

00573

5  
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE QUIMICA

EXPLORACION DE UNA NUEVA RUTA SINTETICA  
A LA MESEMBRINA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS**  
**(QUIMICA ORGANICA)**  
P R E S E N T A  
**Q. BEATRIZ QUIROZ GARCIA**



MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Jurado asignado según el tema :**

<b>Presidente</b>	Dra. Lydia Rodríguez Hahn
<b>Vocal</b>	Dra. Gloria Pérez Cendejas
<b>Secretario</b>	Dra. Rocío Pozas Horcasitas
<b>Primer Suplente</b>	Dr. Francisco Yuste López
<b>Segundo Suplente</b>	Dr. Benjamín Ortiz Mendoza

El presente trabajo se realizó en el Departamento de  
Química Orgánica de la División de Estudios de  
Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M.

**Asesor del tema :**

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel

**Sustentante :**

Q. Beatriz Quiroz García

*Con amor y profunda nostalgia*

*a mis padres*

*Rubén y Tere*

*A mi tío Miguel*

*Por que su ejemplo sembró en mí*

*el deseo de la superación*

*A Zuleta y José Luis*

*A Tere y Ricardo*

*A Rubén, Lety, Claudia  
y Rubén Jaime*

*Por que sin ellos no tendria  
sentido la vida*

*Mi más profundo agradecimiento  
al Dr. Luis Angel Maldonado  
por su tan valiosa y acertada  
asesoría en la realización de este  
trabajo*

*Al Dr. Guillermo Delgado  
por la ayuda brindada en la  
elaboración de esta tesis*

*A Anita, Reyna, Gustavo G. y*

*Gustavo A.*

*por su ayuda y amistad*

*A Atilano, Isabel y Federico*

*por su apoyo y asesoría técnica*

**Exploración de una nueva ruta sintética  
a la Mesembrina**



## INDICE

	Pág.
<b>I. INTRODUCCION Y GENERALIDADES</b>	<b>1</b>
<b>II. DISCUSION Y RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>52</b>
<b>IV. CONCLUSIONES</b>	<b>80</b>
<b>V. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>81</b>

**INTRODUCCION**

**Y**

**GENERALIDADES**

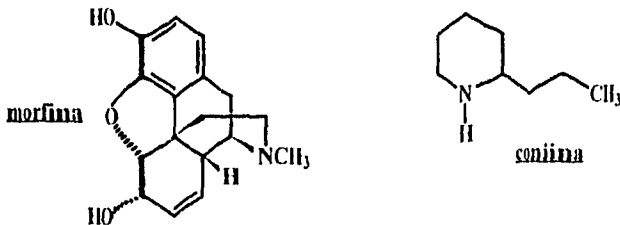
## ALCALOIDES

Los alcaloides comprenden un grupo de compuestos nitrogenados de diferentes tipos de estructura, vías biosintéticas y actividades farmacológicas no comparable con ningún otro grupo de productos naturales.

### HISTORIA

La historia de los alcaloides es tan antigua como la civilización. El hombre ha usado drogas que contienen alcaloides en pociones, medicinas, tés, cataplasmas y venenos por 4000 años. No fue sino hasta principios del siglo XIX que se hicieron intentos por aislar los ingredientes terapéuticamente activos del crudo de las drogas.

El primer crudo de droga investigado químicamente fue el opio. El opio había sido usado por siglos en la medicina popular y tanto sus propiedades analgésicas como narcóticas eran bien conocidas. En 1805 un examen del opio llevó a Serturner a aislar la morfina y fue él quien descubrió su carácter básico<sup>[1]</sup>.



Doce años después, Pelletier y Caventou en la facultad de farmacia de París aislaron, en un corto período (1817-1820), varios principios activos de importancia farmacéutica como son la estricnina, la emetina, la brucina, la piperina, la cafeína, la quinina, la cinconina y la colchicina.

En 1826, Pelletier y Caventou también obtuvieron la coniina, un alcaloide de considerable significado histórico, no solo porque fue el alcaloide responsable de la muerte de Sócrates, sino porque debido a su estructura molecular simple, fue el primer alcaloide en ser caracterizado (1870) y sintetizado (1886)<sup>[2]</sup>.

La complejidad molecular de la mayoría de estos alcaloides retrasó su elucidación estructural durante el siglo XIX e incluso hasta principios del siglo XX. El caso de la estricnina es un buen ejemplo; obtenida en 1819 por Pelletier y Caventou, tomó cerca de 140 años de investigación química extremadamente ardua y muy frustrante, antes de que su estructura correcta fuera finalmente propuesta en 1946 por Robinson<sup>[3]</sup>.

Es de notarse que mientras que la química orgánica creció inmensamente durante este periodo para llegar a ser la ciencia sofisticada que es hoy en día, la química de los productos naturales fue creciendo a la par. Más aún, muchas reacciones que ahora son clásicas en química orgánica, fueron descubiertas primero durante un estudio cuidadoso de la degradación de ciertos productos naturales.

Con la introducción de las técnicas de cromatografía preparativa y la instrumentación espectroscópica sofisticada, el número de alcaloides conocido se ha incrementado dramáticamente. A finales de 1978 el número alcanzado era cerca de 4000 alcaloides estructuralmente definidos<sup>[4]</sup>.

## OCURRENCIA

En el pasado la principal fuente natural de los alcaloides eran las plantas con flor, las angiospermas. Sin embargo desde los años 70's se incrementó el número de ejemplos de alcaloides de origen animal, en insectos, organismos marinos y microorganismos así como en otras plantas diferentes a las angiospermas.

Algunos grupos de alcaloides están asociados en particular con ciertas familias o género de plantas. En la mayoría de las familias de plantas que contienen alcaloides, algunos géneros los contienen mientras que otros no. Un género dado frecuentemente presenta a los mismos alcaloides u otros estructuralmente relacionados, y en algunos casos diferentes géneros dentro de una familia pueden contener el mismo alcaloide. Además, alcaloides simples como la nicotina frecuentemente se encuentran en plantas botánicamente no relacionadas. Por otro lado, alcaloides más complejos como la morfina, frecuentemente están limitados a una especie o género de plantas.

Una planta dada que contenga alcaloides, éstos pueden concentrarse en una parte particular de ella, aunque esto no significa necesariamente que los alcaloides se sintetizan en ese lugar, sino que pueden ser producidos en una parte y ser transportados a otra.

Aún cuando los alcaloides ocurren en una parte particular de la planta, el rango de concentración, aún del alcaloide de significancia farmacológica, varía enormemente<sup>(5)</sup>

## CLASIFICACION

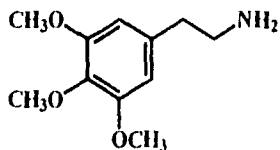
El sistema de clasificación más ampliamente aceptado, debido a Hegnauer<sup>(5,6)</sup>, agrupa los alcaloides como: (a) alcaloides verdaderos, (b) protoalcaloides, y (c)-pseudoalcaloides

### (a) Alcaloides Verdaderos

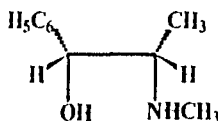
Los alcaloides verdaderos son compuestos que contienen normalmente nitrógeno en un anillo heterocíclico; son derivados de aminoácidos, son casi invariablemente básicos; son tóxicos; muestran un amplio rango de actividad fisiológica, son de distribución taxonómica limitada, y normalmente se encuentran en la planta como la sal de un ácido orgánico.

### (b) Protoalcaloides

Los protoalcaloides son aminas relativamente simples en las cuales el nitrógeno del aminoácido no está en un anillo heterocíclico. Son biosintetizados a partir de aminoácidos y son básicos. Como ejemplos están la mescalina y la efedrina.



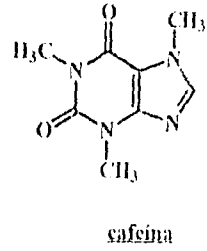
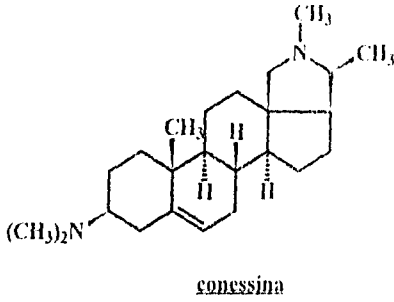
**mescalina**



**efedrina**

### (c) Pseudoalcaloides

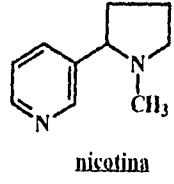
Los pseudoalcaloides no son derivados de un precursor aminoácido. Son usualmente básicos. Existen dos series importantes en esta clase, los alcaloides esteroidales como la coonessina y las purinas como la cafeína.



**PROPIEDADES**

**Propiedades Físicas**

La mayoría de los alcaloides que han sido aislados son sólidos cristalinos con puntos de fusión o intervalos de descomposición definidos. Unos cuantos alcaloides son gomas amorfas, y algunos como la nicotina y la coniina son líquidos.



La mayor parte de los alcaloides son incoloros, pero algunos complejos, altamente aromáticos son coloridos.

La solubilidad de los alcaloides y sus sales es de considerable significado en la industria farmacéutica, tanto en la extracción de los alcaloides de plantas y hongos como en la formulación farmacéutica final<sup>(1)</sup>.

## Propiedades Químicas

La propiedad química más distintiva de la mayoría de los alcaloides es que son básicos. Esta propiedad es por supuesto dependiente de la disponibilidad del par de electrones no compartidos sobre el nitrógeno.

Puesto que los alcaloides pueden contener una diversidad de sistemas heterocíclicos con nitrógeno, es pertinente discutir la basicidad de algunos de los sistemas heterocíclicos más comunes encontrados en los alcaloides.

El núcleo de la piridina contiene 6 electrones  $\pi$  dentro del anillo heterocíclico; además como el par de electrones no compartido sobre el nitrógeno está disponible, la piridina es básica. Sin embargo los dobles enlaces carbono-nitrógeno reducen ésta basicidad de alguna manera, y la piridina es menos básica que su análogo saturado la piperidina. La quinolina y la isoquinolina son de basicidades similares a la piridina.

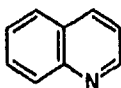
Por lo que respecta a los correspondientes sistemas de anillos heterocíclicos de cinco miembros, el pirrol es completamente aromático (4 electrones  $\pi + 2$ ) solo cuando el par de electrones no compartido del nitrógeno está involucrado en la aromaticidad. Así el pirrol y su análogo bencénico el indol no son básicos sino más bien ácidos, porque la formación del anión incrementa la disponibilidad de los electrones sobre el nitrógeno para la aromaticidad. Sin embargo, la pirrolidina al igual que la piperidina son fuertemente básicas<sup>191</sup>.



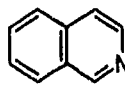
piridina



piperidina



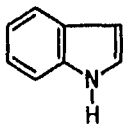
quinolina



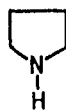
isoquinolina



pirrol



indol



pirrolidina

La basicidad de los alcaloides los hace extremadamente susceptibles a la descomposición, particularmente por calentamiento y luz en presencia de oxígeno. El producto de tal reacción es con frecuencia un N-óxido

La descomposición de los alcaloides durante o después de su aislamiento puede ser un serio problema si se desean almacenar por un período prolongado. La formación de sales con ácidos orgánicos ó inorgánicos frecuentemente previene la descomposición.

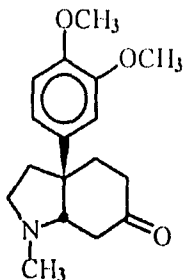
### **FARMACOLOGIA**

Existen dos importantes sistemas del procesamiento de la información en los humanos: el sistema nervioso y el sistema endócrino. En la mayoría de las veces la acción principal de los alcaloides es sobre el sistema nervioso.



## LA MESEBRINA Y ALCALOIDES RELACIONADOS

La **mesembrina** es un alcaloide de fórmula química  $C_{17}H_{23}NO_3$ , con un peso molecular de 289.36, y de nombre químico: 3a-(3,4-Dimetoxifenil)octahidro-1-metil-6H-indol-6-ona. En la naturaleza se encuentra en su forma (-), que es un aceite de color amarillo pálido ( $Peb_{0,3}=186-190^{\circ}C$ ), mientras que la forma racémica se presenta como un aceite incoloro ( $Peb_{0,07}=178^{\circ}C$ )<sup>[7]</sup>.



(-)-mesembrina

En la literatura antigua se hace referencia al aislamiento de varios alcaloides del género *Mesembryanthemum* del cual se derivaron los nombres de éstas bases. Sin embargo más recientemente, ésta clasificación ha sido revisada al género *Sceletium*, familia *Ficodaceae* ó *Aizoaceae*.

Por lo anterior la referencia a éstas bases como alcaloides de la mesembrina es técnicamente impropio. No obstante, el término parece ser muy común para garantizar su permanencia<sup>[8]</sup>.

El interés en éstas bases ha sido catalizado por su aislamiento<sup>[9]</sup> a partir de una preparación de droga conocida como "*Channa* ó *Koegoed*", la cual es usada por los nativos del sudoeste africano como narcótico y se dice que exhiben una actividad en el sistema nervioso central similar a la de la cocaína.

Sin embargo, su principal atractivo sintético puede ser más ampliamente apreciado por el reconocimiento de su relación estructural con el grupo de los alcaloides más complejos de las *Amaryllidaceae*.

El esqueleto básico del MESEMBRANO, en los alcaloides de la mesembrina, guarda una estrecha relación estructural y estereoquímica ('cis', del sistema perhidroindol) con el grupo de los alcaloides de las Amaryllidaceae tipo CRINANO ( Esquema I ).

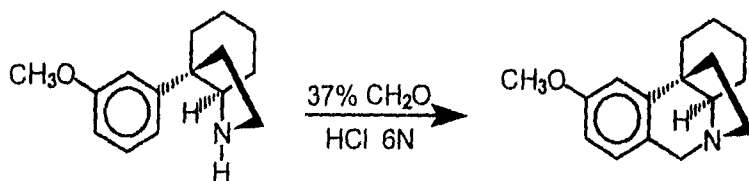
Esquema I



Cada uno de éstos alcaloides poseé un núcleo de 3a-ariolactahidroindol funcionalizado, y cualquier entrada sintética general a los alcaloides del Sceletium y de las Amaryllidaceae debe por lo tanto, incorporar una metodología eficiente para la construcción de ésta unidad estructural arqueotípica<sup>(8,9)</sup>.

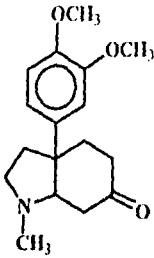
En el **Esquema II** se puede apreciar como se lleva a cabo la transformación de un tipo de alcaloide a otro<sup>(8)</sup>.

Esquema II

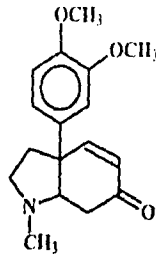


Los alcaloides de la mesembrina constituyen un grupo relativamente homogéneo de sustancias (**Esquema III**). Su síntesis ha adquirido considerable actividad en los últimos años, lo que puede deberse, en parte, a su relativa simplicidad lo que permite el probar las fronteras de la ciencia desarrollando nuevos métodos sintéticos

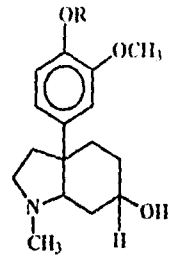
Esquema III



(1) mesembrina



(2) mesembrenina

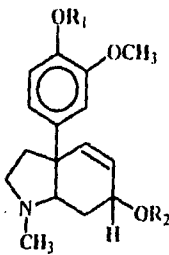


(3) mesembranol

R = CH<sub>3</sub>

(4) 4'-O-desmetilmesembranol

R = H



(5) mesembrenol

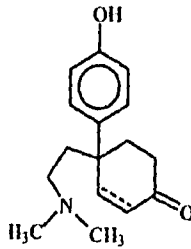
R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H

(6) O-acetilmesembrenol

R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Ac

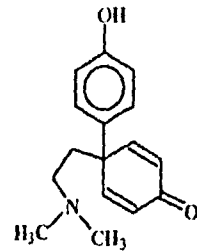
(7) 4'-O-desmetilmesembrenol

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H



(8) joubertiamina(----)

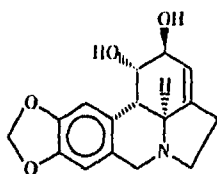
(9) dihidrojoubertiamina



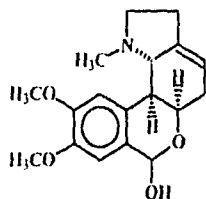
(10) deshidrojoubertiamina

Por otro lado, la gran diversidad estructural que caracteriza a los alcaloides de las Amaryllidaceae, requiere de una clasificación en varios subgrupos homogéneos de acuerdo a su esqueleto<sup>(8)</sup>. En el Esquema IV se indican las estructuras del alcaloide principal de cada uno de los principales subgrupos.

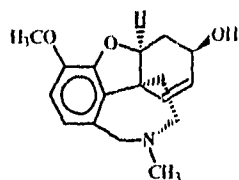
Esquema IV



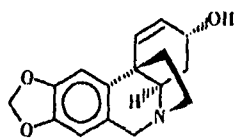
(11) Lycorina



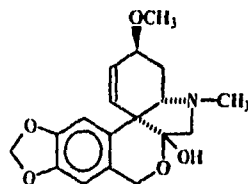
(12) Lycorenina



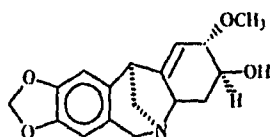
(13) Galantamina



(14) Crinina



(15) Tazettina

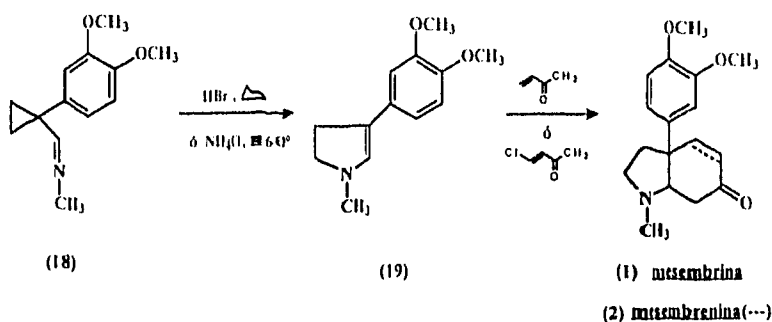


(16) Montanina



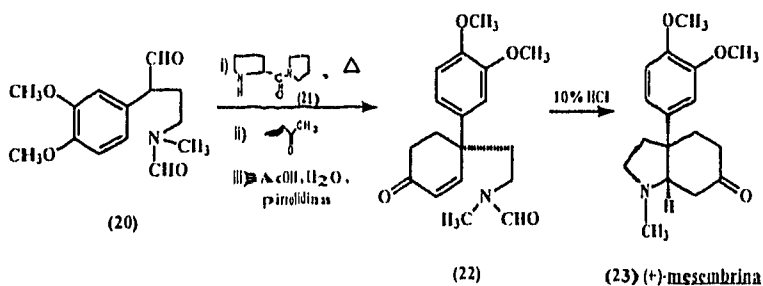
En 1968, Stevens<sup>[12]</sup> y Keeley<sup>[13]</sup>, por separado informaron, casi simultáneamente, una síntesis basada en la transposición de ciclopropiliminas para dar  $\Delta^2$ -pirrolinas. Así el calentamiento de la imina (18) con HBr acuoso ó con NH<sub>4</sub>Cl dió la enamina endocíclica (19), sobre la cual se hace una anilación de Robinson con metilvinilcetona en presencia de ácido dando como resultado la mesembrina racémica (Esquema VI). Si se usa en esta anilación de Robinson la 2-clorovinilacetona se obtiene la mesembrenina (2)<sup>[14]</sup>.

Esquema VI



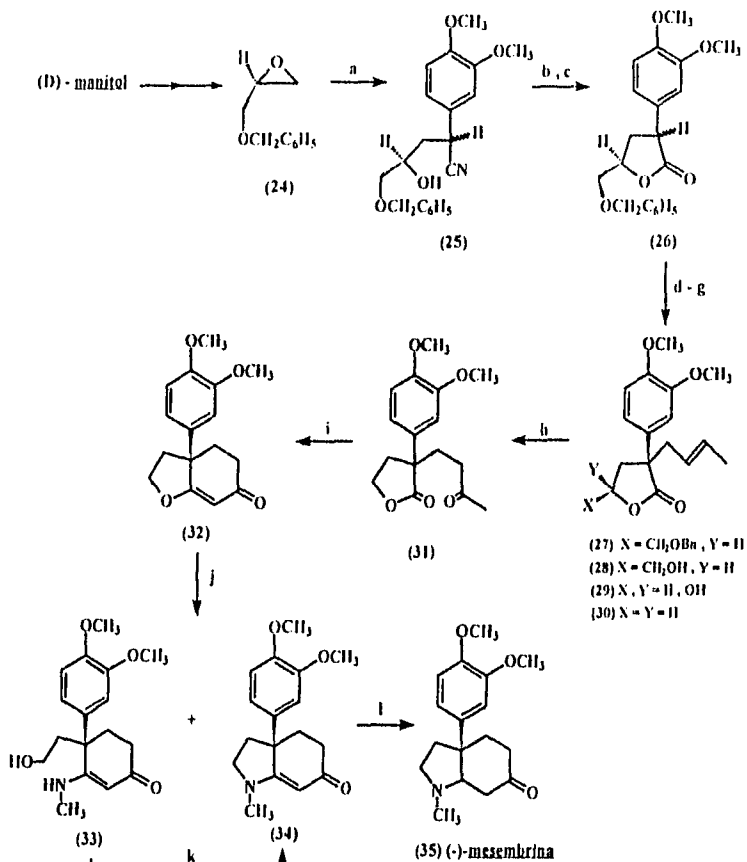
Yamada y Otsu<sup>[15]</sup> en 1971 describieron una síntesis asimétrica interesante de la (+)-mesembrina (23) no natural a partir del derivado formamido (20). La condensación de (20) con la N-propilpiperidina (21) seguida por reacción con metilvinilcetona e hidrólisis ácida, dió la ciclohexenona (22) ópticamente activa en un 38% de rendimiento. La hidrólisis ácida posterior de (22) da como resultado la (+)-mesembrina (23) ( Esquema VII )

Esquema VII



Diez años más tarde, en 1981, Takano y colaboradores<sup>[16]</sup> describieron la primera síntesis enantioselectiva de la mesembrina natural (35) utilizando (D)-manitol como la materia prima quiral. El paso clave de esta síntesis consiste en la alquilación por el lado menos impedido de la lactona asimétrica (26) con bromuro de crotilo ( Esquema VIII )

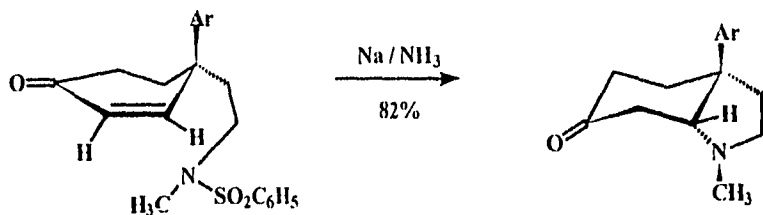
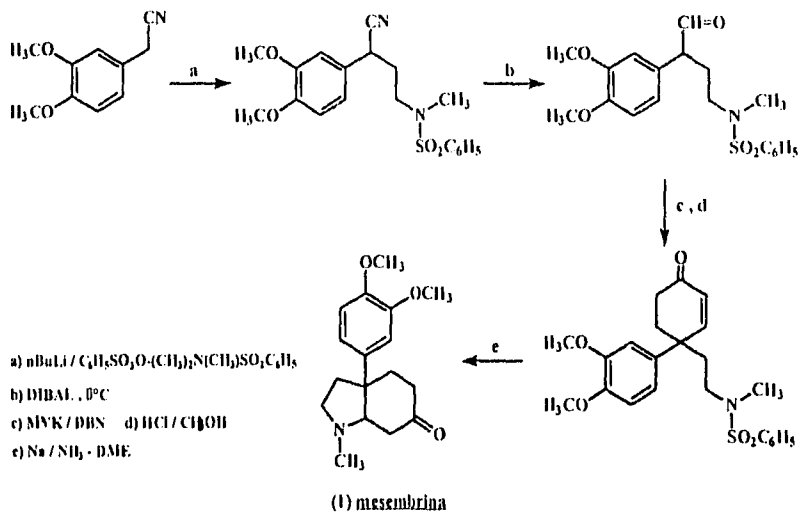
Esquema VIII



- a) 3,4-dimetoxifenilacetnitrilo (1 eq), LDA (1.2 eq), THF, -78°C --- t.n  
 b) 10% KOH-EtOH, reflujo toda la noche; c) 10% HCl-EtOH, t.n.  
 d) LDA (2 eq), bromuro de crotilo (2 eq), THF, -78°C --- t.n.  
 e) HCl-EtOH (1:1), reflujo, 3h; f) 20% KOH-MeOH, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> gas, NaIO<sub>4</sub>  
 g) NaBH<sub>4</sub>, H<sup>+</sup> al trabajar la reacción; h) PdCl<sub>2</sub> · CuCl, DMF húmeda, O<sub>2</sub>, 1 semana  
 i) KOH/tu, THF, reflujo toda la noche; j) F al trabajar la reacción  
 j) 40% MeNH<sub>2</sub> ac., tubo cerrado, 180°, 1 hr.  
 k) (=N<sup>+</sup>(OEt)<sub>2</sub> · Ph<sub>3</sub>P, THF, 10 min.; l) I<sub>2</sub> (2 eq.), N<sub>2</sub>/b

En 1983, Sánchez y colaboradores<sup>[17,18]</sup> informaron una interesante síntesis total de la mesembrina vía la ciclación intramolecular de una enona con el grupo bencensulfonamido bajo las condiciones reductoras de sodio en amoníaco líquido ( paso "e" , Esquema IX )

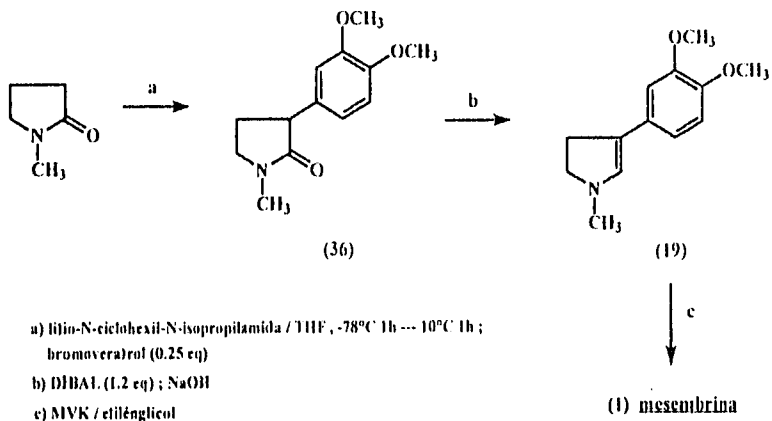
Esquema IX



El mismo año Kochhar y Pinnick<sup>[19]</sup> describieron una síntesis eficiente de la ( $\pm$ )-mesembrina (1) a partir de la N-metil-2-pirrolidona. Así la N-metilpirrolidona se ariló y la lactama resultante (36) se convirtió en la enamina conocida (19) que por anillación de Robinson<sup>[12,13,14]</sup> da la mesembrina (1) ( Esquema X )

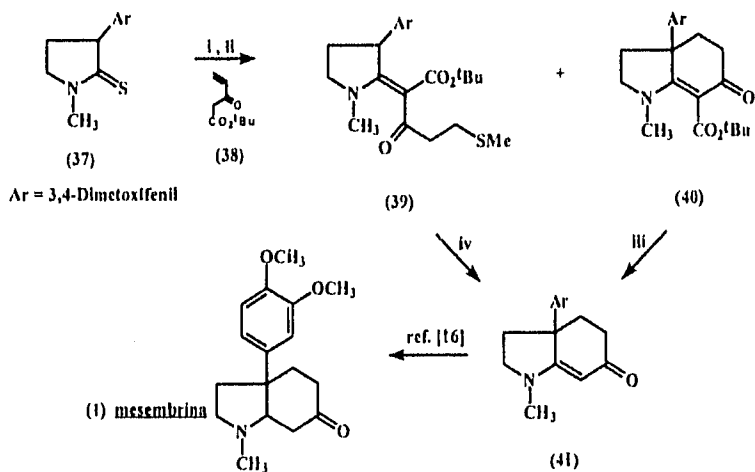


Esquema X

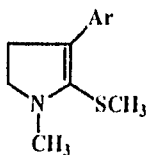


Más recientemente Michael y colaboradores<sup>[20,21]</sup> informaron un procedimiento novedoso que involucra una S-alkilación, una extrusión de azufre y una ciclación intramolecular, para obtener la  $\Delta^7$ -mesembrenona (**41**), intermediario en la síntesis formal de la ( $\pm$ )-mesembrina (**1**). (Esquema XI).

Esquema XI



La S-alkilación de la tiolactama (37) con yodometano, seguida por reacción del yoduro de 2-metilio- $\Delta^1$ -pirrolinio resultante, con el 3-oxopent-4-enoato de t-butilo (38) da dos productos. El compuesto (39) resultado de la condensación tipo Knoevenagel esperada, seguido de la intercepción de la enona por el anión metantiolato liberado; y la hexahidroindol-6-ona (40) producto de la anilación de Robinson entre la enamina (42), formada competitivamente y la vinilcetona (38).

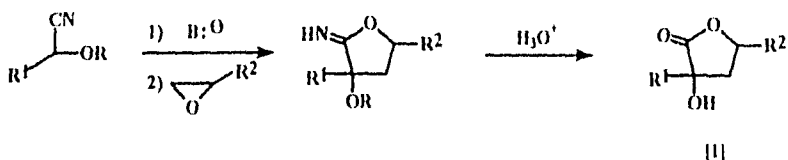


(42)

Ambos productos (39) y (40) por tratamiento con ácido trifluoroacético dan como resultado la  $\Delta^7$ -mesembrenona (41).

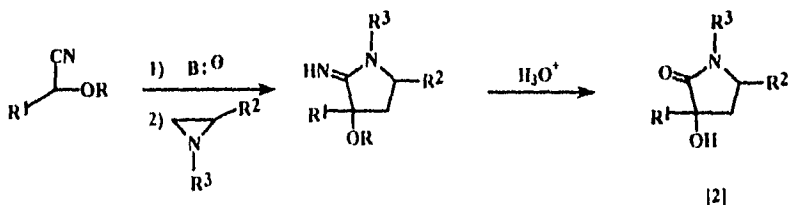
**DISCUSION**  
**Y**  
**RESULTADOS**

La reacción de los aniones derivados de las cianhidrinas protegidas con epóxidos produce iminoéteres cíclicos fácilmente convertibles a  $\alpha$ -hidroxibutanóidos [1] por hidrólisis ácida



Estos  $\alpha$ -hidroxibutanóidos son importantes intermediarios sintéticos ya que se pueden transformar en  $\beta$ -hidroxicetonas (cetoles), butenóidos y furanos<sup>[22]</sup>.

Por otro lado, la reacción correspondiente pero con aziridinas no parece haber sido estudiada. Aunque es conocido que las aziridinas son electrófilos menos reactivos que los epóxidos, por analogía con la reacción arriba descrita y en caso de que la reacción procediera, el producto final debería ser una  $\alpha$ -hidroxilactama [2].

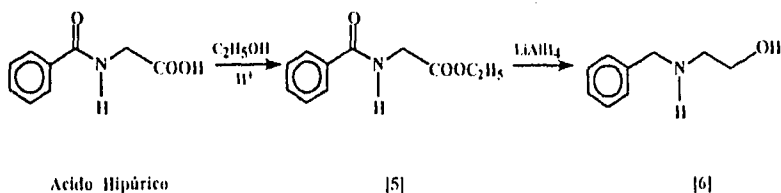


Además de que en principio estas  $\alpha$ -hidroxilactamas podrían ser utilizadas como precursores tanto de pirrolidonas como de pirroles, la presencia del átomo de nitrógeno en el anillo de 5 miembros abre la interesante posibilidad de poderlas usar como síntón para algunos alcaloides.

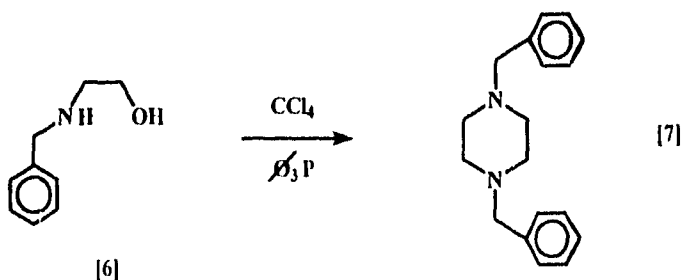
El presente trabajo se orientó a la síntesis del alcaloide **mesembrina**, para lo cual se planteó en un principio como esquema general de síntesis la apertura de un anillo de aziridina por medio de un carbanión del tipo [3]. Esta reacción nos permitiría obtener un anillo de lactama del tipo [4] y posteriormente, dependiendo de lo que se hubiera elegido para 'X' se seleccionarían las reacciones apropiadas que nos llevarían a la formación del sistema del octahidroindol de la mesembrina (Esquema No.1)



Esquema No. 2



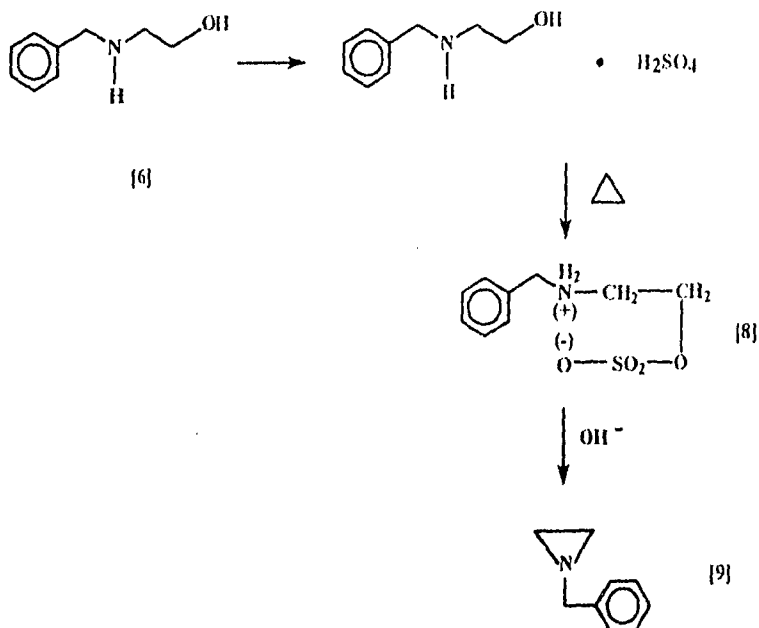
El primer método que se probó sobre la N-benciletanolamina fue el de Appel R.<sup>[23]</sup> que consiste en tratar [6] con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono en presencia de trietilamina. Sin embargo el producto que se aisló en este caso, parece ser la piperazina [7], que es el producto normal de la dimerización<sup>[24]</sup> de la aziridina y que frecuentemente se obtiene como subproducto en las reacciones de su obtención.



El espectro de resonancia magnética protónica (R.M.N.) del producto [7] mostró en 2.55 ppm un singlete que integra para ocho protones que corresponden a los cuatro metilenos del anillo de la piperazina, en 3.55 ppm un singlete que integra para cuatro protones de los dos metilenos bencílicos y en 7.30 ppm un singlete que integra para diez protones de los dos anillos aromáticos.

Como no se logró aislar el producto deseado, se probó entonces el método de Wenker<sup>[25,26]</sup>, formando primero el sulfato [8], a partir de la N-benciletanolamina [6] y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> por calentamiento a presión reducida, y sin aislar se trató con KOH para dar la bencilaziridina [9] en un 32% de rendimiento (Esquema No.3)

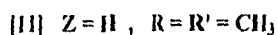
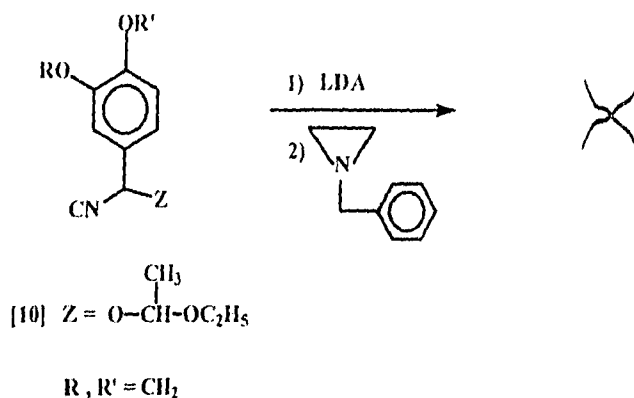
Esquema No. 3



El espectro de R.M.N. del compuesto [9] mostró en 1.2-1.3 ppm y en 1.75-1.9 ppm dos multipletes que integran para dos protones cada uno correspondientes a los dos metilenos del anillo de la aziridina, en 3.35 ppm un singlete que integra para dos protones del metileno bencílico y en 7.36 ppm un singlete que integra para cinco protones correspondientes al anillo aromático.

Desafortunadamente los intentos de apertura del anillo de aziridina de [9] con los carbaniones [10] y [11] en diversas condiciones de tiempo y temperatura no procedieron, recuperándose inalterados los reactantes. (Esquema No. 4)

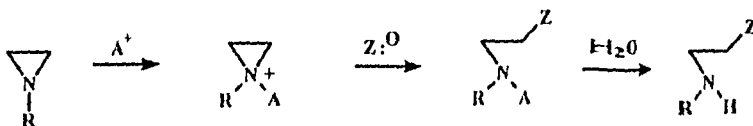
Esquema No. 4



Aunque nos faltaría evaluar todavía en esta reacción a carbaniones más nucleofílicos (por ejemplo los provenientes de cianhidrinas protegidas derivadas de aldehídos alifáticos), los resultados anteriores confirmaron lo que ya se ha establecido en estudios con otros nucleófilos: las aziridinas son peores electrófilos que los epóxidos.

A fin de aumentar la electrofilicidad del anillo de aziridina y permitir su ataque por los carbaniones que estábamos probando, nos pareció que disponíamos de dos posibilidades. La primera consistía en utilizar durante las reacciones de alquilación, además de los reactantes, algún ácido de Lewis que permitiera la generación in situ de una sal de aziridinio. Esta sal de aziridinio lógicamente poseería una electrofilicidad aumentada con respecto a la aziridina libre y por lo tanto con mayores probabilidades de poder alquilar el carbanión presente. (Esquema No. 5)

Esquema No. 5



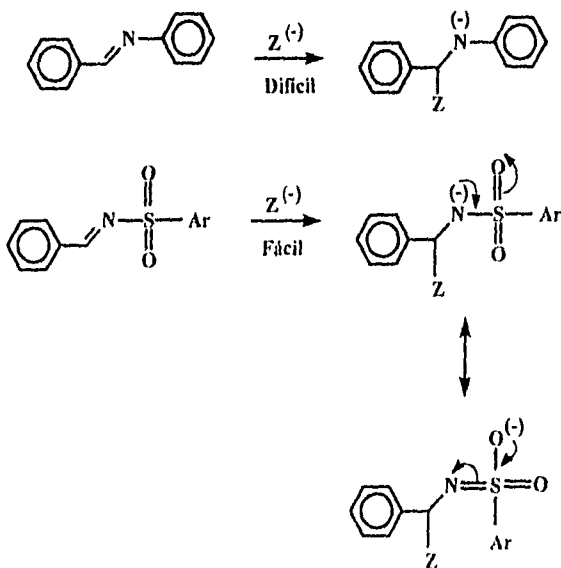


El problema de esta ruta es que el ácido de Lewis empleado debe ser compatible con el carbanión usado y esto no siempre es fácil de conseguir. Sin embargo, se han descrito en la literatura ejemplos en que se ha utilizado esta estrategia y que nos hacen pensar que podría quizás funcionar en este caso. Por ejemplo, son conocidos el uso del  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y del  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  como "activadores" de enonas en las reacciones con cupratos ó epóxidos y también del  $\text{TiCl}_4$ <sup>[27]</sup>.

En nuestro caso la posibilidad anterior no se alcanzó a probar experimentalmente ya que por el tiempo que se hicieron nuestras pruebas de intentos de alquilación con aziridinas, trabajando con otros sustratos se determinó que se podía utilizar la segunda posibilidad que a continuación se describe.

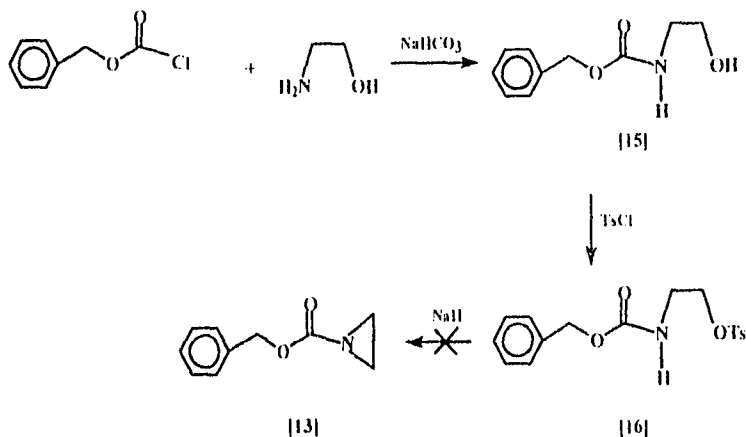
Al estudiar el ataque de nucleófilos sobre iminas, hablamos observado que en iminas convencionales este ataque es un proceso difícil (y en muchos casos imposible) pero no así cuando se tiene un grupo atractor de electrones sobre el nitrógeno (por ejemplo el grupo  $\text{ArSO}_2$ ). Apparently, el grupo atractor de electrones aumenta la electrofilicidad del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  tanto por su efecto inductivo como por la capacidad que tiene para deslocalizar la carga negativa que se genera sobre el átomo de nitrógeno al ser atacado por el nucleófilo. (Esquema No. 6)

Esquema No. 6





Esquema No. 7



El espectro de infrarrojo (I.R.)<sup>\*</sup> del compuesto [15] muestra en 1694 cm<sup>-1</sup> una banda correspondiente al carbonilo del grupo benziloxycarbonil y en 1276 cm<sup>-1</sup> una banda que corresponde a la absorción (C-O). El espectro de R.M.N.<sup>\*</sup> presenta en 3.25 ppm un cuarteto (J=6.0 Hz) que integra para dos protones correspondientes al metileno unido al nitrógeno, en 3.62 ppm un triplete (J=6.0 Hz) que corresponde al metileno unido al -OH, en 5.05 ppm un singulete que integra para dos protones los del metileno benzílico, en 7.3 ppm una señal simple que integra para cinco protones que corresponden al anillo aromático y de 2.4 a 2.8 ppm así como de 5.2 a 5.5 ppm se observan dos bandas anchas que desaparecen al agregar D<sub>2</sub>O.

El compuesto [16] presenta un espectro de I.R. con una banda en 1714 correspondiente al carbonilo del grupo benziloxycarbonil, en 1360 y 1176 dos bandas características del grupo sulfonato así como en 816 y 698 dos absorciones que corresponden a la vibración (S-O) y en 1260 una banda correspondiente a la vibración (C-O). El espectro de R.M.N. de [16] a diferencia del compuesto [15] presenta en 2.38 un singulete que integra para tres protones que corresponden al metilo del tosilo, mientras que las señales debidas a los metilenos unidos uno al nitrógeno y el otro al grupo tosilato se ven desplazadas a bajo campo a 3.38 y 4.02 respectivamente, en 5.0 se

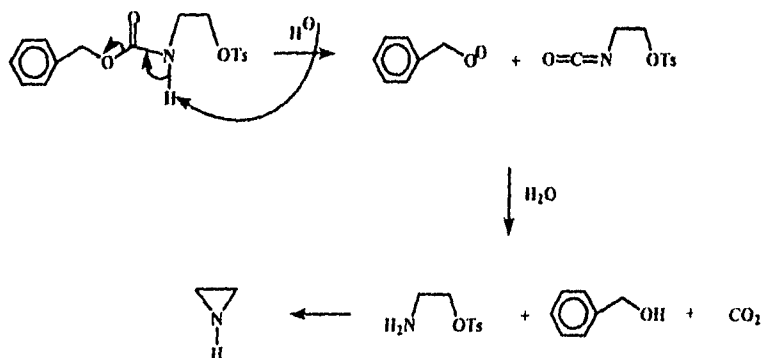
\* En esta tesis las frecuencias de las bandas de absorción en el infrarrojo se darán siempre en cm<sup>-1</sup> y los desplazamientos químicos en resonancia magnética protonica en ppm usando el parámetro  $\delta$ . Asimismo, para este último caso, las unidades de las constantes de acoplamiento (J) se darán en Herzios (Hz). Hechas estas aclaraciones a partir de este momento no se volverán a indicar las unidades empleadas.

observa el singulete del metileno bencílico, de 7.15 a 7.33 aparece un multiplete que integra para siete protones, cinco pertenecientes al anillo del bencilo y dos al anillo del grupo tosilo, mientras que los otros dos protones del anillo del tosilo aparecen en 7.7 como un doblete ( $J=8.0$ ) y de 4.98 a 5.25 se observa una banda ancha que intercambia con  $D_2O$ .

El único producto que se pudo identificar de la reacción de [13] y NaH fue el alcohol bencílico, el cual se podría pensar que se formó por hidrólisis de la N-benciloxicarbonilaziridina [13] inicialmente formada. Sin embargo de ser cierta esta explicación no entenderíamos el por qué de la facilidad de la hidrólisis, ya que en nuestra experiencia trabajando con otros sustratos que poseen el grupo carbamato, ha sido imposible hidrolizar en medio básico a este grupo funcional<sup>[29]</sup>.

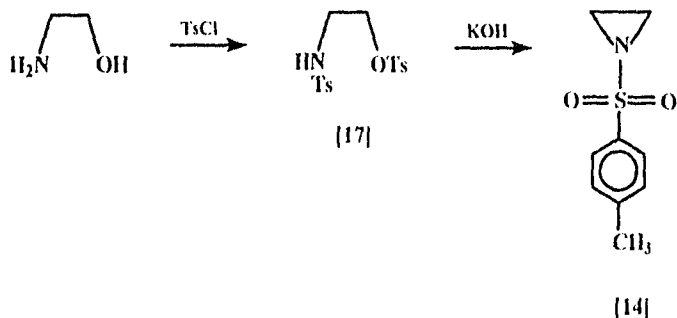
Alternativamente, nosotros proponemos que el alcohol bencílico se pudo haber formado de [16] por una eliminación 1,2 del grupo benciloxi seguido de protonación durante el trabajo de la reacción. (Esquema No. 8)

Esquema No. 8



Al no poderse obtener la N-benciloxicarbonilaziridina se preparó entonces la N-tosilaziridina [14] según lo descrito por Dietrich<sup>[30]</sup>. Para ello la etanolamina se ditosiló [17] y posteriormente por tratamiento con KOH se cicló obteniéndose en buen rendimiento (90%) la aziridina [14], la cual es un sólido estable y más fácil de manejar teniendo en cuenta su esperada toxicidad (Esquema No.9)

Esquema No. 9



El espectro de I.R. del compuesto [17] presenta dos bandas una en 1360 y la otra en 1176 características del grupo sulfonato, mientras que en 1306 y 1152 se observan dos bandas características del grupo sulfonamida.

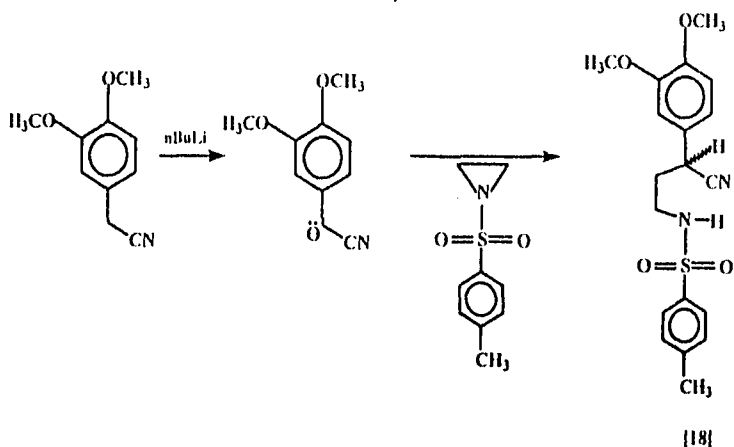
El espectro de R.M.N. del mismo compuesto presenta dos singuletes uno en 2.39 y el otro en 2.42 que integran para tres protones cada uno y que corresponden a los metilos de los grupos tosilos, en 3.2 un cuarteto ( $J=6.0$ ) que integra para dos protones que corresponden al metileno unido al nitrógeno, en 4.02 un triplete ( $J=6.0$ ) que integra para los protones del metileno unido al oxígeno, en 4.93 un triplete ancho que intercambia con  $D_2O$  al mismo tiempo que el cuarteto en 3.2 se transforma en triplete, de 7.15 a 7.75 se presentan dos multipletes que integran para cuatro protones cada uno que corresponden a los hidrógenos aromáticos.

Por otro lado el espectro de I.R. del producto [14] presenta en 1320 y 1158 dos bandas características del grupo sulfonamida; no así las bandas características del grupo sulfonato que ya no aparecen.

La R.M.N. del mismo compuesto [14] presenta un singulete en 2.4 que integra para los cuatro protones de los dos metilenos unidos al nitrógeno, en 2.45 otro singulete que integra para tres protones que corresponden al metilo del grupo tosilos y en 7.35 y 7.85 se encuentran dos dobletes ( $J=8.0$ ) que integran para dos protones cada uno, que corresponden a los hidrógenos aromáticos.

Una vez que se sintetizó la N-tosilaziridina [14] se estudió su comportamiento como electrófilo ante el anión derivado del (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo (obtenido con nBuLi a -78°C), lográndose la apertura del anillo de aziridina para dar la sulfonamida [18] en un rendimiento del 78.5% (Esquema No.10).

Esquema No. 10



El espectro de I.R. del compuesto [18] presenta una banda ancha en 3270 debida a la vibración -NH, en 2240 una banda que corresponde a la vibración -CN, en 1330, 1158 y 664 bandas características del grupo sulfonamida y en 1262,1024 dos bandas que corresponden a la interacción -C-O-C-.

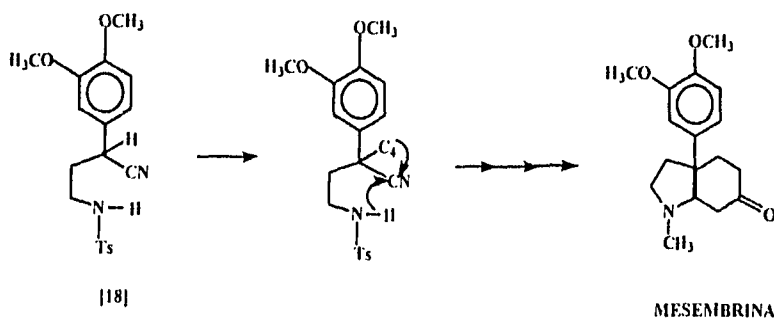
Por otro lado el espectro de R.M.N. del mismo compuesto presenta en 2.15 un cuarteto ( $J=7.0$ ) que integra para dos protones que corresponden al metileno vecino al carbono bencílico, en 2.45 un singlete que integra para tres protones pertenecientes al metilo del grupo tosil, en 3.05 un cuarteto ( $J=7.0$ ) que integra para dos protones del metileno unido a nitrógeno, de 3.75 a 4.2 un multiplete que se sobrepone con un singlete en 3.9, integrando todo para siete protones, seis que corresponden a los dos metoxilos y uno que pertenece al metino unido al grupo nitrilo, en 5.0 se presenta un triplete ancho que integra para un protón que corresponde al hidrógeno unido a nitrógeno ya que intercambia con  $D_2O$ , en 6.85 un singlete ancho que integra para tres protones que corresponden a los tres hidrógenos aromáticos, en 7.3 y 7.72 dos dobletes anchos ( $J=8.0$ ) que integra para dos protones cada uno y que corresponden a los cuatro hidrógenos bencensulfónicos.

El que en esta reacción no haya ocurrido la ciclación al anillo de lactama, como originalmente se había postulado (**Esquema No.1**) no fue del todo inesperado pues la estabilidad del anión resultante de la apertura debe ser tal que su nucleofilicidad resulta muy baja como para atacar al nitrilo, independientemente que se trate de un proceso intramolecular.

Por otro lado, al no haber ocurrido la reacción de ciclación a la lactama ya no se intentó la apertura de **[14]** con el anión derivado de una cianhidrina protegida, dejando para una mejor ocasión este estudio, pero con aziridinas sin grupos electroatrayentes en el nitrógeno. Todo hace suponer que en este caso será necesario usar la catálisis con ácidos de Lewis para que pueda ocurrir la apertura del anillo de aziridina.

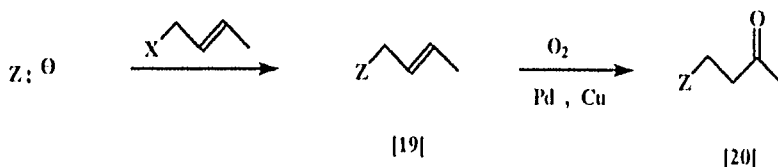
A fin de utilizar el compuesto **[18]** como intermediario para una síntesis de la **mesembrina** se hacía necesario cuaternizar el carbono benílico con una cadena de 4 átomos de carbono para intentar posteriormente la construcción del sistema de octahidroindol. (**Esquema No. 11**)

Esquema No. 11



Pensando en utilizar una reacción tipo anillación de Robinson para formar el anillo de 6 miembros, la cadena por introducir debería ser de 3-oxo-butilo. Aunque esta cadena generalmente es introducida usando la metilvinilcetona<sup>[12-14]</sup> como sintón, en nuestro caso preferimos utilizar un equivalente sintético de ella y posteriormente liberar el grupo C=O en la etapa que consideráramos como la más adecuada. Aunque esto probablemente alargaría la secuencia de reacciones, a cambio nos permitiría una mayor flexibilidad en las reacciones químicas que podríamos utilizar para alcanzar nuestros objetivos.

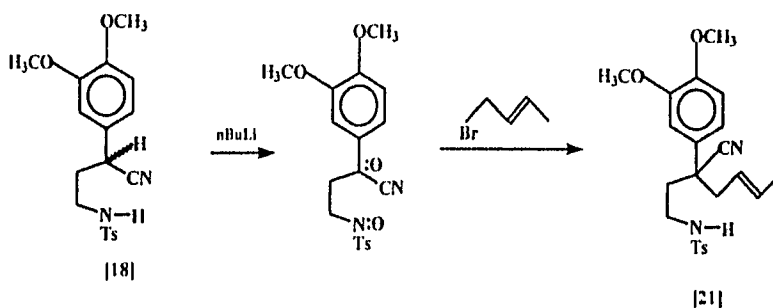
Existen diferentes equivalentes sintéticos de la cadena de 3-oxo-butilo [20] entre las que podemos mencionar: el 1,3-dicloro-2-buteno, un 1-halo-3-butino, el 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol, etc.. En nuestro caso utilizamos un grupo crotilo como equivalente sintético del grupo 3-oxo-butilo [20] el cual es generado mediante una oxidación tipo Wacker



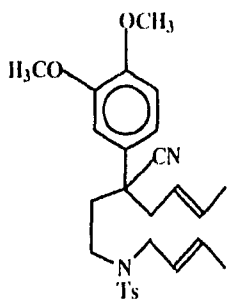
Una característica de la oxidación de Wacker sobre una olefina como [19] es que produce regioespecíficamente la metilcetona [20] y no una mezcla de cetonas isoméricas como se podría pensar.

La introducción de la cadena de trans-crotilo se hizo aprovechando la acidez del hidrógeno alfa al nitrilo del compuesto [18] para lo cual se formó el dianión correspondiente con  $n\text{BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  y posteriormente se hizo reaccionar con bromuro de trans-crotilo. Desafortunadamente la reacción no fue limpia aislándose tres productos, uno de los cuales resultó ser el compuesto deseado [21] obtenido con un rendimiento muy bajo (16.0%), además del compuesto C,N-dicrotilado [22], el compuesto N-crotilado [23], y materia prima recuperada [18]. (Esquema No.12).

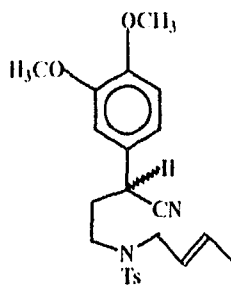
Esquema No. 12







[22]



[23]

El espectro de I.R. del compuesto [21] presenta una banda en 3278 debida a la unión -NH, en 1330, 1158 y 662 tres bandas características del grupo sulfonamida y en 1262, 1024 dos bandas que corresponden al grupo éter.

El espectro de R.M.N. del mismo compuesto [21] muestra las siguientes señales; en 1.6 un doblete ancho ( $J=7.0$ ) que integra para tres protones y corresponde al metilo de la cadena de trans-crotilo introducida, de 2.05 a 2.50 una señal compleja que se sobrepone con un singulete en 2.35 integrando todo para siete protones, tres de los cuales pertenecen al metilo del grupo tosilo, dos al metileno unido al carbono bencílico y dos más al metileno de la cadena de trans-crotilo, de 2.7 a 3.1 se presenta otro multiplete que integra para dos protones que corresponden al metileno unido a nitrógeno, en 3.85 un singulete que integra para seis protones correspondientes a los metilos de los dos grupos metoxilo, en 4.58 un triplete ancho que integra para un protón que se atribuye al hidrógeno unido al nitrógeno ya que intercambia con  $D_2O$ , de 5.25 a 5.70 un multiplete que integra para dos protones que corresponden a los hidrógenos vinílicos, de 6.70 a 6.88 una señal compleja que integra para tres protones aromáticos, en 7.2 y 7.55 dos dobletes ( $J=7.0$ ) que integran para dos protones cada uno y que corresponden a los cuatro hidrógenos aromáticos del grupo tosilo.

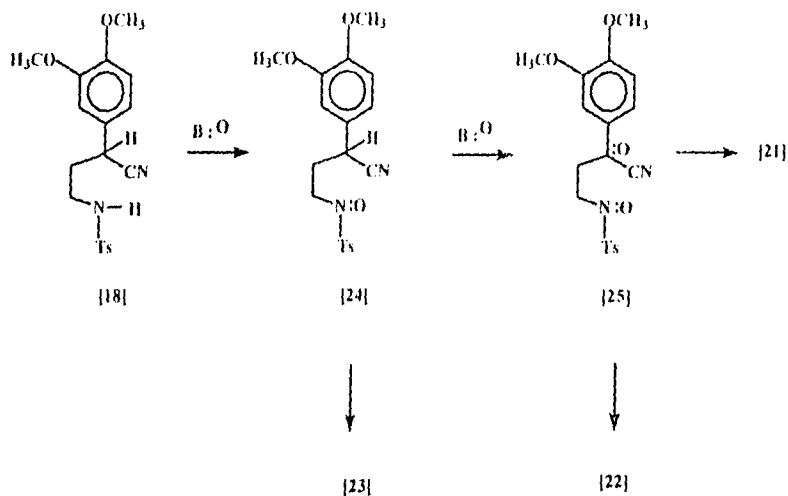
Por otro lado los espectros de I.R. de los productos [22] y [23] presentan las bandas características de los grupos nitrilo, sulfonamida y éter, ya no muestran la banda en 3278 debida a la vibración -NH.

El espectro de R.M.N. del producto C,N-dicrotilado **[22]** presenta en 1.6 el doblete ancho debido al metilo unido al doble enlace de los grupos crotilo. Sin embargo, a diferencia del compuesto monoalquilado **[21]** la integración corresponde a seis protones, así como también se observa de 5.15 a 5.70 una señal compleja como la que presenta el compuesto **[21]** que corresponde a los hidrógenos vinílicos cuya integración para cuatro protones confirma la dialquilación. Además, de 3.45 a 3.80 se observa un multiplete que integra para dos protones que corresponden a un metileno desplazado a campo bajo por la unión con un heteroátomo como el nitrógeno por un lado y un doble enlace por el otro; mientras que por otro lado ya no se observa la señal que presenta el producto **[21]** en 4.58 que intercambia con D<sub>2</sub>O que corresponde al protón unido a nitrógeno.

Por lo que respecta al espectro de R.M.N. del producto N-crotilado **[23]**, presenta en 1.63 un doblete ancho (J=6.0) que al igual que se observa en el espectro del compuesto **[21]**, integra para tres protones que corresponden al metilo vinílico, de 2.0 a 2.33 presenta una señal compleja que integra para dos protones asignados al metileno unido al carbono bencílico, en 2.4 un singulete que integra para tres protones del metilo del grupo tosilo, en 3.13 un triplete (J=8.0) que integra para dos protones del metileno unido a nitrógeno y proveniente del anillo de aziridina, de 3.6 a 3.9 un multiplete junto con dos singuletes integrando todo para nueve protones, seis de los cuales corresponden a los dos metoxilos (los dos singuletes), dos correspondientes al metileno situado entre el nitrógeno y el doble enlace, tal y como se presenta en el compuesto dialquilado **[22]** y uno más que corresponde al hidrógeno bencílico alfa al grupo nitrilo; de 5.2 a 5.7 se observan los hidrógenos vinílicos como un multiplete que integra para dos protones. En la parte aromática los tres hidrógenos del anillo bencénico sustituido con los metoxilos, se presentan en 6.83 como un singulete ancho a diferencia del compuesto **[21]** donde se observan como un multiplete; mientras que los cuatro hidrógenos del anillo bencensulfónico se presentan como dos dobletes en 7.25 y 7.6 (J=8.0).

La mezcla de productos obtenidos se puede explicar si suponemos que en el medio de reacción existe una mezcla del dianión **[25]** (precursor de **[22]**) y el monoanión **[24]** (precursor de **[23]**). (Esquema No. 13).

Esquema No. 13

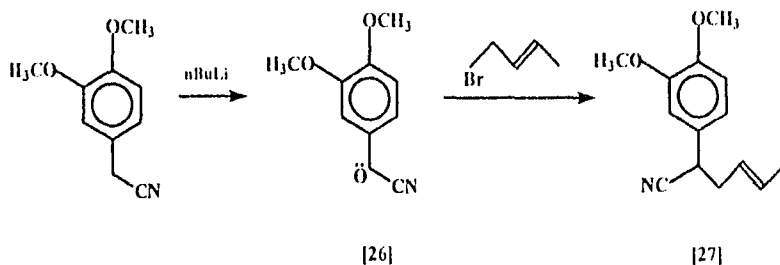


El dianión **[25]** debe ser también el precursor de **[21]**, resultado de una monocrotilación en el átomo de 'C' más nucleófilo.

La presencia tanto del monoanión como del dianión en el medio de reacción puede significar que hubo un déficit de  $nBuLi$  empleado y/o que no se usó el tiempo adecuado para conseguir la total deprotonación del metino benílico. Sin embargo, ya no se hicieron experimentos adicionales variando estos parámetros pues la formación de **[21]** y **[22]** a partir del dianión **[25]** nos indicó que sería difícil controlar su monocrotilación.

Una posibilidad de simplificar la mezcla de productos obtenidos al introducir las dos cadenas podría ser invertir el orden de introducción de los sustituyentes. Esto evitaría pasar por especies dianiónicas con lo que ya no se podrían formar compuestos polialquilados. Para ello se formó el anión del (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo con  $nBuLi$  a  $-78^\circ C$  y se alquiló con un equivalente de bromuro de trans-crotilo dando como resultado el compuesto **[27]** en un 98% de rendimiento (Esquema No.14).

Esquema No. 14

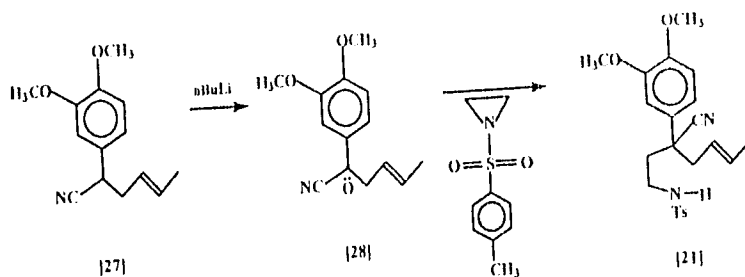


El I.R. del compuesto **[27]** presenta una banda en 2238 debida al grupo nitrilo y dos bandas en 1284 y 1028 características del grupo éter.

Por otro lado el espectro de R.M.N. del mismo compuesto muestra un doblete en 1.70 ( $J=6.0$ ) que integra para tres protones del metilo unido al doble enlace, de 2.48 a 2.75 se observa un multiplete que integra para dos protones del metileno unido al doble enlace, en 3.78 se presenta un triplete ( $J=8.0$ ) que integra para un protón que corresponde al hidrógeno benclíco alfa al grupo nitrilo, en 3.90 y 3.95 se observan dos singuletes debidos a los dos metoxilos, de 5.4 a 5.7 un multiplete que integra para los dos protones vinílicos y en 6.87 un singulete que integra para los tres protones aromáticos.

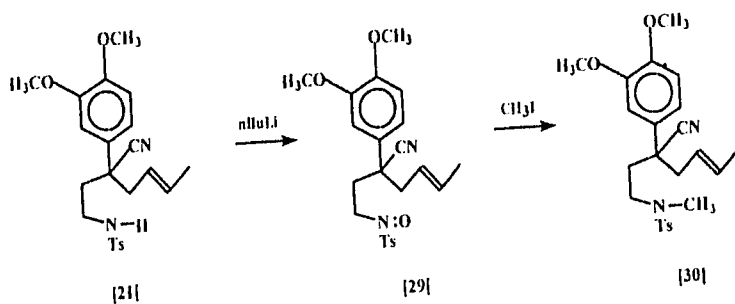
Una vez que se obtuvo el compuesto **[27]** se formó su carbanión con  $n\text{BuLi}$  en THF a  $-78^\circ\text{C}$  y se procedió a la apertura de la *N*-tosilaziridina, aislándose el producto **[21]** en un rendimiento de 59.8% (**Esquema No.15**). De esta manera se evitó la formación de los subproductos **[22]** y **[23]** del **Esquema No. 12** mejorándose por consiguiente el rendimiento del compuesto deseado **[21]**.

Esquema No. 15



Como era de esperar, por los antecedentes del Esquema No. 12, la N-metilación del anión del compuesto [21] (formado con  $n\text{BuLi}$  en THF a  $-78^\circ\text{C}$ ) con un exceso de yoduro de metilo, dió el producto N-metilado [30] en un 74.9% de rendimiento (Esquema No.16).

Esquema No. 16

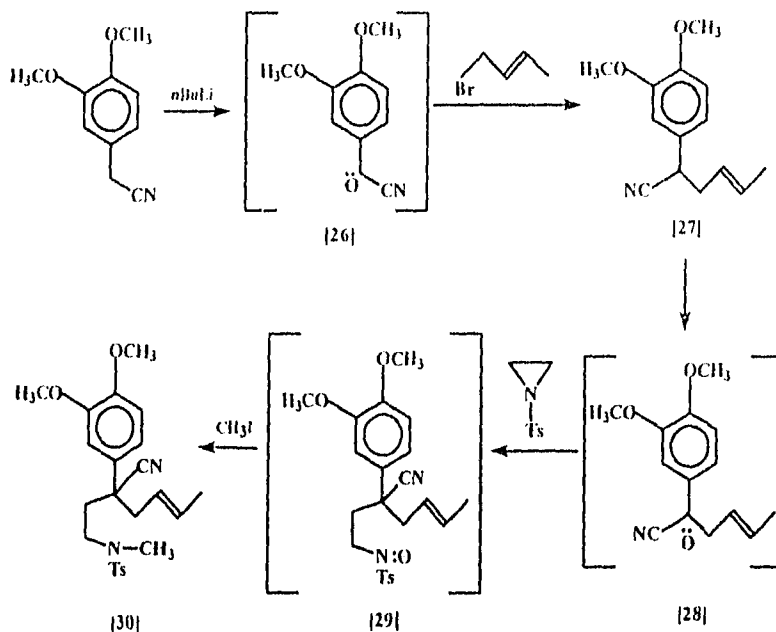


El espectro de I.R. del producto [30] al igual que el del compuesto [21] muestra las bandas características del grupo nitrilo, sulfonamida y éter, pero ya no presenta la banda en  $3278$  debida a la vibración  $-\text{NH}$ .

La R M N. del producto metilado [30] muestra un doblete ancho en 1.65 (J=6.0) que integra para tres protones debidos al metilo unido al doble enlace, una señal compleja de 2.27 a 2.43 que integra para dos protones correspondientes al metileno proveniente del anillo de aziridina unido al carbono bencílico, un singulete en 2.40 que integra para tres protones del metilo perteneciente al grupo tosilo, un doblete ancho en 2.55 (J=6.0) que integra para los dos protones del metileno unido al doble enlace, un singulete en 2.72 que integra para tres protones que corresponden al metilo unido a nitrógeno, una señal compleja de 2.82 a 3.06 que integra para los dos protones del metileno unido a nitrógeno, dos singuletes uno en 3.90 y el otro en 3.92 que corresponden a los dos metoxilos, dos multipletes uno de 5.28 a 5.38 y el otro de 5.45 a 5.70 que integran cada uno para un protón y corresponden a los dos hidrógenos vinílicos, una señal compleja de 6.8 a 7.05 que integra para los tres protones del anillo bencénico sustituido con los dos metoxilos y dos dobletes uno en 7.25 y el otro en 7.52 (J=8.0) que integran cada uno para dos protones que corresponden a los cuatro hidrógenos bencensulfónicos. La presencia en el espectro de R.M.N. de [30] del singulete en 2.72 asignado al N-CH<sub>3</sub> y la ausencia del triplete ancho en 4.58, que intercambia con D<sub>2</sub>O, y que corresponde al hidrógeno unido a nitrógeno que aparece en el espectro de R.M.N. de [21], demuestran que ocurrió la reacción de N-metilación.

Dada la elevada acidez de los hidrógenos de las sulfonamidas, el uso de nBuLi como base para efectuar la reacción de N-alkilación anterior podría parecer una exageración. Sin embargo, aunque es obvio que bases menos fuertes podrían lograr esta transformación con igual eficiencia, lo que en realidad nos interesaba mostrar con este experimento es que era posible lograr la N-metilación del anión [29] en un medio con características muy cercanas a las que se usaron para introducir los dos sustituyentes en el carbono bencílico (el crotilo y el 2-tosilamidoetilo).

La razón de igualar estas tres condiciones de reacción es que se nos ocurrió que quizás fuera posible introducir los tres sustituyentes en el 3,4-dimetoxifenilacetronitrilo (el crotilo, el 2-tosilamidoetilo y el metilo) de una manera consecutiva, en el mismo matraz y sin aislar intermediarios. En efecto uno puede pensar que la deprotonación de 3,4-dimetoxifenilacetronitrilo con un equivalente de nBuLi debe generar el carbanión [26] que según ya se indicó en el **Esquema No. 14** sería crotilado eficientemente para dar [27] y LiBr este último inocuo para las etapas siguientes. Si a continuación, sin aislar [27] se agrega otro equivalente de nBuLi deberá ocurrir la deprotonación al carbanión [28] que podrá ser alkilado con la aziridina [14] generando in situ el anión tosilamido [29] que de acuerdo a nuestro experimento del **Esquema No. 16** sería N-metilado para dar [30] (**Esquema No. 17**)



Está por demás subrayar la importancia práctica que tendría el que esta hipótesis se pudiera realizar experimentalmente.

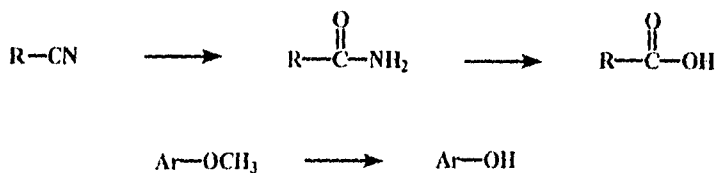
En la práctica lo que se hizo consistió en realizar la primera reacción exactamente como se había hecho en el experimento individual (Esquema No. 14) que sabíamos producía [27] en excelente rendimiento (98%). Una vez que se completó la reacción de crotilación (2h., análisis por c.c.f.), se agregó un segundo equivalente de  $n\text{BuLi}$ . Después del tiempo apropiado para que la deprotonación fuera completa, se agregó la N-tosilaziridina [14] y se dejó reaccionar toda la noche a  $0^\circ\text{C}$ . Finalmente la adición de un exceso de  $\text{CH}_3\text{I}$  a la solución resultante que contenía el anión nitrogenado [29] produjo el compuesto [30] en un excelente 73% de rendimiento global después del aislamiento y purificación cromatográfica.

Es importante mencionar que en buena medida, el éxito de este experimento se debió a que disponíamos de muestras auténticas de los intermediarios [21] y [27] lo que permitió el seguimiento adecuado de la reacción por c.c.f. en sus distintas etapas.

Con la preparación eficiente del intermediario [30] que ya contiene todos los átomos del esqueleto de la *mesembrina* (aunque en los centros clave en estados de oxidación inadecuados), procedimos a intentar la construcción del sistema de octahidroindol de este alcaloide. En principio existen muchas formas de poder llevar a cabo esta conversión, las más sencillas de las cuales podrían ser aquellas que nos permitieran alcanzar algún intermediario de síntesis previas (síntesis formales) sin embargo, nosotros preferimos explorar nuevas alternativas a este compuesto. Por esta razón y a fin de conservar el plan original del **Esquema No. 1**, pasamos a intentar la conversión de [30] a la lactama [32], lo cual solo es posible si se remueve el grupo tosilo

De los diferentes métodos descritos para remover grupos arenosulfonilo<sup>[17,18,29,31]</sup> (como el tosilo) en arenosulfonamidas, los más eficientes parecen ser aquellos que usan condiciones hidrolíticas ácidas vigorosas (por ejemplo HBr) ó reductoras (por ejemplo Na<sup>o</sup> en NH<sub>3</sub> líquido). Sin embargo, ambos métodos deben presentar problemas para ser usados sobre [30] como sustrato. Así por ejemplo, el HBr además de modificar el grupo 'CN' a la amida ó el ácido correspondientes<sup>[32]</sup>, podría romper los grupos éter presentes y por el lado de la reducción con Na<sup>o</sup> en NH<sub>3</sub>, es conocido que remueve reductoramente 'CN bencilicos'<sup>[33]</sup>.

#### Grupos funcionales potencialmente modificables por el HBr



#### Grupos funcionales potencialmente modificables por el Na<sup>o</sup> / NH<sub>3</sub>



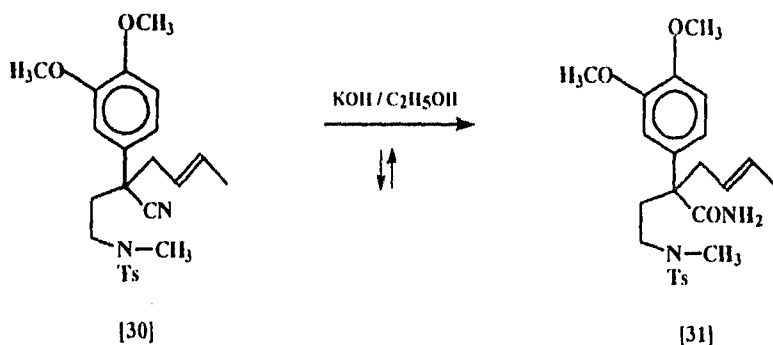


Es cierto que las modificaciones que puede inducir el HBr son en principio reconstruibles, mientras que la que induce el  $\text{Na}^+/\text{NH}_3$  no lo es, lo que parecería inclinar la balanza hacia la elección de aquel método, pero el tener que rehacer lo que antes estuvo hecho nos pareció poco elegante. Además había que tener en cuenta que el HBr con tantas cosas por hacer era muy probable que diera lugar a mezclas de productos dimetoxilados, monometoxilados (dos posibilidades) y difenoles que combinados con el nitrilo, la amida y el ácido darían una mezcla compleja de productos difíciles de manejar experimentalmente.

Acorde con lo esperado, el tratamiento de [30] con HBr al 48% en caliente produjo una mezcla compleja de sustancias la cual fue desechada al no poderse aislar compuestos puros.

Por lo tanto nos decidimos a probar el método de reducción con  $\text{Na}^+/\text{NH}_3$ , pero para evitar la remoción reductora del "nitrilo bencílico", se convirtió primero éste en la amida correspondiente. La hidrólisis se llevó a cabo con KOH alcohólico calentando a reflujo por largo tiempo dando como resultado la amida [31] en un 78% de rendimiento (**Esquema No.18**).

**Esquema No. 18**



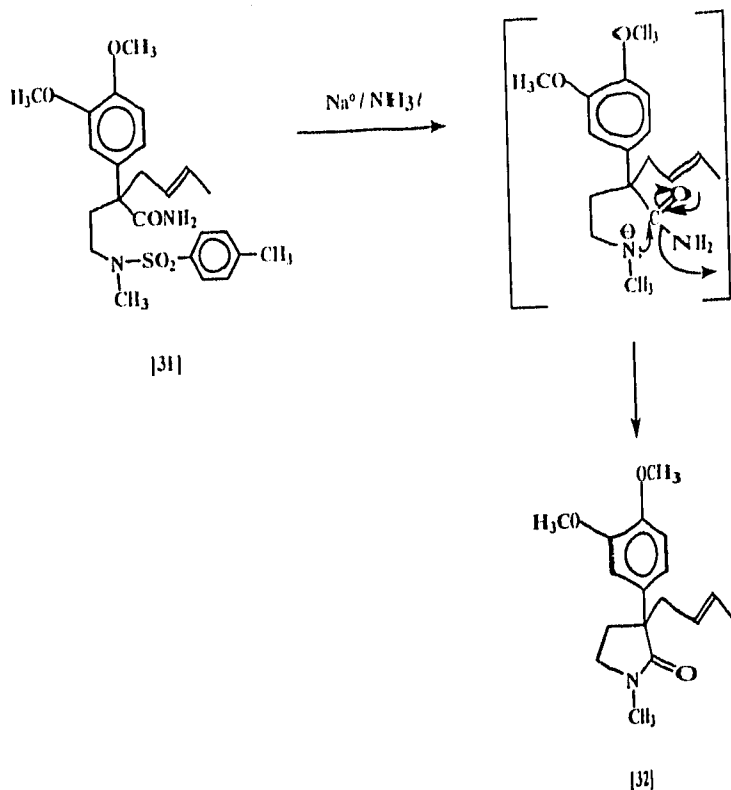
El espectro de I.R. del producto [31] muestra en 3456, 3358 y 1678 tres bandas características del grupo amida, las dos primeras debidas a la vibración  $-\text{NH}_2$  y la tercera a la vibración  $-\text{C}=\text{O}$ , mientras que ya no se observa la banda característica del grupo nitrilo que presenta el compuesto [30] en 2236. Al mismo tiempo, al igual que la materia prima [30], el producto [31] sigue presentando las bandas características del grupo sulfonamida y del grupo éter.

Por lo que respecta a la R.M.N. del compuesto **[31]** se observan las siguientes señales: un doblete ancho en 1.63 ( $J=6.6$ ) que integra para tres protones del metilo unido al doble enlace, un doblete dobleteado en 2.19 ( $J_1=J_2=8.1$ ) que integra para dos protones que corresponden al metileno proveniente del anillo de aziridina y unido al carbono bencilico, un singulete en 2.41 que integra para tres protones correspondientes al metilo del grupo tosilo, un doblete ancho en 2.65 ( $J=7.4$ ) que integra para dos protones pertenecientes al metileno unido al doble enlace, un singulete en 2.69 debido al metilo unido al nitrógeno, una señal compleja de 2.78 a 2.86 que integra para uno de los protones del metileno unido a nitrógeno, un doblete tripleteado en 3.01 ( $J_1=14.7$  y  $J_2=8.1$ ) que integra para el otro protón del metileno unido a nitrógeno, dos singuletes uno en 3.87 y el otro en 3.89 que integran cada uno para tres protones pertenecientes a los dos metoxilos, dos multipletes uno de 5.10 a 5.25 y el otro de 5.48 a 5.62 que integran cada uno para un protón que corresponden a los dos hidrógenos vinlicos, dos bandas anchas una en 5.40 y la otra en 5.66 que intercambian con  $D_2O$  debidas a los dos hidrógenos unidos a nitrógeno del grupo amida, una señal compleja de 6.80 a 6.88 que integra para los tres protones del anillo sustituido con los grupos metoxilo y dos dobletes en 7.27 y 7.57 ( $J=8.0$ ) que integran para dos protones cada uno y corresponden a los cuatro hidrógenos del anillo bencensulfónico.

Para nuestra fortuna y totalmente inesperado, cuando la amida **[31]** se trató con  $Na^+$  en  $NH_3$  líquido se consiguió no sólo la ruptura de la unión "Ts-N" sino que además ocurrió espontáneamente la ciclación a la lactama deseada **[32]** en un buen rendimiento (88%). (**Esquema No.19**).

El mecanismo de la reacción por el cual se obtuvo **[32]** debe ser el resultado de la expulsión del ión amiduro por el N-metilamiduro de la cadena generado durante la fisión de la unión "N-S" (**Esquema No. 19**). Aunque es muy conocido que las reacciones intramoleculares ocurren con mucha facilidad, no deja de ser interesante el que en este caso sea el carbonillo de una amida (de por sí muy poco receptiva al ataque de nucleófilos) el grupo electrofílico.

Esquema No.19



El producto [32] presenta en el espectro de I.R. una banda en 1684 debido al carbonilo de lactama y en 1260 y 1028 dos bandas características del grupo éter, sin observarse ya las bandas de los grupos amida y sulfonamida que presenta el compuesto [31].

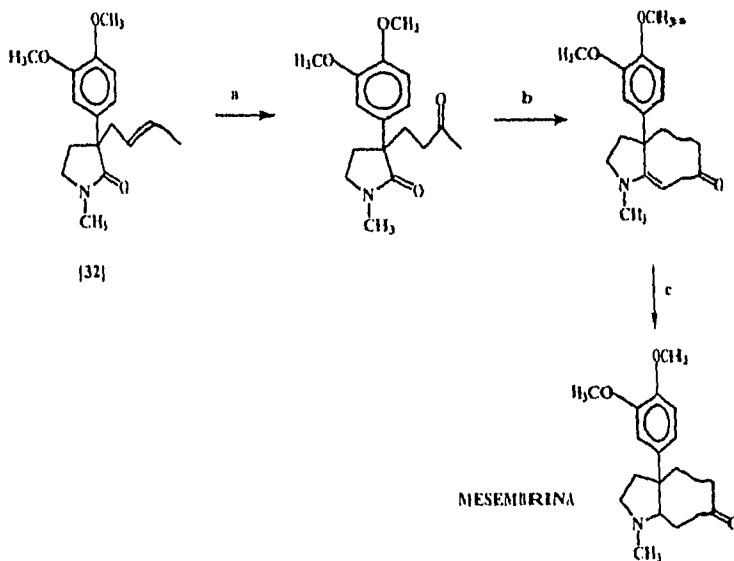
El espectro de R.M.N. del producto obtenido [32] muestra las siguientes señales: en 1.63 un doblete ancho ( $J=6.3$ ) que corresponde al metilo vinílico, un multiplete de 2.15 a 2.45 que integra para dos protones del metileno de la lactama unido al carbono cuaternario, un doblete ancho en 2.53 ( $J=7.0$ ) que integra para dos protones del metileno vinílico, un singulete en 2.87 que integra para tres protones pertenecientes al metilo unido a nitrógeno, una señal compleja de 3.2 a 3.35 que integra para los dos protones del metileno unido a nitrógeno, dos singuletes uno en 3.86 y el otro en

3.89 que integran cada uno para tres protones correspondientes a los dos metoxilos, un doblete tripleteado y cuadrupleteado (dct) ( $J_1=15.2$  Hz,  $J_2=7.0$  Hz,  $J_3=1.4$ ) que integra para el protón vinílico geminal al metileno, un doblete cuadrupleteado tripleteado (dct) ( $J_1=15.2$  Hz,  $J_2=6.3$  Hz,  $J_3=1.2$ ) que integra para el protón vinílico geminal al metilo, un doblete ancho en 6.79 ( $J_o=8.4$ ) que integra para un protón que corresponde al hidrógeno 5 aromático, un doblete dobleteado en 6.92 ( $J_o=8.4$  y  $J_m=2.2$ ) que integra para un protón el correspondiente al hidrógeno 6 aromático y un doblete en 7.14 ( $J_m=2.2$ ) que integra para el protón 2 aromático.

Animados por el resultado anterior, se planteó a continuación la siguiente secuencia de reacciones para elaborar sobre la lactama [32] el tercer anillo presente en la mesembrina. (Esquema No. 20).

- La transformación del grupo trans-crotilo en la cadena de 3-oxo-butilo
- Una condensación aldólica intramolecular entre la metil-cetona generada en el paso (a) y el carbonilo de la lactama, y
- La reducción del doble enlace generado en (b)

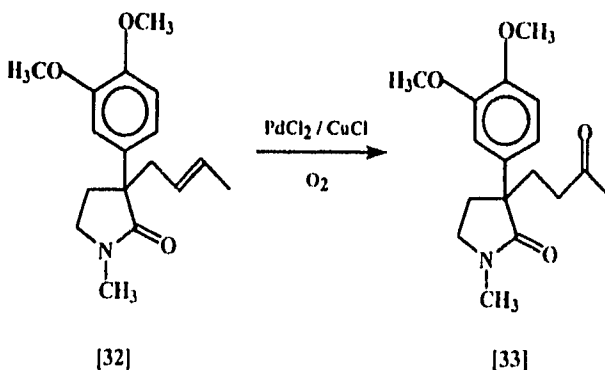
Esquema No. 20



Tanto el paso (a) como el (c) tienen amplios antecedentes incluso en otras síntesis de este producto natural<sup>[16,34]</sup>, no así el paso (b) que requiere que el carbonilo de la lactama (poco reactivo) actúe como aceptor del enolato termodinámico de la metil-cetona. Sin embargo, puesto que el mismo sustrato necesario [32] se había obtenido por una ciclación similar en la que un grupo carbonilo de amida había actuado como aceptor de otro anión, nos dió la confianza de que valdría la pena intentar esta propuesta.

La oxidación de la olefina [32] se llevó a cabo de acuerdo al método de Wacker<sup>[35]</sup>, siguiendo el procedimiento dado por Tsuji<sup>[36]</sup> que utiliza PdCl<sub>2</sub> y CuCl como catalizadores en DMF húmeda y bajo atmósfera de oxígeno, aislándose la metil-cetona [33] en un 71.5% de rendimiento. (Esquema No.21)

Esquema No. 21

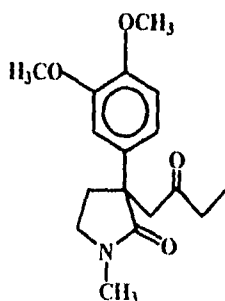


El producto [33] a diferencia de la materia prima presenta en el espectro de I.R. además de la banda de carbonilo de lactama en 1680 una banda en 1712 característica del carbonilo de cetona.

Por otro lado el espectro de R.M.N. del compuesto [33] presenta las siguientes señales: un singulete en 2.05 que integra para tres protones que corresponden a la metil-cetona, una señal compleja de 2.0 a 2.45 que integra para cinco protones, cuatro de ellos correspondientes a los dos metilenos unidos al carbono cuaternario y el otro perteneciente a uno de los hidrógenos del

metileno unido al carbonilo de cetona, mientras que el otro hidrógeno del mismo metileno aparece como un multiplete de 2.50 a 2.75 , además se observa un singlete en 2.89 que integra para tres protones del metilo unido al nitrógeno, una señal indefinida de 3.2 a 3.35 que integra para dos protones del metileno unido al nitrógeno, dos singletes uno en 3.86 y el otro en 3.88 que integra cada uno para tres protones correspondientes a los dos metoxilos, un doblete en 6.8 ( $J_o=8.4$ ) que integra para el hidrógeno 5 aromático, un doblete dobleteado en 6.89 ( $J_o=8.4$  y  $J_m=2.1$ ) que integra para un protón que corresponde al hidrógeno 6 aromático y un doblete en 7.05 ( $J_m=2.1$ ) perteneciente al hidrógeno 2 aromático.

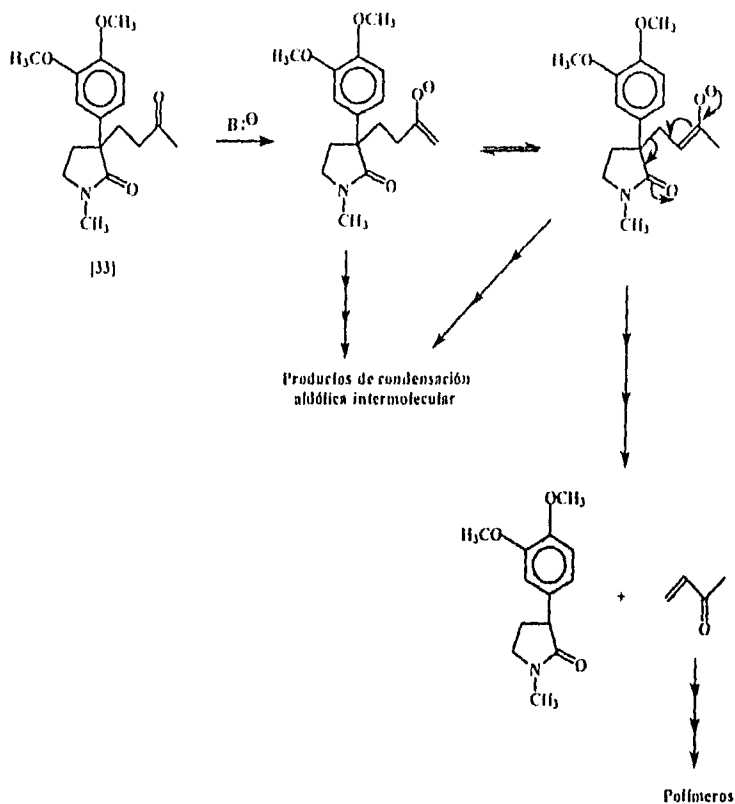
El que la oxidación de la olefina [32] había sido regioespecífica hacia la metil-cetona [33] (como es usual en este método) se demuestra por el singlete en 2.05 que se observa en el espectro de R.M.N. del producto obtenido. Nótese que si se hubiera obtenido la cetona isomérica, al ser una *α,β*-cetona [33'] , hubiera dado un patrón de multiplicidad distinto al observado.



[33']

Una vez obtenida la metil-cetona [33] el siguiente paso de la secuencia consistía en su condensación aldólica con el carbonilo de la lactama. Con este fin se probaron las siguientes bases: litiodisopropilamina, terbutóxido de potasio y ter-amilato de sodio, en diferentes condiciones de tiempo y temperatura, resultando infructuosos todos nuestros intentos de obtención de la enamina cíclica deseada Esquema No. 20. Puesto que en la mayoría de los casos se observó una destrucción parcial ó total del sustrato, posiblemente estén ocurriendo en competencia reacciones laterales como la reacción de retro-Michael ó condensaciones aldólicas intermoleculares (Esquema No. 22).

Esquema No. 22



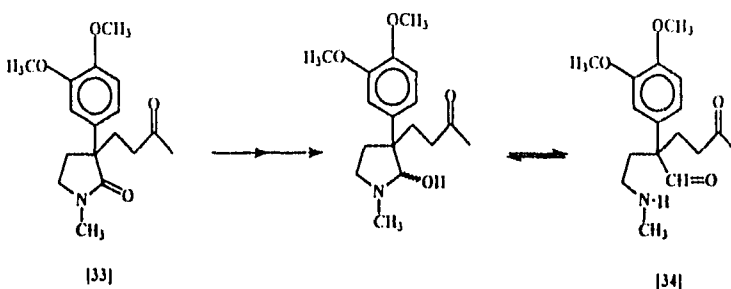
A fin de resolver el problema de la no ciclación de [33] y poder continuar con el plan de síntesis nos pareció que en este punto existían dos posibilidades: a) Aumentar la reactividad (electrofilicidad) del carbonilo aceptor y/ó b) Aumentar el poder nucleofílico de la especie carbaniónica atacante.

De esas dos posibilidades consideramos que la primera tenía más probabilidades de éxito pues hablan en principio más candidatos por probar, mientras que para la segunda no se nos ocurrió como incrementar el poder nucleofílico de un enolato. Hay que hacer notar que esta segunda posibilidad fue considerada cuando al no proceder los intentos de ciclación intramolecular con la ceto-lactama [33], intentamos racionalizar esta falla comparada con nuestra ciclación guía: la

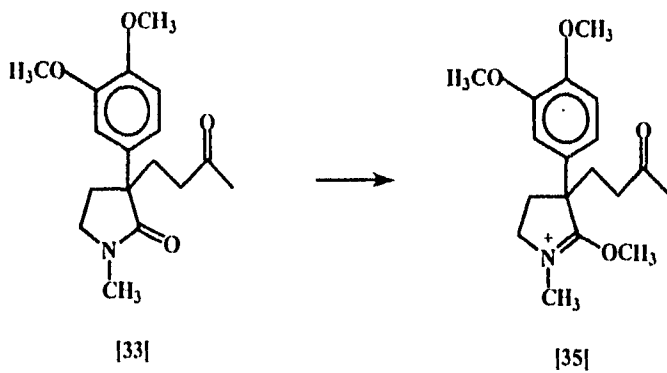
conversión de [31] a [32]. Desde nuestro punto de vista esta diferencia de comportamiento (que en ambos casos involucra el ataque a un carbonilo de amida poco reactivo), se debe a la enorme diferencia en el poder nucleofílico del anión atacante (el enolato que no pudimos hacer reaccionar, contra el alquilamido que sí lo hizo).

Entre los posibles candidatos por probar de la posibilidad (a) se nos ocurrieron:

1) La reducción de la lactama al amino-aldehído [34]

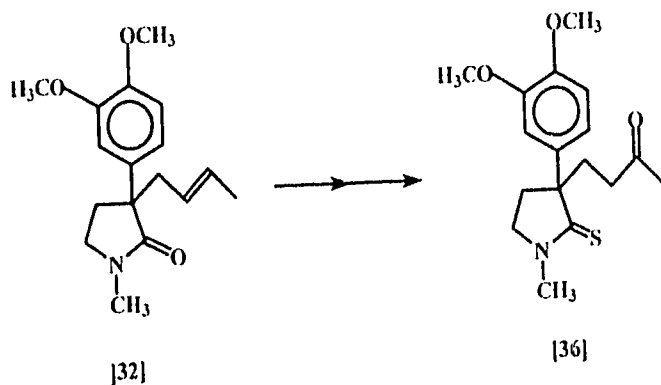


2) La conversión de la lactama a una sal de iminio-éter [35] y

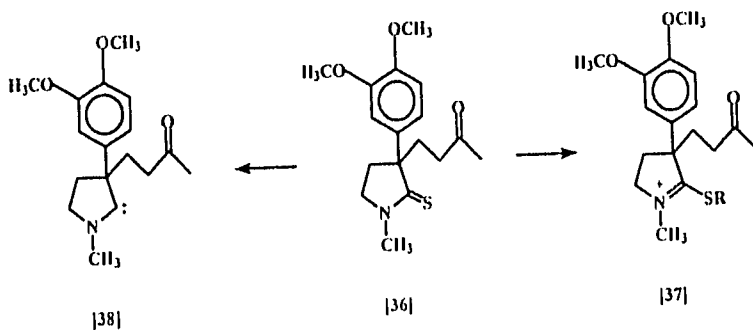




3) La conversión de la lactama en una tiolactama [36]

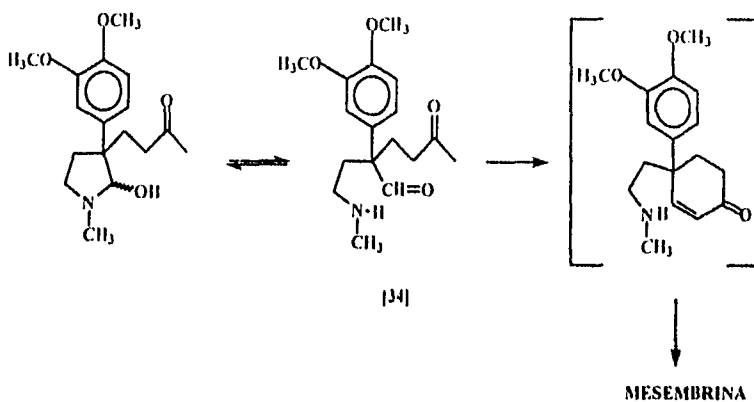


Aunque las tiolactamas no son más reactivas que las correspondientes lactamas, mediante reacciones apropiadas se pueden convertir en intermediarios que si lo son, por ejemplo sales de iminioéster [37] ó carbenos [38] :



El primer candidato que elegimos fue el aminoaldehído [34] ya que presentaba el incentivo adicional de que en caso de poder prepararse, la ciclación intramolecular daría directamente la *meembrina* (Esquema No. 23) y no el dehidroderivado de la ruta original presentada en el Esquema No. 20.

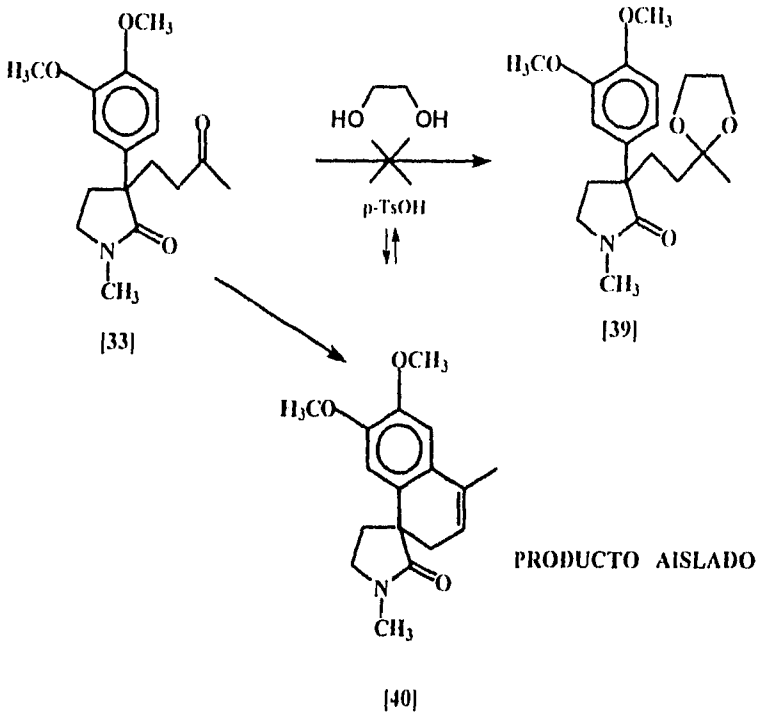
Esquema No. 23



Sin embargo, puesto que en la cetolactama por reducir, el grupo carbonilo cetónico es más electrofílico que el de la lactama, esto hace necesario tener que bloquear a áquel antes de intentar la reducción del carbonilo de lactama. Con este fin la cetolactama [33] se trató con etilén-glicol en medio ácido con la intención de obtener el cetol correspondiente [39]. El producto así obtenido en un 52% de rendimiento presenta en su espectro de I.R. un solo carbonilo en 1676, frecuencia que de acuerdo con la estructura esperada fue asignada al carbonilo de lactama. Sin embargo, su espectro de R.M.N. mostró que no se encontraban presentes los hidrógenos del cetol (usualmente en aproximadamente 4.0 ppm) por lo que se tuvo que descartar el que se hubiera efectuado la reacción buscada.

La estructura del compuesto obtenido se asignó como la espirolactama [40] en base a sus datos de R.M.N. (Esquema No. 24)

Esquema No. 24

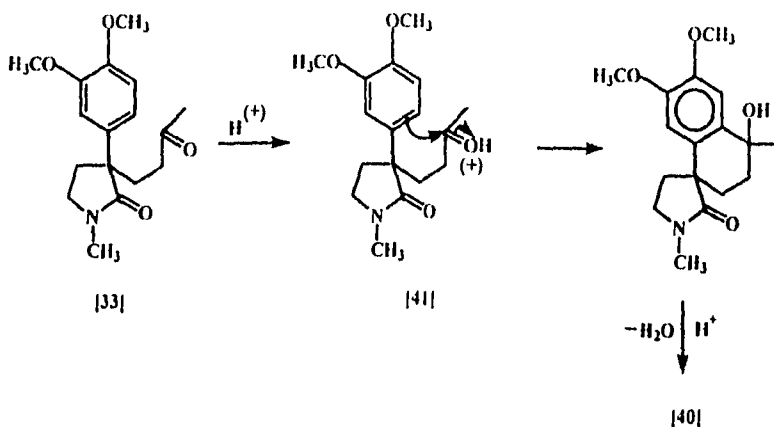


En primer lugar, el patrón de sustitución aromática ha cambiado ya que ahora solo se observan dos hidrógenos aromáticos en relación para, como singuletes en 6.48 y 6.82. Por otro lado el hidrógeno vinílico se observa como un multiplete en 5.67-5.69 y el metilo vinílico como un singulete en 2.07. Además se observan las siguientes señales: un doblete tripleteado en 1.84 ( $J_1=13$ ,  $J_2=6.8$ ) que integra para un protón que corresponde a uno de los hidrógenos del metileno de lactama unido al carbono espiro, un doblete dobleteado en 2.13 ( $J_1=16.7$ ,  $J_2=6.5$ ) que integra para un protón que corresponde a uno de los hidrógenos del metileno alílico, un doblete tripleteado en 2.31 ( $J_1=13$ ,  $J_2=6.8$ ) que integra para el otro protón del metileno de lactama unido al carbono espiro, un doblete tripleteado en 2.77 ( $J_1=16.7$ ,  $J_2=2.6$ ) que integra para el otro protón del metileno alílico, un singulete en 3.02 que integra para tres protones del metilo unido a nitrógeno, un triplete en 3.32 que integra para dos protones ( $J=6.8$ ) y corresponde al metileno unido al nitrógeno, y dos

singletes en 3.85 y 3.88 que integran para tres protones cada uno correspondientes a los dos metoxilos.

La formación de este compuesto se puede explicar fácilmente si tomamos en cuenta que el intermediario necesario para formar el cetal es la cetona protonada [41], que sería interceptada por el anillo aromático altamente nucleofílico. El alcohol bencílico terciario así formado produciría la olefina [40] por deshidratación en el medio ácido. (Esquema No. 25)

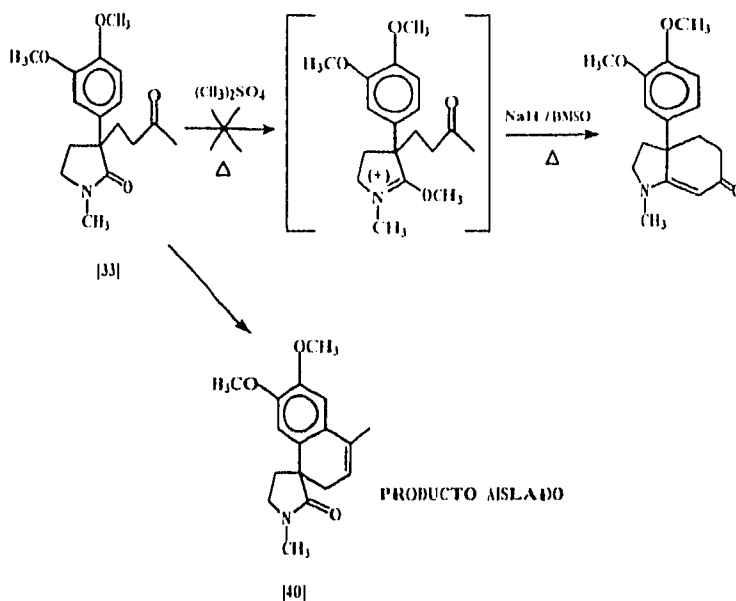
Esquema No. 25



Dado el resultado anterior pasamos entonces a intentar la preparación de la sal de Iminioéter **[35]**. Es conocido que compuestos como **[35]** se pueden preparar por la O-alkilación de lactamas con agentes alquilantes poderosos como el  $Me_2SO_4$  nelo, el  $Et_3O^+BF_4^-$ , etc..<sup>[37,38]</sup>

Por su simplicidad las condiciones que se intentaron primero fueron las del  $Me_2SO_4$ , para lo cual la cetolactama **[33]** se calentó con  $Me_2SO_4$  nelo. Sin embargo, para nuestra sorpresa el producto obtenido de esta reacción fue de nuevo el compuesto espiro **[40]**. (Esquema No. 26)

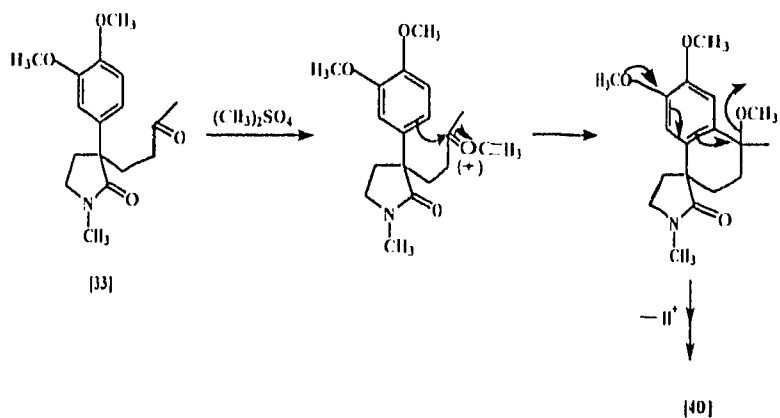
Esquema No. 26



Teniendo en cuenta que una de las impurezas probables del sulfato de dimetilo es el ácido sulfúrico, que podría actuar como catalizador en la reacción de sustitución electrofílica aromática (**Esquema No. 25**), para dar el compuesto espiro **[40]**, se repitió el experimento con un sulfato de dimetilo libre de ácido. Para ello el  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se secó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro antes de intentar de nuevo la reacción de O-metilación de la cetolactama **[33]**. Sin embargo, una vez más se obtuvo el compuesto espiro **[40]**.

Puesto que en este último experimento ya no existe ácido que pueda catalizar la reacción de ciclación, posiblemente en este caso la activación del grupo "C=O" para que ocurra el ataque electrofílico proceda a través de la O-metilación inicial de la cetona. La eliminación térmica de MeOH en el éter metilbenzénico terciario así formado completaría el mecanismo de reacción propuesto para explicar la formación de **[40]** en este último experimento. (**Esquema No. 27**)

Esquema No.17



Basados en este mecanismo de reacción fue que ya no se intentaron los otros métodos de O-alkilación de la lactama, pues aparentemente existe competencia de O-metilación de la cetona.

Aunque con estos últimos resultados se concluyó la parte experimental de esta tesis, no creemos que se hayan agotado las posibilidades de síntesis de la mesembrina de acuerdo con la propuesta original. Desafortunadamente la falta de tiempo no permitió continuar con este estudio, pero estamos seguros que la alta disponibilidad del compuesto [33] según se describe en esta tesis, permitirá realizar sobre ella el número de experimentos que sean necesarios para alcanzar finalmente nuestro objetivo inicial.

**PARTE EXPERIMENTAL**

## METODOS GENERALES

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Fisher-Jones y estan dados en grados centígrados.

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR 1600; determinándose los espectros en pastilla (KBr) ó cloroforno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de hidrógeno se determinaron en espectrofotómetros Varian EM-390 a 90 MHz, Varian Gemini 200 a 200 MHz y Varian VXR 300 a 300 Mhz; se especifica para cada compuesto los MHz del instrumento usado. El desplazamiento químico está expresado en ppm utilizando el parámetro  $\delta$  y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; utilizando la terminología siguiente: **s.** singulete; **d.** doblete; **t.** triplete; **q.** cuarteto; **dd.** doble doblete; **dt.** doble tripleteado; **dtc.** doble tripleteado cuadrupleteado; **dct.** doble cuadrupleteado tripleteado; **m.** multiplete ó señal compleja. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertzios (Hz) y el disolvente utilizado en todas las determinaciones fué cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.), usando como adsorbente sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck, conteniendo 0.2% de Radelin Phosphor; como reveladores se utilizarón radiación U.V. y vapores de yodo.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna (c.c.) en gel de sílice de 230-400 mallas ó bien de 70-230 mallas de Merck y por recristalización según fue el caso.

Las soluciones de las sales inorgánicas usadas para lavar los extractos orgánicos corresponden a soluciones acuosas aunque no se especifique en el texto. El término **"se secó y evaporó con vacío"** se referirá siempre al uso de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro para secar, filtrar y concentrar la solución orgánica en el rotavapor a presión reducida.



### N-Benzoil glicinato de etilo [5]

En un matraz redondo de 1000 ml provisto de agitación magnética se colocaron 25.0 g (0.14 mol) de ácido hipúrico, 150 ml de etanol, 150 ml de tolueno y 0.5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como catalizador. La mezcla resultante se calentó a reflujo en presencia de una trampa de Dean-Stark. Después de 20h de reacción se concentró a la mitad del volumen original por destilación a presión reducida y al residuo se le agregó 150 ml de acetato de etilo. Se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguido de solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó y evaporó con vacío.

Se obtuvieron 27.0 g (93.0% de rendimiento) del producto [5], como un sólido blanco brillante en forma de agujas finas *p.f.*=57-58°C.

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3320 (-NH amida), 1745 (-C=O éster), 1630 (-C=O amida), 1520 (arC-C)

R.M.N. (200 MHz) δ 1.29(t, 3H, J=7.0 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.21(d, 2H, J=5.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-NH-), 4.24(c, 2H, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-O-), 6.8-7.0(banda ancha, intercambia lentamente con D<sub>2</sub>O, -NH), 7.35-7.55(m, 3H, aromáticos), 7.75-7.90(m, 2H, aromáticos)

### N-Bencilolanolamina [6]

En condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz redondo de 500 ml provisto de agitación magnética se suspendieron 3.65 g (0.96 mol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 100 ml de THF anhidro. A la suspensión resultante se le adicionó lentamente por medio de un embudo de adición una solución de 10.0 g (0.048 mol) del éster etílico del ácido hipúrico [5] disueltos en 80 ml de THF anhidro, manteniéndose la mezcla de reacción a temperatura ambiente por medio de un baño con agua fría. Terminada la adición se calentó a reflujo por 20h, se enfrió en un baño de agua y hielo y se le adicionó lenta y consecutivamente 3.7 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , 3.7 ml de NaOH al 15% y 11 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  ( $n\text{g LiAlH}_4 = n\text{ml H}_2\text{O} + n\text{ml NaOH al 15\%} + 3n\text{ml H}_2\text{O}$ ). Se dejó agitando hasta la aparición de un precipitado blanco que se separó por filtración al vacío, se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose 7.21 g (98.0% de rendimiento) de [6], como un líquido de color amarillo.

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  3302 banda ancha (-OH, -NH), 1454 (arC-C), 1052 (C-O)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  2.72(t, 2H,  $J=6.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{NH}$ ), 3.0(s, 2H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , -OH, NH), 3.6(t, 2H,  $J=6.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 3.75(s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{NH}$ ), 7.23(s, 5H, hidrógenos bencénicos)

### Reacción de la N-benciletanolamina [6] con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitación magnética se colocaron 1.5g (10 mmol) de la N-benciletanolamina [6], 3.0g (11.4 mmol) de trifenilfosfina, 1.4 ml (10 mmol) de trietilamina, 1 ml (10 mmol) de tetracloruro de carbono y 8.0 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se mantuvo en agitación por 24h. se concentró a la mitad del volumen original por evaporación al vacío, se agregó celita como soporte y se terminó de evaporar el disolvente a sequedad, el sólido resultante se extrajo con hexano por medio de un soxhlet por 40h. El extracto se mantuvo en refrigeración por 24h, el óxido de trifenilfosfina se separó por filtración al vacío y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose un semisólido de color anaranjado que se destiló a presión reducida. Se obtuvo 86.7mg de [7] como un aceite viscoso de color amarillo pálido (65-70°C/5.0 mmHg).

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  2.55(s, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 3.55(s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 7.30(s, hidrógenos aromáticos)

### Sulfato de N-benciletilamonio [8]

En un matraz redondo de 25 ml de 2 bocas provisto de agitación magnética y termómetro se diluyeron 1.1 ml (0.0198 mol) de  $H_2SO_4$  con 2.5 ml de  $H_2O$ . Al ácido diluido y frío se le adicionó lentamente 3.0 g (0.0198 mol) de la N-benciletanolamina [6]. Terminada la adición el matraz de reacción se conectó a un vacío de 19.0 mmHg y manteniendo la agitación se calentó con mechero hasta ebullición (temperatura = 170°C). Se suspendió el calentamiento, y una vez que la temperatura comenzó a descender se calentó nuevamente con el mechero subiendo la temperatura súbitamente hasta 230°C. Se retiró el calentamiento y se calentó a temperatura ambiente obteniéndose un sólido de color negro, el cual se disolvió en MeOH caliente para pasarlo a un matraz de 100 ml y se evaporó el disolvente al vacío.

### N-Bencilaziridina [9]

Al matraz redondo de 100 ml conteniendo el sulfato de la N-benciletanolamina [8] de la reacción anterior, se le agregó 7.7 g de una solución de NaOH al 40% agitando magnéticamente y se le adaptó un equipo de destilación simple. Se calentó hasta que se inició la reacción, cuya exotermia mantiene a la mezcla hirviendo por varios minutos, por lo que no es necesario calentar durante este tiempo. Cuando la reacción cesó se adicionaron 50 ml de agua y se volvió a calentar, destilando un líquido turbio que se recibió sobre KOH, suspendiéndose el calentamiento cuando el destilado fue transparente. El destilado se saturó con KOH hasta un pH básico y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se secaron primero sobre KOH, posteriormente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y por último sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío obteniéndose un líquido turbio de color ligeramente amarillo el cual se destiló a presión reducida destilando 834.6 mg de [9] como un líquido incoloro [82.8°C (8.0 mmHg)], 32% de rendimiento a partir de la N-benciletanolamina.

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  3058 (arC-H), 3008 (-CH-N de aziridina), 1496,1452 (arC-C)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  1.2-1.3(m, 2H,  $\text{CH}_2$ -N), 1.75-1.90(m, 2H,  $\text{CH}_2$ -N), 3.35(s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ - $\text{CH}_2$ -N), 7.36(s, 5H, hidrógenos bencénicos).

**Intento de apertura de la N-bencilaziridina [9] con la "cianhidrina protegida" del piperonal [10]**

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética, en condiciones anhidras, bajo atmósfera de  $N_2$ , se colocaron 1.5 ml (0.0017 mol) de nBuLi y enfriando a  $-78^\circ C$  con un baño de hielo seco se le adicionó lentamente 0.3ml (0.0019 mol) de diisopropilamina. A la mezcla resultante se le adicionó lentamente una solución de 0.4g (0.0016 mol) de la "cianhidrina protegida" del piperonal [10] en 5 ml de THF seco. La mezcla se mantuvo en agitación a  $-78^\circ C$  por 20 min., al cabo de lo cual se le adicionó lentamente 0.3g (0.0024 mol) de la N-bencilaziridina [9] en 5 ml de THF seco. Terminada la adición, se mantuvo con agitación a  $-78^\circ C$  1h más y posteriormente se elevó la temperatura hasta la ambiente dejándose en agitación toda la noche.

A la mezcla de reacción se le agregó 3 ml de agua, manteniendo la agitación 2h más; se le agregó 3 ml de una solución de  $H_2SO_4$  al 25% y se dejó agitando toda la noche. Se evaporó el THF con el vacío de la trompa de agua. La fase acuosa se neutralizó con una solución de NaOH al 10%, se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron y concentraron al vacío, obteniéndose 0.3873g de un líquido de color ámbar oscuro, el cual se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (70:30), aislándose 0.0992g de un líquido como producto principal. Este compuesto se identificó como piperonal, el cual debe provenir de la desprotección de la "cianhidrina protegida" de partida.

I.R. (película)  $cm^{-1}$  2712(-CH=O), 1688(-C=C-CH=O)

R.M.N. (90 Mhz)  $\delta$  6.1(s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 6.9(d, 1H, J=7.0 Hz, hidrógeno aromático), 7.3-7.5(m, 2H, 2 hidrógenos aromáticos), 9.8(s, 1H, -CH=O)

**Intento de apertura de a N-bencilaziridina [9] con la sal de litio del 3,4-dimetoxifenilacetoniitrilo**

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética y en condiciones anhidras se disolvieron 0.5g (0.0028 mol) de 3,4-dimetoxifenilacetoniitrilo (comercial) en 6 ml de THF seco. El matraz se purgó con  $N_2$ , la solución se enfrió a  $-78^\circ C$  con un baño de hielo seco y se le adicionó lentamente 2.8 ml (0.0033 mol) de  $nBuLi$  (solución en hexano 1.2 M). La mezcla se mantuvo en agitación a  $-78^\circ C$  por 40 min, al cabo de lo cual se le adicionó lentamente una solución de 0.558g (0.0042 mol) de la N-bencilaziridina [9] en 3 ml de THF seco. Terminada la adición se mantuvo con agitación a  $-78^\circ C$  por un período de 1h más y posteriormente se elevó la temperatura hasta la ambiente dejándose en agitación toda la noche.

A la mezcla de reacción anterior se le agregó 9 ml de agua, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con éter etílico, los extractos orgánicos se juntaron, secaron y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un líquido de color amarillo-anaranjado (0.9418g), el cual se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de  $CH_2Cl_2$ -hexano (96:4), aislándose 0.449g de materia prima recuperada como un sólido ligeramente amarillo.

I.R. (película)  $cm^{-1}$  2244(-CN), 1594, 1516(arC-C), 1252, 1024(arC-O-C)

R.M.N. (90 Mhz)  $\delta$  3.65(s, 2H,  $-CH_2-CN$ ), 3.85(s, 6H, 2- $OCH_3$ ), 6.8(s, 3H, hidrógenos aromáticos)

### N-Benciloxicarbonilelanolamina [ 15]

En un matraz redondo de 250 ml provisto de agitación magnética se colocaron 10.1 ml (0.168 mol) de etanolamina, 85 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 15.3 g (0.182 mol) de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se enfrió en un baño de hielo- $\text{NaCl}$  y se le adicionó lentamente 22 ml de cloroformo a to de bencilo. Terminada la adición se retiró el baño y se dejó agitando a temperatura ambiente por 20h. Posteriormente la mezcla de reacción se lavó con agua seguida de una solución saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío obteniéndose 27.96 g de un sólido viscoso (27.96g), el cual se recristalizó de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Hexano. Se obtuvo [15] como un sólido blanco (22.63g, 75% de rendimiento) de p.f.=53-55°C.

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3324(banda ancha -NH, -OH), 1694(carbonilo, -O-CO-NH-), 1546, 1454 (arC-C), 1276(C-O)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  2.4-2.8(banda ancha, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , -NH), 3.25 (c, 2H,  $\text{J}=6.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 3.62(t, 2H,  $\text{J}=6.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 5.05(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ), 5.2-5.5(banda ancha, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , -OH), 7.3(s, 6H, H=hidrógenos bencénicos)



**p-Toluensulfonato de 2-(benciloxocarbonilamino)etilo [16]**

En un matraz redondo de 200 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 5g (0.0256 mol) de [15] y se disolvieron en 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le añadió 10.7 ml (0.0768 mol) de trietilamina y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. A la mezcla de reacción fría se le agregó poco a poco y con agitación 5.377g (0.0282 mol) de cloruro de p-toluénsulfonilo recién purificado (p.f. = 66-69°C). Terminada la adición se mantuvo el baño de hielo 1h más, se elevó la temperatura hasta la ambiente y se dejó agitando toda la noche.

Después de 22h de reacción se le agregó 20 ml de agua y se dejó agitando 2h. Posteriormente las fases se separaron, se lavó la fase orgánica con agua, se secó y evaporó al vacío, quedando como residuo un sólido de color crema el cual se recristalizó de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexano, obteniéndose 6.224g (69.5%) de [16], como un sólido blanco de p.f. = 72-76°C.

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  3340(-NH), 1714(banda ancha, carbonilo, -O-CO-NH-), 1598, 1530 (arC-C), 1260(C-O), 1360, 1176(R-SO<sub>2</sub>-OR), 816, 698(S-O)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  2.38(s, 3H, -CH<sub>3</sub>(Ts)), 3.38(c, 2H, J=6.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-NH), 4.02(t, 2H, J=6.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-OTs), 5.0(s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 4.98-5.25(banda ancha, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH), 7.15-7.33(m, 7H, 5 hidrógenos bencénicos y 2 hidrógenos bencensulfónicos), 7.7(d, ancho, 2H, J=8.0 Hz, 2 hidrógenos bencensulfónicos)

### Intento de obtención de la N-benciloxicarbonilaziridina a partir del compuesto [16]

En un matraz redondo de 25 ml de 2 bocas provisto de agitación magnética, refrigerante y en condiciones anhidras se suspendieron 0.082g (0.00171 mol) de NaH al 50% (suspensión en aceite), previamente lavado con hexano, en 2.5 ml de THF seco. El matraz se purgó con N<sub>2</sub>, la suspensión se calentó a 45°C por medio de un baño de aceite y se le adicionó lentamente una solución de 0.5g (0.00143 mol) de p-toluensulfonato de 2-(aminocarbobenciloxi)etilo [16] en 3 ml de THF seco. Terminada la adición se dejó agitando a 45°C toda la noche.

Después de 20h de reacción, se retiró la mezcla de reacción del baño de aceite y a temperatura ambiente se le agregó 2 ml de agua, se agitó por 10 min. y se evaporó el THF con el vacío de la trompa de agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvo un líquido espeso de color ámbar claro (0.201g), el cual se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (50:50), obteniéndose un líquido de color ligeramente amarillo (0.040g) como producto principal, el cual se identificó como alcohol bencilico por sus datos espectroscópicos.

I.R. (película) cm<sup>-1</sup> 3346(banda ancha, -OH), 1454(arC-C)

R.M.N.(90 MHz) δ 1.95(banda ancha, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, -OH), 4.6(s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-O),  
7.3(s, 5H, hidrógenos aromáticos)

### **p-Toluensulfonato de 2-(p-toluensulfonilamino)etilo [17]**

En un matraz redondo de 200 ml provisto de agitación magnética se colocaron 31.23g (0.163 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo y 30 ml de piridina y la mezcla se enfrió a -40°C en un baño de CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>-hielo seco. A la suspensión resultante se le adicionó lentamente una solución enfriada a 0°C de 5.0g (0.0819 mol) de aminoetanol en 15 ml de piridina. Después de la adición se mantuvo la temperatura a -10°C por 30 min. y posteriormente se dejó en el refrigerador a 0°C durante 48h. Al cabo de éste tiempo a la suspensión resultante se le agregó un volumen igual de hielo y el sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua fría. El sólido resultante de color amarillo pálido se disolvió en 100 ml de CHCl<sub>3</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó el disolvente al vacío; se obtuvo como producto crudo un sólido de color amarillo pálido (26.61g) que se recristalizó de CCl<sub>4</sub>, obteniéndose 25.45g de un sólido de color crema [17] (84.0% de rendimiento) de p.f.=83-85°C.

I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup> 3276(-NH), 1600(arC-C), 1360,1176(R-SO<sub>2</sub>-OR), 1306,1152(R-SO<sub>2</sub>-N), 766(S-O), 668(S-N)

R.M.N.(90 MHz) δ 2.39(s, 3H, CH<sub>3</sub>(Ts)), 2.42(s, 3H, CH<sub>3</sub>(Ts)), 3.2(c, 2H, J=6.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-NH), 4.02(t, 2H, J=6.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-O-), 4.93(t, ancho, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH), 7.15-7.35(m, 4H, aromáticos), 7.60-7.75(m, 4H, aromáticos)

### N-Tosilaziridina [14]

En un matraz redondo de 500 ml provisto de agitación magnética se suspendieron 25.0g (0.06775 mol) de [17] en 220 ml de tolueno. A la mezcla de reacción se le adicionó lentamente con agitación vigorosa una solución de 17.45g (0.3116 mol) de KOH en 89 ml de agua en un lapso de 1h. Terminada la adición se dejó agitando 2h más; se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y el disolvente se evaporó al vacío, quedando como residuo un sólido, de color café claro (13.53g). El producto crudo se recristalizó de éter, decolorando con carbón activado, obteniéndose 11.98g (90% de rendimiento) de [14] como un sólido de color amarillo claro de p.f.=64-66°C.

I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1594,1452(arC-C), 1320,1158(R-SO<sub>2</sub>-N), 692(S-N)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  2.4(s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N), 2.45(s, 3H, -CH<sub>3</sub>(Ts)), 7.35(d, ancho, 2H, J=8.0 Hz, aromáticos), 7.85(d, ancho, 2H, J=8.0 Hz, aromáticos)

### 3-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-p-toluensulfonamido propano [18]

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética y en condiciones anhidras se disolvieron 0.407g (0.0023 mol) de 3,4-dimetoxifenilacetoniitrilo (comercial) en 3 ml de THF seco. El matraz se purgó con  $N_2$ , la solución se enfrió a  $-78^\circ C$  con un baño de hielo seco y se le adicionó lentamente 2.5 ml (0.00276 mol) de  $nBuLi$  (solución en hexano 1.1M). La mezcla se mantuvo en agitación a  $-78^\circ C$  por 30 min., al cabo de lo cual se le adicionó lentamente una solución de 0.5g (0.00253 mol) de la N-tosilaziridina [14] en 5 ml de THF seco. Terminada la adición se dejó con agitación a  $-78^\circ C$  por un período de 15h y posteriormente se mantuvo en el refrigerador a  $0^\circ C$  toda la noche.

A la mezcla de reacción anterior se le agregó 5 ml de agua, se agitó por 10 min. y se evaporó el THF con el vacío de la trompa de agua. La fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío (PRECAUCION. Se forma una espuma que tiende a subir por las paredes del matraz). Se obtuvo como producto crudo un líquido muy viscoso de color anaranjado (0.958g), el cual se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (70:30), obteniéndose 0.675g (78.5% de rendimiento) de [18], como un líquido viscoso de color amarillo

I.R. (película)  $cm^{-1}$  3270 (banda ancha, -NH), 2240(-CN), 1596,1516(arC-C), 1330,1158 (R-SO<sub>2</sub>-N), 664(S-N), 1262,1024(arC-O-C)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  2.15(c, 2H, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-C-Ar), 2.45(s, 3H, CH<sub>3</sub>(Ts)), 3.05(c, 2H, J=7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-NH), 3.75-4.20(m, 7H, Ar-CH-CN, 2 -OCH<sub>3</sub>[3.9,s]), 5.0(t, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH), 6.85(s ancho, 3H, hidrógenos aromáticos), 7.3(d ancho, 2H, J=8.0 Hz, 2 hidrógenos bencensulfónicos), 7.72(d ancho, 2H, J=8.0 Hz, 2 hidrógenos bencensulfónicos)

### Alquilación de [18] con bromuro de trans-crotilo

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética y en condiciones anhidras, se disolvieron 0.661g (1.769 mmol) del producto [18] en 10 ml de THF seco y se purgó el sistema con N<sub>2</sub>. La solución se enfrió a -78°C y se agregó 3.85 ml (4.245 mmol) de nBuLi (solución en hexano 1.1M). Se dejó agitando a -78°C por 30 min al cabo de lo cual se le adicionó 0.20 ml (1.945 mmol) de bromuro de trans-crotilo. Se agitó a -78°C por 2h y posteriormente se dejó en el refrigerador toda la noche.

A la mezcla de reacción se le agregó 3 ml de agua y se evaporó el THF al vacío de la trompa de agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos se secaron y evaporaron al vacío. El producto crudo resultante (0.751g) se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (80/20), lográndose separar tres productos; 0.200g del producto [22] que corresponde al compuesto dialquilado, 0.165g del producto [23] correspondiente al compuesto N-alkilado y 0.123g del deseado [21] (16% de rendimiento). Además, se recuperaron 0.195g de la materia prima [18].

### 3-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-p-toluensulfonamido-5E-hepteno [21]

I.R. (película) cm<sup>-1</sup> 3278 (N-H), 2224(CN), 1596, 1518(arC-C), 1330, 1158(R-SO<sub>2</sub>-N), 1262,1024(arC-O-C), 662(S-N)

R.M.N. (90 MHz) δ 1.6(d, ancho, 3H, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.05-2.5(m, 7H, [2.35, s] CH<sub>3</sub>(Ts), CH<sub>2</sub>-C-Ar, CH<sub>2</sub>-C=C-), 2.7-3.1(m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.85(s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>), 4.58(l, ancho, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, -NH), 5.25-5.7(m, 2H, -CH=CH-), 6.7-6.88(m, 3H, hidrógenos bencénicos), 7.2(d, 2H, J=7.0 Hz, hidrógenos bencensulfónicos), 7.55(d, 2H, J=7.0 Hz, hidrógenos bencensulfónicos)

**3-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2E-butenil)-1-p-toluensulfonamido-5E-hepteno [22]**

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  2236(C-N), 1596, 1516(arC-C), 1338, 1158(R-SO<sub>2</sub>-N), 652(S-N),  
1026,1260(arC-O-C)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  1.6(d, ancho, 6H, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.1-2.6(m, 7H, [2.35, s] CH<sub>3</sub>(Ts),  
-CH<sub>2</sub>-C-Ar, CH<sub>2</sub>-C=C-), 2.75-3.1(m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.45-3.8(m, 2H,  
N-CH<sub>2</sub>-C=C-), 3.8-3.9(2s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>), 5.15-5.70(m, 4H, 2 -CH=CH-),  
6.7-6.9(m, 3H, hidrógenos bencénicos), 7.15(d, 2H, J=7.0 Hz,  
hidrógenos bencensulfónicos), 7.42(d, 2H, J=7.0 Hz, hidrógenos  
bencensulfónicos)

**3-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2E-butenil)-1-p-toluensulfonamido propano [23]**

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  2243(C-N), 1596,1516(arC-C), 1338,1158(R-SO<sub>2</sub>-N), 1026,1262(arC-O-C)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  1.63(d, ancho, 3H, J=6.0 Hz, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.0-2.33(m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-Ar),  
2.4(s, 3H, CH<sub>3</sub>(Ts)), 3.13(t, 2H, J=8.0 Hz, CH<sub>2</sub>-N), 3.6-3.9(m, 9H,  
CH-CN, N-CH<sub>2</sub>-C=C-, 2 -OCH<sub>3</sub> [3.8-3.9, 2s]), 5.2-5.7(m, 2H, -CH=CH-),  
6.83(s ancho, 3H, hidrógenos bencénicos), 7.25(d, 2H, J=8.0 Hz,  
hidrógenos bencensulfónicos), 7.6(d, 2H, J=8.0 Hz, hidrógenos  
bencensulfónicos)

### 1-Ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-3E-penteno [27]

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética y condiciones anhidras, se disolvieron 0.5g (2.82 mmol) de 3,4-dimetoxifenilacetronitrilo en 5 ml de THF seco. El sistema se purgó con  $N_2$  y se enfrió a  $-78^\circ C$  con un baño de hielo seco, después de lo cual se le agregó en forma lenta 4.8 ml (3.10 mmol) de nBuLi (solución en hexano 0.65 M). Se agitó a  $-78^\circ C$  por 30 min. y se le adicionó lentamente una solución de 0.418g (3.10 mmol) de bromuro de trans-crotilo en 2 ml de THF seco. Terminada la adición, se mantuvo en agitación a  $-78^\circ C$  por un periodo de 2h., se retiró el baño de hielo seco y se le agregó 5 ml de agua. Se dejó agitando por 5 min., se evaporó el THF al vacío de la trompa de agua y la fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un líquido de color amarillo obscuro (0.730g), el cual se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (70:30). Se aisló 0.639g del producto [27], como un líquido de color amarillo claro (98% de rendimiento).

I.R. (película)  $cm^{-1}$  2836(Ar-OCH<sub>3</sub>), 2238(CN), 1594, 1516(arC-C), 1284, 1028(arC-O-C)

R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  1.7(d, 3H, J=6.0 Hz, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.48-2.75(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-C=C-), 3.78(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-CH-CN), 3.90-3.95(2s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>), 5.4-5.7(m, 2H, -CH=CH-), 6.87(s, ancho, 3H, hidrógenos aromáticos)



### 3-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-p-toluenosulfonamido-5E-hepteno [21]

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se disolvió 0.5g (2.16 mmol) del compuesto [27] en 5 ml de THF seco, el sistema se purgó con  $N_2$  y la solución se enfrió en un baño de hielo seco a  $-78^\circ C$ . A la solución fría se le agregó gota a gota 3.7 ml (2.37 mmol) de nBuLi (solución en hexano 0.65 M), se dejó agitando 30 min. y enseguida se le adicionó lentamente una solución de 0.466g (2.37 mmol) de la N-tosilazina [14] en 5 ml de THF seco. Al término de la adición, se mantuvo la agitación a  $-78^\circ C$  por 1.5h, y posteriormente se dejó en el refrigerador toda la noche. A la mezcla de reacción se le agregó 4 ml de agua, se agitó por 5 min., se evaporó al vacío el THF y el residuo se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un líquido espeso de color café (1.102g), que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (80/20), aislándose 0.553g del producto [21] (59.8% de rendimiento).

Datos espectroscópicos: Ver página 66

### 3-Ciano-3-(3,4 -dimetoxifenil)-N-metil-1-p-toluensulfonamido-5E-hepteno [30]

#### (Método por etapas)

En un matraz redondo de 100 ml provisto de agitación magnética y condiciones anhidras bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió 1.680g (3.93 mmol) del compuesto [21] en 16 ml de THF seco. La solución se enfrió a  $-78^\circ C$  con un baño de hielo seco y se le adicionó 4.6 ml (4.32 mmol) de nBuLi (solución en hexano 0.95M). Después de 30 min de agitación se le adicionó lentamente 2.4 ml (35.3 mmol) de yoduro de metilo, se dejó agitando 15 h más a  $-78^\circ C$ , y se mantuvo en el refrigerador durante la noche. Se agregó 5 ml de agua, se evaporó al vacío de la trompa de agua el THF y el residuo se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de bisulfito de sodio al 5%, se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvo como residuo un semisólido de color anaranjado (1.543g), el cual se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema de hexano-AcOEt (70/30), obteniéndose 1.300g de un líquido viscoso de color ligeramente amarillento que corresponde al producto metilado [30] (74.9% de rendimiento)

I.R. (película)  $cm^{-1}$  2236 (C-N), 1596, 1518 (arC-C), 1340, 1160 (R-SO<sub>2</sub>-N), 1258, 1026 (arC-O-C), 648 (S-N)

R.M.N. (300 MHz)  $\delta$  1.65 (d, 3H, J=6.0 Hz, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.27-2.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-Ar), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(Ts)), 2.55 (d, 2H, J=6.0 Hz, CH<sub>2</sub>-C=C-), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 2.82-3.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.18-5.38 (m, 1H, -C=C-), 5.45-5.70 (m, 1H, -C=C-), 6.80-7.05 (m, 3H, hidrógenos bencénicos), 7.25 (d, 2H, J=8.0 Hz, hidrógenos bencensulfónicos), 7.52 (d, 2H, J=8.0 Hz, hidrógenos bencensulfónicos)

### 3-Ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-1-p-toluensulfonamido-5E-hepteno [30]

#### (Método "directo")

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitación magnética y atmósfera de  $N_2$ , en condiciones anhidras se disolvieron 0.5g (2.825 mmoles) de 3,4-dimetoxifenilacetoniitrilo en 5 ml de THF seco. La solución se enfrió a  $-78^\circ C$  en un baño de hielo seco y se le adicionó 2.4 ml (3.53 mmoles) de  $nBuLi$  (solución en hexano 1.45M) formándose un precipitado. Después de 20 min de agitación vigorosa, se adicionó lentamente una solución de 0.400g (2.966 mmoles) de bromuro de trans-crotilo en 2 ml de THF seco y se siguió por cromatoplaca (hexano-AcOEt {70:30}) el curso de la reacción. Al término de la materia prima (aproximadamente 2h.) se le adicionó 2.4 ml (3.53 mmoles) de  $nBuLi$  (solución en hexano 1.45M) y se dejó agitando 10 min para posteriormente adicionar lentamente una solución de 0.584g (2.966 mmoles) de N-tosilaziridina en 5 ml de THF seco. Terminada la adición, se agitó 1h a  $-78^\circ C$  después de lo cual se calentó a  $0^\circ C$  y se mantuvo así toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a  $-78^\circ C$  y se le adicionó 0.9 ml (14.1 mmoles) de yoduro de metilo manteniendo la agitación por 2h, se retiró el baño de hielo seco y se dejó en el congelador hasta el día siguiente. Se agregó 5 ml de agua, se evaporó al vacío de la trampa de agua el THF y el residuo se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de bisulfito de sodio al 5%, se secaron y se evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvo como producto crudo un líquido muy espeso de color anaranjado (1.452g), el cual se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (80:20) aislándose el compuesto [30] como un líquido espeso de color amarillo claro (0.914g, 73% de rendimiento).

### Tratamiento de la bencensulfonamida [30] con HBr

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 0.5g (0.0011 mol) de la sulfonamida [30], 0.318g (0.0034 mol) de fenol y 4.4 ml (0.026 mol) de HBr al 48%. La mezcla se calentó a reflujo por 30 min, al cabo de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con el mismo volumen de agua, se extrajo con AcOEt, los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se analizó por cromatografía en capa fina observándose una mezcla compleja de compuestos.

### 3-Carboxamido -3-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-1-p-toluensulfonamido-5E-hepteno [31]

En un matraz redondo de 100 ml provisto de agitación magnética se colocaron 2.4g (5.43 mmoles) del nitrilo [30] y se le agregó una solución de 9.12g (162.9 mmoles) de KOH disueltos en 50ml de EtOH. La mezcla se calentó a reflujo y se siguió el curso de la reacción por comatoplaca (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (99:1)). Una vez que la materia prima se había consumido, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con HCl concentrado. El sólido formado (KCl) se separó por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; el filtrado se concentró al vacío para eliminar el etanol y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó y se evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvo un sólido de color amarillo oscuro (2.424g) el cual se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (99:1), aislándose un sólido amorfo de color crema que corresponde a la amida [31] (1.95g, 78% de rendimiento).

I.R. (película) cm<sup>-1</sup> 3456,3358(-NH<sub>2</sub> amida), 1678(-C=O amida), 1598, 1518(arC-C), 1336, 1158(R-SO<sub>2</sub>-N), 1258,1026(arC-O-C), 652(S-N)

R.M.N. (300 MHz) δ 1.63(d, 3H, J=6.6 Hz, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.19(dd, 2H, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8.1 Hz, CH<sub>2</sub>-C-Ar), 2.4140(s, 3H, CH<sub>3</sub>(Ts)), 2.65(d, 2H, J=7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-C=C-), 2.69(s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 2.83(t, 1H, J=8.1 Hz, CH<sub>2</sub>-N), 3.01(dt, 1H, J<sub>1</sub>=14.7 Hz, J<sub>2</sub>=8.1 Hz, CH<sub>2</sub>-N), 3.87(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.89(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.10-5.25(m, 1H, -C=C-), 5.40(banda ancha, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, CONH<sub>2</sub>), 5.48-5.62(m, 1H, -C=C-), 5.66(banda ancha, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, -CONH<sub>2</sub>), 6.80-6.88(m, 3H, hidrógenos bencénicos), 7.27(d, 2H, J=8.0 Hz, hidrógenos bencensulfónicos), 7.57(d, 2H, J=8.0 Hz, hidrógenos bencensulfónicos).

### 3-(2E-Butenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-2-pirrolidinona [32]

En un matraz redondo de 250 ml de 2 bocas provisto de agitación magnética se condensaron, con ayuda de un refrigerante Dewar con hielo seco, aproximadamente 100 ml de  $\text{NH}_3$  previamente pasado por drierita. Al  $\text{NH}_3$  líquido se le adicionó lentamente por medio de un embudo de adición una solución de 2.0g (4.34 mmoles) de la amida [31] disueltos en 6 ml de etanol. Al término de la adición, se agregó poco a poco en fragmentos pequeños, 1.0g (43.4 mmoles) de sodio manteniendo una agitación vigorosa. Una vez que se agregó todo el sodio se dejó evaporar todo el  $\text{NH}_3$  y se mantuvo la agitación toda la noche.

Al día siguiente, a la mezcla de reacción se le agregó 100 ml de éter y 3.0 ml de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se agitó por 15 min, el sólido formado se separó por filtración y el filtrado se secó varias veces sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo, líquido viscoso de color amarillo, se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (60:40), obteniéndose 1.11g de la lactama [32] como un líquido de color amarillo (88% de rendimiento).

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  1684(-C=O de lactama), 1588,1516(arC-C), 1260,1028(arC-O-C)

R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  1.63(d, 3H,  $J_1=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-C=C-}$ ), 2.15-2.45(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C-Ar}$ ), 2.53(d, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-C=C-}$ ), 2.87(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 3.20-3.35(m, 2H, - $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.86(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.89(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.15-5.35(dtc, 1H,  $J_1=15.2$  Hz,  $J_2=7.0$  Hz,  $J_3=1.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-CH=C-}$ ), 5.4-5.6(dct, 1H,  $J_1=15.2$  Hz,  $J_2=6.3$  Hz,  $J_3=1.2$  Hz,  $-\text{C=CH-CH}_3$ ), 6.79(d, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $\text{H}_5$  bencénico), 6.92(dd, 1H,  $J_1=8.4$  Hz,  $J_2=2.2$  Hz,  $\text{H}_6$  bencénico), 7.14(d, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $\text{H}_2$  bencénico)

### 3-(3-Oxobutil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-2-pirrolidina [33]

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética se suspendieron 0.136g (0.768 mmol) de  $\text{PdCl}_2$  y 0.380g (3.84 mmoles) de  $\text{CuCl}$  en 2 ml de DMF y se agregó 0.4 ml de agua. La suspensión de color negro se mantuvo con agitación bajo atmósfera de  $\text{O}_2$  toda la noche. Al día siguiente a la suspensión que había cambiado a color café, se le adicionó 1.111g (3.84 mmoles) de la lactama [32] disueltos en 2 ml de DMF y se dejó agitando bajo atmósfera de  $\text{O}_2$ . El progreso de la reacción se siguió por cromatografía (hexano-AcOEt (50:50)) y después de una semana la reacción había terminado. La DMF se evaporó al vacío con calentamiento, al residuo se le agregaron 5 ml de HCl 3N y se mantuvo en agitación 20 min.. Se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y el disolvente se evaporó al vacío obteniéndose un líquido espeso de color café rojizo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de AcOEt-hexano (70:30), aislándose 0.838g de un líquido espeso de color ámbar claro (71.5% de rendimiento).

I.R. (película)  $\text{cm}^{-1}$  1712(-C=O de cetona), 1680(-C=O de lactama), 1586,1516(arC-C), 1258, 1026(arC-O-C)

R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  2.05(s,3H,CH<sub>3</sub>-CO-), 2.0-2.45(m, 5H, -CH<sub>2</sub>-C-CO-, -CH<sub>2</sub>-C-N-, -CH-CO-), 2.50-2.75(m, 1H, -CH-CO-), 2.89(s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 3.20-3.35(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N), 3.86(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.88(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6.80(d, 1H, J=8.4 Hz, H<sub>3</sub> bencénico), 6.89(dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.4 Hz, J<sub>2</sub>=2.1 Hz, H<sub>6</sub> bencénico), 7.05(d, 1H, J=2.1 Hz, H<sub>2</sub> bencénico).

### Intento de condensación aldólica intramolecular del compuesto [33] en presencia de litiodisopropilamina

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética, condiciones anhidras y bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió 0.05 ml (0.39 mmol) de diisopropilamina en 1 ml de THF seco. La solución se entró a  $-78^\circ C$  con un baño de hielo seco y se le adicionó lentamente 0.25 ml (0.36 mmol) de nBuLi (solución en hexano 1.45 M). Después de 10 min. de agitación se le adicionó lentamente a  $-78^\circ C$  una solución de 0.1g (0.33 mmol) del compuesto [33] en 1 ml de THF anhidro. Se agitó 2h más a  $-78^\circ C$ , y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 10%, se mantuvo en agitación 30 min., se evaporó al vacío de la trompa de agua el THF y el residuo se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos, se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvo como producto crudo 0.102g de un líquido ámbar que analizado por espectroscopía de RMN- $^1H$  corresponde con la materia prima



#### **Intento de condensación aldólica intramolecular del compuesto [33] en presencia de ter-butóxido de potasio**

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética, condiciones anhidras y bajo atmósfera de  $N_2$  se disolvió 0.04g (0.001 mol) de KH en 0.5 ml de ter-butanol seco. A la solución anterior se le adicionó 0.245g (0.00088 mol) del compuesto [33] disuelto en 4 ml de terbutanol seco. Terminada la adición se adaptó un refrigerante al matraz de reacción y se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 3N y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose 150mg de un líquido ligeramente amarillo que por espectroscopia de RMN- $^1H$  se observa que corresponde con la materia prima.

#### **Intento de condensación aldólica intramolecular del compuesto [33] en presencia de ter-amilato de sodio**

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética, condiciones anhidras y bajo atmósfera de  $N_2$  se disolvió 0.042g (0.88 mmol) de NaH (dispersión al 50% en aceite) en 1 ml de alcohol ter-amílico y se le adicionó una solución de 0.180g (0.59 mmol) del compuesto [33] en 2 ml de alcohol ter-amílico. Terminada la adición se calentó a 60°C por medio de un baño de aceite y se dejó agitando toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución de HCl al 10% y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se analizó por placa observándose una mezcla compleja de productos que no se separó.

**3-Aza-2-oxo-3,4'-dimetil-6',7'-dimetoxi espiro[ciclopentano-1,1'(2'H)-naftaleno] [40]**

En un matraz redondo de 25 ml provisto de agitación magnética, refrigerante y una trampa de Dean-Stark se disolvieron 0.2g (0.6557 mmol) de la metil-cetona [33] , 0.5 ml (9.84 mmol) de etilenglicol y unos cristales de ácido p-toluénsulfónico en 14 ml de tolueno. La solución se calentó a reflujo 40h., se enfrió, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvo como producto crudo un líquido viscoso de color anaranjado (0.230g), que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de AcOEt-hexano (70:30), obteniéndose un líquido espeso de color ligeramente amarillo (0.09g) cuyas constantes corresponden al compuesto espiro [40] (52% de rendimiento).

I.R. (pellicula)  $\text{cm}^{-1}$  1676(-C=O de lactama), 1606, 1514(arC-C), 1266, 1026(arC-O-C)

R.M.N. (300 MHz)  $\delta$  1.84(dt, 1H,  $J_1=13$  Hz,  $J_2=6.8$  Hz, -CH-C-N), 2.07(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$ -), 2.13(dd, 1H,  $J_1=16.7$  Hz,  $J_2=6.5$  Hz, -CH-C=C-), 2.31(dt, 1H,  $J_1=13$  Hz,  $J_2=6.8$  Hz, -CH-C-N), 2.77(dt, 1H,  $J_1=16.7$  Hz,  $J_2=2.6$  Hz, -CH-C=C-), 3.02(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CN}$ ), 3.32(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.85(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.88(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.67-5.69(m, 1H,  $-\text{CH}=\text{C}$ ), 6.48(s, 1H, hidrógeno aromático), 6.82(s, 1H, hidrógeno aromático).

### **Metilación de la lactama [33] con sulfato de dimetilo**

En un matraz redondo de 10 ml provisto de agitación magnética y condiciones anhidras se colocó 0.1g (0.33 mmol) de la lactama [33], se le adicionó 0.1 ml (1.08 mmol) de sulfato de dimetilo (previamente lavado con bicarbonato de sodio) y se calentó a 55°C por medio de un baño de aceite. Se mantuvo la agitación 3h, al cabo de lo cual se evaporó al vacío el exceso de sulfato de dimetilo. El residuo se lavó con 4ml de éter seco y se secó al vacío, obteniéndose un líquido viscoso de color ligeramente café. Ver siguiente experimento.

### **Intento de O-metilación y ciclación aldólica de la lactama [33] con NaH en DMSO**

En un matraz redondo de 10 ml provisto de agitación magnética, en condiciones anhidras y bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el producto crudo de la O-metilación de la lactama [33] con sulfato de dimetilo, en 1 ml de DMSO seco. Se calentó a 70°C en un baño de aceite y se le adicionó lentamente una solución de 30mg (0.63 mmol) de NaH (dispersión en aceite al 50%) en 4 ml de DMSO seco. Terminada la adición se mantuvo la agitación a 70°C 2.5h. más. Después de enfriar, se añadió un volumen igual de agua y se evaporó al vacío el DMSO. El residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$ , se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvo 78 mg de un líquido viscoso de color ámbar que analizado por RMN- $^1H$  corresponde al compuesto espiro [-40].

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## **CONCLUSIONES**

- 1) Se logró la apertura de un anillo de aziridina, encontrándose que para que se lleve a cabo es necesaria la N-sustitución con un grupo electroatrayente.
- 2) Se preparó en forma eficiente el intermediario **[30]** que contiene todos los átomos del esqueleto del alcaloide **mesembrina**. Esto se realizó introduciendo en el 3,4-dimetoxifenilacetronitrilo los tres sustituyentes (el crotilo, el 2-tosilamidoetilo y el metilo) de una manera consecutiva, en el mismo matraz y sin aislar intermediarios.
- 3) Durante la remoción del grupo bencensulfonilo en la amida **[31]**, se consiguió bajo condiciones reductoras ( $\text{Na}^0/\text{NH}_3, l$ ) la ciclación espontánea a la lactama **[32]**.
- 4) Mediante el método de Wacker<sup>[35]</sup>, el compuesto **[32]**, produjo regioespecíficamente la metilcetona **[33]**. La transformación del grupo trans-crotilo en la cadena de 3-oxobutilo, es potencialmente útil para construir el tercer anillo de la **mesembrina**.
- 5) Se intentó infructuosamente en presencia de diferentes bases, la condensación aldólica intramolecular entre la metilcetona y el carbonilo de lactama presentes en el producto **[33]**.
- 6) La metilcetona **[33]** se cicla con facilidad a la espirolactama **[40]** en condiciones ácidas ó en presencia de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  y calor. Esta transformación es el resultado de una sustitución electrofílica aromática intramolecular sobre el anillo aromático altamente nucleofílico por la cetona protonada u O-metilada (en medio ácido y en presencia de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  respectivamente).

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Cordell G. Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach, Wiley-Interscience, New York (1981)
2. Pelletier, S.W. (Ed.), Chemistry of the Alkaloids, Van Nostrand Reinhold, New York, (1970)
3. Robinson R., The Structural Relations of Natural Products, Clarendon, Oxford, (1955)
4. Manske R.H.F. y Rodrigo R. (Eds.), The Alkaloids, Chemistry and Physiology, V. 17, Academic Press, New York, (1979)
5. Hegnauer R., Chemical Plant Taxonomy, T. Swain (Ed.), Academic Press, New York, (1963)
6. Hegnauer R., Comparative Phytochemistry, T. Swain (Ed.), Academic Press, New York, (1966)
7. Windholz M., The Merck Index, 10a. Ed., Merck and Co., New Jersey, (1983)
8. Stevens R.V., The Total Synthesis of Natural Products, V. 3, J. ApSimon (Ed), John Wiley and Sons., New York, (1977)
9. Hartwich C., y Zwicky E., Apoth. Ztg., 29, 925, (1914)
10. Popelak A., Lettenbauer G., Haack E., y Spingler H., Naturwissenschaften, 47, 156, (1960)
11. Shamma M., y Rodriguez H.R., Tetrahedron Lett., 4847 (1965)
12. Stevens R.V., y Wentland M.P., J. Am. Chem. Soc., 90, 5580 (1968)
13. Keely S.L. Jr., y Tank F.C., J. Am. Chem. Soc., 90, 5584 (1968)
14. Curphey T.J., y Kim H.L., Tetrahedron Lett., 1441 (1968)
15. Yamada S., y Olani G., Tetrahedron Lett., 1133 (1971)
16. Takano S., Imamura Y., y Ogasawara K., Tetrahedron Lett., 22, 4479, (1981)
17. Sánchez I.H., Larraza M.I., Flores H.J., Rojas I., y Alcalá R., Synth. Commun., 13, 35 (1983)
18. Sánchez I.H., Soria J.J., Larraza M.I., y Flores H.J., Tetrahedron Lett., 24, 551 (1983)
19. Kochhar K.S., y Pinnick H.W., Tetrahedron Lett., 24, 4785 (1983)
20. Michael J.P., Howard A.S., Katz R.B., y Zwane M.I., Tetrahedron Lett., 33, 6023 (1992)
21. Howard A.S., Kalz R.B., y Michael J.P., Tetrahedron Lett., 24, 829 (1983)

## BIBLIOGRAFIA

1. Cordell G. **Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach**, Wiley-Interscience, New York (1981)
2. Pelletier, S.W. (Ed.), **Chemistry of the Alkaloids**, Van Nostrand Reinhold, New York, (1970)
3. Robinson R. **The Structural Relations of Natural Products**, Clarendon, Oxford, (1955)
4. Manske R.H.F. y Rodrigo R., (Eds ). **The Alkaloids, Chemistry and Physiology**, V 17, Academic Press, New York, (1979)
5. Hegnauer R. **Chemical Plant Taxonomy**, T. Swain (Ed.), Academic Press, New York, (1963)
6. Hegnauer R. **Comparative Phytochemistry**, T. Swain (Ed.), Academic Press, New York, (1966)
7. Windholz M. **The Merck Index**, 10a. Ed., Merck and Co., New Jersey, (1983)
8. Stevens R.V., **The Total Synthesis of Natural Products**, V. 3, J. ApSimon (Ed), John Wiley and Sons., New York, (1977)
9. Hartwich C., y Zwicky E., **Apoth. Ztg.**, 29, 925, (1914)
10. Popelak A., Lettenbauer G., Haack E., y Spingler H., **Naturwissenschaften**, 47, 156, (1960)
11. Shamma M., y Rodriguez H.R., **Tetrahedron Lett.**, 4847 (1965)
12. Stevens R.V., y Wentland M.P., **J. Am. Chem. Soc.**, 90, 5580 (1968)
13. Keely S.L. Jr., y Tank F.C., **J. Am. Chem. Soc.**, 90, 5584 (1968)
14. Curphey T.J., y Kim H.L., **Tetrahedron Lett.**, 1441 (1968)
15. Yamada S., y Oltani G., **Tetrahedron Lett.**, 1133 (1971)
16. Takano S., Imamura Y., y Ogasawara K., **Tetrahedron Lett.**, 22, 4479, (1981)
17. Sánchez I.H., Larraza M.I., Flores H.J., Rojas I., y Alcalá R., **Synth. Commun.**, 13, 35 (1983)
18. Sánchez I.H., Soria J.J., Larraza M.I., y Flores H.J., **Tetrahedron Lett.**, 24, 551 (1983)
19. Kochhar K.S., y Pinnick H.W., **Tetrahedron Lett.**, 24, 4785 (1983)
20. Michael J.P., Howard A.S., Katz R.B., y Zwane M.I., **Tetrahedron Lett.**, 33, 6023 (1992)
21. Howard A.S., Katz R.B., y Michael J.P., **Tetrahedron Lett.**, 24, 829 (1983)



22. Malanco F L. y Maldonado L. A., *Synth. Commun.*, **6**, 515 (1976)
23. Apple R. y Kleensuck R., *Chem. Ber.*, **107**, 5 (1974)
24. Okada I., Ichimura K., y Sudo R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1185 (1970)
25. Wenker H., *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2328 (1935)
26. Leighton P.A., Perkins W A., y Renquist M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1540 (1947)
27. Corey E.J., y Boaz N.W. , *Tetrahedron Lett.*, **26** , 6015 , 6019 (1985);  
Alexakis A., Berlan J., y Besace Y., *Tetrahedron Lett.*, **27** , 1047 (1986);  
Johnson C.R., y Marren T.J. , *Tetrahedron Lett.*, **28** , 27 (1987)
28. Zinic M., Alihodzic S., y Skaric V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 21 (1993)
29. Tesis "Estudio de las reacciones de los aniones derivados de  $\alpha$ -cianocarbamatos aromáticos"; Q. Romero A.M. , División de Estudios de Posgrado Fac. Química, **33**, (1995)
30. Dietrich B., Hosseini M.W., Lehn J.M., y Sessions R.B., *Helv. Chim. Acta*, **68**, 289 (1985)
31. Greene T., *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. Wiley and Sons, New York, p. 380, (1981)
32. March J., *Advanced Organic Chemistry* , 3a. Ed., p. 788, Wiley, New York, (1985)
33. Birch A.J., y Hutchinson E.G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1546 (1972);  
Yamada S., Tomioka K., y Koga K., *Tetrahedron Lett.*, 61 (1976)
34. Hanessian S., *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford (1983)
35. Carruthers W., *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3a. Ed., p. 397, Cambridge University, Cambridge, (1986)
36. Tsuji J., Shimizu I., y Yamamoto K., *Tetrahedron Lett.*, 2975 (1976)
37. Ban Y., Sekine Y., y Oishi T., *Tetrahedron Lett.*, 151 (1978)
38. Coates B., Montgomery D.J., y Stevenson P.J., *Tetrahedron*, **50**, 4025 (1994)