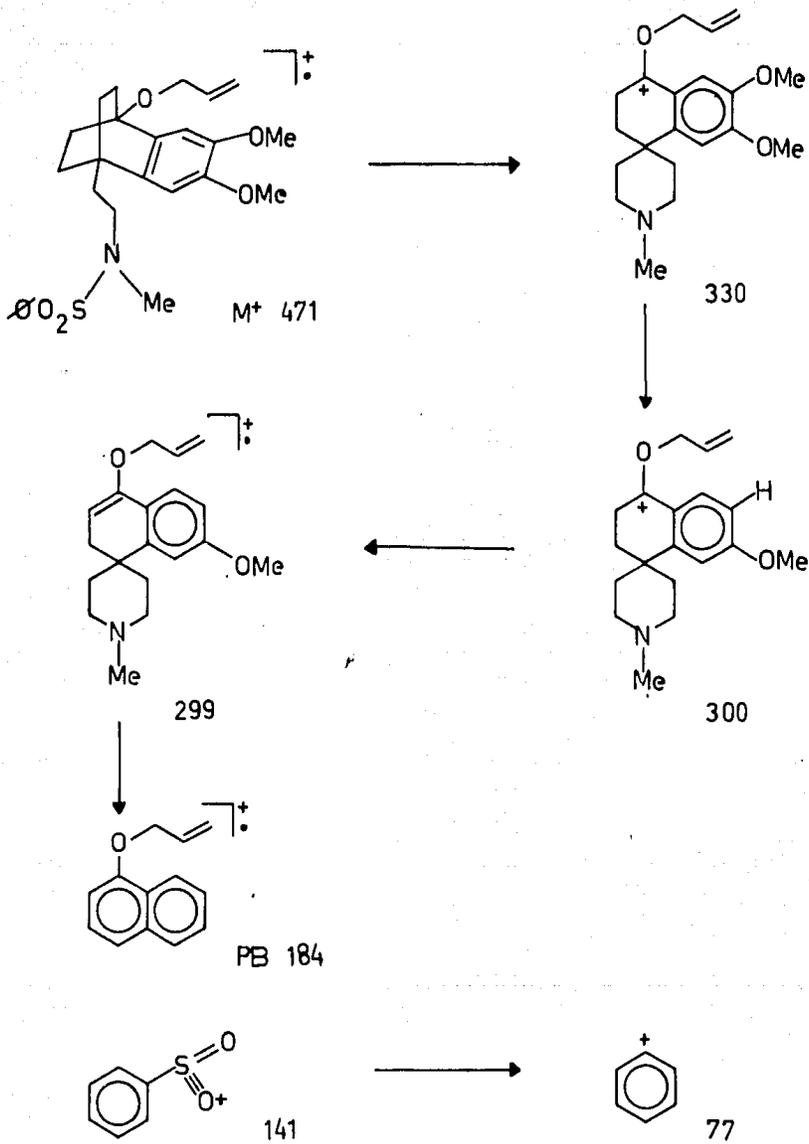


38

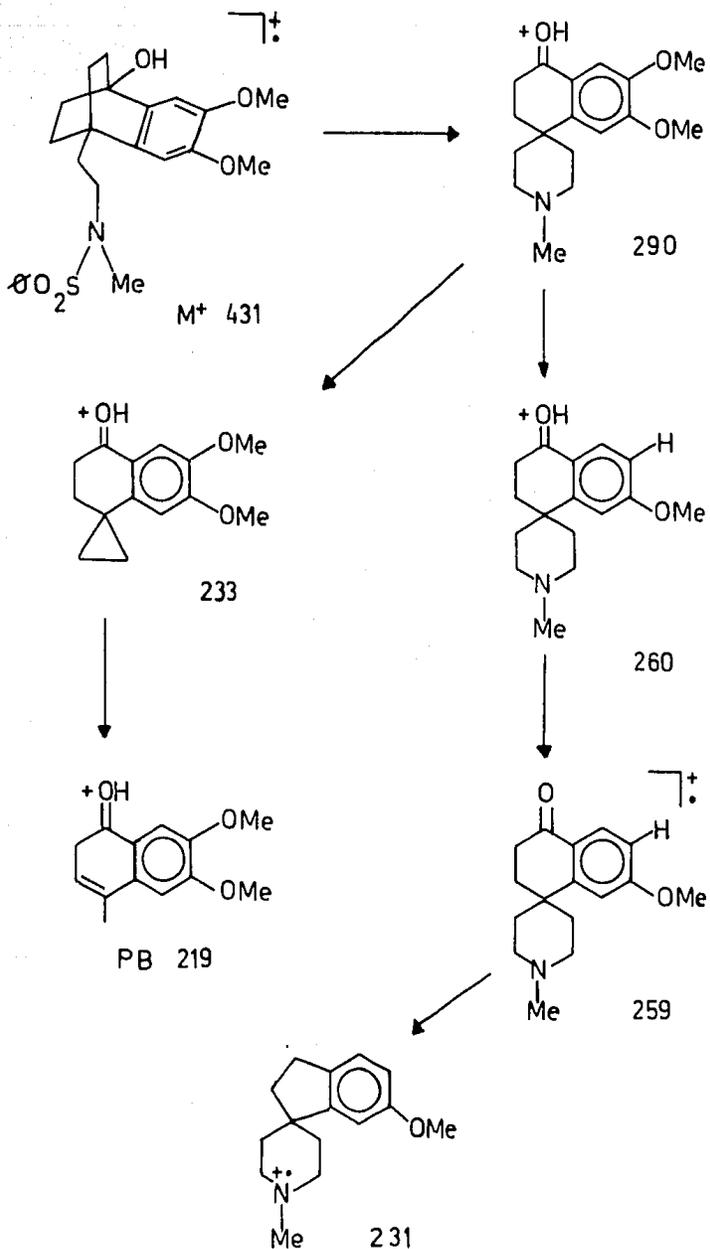
Las estructuras propuestas se corroboraron por los espectros de masas correspondientes.

<u>35</u> M ⁺ 471		<u>38</u> M ⁺ 431	
m/e	%Abundancia	m/e	%Abundancia
471	12.5	431	21.7
330	7.5	290	7.5
300	4.0	260	5.0
299	15.6	259	20.0
184	100.0	233	16.0
141	31.9	231	25.5
77	32.8	219	100.0
		141	22.5
		77	37.9

Finalmente, los patrones de fragmentación posibles, para ambos bicislos, se muestran a continuación.



Patrón de Fragmentación propuesto para el bicyclo 35.



Patrón de fragmentación propuesto para el bicyclo 38.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (i.r.) se realizaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 337 y 559 B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, con aire como referencia. Los correspondientes de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390, en CDCl_3 teniendo el tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s= singulete, d= doblete, t= triplete, c= cuarteto, m= multiplete, dd= doblete doble y td= triplete doble. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-A.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.), desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck -- GF₂₅₄, de dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100 cm, según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM) o alúmina neutra Merck 90. En la observación de las sustancias en las placas se usó una lámpara UVSL-25, en el caso que absorbieran en el UV y como reveladores vapores de yodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30% seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler de plataforma caliente y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semi-micro se llevó a cabo por destilación en un aparato Kugelrohr Büchi tipo KR.

Alcohol 3,4-dimetoxibencílico (2).

Una solución de 15g (0.090 moles) de veratraldehído (1) en metanol (150 ml), se enfrió con un baño de agua fría. Se añadió un exceso de borohidruro de sodio y la mezcla se dejó agitar durante una hora. Terminada la reacción, se diluyó con agua (200 ml), se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1:10), se evaporó el metanol a presión reducida y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente orgánico nuevamente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por destilación a presión reducida (p.eb.= 169-170°C a 9 mm) para generar 11.841 g (0.0704 moles, 78%) de un -- aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3450 (-OH, asociado), 3035 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃), 1600,1500 (C=C, en Ar) y 1265, 1140 cm⁻¹ (Ar-O-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.96-6.83 (m, 3H; Ar-H), 4.51 (s, 3H; Ar-CH₂- y -OH), 3.80 (s, 3H; Ar-OCH₃) y 3.76 (s, 3H; Ar-OCH₃).

3,4-Dimetoxifenilacetónitrilo (3).

Una mezcla de cianuro de potasio (13.02 g, 0.20 moles) y éter 18-corona-6 (2.64 g, 0.01 moles), en acetonitrilo anhidro (200 ml), se agitó durante 15 minutos bajo burbujeo de nitrógeno. Se añadió entonces una mezcla del alcohol 2 (15.20 g, 0.09 moles) y tri-n-butilfosfina (22.25 g, 0.11 moles, 27.4 ml) en acetonitrilo (100 ml), seguida de la -- adición gota a gota de tetracloruro de carbono (16.94 g, - 0.11 moles, 10.6 ml) en acetonitrilo (100 ml), con enfriamiento de baño de hielo-metanol. Posteriormente la mezcla

se calentó a reflujo 10 horas. Terminada la reacción, se diluyó con agua y acetato de etilo-tetracloruro de carbono. Se evaporó a presión reducida parte del acetonitrilo, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1:20, con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción al calentarse a presión reducida (130-132°C/0.250 mm) destiló como un sólido cristalino blanco (10.73 g, 0.06 moles, 67%) con p.f. = 63-64°C (acetato de etilo-hexano).

i.r. (KBr) v máx. 2825 (Ar-OCH₃), 2240 (-C≡N) y 1600, 1520 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.00-6.86 (m, 3H; Ar-H), 3.93 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4) y 3.70 ppm (s, 2H; Ar-CH₂-CN).

(±)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(N-metil-bencénsulfonamido)-butironitrilo (4).

A 1.069 g (0.006 moles) del acetonitrilo 3, en tetrahydrofurano anhidro (10 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó a -78°C 0.422 g (0.0066 moles, 1.1 eq.) de n-butilitio (como una solución en hexano 2.11 M). La mezcla se dejó agitar a esa temperatura durante 30 minutos, notándose la aparición de un precipitado amarillo. Se agregó entonces 2.343 g (0.0066 moles, 1.1 eq.) de N,O-Dibencénsulfonil-N-metiletanolamina (ver al final de esta Parte Experimental), en tetrahydrofurano (3 ml) y se subió la temperatura a -25° C. Se continuó la agitación 1.25 horas más y al cabo de este período la reacción se diluyó con salmuera y ácido clorhídrico acuoso 1:10 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por c.c.p., desarrollada con hexano-acetato de etilo (70:30) - para obtener 0.318 g (0.0018 moles) de materia prima recuperada y 1.524 g (0.0041 moles, 96%) de producto monoalquilado, en forma de un aceite viscoso amarillo.

i.r. (película) v máx. 3050 (Ar-H), 2825 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 2225 (-C≡N), 1590, 1510 (C=C, en Ar) y 1340, 1155 cm⁻¹ - (N-SO₂-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.70 (dd, J= 7 Hz, J= 2 Hz, 2H; Ar-H en - 2 y 6 de -SO₂-C₆H₅), 7.51 (m, 3H; Ar-H en 3,4 y 5 de -SO₂-C₆H₅), 6.86 (s, 3H; Ar-H), 3.88 (t, J= 7.5 Hz, 1H; Ar-CH-), 3.86, 3.85 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 3.02 (t, J= 7 Hz, - 2H; N-CH₂-), 2.73 (s, 3H; N-CH₃) y 2.11 ppm (2c, J= 7 Hz, 2H; -CH₂-CH₂-N).

(±)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(N-metil-bencénsulfonamido)--butiraldehido (5).

Se disolvieron 107 mg (0.28 mmoles) de 4 en 10 ml de bence no seco y bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación magnética, a 0°C, se agregó 0.32 ml (0.57 mmoles, 2 eq.) de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la mezcla sobre un baño de agua durante 2.5 horas. Entonces se añadieron 5 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico acuoso (1:10) continuando la agitación por 90 minutos más. Se extrajo el producto exhaustivamente con acetato de etilo, se lavaron los extractos con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del acetato de etilo, a presión reducida, dio lugar a un aceite amarillo que se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (70:30) como eluyente. Así se obtuvieron 85.9 mg (0.22 mmoles, 80%) de 5 en forma de un aceite ligeramente amarillo.

i.r. (película) ν máx 2840 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 2715 (CO-H), 1725 (HC=O), 1600 (C=C, en Ar) y 1340, 1170 cm⁻¹ (N-SO₂-).
r.m.p. (CDCl₃) δ 9.67 (d, J= 1.5 Hz, 1H; CH=O), 7.72-7.20 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 6.90-6.71 (m, 3H: Ar-H), 3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.80 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.66 (t, J= 6 Hz, 1H; Ar-CH-CHO), 2.93 (t, J= 6 Hz, 2H; -CH₂-CH₂-N), 2.97 (s, 3H; NCH₃) y 2.30-1.75 ppm (m, 2H; -CH₂-CH₂-N).

(±)-5-Formil-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metil-bencénsulfonamido)-heptán-2-ona (6).

A una solución de 148 mg (0.395 mmoles) del butiraldehído 5 en tetrahidrofurano anhidro (6 ml), con agitación magnética y a 0°C, se adicionaron 0.065 ml (35.4 mg, 0.791 mmoles, 2 eq.) de metilvinil cetona (MVC) recién destilada y 2 gotas de 1,5-diazabicyclo-{4.3.0}-non-5-eno (DBN). Después de 30 min. la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 248 mg de un aceite amarillo-rojizo.

(±)-N-Bencensulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ona (7).

El crudo de la reacción anterior 6, 248 mg, se disolvió en 25 ml de una solución de metanol-ácido clorhídrico concentrado al 20 % (v/v) y se calentó a reflujo con agitación magnética. Después de 45 min la mezcla de reacción se diluyó con agua, se evaporó a presión reducida el metanol y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos

orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se eliminó el acetato de etilo para dar lugar a un aceite café-rojizo que se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (50:50). De esta manera, 7 se presentó en forma pura (69,92 mg, 0.163 mmoles, 42%) como un aceite incoloro.

i.r. (película) v máx. 3060, 3020, 3000 (Ar-H y C=C-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1680 (C=C-CO), 1605, 1590, 1515 (C=C, en -Ar) y 1335, 1160 cm⁻¹ (N-SO₂-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.60 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 7.06 (d, J= 9.5 Hz, 1H; -CO-CH=CH), 6.83 (s, 3H; Ar-H), 6.16 (d, J= 9.5 Hz, 1H; -CO-CH=CH), 3.90, 3.87 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 2.92 (t, J= 7 Hz, 2H; -CH₂-N), 2.71 (s, 3H; N-CH₃) y 2.33-2.00 - ppm (m, 6H; CO-CH₂-CH₂ y -CH₂-CH₂-N).

(±)- Mesembrina (IIa).

A 116.3 mg (0.271 mmoles) de enona 7, en 3 ml de dimetoxieta no seco y 3ml de amoníaco líquido, se agregó sodio finamente picado hasta que la mezcla presentó un color azul permanente. Se dejó agitar a -36°C durante 5 minutos y se añadió entonces acetato de amonio en exceso, seguido de agua. Por arrastre con vacío se eliminó el amoníaco y se extrajo el -producto con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con -agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó -el cloroformo a presión reducida. El crudo resultante, al -purificarse por cromatografía en columna con alúmina y cloroformo como eluyente, dio lugar a 64.24 mg (0.222 mmoles, 82%) de Mesembrina (IIa).

i.r. (película) v máx. 2840 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1720 (C=O) y 1600, 1500 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.95-6.70 (m, 3H; Ar-H), 3.87 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.85 (s, 3H; Ar-OCH₃), 2.93 (t, J= 3 Hz, 1H; N-CH-), 2.30 (s, 3H; N-CH₃) y 2.40-2.00 ppm (m, 10H; -CH₂-CH₂-N y CH₂-CH₂-CO-CH₂).

E.M. e/m (%): 289 (M⁺, 77.4), 288 (35.1), 232 (15.0), 220 (13.2), 219 (55.9), 218 (95.7), 204 (42.4), 176 (32.5), 109 (11.0), 102 (11.8), 96 (100.0), 94 (12.5), 70 (93.0) y 42 (22.3).

Alilfenil tioéster.

Una mezcla constituida por 11 g (0.1 moles) de tiofenol, - 7.89 g (0.1 moles) de cloruro de alilo, 13.82 g (0.1 moles) de carbonato de potasio anhidro y 16.06 (0.1 moles) de yoduro de potasio, en acetona anhidra (200 ml), se calentó a reflujo suave durante 2.5 horas. Terminada la reacción (c.c. f.), se filtraron las sales presentes, se lavaron con éter y se agregó agua al filtrado resultante. Se evaporó a presión reducida el disolvente orgánico, extrayendo el residuo obtenido con éter (3 x 100 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con hidróxido de sodio 1N (3 x 50 ml), con agua y con salmuera; finalmente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar nuevamente el disolvente, se obtuvo el producto deseado, que destiló como un líquido incoloro (13.06 g, 0.087 moles; 87%) con p.eb.= 86-88°C/ 5 mm.

i.r. (película) v máx. 3055 (Ar-H), 1600, 1505 (C=C, en Ar), y 994, 927 cm^{-1} (-CH=CH₂).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.21 (m, 5H; Ar-H), 5.81 (m, J= 16.5 Hz, J= 9.5 Hz, J= 7.0 Hz, 1H; -CH=CH₂), 5.08 (td, J= 9.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H; -CH=CH-H cis), 5.04 (td, J= 16.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H; -CH=CH-H trans) y 3.46 ppm (td, J= 7 Hz, J= 1.5 Hz, 2H; -S-CH₂-).

1-Tiofenoxi-3-cloropropeno (14).

A una suspensión de 3.033 g (0.023 moles, 1.3 eq.) de N-clo-rosuccinimida (NCS) en tetracloruro de carbono (50 ml), se -agregaron 2.619 g (0.017 moles) de alilfenil tioéter. La mez-
cla se agitó a 5°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante --
20.5 horas. Se filtró sobre celita y se evaporó el CCl₄ a --
presión reducida, para dar lugar a 3.157 g (0.017 moles, 98%)
de 14 como una mezcla de isómeros E:Z en relación 96:4.

i.r. (película) v máx. 3020 (Ar-H), 1600, 1520 (C=C, en Ar),
1580 (C=C-S) y 965 cm⁻¹ (CH=CH).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.20 (m, 5H; Ar-H), 6.38 (td, J= 15 Hz, J=
1 Hz, 1H; -S-CH=CH), 5.66 (td, J= 15 Hz, J= 7 Hz, 1H; -CH=CH)
y 3.96 ppm (d, J= 7 Hz, 2H; -CH₂-Cl).

4-(4-Metoxifenil)-4-propilciclohexanona (17).

299.2 mg (1.236 mmoles) de enona 15, en acetato de etilo (15
ml) y una cantidad catalítica (10-15 mg) de Pd/C al 10%, se
hidrogenaron (35 psig) a temperatura ambiente, toda una no--
che. Se filtró sobre celita el catalizador y se evaporó a --
presión reducida el acetato de etilo. El residuo resultante
se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 85:15, pa-
ra generar a 17 (232.7 mg, 0.946 mmoles; 76%) como un sólido
cristalino blanco con p.f.= 48-50°C (éter-hexano).

i.r. (KBr) v máx. 3040, 3010 (Ar-H), 2840 (Ar-OCH₃), 1720 (C=
O) y 1610, 1515 cm⁻¹ (C=C, en Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.30 (d, J= 8 Hz, 2H; Ar-H en 2 y 6), 6.91
(d, J= 8 Hz, 2H; Ar-H en 3 y 5), 3.79 (s, 3H; Ar-OCH₃), 2.55
-1.70 (m, 8H; -CH₂-CH₂-CO-CH₂-CH₂-), 1.55 (2t, J= 7 Hz, 2H;
-CH₂-CH₂-CH₃), 1.00 (m, 2H; -CH₂-CH₃) y 0.75 ppm (t, J= 6Hz,

3H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

N,N-Dimetilhidrazona de la ciclohexanona (18).

A 10.008 g (0.102 moles) de ciclohexanona, se agregó en porciones y con agitación, a temperatura ambiente, 9.189 g -- (0.153 moles, 1.5 eq.) de dimetilhidrazina anhidra. La mezcla, ahora sin agitación, se calentó a 60-70°C durante 24 horas, con un refrigerante de doble pared adaptado al sistema. El agua formada durante la reacción se separó y la dimetilhidrazona se extrajo exhaustivamente con éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (p.eb. = 58-60°C/2-3 mm) para -- ofrecer 13.451 g (0.096 moles, 94%) de 18 como un líquido incoloro.

i.r. (película) v máx. 2980 (C-H, en N-CH₃) y 1635 cm⁻¹ (C=N).
r.m.p. (CDCl₃) δ 2.48 (t ancho, J= 6 Hz, 2H; N=C-CH₂- anti), 2.37 (s, 6H; N-(CH₃)₂), 2.22 (t ancho, J= 6 Hz, 2H; N=C-CH₂-syn) y 1.61 ppm (m, 6H; -CH₂-CH₂-CH₂-).

N,N-Dimetilhidrazona de la 2-(-3-(1,3-dioxolan-2-il)-propil)-ciclohexanona (19).

A 0.799 g (0.008 moles, 1.1 eq.) de diisopropilamina, en tetrahydrofurano anhidro (15 ml) y a 0°C, se agregaron 0.461 g (0.007 moles, 1 eq.) de n-butil-litio (como una solución 2.1 M en hexano). Se agitó magnéticamente durante 15 minutos y entonces se añadieron 1.018 g (0.0072 moles) de la DMH 18, disuelta en tetrahydrofurano (6 ml). Se continuó la agitación a esa temperatura, 0°C, durante 4 horas (se forma un precipitado blanco). Se enfrió a -78°C y se adicionó el 2-

(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (1.433 g, 1.1 eq., 0.008 moles). Se mantuvo la agitación a -78°C durante 6-7 horas y después de que la temperatura subió de -78° a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre agua-diclorometano 3:1, se separó la fase orgánica y la correspondiente acuosa se -- extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de alúmina con hexano-acetato de etilo (98:2), para dar lugar a 19 - puro (1.535 g, 0.0064 moles; 88%).

i.r. (película) v máx. 2815, 2770 (N-C-H), 1635 (C=N) y 1140, 1035 (C-O-C-O-C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 4.84 (t, J= 4.5 Hz, 1H; -O-CH-O), 3.86 (m, 4H; -O-CH₂-CH₂-O), 2.68 (m, 1H; N=C-CH), 2.41 (s, 6H; H₃C-N-CH₃), 2.31 (m, 2H; N=C-CH₂) y 1.85-1.28 ppm (m, 10H; -CH₂-CH₂-CH₂ y -CH-CH₂-CH₂).

2-{3-(1,3-Dioxolan-2-il)-propil}-ciclohexanona (20).

a) Método del Peryodato.-

A 261.4 mg (1.089 mmoles) de la DMH 19 se adicionó 12 - ml de tetrahidrofurano y 3 ml de agua, 3 ml de buffer de fosfatos pH 7 y una solución de 508.4 mg (2.376 mmoles, 2.2 eq.) de peryodato de sodio en 5 ml de agua. Se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y al finalizar este período - la mezcla se filtró, se diluyó el filtrado con agua y se extrajo repetidamente con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio - anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (80:20), dio lugar a 20 en forma de un líquido incoloro (216 mg, 1.09

mg; 100%).

i.r. (película) v máx. 2920, 2850 (C-H, en $-\text{CH}_2-$), 1705 (C=O) y 1136, 1030 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 4.82 (t, J= 4,5 Hz, 1H; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$), 3.88 (m, 4H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$) y 2.35-1.13 ppm (m, 13H; anillo y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ de la cadena).

b) Método del Ión Cúprico.-

A 253.4 mg (1.05 mmoles) de la DMH 19 se agregó una mezcla de 196.9 mg (1.15 mmoles, 1.1 eq.) de cloruro cúprico dihidratado, 3 ml de buffer de fosfato pH 7, 15 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de agua. Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió entonces una solución de hidróxido de amonio-cloruro de amonio (pH 8) y se extrajo el producto repetidamente con diclorometano; los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía en columna de alúmina, con hexano-acetato de etilo (95:5) como sistema eluyente, proporcionó 165.78 mg (0.837 mmoles, 79%) de producto.

5,6,7,8-Tetrahydroquinolina (22).

a) A partir de la DMH-alquilada 19.-

Una mezcla de 249.9 mg (1.04 mmoles) de 19 y clorhidrato de hidroxilamina (361.4 mg, 5.20 mmoles, 5 eq.), en etanol al 96% (12 ml), se calentó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas. Terminada la reacción se enfrió y se trató con 407.6 mg (7.28 mmoles, 7 eq.) de hidróxido de potasio en metanol (2 ml). Se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida, se extrajo el residuo resultante con clo-

roformo, se lavó el extracto clorofórmico con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el CHCl_3 y purificar por cromatografía en columna de alúmina, con cloroformo-metanol al 1% como eluyente, se obtuvieron 67.9 mg (0.51 mmoles; 49%) de 22.

i.r. (película) v máx. 1620, 1570 y 1500 (C=C, en Ar).
r.m.p. (CDCl_3) δ 8.35 (dd, $J= 4.5$ Hz, $J= 2$ Hz, 1H; Ar-H en 2), 7.35 (dd, $J= 8$ Hz, $J= 2$ Hz, 1H; Ar-H en 4), 7.01 (dd, -- $J= 8$ Hz, $J= 4.5$ Hz, 1H; Ar-H en 3), 2.83 (m, 4H; 2 $-\text{CH}_2-$ en 5 y 8) y 1.85 ppm (m, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ en 6 y 7).

b) A partir de la cetona-cetal 20.-

Una mezcla constituida por 175.5 mg (0.88 mmoles) de 20 y clorhidrato de hidroxilamina (304.8 mg, 4.40 mmoles, 5 eq.) en etanol al 96% (18 ml), se calentó a reflujo durante 22 horas, con atmósfera de nitrógeno. El tratamiento ya descrito de la reacción y su purificación por cromatografía en columna de alúmina (cloroformo-metanol al 1%) dio lugar a 83.28 mg (0.62 mmoles; 71%) de la tetrahydroquinolina 22.

c) A partir de la oxima-cetal 21.-

A 118 mg (0.59 mmoles) de cetona-cetal 20, en 5 ml de metanol, se agregó 1 ml de hidróxido de potasio acuoso 0.5N y 82 mg (1.18 mmoles, 2 eq.) de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se diluyó entonces con agua, se evaporó el metanol a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó nuevamente a presión reducida el disolvente. El crudo de reacción, 120.8 mg (0.56 mmoles; 95%), en metanol (8 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1:10 (3 ml), se calentó a reflujo durante 24 horas. - La mezcla se diluyó con agua, se basificó con potasa acuosa

y se siguió un tratamiento similar a los anteriores. Después de purificar se obtuvo 22 en un 70% de rendimiento (52.8 mg, 0.397 mmoles).

2-(3-Oxopropil)-ciclohexanona (24).

Una mezcla de 1.204 g (0.0072 moles) de la enamina 23⁸⁸ y --acroleína (0.441 g, 0.0079 moles, 1.1 eq.), en éter anhidro (12 ml), se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 3 horas 40 minutos. Al cabo de este período se agregó ácido clorhídrico 2N (1.1 eq.) y se continuó la agitación 2 horas más. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó el extracto con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación por c.c.p., con hexano-acetato de etilo (90:10) dio lugar a 0.793 g (0.0051 moles; 71%) de la cetona-aldehído 24.

i.r. (película) ν máx. 2925, 2855 ($-\text{CH}_2-$), 2720 (CO-H), 1720 (HC=O) y 1710 cm^{-1} (C=O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 9.67 (t, $J=2\text{ Hz}$, 1H; $-\text{CO}-\underline{\text{H}}$) y 2.53-1.11 - ppm (m, 13H; anillo y $-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$ de la cadena).

Bis-dimetilcetal de la 2-(3-oxopropil)-ciclohexanona (25).

La cetona-aldehído 24 (540 mg, 3.506 mmoles) se mezcló con 54 mg de resina Amberlyst-15⁹¹ y 5 ml de ortoformiato de trimetilo, en metanol anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Terminada la reacción (c. c.f.) se filtró el catalizador sobre celita y se evaporó a presión reducida el disolvente, así como el exceso de ortoéster. El crudo se purificó por cromatografía en columna de --alúmina con hexano-acetato de etilo (90:10), para dar lugar a 574.3 mg (2.334 mmoles; 67%) de 25 como un líquido incoloro.

i.r. (película) v máx. 2825, 1380 (R-OCH₃) y 1185, 1168, 1100, 1050 cm⁻¹ (C-O-C-O-C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 4.36 (t, J= 5.5. Hz, 1H; -O-CH-O), 3.33, 3.15 y 3.12 (3s, 12H; 4 R-OCH₃) y 2.04-1.24 ppm (m, 13H; anillo y -CH₂-CH₂ de la cadena).

Bis-etiléncetal de la 2-(3-oxopropil)-ciclohexanona (26).

Una solución del dicarbonilo 24 (171.4 mg, 1.112 mmoles) en benceno anhidro (10 ml), se mezcló con etilenglicol (2 ml, exceso) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se diluyó entonces con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 ml) y con salmuera; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se -- evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (90:10), para obtener 188.2 mg (0.777 mmoles; 70%) del bis-etiléncetal 26, en forma de un líquido amarillo pálido.

i.r. (película) v máx. 2937, 2862 (-CH₂-) y 1145, 1130, 1090 y 1040 cm⁻¹ (C-O-C-O-C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 4.78 (t, J= 4.5 Hz, 1H; -O-CH-O), 3.95 (m, 8H; 2 -O-CH₂-CH₂-O) y 1.77-1.13 ppm (m, 13H; anillo y -CH₂-CH₂ de la cadena).

Bis-(2,2-dimetil-trimetiléncetal) de la 2-(3-oxopropil)-ciclohexanona (27).

A 288.9 mg de 24 (1.875 mmoles), en benceno anhidro (15 ml), se agregaron 1g (exceso) de glicol neopentílico y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se ca--

lentó a reflujo toda una noche. El tratamiento y purificación usual (ver técnica anterior) proporcionó 415.86 mg (1.275 mmol; 68%) de 27.

i.r. (película) ν máx. 2930, 2850 ($-\text{CH}_2-$), 1390 ($-\text{CH}_3$), 1150, 1120, 1100 y 1040 cm^{-1} (C-O-C-O-C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 4.35 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.70-3.20 (m, $J = 10$ Hz, 8H; 2 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 2.35 (m, 1H; $-\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.00-1.00 (m, 12H; anillo y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ de la cadena), 1.16 y 1.08 (2s, 6H; $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$) y 0.76, 0.705 ppm (2s, 6H; $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$).

N-Bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexanona (28).

A 373.9 mg (0.89 mmoles) de enona 7, en acetato de etilo (15 ml) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10%, se pasó una corriente de hidrógeno a 40 lb/in², a temperatura ambiente, toda la noche. Terminada la reacción (i.r.) se filtró el catalizador sobre celita y se evaporó el acetato de etilo. El residuo resultante se purificó por c.c.p., desarrollada con hexano-acetato de etilo (60:40), para generar 348.7 mg (0.809 mmol; 93%) de la cetona 28 como un sólido cristalino blanco, con p.f. = 109-111°C (acetato de etilo-hexano).

i.r. (KBr) ν máx. 3060, 3010 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1710 (C=O), 1605, 1585, 1510 (C=C, en Ar) y 1335, 1155 cm^{-1} (N-SO₂-).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.54 (m, 5H; $-\text{SO}_2-\text{Ar}-\text{H}$), 6.90 (s, 3H; Ar-H), 3.89 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 2.76 (m, 2H; N-CH₂), 2.57 (s, 3H; N-CH₃) y 2.37-1.75 ppm (m, 10H; anillo ciclohexánico y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$).

N,N-Dimetilhidrazona de la N-Bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexanona (29).

A una solución de 333.6 mg (0.77 mmoles) de cetona 28, en benceno anhidro (25 ml), se agregó 184.8 mg (3.08 mmoles, 4 eq.) de dimetilhidrazina y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y entonces se filtró sobre alúmina neutra, lavando el residuo con acetato de etilo. La evaporación a presión reducida del disolvente orgánico proporcionó la DMH 29 en un 97% de rendimiento (356.4 mg, 0.75 mmoles).

i.r. (película) v máx. 3060, 3020 (Ar-H), 2820, 2770 (Ar-O-CH₃ y N-CH₃), 1635 (C=N), 1605, 1590, 1510 (C=C, en Ar) y 1340, 1155 cm⁻¹ (N-SO₂-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.51 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 6.86 (s, 3H; Ar-H), 3.86, 3.83 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 2.75 (m, 2H; N-CH₂), 2.57 (s, 3H; N-CH₃), 2.40 (s, 6H; N-(CH₃)₂), 2.43-2.15 (m, 4H; -H₂C-CN-CH₂) y 1.91-1.61 ppm (m, 6H; anillo ciclohexánico y -CH₂-CH₂-N).

1-Morfolino-N-bencénsulfonil-4-(4,3-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexeno (30).

Una mezcla de 196.8 mg (0.456 mmoles) de cetona 28, morfolina (1.5 ml, exceso) y resina ácida Amberlyst-15⁹¹ (cantidad catalítica), en tolueno anhidro (15 ml), se calentó a reflujo durante 14 horas. Se filtró sobre alúmina básica y se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida, para obtener 220.4 mg de una mezcla 80:20 de enamina 30 y cetona 28 sin reaccionar, respectivamente.

i.r. (película) v máx. 3050 (Ar-H, =CH), 1640 (C=C-N, 1340,

1155 (N-SO₂-) y 1115 cm⁻¹ (C-O-C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.52 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 6.82 (dd, J= 6 Hz, J= 1.5 Hz, 3H; Ar-H), 4.65 (t, J= 4.5 Hz, 1H; =CH), 3.84 (s, 6H; Ar-H en 3 y 4), 3.63 (m, 4H; -CH₂-O-CH₂), 2.85-2.58 (m, 6H; -CH₂-N-CH₂- y -SO₂-N-CH₂), 2.61 (s, 3H; N-CH₃), 2.33 (m, 2H; -CH₂-C=C) y 2.08-1.65 ppm (m, 6H; =CH-CH₂-C-CH₂ y -CH₂-CH₂-N).

Oxima de la N-bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil aminoetil)-ciclohexanona (31).

Se calentó a reflujo una mezcla constituida por 239.7 mg (- 0.55 mmoles) de cetona 28, clorhidrato de hidroxilamina (115 mg, 1.65 mmoles, 3 eq.) e hidróxido de sodio (77 mg, 1.92 mmoles, 3.5 eq.), en isopropanol (25 ml), durante una noche. La reacción se diluyó con agua, se evaporó el alcohol y el residuo se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml); el extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (50:50), para dar lugar a 216.3 mg (0.485 mmoles; 87%) de la oxima 31, como un sólido blanco con p.f. = 134-136°C -- (éter-hexano).

i.r. (KBr) v máx. 3460, 3240 (OH, asociado), 3060, 3010 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1650 (C=NOH), 1610, 1590, 1520 - (C=C, en Ar) y 1335, 1155 cm⁻¹ (N-SO₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.56 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 6.83 (s, 3H; Ar-H) 3.86 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 2.83 (m, 3H; N-CH₂ y -OH), 2.56 (s, 3H; N-CH₃) y 2.33-1.60 ppm (m, 10H; anillo ciclohexánico y -CH₂-CH₂-N).

Dietilcetal de la N-bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohexanona (32).

125 mg (0.290 mmoles) de cetona 28, en etanol (20 ml), se mezclaron con 60 mg (0.870 mmoles, 3 eq.) de clorhidrato de hidroxilamina y 40.6 mg (1.015 mmoles, 3.5 eq.) de sosa -- acuosa. La mezcla se calentó a reflujo toda una noche. El tratamiento de la reacción fue análogo al desarrollado para la oxima 31. La purificación por c.c.p. del crudo de reacción, con hexano-acetato de etilo (60:40), dio lugar a 69.1 mg (0.137 mmoles; 47%) del cetal 32 y 56.2 mg (0.126 mmoles; 43%) de la oxima 31. El dietilcetal se presentó como un sólido cristalino blanco, con p.f. = 120-122°C (éter-hexano).

i.r. (KBr) ν máx. 3060, 3010 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃) 1610, 1590, 1520 (C=C, en Ar), 1337, 1160 (N-SO₂-) y 1115 - cm⁻¹ (C-O-C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.51 (m, 5H; -SO₂-Ar-H), 6.80 (s, 3H; Ar-H), 3.84 (s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 3.42, 3.37 (2c, J = 7 Hz, 4H; 2 -O-CH₂-CH₃), 2.68 (m, 2H; N-CH₂), 2.55 (s, 3H; N-CH₃) 2.18-1.56 (m, 10H; anillo ciclohexánico y -CH₂-CH₂-N) y 1.19 1.07 ppm (2t, J = 7 Hz, 6H; 2 -CH₂-CH₃).

Biciclo 35.

83.8 mg (0.194 mmoles) de cetona 28 se disolvieron en benceno anhidro (15 ml) y a la solución se agregó alcohol alílico (8 eq.) y una cantidad catalítica de BF₃.Et₂O. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Terminada la reacción (c.c.f.) se diluyó con benceno, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml) y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación

por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 70:30 (extraído el producto de la sílica gel con cloroformo), proporcionó al biciclo 35 en un 87% de rendimiento (79.9 mg, 0.169 mmoles).

i.r. (película) ν máx. 3060, 3020 (Ar-H y CH=CH₂), 2830 -- (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1645 (C=C), 1610, 1590, 1500 (C=C, en -Ar) y 1340, 1160 cm⁻¹ (N-SO₂-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.76 (dd, J= 7 Hz, J= 2 Hz, 2H; Ar-H en 2 y 6 de -SO₂-C₆H₅), 7.51 (m, 3H; Ar-H en 3,4 y 5 de -SO₂-C₆H₅), 7.03, 6.91 (2s, 2H; Ar-H en 2 y 5 de 3,4-(OCH₃)₂-C₆H₂), 6.06 (m, J= 17.5 Hz, J= 10 Hz, J= 5 Hz, 1H; -CH=CH₂) 5.40 (cd, J= 16.5 Hz, J= 1.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H; -CH=CH-H -trans), 5.20 (cd, J= 9.5 Hz, J= 1.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H; -CH=CH-H cis), 4.18 (td, J= 5Hz, J= 1.5 Hz, 2H; -O-CH₂), 3.95, 3.87 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 3.23 (m, 2H; N-CH₂), 2.85 (s, 3H; N-CH₃) y 2.16-1.15 ppm (m, 10H; 5 -CH₂ del biciclo y la cadena nitrogenada).

E.M. e/m: 471 (M⁺), 299 (15.6), 184 (100), 141 (31.9) y 77 (32.8).

Como subproducto se obtuvo el biciclo 38 (4.19 mg, 0.009 mmoles; 5%), en forma de un líquido incoloro, con los siguientes datos espectroscópicos.

i.r. (película) ν máx. 3500 (OH, asociado), 3060,3020 (Ar-H), 2830 (Ar-OCH₃ y N-CH₃), 1610, 1590, 1500 (C=C, en Ar) y 1335, 1160 cm⁻¹ (N-SO₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.77 (dd, J= 7 Hz, J= 2 Hz, 2H; Ar-H en 2 y 6 de -SO₂-C₆H₅), 7.53 (m, 3H; Ar-H en 3, 4 y 5 de -SO₂-C₆H₅), 7.08, 6.91 (2s, 2H; Ar-H en 2 y 5 de 3,4-(OCH₃)₂-C₆H₂) 3.94, 3.88 (2s, 6H; Ar-OCH₃ en 3 y 4), 3.23 (m, 2H; N-CH₂), 2.84 (s, 3H; N-CH₃) y 2.16-1.16 ppm (m, 11H; 5 -CH₂ del biciclo y la cadena nitrogenada, -OH).

E.M. e/m: 431 (M⁺, 21.7), 231 (25.5), 219(100) y 77 (37.7).

N,O-Dibencénsulfonil-N-metil-etanolamina.

Se mezclaron 20 g (0.266 moles) de N-metil-etanolamina y 53.89 g (0.532 moles) de trietilamina en 300 ml de dicloro metano anhidro. A 0°C y bajo agitación magnética, se añadió lentamente 94.06 g (0.532 moles) de cloruro de bencén-sulfonilo. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Al cabo de este período se diluyó con agua y con ácido clorhídrico 1:10 (20 ml), se extrajo la fase acuosa con cloroformo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera, para después secarse sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó un aceite incoloro que por cristalización de acetato de etilo y hexano generó un sólido blanco con p.f.= 59-60°C, en un 99% de rendimiento (93.582 g, 0.264 moles).

i.r. (KBr) ν máx. 3020 (Ar-H), 1580 (C=C, en Ar), 1350, -1170 (N-SO₂-) y 1360, 1190 (-O-SO₂-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 8.10-7.40 (m, 10H; Ar-H), 4.20 (t, J= 6 Hz, 2H; -O-CH₂), 3.32 (t, J= 6 Hz, 2H; N-CH₂) y 2.75 ppm (s, 3H; N-CH₃).

CONCLUSIONES

- 1.- Se describe una nueva ruta simplificada de mesembrina (IIa), basada en la desulfonilación reductiva, seguida de ciclización intramolecular, en el intermediario enona-sulfonamida 7.
- 2.- Se reporta la monoalquilación eficiente del arilacetónitrilo 3, con N,O-dibencénsulfonil-N-metil-etanolamina como agente alquilante y n-butil litio como base.
- 3.- Se reporta el primer caso de reducción de una sulfonamida, en presencia de una enona, bajo condiciones de la reacción de Birch.
- 4.- Se describen dos estudios modelo para la obtención de A₄ (V). El primero de ellos toma a la dimetilhidrazona de la ciclohexanona como sustrato y el segundo de ellos la enamina correspondiente.
- 5.- Se incluyen los resultados obtenidos al extrapolar las dos rutas modelo sobre la ciclohexanona funcionalizada 28.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. A. Popelak and G. Lettenbauer, in "The Alkaloids", Vol. IX, Ed. R.H.F. Manske, Academic Press, N.Y. (1968).
2. R.R. Arndt and P.E.J. Kruger, Tetrahedron Lett., 3237 (1970).
3. P.W. Jeffs, R.L. Hawks and D.S. Farrier, J. Am. Chem. Soc., 91, 3831 (1969).
4. K. Bodendorf and W. Krieger, Arch. Pharm., 290, 441 (1957).
5. P. Coggan, D.S. Farrier, P.W. Jeffs and A.T. McPhail, J. Chem. Soc. B, 1267 (1970).
6. P.W. Jeffs, G. Ahmann, H.F. Campbell, D.S. Farrier, G. Ganguli and R.L. Hawks, J. Org. Chem., 35, 3512 (1970).
7. P.W. Jeffs, P.A. Luhan, A.T. McPhail and N.H. Martin, Chem. Comm., 1466 (1971).
8. P.W. Jeffs, T. Capps, D.B. Johnson, J.M. Karle, N.H. Martin and B. Rauchman, J. Org. Chem., 39, 2703 (1974).
9. T.M. Capps, K.H. Hargrave, P.W. Jeffs and A.T. McPhail, J. Chem. Soc. Perkin II, 1098 (1977).
10. F.O. Snyckers, F. Strelow and A. Wiechers, Chem. Comm., 1467 (1971).
11. P.A. Luhan, A.T. McPhail, J. Chem. Soc. Perkin I, 2006

- (1972),
12. P.A. Luhan, A.T. McPhail and P.M. Gross, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 51 (1972).
 13. K. Psotta, F. Strelow and A. Wiechers, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1063 (1979).
 14. N.H. Martin, D. Rosenthal and P.W. Jeffs, *Org. Mass Spectrometry*, 11, 1 (1976).
 15. P.W. Jeffs and T.M. Capps, *Tetrahedron Lett.*, 131 (1979).
 16. M. Shamma and H.R. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.*, 4847 (1965).
 17. T.J. Curphey and H.L. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1441 (1968).
 18. M. Shamma and H.R. Rodríguez, *Tetrahedron*, 24, 6583 (1968).
 19. R.V. Stevens and M.P. Wentland, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5580 (1968).
 20. S.L. Keely and T.C. Tahk, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5584 (1968).
 21. S. Yamada and G. Otani, *Tetrahedron Lett.*, 1133 (1971).
 22. G. Otani and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 2130 (1973).
 23. J.B.P.A. Wijnberg and W.N. Speckamp, *Tetrahedron*, 34, 2579 (1978).

24. H.F. Strauss and A. Wiechers, *Tetrahedron Lett.*, 4495 (1979).
25. R.V. Stevens and J.T. Lai, *J. Org. Chem.*, 37, 2138 (1972).
26. K. Psotta and A. Wiechers, *Tetrahedron*, 35, 255 (1979).
27. S.F. Martin and T.A. Puckette, *Tetrahedron Lett.*, 4229 (1978).
28. H.F. Strauss and A. Wiechers, *Tetrahedron*, 34, 127 (1978).
29. S.F. Martin, T.A. Puckette and J.A. Colapret, *J. Org. Chem.*, 44, 3391 (1979).
30. C.P. Forbes, W.J. Schoeman, H.F. Strauss, E.M.M. Venter, G.L. Wenteler and A. Wiechers, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 906 (1980).
31. R.V. Stevens, *Acc. Chem. Res.*, 10, 193 (1977).
32. R.V. Stevens, P.M. Lesko and R. Lapalme, *J. Org. Chem.*, 40, 3495 (1975).
33. C.P. Forbes, G.L. Wenteler and A. Wiechers, *Tetrahedron*, 34, 487 (1978).
34. C.P. Forbes and G.L. Wenteler, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 29 (1981).
35. P.W. Jeffs, W.C. Archie, R.L. Hawks and D.S. Farrier, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3752 (1971).
36. P.W. Jeffs and J.M. Karle, *Chem. Comm.*, 60 (1977).

37. P.W. Jeffs, J.M. Karle and N.H. Martin, *Phytochemistry*, 17, 719 (1978).
38. J. Watt and M. Breyer-Brandwijk, "The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern of Africa", E. and S. Livingstone Ltd., London (1962).
39. T. Ohishi and H. Kugita, Japanese Patents 7143538 {Chem. Abstr., 76, 59442t (1972)} and 7143539 {Chem. Abstr., 76 59443u (1972)}.
40. I. Rojas Oviedo, "Alcaloides del Sceletium (Aizoaceas): Síntesis Total de (±)-Mesembrina y (±)-Mesembrinina", Tesis Profesional, F.Q., UNAM (1981).
41. J.J. Soria Zárate, "Alcaloides del Sceletium (Aizoaceas), Síntesis Total de la (±)-Joubertinamina, la (±)-Epijoubertinamina y la (±)-Mesembrina", Tesis Profesional, F. Q., UNAM (1981).
42. A.J. Birch and H. Smith, *Quart. Rev.*, 12, 17 (1958).
43. E. R. Shepard and J.F. Noth, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4364 (1950).
44. F. Leonard, A. Wajngurt, M. Kleim and C.M. Smith, *J.Org. Chem.*, 26, 4062 (1961).
45. A. Kaufmann and H. Muller, *Ber.*, 51, 123 (1918).
46. C.A. Buehler and D.E. Pearson, "Survey of Organic Synthesis", Wiley-Interscience, N.Y., Vol. I, 1970; Vol. II, 1977, Chapter 19.

47. K. Rorig, J.D. Johnston, R.W. Hamilton and T. Telinskr, *Org. Syn., Coll. Vol. IV*, 576 (1963).
48. A. Mizuno, Y. Hamada and T. Shioiri, *Synthesis*, 1007 (1980).
49. *Bull. Soc. Chem.*, 9, 929 (1911).
50. A.C. Cope, H.L. Holmes and H.O. House, *Org. Reactions*, 9, 107 (1957).
51. M. Makosza, *Tetrahedron*, 24, 175 (1968).
52. L.B. Taranko and R.H. Perry, *J. Org. Chem.*, 34, 226 (1969).
53. Y. Masuyama, Y. Ueno and M. Okawara, *Chem. Lett.*, 1439 (1977).
54. E. Chiellini, R. Solaro and S. D'Antone, *Makromol. Chem.*, 178, 3165 (1977).
55. H. Komeili-Zadeh, H.J.M. Dou and J. Metzger, *J. Org. Chem.*, 43, 156 (1978).
56. S. Miyano and N. Abe, *J. Org. Chem.*, 36, 2948 (1971).
57. E.J. Corey and I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 487 (1972).
58. H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd. Edition, W.A. Benjamin Inc., California (1972). Chapter 9.
59. D.S. Watt, *Tetrahedron Lett.*, 707 (1974).

60. M.C. Roux-Schmitt, L. Wartski and J. Seyden-Penne, *Synthetic Comm.*, 11, 85 (1981).
61. N.D.V. Soontag, *Chem. Revs.*, 52, 237 (1953).
62. S. Trofimento, *J. Org. Chem.*, 29, 3046 (1964).
63. A.E.G. Miller, J.W. Biss and L.H. Schwartzman, *J. Org. Chem.*, 24, 627 (1959).
64. E. Winterfeldt, *Synthesis*, 617 (1975).
65. J. Kovacs and U.R. Ghatak, *J. Org. Chem.*, 31, 119 (1966).
66. G.R. Pettit and E. van Tamelen, *Org. Reactions*, 12, 356 (1962).
67. H. Hauptmann and W.F. Walter, *Chem. Revs.*, 62, 347 (1962).
68. "Organicum, Practical Handbook of Organic Chemistry", Ed. B.J. Hazzard, Addison-Wesley Publishing Co. Inc., Reading, Mass. (1973).
69. C.P. Forbes, J.D. Michau, T. van Ree, A. Wiechers and M. Woudenberg, *Tetrahedron Lett.*, 935 (1976).
70. B. Ganem, *J. Org. Chem.*, 40, 146 (1975).
71. J.M. Fortunato and B. Ganem, *J. Org. Chem.*, 41, 2194 (1976).
72. E.J. Corey, K.B. Becker and R.K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8616 (1972).

73. A.J. Mura, D.A. Bennett and T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, 4433 (1975).
74. A.J. Mura, G. Majetich, P.A. Grieco and T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, 4437 (1975).
75. J. d'Angelo, *Tetrahedron*, 32, 2979 (1976).
76. I.H. Sánchez, C. Lemini, C. Hernández, R. García y G. Machín, 2nd. Chemical Congress of the North American Continent, Las Vegas, Nevada (1980). Resúmen: ORGN 339.
77. E.J. Corey and D. Enders, *Tetrahedron Lett.*, 3 (1976).
78. E.J. Corey, D. Enders and M.G. Block, *Tetrahedron Lett.*, 7 (1976).
79. E.J. Corey and D. Enders, *Tetrahedron Lett.*, 11 (1976).
80. E.J. Corey and S. Knapp, *Tetrahedron Lett.*, 4687 (1976).
81. G.R. Newkome and D.L. Fishel, *J. Org. Chem.*, 31, 677 (1966).
82. E.J. Corey and D. Enders, *Ber.*, 111, 1337 (1978).
83. E.J. Corey and D. Enders, *Ber.*, 111, 1362 (1978).
84. G.J. Karabatsos, R.A. Taller and F.M. Vane, *Tetrahedron Lett.*, 1081 (1964).
85. G. Büchi and H. Wüest, *J. Org. Chem.*, 34, 1122 (1965).
86. F. Zymalkowski and H. Rimek, *Arch. Pharm.*, 294, 759

- (1961); Chem. Abstr., 57:7228g (1962).
87. E.J. Corey and S. Knapp, *Tetrahedron Lett.*, 3667 (1976).
 88. S. Hünig, E. Lücke and W. Brenninger, *Org. Syn.*, 41, 65 (1961).
 89. R.D. Allan, B.G. Cordiner and R.J. Wells, *Tetrahedron Lett.*, 6055 (1968).
 90. A.C. Cope, D.L. Nealy, P. Scheiner and G. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3130 (1965).
 91. Rohm and Haas de México.
 92. G. Stork and J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5938 (1971).
 93. M.E. Jung, P.A. Blair and J.A. Lowe, *Tetrahedron Lett.*, 1439 (1976).
 94. H.E. Ensley and R. Lohr, *Tetrahedron Lett.*, 1415 (1978).
 95. S.J. Rhoads, in "Molecular Rearrangements", Vol. I, Ed. P. de Mayo, Wiley-Interscience, N.Y. (1963).
 96. C.D. Hurd and M.A. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1909 (1938).
 97. N.B. Lorette and W.L. Howard, *J. Org. Chem.*, 26, 3112 (1961).
 98. N.L. Howard and N.B. Lorette, *Org. Syn.*, 42, 34 (1962).