

00573
lej.
4.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Compuestos organo-metálicos en la Síntesis de
Alcaloides. Síntesis total de O-Metil Joubertiamina

T e s i s

que para obtener el grado de Maestría en Ciencias
Químicas (Química Orgánica) presenta el Químico
Ramón Reyes Jaen



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

RESUMEN.

La presente tesis se divide en 2 partes:

- I.- Utilizar complejos Organo-Metálicos de Fierro como equivalentes de cationes en γ de ciclohexenona, así como equivalentes de aril cationes.
- II.- Síntesis total formal de la O-Metil Joubertiamina usando compuestos Organo-Metálico de Plomo.

En la primera parte se describe la alquilación con varios nucleófilos de los complejos Organo-Metálicos de Fierro. Se usaron reactivos de Grignard, compuestos organometálicos de litio y de Cobre.

En la segunda parte, se informa la Síntesis Total Formal de O-Metil Joubertiamine, un alcaloide aislado de una planta africana.

La característica principal de esta síntesis es la arilación de compuestos organo-plumbicos, siendo ésta, la ruta más rota a la síntesis total de este alcaloide.

The presente thesis consists of two parts:

- I.- Use and synthesis of tricarbonylcyclohexa dienyliron salts. As equivalent a cyclohexenone γ cation and, as well are equivalent of aryl cations.
- II.- Formal Total synthesis of (\pm) O-Methyl Joubertiamine using Organo-Lead compounds

In the first part, we report the nucleophilic alkylation of Organo-Iron compounds. We used Grignard reagents, Organo lithium compounds, and organo Copper reagents.

The second part is the Formal Total synthesis of O-Methyl Joubertiamine, an alkaloid isolated from African plants.

The main characteristic of this synthesis is the arylation of β -dicarbonyl compounds with Organo-Lead reagents. this approach is the shortest route to the total synthesis of the alkaloid.

I N D I C E

	Página
Introducción	1
Antecedentes	4
Discusión y Resultados	23
Parte Experimental	46
Conclusiones	65
Bibliografía	66

INTRODUCCION

A través de la historia de la química orgánica, se ha encontrado que el estudio de los productos naturales con frecuencia, ha sido motivo para lograr grandes avances dentro del campo de la síntesis. La habilidad para sintetizar moléculas orgánicas complejas continua día con día desarrollándose y ocupa un lugar importante en la atención de los químicos orgánicos. Esto se manifiesta principalmente en una síntesis total, donde el deseo para construir moléculas complejas, trae consigo la demostración de que el ingenio del químico orgánico es ilimitado en el diseño de rutas, usando reacciones ya establecidas y plenamente conocidas, o en la producción de nuevos métodos para así poder alcanzar la transformación deseada.

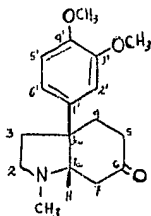
Una de las áreas con mayor atractivo para la síntesis orgánica es el área de los alcaloides, donde el número de compuestos conocidos es cada día mayor.

Existe la planta del genero *Sceletium* con mas de 20 especies, las cuales se encuentran en las regiones del sureste de Africa. El interés de esas plantas proviene de informes en los cuales se menciona que ciertas especies de estas plantas se usan en la extracción de una droga conocida como "Channa",¹ que presenta efectos similares a la cocaína.

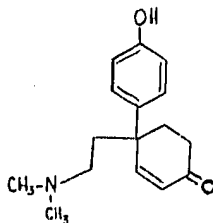
La primera evidencia definitiva de la presencia de alcaloides en la especie *Sceletium* fue dada por Zwicky² en cuyo trabajo se clasificaron 40 especies de plantas como pertenecientes al genero *Mesembryanthemum*, de las cuales mas de la

mitad dieron prueba positiva para alcaloides. Desde ese tiempo, el genero *Mesembryanthenum* ha sido reclasificado al genero *Scelletium*, incluyendo a *Mesembryanthenum expansum*, *Mesembryanthenum tortuosum* y *Mesembryanthenum anatomiaem*, las cuales son las plantas que mas frecuentemente estan asociadas con el "Channa".

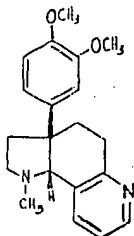
En el intervalo de los últimos 15 años el número de alcaloides aislado de esta familia se incrementó de los siete informados inicialmente³ a mas de 25 bases cuyas estructuras se han caracterizado completamente. En la actualidad se han identificado cuatro diferentes sistemas de anillos. El grupo de la mesembrina; el grupo de joubertiamina; el grupo de la piridina-dihidro-piridona y el grupo de la tortuosamina. Alcaloides representativos pertenecientes a cada grupo son: Esquema 1.



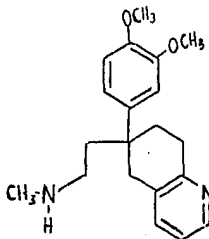
TIPO MESEMBRINA



TIPO JOUBERTIAMINA



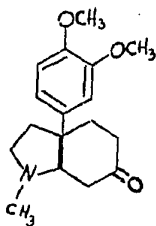
TIPO PIRIDINA



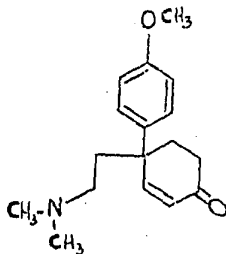
TIPO TORTUOSAMINA

Del grupo de la mesembrina y de la joubertiamina se ha informado numerosas síntesis totales usando las mas variadas aproximaciones, y es precisamente este grupo de alcaloides el que se escogió como objetivo sintético de la presente tesis.

La ruta sintética escogida presenta como novedad, el aprovechamiento de las propiedades electrofílicas de complejos organometálicos de Fierro, y así tener la posibilidad de introducir diferentes grupos a sistemas susceptibles de transformarse a las estructuras de los alcaloides objetivo.



MESEMBRINA



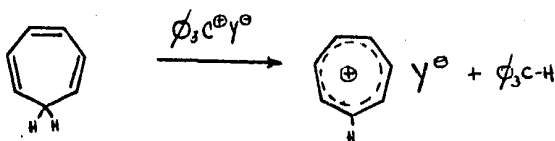
O-Metil-JOUBERTIAMINA

ANTECEDENTES

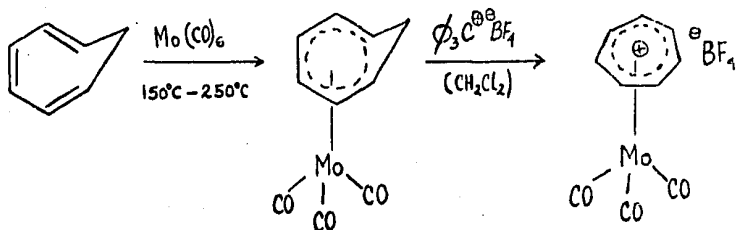
De los principales objetivos de los químicos orgánicos sintéticos es entre otros: incrementar el número de métodos para la formación de enlaces Carbono-Carbono, desarrollar técnicas para la protección de grupos funcionales sensibles en las moléculas, mejorar reacciones de interconversión de funciones químicas, aumentar el número de sintones equivalentes a variadas entidades químicas, y sobre todo, poder tener un poco más de control sobre la estereoquímica involucrada en las síntesis. Existen en la literatura informados muchos métodos que cubren los objetivos enumerados, y entre ellos, es notoria la poca atención puesta a la química de los Metales de transición. El desarrollo alcanzado por los elementos de transición en química orgánica es sorprendente, pues ofrece diversas posibilidades de aplicación, como protección de grupos funcionales, entidades químicas con funcionalidad latente, síntesis de intermediarios que no son fácilmente preparados por métodos convencionales, hasta equivalentes de sintones ya conocidos pero con reactividad invertida.

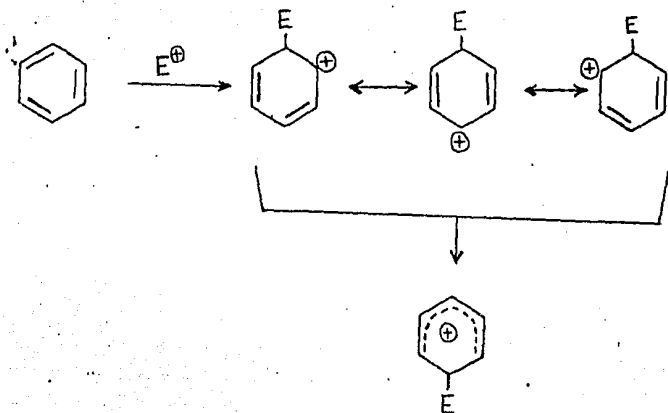
Cuando H.J. Dauben⁵ en 1957 y 1958 trabajó en la síntesis de cationes tropilo a partir de sales de ciclo-hepta-trienilo por extracción de hidruro, notó que estos cationes tenían cierta estabilidad cuando estaban acomplejados con metales de transición coordinados con ligandos.⁶ (Esquemas 2 y 3).

Esquema 2



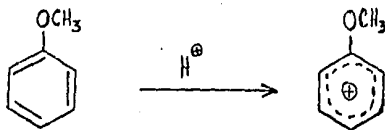
Esquema 3

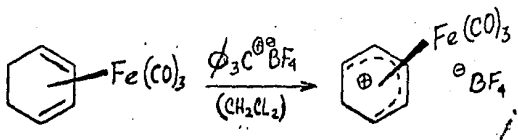




La estabilidad de estos carbocationes acomplejados contrasta grandemente con la de los producidos durante una sustitución electrofílica aromática o los producidos por protonación directa de arenos que solamente pueden ser identificados o aislados a bajas temperaturas y condiciones especiales^{7,7a,8} (Esquema 4 y 5).

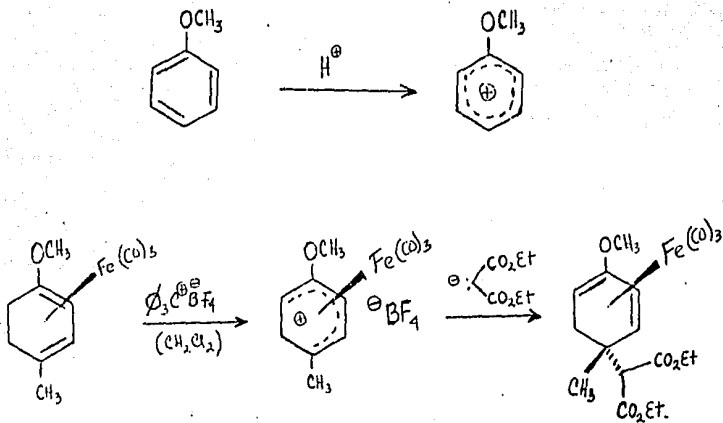
Esquema 5





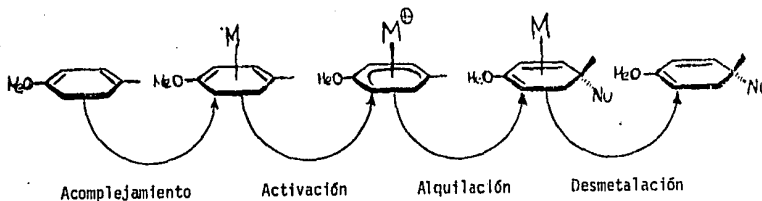
Por otro lado, los complejos del tipo hexafluorofosfato ó tetrafluoroborato de ciclohexadienil tricarbonil Fierro son preparadas fácilmente,⁹ y en contraste, son sólidos amarillos estables, que pueden ser almacenados indefinidamente a temperatura ambiente. De esta forma, los cationes estabilizados con metal obtenidos por extracción de hidruro parecen ser el complemento a aquellos producidos por protonación de anillos aromáticos en ausencia de un metal. A pesar de esta estabilidad, estos carbocationes estabilizados con Fierro, son extremadamente reactivos con nucleofilos. Por ejemplo, reaccionan instantáneamente con el anión del malonato de dietilo en rendimiento cuantitativo para dar un complejo de fierro ciclohexadieno alquilado.¹⁰ (esquema 6 y 7).

Esquema 7



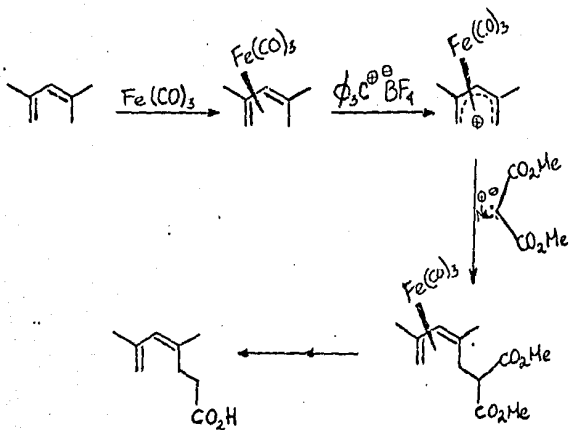
Esta reacción es regioespecífica, alquilándose en un extremo del dieno, y estereoespecífica porque ocurre "trans" al metal.¹¹ (Esquema 8).

Esquema 8

QUIRALIDAD MOLECULAR

El estereocontrol mencionado permite grandes posibilidades de aplicación de estos complejos a la síntesis de productos naturales, puesto que además de ser por si mismos intermediarios útiles no obtenibles fácilmente por otros métodos,¹⁴ tienen la particularidad de permitir realizar transformaciones variadas en otros grupos funcionales sin afectar la interacción dieno-metal¹³ y, finalmente es posible remover el metal fácilmente y en alto rendimiento.¹² Como en el caso del esquema 9 donde el dieno se acompleja con $\text{Fe}(\text{CO})_5$, se forma el catión y éste es atacado con un nucleófilo. Posteriormente el nucleófilo se transforma en un ácido, y eliminar el metal.

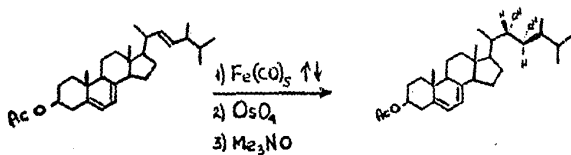
Esquema 9



En los esquemas siguientes se ejemplifica la versatilidad de estos complejos cuando se aplican en la síntesis de algunos compuestos orgánicos.

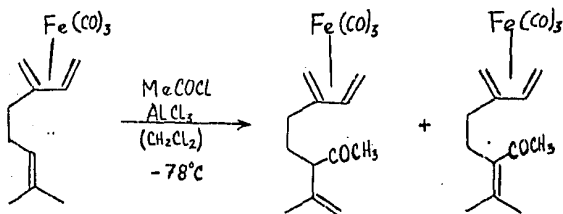
Es ampliamente conocido que el grupo $\text{Fe}(\text{CO})_5$ elimina la reactividad de los dobles enlaces. Un ejemplo lo constituye la reacción de oxidación del doble enlace en C_{22} del acetato de ergosteril habiendo protegido previamente el dieno del anillo B.¹⁵ (Esquema 10)

Esquema 10



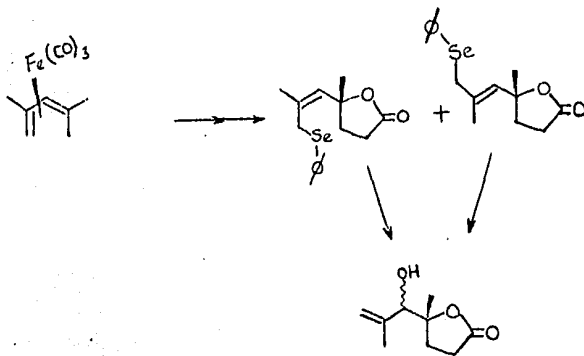
También el mirceno- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ se puede acetilar bajo condiciones de Friedel-Craft, para obtener el derivado monoacetilado.¹⁶ (Esquema 11)

Esquema 11



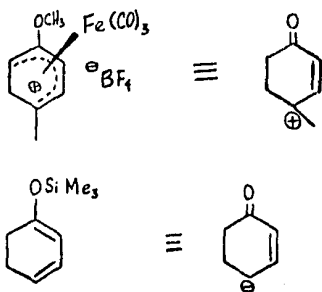
El uso de grupo $\text{Fe}(\text{CO})_3$ acoplejado con dienos da también la oportunidad de funcionalizar dienos acíclicos.¹⁷ (Esquema 12).

Esquema 12



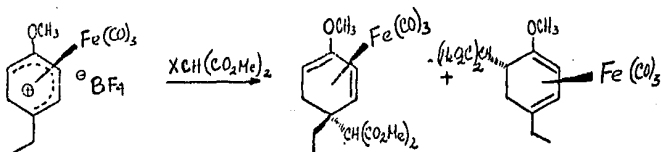
Se ha visto que cuando estos complejos se tratan con nucleófilos, se alquilan en el extremo del dieno. Si a este producto se le elimina el complejo de hierro y después se hidroliza se obtiene una ciclohexenona sustituida en 4 en alto rendimiento. En términos de equivalentes sintéticos estas especies catiónicas acomplejadas con $\text{Fe}(\text{CO})_3$ pueden ser consideradas como equivalentes al catión en γ de ciclohexenona, o sea una enona con reactividad invertida, como es el caso de la γ alquilación de ciclohexenona a través del éter de dienol de Silicio con electrófilos. Una forma de aumentar el potencial sintético de los complejos es aquella en la que después de adicionar un nucleófilo se procede a aromatizar el anillo por lo que estos complejos se convierten en equivalentes sintéticos de aril cationes.¹³ (Esquema 13)

Esquema 13



También es conveniente mencionar las fallas de ambos métodos, así el caso de los dienol éteres de Silicio, es adecuado sólo para ciclohexenonas que no lleven sustituyentes en la posición en 4,¹⁰ y cuando el sustituyente en la posición 4 en el complejo de Hierro es mas grande que metilo, la regioselectividad disminuye, obviamente debido a efectos estericos. Sin embargo se ha encontrado que la regioselectividad durante la adición del ión malonato a los complejos de fierro, depende de la naturaleza del ión asociado con el enolato, dando distintas proporciones de producto en cada caso. (Esquema 14)

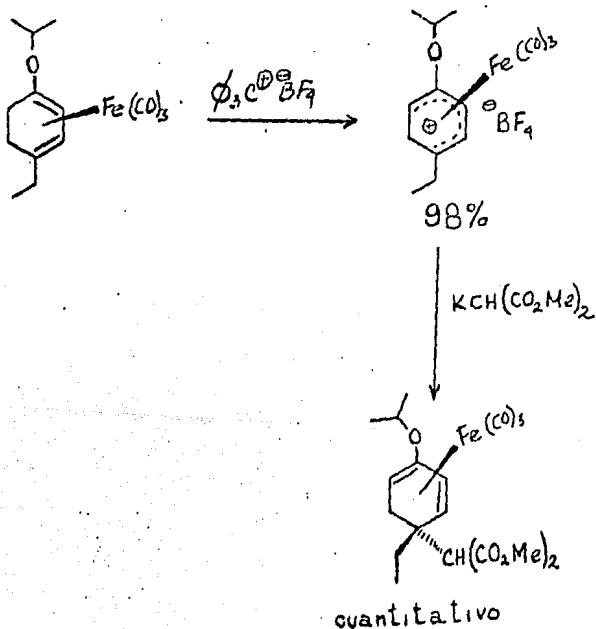
Esquema 14



X (catión)	Proporción	
Li	3	1
Na	4.6	1
K	5.6	1

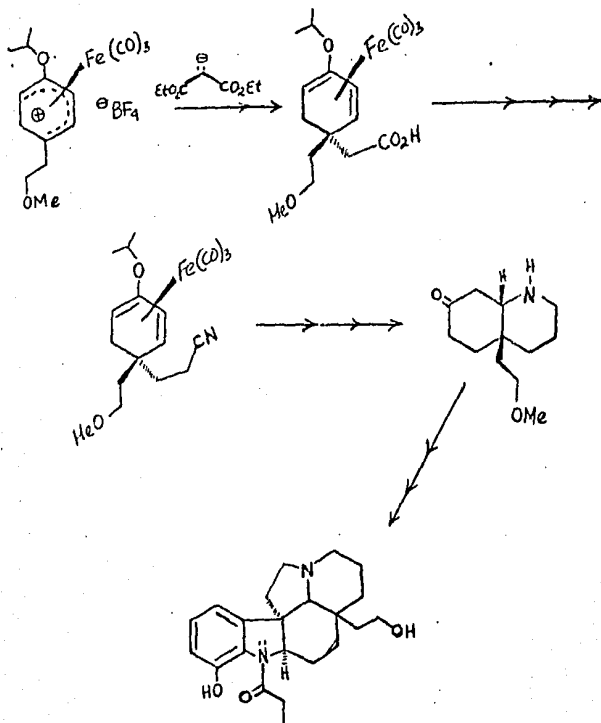
Estos resultados dan información para considerar los factores que controla la estereoselectividad de la adición nucleofílica e indican que probablemente el factor más determinante es una fuerte interacción entre el Orbital Molecular más alto ocupado (HOMO) del nucleófilo y el Orbital Molecular más bajo, desocupado (LUMO), del dienil-complejo. Sin embargo, cuando el grupo metilo del éter de enol se cambia por isopropilo, parece ser que ejerce un efecto estérico con el trifenil carbenio que extrae el hidruro de esa forma se eleva la estereoselectividad y rendimiento¹⁹ hasta casi 100%. (Esquema 15).

Esquema 15



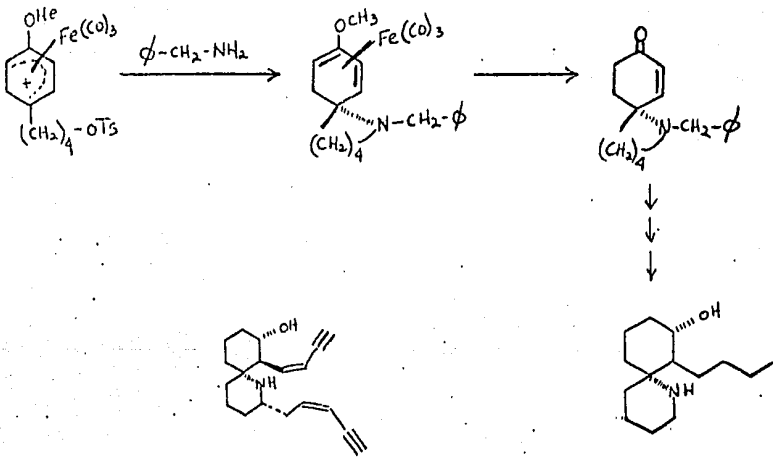
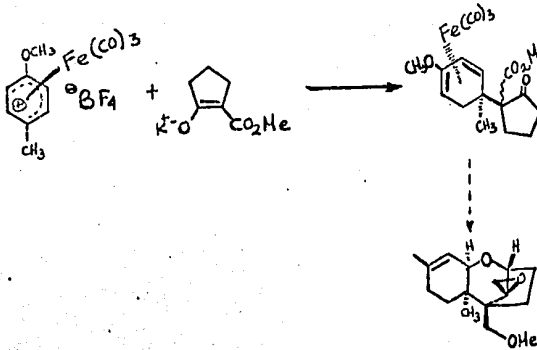
Veamos ahora la aplicación de estos complejos en la obtención de algunos productos naturales de interés. Entre los primeros ejemplos existe el de la obtención de un intermediario para la síntesis del alcaloide *Aspidospermina* primeramente obtenida por Stork en 1963,²⁰ aquí se aprovecha la capacidad de los complejos para aceptar nucleófilos de tipo β dicarbonílicos.²¹ (Esquema 16)

Esquema 16



Los nucleófilos pueden ser sencillos como el caso de la síntesis de Aspidospermina o un poco mas complicado como el β ceto ester usado en la síntesis de tricotecenos,²² que son terpenos triciclicos que últimamente han despertado interés debido a sus propiedades citostáticas y antimicóticas.²³ (Esquema 17).

También, aprovechando la capacidad de los complejos catiónicos de Hierro de adicionar aminas como nucleófilos, se han obtenido compuestos aza espirocíclicos que pueden transformarse posteriormente a la síntesis de alcaloides del tipo Histriónicotoxina.²⁴ (Esquema 18).

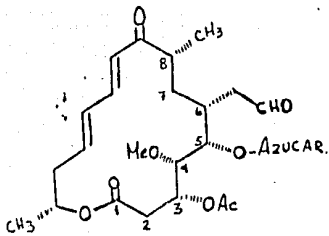


HISTRIONICOTOXINA

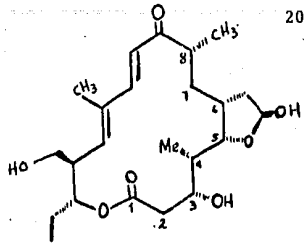
De todas las aplicaciones enumeradas, indudablemente que las aproximaciones que se están realizando para la síntesis de antibióticos macrocíclicos en particular la Magnamicina, telonolido y Eritronolido A son de las más importantes. Debe de hacerse notar en este punto, que lo que se quiere principalmente, es sintetizar sub-unidades o fragmentos apropiados de estos compuestos, controlando la estereoquímica usando una combinación de la química de complejos-organometálicos de fierro, y la manipulación adecuada de esos productos orgánicos.

Con el objeto de enfatizar la gran utilidad de los complejos de fierro para el control estereoquímico con la ayuda de compuestos carbocíclicos de 7 miembros, en los siguientes esquemas se describen brevemente las aproximaciones a los compuestos macrocíclicos por medio de la síntesis de las unidades con mayor número de centros asimétricos.²⁵

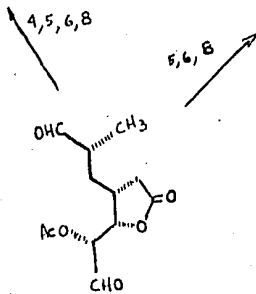
Esquema 19



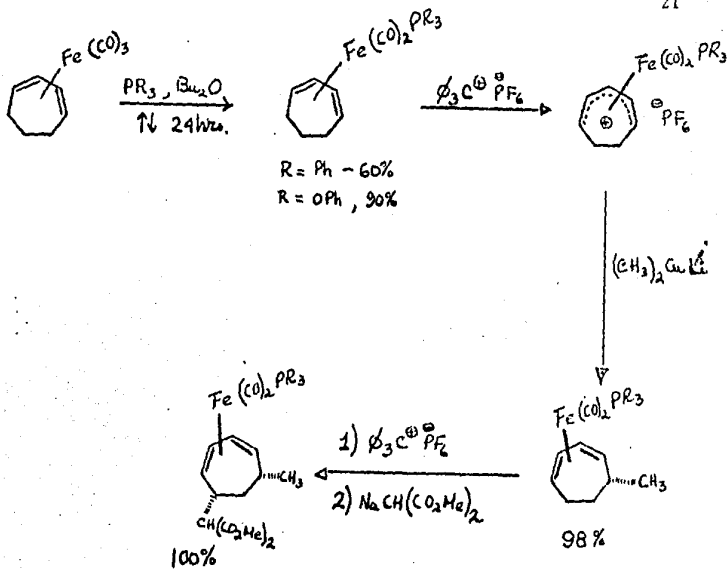
MAGNAMICINA-B



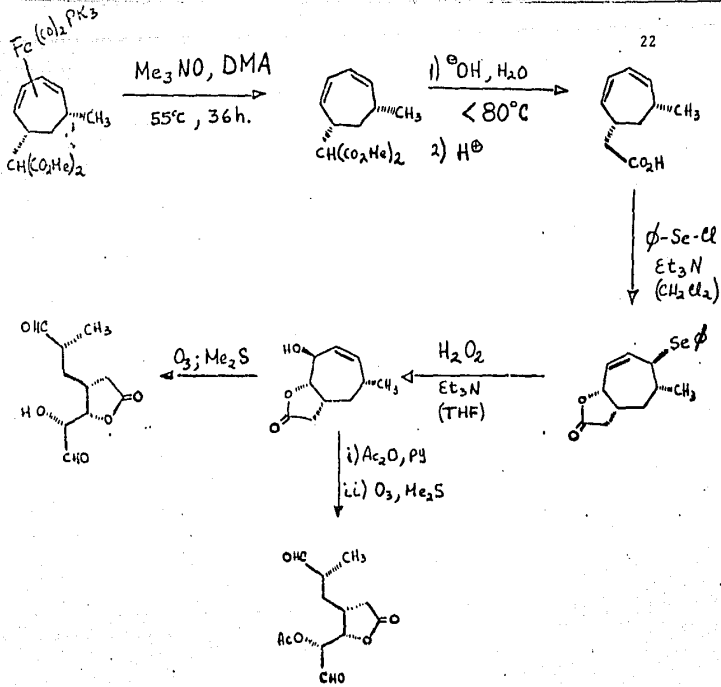
TILONOLIDO



Esquema 19



Esquema 19

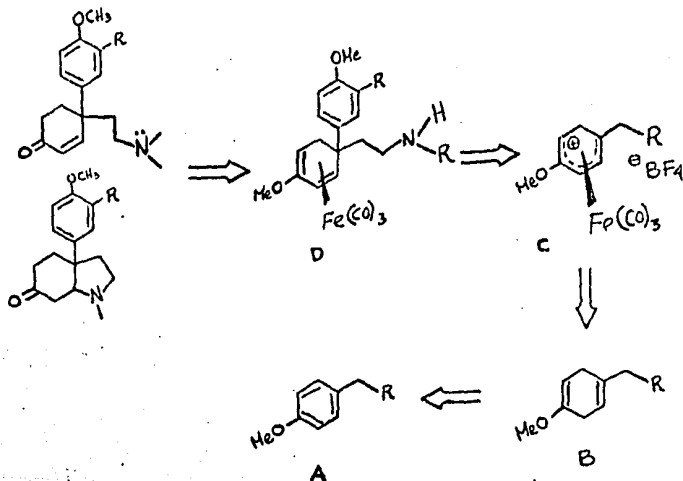


Esquema 19

PLAN DE TRABAJO Y DISCUSION DE RESULTADOS

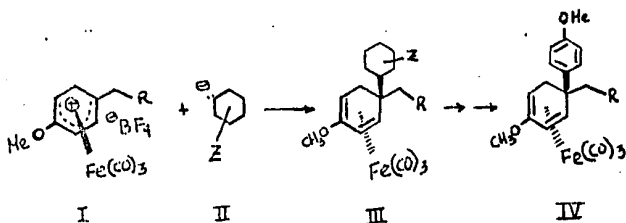
Aprovechando los antecedentes mencionados, el plan de trabajo de la presente tesis fue el aprovechar la equivalencia como γ -carbocationes de ciclohexenona de los complejos de carbonyl hierro y así poder adicionar nucleofilos que pudieran transformarse en anillos aromáticos de tal forma que con posteriores manipulaciones químicas obtener compuestos alcaloides de la familia de las amarilidáceas. Un esquema retrosintético se muestra a continuación: (Esquema 20)

Esquema 20



En el esquema presentado existen dos pasos claves: primero la formación de la sal C y segundo la adición a este complejo de un compuesto susceptible de transformarse al anillo aromático o la adición directa del anillo aromático. Puesto que no existen antecedentes de que a los complejos de hierro se puedan adicionar directamente anillos aromáticos, se pensó en la utilización de un equivalente nucleofílico que posteriormente se pudiera aromatizar. (Esquema 21)

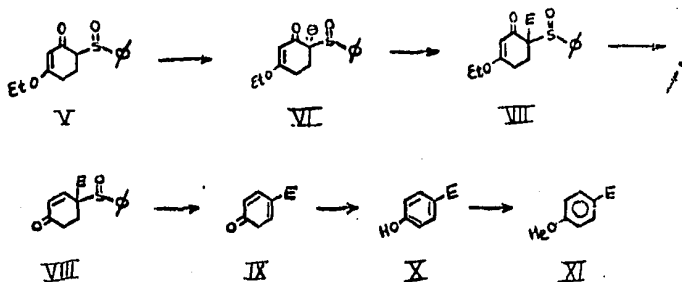
Esquema 21



El equivalente aromático debía de cumplir con dos requisitos: a) Poder adicionarse al complejo como nucleófilo; b) Poderse transformar a un compuesto aromático, con un metoxilo en posición 4. El compuesto que con esto sería la enona VIII que de acuerdo al esquema 22 sería posible aromatizar:

Esquema 22

Esquema 22



Para iniciar los estudios de síntesis, se probó con un modelo la formación de complejos de Hierro. Para esto se escogió probar con el complejo derivado de p-metil anisol, el cual ya había sido obtenido.

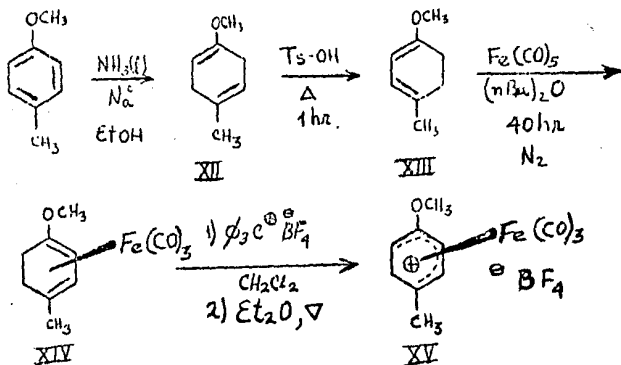
El p. metil anisol al ser reducido con Litio en amoniaco líquido adicionando etanol como fuente protónica produce en un rendimiento de 84% un líquido incoloro con punto de ebullición 80°C/20 mm de Hg y cuyos datos espectroscopicos concuerdan para el 1-Metoxi-4-metil-1,4-diclohexadieno: Ver esquema 23.

IR: 3020 (C=C-H), 2965 (C-H), 1650 (eter de enol), 1475, 1390 (C-H), 1250 (C-O).

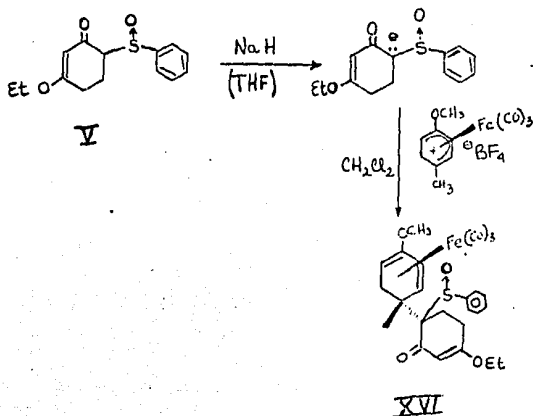
RMN: 5.27 ppm (s, 1H) y 4.46 ppm (s, 1H), 3.47 ppm (s, 3H), 2.6 ppm (s, 4H), 1.64 ppm (s, 3H).

El siguiente paso, esquema 23, consiste en la formación del complejo de hierro tricarbonilo XIV y, aunque se puede obtener directamente del 1,4 dieno obtenido, es más conveniente realizar primero una isomerización al 1,3 dieno por razones de rendimiento. La isomerización se hizo por tratamiento con ácido p-toluen sulfónico a 80°C durante 1 hora, obteniéndose un líquido con p.e. de 45°C/2 mmHg en 83% de rendimiento que de acuerdo a sus constantes espectroscópicas corresponde a una mezcla 7:3 del 1,3-dieno y del 1,4-dieno inicial.

Esquema 23



Esquema 23b



El compuesto XII muestra en ir como bandas características la de 3045, 3020, 2945 (ancha y de regular intensidad); 1670 (fina y de regular intensidad); 1660 (fina y de regular intensidad); 1550 (fina y muy intensa) y 1250 cm^{-1} (fin e intensa).

El espectro de rmp muestra: una señal en 5.27 ppm (multiplete ancho, 1H) en 4.46 ppm (s, 1H); 3.47 ppm (s, 3H, del metoxido); 2.6 ppm (s, 4H) y 1.64 (s, 3H- CH_3).

Por otra parte, el compuesto XII nos muestra en ir: 3035 (fina y de regular intensidad) debido a ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$); 2950 (ancha e intensa) debido a vibraciones $\text{C}-\text{H}$; 1680 (un poco ancha e intensa) debido al éter de enol, 1620 y 1600 finas y

poco intensas) debida al dieno conjugado; 1250 (intensa) debida al enlace C-O y 755 (un poco ancha y muy intensa).

La rmp muestra señal a 5.53 ppm (d, 1H); 4.81 ppm (d, 1H); 3.51 ppm (s, 3H); (-CH₃-O-); 2.63-2.1 ppm (m, 4H); 1.7 (s, 3H (CH₃)).

La mezcla anterior, se hace reaccionar con Fe(CO)₅ (pentacarbonil Hierro), en éter butílico, seco, en atmósfera de N₂ a temperatura de 125°-130°C durante 36 hrs. Después de purificar por columna la mezcla de reacción, se obtiene el dieno acomplejado con Fe(CO)₃ en un 70% de rendimiento con la siguiente espectroscopía: XIV

ir: señal a 2040 y 1965 (fina y ancha respectivamente y muy intenso debido al Fe(CO)₃).

En rmp: da en 5.15 (d, 1H, J=4.5 Hz); 4.88 (d, 1H, J=4.5 Hz); 3.47 (s, 3H[-OCH₃]); 2.3-1.7 (m, 4H); 1.67 (s, 3H[CH₃]).

Finalmente para la obtención del tetrafluoroborato deseado el complejo de Hierro es tratado con tetrafluoroborato de trifenil carbono en cloruro de metileno a temperatura de reflujo durante una hora, posterior adición en frío de éter etílico precipita el tetrafluoroborato del 1-Metil-4-metoxi ciclohexadienilo tricarbonil hierro XV. Esquema 23.

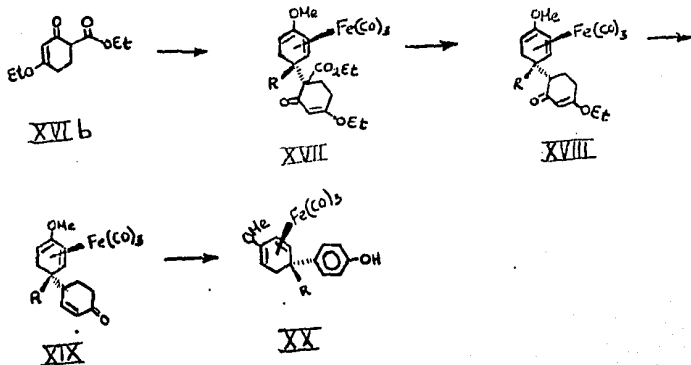
La preparación del compuesto V se llevo a cabo a partir de la 1,3-ciclohexandiona, la cual se transforma a 3-etoxiciclohexenona de acuerdo al procedimiento descrito; tratamiento de la enona con diisopropil amiduro de litio y difenil

disulfuro y posterior oxidación con meta peryodato de sodio produjo el sulfóxido deseado.²⁶

La adición de la sal de sodio del ceto sulfóxido V (hidruro de sodio en THF), al complejo de Hierro produjo un compuesto en 15% que pudo ser identificado como el producto de adición deseado. Otros intentos se llevaron a cabo por generación de la sal de litio del ceto sulfóxido con LDA (Diisopropil amiduro de litio) sin resultados positivos. Pensando en algún problema en la generación del carbanión del ceto-sulfóxido, se realizó un intercambio con D_2O al carbanión generado con hidruro de sodio, obteniéndose completamente el producto de intercambio lo cual nos hizo concluir que el problema radicaba en la no adición de este particular carbanión al complejo.

Teniendo como antecedente que los aniones de β -ceto esteres se adicionan fácilmente a las sales de los complejos de Hierro, se pensó en la alternativa de utilizar el β -ceto ester cíclico XVIb, como equivalente del anillo aromático deseado de acuerdo al esquema 24:

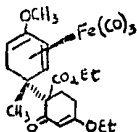
Esquema 24



La 2-carboetoxi-3-etoxi-ciclohexenona XVIIb fue preparada por tratamiento directo de 3-etoxi ciclohexenona con carbonato de dietilo en presencia de LDA como base, procedimiento que en nuestro conocimiento no existe informado en la literatura.²⁶

Con el objeto de ensayar la parte técnica de la reacción de carbaniones con los complejos de Hierro y además de conocer el tipo de espectroscopía de los productos, se llevo a cabo la adición de la sal de malonato de dietilo al complejo de acuerdo al procedimiento informado por A.J. Pearson. Se obtuvo en un rendimiento de 75% el compuesto de adición que muestra las siguientes constantes espectroscopicas concordantes con las informadas.^{26b}

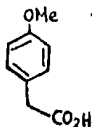
Ya con mas detalles técnicos y espectroscopicos sobre este tipo de reacciones se procedió a la reacción entre el fluoroborato XV y la sal de sodio de la 2-carboetoxi-3-etoxi ciclohexenona generada por tratamiento con hidruro de sodio en THF seco: Primeramente se forma la sal antes mencionada y posteriormente se adiciona lentamente el complejo de Hierro disuelta en CH_2Cl_2 anhidro y THF. El color del sólido amarillo característico de las sales de los complejos de Hierro desapareció en aproximadamente 30 minutos a temperatura entre 0-5°C, y se mantuvo en agitación por 60 minutos adicionales, en atmósfera inerte (N_2). El producto descado se obtuvo en 76% de rendimiento y sus propiedades espectroscopicas concuerdan con la estructura XVII.



XVII

Hasta este momento se tenía resuelta la parte técnica de las adiciones así como el equivalente sintético del anillo aromático deseado, por lo que se debía trabajar sobre el complejo de hierro C (esquema 20) que diera lugar a la amina D requerida.

La primera alternativa era la obtención del complejo C (Esquema 20) donde $R = -CH_2-NH-CH_3$ ó $R = CH_2-N-(CH_3)_2$, sin embargo, debido a que se prevían complicaciones entre los complejos de Hierro y las amina, se pensó dejar la transformación a las aminas como uno de los pasos finales de la síntesis. Lo anterior nos llevó a la alternativa de usar como materia prima A al 2-(p-metoxi fenil) etanol XXI ó al ácido p-metoxi fenil acético XXII.

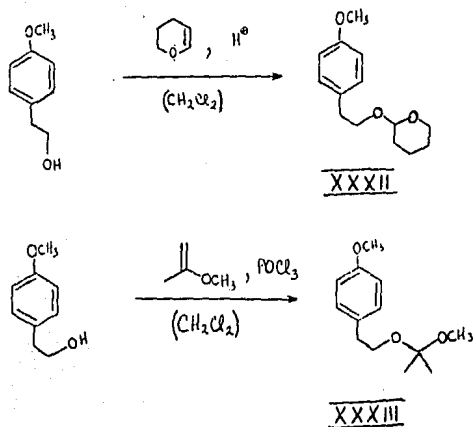
XXIXXII

Estos sustratos se podrían transformar en los pasos finales de la síntesis el alcohol a la amina deseada por reacción, por ejemplo, del tosilato correspondiente con metil amina ó dimetil amina según se deseara, y puesto que, el ácido XXII puede transformarse por reducción al alcohol

XXI, se decidió trabajar con ambos precursores en forma paralela.

La reducción con litio en amoníaco líquido del 2(p. metoxi fenil) etanol produjo el producto deseado pero con bajos rendimientos, debido posiblemente a pérdidas del producto durante el proceso de extracción, ya que su solubilidad en agua es relativamente alta; por tanto con el objeto de evitar estos problemas se decidió proteger el alcohol con dihidro pirano o con 2-metoxi propeno. Se realizaron ambas protecciones obteniéndose mejores rendimientos con el derivado tetra-hidro piranílico XXXII (Esquema 26).

Esquema 26



La reducción de Birch de XXI produjo en 89.3% de rendimiento el dieno XXIII que fue sometido directamente al proceso de isomerización con ácido p. toluen sulfónico a 80°C XXIV.

Por otro lado el ester p-metoxi fenil acetato de metilo XXVII fue reducido directamente con Litio en amoniaco líquido para producir el 1,4-dieno XXVIII (Esquema 25).

La isomerización se llevó a cabo en las condiciones señaladas para los compuestos anteriores.

El tratamiento de los dienos XXIV y XXIX (Esquema 25) con Fierro pentacarbonilo produjeron los complejos correspondientes XXV y XXX cuyas propiedades espectroscopicas confirman las estructuras: los espectros de XXV presentan las siguientes características.

IR (película) 3070, 3040, 2940, 2040, 1980, 1600 y 1500 cm^{-1} .

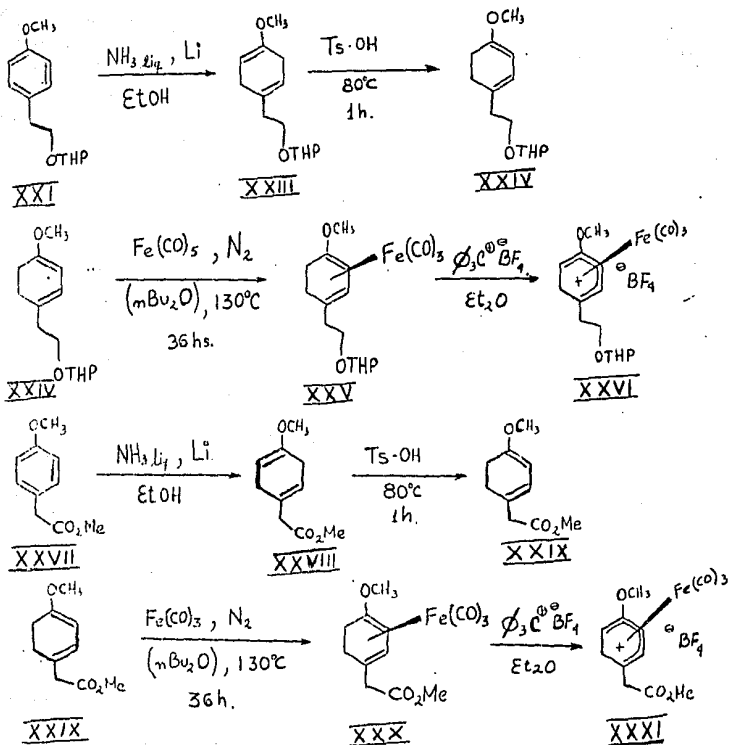
RMN (CDCl_3) 5.15 ppm (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 5.00 ppm (d, 1H, $J=4.5$); 4.55 ppm (singulete, 1 H), 3.7 ppm (t, 2H, $J=6$ Hz); 3.45 ppm (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.4 ppm (singulete, 3H), 2.8 ppm (2H, t, $J=6$ Hz), 2.3-1.3 ppm (multiplete, 6H).

Los espectros de XXX presentan como características principales las señales en:

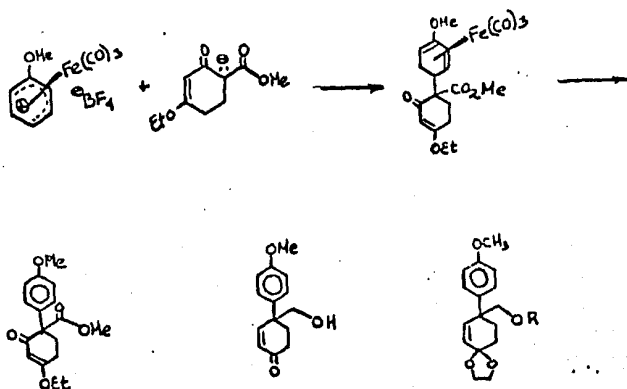
IR (película) 3050, 2960, 2040, 1980 y 1740 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.10 ppm (2H, AB cuarteto) 3.65 ppm (cuarteto 2H, ester), 3.40 ppm (singulete, 3H), 2.67 ppm (singulete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$), 2.4-1.6 ppm (multiplete) 1.1 ppm (triplete, 3H).

Esquema 25



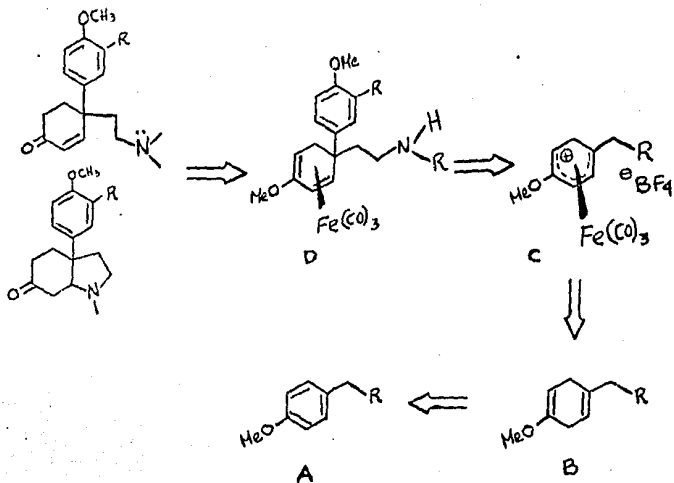
En los momentos en que nos encontramos en esta etapa del esquema sintético planeado, apareció publicada una síntesis de Pearson,²⁷ en donde obtenía un compuesto muy similar al planeado por nosotros y que posteriormente lo transformaba a un intermediario ya informado para la síntesis formal de los alcaloides que eran nuestro objetivo. La ruta sintética informada se representa en el esquema 27.



Esquema 27

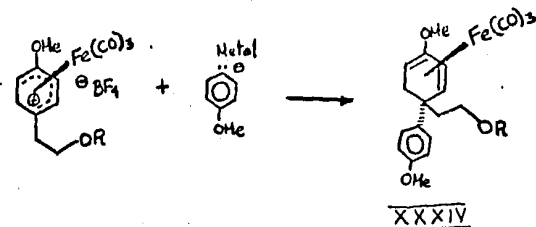
Como se podrá observar, la diferencia entre este esquema y el planeado por nosotros radica principalmente en que Pearson lleva a cabo la aromatización del anillo que contiene el complejo de Hierro y el anillo del ceto ester lo convierte en el precursor del biciclo alcaloidal; nosotros en cambio, pretendíamos el proceso inverso, es decir aromatizar el anillo del ceto ester y usar el dieno acomplejado como precursor de la enona (ver esquema 20).

Esquema 20



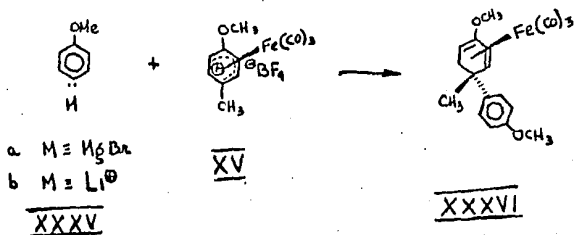
Aunque la síntesis de Pearson involucra un número mayor de pasos, que el planeado por nosotros, para la síntesis de O-Metil Joubertiamina y Mesembrina, sentimos que nuestra idea perdía originalidad por lo tanto, se decidió tratar de hacer la introducción directa del anillo aromático a complejos de Hierro y así ahorrar los pasos de aromatización: (Esquema 28).

Esquema 28



Por tanto se procedió a la preparación del reactivo de Grignard XXXV del p-bromo anisol y con prueba adicionarlo al complejo de Hierro mas conocido por nosotros o sea XV (ver esquema 29).

Esquema 29



Este procedimiento no produjo el compuesto deseado, por lo que se intentó con el derivado litiado XXXVb obtenido directamente del tratamiento con butil-litio del p-bromo anisol. La reacción se llevó a cabo en tetra hidro furano a 0°C durante 90 minutos obteniéndose un compuesto en 54% de rendimiento cuyas constantes espectroscópicas corresponden al producto deseado XXXVI.

El espectro de IR muestra: 3040, 3015, 2955, 2030, 1980, 1600, 1500 cm^{-1} .

El espectro de RMN en CDCl_3 presenta: 7.58 y 6.78 ppm (4H, J=9 Hz), 5.05 ppm (dd, 1H, J=2 Hz), 3.78 ppm (singulete, 3H), 3.52 ppm (singulete, 3H), 3.25 ppm (dd, 1H, J=2 Hz), 2.45 ppm (d, 1H, 7 Hz), 1.6 ppm (dd, 2H, J=3 Hz), 1.95 ppm (singulete 3H).

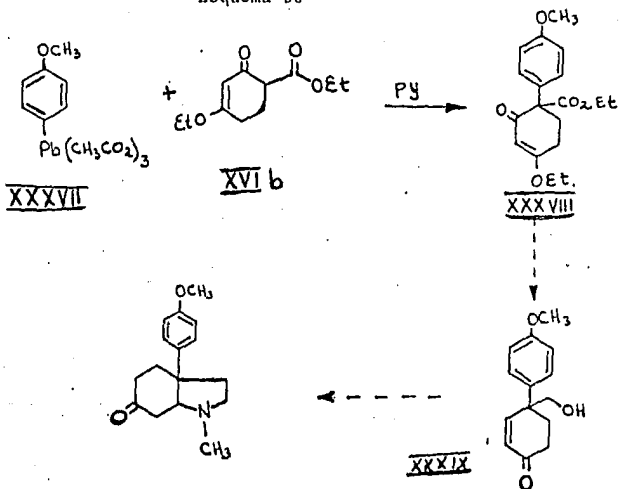
La reacción se repitió varias veces con el objeto de incrementar el rendimiento sin embargo esto no se logró, obteniéndose siempre productos que parecen ser derivados del ataque del aril litio al fierro del complejo como ya había sido informado en casos similares, quizá debido a la gran reactividad de este tipo de bases.

Con el temor de que el compuesto real (necesario para la síntesis buscada) tuviera resultados mas negativos y además después de haber perdido la originalidad en el uso de los complejos de fierro para la síntesis de los alcaloides, pero aún con la mira de obtenerlos con un proceso que involucrara un número menor de pasos a los ya informados; decidimos usar nuestro compuesto β -ceto ester XVIIb para la introducción directa de arilos por un proceso relativamente nuevo que no nos desviaba del uso de compuestos organometálicos ni de reducción en pasos para la obtención de O-metil joubertiamina y/o de Metoxi Mesembrina.

Puesto que el objetivo primero para la obtención de O-Metil Joubertiamina y/o Mesembrina, consiste en la unión de dos anillos de 6 miembros y que uno de ellos sea aromático o pueda aromatizarse y el otro sea una enona, los estudios de A.J. Pinhey²⁸ sobre la adición directa de compuestos β -dicarbonílicos a derivados aril-Plomo, nos dio la pauta de un procedimiento directo para la obtención de un intermediario avanzado para la síntesis de O-Metil Joubertiamina, que tenía la ventaja de constituir la síntesis mas corta de este alcaloide.

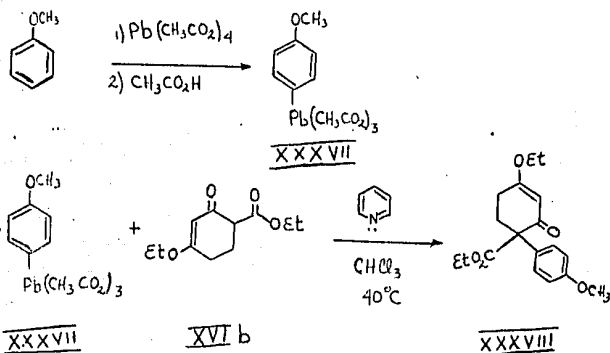
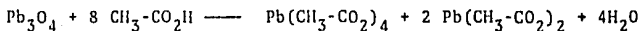
La ruta de síntesis planeada se muestra en el esquema 30.

Esquema 30



Consiste en la adición directa de 6-carbetoxi-3-etoxi ciclohexenona XVI b a (triacetoxi p-metoxi fenil plomo) XXXVII en presencia de piridina, preparado fácilmente por la reacción entre anisol y tetra acetato de plomo en ácido acético.²⁹ Esquema 31.

Esquema 31



El compuesto organoplúmbico XXXVII en un sólido amarillo estable de $\text{pf} = 132\text{-}135^\circ\text{C}$, que presenta en IR en 1560 ancha, 1475 señal fina, 1410 señal ancha, y en 1240 señal fina es intensa.

En rmp presenta un sistema A_2B_2 aromático en 7.85 y 7.3 (4H); $\text{J} = 9 \text{ Hz}$) en 3.95 (singulete 3H) y en 2.2 singulete (9H) ($\text{CH}_3\text{-C=O}$).

La reacción entre el compuesto β -ceto ester XVIIb y el organoplúmbico usando cloroformo como disolvente y en presencia de piridina como base, produjo en 94% de rendimiento un sólido ligeramente amarillo que presente en IR señales en: 3080 (C-H aromático), de 2990 a 2850 (C-H alifático); 1730, 1660 y 1610 que corresponden a un carbonilo de ester, a una cetona α,β no saturada y a un ester de enol respectivamente, en 1600 y 1500 debido a señales aromáticas y señal en 1250 debido a (C-O). En rmp el sistema A_2B_2 aromático en 7.3 y 7.0 ppm (4H $J=9$ Hz), señal en 5.6 un singulete para el protón vinílico, cuadruplete en 4.3 y 4.0 ppm para los dos metilenos del ester y eter respectivamente; singulete en 3.9 ppm del metoxilo, señales múltiples en 2.9-2.3 para 4 protones y dos tripletes en 1.3 y 1.2 ppm correspondientes a los dos metilos.

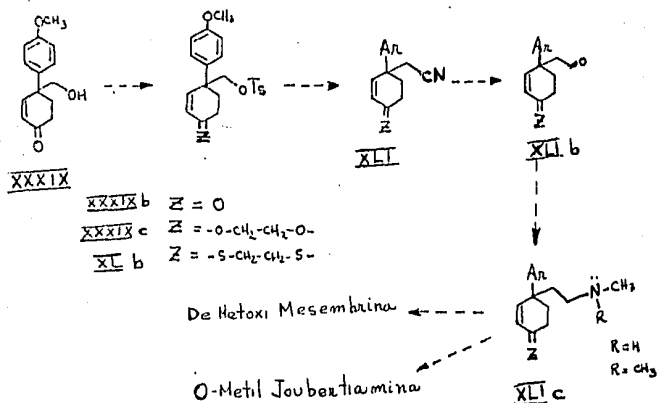
El siguiente paso en la síntesis consiste en la reducción del grupo ester y el grupo cetona por medio del hidruro doble de litio y aluminio para producir el diol XXXVIIb que no se aisló puesto que el tratamiento ácido al momento de trabajar la reacción produce la hidrólisis del eter de enol y subsecuente deshidratación del alcohol produciendo en 52% de rendimiento la onona alcohol XXXIX.

La espectroscopía de XXXIX esta de acuerdo a su estructura así, el espectro de IR presenta señales en 3400 cm^{-1} debida a la vibración O-H, en 3040 cm^{-1} la vibración C-H del anillo aromático y vinílicos; en 2930 cm^{-1} C-H alifático; en 1670 cm^{-1} la vibración correspondiente al carbonilo $\alpha-\beta$ no saturado. El espectro de RMN es lo que podríamos considerar de primer orden puesto que todas la señales estan separadas y son fácilmente asignables: El sistema A_2B_2 aromático en 7.45 y 2.15 ppm ($J=8$ Hz), el sistema AB de los protones vinílicos en 7.4 y 6.5 ppm con $J=10$ Hz); también el grupo hidroxilo

metileno presenta un sistema AB con $J=12$ Hz como los dos dobles en 4.0 ppm y 3.80 ppm; el metilo del metoxilo es el acostumbrado singulete en 3.85 ppm; los dos metilenos del anillo producen señales múltiples entre 2.4 y 2.2 ppm, finalmente en 1.8 ppm aparece una señal simple que desaparece al agregar D_2O a la muestra.

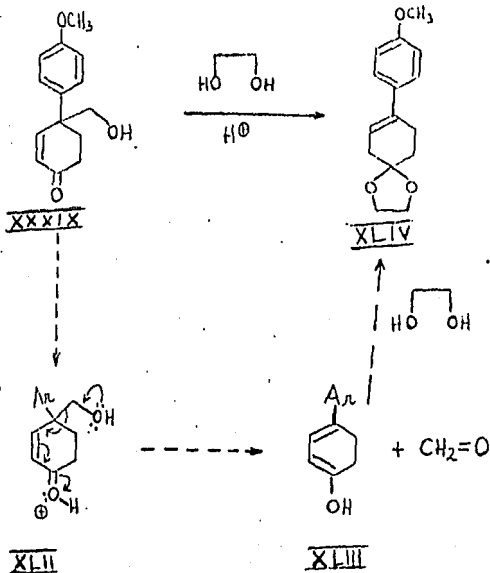
Puesto que los siguientes pasos de la síntesis consisten en la homologación de la cadena a través de un grupo ciano que posteriormente se ha convertido a amina. (Esquema 33).

Esquema 33



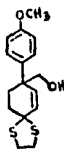
Se hace necesario proteger el grupo carbonilo ya sea como dioxolano o ditiolano. Por razones de facilidad y conocimiento de la reacción, se escogió el grupo dioxolano; por tanto la enona XXXIXb se trató con etilen glicol en benceno a reflujo catalizando con ácido p-toluén sulfónico. El producto obtenido en 85% de rendimiento no presenta señal del grupo carbonilo, pero tampoco la señal característica del grupo OH. El espectro de RMN mostró el sistema conocido A_2B_2 del anillo aromático en 7.5 y 7.0 ppm ($J=9$ Hz), una señal simple en 6.05 ppm que integra para un protón; la señal esperada en 4.1 ppm para los dos metilenos del dioxolano, así como la señal simple en 3.85 ppm debida al metóxilo finalmente entre 2.7 y 1.9 ppm se observan señales complejas que integran para 6 protones.

El producto obtenido evidentemente no corresponde al compuesto esperado y puesto que el grupo hidroximetileno ya no existe, parece ser que se pierde probablemente a través de un mecanismo representado en el Esquema 34.



La reacción procedió a través de una retroaldolización viniloga para perder formaldehído y posteriormente ocurrió la reacción de cetalización.

Con el objeto de evitar la reacción de desformilación, se procedió a proteger el grupo carbonilo con etanditíol, se reactivó que produce en condiciones menos drásticas de temperatura y tiempo el ditiolano correspondiente. La reacción se llevó a cabo en CH_2Cl_2 seco usando éterato de trifluoruro de boro como catalizador y a temperatura ambiente, siguiendo la reacción por cromatografía en placa fina y en aproximadamente 25 minutos se obtuvo el producto esperado, cuya espectroscopía concuerda con la estructura XL.



XL

Las transformaciones posteriores que son: formación del tosilato, sustitución por el grupo ciano, reducción al aldehído, aminación reductiva y liberación del grupo carbonilo, para así obtener la O-Metil joubertiamina, ya se han realizado³⁰ con el compuesto que uso como grupo protector el sistema ditiolano XL y puesto que no se prevee ninguna dificultad en realizar las mismas transformaciones con el grupo ditiolano del compuesto XL, la síntesis de este último constituye la síntesis total formal mas corta hasta el momento informada para la O-Metil joubertiamina.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de rnm , se determinaron en un espectrómetro Varian 390-90 MHz, utilizando como referencia interna el tetra metil silano (TMS); los desplazamientos químicos estan expresados en parte por millón (ppm), utilizando el parametro δ . Los espectros de ir se determinaron en un espectrofotometro Perkin-Elmer 559 B en película usando aire como referencia. Las frecuencias se especifican en cm^{-1} .

En la separación y purificación de los productos obtenidos que se efectuaron por cromatografía, se utilizaron cromatoplacas de capa fina preparativa de gel de sílice Merck GF₂₅₄, de dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100 centímetros, según el caso. En cromatografía en columna ordinario se uso gel de sílice Merck 60 (70-230 mallas). La mezcla de disolventes empleados como eluyentes se indica en cada una de las preparaciones. Como reveladores se usaron: lampara UVSL-25 vapores de Yodo, y solución Ce (IV) en H_2SO_4 , seguida de calentamiento.

Cuando se menciona que una reacción se extrae con un disolvente determinado, se debe entender que posteriormente, se lavo con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de Sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida.

1 Metoxi-4-metil-1,4-Ciclohexadieno. XII

En un matraz de 3 bocas de 500 ml, se destilan 500 ml de amoniaco, al cual se adicionan 20 g (865 mM) de sodio metálico, previamente lavado con hexano. Cuando se disuelve el metal, se gotean lentamente 20 g (164 mM) de p-Metil anisol, disueltos en 50 ml de éter seco durante 40 minutos. Después de 2 horas se agrega etanol hasta decoloración de la mezcla de reacción. Se deja evaporar el amoniaco, y se extrae el producto con eter etílico. Se obtienen 16.7 g (83.5%) del compuesto reducido.

IR (película); 3020 (=C-H), 2965 (C-H), 1680 (éter de enol), 1475, 1390 (C-H), 1250 (C-O).

RMN (CCl_4): 5.27 ppm y 4.46 ppm (s, 1H c/u), 3.47 ppm (s, 3H), 2.6 ppm (s, 4H), 1.64 ppm (s, 3H).

4 Metoxi-1 Metil-1,3 Ciclohexadieno. XIII

5 g (35.7 mM) de 1 Metoxi-4 Metil-1,4 Ciclohexadieno, se calientan a 80°C, después de lo cual se adicionan 5 mg de ácido p-toluensulfónico y se hierve la mezcla a reflujo suave durante 1 hr. Se adiciona solución acuosa de NaHCO_3 y se extrae la mezcla de reacción con éter etílico, obteniéndose 4.1 g (82%) de mezcla de 1,3-dieno y 1,4-dieno.

El 1,4-dieno en IR muestra como bandas características la de 3045, 3020, 2945 (ancha y de regular intensidad); 1670 (fina y de regular intensidad); 1660 (fina y de regular intensidad); 1550 (fina y muy intensa) y 1250 cm^{-1} (fina e intensa).

El espectro de rmp muestra: una señal en 5.27 ppm (multiplete ancho, 1H) en 4.46 ppm (s, 1H); 3.47 ppm (s, 3H del metoxido); 2.6 ppm (s, 4H) y 1.64 (s, 3H-CH₃). Señales correspondientes al 1,4 dieno.

El 1,3-dieno muestra en ir 3035 (fina y de regular intensidad) debido a (C=C-H); 2950 (ancha e intensa) debido a vibraciones C-H; 1680 (un poco ancha e intensa) debido al éter de enol, 1620 y 1600 (finas y poco intensas) debida al dieno conjugado; 1250 (intensa) debida al enlace C-O y 755 (un poco ancha y muy intensa).

En rmp se muestra señal a 5.53 ppm (d, 1H); 4.81 ppm (d, 1H); 3.51 ppm (s, 3H); (-CH₃-O-); 2.63-21 ppm (m, 4H); 1.7 (s, 3H (CH₃)). Señales correspondientes al 1,3 dieno.

4 Metoxi-4-Metil, Tricarbonil ciclohexadienil-Fierro. XIV

En un matraz de 3 bocas con refrigerante, bajo Nitrógeno, se colocan 5 g (41 mM) de 1,3 dieno y 1,4 dieno en 80 ml de éter dibutilico, se adicionan gota a gota 32.5 ml (48.2 g, 246 mM), de Pentacarbonil Fierro, la mezcla se calienta durante 40 hrs a reflujo (125-130°C) bajo Nitrógeno. Una vez terminado el tiempo indicado, se enfría la mezcla de reacción, se filtra a través de Celita, obteniéndose un líquido verde intenso. Se evaporan el Pentacarbonil Fierro restante y el éter n-butílico en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con Hexano. Se obtiene un líquido amarillo, 7.3 g (70%).

IR (película): 2940 (C-H); 2040, 1965 (C=O).

RMN (CDCl_3): 5.15 d (1H, $J=4.5$ Hz), 4.88 d, (1H $J=4.5$); 3.47 s ($-\text{OCH}_3$); 2.3-1.7 m (4H); 1.67 s (3H- CH_3).

Tetrafluoroborato de Tricarbonil [(η -1-5-) 1-Metil-4-Metoxi-ciclohexa 2,4-dienil] Fierro. XV.

Se colocan 1 g de complejo de Fierro (3.79 mM) en 50 ml de cloruro de metileno anhidro y se elimina la humedad presente destilando 20 ml de disolvente. Se le adiciona 1.8 g (5.45 mM) de tetrafluoroborato de trifenil carbonio, y la mezcla se hierve a reflujo durante 60 minutos. Se enfría la reacción y se le adiciona éter etílico seco hasta precipitación total del compuesto. Se filtra rápido, el precipitado, se seca y se obtiene 1.3 g del producto (98.1 %).

IR (pastilla KBr): 2100, 2040 y 1920 ($-\text{C}\equiv\text{O}^+$); 1250 (C-O), 1050.

RMN (CDCl_3): 5.75 ppm s, 3.85 ppm s, 3.6 ppm, m, 2.9 ppm s, 2.5 ppm 2, 1.8 ppm s.

Tricarbonil (1-metil-1-metoxi, ciclohexan-2,4-dienil 1-malonato de dietilo) Fierro. XVb.

En un matraz de 3 bocas con circulación continua de Nitrógeno y en condiciones anhidras, se colocan 0.037 g (1.54 mM) de hidruro de sodio. Se lava 3 veces el hidruro de sodio con hexano y se inyecta 10 ml de THF anhidro. Se adicionan lentamente 0.250 g (1.56 mM, 0.24 ml) de malonato de dietilo, disuelto en 3 ml de THF y se deja agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente hasta formar la sal de sodio de malonato de dietilo.

Posteriormente se gotea una solución del complejo XV en

5 ml de THF -CH₂Cl₂ (1:1), la suspensión inicial se agita durante 30 minutos después de los cuales se ha disuelto completamente. Se agrega agua y se extrae con éter de petróleo. Los productos se purifican por cromatografía en placa preparativa de (Hexano:AcOEt) 80:20. Se obtienen 316.5 mg (75%) de un sólido amarillo.

IR: 2045, 1960 cm⁻¹

RMN (CDCl₃): 5.05 y 4.97 ppm (dd, 1H, J=2 Hz). 4.15 ppm (2 cuartetos, 4H, 3Hz), 3.62 ppm (3 sing, 3H), 3.29 ppm (dd, 1H, 1.5 Hz), 3.1 ppm (s, 1H), 2.57 ppm (d, 1H, J=6 Hz), 2.42 ppm (dd, 1H, J=3 Hz), 1.57 ppm (dd, 1H, J=3 Hz), 1.3 ppm (t, 3H), 1.24 ppm (s, 3H).

Tricarbonil (1 Metil-4 Metoxi, ciclohexan 2,4 dienil, 1[6(3 etoxi; 6 carbetoxi-2-ciclohexen-1 ona)] Fierro.

Se colocan en un matraz de 3 bocas 13.72 mg (0.285 mM) de Nall disperso en aceite mineral al 52%. Se lava 2 veces con n-hexano seco, y 10 ml de THF anhidro. Se adicionan 60.6 mg de 3 etoxi-6 carbetoxi-ciclo hex-2-en-1-ona (0.285 mM), disueltos en 3 ml de THF, lentamente, y se deja agitando durante 30 minutos a 0°C para permitir la formación del anión del mismo. Cuando transcurre este tiempo, se adicionan 100 mg (0.285 mM) de tetrafluoroborato de [1 Metil 4 Metoxi, 2,4 dienilium] tricarbonil Fierro XV, disueltos en mezcla de THF-CH₂Cl₂ (5 ml), y se deja reaccionar 120 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adiciona una solución de NH₄Cl, se extrae con éter dietílico, se trabaja en la forma usual y se purifica por cromatografía en placa con una mezcla eluyente de Hexano-Acetato de Etilo 80:20 obteniéndose 103 mg (76 %) de compuesto puro, que muestra la siguiente espectroscopía:

IR (película): 3090, 3060, 2980-2940, 2020, 1970, 1725, 1660, 1620.

RMN (CDCl_3): 5.2 ppm (1H, s), 5.0 ppm (1H, d, J=3 Hz), 4.1 ppm (2H, q, J=7 Hz), 3.8 ppm (2H, q, J=7 Hz), 3.55 ppm (3H, s), 3.15 ppm, 2.6-1.9 ppm, 1.3-1.0 ppm (9H).

Alquilación con β -ceto sulfóxido. V

En un matraz de 3 bocas se colocan 40.5 mg (0.378 mM) de di-isopropil amina anhidra, y se adiciona THF seco (10 ml) y teniendo una corriente continua de Nitrógeno se adicionan 25.6 mg de nBuLi (0.309 ml) d' solución con 140 mg/ml de nBuLi en hexano, dejando 30 minutos para que se forme la sal de litio de la di-isopropil-amina. Cuando transcurre el tiempo, se adicionan 100 mg de β -ceto-sulfóxido (0.378 mM) y se deja reaccionar otros 30 minutos para permitir la formación del anión del β -ceto-sulfóxido. Se añaden 132.4 mg de tetrafluoroborato de (1 Metil-4-metoxi, 2,4-ciclohexanilium) tricarbonil fierro. Se procura que haya siempre nitrógeno en la atmósfera. Transcurridos 90 minutos se usan 20 ml de HCl al 10% para matar la reacción, se extrae con éter dietílico, se trabaja en la forma usual y purifica en placa, usando como eluyente mezcla Hexano-Acetato de etilo 80:20 obteniéndose 36 mg (14%) de producto alquilado.

IR: (película) 3060, 2960, 2010, 1980, 1670, 1610.

RMN: (CDCl_3) 7.27 ppm (5H, m); 5.1 ppm (1H, d, J=3 Hz), 4.75 ppm (1H, s), 4.3 ppm (1H, s), 3.60 ppm (3H, s), 3.43 ppm (1H, q, J=3 Hz); 3.18 ppm (1H, s); 1.37 ppm (1H, d, J=3 Hz), 1.2 ppm (3H, s).

Tetrafluoroborato de Tricarbonil [(n-1-5-) 1-Metil-4-Metoxi ciclohexa 2,4 dienil) Fierro, XV.

Se colocan 1 g de complejo de Fierro (3.79 mM) en 50 ml de cloruro de metileno anhidro y se elimina la humedad presente destilando 20 ml de disolvente. Se le adiciona 1.8 g (5.45 mM) de tetrafluoroborato de trifenil carbonio y la mezcla se hierve a reflujo durante 60 minutos. Se enfría la reacción, y se le adiciona éter etílico seco hasta precipitación total del compuesto. Se filtra rápido, el precipitado, se seca y se obtiene 1.3 g del producto (98.1%).

IR (pastilla KBr): 2100, 2040 y 1920 ($-C\equiv O^+$); 1250 (C-O), 1050

RMN ($CDCl_3$): 5.75 ppm s, 3.85 ppm s, 3.6 ppm m, 2.9 ppm s, 2.5 ppm 2, 1.8 ppm s.

Tricarbonil (1-metil-4-metoxi, ciclohexan-2,4-dienil 1-malonato de dietilo) Fierro. XVb.

En un matraz de 3 bocas con circulación continua de Nitrógeno y en condiciones anhidras, se colocan 0.037 g (1.54 mM) de hidruro de sodio. Se lava 3 veces el hidruro de sodio con hexano y se inyecta 10 ml de THF anhidro. Se adicionan lentamente 0.250 g (1.56 mM, 0.24 ml) de malonato de dietilo, disuelto en 3 ml de THF y se deja agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente hasta formar la sal de sodio de malonato de dietilo.

Posteriormente se gotea una solución del complejo XV en

Alquilación con β -ceto-sulfóxido V usando NaH. Vb.

Se colocan 20.6 mg (0.86 mM) de NaH aceite mineral en un matraz de 3 bocas anhidro, y con corriente de Nitrógeno seco, se adiciona 10 ml de n-hexano anhidro y se deja agitando durante 10 minutos. Se deja de agitar y con jeringa se saca el hexano que lavó el NaH. Se repite esta operación 2 veces mas. Cuando se termina la tercera vez, se adicionan 20 ml de THF anhidro, y a continuación 226.2 mg (0.84 mM) de β -ceto sulfóxido disuelto en 5 ml de THF anhidro y se deja reaccionar durante 30 minutos, transcurrido este tiempo, se agregan 300 mg (0.84 mM) de tetrafluoroborato de (1 Metil, 4 metoxi, 2,4-ciclohexadienilium) tricarbonil fierro, teniendo siempre Nitrógeno en el medio de reacción. Se deja reaccionar 90 minutos. Se extrae con éter y se trabaja en la forma usual, obteniendose 14% de sulfóxido alquilado, que se identifica por ir, rmn.³¹

IR (película): 3060, 2960, 2940, 1020, 1980, 1620, 1610 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 7.27 ppm (m, 5H), 5.1 ppm (d, 1H, J=3 Hz), 4.75 ppm (s, 1H), 4.3 ppm (s, 1H) 3.60 ppm (s, 3H), 3.4 ppm (cuarteto, 1H, J=3 Hz), 3.18 ppm (s, 1H), 1.37 ppm (d, 1H, J=3 Hz), 1.2 ppm (s, 3H).

Si a este mismo anión del β -ceto sulfóxido se le adiciona D_2O , se identifica el sulfóxido deuterado, desapareciendo la señal en rmn de 3.3 ppm, lo cual demuestra la formación del anión del β -ceto-sulfóxido.

Intento de Alquilación de β -ceto-sulfóxido usando NBuli.Vc.

En un matraz de 3 bocas, se colocan 40.5 mg (0.387 mM) de di-isopropil-amina en THF anhidro, y con corriente de Nitrógeno

seco, se adicionan 40.0 mg (0.625 mM) de nBuli y se deja reaccionar 30 minutos. Se agregan 100 mg (0.387 mM) de β -ceto-sulfóxido y se dejan reaccionar 30 minutos. Transcurridos éstos, se adicionan 132.4 mg (0.378 mM) de tetrafluoroborato de (1 Metil, 4 metoxi, 2,4-diclohexadienilium) tricarbonil fierro, y se dejan que reaccionen durante 90 minutos. Se extrae con éter y se trabaja en la forma usual aislandose un producto alquilado que por su identificación por ir y rmn resultó ser el complejo de fierro butilado.

IR (película): 3020, 2980, 2940, 2020, 1970, 1616 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 5.0 ppm (1H, dd, $J=1.5$ Hz), 3.58 ppm (3H, s), 3.2 ppm (1H, q, $J=3$ Hz), 2.38 ppm (1H, d $J=6$ Hz), 1.61 ppm (1H, dd, $J=3$ Hz), 1.40 ppm (1H, dd, $J=3$ Hz), 1.12 ppm (1H, m), 0.82 ppm (3H, s).

Intento de Alquilación con reactivo de Grignard. XXXVa.

Se colocan 7 mg (0.28 mM) de Magnesio en un matraz seco, unos 5 mg de Iodo y se mete a activar a la estufa durante 1h. Se adicionan 20 ml de THF seco, y se hace pasar una corriente continua de Nitrógeno. A continuación, se agregan 53 mg (0.28 mM) de p-Bromo-anisol disuelto en 5 ml de THF y se enfría a 0°C para que se forme el reactivo de Grignard. Por último, se adiciona 100 mg (0.28 mM) del complejo de Fierro.XV. Se deja reaccionar 1 h. Se termina la reacción con H_2O , se trabaja en la forma usual dando como producto único, unisol. Se reconoce por ir y rmn.

Intercambio de Reactivo de Grignard XXXV.

Utilizando exactamente la técnica anterior, se formó el

reactivo de Grignard del p-Metoxi-Bromo benceno, y se le adicionó H_2O , para ver que tanto se había formado. Se extrajo y se trabajó en la forma usual dando como producto único anisol, que se reconoce por ir, rmn.

Alquilación con compuesto litiado XXXVI.

Otra forma de generar p-Metoxi fenil litio y con éste alquilar a los complejos de fierro se utilizó la siguiente técnica:

En un matraz de 2 bocas seco y con corriente de nitrógeno seco, se colocan 53.3 mg (0.2 mM) de p-Bromo anisol disuelto en 20 ml de THF anhidro y se enfría a $-78^\circ C$. Lentamente se van agregando gota a gota 32.4 mg (0.5 mM) de nBuli, y se dejan reaccionar 30 min. dejando que la temperatura aumente hasta $0^\circ C$. Cuando transcurre este tiempo se adicionan 100 mg (0.2 mM) de Tetrafluoroborato de (1-Metil, 4-Metoxi, 2.4 ciclohexadienilium) tricarbonil fierro, y se deja reaccionar 90 minutos. Se mata la reacción con ácido acético se extrae con éter y se trabaja en la forma usual, dando el compuesto arilado 72 mg (55.5%), que presenta la siguiente espectroscopía:

IR (Película): 3050, 2030, 1980, 1610.

RMN ($CDCl_3$): 7.38 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 6.78 ppm (2H, d $J=9$ Hz), 5.05 ppm (1H, dd, $J=2$ Hz), 3.78 ppm (6H, s), 3.25 ppm (1H, q, $J=2$ Hz), 2.45 ppm (1H, d, $J=7$ Hz), 1.7 ppm (1H, dd, $J=3$ Hz), 1.48 ppm (1H, dd, $J=3$ Hz), 0.95 ppm (3H, s).

Intento de Alquilación con Cupratos XXXVIb.

En un matraz de 3 bocas seco, se colocan 53.3 mg (0.285

mM) de p-Bromo anisol disuelto en éter anhidro, 18.139 mg (0.28 mM) de nBuLi, y se enfrían a 0°C, dejando que reaccionen 30 minutos en atmósfera de Nitrógeno, después se agregan 0.0539 g (0.28 mM) de CuI dejándose que reaccione 30 minutos, y por último a la reacción se le adicionan 100 mg (0.28 mM) de tetrafluroborato de (1 Metil, 4-Metoxi 2,4-Ciclohexa dienilium) tricarbonil fierro. Se deja reaccionar 90 minutos. Se mata la reacción con solución saturada de cloruro de sodio, se extrae con éter y se trabaja de la forma usual aislandose anisol y nada de producto alquilado. Como no se puede saber si no hubo reacción, por poca reactividad del cuprato, y no formación del mismo, se intentó adicionar este mismo cuprato a sistemas α - β insaturados carbonílicos como pulegona.

Reacción de Cuprato con Pulegona

En un matraz de 3 bocas seco, se colocan 1 g (5.3475 mM) de p-Bromo anisol en éter anhidro y con corriente de Nitrógeno seco, 0.3422 g (5.3468 mM) de nBuLi, y se enfría a 0°C dejándose 30 minutos para que reaccionen, se adicionaron después 0.600 g (5.15 mM) de CuI, poniéndose ligeramente turbia y dejándose 30 minutos para que reaccionen, tornándose la reacción ligeramente verde claro. Se adicionan 0.406 g (2.6735 mM) de Pulegona, y se deja que reaccionen 90 minutos. Se mata la reacción adicionando solución de NH_4Cl poniéndose la mezcla azul, se extrae con éter y se trabaja de la manera usual obteniéndose el producto de adición 1,4 del cuprato a la pulegona, identificándose con ir y rmn.

IR (película): 3040, 2960, 1710, 1610, 1510, 1250, cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 7.2 ppm (2H, d, $J=9$ Hz); 6.8 ppm (2H, d, $J=9$ Hz) 3.72 ppm (3H, s); 2.7-1.6 ppm (8H, m), 1.40 ppm (3H, s), 1.32 ppm (3H, s), 0.93 ppm (3H, d, $J=5$ Hz).

Protección con DHP del alcohol 4-Metoxi-fenetílico XXXII.

Colocar 1 g (6.57 mM) de alcohol 4 Metoxi-fenetílico, en un matraz de 2 bocas perfectamente seco, agregar 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro, 3 mg de ácido p-toluen sulfónico. Hervir a reflujo y eliminar 60 ml de disolvente para que con el se elimine la posible humedad del medio. Enfriar el matraz de reacción tapado con un septum y con una trampa de humedad. Fría la solución de alcohol, CH_2Cl_2 y ácido, adicionar lentamente con jeringa y en atmósfera de Nitrógeno, 0.5532 g (0.6 ml) (6.58 mM) de Dihidropirano. Dejar que reaccione durante 1 hora. Hacer cromatografía en capa fina Hexano:AcOEt 8:2 mostrando que ya no hay nada de alcohol. Adicionar solución acuosa de NaHCO_3 , extraer con éter etílico 2 veces. Trabajar en la forma usual, obteniéndose el alcohol protegido 1.4461 g (99.7 %) que se identifica con ir y rmn.

IR (pelfcula): 3040, 2970, 1610, 1510, 1450, 1250 cm^{-1} .

RMN (CCl_4): 7.0 ppm (2H, d, J=9 Hz), 6.65 ppm (2H, d, J=9 Hz), 4.45 ppm (1H, m), 3.65 ppm (3H, s), 3.8-3.2 ppm (4H, m), 2.68 ppm (2H, t, J=6 Hz), 1.5 ppm (6H, m).

Protección con 2-Metoxi propeno del alcohol 4 Metoxi fenetílico XXXIII.

En un matraz de 50 ml seco, se ponen 1.0 g (6.4 mM) de alcohol p-Metoxi fenetílico, 0.511 g (7.1 mM) (0.37 ml) de 2-Metoxi propeno en CH_2Cl_2 anhidro, y una pequeña gota de POCl_3 . Se tapa y se deja 30 minutos. Después de ese tiempo, se hace cromatoplaca y muestra que ya no hay alcohol. Se

adicionan 2 gotas de Et_3N , la mezcla se concentra al vacío; se adiciona de bicarbonato $-\text{H}_2\text{O}$, se trabaja en la manera usual y se obtiene 884.0 mg (60.7%) de producto.

IR (película): 3010, 2950, 1620, 1520, 1250.

RMN (CDCl_3): 7.1 ppm (3H, d, $J=9$ Hz), 6.8 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 3.7 ppm (3H, s), 3.5 ppm (2H, t, $J=6$ Hz), 3.25 ppm (3H, s), 2.7 ppm (2H, t, $J=6$ Hz), 1.3 ppm (6H, s).

Reducción de Birch del alcohol 4-Metoxi-fenetil-
-tetrahidro-piranicilo XXIII.

Se colocan 400 ml de NH_3 líquido en un matraz a -78°C se adicionan 30 g (1.30 moles) de Na poniendose la solución de amoniaco azul, al disolverse el metal. Ya disuelto el metal, se va adicionando lentamente el alcohol protegido disuelto en éter 15 g (63.6 mM) y se deja reaccionar durante 8 hrs. Transcurrido el tiempo, se adiciona lentamente Metanol para consumir el exceso de Metal, decolorandose lentamente la solución, hasta llegar a un color blanco. Se deja evaporar el NH_3 durante toda la noche. A la mañana siguiente se adiciona éter y agua, para disolver el sólido blanco formado. Se extrae con éter, 3 veces, se lava hasta neutralidad la fase orgánica, se trabaja en la forma usual obteniéndose 13.8815 g (89.3%) de alcohol reducida al dieno 1,4 identificándose por ir y rmn.

IR (película): 3005, 2950, 1670, 1230.

RMN (CDCl_3): 5.6 ppm (1H, s), 4.75 ppm (2H, m), 3.75 ppm (3H, s), 4.1-3.45 ppm (4H, m), 2.80 ppm (4H, s), 2.40 ppm (2H, t, $J=7$ Hz), 1.9-1.4 ppm (6H, m).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Isomerización del alcohol 4-Metoxi, 1,4-ciclohexadien
fenetil tetrahydro piranilico al 1,3-ciclohexadieno XXIV.

Se colocan 13.8815 g del 1,4 dieno en un matraz seco, y en atmósfera de Nitrógeno, 13.8 mg de ácido p-toluén sulfónico y se calienta a 80°C durante 90 minutos siempre en atmósfera de Nitrógeno, se adicionan después de transcurrido el tiempo solución de $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ para neutralizar el ácido, se adiciona éter, se extrae, se trabaja de la manera usual obteniéndose 80% de dieno isomerizado y 20% de dieno 1,4, ambos aptos para acomplejar con $\text{Fe}(\text{CO})_5$ que es la reacción siguiente:

IR (película): 3015, 2950, 1675.

RMN (CDCl_3): 6.-5.5 ppm (señal compleja), 4.5 ppm (1H, s), 3.8 ppm (3H, s), 2.8 ppm (2H, t, $J=6$ Hz), 2.2-1.4 ppm (señal múltiple compleja), para dieno 1,4.

Formación del complejo de Fierro con el dieno 1,3 y
1,4 fenetílico XXV.

Se colocan 12.2 g (51.2 mM) de dieno en un matraz de 3 bocas seco, con corriente continua de Nitrógeno, en una boca lleva un refrigerante, en otra un embudo de adición y con otra la entrada de Nitrógeno. Se adicionan 100 ml de éter dibutilico. Se calienta y se adiciona 50 ml (247.2 mM) de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ lentamente. Se vuelve a purgar con Nitrógeno y se hierve a reflujo a 135°C durante 36 hrs. Terminado este tiempo, se enfría, se filtra a través de Celita dando un líquido verde-amarillo, quedando un material negro en la Celita. Se le evapora el éter dibutilico y el exceso de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ en el evaporador rotatorio, quedando un residuo verde

oscuro. Se efectua cromatografía en columna eluyendo con hexano y se separa la primera fracción amarilla, quedando la fracción verde en la columna y debido probablemente a dímeros y trímeros de $\text{Fe}(\text{CO})_3$ que son de color verde. Se le evapora el hexano a la primera fracción y se obtiene un líquido amarillo que se identifica con ir y rmn.

IR (película): 3100-3020, 2940, 2040, 1960, 1670, 1450, 1270 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 5.15 ppm (1H, d, J=5 Hz), 5.0 ppm (1H, d, J=5 Hz), 4.55 ppm (1H, s), 3.9-3.3 ppm (4H, m), 3.4 ppm (3H, s), 2.8 ppm (2H, t, J=6 Hz), 2.3-1.3 ppm (6H, m).

Preparación del tetra-acetato de Plomo.²⁹

Se colocan 300 ml de ácido acético glacial y 200 ml de anhídrido acético, en un matraz de 2 bocas, y se calienta a 55°C con agitación mecánica, se adicionan 350 g de Pb_3O_4 (óxido rojo de Plomo), en porciones de 15-20 g, de tal forma que cada nueva adición se hace sólo hasta que el color de la anterior adición haya casi desaparecido y la temperatura se mantenga entre 55-80°C.

Al final de la adición, se enfría la solución y el tetra acetato de plomo cristalino se filtra y lava con ácido acético. Este producto crudo sin ser secado, se disuelve en ácido acético caliente, se enfría en la obscuridad dando un producto cristalino incoloro, que se seca en un desecador al vacío y en la obscuridad. Se obtienen 192g (85%).

Preparación de p-Metoxi-fenil, triacetoxi Plomo
o triacetato de p-Metoxi-fenil-Plomo. XXXVII.

En un matraz Erlenmeyer de 500 ml con agitación magnética, se colocan 16.6 g (34 mM) de tetra-acetato de Plomo, sin ácido acético y secado por 24 hrs, en la obscuridad, 66.6 ml de cloroformo y 4.66 g (36 mM), y 5.33 g (49 mM) de anisol recién destilado. Se agita a 25°C hasta que el $Pb(AcO)_4$ ya no puede ser detectado (aproximadamente 1 hr). La reacción se lava con 2 porciones de 80 ml c/u de agua y se separa la fase de cloroformo que se trata con 500 ml de Hexano dando un precipitado amarillo que se filtra y se vuelve a poner a agitar con una mezcla de ácido acético glacial (90 ml) y 70 ml de cloroformo por una hora.

La solución que resulta se lava con agua 2 veces (80 ml c/u) y la fase orgánica se trata con 500 ml de hexano precipitando un sólido amarillo claro, que se filtra y se trata, con 80 ml de ácido acético glacial, y 70 ml de cloroformo, durante una hora a temperatura ambiente. Se lava 2 veces con agua de 80 ml c/u y la fase orgánica se trata con 500 ml de hexano, obteniéndose el producto amarillo 10 g (42%).

IR (KBr): 3400, 2900, 1250 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$): 7.8 ppm (2H, d, J=9 Hz), 7.27 ppm (2H, d, J=9 Hz), 3.95 ppm (3H, s), 2.2 ppm (9H, s).

Alquilación de tris-acetato de p-Metoxi-fenil-Plomo
con la 3-etoxi, 6-carbetoxi, ciclohex-2-en, 1-ona XXXVIII.

En un matraz bola de 1 boca, con agitación magnética,

se colocan 2.53 g (5.15 mM) del compuesto organo-metálico de Plomo, 1.25 ml (1.22 g) (15.47 mM) de piridina, 30 ml de Cloroformo y 1 g (4.7 mM) de ceto éster. Se coloca una trampa de humedad y se agita a 40°C durante 24 hrs. Después la mezcla de reacción se diluye con 30 ml de Cloroformo y se lava con 50 ml de agua y dos veces con solución de $H_2SO_4-H_2O$, 3M de 30 ml c/u.

Los lavados de agua y sulfúrico son lavados cada uno con 30 ml de $CHCl_3$. Los extractos de cloroformo, se lavan con H_2O 2/30 ml c/u secado, y evaporado el disolvente para dar un líquido ligeramente amarillo que la enfriar cristalizan el producto. Se obtienen 1.418 g (95%) ir (película): 3040, 2990 2900, 1735, 1685 y 1620 cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3$): 7.35 ppm (2H, d, J=9 Hz), 7.0 ppm (2H, d, J=9 Hz), 5.5 ppm (1H, s), 4.25 ppm (4H, q, J=7 Hz), 3.8 ppm (3H, s).

Reducción de la 3-etoxi-6-carbetoxi, ciclohex 2-en-1-ona, arilada en 6 con $LiAlH_4$, XXXIX.

Colocar en un matraz perfectamente seco, de dos bocas, 342 mg (9 mM) de hidruro doble de aluminio y litio. Destilar sobre este hidruro THF anhidro de sodio-benzofenona, en 20 ml, enfriar en baño de hielo-agua y adicionar lentamente el sustrato disuelto en 10 ml de THF anhidro. Se deja 24 hs la reducción. Se termina la reacción adicionando 324 mg de H_2O , 342 mg de solución de NaOH al 15%, y 1.026 g de agua. Se forma un sólido gris, filtrar y al filtrado evaporar el disolvente, adicionar 600 mg de ácido oxálico disuelto en 10 ml de H_2O y disolver el producto con un poco de THF. Dejar

2 horas, extraer con éter 3 veces, y trabajar en la forma usual dando 530 mg de producto reducido e hidrolizado (51.2%), puro.

IR (película): 3400, 3040, 2930, 1670 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 7.45 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 7.1 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 7.40 ppm (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.40 ppm (1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.9 ppm (2H), 3.9 ppm (3H, s), 1.8 ppm (1H, s), desaparece con A_2O .

Intento de protección de la enona-alcohol con etilenglicol XLIV

Se colocan 530 mg (2.28 mM) en un matraz de 2 bocas seco, se le adiciona benceno seco, etilenglicol, trazas de ácido p-toluen sulfónico, y se calienta a reflujo para empezar a extraer el agua formada. Se sigue la reacción por placa a las 15 hrs, 20 hrs y 24 hrs, como aun tiene cetona sin proteger, se le adiciona a las 24 hrs, un poco más de ácido p-toluen-sulfónico, previamente fundido y mas benceno. Se deja que reaccione y se termina a las 38 hrs. Se lava con NaHCO_3 , se extrae con éter, trabajándose en la forma usual dando 537.5 mg (85.4%) de producto que presenta la siguiente espectroscopía:

IR (KBr): 2950-2880, 1605, 1510, 1450, 1360, 1250 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 7.53 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 7.03 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 6.04 ppm (1H, m), 4.1 ppm (4H, s), 3.85 ppm (3H, s), 2.65 ppm (2H, m), 2.45 ppm (2H, m), 1.9 ppm (2H t, $J=7$ Hz).

Protección de la enona-alcohol con etanditiol y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ XL.

En un matraz de dos bocas seco, se colocan 100 mg (0.431

mM) de la cetona α,β -insaturada-alcohol y se disuelven en CH_2Cl_2 seco, agitar magnéticamente y poner en baño de hielo-agua. Se agregan 0.054 ml (0.6465 mM) de etanditiol y seguir la reacción por cromatografía en capa fina. A los 25 minutos se termina la protección. Se adicionan 10 ml de NaOH 1N y se extrae con Cloroformo 3 veces de 15 ml c/u. Se trabaja en la forma usual, se purifica y se obtienen 54 mg (43%) de producto líquido que tiene la siguiente espectroscopía:

IR (película): 3450, 3030, 2920 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 7.42 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 7.08 ppm (2H, d, $J=9$ Hz), 6.3 ppm (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.1 ppm (1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.87 ppm (3H, s), 3.90 ppm (1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.65 ppm (1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.4 ppm (4H, s), 2.1 ppm (4H, m), 1.55 ppm (8H, s), desaparece con D_2O .

CONCLUSIONES

1. Se probaron varias técnicas de la reacción de alquilación de los compuestos organo-metálicos y se encontraron las condiciones mas apropiadas. Se identificaron los productos plenamente por medio de las técnicas espectroscópicas de IR y RMN.
2. Se encontraron las condiciones para arilar los compuestos organometálicos de Fierro, técnica no informada en la literatura.
3. Se realizó una síntesis total formal de O-Metil Joubertiamina, siendo esta síntesis la mas corta informada a la fecha.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Watt and M. Breyer-Brandwijk "The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa", 2nd Ed. Livingstone, Edimburgh (1962).
2. E. Zwicky, Ph. D. Thesis, ETH, Zurich 1914. Apoth. Z. 29, 961 (1914), C. Hartwich and E. Zwicky.
3. A Pelak and G. Lettenbauer "The Alkaloids", (R.H. Manskeed) Vol. IX page 467, Academic Press. New York, 1967.
4. Corey, E.J. and Seebach, D. Angew. Chem. Internat. Edit. 4 1075, 1077 (1965).
5. Dauben, H.J., J.A.C.S., 79, 4557 (1957).
6. Dauben, H.J., J.A.C.S., 80 5570 (1958).
7. G.A. Olah, R.H. Schlosberg, R.D. Porter, Y.K. Mo., D.P. Kelly, G.D. Mateescu, J.A.C.S., 94 2034 (1972).
b) Farcasiu, D; Acc. Chem. Res., 15 46-51 (1982).
8. G.A. Olah, and Y. Mo., J.O.C., 38 353 (1973).
9. a) J. Lewis and A. W. Parkins, J. Chem. Soc., (4), 1150 (1967).
b) A.J. Birch, P.E. Cross, J. Lewis, D.A. White, and S.B. Wild, J. Chem. Soc., (A) 332 (1968).
c) N. Cais and N. Maoz, J. Organometallic Chem., 5 370 (1966).

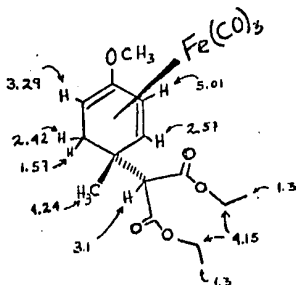
10. A.J. Pearson, J.C.S., Chem. Comm., 339 (1977).
A.J. Pearson, J.C.S., Perkin I, 495 (1978).
11. A.J. Birch and G.R. Stephenson, Tetrahedron Letters
22 779-82 (1981).
12. Y. Shiro and E. Hazum., J. Chem. Soc. Chem. Commun.,
336 (1974).
D.J. Thompson, J. Organometallic Chem., 108, 381 (1976)
13. A.J. Pearson and Chi Wi Org. J.C.S. Perkin I, 1614
(1981).
14. A.J. Pearson and P.R. Raithby, J.C.S. Perkin I, 395
(1980).
15. D.H.R. Barton, A.A.L. Gunatilaka, T. Nakanishi, H.
Patin, D.A. Widdowson and B.R. Worth, J. Chem. Soc.,
Perkin Trans. I, 821 (1976).
16. A.J. Birch and A.J. Pearson, J. Chem. Soc. Chem. Comm.
601 (1976).
17. J.E. Nahler and R. Pettit, J.A.C.S. 85, 3955 (1963).
18. E. Colvin, Silicon in Organic Synthesis, Butter worths,
London p. 230.
19. A.J. Pearson, P. Ham., C.W. Org., T.R. Perrior.
D.C. Rees. J. Chem. Soc. Perkin Trans I., 1527 (1982).
A.J. Pearson and Rees. J. Chem. Soc., Perkin Trans I,
619 (1983).

20. G. Stork and J.E. Dolfini., J.A.C.S., 85 2872 (1963).
21. A.J. Pearson, Tetrahedron Letters, 4033-36 (1981).
A.J. Pearson and Darrd C. Rees, J. Chem. Soc., Perkin
Trans I, 2467 (1982).
22. A.J. Pearson and C.N. Ong., J.A.C.S., 103, 6686 (1981).
23. A.J. Pearson, J. Chem. Soc., Perkin I, 1255 (1979).
24. A.J. Pearson, Peter Ham and David C., Rees., Tetrahedron
Letters 21, 4637 (1980).

25. A.J. Pearson, S.L. Kole, B. Chem. J. Am. Chem. Soc., 105, 4483 (1983).
26. Tesis profesional Ernesto González, Facultad de Química, UNAM, 1984.

26b) IR: 2045, 1960 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): 5.05 y 4.97 ppm (dd, 1H, $J=2$ Hz), 4.15 ppm (2 q, 4H, 3Hz), 3.62 ppm (3 s, 3H), 3.29 ppm (dd, 1H, 1.5 Hz), 3.1 ppm (s, 1H), 2.57 ppm (d, 1H, $J=6$ Hz), 2.42 ppm (dd, 1H, $J=3$ Hz), 1.57 ppm (dd, 1H, $J=3$ Hz), 1.3 ppm (t, 3H), 1.24 ppm (s, 3H).



27. Pearson, A.J. Richards, I.C., J. Chem. Soc., Chem. Comm. 807 (1982).
28. J.T. Pinkey, Bell, H.C., Kalman, J.R., Australian Journal Chemistry 32, 1521-1560 (1979).

29. a) Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1, 537 (1967).
b) Organic Synthesis, 62, 24 (1984).
30. H.I. Sánchez, and F.R. Tallabs. Chem. Lett. 891 (1981).
31. IR (película): 3060, 2960, 2010, 1980, 1620, 1610 cm^{-1} .
RMN (CDCl_3): 7.27 ppm (m, 5H), 5.1 ppm (d, 1H, $J=3$ Hz), 4.75 ppm (s, 1H), 4.3 ppm (s, 1H), 3.60 ppm (s, 3H), 3.43 ppm (c, 1H, $J=3$ Hz), 3.18 ppm (s, 1H), 1.37 ppm (d, 1H, $J=3$ Hz), 1.2 ppm (s, 3H).