

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



NUEVA SINTESIS DE BENZAZEPIN-3-ONAS
SUBSTITUIDAS

T E S I S

ELVIRA ALEJANDRA MARTELL ROMAN

Q U I M I C O

1 9 8 1



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. DISCUSION I
- III. DISCUSION II
- IV. PARTE EXPERIMENTAL
- V. CONCLUSIONES
- VI. BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

La química de los alcaloides es una rama de la Química Orgánica que incluye un número extenso de compuestos nitrogenados principalmente heterocíclicos.

Los alcaloides han interesado a los químicos no sólo debido a su acción farmacológica¹, sino también por lo interesante de sus complicadas estructuras y el planteamiento de las mejores rutas sintéticas que conduzcan a su obtención.

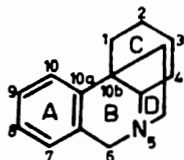
Del Reino Vegetal, las plantas pertenecientes a la familia de las Amarilidáceas han sido cuidadosamente -- examinadas y varios compuestos alcaloidales se han aislado de ellas durante los últimos años².

La estructura química de los alcaloides de las Amarilidáceas se caracteriza por tener un anillo nitrogenado -- de 7 miembros, derivado de un esqueleto de 15 átomos de carbono, subdividido en dos fragmentos principales, una unidad aromática C_6-C_1 y otra hidroaromática C_6-C_2 ³.

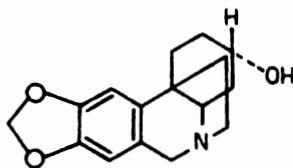
La gran variedad de alcaloides encontrados en esta familia se debe principalmente a variaciones en el grado de sustitución y oxigenación aromática, así como al de hidrogenación del anillo hidroaromático.

Entre los principales alcaloides aislados se encuentran aquellos que poseen la estructura base de la 5,10b-etanofenantridina (I)^{1,4}; la gran cantidad de miembros de esta serie, radica fundamentalmente en las diferencias existentes en la sustitución de la unidad aromática y en la funcionalidad de los anillos C y D^{1,5}.

En la serie de las etanofenantridinas se distinguen la Crinina y la Buplasina, alcaloides ópticamente activos presentes en las especies de Crinum moorei, Bufana fisheri y Nerina boudinii^{1,3,4}.

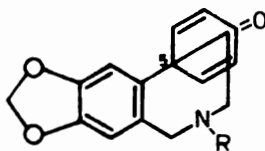


I



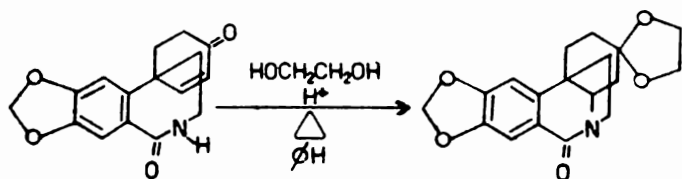
II

Entre las varias posibilidades encaminadas al desarrollo de nuevos métodos sintéticos para este tipo de alcaloides se pensó, mediante un análisis antitético de la Crinina (II), que al eliminar la ligadura 4a-5 del derivado 3-ceto mediante una reacción de retro-Michael se podría llegar a un derivado de la metín oxocrinina (III; R=H), que presenta el esqueleto básico correspondiente a una benzo-2-asepina disubstituida en C₅.

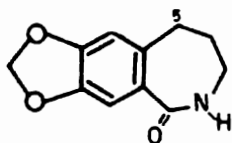


III (R=CH₃)

En la literatura se encuentra discutida por Uyeo y colaboradores, en su trabajo de "Síntesis de Dihidrocrinina"^{6,7}, la comprobación experimental del postulado antitético propuesto en este trabajo.



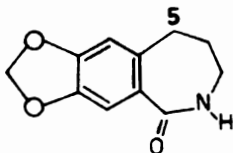
En resumen, para el desarrollo de una nueva síntesis de los alcaloides derivados de la 5,10b-etanofenantridina sería necesario el preparar primeramente la benzo-2-asg pín-1-ona correspondiente (IV), con posterior funcionalización de la posición 5. La verificación experimental de este postulado constituyó el tema del presente trabajo.



IV

DISCUSION I

Como se mencionó anteriormente, se procedió a desarrollar una de las posibles rutas sintéticas de (7), con posterior funcionalización en la posición 5, como se muestra a continuación en el Esquema I.

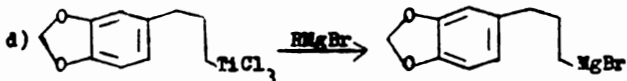
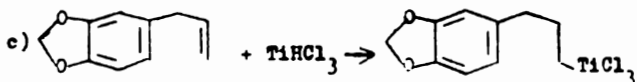
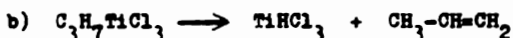
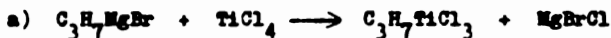


(7)

Para la obtención del esqueleto base de las benzo-2-asepín-1-onas, se preparó primeramente el ácido δ -(3,4-metilendioxfenil) butírico (3), mediante la reacción de transferencia de reactivos de Grignard⁸, que se inició con la formación del bromuro de n-propil magnesio. Este se consiguió por la lenta adición de una solución de bromuro de n-propilo a una suspensión agitada de magnesio en éter etílico anhidro, a temperatura ambiente. En seguida, se hizo reaccionar el compuesto organomagnesiano con el 4-alil-1,2-metilendioxi-benceno (safrol) (1), mediante el empleo de una cantidad catalítica de tetracloruro de titanio, para dar lugar a una reacción de intercambio entre el haluro de alquil magnesio y la olefina terminal. Así se obtuvo el compuesto (2), que involucra la formación del propileno.

El mecanismo de esta reacción es similar, al indicado por H.C. Brown⁹ en la transposición de alquil boranos.

En la primera etapa, el reactivo de Grignard reacciona para formar un compuesto organotitánico¹⁰, seguido de la eliminación de los elementos de $TiHCl_3$ y la adición de esta especie electrofílica a la olefina terminal (saffrol):



De acuerdo con las electronegatividades de los átomos involucrados se esperaría que la ligadura de titanio-hidrógeno estuviera polarizada fuertemente en la dirección $Ti^{\delta+} - H^{\delta-}$, por lo que la adición electrofílica del titanio a un vinilo terminal se fundamenta en efectos electrónicos como en el caso de la adición de hidruros de boro¹¹.

En la reacción c), se presenta una competencia entre el saffrol y el propileno hacia la especie $TiHCl_3$. Sin embargo, si la olefina adicionada fuera más volátil (o menos reactiva) que el propileno formado, no sería posible convertirla mediante esta reacción al reactivo de Grignard correspondiente con el bromuro de n-propil magnesio en presencia de tetracloruro de titanio.

La posibilidad de tal intercambio ha sido previamente -
indicada por observaciones de George y Ladd en compues-
tos de clorosilano^{12,13}.

Finalmente, se llevó a cabo la reacción de carbona-
tación del reactivo de Grignard (2) mediante el trata-
miento con dióxido de carbono, durante seis horas a tem-
peratura ambiente para producir la sal del ácido carbo-
xílico, que al acidificarse con una solución de ácido -
sulfúrico al 20%, libera al ácido carboxílico (3), en -
forma de un sólido cristalino con un rendimiento de 63%
con punto de fusión de 67-69^oC, al recristalizar de he-
xano-éter.

El safrol utilizado como materia prima se purificó
por destilación a presión reducida y fue caracterizado
por sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de --
I.R presenta bandas en 2775 y 718 debidas a la agrupa-
ción metilendioxi, mientras que la banda en 998 se atri-
buye al vinilo terminal. Igualmente la banda en 1500 --
cm⁻¹ indica el grupo fenílico.

En cuanto al espectro de I.R del ácido obtenido --
muestra en 3300-2900 cm⁻¹ la banda ancha característica
del grupo hidroxilo del -COOH y en 1720 la banda típica
del carbonilo, así como también las bandas atribuidas -
en 928 y 718 cm⁻¹ al metilendioxi. El espectro de reso-
nancia magnética de protón del grupo carboxilo muestra
una señal centrada en δ 10.7, así como las señales co-
rrespondientes en 6.73 y 5.96 ppm de los tres protones
aromáticos y a los dos hidrógenos del metilendioxi, reg-
pectivamente. Los metilenos α y β correspondientes a la
cadena alifática aparecen en 2.5, como un quintuplete -

con una constante de acoplamiento $J_{\text{H-C}}$; su atribuida al metileno C se halla en 1.93 ppm, como un quintuplete con una constante de acoplamiento de 8 Hz.

De este modo se prosiguió a la obtención de la lactama 7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepín-1-ona (7), mediante la secuencia de reacciones mostradas en el Esquema I, que implica como intermediario importante un alquil isocianato, obtenido a través de la transposición de Curtius¹⁴, sobre el ácido (3) mencionado.

Para llevar esto a cabo, el ácido purificado de la reacción anterior, se trató con trietilamina y clorofor m iato de etilo en acetona húmeda a temperatura de 0°C, para dar lugar al anhídrido mixto (4).

Este método de preparación de anhídridos mixtos -- fue ideado como una modificación a la reacción de Curtius¹⁵ y así se evitaron los medios usuales de la preparación de halogenuros de acilo con los que no se logró obtener un producto puro, ni con buen rendimiento.

Seguidamente, se adicionó a (4) directamente, una solución acuosa de azida de sodio a 0°C, para dar lugar a la acil azida correspondiente (5)¹⁶. Posteriormente, la acil azida ya aislada, se sometió a la reacción de transposición de Curtius, mediante calentamiento en tolueno seco a reflujo, para la formación del alquil isocianato (6); la descomposición de la acil azida se produce por un arreglo unimolecular que parece ser independiente del disolvente empleado. El espectro de I.R presenta en 2270 cm^{-1} la banda de absorción intensa caracte-

terística del isocianato, conservando las bandas debidas a las absorciones del resto de la molécula ya mencionadas anteriormente.

El isocianato se secó al vacío y a su vez fue prontamente ciclizado con el ácido polifosfórico para obtener el compuesto requerido (7), el cual se aisló en forma de un sólido cristalino incoloro con rendimiento de 52% cuyo punto de fusión resultó ser de 127-129°C, al recrystalizarlo de acetato de etilo-hexano.

El espectro de I.R muestra la banda en 3200-3050 característica de la función benzamídica monosustituida y en 1660 cm^{-1} , la banda atribuida al grupo carbonilo. En su espectro de rmp aparece centrada en δ 7.68 un singulete asignado al protón amídico, en 7.16 y 6.63 se observan las señales pertenecientes a los hidrógenos aromáticos de las posiciones 9 y 6, mientras que en 5.98, se presenta el singulete típico del grupo metilendioxi aromático.

En 3.16 aparece un cuarteto con una constante de acoplamiento de 6 Hz., correspondiente al metileno adyacente al átomo de nitrógeno de la función benzamida.

Se observan en 2.76 y 1.83 ppm, un triplete y un quintuplete con una $J=6$ Hz., que integran para dos protones cada uno y corresponden a los metilenos γ y β del anillo de 7 miembros, respectivamente.

A continuación, la lactama se sometió a la reacción de alquilación, con yoduro de metilo empleando hidruro de sodio en tetrahidrofurano anhidro.

La N-metil lactama (8), se aisló con un rendimiento de 96%, en forma de un sólido cristalino e incoloro que recrystalizado de acetato de etilo-hexano mostró un punto de fusión de 93-94°C.

El espectro de I.R. presenta en 2900 y 1630, las bandas típicas de los grupos metilo y carbonilo, respectivamente, así como la absorción del metilendioxo en 1480 y -- 925 cm^{-1} .

En su espectro de rmp, muestra centrado en 3.10, un singulete que integra para los tres protones del N-metilo; en 3.16, 2.63 y 1.96 ppm se observan dos tripletes y un quintuplete, que integran cada uno para dos hidrógenos con una $J=6$ Hz., característicos de los metilenos α , γ y β , respectivamente.

La otra posible alternativa para proteger al nitrógeno amídico a la que se sometió la lactama (7) consistió en la preparación del derivado N-bencílico mediante el empleo de cloruro de bencilo y en condiciones similares a las utilizadas en la reacción anterior, pero con tiempo de reflujo mucho mayor, obteniéndose la N-bencil-7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepin-1-ona (9), como un aceite amarillo con un rendimiento del 84%. En su espectro de I.R., el compuesto presenta en 3050, 3020 y 2900, 2850 cm^{-1} , las bandas correspondientes a la vibración de alargamiento carbono-hidrógeno -- aromático y alifático, respectivamente; mientras que en 1650 cm^{-1} , la banda característica del C=O del anillo de siete miembros.

El espectro de rmp, presenta en δ 7.43 un singulete que integra para 5 protones y es originado por el grupo aromático del bencilo y en 7.27 y 6.63, las señales de los hidrógenos aromáticos de las posiciones 9 y 6.

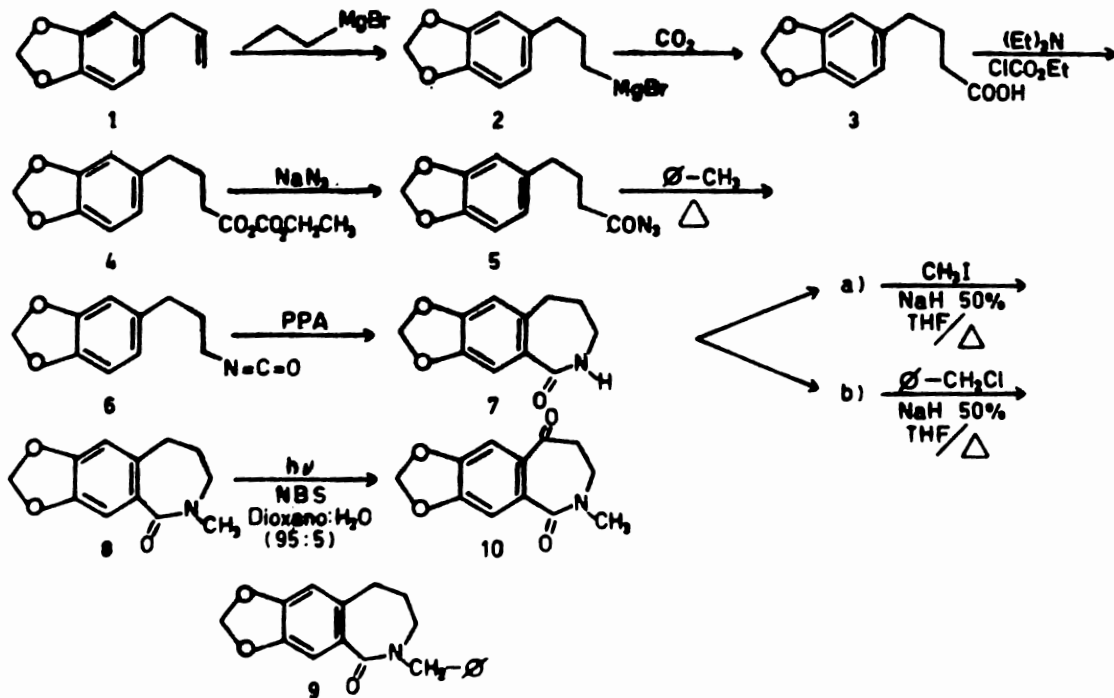
En 6.03 aparece la señal típica del metilendioxi, así como en 4.5 ppm, el singulete para dos protones del grupo metileno del bencilo.

Para continuar la trayectoria sintética la N-metil lactana (8), se sometió a una reacción de foto-oxidación¹⁷⁻²⁰.

La foto-oxidación se efectuó sobre el metileno bencílico de (8), para obtener directamente el compuesto carbonílico (10). Esto se logró al irradiar (8) con luz visible (foco de 150 watts) por un lapso de 10 h, utilizando como agente de bromación la N-bromosuccinimida (NBS) y en presencia de carbonato de calcio.

La N-metil-7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoasepín-1,5-diona (10), se obtuvo con un rendimiento de un 89% como un producto sólido cristalino e incoloro cuyo punto de fusión resultó ser de 133-135°C, al recrystalizar de acetato de etilo-hexano.

El espectro de I.R muestra la presencia de las bandas en 1640 y 1680 cm^{-1} de los carbonilos de la amida y del conjugado con el sistema aromático, respectivamente. En su espectro de rmp, aparece centrado en δ 7.26 y 7.06, los singuletes de los hidrógenos aromáticos de las posiciones 9 y 6, así como las señales en 3.63 y 2.86 de -- dos triplete que integran cada uno para dos protones, con una constante de acoplamiento de 6 Hz., de los metileno adyacentes al N-metil y al carbonilo conjugado; - finalmente, en 3.16 ppm se presenta el singulete que integra para tres protones del metilo sobre el átomo de - nitrógeno.

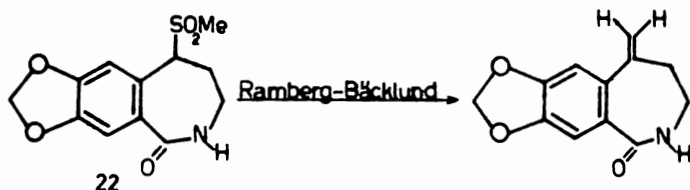


Esquema I. Ruta sintética propuesta para la preparación de la N-metil-7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepin-1(5H)-diona.

D I S C U S I O N I I

Durante el curso de la investigación, otra ruta -- sintética interesante fue propuesta para la preparación de la sulfona 22, como puede apreciarse en el Esquema - II.

El estudio de este último compuesto cíclico, en el cual se observa en la posición 5 el grupo metil sulfonilo, - que mediante una reacción de Transposición de Ramberg--Bäcklund²¹ daría directamente la doble ligadura exocíclica, a partir del cual con una serie de reacciones -- llegaríamos a los intermediarios de la "síntesis" propuesta por Uyeo^{6,7}.



La reacción de Transposición de Ramberg-Bäcklund²², en que las sulfonas poseen átomos de hidrógeno α que -- son fácilmente clorados con el tetracloruro de carbono en presencia de hidróxido de potasio y alcohol t-butílico²³. Los átomos de halógenos α a una función sulfonilo son capaces de facilitar la eliminación 1,3-intramolecul ar, dando lugar al reemplazo del grupo sulfonilo por -- una doble ligadura carbono-carbono, con pérdida de i-- ones haluro y sulfito.

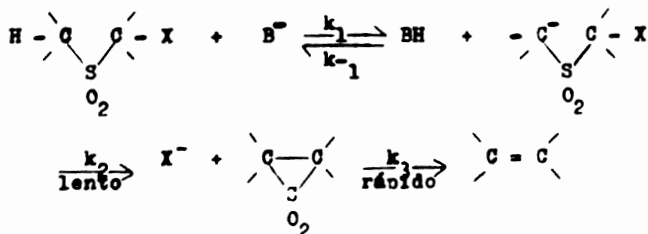
La reactividad de una sulfona dada depende en la -- concentración y nucleofilicidad del carbanión α -sulfo-- nilo formado, aunque el curso final de la reacción de-- pende en gran medida de la estructura del substrate.

Sin embargo, en sulfonas que tengan átomos de hidrógenos α y α' , la eliminación 1,3 ocurre frecuentemente tan rápido como la introducción de un segundo átomo de cloro y resultan los productos de Ramberg-Bäcklund.

Cuando esta situación prevalece el método de Meyer²² es muy importante, principalmente porque la sulfona que es el material de inicio está algunas veces fácilmente disponible. Más aún, el proceso es un procedimiento en "un solo matraz". Un inconveniente para la reacción es que diclorocarbonos se generan algunas veces simultáneamente, aunque esto no siempre sucede.

Las sulfonas bencílicas y bencídricas s-dialquílicas son particularmente adecuadas para la síntesis de olefinas en una sola etapa²³⁻²⁸. Las sulfonas cíclicas y alifáticas teniendo átomos de carbono α primarios también proporcionan alquenos simples, pero las dialquil sulfonas primarias son transformadas en sales del ácido cis-dialquiletileno sulfónico, porque primero son convertidas en diclorosulfonas²⁹⁻³¹.

La gran evidencia experimental ha sido considerada compatible con el modelo mecanístico mostrado en la Figura:



Aunque las condiciones alcalinas requeridas para la transposición son suficientemente fuertes, para ex-

cluir el aislamiento de episulfonas intermedias, la disponibilidad de ambas episulfonas simétricas y asimétricas por síntesis alternativas³² ha hecho posible establecer que la descomposición de estas sulfonas de tres miembros, bajo condiciones habituales de transposición, es marcadamente estereoespecífica (excepto, cuando bases muy fuertes, tal como, el t-butóxido son usadas)³³⁻³⁵.

Volviendo a nuestro desarrollo experimental, para llevar a cabo la obtención del compuesto ciclizado 22.

Como primer paso se preparó la bis-metán sulfonyl hidrazida (12), por medio de la reacción entre el cloruro metán sulfonyl (10) e hidrazina al 80% (11) en solución alcalina, durante 13 h y a temperatura ambiente, - produciendo un aceite amarillo, el que se reflujo en etanol absoluto por 0.5 h. La sulfonamida obtenida³⁶, - se aisló en 36% de rendimiento, en forma de un sólido cristalino e incoloro que recristalizado de alcohol etílico mostró un punto de fusión de 105-107°C. En su espectro de I.R.³⁷ presenta en 3350-3200, la banda típica de la agrupación amino, en 2940 la absorción característica del C-H saturada del metilo y en 1330, --- 1180-1130 cm^{-1} , las bandas intensas que exhibe el grupo sulfonamida (-NH-SO₂-); con respecto a su espectro de rmp³⁸, se observa en δ 3.28 un singulete que integra para dos protones de los grupos aminos y en 3.05 ppm aparece un singulete para los seis hidrógenos correspondientes a los metilos.

Se procedió a continuación a someter la sulfonamida a una reacción de hidrólisis alcalina con una solución acuosa de hidróxido de sodio, a reflujo por 1.5 h.

para producir la sal del metil sulfinato de sodio (13). Dicho producto, se obtuvo con un rendimiento de un 91% en forma de un sólido cristalino incoloro al recristalizar de éter-etanol; sumamente higroscópico, por lo que no se le pudo determinar el punto de fusión. En su espectro de I.R muestra la banda ancha característica del hidroxilo, debida al agua de hidratación en 3500-3100; la banda típica del carbono-hidrógeno del metilo aparece en 2970 y en 1080 y 1030 cm^{-1} las bandas debidas al sulfinato.

Por otra parte, se preparó el derivado halogenado correspondiente al alcohol piperonílico, mediante una reacción de sustitución nucleofílica con ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano y a temperatura ambiente, observándose que el cloruro de piperonilo³⁹ resultante (15), debía usarse en la siguiente transformación recién preparado, ya que tiende a descomponerse fácilmente.

Por lo tanto el cloruro de piperonilo, así obtenido se sometió inmediatamente a una reacción de desplazamiento con el metil sulfinato de sodio (13), en presencia de dimetil formamida anhidra a condiciones de reflujo por el lapso de 6 h. El producto obtenido, la 3,4-metilendioxi-bencil metil sulfona (16), se presentó en forma de un sólido cristalino incoloro al recristalizar de éter-etanol y con punto de fusión de 114-115^oC, en un rendimiento de 60%.

El espectro de I.R se observan en 2970 y 2850, las bandas correspondientes a la vibración de alargamiento de C-H del grupo metilo y en 1400 y 1375 cm^{-1} las bandas características de la agrupación sulfona. Con relación

al espectro de rmp, se observa la presencia de varios - singuletes, el primero centrado en δ 6.83 perteneciente a los hidrógenos aromáticos, seguidamente en 6.0 y 4.2 los que integran para dos protones cada uno concernientes al metilendioxi y al metileno bencílico, respectivamente. Finalmente, en 2.28 ppm, la señal asignada al metilo de la agrupación sulfónica.

A continuación, se llevó a cabo la reacción de cianoetilación ⁴⁰⁻⁴², mediante una adición tipo Michael -- que introduce el grupo cianoetilo sobre el metileno activo de la sulfona, en presencia de una cantidad catalítica de Fritón B, para originar la cianosulfona correspondiente (17). Esta se aisló como un sólido cristalino e incoloro con un rendimiento de un 91%, cuyo punto de fusión resultó ser de 129-132°C, al recristalizar de éter-etanol.

En su espectro de I.R presenta una intensa banda debida al grupo ciano en 2250, así como las bandas en 1400 y - 1350 cm^{-1} , debidas al alargamiento oxígeno-azufre de la sulfona; por lo que respecta a su espectro de rmp, aparece, centrado en δ 4.1, el triplete que integra para un protón con una constante de acoplamiento de 4 Hz., - al metino bencílico, en 2.7 un singulete para los tres hidrógenos del metilo de la sulfona y en 2.36 ppm un -- quintuplete, con una constante de acoplamiento igual a 4 Hz., pertenecientes a los metilenos α y β al grupo -- ciano.

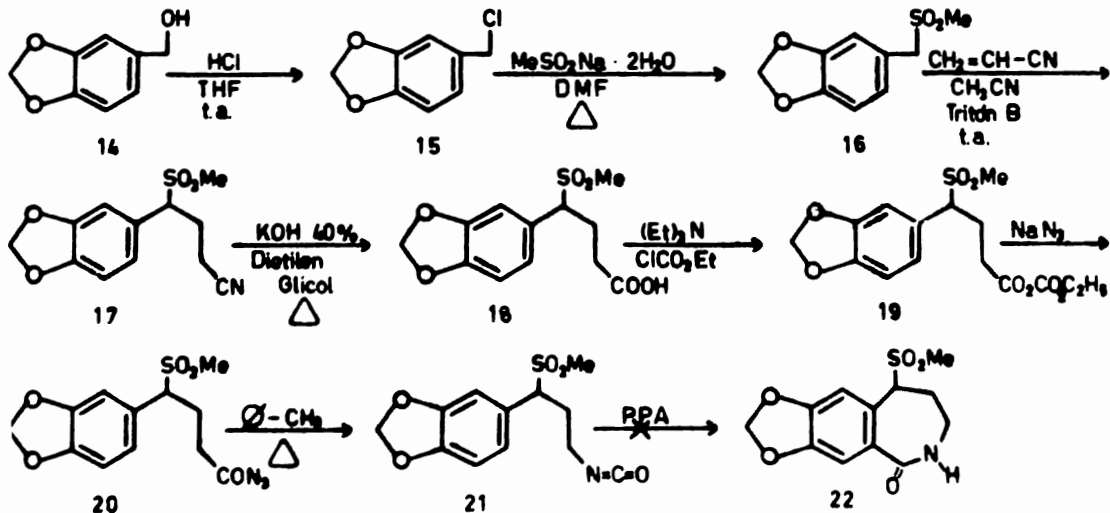
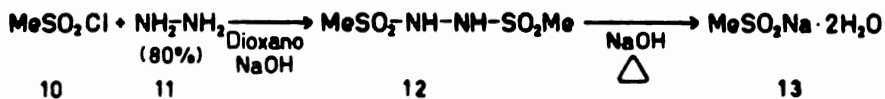
Se procedió a realizar con la cianosulfona (17), - una hidrólisis básica con hidróxido de potasio al 40% - en dietilén glicol, a reflujo por 3 h, para dar origen al ácido 4-(3,4-metilendioxifenil)-4-metil sulfonil bu-

obtenido se presentó como un sólido cristalino incoloro con punto de fusión de 148-151°C, al recriсталizar de éster-hexano.

Su espectro de I.R., exhibe una banda ancha característica del grupo hidroxilo del ácido en 3000-2500 y en 1750 cm^{-1} la banda típica del carbonilo del ácido, manteniéndose las absorciones debidas a la agrupación sulfona.

En su espectro de rmp presenta una señal asignada al protón del ácido en δ 8.03, y en 2.53 y 2.30 ppm las correspondientes al metilo de la sulfona y a los metilones en las posiciones α y β con respecto al grupo carbonilo.

Con el propósito de llegar al sulfonil isocianato (21), por medio de la reacción de Curtius, se trató primeramente al ácido 18 con cloroformiato de etilo para obtener el anhídrido mixto 19, el cual debe emplearse inmediatamente, con la directa adición de la asida de sodio para obtener la acil asida correspondiente 20; el producto ya aislado, se trató con tolueno seco a reflujo, originando así el alquil isocianato de la sulfona - 21, compuesto sumamente inestable que no pudo ser ciclizado mediante el tratamiento con ácido polifosfórico -- (PPA), como era deseado.



Esquema II. Ruta sintética propuesta para la preparación de la sulfona 22

P A R T E E X P E R I M E N T A L

En el transcurso del desarrollo de la parte práctica; las purificaciones y/o separaciones se hicieron por cromatografía en capa fina (c.c.f.) preparativa empleando placas de dimensiones de 20 x 20 ó 20 x 100 cm., cubiertas de sílica gel Merck GF₂₅₄ y por cromatografía en columna empleando sílica gel Merck 60 de 70-230 mallas.

La proporción de la mezcla de disolventes usados como eluyentes se indican entre paréntesis en las preparaciones.

La localización de las sustancias en la placa se hizo mediante una lámpara de UVSI-25 en caso de que absorbieran en el UV y en caso contrario usando reveladores de vapores de yodo o solución al 30% de ácido sulfúrico seguido de calentamiento.

Los espectros de infrarrojo (I.R), se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio (KBr) para los sólidos y en película para líquidos.

Los espectros de resonancia magnética de protón --- (rmp), se determinaron en un espectrómetro Varian EM-360 y 390, en $CDCl_3$, empleando tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro delta - (δ).

La descripción de acuerdo al tipo de banda de los espectros de resonancia magnética de protón, está considerada de la siguiente manera: s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuadruplete, q=quintuplete.

La constante de acoplamiento (J) se encuentra expresada en Hertz.

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

P A R T E I

Preparación del ácido γ -(3,4-metilendioxfenil) butírico (3).

En un matraz, se colocan 3.26 g de magnesio suspendido en 37 ml de éter etílico anhidro con agitación suave.

En un embudo de adición se disuelven 11.2 ml (0.123 mmol) de bromuro de n-propilo en 13 ml de éter etílico anhidro y son añadidos lentamente al primer matraz, gota a gota.

La mezcla de reacción se refluja durante 0.5 h, para ser enfriada a -20°C (hielo-metanol) y le son adicionados 20 g (18.26 ml) de safrol (1) disueltos en un poco de éter. lenta y cuidadosamente, para en seguida añadir 0.25 ml (0.430 g ; 2.24 mmol) de tetracloruro de titanio, gota a gota.

Cuando desaparecen los vapores amarillos, se deja reposar a temperatura ambiente por algunos minutos y se refluja durante 2 h, al cabo de los cuales, es nuevamente enfriada a -20°C y se le adiciona la segunda porción de tetracloruro de titanio 0.20 ml (0.330 g ; 1.76 mmol), - continua el reflujo durante 15 h.

Carboxilación

Al finalizar el reflujo, se burbujea dióxido de carbono a temperatura ambiente por 6 h, aproximadamente.

La mezcla oscura resultante, aparentemente dos fases líquidas, es tratada con el doble de su volumen con solución de ácido sulfúrico al 20%, agitando vigorosamente - durante 0.5 h. Añadiendo un poco de éter se agita con cuidado y se extrae exhaustivamente.

El extracto orgánico, es tratado con el doble de su volumen con solución de hidróxido de sodio al 25%. La fase acuosa se acidula lentamente con ácido clorhídrico 1:10 hasta pH=1 y se extrae con éter.

Los extractos obtenidos, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad.

El producto crudo se recristalizó con una mezcla de hexano-éter, presentando cristales incoloros, cuyo punto de fusión es de 67-69°C, con rendimiento de un 63%.

I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3300-2900 cm^{-1} ($-\text{COOH}$), 1720 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{O}$ del ácido), 1515 y 1500 cm^{-1} (Ar), 928 y 718 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$).

En rmp (CDCl_3) δ 10.7 (s, 1H; $-\text{COOH}$), 6.73 (s, 3H; $\text{Ar}-\text{H}$), 5.96 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.5 (q, $J=6$ Hz, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 1.93 ppm (q, $J=8$ Hz, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).

Preparación del anhídrido mixto (4).

A 5 g (24.010 mmol) de ácido γ -(3,4-metilendioxi fenil) butírico, se suspenden en 3.61 ml de agua y se agrega suficiente acetona para formar una solución, la cual se enfría a 0°C (baño de hielo-sal), se adiciona 4 ml (2.80 g ; 28.05 mmol) de trietilamina en 48.8 ml de acetona, seguida de agitación magnética.

Manteniendo la temperatura a 0°C, se le añade lentamente, una solución de cloroforniato de etilo 3.07 ml —

(2.70 g ; 24.92 mmol) en 12.5 ml de acetona, la mezcla se agita durante 0.5 h.

Preparación de la azida de γ -(3,4-metilendioxfenil) butirilo (5).

Al mismo matras de la reacción anterior, se le aña de gota a gota, una solución de azida de sodio 2.40 g - (29.00 mmol) en 8.4 ml de agua, conservando la mezcla - de reacción a 0^oC, durante una hora.

Al finalizar la reacción, se vierte en un vaso de precipitados conteniendo salmuera-agua (50:50), se ex-
trajó repetidas veces con acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó con salmuera y agua varias veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida.

El producto crudo, se secó de inmediato en bomba de vacío, dando lugar al compuesto acil azida.

Preparación del isocianato (6).

El residuo así obtenido, se disolvió en 100 ml de tolueno anhidro, seguido de calentamiento a reflujo por un lapso de 2.5 h, con agitación vigorosa, protegido de la humedad.

Al cabo de ese tiempo, la reacción se evaporó a presión reducida empleando la bomba de vacío, hasta sequedad -- produciendo el isocianato.

I.R (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2270 cm^{-1} (-N=C=O).

Preparación de la 7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetra
hidro-2(3H)-benzoxepín-1-ona (7).

Al producto del isocianato, se le agregó 50 g de ácido polifosfórico (PPA), agitando manualmente por espacio de 0.5 h, para enfriar en baño de hielo e hidrolizar cuidadosamente con agua helada. Posteriormente, se extrae con acetato de etilo y con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano; las fracciones orgánicas se lavan a neutralidad con agua y luego con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó consecutivamente el disolvente, a presión reducida.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de disolventes de acetato de etilo-hexano (60:40) aumentando la polaridad (80:20). Se obtuvieron 2.60 g (12.53 mmol) de la lactama, con un rendimiento del 52% en forma de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión de 127-129°C, al recrystallizar de acetato de etilo-hexano.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3200-3050 cm^{-1} ($-\text{NH}-$), 2900-2850 cm^{-1} -- (Ar, $-\text{C}-\text{H}-$), 1660 cm^{-1} ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$).

En rmp (CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H; $-\text{NH}-$), 7.16 (s, 1H; Ar-H, posición 9), 6.63 (s, 1H; Ar-H, posición 6), 5.98 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.16 (c, $J=6$ Hz, 2H; $-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.76 -- (t, $J=6$ Hz, 2H; $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$), 1.83 ppm (q, $J=6$ Hz, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$).

Preparación de la N-metil-7,8-metilendioxi-
1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepín-1-ona
(8).

A 0.160 g (0.80 mmol) de la lactama 7, se disol--
vieron en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agrega
ron 0.168 g (7.01 mmol) de hidruro de sodio al 50% e -
inmediatamente 5 ml de yoduro de metilo con agitación
magnética, permaneciendo a reflujo por 20 h, en atmós-
fera de nitrógeno.

Al finalizar la reacción, se adicionó poco a poco
agua fría y añadiéndose, después, mayor cantidad de --
agua y ácido clorhídrico acuoso. Posteriormente, se ex-
trajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica
repetidas veces con agua y salmuera, se secó en sulfa-
to de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a sequ-
dad.

El residuo resultante, se purificó por c.c.f., en-
pleando una mezcla de disolventes de acetato de etilo-
hexano (80:20), para dar 0.164 g (0.75 mmol ; 96%) de
un compuesto cristalino incoloro, cuyo punto de fusión
resultó ser de 93-94°C, al recrystalisar de acetato de
etilo-hexano.

I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2900 cm^{-1} (-N-CH₃), 1630 cm^{-1} (-CO-N-),
1600 cm^{-1} (-CH=CH-, Ar), 1480 y 925 cm^{-1} (-O-CH₂-O-).

En rmp (CDCl₃) δ 7.1 (s, 1H; Ar-H, posición 9), 6.56 -
(s, 1H; Ar-H, posición 6), 5.93 (s, 2H; -O-CH₂-O-), --
3.16 (t, J=6 Hz, 2H; -CH₂-N-), 3.10 (s, 3H; -N-CH₃), -
2.63 (t, J=6 Hz, 2H; -CH₂-(CH₂)₂-N-) y 1.96 ppm (q, --
J=6 Hz, 2H; -CH₂-OH₂-N-).

Preparación de la N-bencil-7,8-metilendioxi-
1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepín-1-ona
(9).

0.200 g (1.00 mmol) de la lactama 7, se disolvieron en 20 ml de tetrahidrofurano destilado y anhidro, se añadieron 0.211 g (8.77 mmol) de hidruro de sodio - al 50%, seguidamente de 0.30 ml de cloruro de bencilo con agitación magnética, manteniendo el reflujo por espacio de 30 h, en atmósfera de nitrógeno.

Al cabo de ese tiempo, la reacción se trabajó --- como la preparación anterior.

El residuo resultante, se purificó por cromatografía en capa fina empleando una mezcla de disolventes - de acetato de etilo-hexano (50:50), obteniéndose un --- aceite amarillo con un rendimiento de un 84%.

I.R (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3050-3020 cm^{-1} (-CH=CH-, Ar), 2900-2850 cm^{-1} (-C-H, -CH₃), 1650 cm^{-1} (-CO-N-), 1600 cm^{-1} (-CH=CH-, Ar).

En rmp (CDCl_3) δ 7.43 (s, 5H; Ar'-H'), 7.27 (s, 1H; Ar -H, posición 9), 6.63 (s, 1H; Ar-H, posición 6), 6.03 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 4.5 (s, 2H; -CH₂-Ar'), 3.2 (t, J=6 Hz, 2H; -CH₂-N-), 2.63 (t, J=6 Hz, 2H; -CH₂-CH₂-OH₂-N-) y 1.76 ppm (q, J=6 Hz, 2H; -CH₂-CH₂-N-).

Preparación de la N-metil-7,8-metilendioxi-
1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzocazepín-1,5-diona
(10).

0.100 g (0.50 mmol) de la lactama metilada, disulta en 20 ml de dioxano-agua (95:5), a la solución resultante, se le añade 0.600 g (3.20 mmol) del N-bromosuccinimida (NBS) e inmediatamente de 1.30 g (13.00 mmol) de carbonato de calcio a temperatura ambiente y con agitación vigorosa, se utilizó una lámpara con un foco de -- 150 watts a 7 cm. de distancia del matras de reacción - por un lapso de 10 h.

La mezcla resultante, se vierte en un vaso de precipitados con agua en exceso, se extrajo varias veces - con acetato de etilo. Los extractos orgánicos, se lavaron con sulfito de sodio acuoso-salmuera (50:50), se secó en sulfato de sodio anhidro, evaporándose el disolvente a presión reducida.

El producto crudo, se purificó en cromatografía en capa fina empleando como sistema una mezcla de acetato de etilo-hexano (70:30), corrida repetidas veces.

Para obtener, materia prima recuperable 0.03 g --- (0.13 mmol) y producto cristalino e incoloro 0.068 g -- (89%), con punto de fusión de 133-135°C, al recrystalisar de acetato de etilo-hexano.

I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 1680 cm^{-1} (Ar-CO-), 1640 cm^{-1} (-CO-N-), 1480 y 925 cm^{-1} (-O-CH₂-O-).

En rmp (CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H; Ar-H, posición 9), 7.06 - (s, 1H; Ar-H, posición 6), 6.06 (s, 2H; -O-CH₂-O-), ---

3.63 (t, J=6 Hz, 2H; $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3.16 (s, 3H; $-\text{N}-\text{CH}_3$),
2.86 ppm (t, J=6 Hz, 2H; $-\text{CO}-\text{CH}_2-$).

P A R T E I I

Preparación de la bis-metán sulfonil hidrasida (12).

100 g (873 mmol) del cloruro metán sulfonilo en -
500 ml de dioxano, se adicionaron gradualmente a una -
mezcla de 72.25 g (1443.3 mmol) de hidrasina al 80%, -
3.5 g (87.5 mmol) de hidróxido de sodio en 750 ml de -
dioxano, manteniendo la mezcla de reacción a temperatu
ra ambiente con agitación magnética durante 13 h.

El precipitado formado se filtra y la solución re-
sultante se seca sobre carbonato de potasio anhidro y
se evaporó a presión reducida. Para producir un aceite
amarillo 62 g (563 mmol; 65%) de la metán sulfonil hi-
drasida, la cual se reflujo en etanol absoluto por 30
minutos.

El producto obtenido se recristaliza de alcohol -
etílico, para dar 34.1 g (310 mmol; 36%) de un sólido
cristalino e incoloro con punto de fusión de 105-107°C.
I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3350-3200 cm^{-1} ($-\text{NH}-$), 2940 cm^{-1} ($-\text{CH}_3$),
1330, 1180-1130 cm^{-1} ($-\text{NH}-\text{SO}_2-$).

En rmp (CDCl_3) δ 3.26 (s, 2H; $-(\text{NH})_2-$), 3.05 ppm (s, 6H; $\text{CH}_3-(\text{SO}_2-\text{NH})_2-\text{CH}_3$).

Preparación de la sal del metil sulfonato de sodio (13).

11 g (100 mmol) de la bis-metán sulfonil hidrasida con 4 g de hidróxido de sodio en 35 ml de agua, se puso a reflujo seguida de agitación durante 1.5 h. Al residuo obtenido, se evaporó a presión reducida, -- produciendo un sólido cristalino e incoloro 11.12 g -- (93 mmol; 93%).

El producto seco se recristalizó de éter-etanol, para dar 11 g (91 mmol; 91%) del sólido cristalino, -- muy higroscópico, por lo que no se pudo determinar el punto de fusión.

I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3500-3100 cm^{-1} ($-\text{OH}$ del H_2O), 2970 cm^{-1} ($\text{C}-\text{H}$ del CH_3), 1080 y 1030 cm^{-1} ($-\text{SO}_2-$).

Preparación del cloruro de piperonilo (15).

A 6 g (39.43 mmol) de alcohol piperonílico (14), se disolvieron en 3 ml de tetrahidrofurano, a la solución resultante se le agregó 12 ml de ácido clorhídrico concentrado, agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente por espacio de 0.5 h.

Terminada la reacción, se trabajó de la manera -- usual, agregando salmuera y en seguida, se extrajo --

con éter, se lavó con agua y salmuera.

Se secó en cloruro de calcio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose el cloruro de piperonilo en forma cuantitativa, siendo un líquido incoloro que debe ser utilizado inmediatamente.

Preparación de la 3,4-metilendioxibencil metil sulfona (16).

A 3.51 g (21.00 mmol) del cloruro de piperonilo, recién preparado, se disolvieron en 15 ml de dimetil formamida destilada. Adicionándose a la solución resultante 3.71 g (31.00 mmol) de la sal de sodio del ácido metán sulfónico.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación magnética por un lapso de 6 h.

El contenido del matraz se vierte en un vaso de precipitados que contenía 350 ml de agua-hielo y se dejó toda la noche.

El precipitado formado se filtró en un embudo de vidrio poroso, lavando con agua varias veces. El producto seco se recrystalizó con éter-etanol, produciendo 2.70 g (12.43 mmol ; 60%) de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión de 114-115°C.

I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3020 cm^{-1} (-CH=CH-, Ar), 2970-2890 cm^{-1} (-C-H del CH_3), 1610 cm^{-1} (-OH=CH-, Ar), 1400 y 1375 cm^{-1} (-SO₂-CH₃).

En rmp (CDCl_3) δ 6.83 (s, 3H; Ar-H), 6.00 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2$
 $-\text{O}-$), 4.20 (s, 2H; Ar- CH_2-) y 2.80 ppm (s, 3H; $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$).

Preparación de la 4-(3,4-metilendioxfenil)-4-metil
sulfon butironitrilo (17).

La metil bencil sulfona (16) de 0.500 g (2.33 mmol) se disolvieron en 20 ml de acetonitrilo bajo agitación magnética a temperatura ambiente, se le adicionaren 1.54 ml (23.34 mmol) de acrilonitrilo y 5 gotas de Tritón B, la reacción continuó durante 24 h.

Finalmente, se le agregó ácido clorhídrico acuoso y se extrajo repetidas veces con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro para luego evaporar el disolvente a presión reducida.

El residuo resultante, se purificó en c.c.f., empleando una mezcla de disolventes de acetato de etilo-hexano (40:60), para producir 0.565 g (2.11 mmol ; 91%) de un sólido cristalino e incoloro de la cianosulfona, cuyo punto de fusión resultó ser de 129-132°C al recrystallizar de éter-etanol.

I.R (KBr) $\lambda_{\text{máx}}$ 2250 cm^{-1} ($-\text{CH}_2-\text{CN}$), 1400 y 1350 cm^{-1} ($-\text{SO}_2-\text{CH}_3$).

En rmp (CDCl_3) δ 6.86 (s, 3H; Ar-H), 6.00 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2$
 $-\text{O}-$), 4.10 (t, $J=4$ Hz, 1H; Ar- CH_2-), 2.70 (s, 3H; $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$)
y 2.36 ppm (q, $J=4$ Hz, 4H; $-(\text{CH}_2)_2-\text{CN}$).

Preparación del ácido 4-(3,4-metilendioxfenil)-
4-metil sulfonil butírico (18).

A 0.211 g (0.80 mmol) de la cianostilación de la sulfona, se disolvieron en 8.4 ml de dietilén glicol y 10.6 ml de hidróxido de potasio al 40% con agitación magnética.

La mezcla resultante, se calentó a reflujo por espacio de 3h y fue finalmente diluida con agua y hielo, extrayéndose con acetato de etilo varias veces en porciones pequeñas.

La fase acuosa que quedó, después, de la extracción con el disolvente, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1:10) y nuevamente se volvió a extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera-agua, se secó en sulfato de sodio anhidro para luego evaporar el disolvente a presión reducida.

Se obtuvo así un sólido cristalino incoloro con un rendimiento cuantitativo, con punto de fusión de --148-151°C, al recristalizar de éter-hexano.

I.R (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3000-2500 cm^{-1} (OH; -COOH), 1750 cm^{-1} (-C=O), 1400, 1360 y 1136 cm^{-1} (-SO₂-CH₃).

En rmp (CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H; -COOH), 6.86 (s, 3H; Ar-H), 6.03 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 2.53 (s, 3H; -SO₂-CH₃), y 2.30 ppm (s, 4H; -CH₂-CH₂-COOH).

Preparación del anhídrido mixto (19).

0.300 g (1.05 mmol) de ácido 4-(3,4-metilendioxi-fenil)-4-metil sulfenil butírico, se suspenden en 0.16 ml de agua y se agrega suficiente acetona hasta formar una solución, la cual se enfría a 0°C (baño de hielo - sal) se adiciona 0.124 g (0.17 ml ; 1.20 mmol) de tritilamina en 2.12 ml de acetona seguida de agitación -- magnética. Manteniendo la misma temperatura, se le aña de lentamente una solución de cloroformiato de etilo - 0.152 g (0.13 ml ; 1.34 mmol) en 0.55 ml de acetona, - la mezcla obtenida se agita durante 0.5 h.

Preparación de la acil asida (20).

En seguida, a la mezcla resultante se adiciona gota a gota una solución de asida de sodio 0.105 g (1.58 mmol) en 0.37 ml de agua conservando la mezcla de reacción a 0°C durante una hora.

Al concluir, la mezcla se vierte en un vaso de -- precipitados conteniendo salmuera-agua (50:50), se extrae exhaustivamente con acetato de etilo y se trabaja de la manera usual.

El producto crudo obtenido, se secó inmediatamente en bomba de vacío, dando lugar al compuesto de la - asida de 4-(3,4-metilendioxi-fenil)-4-metil sulfenil bu tiriéilo.

Preparación del isocianato (21).

El residuo resultante, se disolvió en 20 ml de tolueno anhidro, seguido de calentamiento a reflujo durante 2.5 h, con agitación vigorosa y protegido de la humedad. La mezcla de reacción al cabo de ese tiempo, se evaporó a presión reducida, obteniéndose el alquil isocianato de la sulfona un producto sumamente inestable.

C O N C L U S I O N E S

1. En el presente trabajo, se describen dos posibles alternativas para llegar a la preparación de los alcaloides cuyo esqueleto básico es la 5,10b-etang fenantridina mediante la obtención de nuevos productos sintéticos de sulfona y lactama.
2. Se optimizaron las condiciones experimentales para la obtención de los varios compuestos descritos en los Esquemas I y II.
3. Se estudió con detalle la reacción de foto-oxigenación de la lactama.

B I B L I O G R A F I A

1. W. C. Wildman
"Alkaloïds of the Amaryllidaceae" en
The Alkaloids
R. H. F. Manske, editor
Vol. II y IV
Academic Press.
New York
1960.
2. K. W. Bentley
The Alkaloids
Vol. 7, Parte II
Interscience Publishers.
John Wiley & Sons Inc.
1965.
3. W. C. Wildman
"Amaryllidaceae Alkaloids" en
Chemistry of the Alkaloids
S. W. Pelletier, editor
Van Nostrand Reinhold Co.
New York
1970.
4. W.C.Wildman, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2567 (1958).
5. H. Irie, S. Uyee y A. Yoshitake, *J. Chem. Soc. C.*,
1802 (1968).
6. S. Uyee, H. Irie, A. Yoshitake y A. Ito, Chem. Pharm.
Bull., 13, 427 (1965).
7. R. V. Stevens, L. E. Depree, Jr. y P. L. Loewenstein,
J. Org. Chem., 37, No. 3, 977 (1972).

8. Glenn.D.Cooper y Herman.L.Finkbeiner, *J.Org.Chem.*, 27, No.5, 1493 (1962).
9. H.C.Brown y B.L.Subba. Rao, *J.Org.Chem.*, 22, 1136 (1957); *J.Am.Chem.Soc.*, 81, 6434 (1959).
10. D.F.Herman y F.E.Nelson, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 3877-3887 (1953).
11. H.C.Brown, *Tetrahedron* 12, 117 (1961).
12. C. Harbon
"Organosilicon Compounds"
pg. 94
Academic Press Inc.
New York
1960.
13. H.L.Finkbeiner y G.D.Cooper, *J.Org.Chem.*, 26, 4779 (1961).
14. P.A.S.Smith, "Organic Reactions III", 375, 1946.
15. J.Wainstock, *J.Org.Chem.*, 26, 3511 (1961).
16. L. F. Fieser y H. Fieser
"Reagents for Organic Synthesis"
Vol. I
pg. 14, 79, 1042, 1170
John Wiley & Sons Inc.
New York
1967.
17. R. B. Cundall y A. Gilbert
"Photochemistry"
Thomas Nelson & Sons Ltd.
Great Britain
1970.

18. G. H. Deput y O. L. Chapman
"Reacciones Moleculares y Fotoquímica"
Versión en Español: Rafael Perés A. Górriz
Editorial Alambra
Madrid
1975.
19. J. H. Coxon y B. Halton
"Organic Photochemistry"
Cambridge University Press.
William Clower & Sons Ltd.
London
Colchester & Beeler
Great Britain
1974.
20. B.W.Finnane y J.B.Thomson, Chem.Comm., 1969,
380, 1220.
21. Leo.A.Paquette, "Organic Reactions XIV", 1-71, 1977.
22. C.Y.Meyers, A.H.Halte y W.S.Matthews, J.Am.Chem.Soc.,
91, 7510 (1969).
23. L.Ramberg-B.Ecklund, Ark.Kemi Mineral Geol., 13A,
No.27 (1940); C.A., 34, 4725 (1940).
24. C.Y.Meyers, W.S.Matthews, G.J.McCollum y J.C.Branca,
Tetrahedron Lett., 1974, 1105.
25. J.Kattenberg, E.R. de Waard y H.O.Huisman, Tetrahe-
dron Lett., 1973, 1481.
26. J.Kattenberg, E.R.de Waard y H.O.Huisman, Tetrahe-
dron, 30, 3177 (1974).
- "Mab" = R.H.Freidinger, J.Am.Chem.Soc., 96, 3332,

28. K.E.Koenig, R.A.Felix y W.P.Weber, *J.Org.Chem.*, 39, 1539 (1974).
29. C.Y.Meyers y L.L.Ho, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4319.
30. C.Y.Meyers y I.Sataty, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4323.
31. C.Y.Meyers, L.L.Ho, G.J.McCollum y J.C.Branca, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 1843.
32. N.H.Fischer, *Synthesis*, 1970, 393.
33. N.P.Neureiter, *J.Am.Chem.Soc.*, 88, 558 (1966).
34. F.G.Bordwell, D.D.Phillips, J.N.Williams, Jr., E.B.Hoyt, Jr., y B.B.Jarvis, *J.Am.Chem.Soc.*, 90, 426-439, (1968).
35. N.Tokura, T.Nagai y S.Matsumura, *J.Org.Chem.*, 31, 349 (1966).
36. Jerry March
"Reactions, Mechanism and Structure" en
Advanced Organic Chemistry
International Student, editor
Mc. Graw Hill Inc.
1968.
37. K. Nakanishi
"Infrared Absorption Spectroscopy"
Holden-Day, Inc.
San Francisco
1962.
38. L. N. Jackman y S. Sterhell
"Applications of Nuclear Magnetic Resonance
Spectroscopy in Organic Chemistry"

Edition 2^a
Fergamon Press.
Oxford
1969.

39. K. Borig, J. D. Johnston, R. W. Hammiton y T. J. Telinski, *Org. Syn. Coll.*, Vol. 4, 576 (1963).
40. H. A. Bruson, "Organic Reactions V", 98 (1949).
41. Herman. A. Bruson y Thomas W. Reiner, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 23 (1943).
42. H. A. Bruson y Thomas. W. Reiner, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 214 (1948).