



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química
División de Estudios de Posgrado

"INFORME DE TRABAJO SOBRE UN ESTUDIO TENDIENTE A
LA SINTESIS DE 5,11-METANOMORFANTRIDINAS"

T E S I S
Que para obtener el grado de:
MAESTRO EN CIENCIAS
(Química Orgánica)

Presenta el Químico

Miguel Angel Romero Martínez del Sobral

México, D. F.

1986

M-53509



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

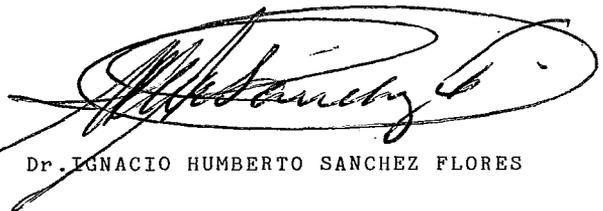
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

SUSTENTANTE:



MIGUEL ANGEL ROMERO MARTINEZ DEL SOBRAL

ASESOR DEL TEMA:



Dr. IGNACIO HUMBERTO SANCHEZ FLORES

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

PRESIDENTE.

Dra. LIDIA RODRIGUEZ HAHN

1er. VOCAL.

Dr. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA

SECRETARIO.

Dra. GLORIA PEREZ CENDEJAS

SUPLENTE.

Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

SUPLENTE.

Dra. ROCIO POZAS HORCASITAS

A MIS PADRES

Con agradecimiento a:

Dr. Ignacio H Sánchez

Dra. Isabel Larraza

Q.F.B. Humberto Flores

Dr. Fernando Walls

Se llevó a cabo la síntesis de la 2,5-metanobenzoazepina 15, la cual es un precursor a utilizar para la síntesis de alcaloides de las Amarilidáceas del tipo de la Montanina. El paso clave en nuestro intento para sintetizar dichos alcaloides lo constituye la cicloadición intramolecular (3+2) de un iluro de azometino no activado, generado del amino ester 13 bajo las condiciones de Padwa (AgF en CH₃CN). Durante el curso de nuestro trabajo se preparó la pirrolidina 14 bajo condiciones que podrían constituir un nuevo método para la generación de iluros de azometino a partir de α -cianosililaminas.

A synthesis of 2,5-metanobenzoazepin 15, a precursor for the synthesis of Montanin-type Amarillidaceae alkaloids, has been achieved. The key step in our approach to the synthesis of such alkaloids is the intramolecular (3+2) cycloaddition of a non-activated azomethine ylide generated from amino ester 13 under Padwa's conditions (AgF in CH₃CN). During the course of our work pyrrolidine 14 was prepared under conditions which should prove a new method for the generation of azomethine ylide intermediates from α -cyanosilylamines.

INDICE.

	página
INTRODUCCION	1
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	44
PARTE EXPERIMENTAL	46
BIBLIOGRAFIA	57

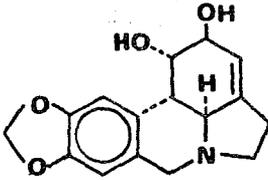
INTRODUCCION:

La familia de las Amarilidáceas pertenece a la clase de las monocotiledóneas y está constituida por plantas herbáceas, rizomatosas, con tallo hueco y flores con seis pétalos coloreados; los frutos son cápsulas. Pertenecen a esta familia el Narciso (Narcissus poëticus) y la Tuberosa (Polyanthes tuberosa), que se cultivan como plantas ornamentales.¹

Los alcaloides de las Amarilidáceas constituyen un -- grupo de aproximadamente 120 compuestos aislados de los bulbos de dichas plantas. Con excepción de la Ismina (Esquema 1) estos alcaloides están formados por un esqueleto básico de 15 átomos de carbono dividido en una unidad fenil-metílica (C₆-C₁) y una unidad ciclohexil-etílica o ciclohexenil-etílica (C₆-C₂); la mayoría de ellos contiene un anillo de pirrolidina fusionado.

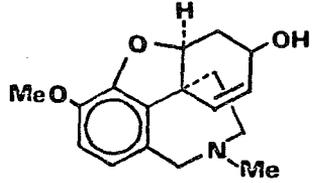
Las estructuras que comprenden a estos alcaloides -- pueden agruparse en ocho subdivisiones o grupos estructurales caracterizados por el tipo de anillación que presentan (Esquema 1). Dentro de cada grupo las características que difieren -- cian entre sí a cada alcaloide son : a) El tipo de sustitución en el esqueleto; b) el grado de oxigenación y c) el grado de saturación del sistema hidroaromático (C₆-C₂). Una de estas -- subdivisiones incluye a los alcaloides que poseen un núcleo ba se del tipo de la 5,11-Metanomorfantridina, cuyo alcaloide representativo es la Montanina, por lo que se les conoce en forma genérica como alcaloides de la Montanina.

Los alcaloides de la Montanina²⁻⁴ (Esquema 2) se encuentran en mayor abundancia en las especies Haemanthus, nativas de Sudáfrica. La Montanina (I) y la Mantidina (III), de H. Montanus, así como la Coccinina (II) de H. Coccineus son estereoisómeros entre sí. La Mantina (IV) es equivalente a la O-Metilmontanina. Por otro lado, la Brunsvigina (VI), de la especie Brunsvigia² y la Pancracina (V)^{2,5} de Pancreatum maritimum L, Narci-



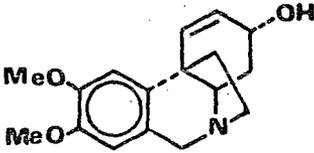
Licorina

(Pirrolo(1,2,3-d,e) fenantridinas)



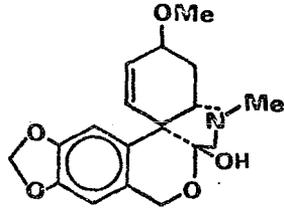
Galantamina

(Galantaminas)



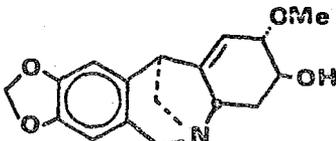
Maritidina

(5,10b-Etanofenantridinas)



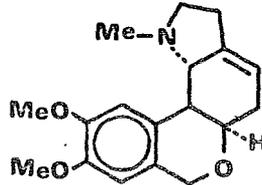
Tazettina

(2-Benzopirano(3,4-c)indoles)



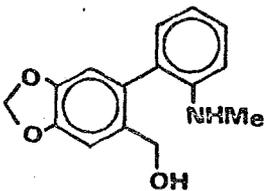
Montanina

(5,11-Metanomorfantrinas)

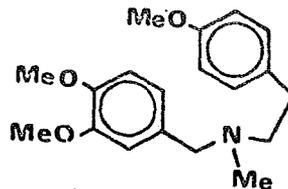


Licorenina

(2-Benzopirano(3,4-g)indoles)

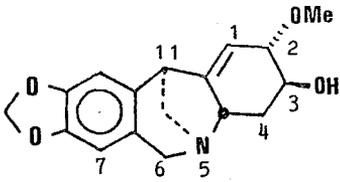


Ismina

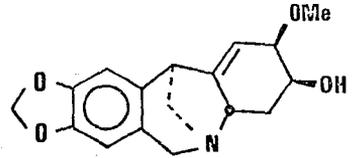


Belladina

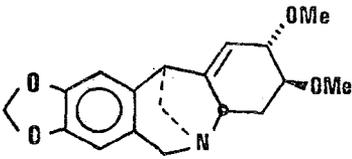
Esquema I. Alcaloides de las Amarilidaceas:
Subdivisiones Estructurales.



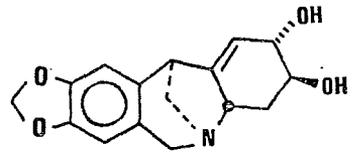
Montanina (I)



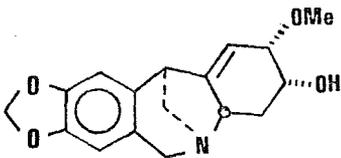
Coccinina (II)



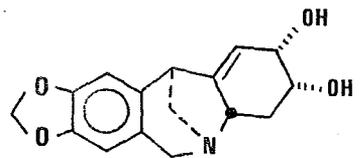
Mantina (IV)



Pancracina (V)



Mantidina (III)



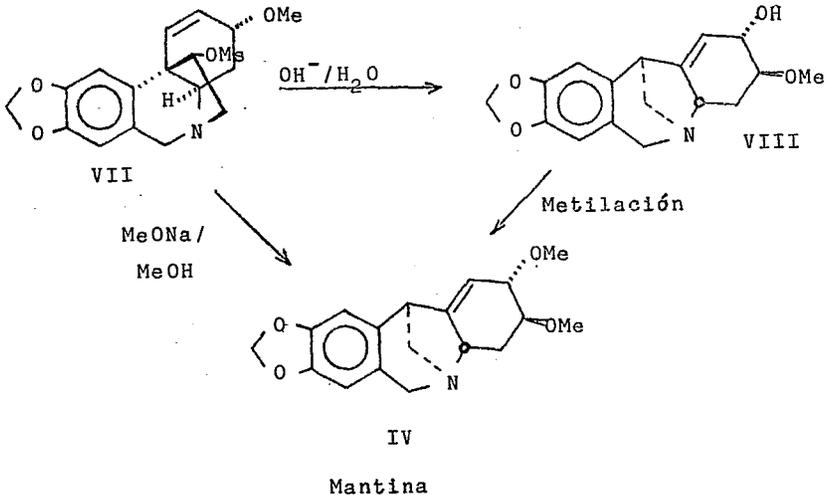
Brunsvigina (VI)

Esquema 2. Alcaloides de la Montanina.

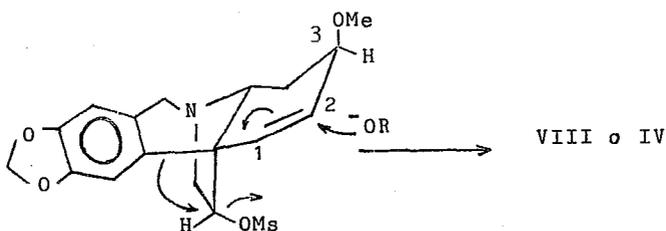
ssus poëticus L y Rhodofila bífida (Herb) Traub, son epímeros.

Es importante notar en las estructuras la relación anti entre el hidrógeno sobre C-4a y el puente entre N-5 y C11.

Estas estructuras se han determinado tanto por evidencia espectroscópica (RMN, IR y Rayos-X), química, mediante métodos degradativos o por medio de estudios de correlación generados de la conversión de derivados del núcleo de crinano, hidroxilados en C-11, a compuestos del tipo de la Montanina. Así, cuando el mesilato de la Haemantamina (VII) se somete a una hidrólisis con álcali acuoso, se forma un isómero, la Isohaemantamina (VIII), que por metilación da lugar a la Mantina (IV). Esta puede obtenerse directamente a partir del mesilato (VIII) por tratamiento con metóxido de sodio en metanol.



La transformación fundamental anterior se puede describir como un desplazamiento nucleofílica por OH^- o MeO^- sobre --C-2, seguido de la migración de la doble ligadura entre C-1 y C-2, migración del grupo arilo y eliminación del anión mesilato;



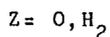
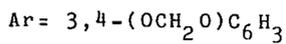
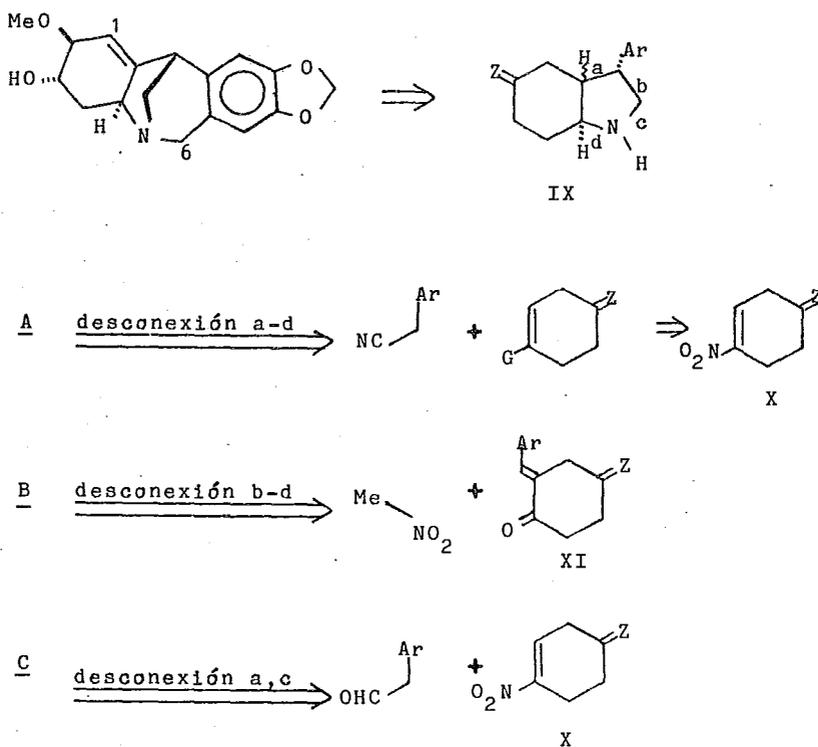
R= H, Me

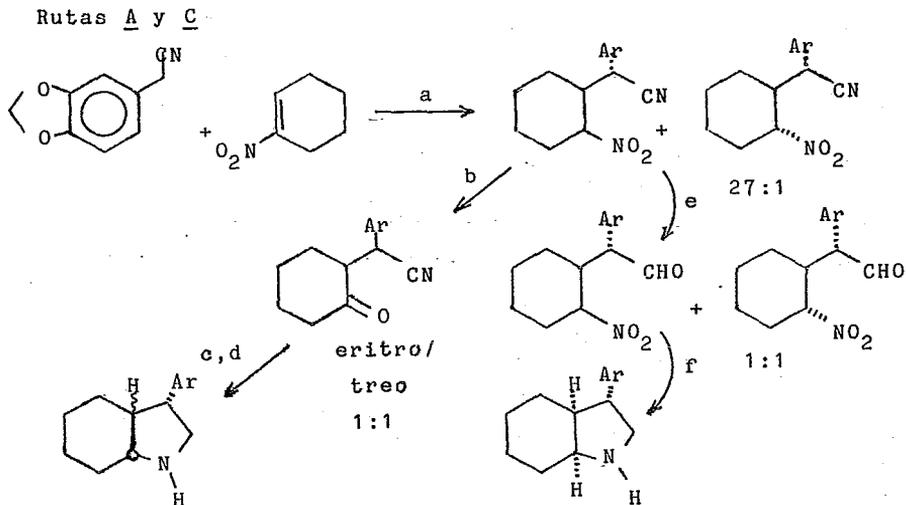
para esta transposición se requiere la doble ligadura entre C-1 y C-2 y la configuración del mesilato en C-11 tal como se muestra arriba, ya que los dihidrocompuestos y los epímeros en C-11 no sufren la transposición. La configuración del metoxilo sobre C-3 no se altera durante el curso de la transposición.

De acuerdo con los experimentos *in vitro*, es probable que los alcaloides de la Montanina tengan a la Haemantamina(VII) como precursor biogénico y que ésta sufra una transposición semejante a la mencionada para darles origen.²

Los primeros estudios dirigidos hacia la síntesis total de los alcaloides de la Montanina han sido llevados a cabo por el grupo de Sánchez⁶, en los cuales se han preparado 3-aril octahidroindoles isómeros como sintones potenciales para la sín

tesis total de alcaloides tipo- 5,11-metanomorfantridina. El análisis antitético de la Montanina ideado en este caso consideró (previa remoción del carbono bencílico en la posición 6 y simplificación del patrón de oxigenación) tres rutas principales para la construcción del núcleo 3 α -ariloctahidroindólico IX:

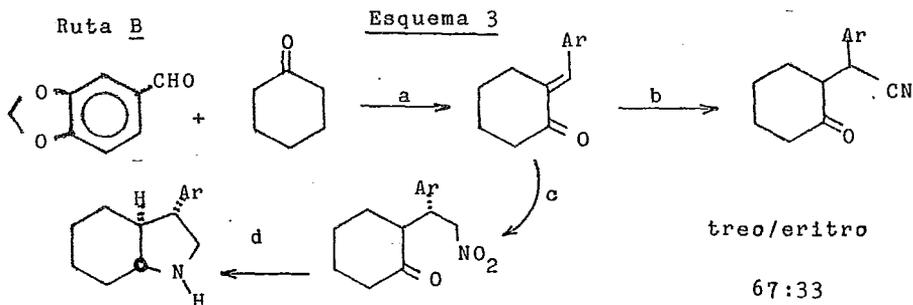




R=H, :COOEt

Ar=3,4-(OCH₂O)C₆H₃

a) n-BuLi/THF/-50° (65%); b) Nef-Jacobson (79%); c) Ni/i-PrOH/
50psi, 45-55°, 48h (52%); d) ClCOOEt/CH₂Cl₂/Et₃N, 0°; e) i-Bu₂AlH/
THF, 0° (81%); f) =c) (57%).



a) NaOH_{cat.} (92%); b) KCN/Me₂G(CN)(OH)/18-Corona-6/C₆H₆, reflujo,
6h (61%); c) MeNO₂/n-Bu₄NF_{cat.} (92%); d) Ni/i-PrOH/50psi, 45-55°,
48h (68%).

Esquema 4

Las rutas A y C tienen como intermediario común X, un derivado del 1-nitrociclohexeno, mientras que la ruta B considera la -- arilidenciclohexanona XI. En los esquemas 3 y 4 se describen -- los pasos seguidos para la formación de los núcleos tipo IX.

En los últimos años el interés que han despertado los alcaloides de las Amarilidáceas se ha centrado básicamente en la búsqueda de nuevos métodos de síntesis total, y es dentro -- de este marco de referencia en el que se ha situado el presente proyecto. Tomando esto en consideración, el trabajo realizado consistió en la aplicación de un nuevo método general de -- síntesis diseñado para alcaloides pertenecientes a la serie de las 5,11-Metanomorfantridinas en el cual se utiliza una nove -- dosa cicloadición intramolecular.

DISCUSION.

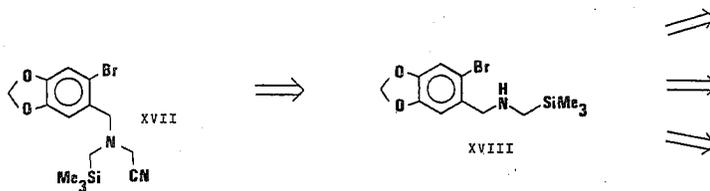
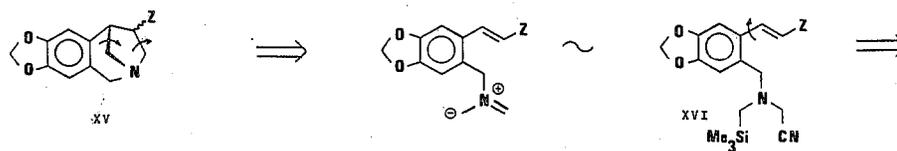
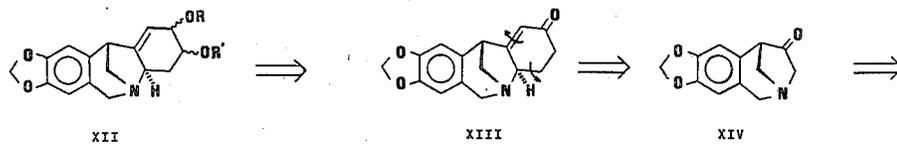
Hasta la fecha no se encuentra publicado ningún método de síntesis total de los alcaloides de la Montanina, por lo que el presente proyecto adquiere importancia especial dentro de los estudios sintéticos de los alcaloides de las Amarilidáceas. Cabe mencionar que existen algunos enfoques interesantes para la solución de este problema⁶.

El presente trabajo consistió en la aplicación de lo que podría ser un método general de síntesis diseñado para alcaloides pertenecientes a la serie de las 5,11-Metanomorfantridinas. La metodología implementada tomó como base los siguientes puntos:

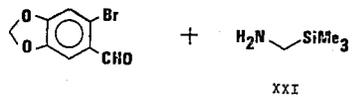
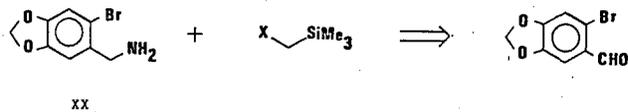
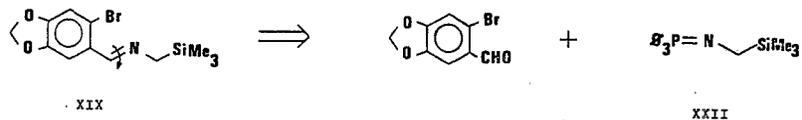
a) Generación de la 2,5-metano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzoazepin-4-ona XIV (Esquema 5), la cual debe considerarse como el intermediario clave de la síntesis, ya que sería el precursor inmediato de un sintón cuyo esqueleto sería el característico de los alcaloides de la Montanina.

b) Síntesis apropiada de una N-cianometil, N-trimetil silil-bencilamina XVI, la cual involucra el uso de un tipo de funcionalidad poco estudiada en cuanto a su obtención, así como en lo referente a sus características de reactividad y comportamiento químico en general. Lograda la preparación de esta amina, se generaría la benzoazepinona XIV mediante la cicloadición intramolecular sobre una olefina activada (dipolarófilo) del correspondiente ion dipolar, adecuadamente formado a partir de la funcionalización antes mencionada.

Los postulados sintéticos anteriores se encuentran desarrollados gráficamente en el diagrama de análisis antitético mostrado en los esquemas 5 y 6. El primer paso antitético representa una transformación de funcionalidad (hidroxilación en α' , reducción del carbonilo y O-metilación, según el caso), cuyos detalles, en cuanto a la estrategia a seguir se darán más adelante. En la siguiente desconexión se considera la formación



Esquema 5



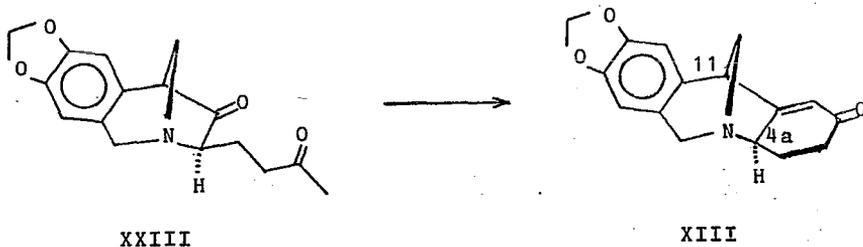
Esquema 6

del esqueleto base del tipo 5,11-metanomorfantridina mediante una anillación de Robinson⁷ (o un equivalente adecuado) sobre la benzoazepinona XIV, inicialmente llevando a cabo una adición tipo Michael⁸, catalizada con base, con metilvinilcetona; el aducto generado se sometería a una condensación aldólica intramolecular, también en medio básico; en caso de presentarse problemas con la metilvinilcetona, podría hacerse uso de -- equivalentes sintéticos o precursores de la misma, tales como el etiléncetal de la 4-yodo-2-butanona⁹, metilvinilcetona α' -silylada¹⁰ o el yoduro de dietilmetil-3-oxobutilamonio.¹¹

En la literatura¹² se encuentra descrito que los sistemas de tipo biciclo(3.2.1) octano sufren ataque sobre C₆-C₇ -- preferentemente por la cara exo; la benzoazepinona XIV, al ser un sistema bicíclico de este tipo, daría lugar en mayor proporción al aducto exo XXIII, después de realizada la adición conjugada de metilvinilcetona y esto aseguraría una relación anti entre el hidrógeno sobre C-4a y el puente del C-11 una vez completada la anillación. Dicha relación es una característica -- que presentan todos los alcaloides de la familia de la Montani na.

El grupo carbonilo en la benzoazepinona XIV podría -- ser generado a partir de una molécula con un grupo Z (electro-atractor) sobre el C-4 que fuera su precursor potencial. Ahora bien, para la creación del sistema bicíclico (3.2.1) octano, podría pensarse en las desconexiones mostradas que sugieren un ion 1,3-dipolar, que una vez formado, permitiría una cicloadición de tipo (3+2) dipolar sobre el fragmento olefínico correspondiente. Esta reacción es la que representaría lo novedoso de la síntesis, ya que hasta la fecha no se conocen casos de -- cicloadiciones (3+2) intramoleculares de iluros de azometino "no activados"¹³ sobre olefinas activadas. Nótese que de tener presente el fragmento olefínico con la configuración E, sería de esperarse que el producto de cicloadición mostrara al grupo activador Z en la posición exo del sistema biciclo(3.2.1) octano, ya que las cicloadiciones (3+2) dipolares (1,3-dipolares o tipo (4+2) π) son adiciones syn-estereoespecíficas, lo cual

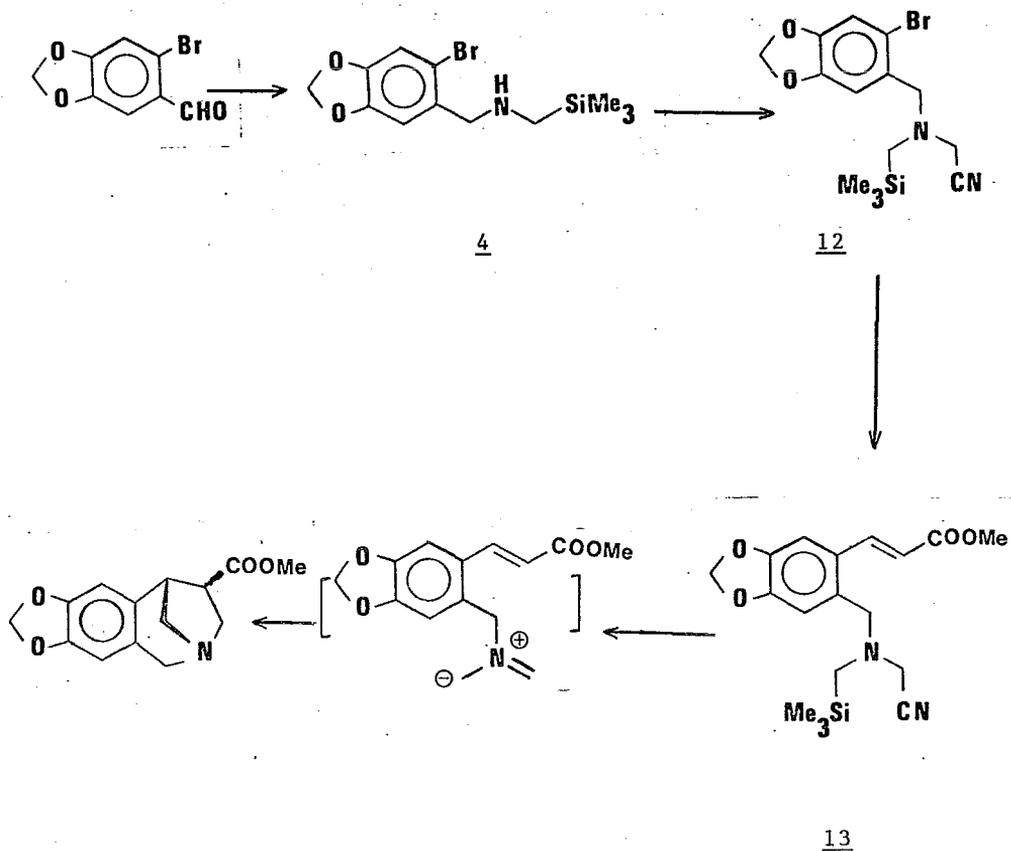
las hace semejantes a las reacciones de Diels-Alder. De manera semejante a los dienos-1,4, los iones 1,3-dipolares poseen la misma simetría orbital con respecto a σ y C_2 , siendo sistemas de tres orbitales con cuatro electrones π . El mecanismo exacto de estas reacciones está, hasta la fecha, sujeto a controversias.¹³



Entre los precursores posibles del ion 1,3-dipolar se pensó en la α -cianosililamina XVI (Esquema 5), la cual se prepararía a partir de XVII mediante una vinilación de Heck (catalizada con complejos de paladio) utilizando la olefina apropiada $CH_2=CH-Z$. Para formar la amina terciaria XVII se pensó en una cianometilación mediante una síntesis de Strecker¹⁵ o una N-alkilación con cloroacetonitrilo¹⁶ sobre la N-(trimetilsililmetil) bencilamina XVIII. Se consideraron tres posibles rutas para la síntesis de la amina XVIII (Esquema 6), la primera consiste en la reducción de la imina formada por condensación entre el 6-bromopiperonal y el trimetilsilil-metil-iminofosforano XXII¹⁷ y la segunda, en la alquilación (con un halometilsilano) de la bencilamina XX formada mediante la aminación reductora^{18,26,31} del 6-bromopiperonal. Finalmente, podría pensarse en una aminación reductora de dicho aldehído con la correspondiente trimetilsililmetilamina XXI, preparada por síntesis de Gabriel¹⁹ a partir del clorometiltrimetilsilano.

Hechas las consideraciones anteriores, en resumen, nuestro plan de síntesis consistió en partir de 6-bromopiperonal y convertirlo inicialmente en la sililamina secundaria 4.

La conversión de esta amina a la cianosililamina 12 y vinilación de Heck de este intermediario produciría 13, precursor del iluro de azometino cuya cicloadición intramolecular (3+2) daría el sistema de benzoazabicciclooctano (3.2.1) buscado:

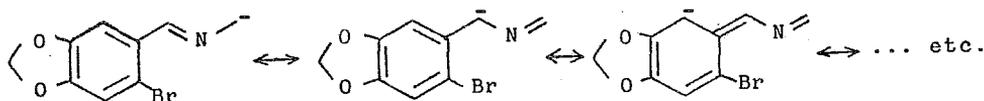


Para la obtención de 4 inicialmente se preparó la N-benciliden, N-trimetilsililmetilamina 2 haciendo reaccionar clorometiltrimetilsilano con azida de sodio en hexametilfosforamida durante 20h para formar la trimetilsililmetilazida 1 (Esquema 7), la cual se hizo reaccionar inmediatamente y sin haber sido aislada (suponiendo el 95% de rendimiento publicado) con una mezcla de 6-bromopiperonal³⁰ y trifenilfosfina en tolueno, calentando a reflujo durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Finalmente, se aisló la imina deseada in forma de un aceite incoloro en un 92% de rendimiento. Su espectro de IR muestra en 2780 la vibración C-H del metileno que forma parte del grupo metilendioxi, en 1686 cm^{-1} aparece la banda correspondiente al grupo C=N de la imina. Los datos espectroscópicos de RMN compilados por Tsuge¹⁷ indican que algunas bencilidén-trimetilsilil-iminas existen como mezclas en equilibrio de las formas E y Z en deuterocloroformo a temperatura ambiente. De hecho, de las iminas que obtuvo Tsuge, la mayor proporción fueron asignadas a los isómeros E en base a que cuando se presenta isomerismo E-Z en iminas, un substituyente voluminoso sobre el carbono del grupo imino prefiere la posición trans al substituyente sobre el nitrógeno de dicho grupo.²² En nuestro caso, el espectro de RMP no presentó duplicidad de señales, observándose en δ 8.35 un triplete ($J=1.5\text{Hz}$) asignado al hidrógeno sobre el Csp^2 del grupo imino, en 3.43 se observa un doblete con $J=1.5\text{Hz}$ debido al metileno entre los átomos de nitrógeno y silicio, finalmente, en 0.05ppm se observa el singulete debido al grupo trimetilsililo. El espectro de masas muestra señales en 315 y 313 correspondientes al ion molecular, el pico base es el de $m/z = 73$ que corresponde al catión trimetilsilicio. La imina 2 se hidroliza fácilmente por lo que debe ser utilizada inmediatamente.

Cuando se intentó la reducción de 2 con borohidruro de potasio en etanol, no se obtuvo la amina deseada 4, aislándose en su lugar la amina 3 (28%) que corresponde al producto

de desililación y reducción de la doble ligadura C=N; el mismo producto fue obtenido cuando se intentó la reducción de 2 con tri-sec-butilborohidruro de potasio (K-SELECTRIDE)²³ (rendimiento de 39%); el espectro de IR de este producto muestra en 3326 la banda debida a la vibración N-H, en 1369 la C-N en el grupo CH₃-N y en 1115 cm⁻¹ la banda causada por la agrupación C-N-C. Su espectro de RMP muestra la ausencia de la señal característica del grupo Me₃Si-C a campo alto y la aparición de un singulete que integra para tres protones en δ = 2.39 ppm, que se asigna al grupo N-metilo. El espectro de masas muestra el ion molecular en 243, 245 y el pico base en m/z 164, causado por la pérdida del átomo de bromo.

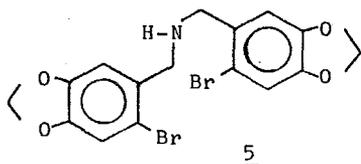
Se intentó la reducción con otros hidruros complejos como el tri-sec-butilborohidruro de litio (L-SELECTRIDE)²³ y solamente este último dio lugar a la amina deseada 4 con un rendimiento de 27%. Esto podría atribuirse, en parte, a la menor reactividad del L-SELECTRIDE en comparación con el K-SELECTRIDE. El hecho de que suceda la reducción de la ligadura C-Si en la imina 2 podría explicarse en base a dos factores: el primero es la polarización de la ligadura carbono-silicio debido a la diferencia de electronegatividades entre estos átomos (2.5 para el carbono y 1.8 para el silicio según la escala de Pauling), lo que haría factible el ataque nucleofílico sobre el silicio. El segundo factor se manifiesta como una mayor tendencia a la heterólisis de la ligadura carbono-silicio cuando el fragmento carbonado expelido sea un mejor grupo saliente²⁴, este es el caso de la imina 2, ya que la carga negativa incipiente es estabilizada por resonancia, presentándose las siguientes formas canónicas:

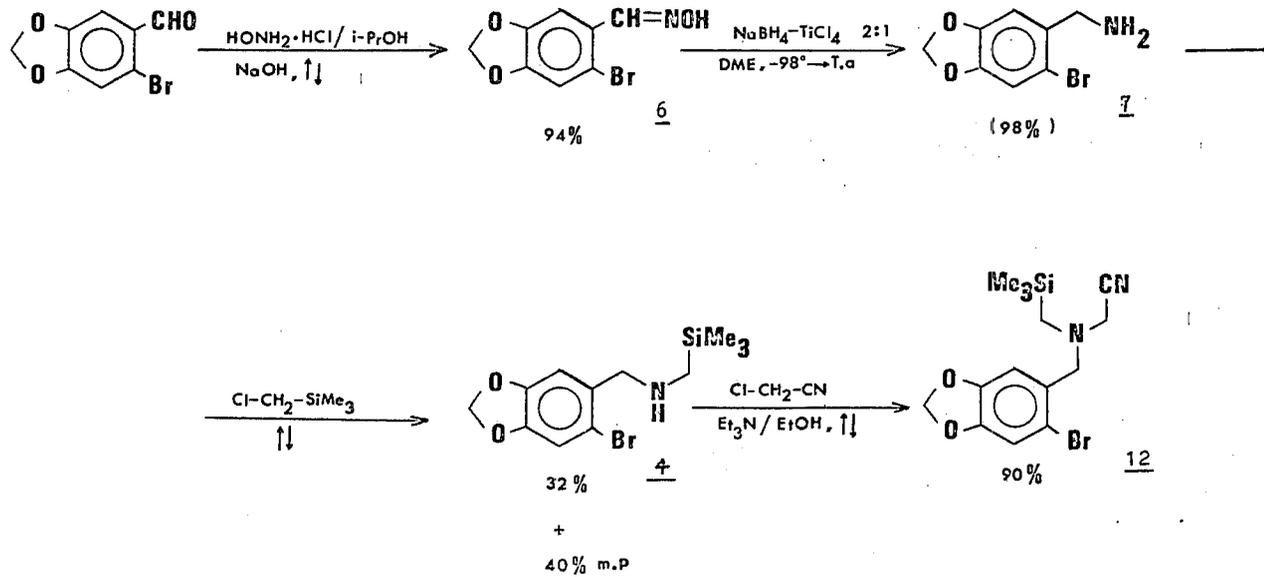


El espectro de IR del producto esperado (amina 4) muestra en 3320 la banda debida a la vibración N-H y en 835 y 756 cm^{-1} aparecen las bandas debidas a las vibraciones Si-C características del agrupamiento $\text{Me}_3\text{Si}-$. En el espectro de RMP aparece en δ 2.07 un singulete atribuido al metileno que une los átomos de nitrógeno y silicio, y en 0.1 ppm aparece un singulete que integra para nueve protones y que confirma la presencia del -- grupo trimetilsililo. El espectro de masas apoya este hecho en base a la presencia de la señal característica para este grupo en m/z 73 (int.rel=65%). Aunque no aparece el ion molecular, si se observa la fragmentación en la que se pierde un grupo metilo a partir de éste en m/z 302,300; el pico base aparece en m/z 102 y se debe al catión $\text{Me}_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{NH}^+$.

Debido a que los resultados obtenidos simultáneamente en una de las rutas sintéticas alternas para obtener 4 eran más alentadores, se suspendieron los experimentos con otros reductores, entre los que se había considerado el cianoborohidruro de sodio¹⁸, el ditionito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)²⁵, el selenofenol²⁶, o la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley^{27,28}, entre otros.²⁹

En la ruta alterna se pretendió inicialmente efectuar una aminación reductora del 6-bromopiperonal con cianoborohidruro de sodio / acetato de amonio en metanol para obtener la amina 7 (Esquema 8). Al efectuar la reacción se obtuvo únicamente materia prima recuperada (40%), bajos rendimientos del alcohol bencílico que corresponde al producto de reducción del 6-bromopiperonal y 19% de la amina secundaria 5, formada probablemente mediante la aminación reductora del 6-bromopiperonal con la amina bencílica 7 deseada.

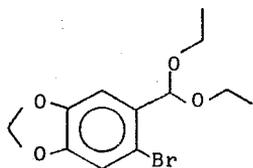




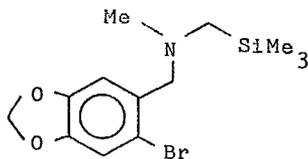
Esquema 8

Este producto muestra en IR la banda debida a la vibración N-H en 3320 y en 1035 cm^{-1} la debida a la vibración C-N. Su espectro de RMP muestra en δ 3.77 un singulete que integra para cuatro protones y que se asigna al metileno N- CH_2 -Ar y un singulete que integra para un protón en 1.65 ppm que desaparece al añadir agua deuterada y que se asigna al hidrógeno unido al nitrógeno de la amina. El espectro de masas muestra en m/z 445, 443 y 441 el agrupamiento de señales esperado para una molécula dibromada (intensidades relativas de 15,29 y 15%, respectivamente); el pico base aparece en m/z 215,213.

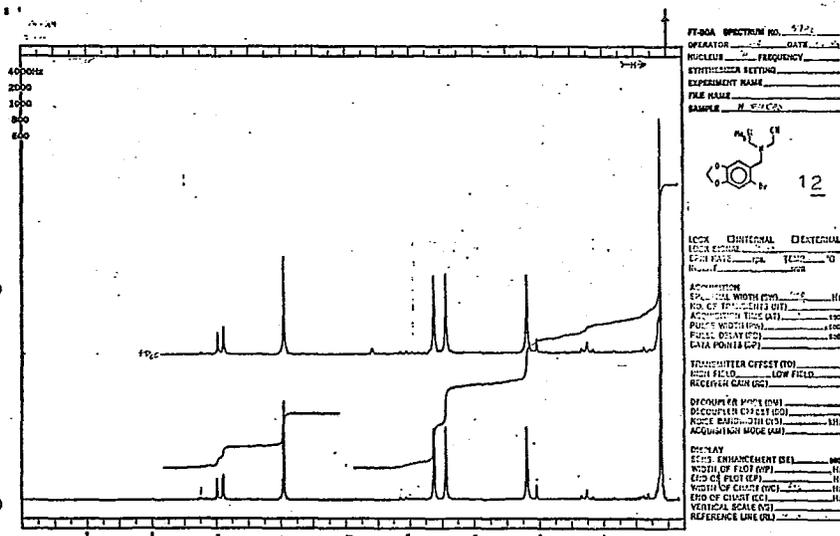
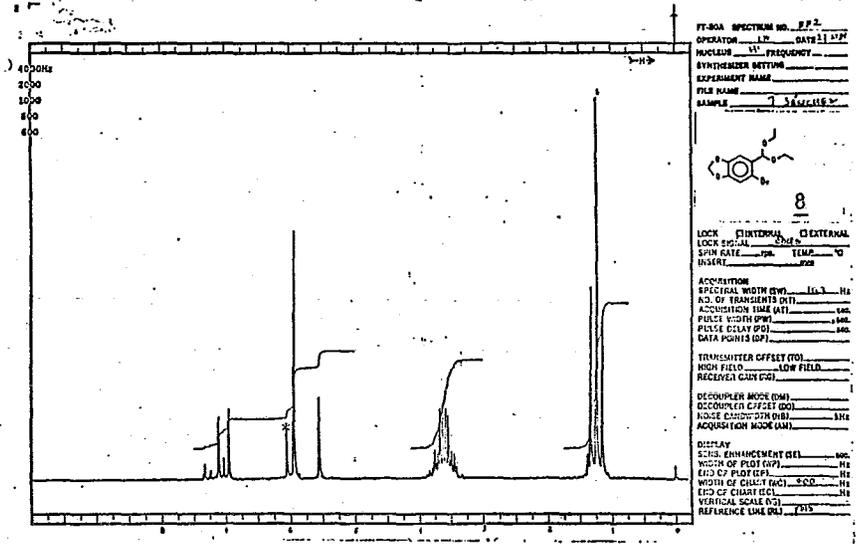
En lugar de intentar otros procedimientos de amina --ción reductora, se procedió a formar la oxima del 6-bromopiperonal 6 para someterla posteriormente a reducción y así obtener la amina deseada 7; esto se llevó a cabo no sin contratiempos, ya que inicialmente se intentó preparar la oxima haciendo reaccionar el 6-bromopiperonal con clorhidrato de hidroxilamina e hidróxido de sodio a reflujo en etanol, con el sorprendente resultado de obtener tan solo un 31% de la oxima deseada y en cambio un 54% del acetal dietílico del 6-bromopiperonal 8, cuyas características espectroscópicas sobresalientes son : en IR se observan en 1173,1119 y 1059 cm^{-1} las tres bandas en las que se desdobra la frecuencia de éter normal y que se atribuyen a modos de vibración similares a la vibración de tensión



8



9



Espectros de RMP (80MHz) de los compuestos 8 y 12.

asimétrica de las ligaduras C-O en el agrupamiento C-O-C-O-C. En RMP se observa un singulete en δ 5.55 correspondiente al hidrógeno base del acetal; entre 3.9 y 3.3 se observa una señal compleja en la que las señales internas del sistema AB de los hidrógenos metilénicos (diastereotópicos) casi coinciden por tener desplazamientos en los que $4\delta < J_{AB}$ y a su vez se desdoblan por acoplamiento con los protones del grupo metilo para dar dos cuartetos superpuestos. Este es un caso particular de sistema ABX en que las señales externas del sistema AB se muestran casi imperceptibles sobre la línea base o se superponen con las señales más intensas. Finalmente, en 1.24 ppm aparece un triplete con $J=7\text{Hz}$ que integra para seis protones, asignándose a los metilos de los grupos etoxilo. En el espectro de masas se observa el ion molecular en m/z 304,302 y el pico base en 259,257 debido al catión formado por la pérdida que sufre el ion molecular de un radical etoxilo.

Cuando la reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones, con la excepción de que se utilizó isopropanol como disolvente, se obtuvo la oxima deseada 6 con 94% de rendimiento, sus características espectroscópicas son las siguientes: en IR se observa una banda en 3460 que se asigna a la vibración de tensión O-H y en 1610 cm^{-1} aparece la señal correspondiente al grupo C=N. En RMP aparece un singulete en $\delta = 8.4$ ppm que se asigna al hidrógeno del grupo azometino. Este desplazamiento químico indica que se trata de una oxima con configuración anti, ya que las aldoximas syn tienen desplazamientos para los hidrógenos del grupo azometino a campos más altos; este desplazamiento paramagnético del hidrógeno referido es causado por la anisotropía del grupo hidroxilo³². El espectro de masas muestra en m/z 245,243 el ion molecular que es a su vez el pico base.

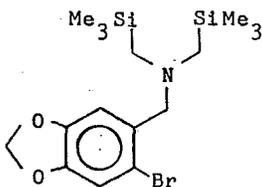
Posteriormente, la oxima 6 fue sometida a reducción utilizando $\text{NaBH}_4/\text{TiCl}_4$ ³³, lo cual permite efectuar reducciones de oximas, carboxamidas y lactamas a aminas sin afectar átomos de halógeno unidos a núcleos aromáticos. Cabe mencionar que es

recomendable utilizar el cloruro de titanio (IV) como solución 1M en cloruro de metileno (comercial), ya que el utilizarlo pu ro 99% da lugar a serios problemas de manejo. Por otra parte, se modificó también la técnica publicada en el sentido de utilizar gluconato de sodio³⁴ y bisulfito de sodio durante el trabajo de reacción con el objeto de enmascarar las especies reducidas de titanio y así evitar la formación de hidróxidos de titanio al alcalinizar la solución acuosa de la que se extrae la amina, ya que los grumos formados (en ausencia del gluconato) impiden efectuar una extracción eficiente. Este procedi miento podría ser intentado cuando se efectúen reducciones con hidruros de metales como aluminio, los cuales causan problemas similares en el trabajo de reacción en medio básico. En el mejor de los casos se obtuvo la amina 7 con un rendimiento del 98% (crudo prácticamente puro por RMP), sus características es pectroscópicas son las siguientes: en IR se observa una banda en 3425 cm^{-1} debida al grupo amino primario. En RMP no se ob serva la señal en $\delta 8.4$ debida al grupo azometino de la oxima, apareciendo en 3.83 un singulete que integra para dos protones y que se asigna al metileno $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$ y en 1.74 ppm aparece un singulete ancho que integra para dos protones y que desaparece cuando se añade agua deuterada, éste se asigna a los hidróge nos del grupo amino primario. El espectro de masas de esta substancia muestra un ion molecular en m/z 231,229 y el pico base en 150 debido a la pérdida del átomo de bromo.

Una vez obtenida la amina 7, se intentó alquilarla con clorometiltrimetilsilano. Para ello se probaron una serie de condiciones tales como: amina/ $\text{Cl-CH}_2\text{-SiMe}_3$ en THF a reflujo, usando bases como trietilamina, hidruro de sodio e hidruro de potasio; en dimetoxietano a reflujo en presencia de hidruro de sodio e inclusive con iodometiltrimetilsilano (preparado a partir de clorometiltrimetilsilano)³⁵ en dimetoxietano a reflujo en

presencia de hidruro de sodio. En todos los casos anteriores no se logró la N-alkilación, recuperándose exclusivamente la amina de partida. Cuando la alquilación se intentó con clorometiltrimetilsilano en etanol absoluto a reflujo y en presencia de trietilamina se obtuvo solo un 8.5% del producto de alquilación-monodesililación 9 y un 80% de materia prima recuperada. La amina terciaria 9 muestra en IR una banda en 1408 debida a la flexión C-H en los metilos unidos a silicio, en 1107 la banda debida a la tensión C-N en C-N-C y en 851 y 762 cm^{-1} las bandas debidas a la vibración C-Si del grupo trimetilsililo. En aspecto de RMP muestra en δ 2.25 un singulete que integra para tres protones asignado al grupo N-metilo, en 2.0 aparece un singulete que integra para dos protones y que es asignado al metileno situado entre los átomos de nitrógeno y silicio; finalmente, en 0.8 ppm aparece un singulete con integración para nueve protones debido al grupo trimetilsililo. El espectro de masas muestra para este compuesto el ion molecular en m/z 331,329 y el pico base en 215-213, el cual se debe al catión Ar-CH_2^+ .

Finalmente, siguiendo la técnica de Speier³⁶, que consiste en someter a reflujo la amina con clorometiltrimetilsilano en ausencia de disolvente, se obtuvo en 32% de la amina deseada 4, 40% de materia prima recuperada y 2.6% del producto de dialquilación 11.



Las características espectroscópicas de 4 fueron discutidas en la pag.15.

Los espectros correspondientes a 11 muestran lo siguiente: IR; en 1225 y 1033 se observan las bandas debidas a las vibraciones de tensión C-N y en 833,760 cm^{-1} las debidas a la tensión C-Si para el grupo Me_3Si -. En RMP aparece en δ 1.99 un singulete correspondiente a cuatro protones, la cual se asigna a los metilenos de las dos ramas idénticas -- unidas a nitrógeno, la correspondiente señal de los grupos -- trimetilsililó aparece como singulete en 0.1 ppm. En masas se observa en m/z 403,401 el ion molecular; el pico base -- corresponde al catión Ar-CH_2^+ y aparece en 215,213.

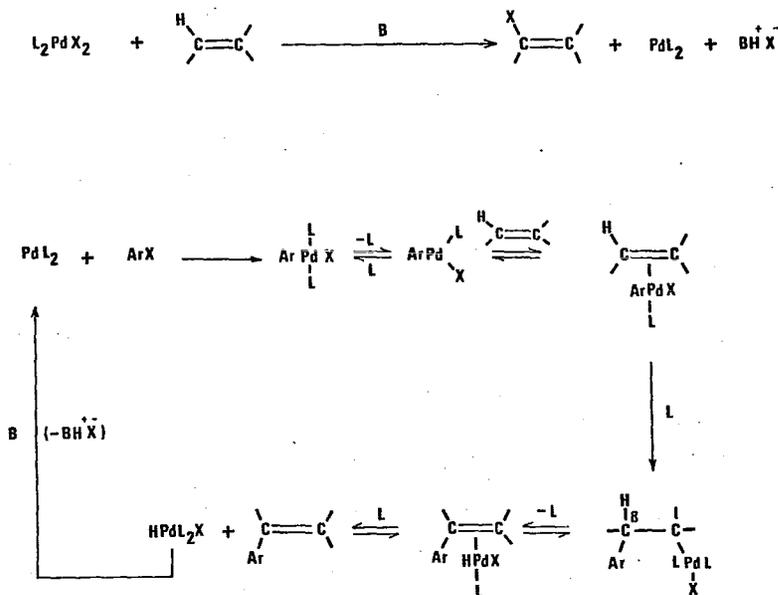
Cabe hacer notar que ha sido publicada recientemente ³⁷ una técnica mediante la cual se puede obtener la N-bencil,N-trimetilsililmetilamina en un 53% de rendimiento esencialmente bajo las condiciones experimentales indicadas por J. L. Speier, Op. cit., con la diferencia de que se lleva a cabo la reacción a 200° durante 2.5 horas.

El paso sintético siguiente de nuestra ruta (ver pag.14) consintió en la cianometilación de la amina 4, la cual se obtuvo con un rendimiento del 90%. Esto se efectuó siguiendo el procedimiento de Okawara ³⁸, que consiste en -- alquilar la amina con cloroacetoniitrilo en presencia de trietilamina a reflujo en etanol durante 6 horas. La α -cianosililamina 12 mostró en IR una banda en 2210 debida a la vibración de tensión carbono-nitrógeno característica de un nitrilo alifático, nuevamente las bandas en 856 y 764 cm^{-1} confirman la presencia del silicio en la molécula. En RMP aparecen en δ 3.65, 3.44 y 2.2 ppm los singuletes correspondientes a los metilenos $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ y $\text{Si-CH}_2\text{-N}$ respectivamente. En el espectro de masas se observa en m/z 356,354 el ion molecular y en 215,213 aparece el catión Ar-CH_2^+ , correspondiente al pico base. La α -cianosililamina 12 mostró poseer propiedades --

sumamente adecuadas para su manejo, ya que es suficientemente estable frente a condiciones básicas o ácidas no extremas y también mostró tolerancia hacia temperaturas elevadas (hasta 130° en disolventes apróticos polares y no polares durante varias horas).

A continuación se procedió a intentar la vinilación del bromuro aromático mediante catálisis con sales o complejos de paladio (II). A estas sustituciones vinílicas catalizadas por sales o complejos de paladio en las que haluros arílicos, bencílicos o vinílicos reaccionan con gran variedad de olefinas electrofílicas en presencia de una base se les conoce como vinilaciones Heck²⁰. En los nuevos compuestos vinílicos así formados el grupo arilo, bencilo o vinilo del derivado halogenado ha substituido un hidrógeno (vinílico) de la olefina original por lo que esta reacción ha tenido una gran utilidad sintética desde que fue descubierta⁴⁰. A su vez, se han publicado variantes^{20, 41-44} que permiten llevarla a cabo en condiciones normalmente adversas.

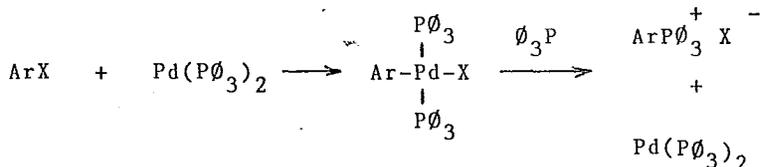
El mecanismo propuesto²⁰ para esta reacción se muestra en el Esquema 9 (en donde L=triatilfosfina; X=hal, OAc y B=base). Inicialmente el catalizador se reduce bajo las condiciones de reacción al oxidar parte de la olefina presente; el complejo de paladio en estado de oxidación cero así formado reacciona con el haluro orgánico para formar el intermediario halo-bis (fosina) arilpaladio (II) (adición oxidante).

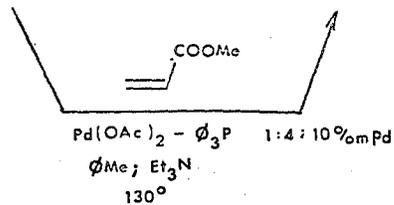
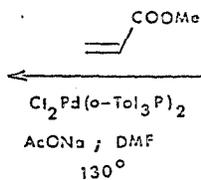
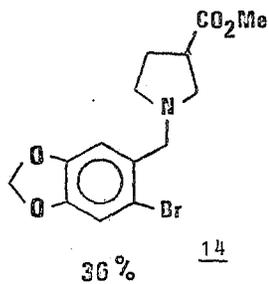
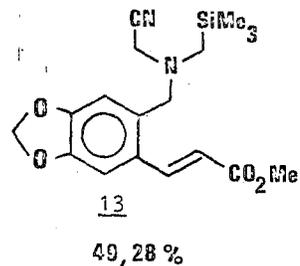
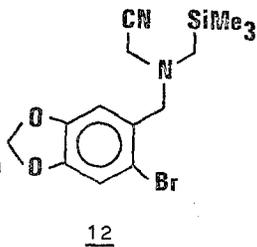
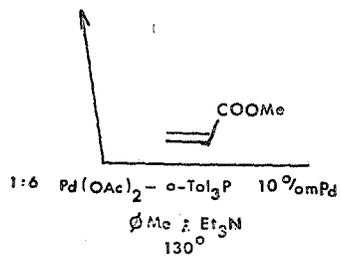
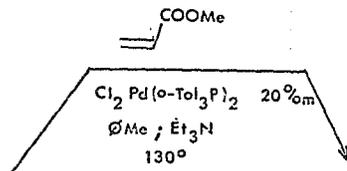
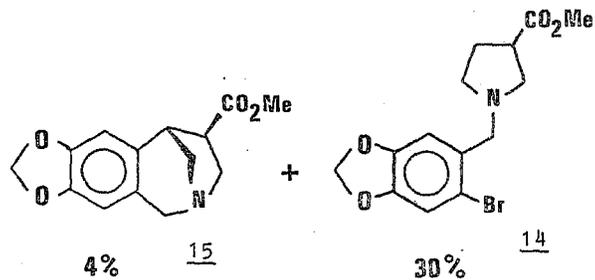


Esquema 9.

A continuación, este sufre la disolución de uno de los ligantes triarilfosfina y el sitio vacante creado permite la coordinación de la olefina, con la posterior adición sobre la misma. Esta adición syn es controlada por factores estéricos y electrónicos; el grupo arilo se comporta como la entidad mas voluminosa en el complejo de paladio y se adiciona al carbono menos sustituido de la doble ligadura; si en la olefina se encuentra presente un grupo electroattractor, la adición del grupo orgánico se lleva a cabo exclusiva o -- predominantemente sobre el átomo de carbono beta a ese grupo. Una vez formado, el aducto sufre la eliminación syn de un -- halohidruro de paladio (II) siempre y cuando en el carbono -

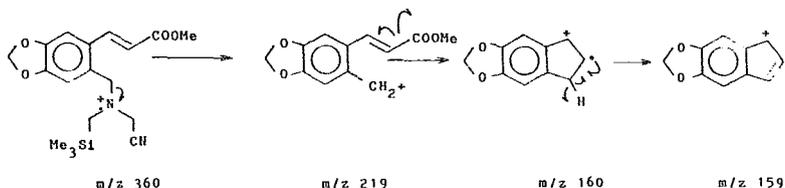
sp³ beta al paladio exista por lo menos un átomo de hidrógeno. A menudo se forman isómeros constitucionales cuando - - existe la posibilidad de eliminación de diferentes átomos - de hidrógeno beta al paladio; se cree que la fosfina disminuye la velocidad de readición del halohidruro de paladio en - el complejo π comparado con la velocidad de disociación de dicho complejo. La necesidad de una base en esta reacción - se debe a que el halohidruro de paladio se disocia de manera reversible y dicha base desplaza este equilibrio al regenerar la especie en estado de oxidación cero; esta última reacciona nuevamente con el haluro orgánico y de esta manera se reinicia el ciclo catalítico. Si existe la posibilidad de - que se produzcan productos cis o trans, generalmente se forma la olefina termodinámicamente más estable. Algunas veces se prefiere utilizar tri-o-tolilfosfina en vez de trifenil--fosfina debido a la mayor tendencia a disociarse de sus complejos de paladio en aquella y a que ciertos haluros tienden a cuaternizar esta última. Esto último se lleva a cabo cuando una vez efectuada la adición oxidante del haluro de arilo al complejo paladio (0)-fosfina, sucede una eliminación reductora del aducto formado, eliminándose el haluro de fosfonio y regenerándose el complejo de paladio en estado de oxidación cero; el efecto estérico del metilo orto en la tri-o- - tolilfosfina impide la cuaternización respectiva.

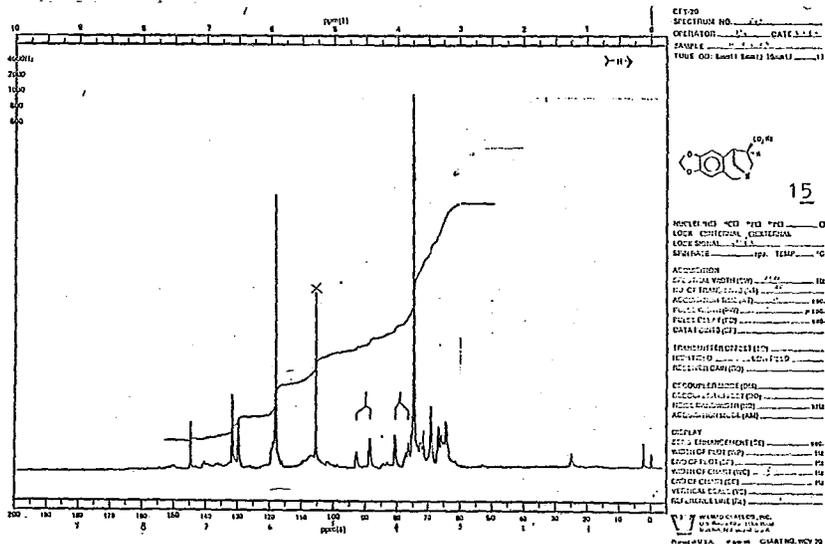
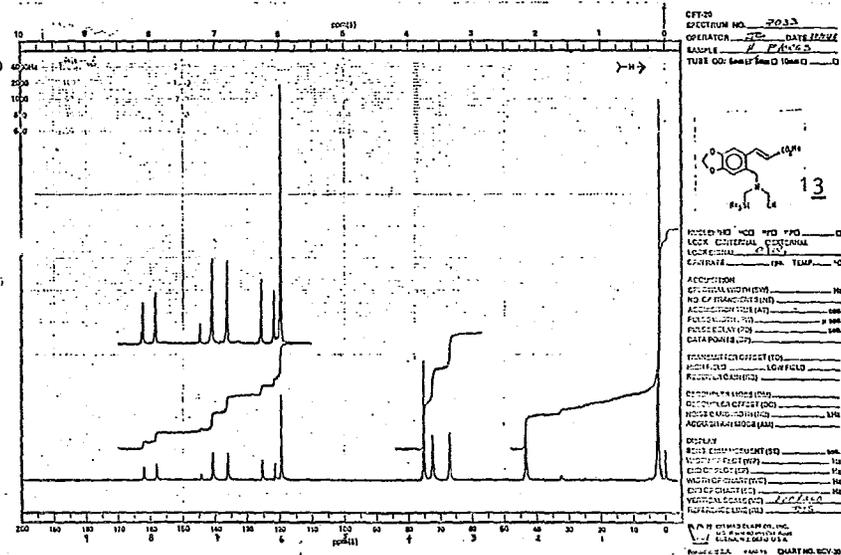




Los primeros intentos de llevar a cabo la vinilación, (ver Esquema 10) se efectuaron utilizando acetato de paladio (10%M con respecto al bromuro de arilo) y trifenilfosfina como ligante en proporción 1:4 en tolueno como disolvente y utilizando trietilamina como base, con acrilato de metilo como la olefina activada. Los rendimientos más altos logrados fueron de 28%. En la literatura se recomienda utilizar un 2%M de paladio con respecto al haluro de arilo, pero en nuestro caso se obtuvieron rendimientos menores utilizando tales cantidades de catalizador.

El producto resultante 13 es fácil de aislar y de purificar por recristalización en hexano-acetato de etilo, es un sólido blanco sumamente estable. Su espectro de IR muestra en 2210 una banda correspondiente a la vibración característica del grupo ciano, en 1715 cm^{-1} aparece la banda debida a la vibración $\text{C}=\text{O}$ longitudinal del carbonilo de ester α, β -insaturado; el espectro de RMP muestra en $\delta 8.02$ un doblete con constante de acoplamiento de 16Hz que integra para un protón, el protón asignado a esta señal es el beta al grupo carboximetilo, donde la magnitud de la constante de acoplamiento nos indica que se trata de una olefina trans; en 6.2 aparece el doblete debido al protón olefinico alfa al carboximetilo con la misma constante de acoplamiento, finalmente en el extremo de campo alto (0.12 ppm) se observa un singulete que integra para nueve protones y que corresponde al grupo trimetilsililo. El espectro de masas de 13 muestra al ion molecular en m/z 360 y al pico base en 159, correspondiente al catión obtenido a través de la siguiente fragmentación:

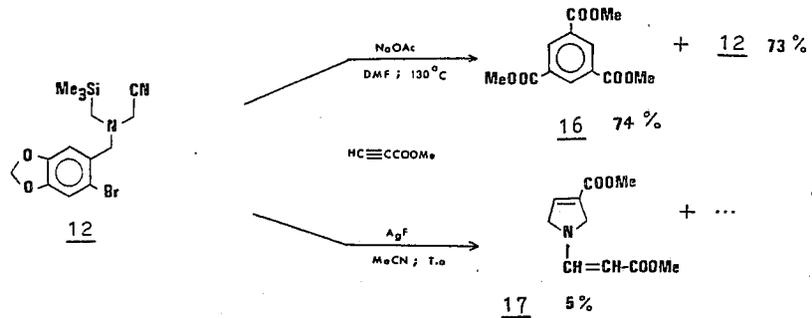
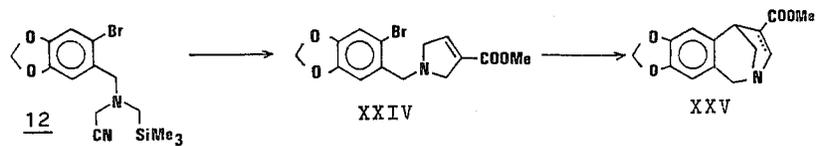
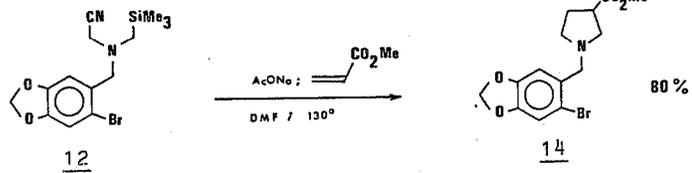




Espectros de RMP (80MHz) de los compuestos 13 y 15.

Cuando la reacción se efectuó utilizando el catalizador trans-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina) paladio(II) preparado convenientemente por la técnica de Bennett³⁹ en relación de 20%M con respecto al bromuro de arilo y manteniendo las demás condiciones como en el caso anterior, se obtuvo un 49% del producto 13 (Esquema 10). En otro intento para obtener 13 se utilizó -- una combinación de acetato de paladio / tri-*o*-tolilfosfina 1:6 (10%M Pd), trietilamina, tolueno como disolvente y temperatura de 130°. Sin embargo, en este caso no se formó el producto esperado, pero dos de los productos aislados fueron sorprendentemente la pirrolidina 14 (30%) y la metanobenzoazepina 15 (4%), esta última nuestra meta buscada. La obtención de este último producto cuyos datos espectroscópicos se dan mas adelante, nos indica que los procesos de vinilación y cicloadición (3+2) intramolecular se llevaron a cabo consecutivamente.

También se intentó llevar a cabo la vinilación bajo las condiciones de Spencer⁴¹, en las que se utiliza como disolvente dimetilformamida y como base acetato de sodio. Bajo estas condiciones el único producto aislado fue la pirrolidina 14 con un rendimiento del 36%. Para tratar de elucidar cual -- era el factor que estaba provocado esta cicloadición, se repitieron las condiciones de Spencer, pero ahora en ausencia del complejo de paladio. En forma sorprendente se obtuvo exclusivamente la pirrolidina 14 con un 80% de rendimiento (ver Esquema 11). Este hecho representa un método complementario a la síntesis de pirrolidinas a partir de iluros de azometino propuesto por Padwa¹⁴, ya que podría ser utilizado bajo circunstancias en las que fuera prohibitivo utilizar fluoruro de plata, por ejemplo, en presencia de derivados sililados, haluros, funcionalidades susceptibles de sufrir oxidaciones, etc. Por otra parte, el método descubierto adolece de tener que emplear temperaturas muy elevadas y un exceso de olefina; sin embargo, -- sería pertinente llevar a cabo un estudio completo para tratar de establecer las limitaciones, alcances y causas de esta novedosa transformación. Cabe mencionar que en ausencia del acetato de sodio la reacción es menos limpia y da lugar a un rendi-



Esquema 13

miento menor. Las características espectroscópicas de 14 son las siguientes: en IR se observa en 1735 cm^{-1} la banda debida al carbonilo de ester; no aparecen bandas debidas a vibraciones C-Si o las debidas al grupo ciano. En RMP aparecen en el intervalo δ 3.25-2.35 las señales complejas asignadas a los protones metilénicos no bencílicos, así como las debidas al protón base del grupo carboximetilo, en 2.09 ppm aparece un cuarteto deformado ($J=7\text{Hz}$) asignado a los protones del metileno -- restante que forma parte del anillo de pirrolidina. En masas -- se observan las señales debidas al ion molecular en m/z 343, 341 y en 128 aparece el pico base, debido a la pérdida del radical bencílico correspondiente, a partir del ion molecular. El espectro de ^{13}C de esta substancia está de acuerdo también con la estructura propuesta.

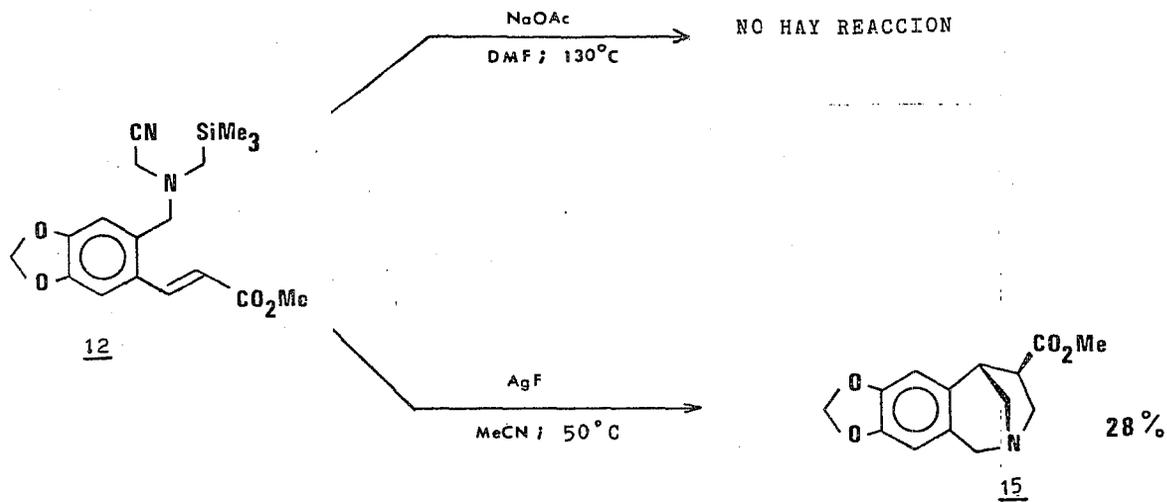
Finalmente se intentó llevar a cabo la vinilación con acrilato de metilo bajo las condiciones de Tuyet⁴², en las que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente bajo condiciones de transferencia de fase sólido-líquido, usando un cloruro o bisulfato de tetraalquilamonio como el agente de transferencia, bicarbonato de sodio como base y acetato de paladio como catalizador. Sin embargo, nunca se formó el producto esperado y en todos los casos se recuperó la materia prima casi -- cuantitativamente.

Puesto que en nuestro esquema antitético estaba con -- templada la transformación del grupo Z de XV a un grupo C=O ($\text{XV} \rightarrow \text{XIV}$, Esquema 5), en este punto iniciamos un estudio de la reacción de vinilación de Heck sobre 12 con diferentes olefinas electrofílicas a fin de disponer de compuestos como XV con distintos grupos Z que pudieran facilitar tal transformación. Las olefinas estudiadas fueron: metilvinilcetona y 2-cloroacrilonitrilo en el sistema $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{o-tol}_3\text{P}) / \text{Et}_3\text{N} / \text{tolueno}$, 130° , pero todos los casos resultaron ser infructuosos, en parte probablemente por la tendencia de estas olefinas a polimerizarse bajo las condiciones de reacción. A juzgar por el gran número de casos en los que se utiliza acrilato de metilo para

intentar vinilaciones de Heck, esta olefina parece presentar los menores inconvenientes en comparación con otras olefinas como acrilonitrilos, vinilsulfonas, éteres y acetato de enol, etc.

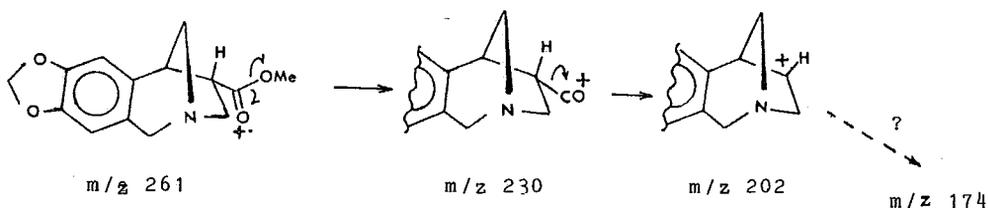
Habiendo fallado los intentos de la vinilación sobre 12 con olefinas electrofílicas diferentes al acrilato de metilo, se decidió continuar la ruta sintética con el compuesto 13 y al final convertir el grupo éster metílico en la cetona deseada siguiendo procedimientos ya conocidos⁴⁶. Para ello era necesario convertir el compuesto 13 en el iluro de azometino intermediario que esperanzadamente sufriría la adición dipolar intramolecular (3+2) y así generar el sistema de benzoazabicilooctano (3.2.1) buscado 15.

Inicialmente se intentó efectuar la cicloadición intramolecular sometiendo la amina 13 a calentamiento (130°) en presencia de un equivalente de acetato de sodio y utilizando como disolvente dimetilformamida (Esquema 12). Sin embargo, - después de 24 horas en estas condiciones solo se recuperó materia prima, por lo que se procedió a efectuar el intento bajo las condiciones de Padwa (AgF en MeCN)⁴⁷. Bajo estas nuevas condiciones ya fué posible obtener el compuesto deseado 15 en 28% de rendimiento aunque cabe mencionar que fue necesario calentar a 50°, lo cual indica que debe ser bastante elevado el requerimiento energético para formar el sistema biciclo(3.2.1) octano de 15. El espectro de IR del producto obtenido muestra en 1730 cm⁻¹ la señal característica del carbonilo de éster saturado; el espectro de RMP muestra en δ 4.53 un doblete con constante de acoplamiento de 16Hz con integración para un protón que se asigna a uno de los hidrógenos del metileno bencílico, el otro protón que forma el sistema AB aparece como doblete - (J=16Hz) en 3.93 ppm. El espectro de masas de 15 es concluyente en cuanto a su estructura, en m/z (int.rel,%) 261(100) aparece el ion molecular, que a su vez es el pico base, otros -- fragmentos importantes son: 230(22), 202(31) y 174(55). Si se

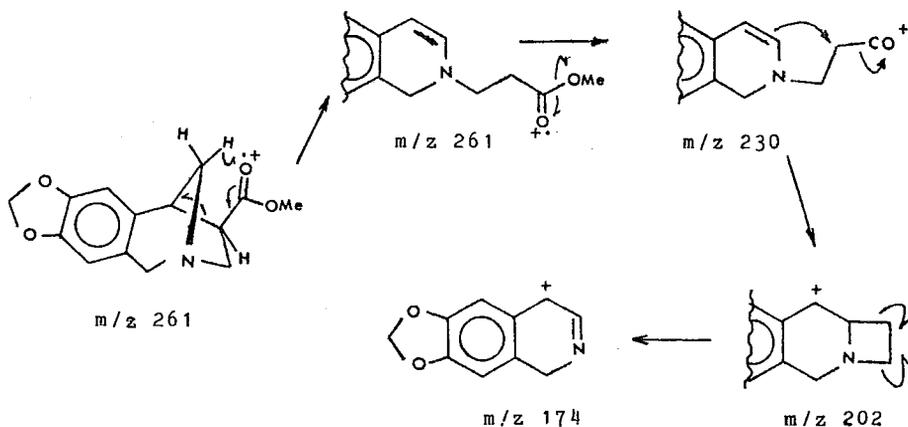


Esquema 12

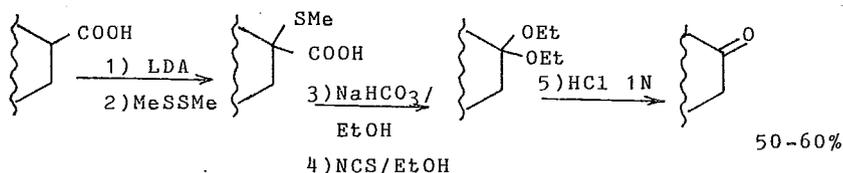
postula para 15 una estructura con el grupo carboximeto en posición 4-endo, es difícil explicar las fragmentaciones que dan lugar al abundante pico de masa 174:



en cambio, si se propone un aducto 4-exo (que era el esperado), es claro que el patrón de fragmentación explica el ion de masa 174 a través de una transposición tipo McLafferty, la cual no es posible para el caso del aducto 4-endo.



Con la obtención de 15 se alcanzó la meta de obtener el sistema de benzo-azabicyclo (3.2.1) octano, aunque para poder continuar con la síntesis de la Montanina era necesario convertir el grupo CH-COOMe en C=O. El método que aparentemente es el más eficiente para llevar a cabo este proceso es la decarboxilación oxidante de ácidos α -metiltiocarboxílicos, conocida como el método de Trost¹⁶ y cuya secuencia se muestra a continuación:



Como se puede observar, la secuencia es larga y pues to que no se disponía de cantidades suficientes de 15 y además el rendimiento de su obtención (28%) no se pudo incrementar, no nos fue posible intentar el método de Trost para continuar con la síntesis de la Montanina.

En un último intento de hacer más disponible a una -- substancia que tuviera el sistema de benzo-azabicyclo(3.2.1) - octano que permitiera continuar con la síntesis de la Montanina, se pensó modificar la ruta sintética en que se había estado trabajando, en otra en la que se usaría el método de formación de pirrolidinas que habíamos encontrado previamente, aunque ahora adaptado para obtener una pirrolina. Por lo tanto, en -- lugar de usar una olefina (acrilato de metilo) como sustrato - para reaccionar con el iluro de azometino derivado de 12 (lo que había conducido a 14 en 80% de rendimiento), se usaría

ahora un éster acetilénico (propiolato de metilo) para obtener hipotéticamente XXIV (ver Esquema 11). Esta pirrolina podría - sufrir una vinilación de Heck intramolecular, lo que daría el enamino éster XXV que ya posee el sistema de benzo-azabiciclo (3.2.1) octano necesario. La presencia de la doble ligadura en este compuesto hipotético permitiría en principio acortar la - secuencia de Trost posterior, ya que se podría intentar una -- sulfenilación reductora con L-SELECTRIDE (el enolato interme- diario de la reducción -1,4 sería atrapado con disulfuro de me- tilo para dar el éster α -sulfenilado respectivo) y así este -- proceso ahorraría un paso en la descarboxilación posterior.

Inicialmente se intentó efectuar la cicloadición en las condiciones que fueron efectivas para preparar 14, esto es: dimetilformamida en presencia de acetato de sodio (1 equiv.) a una temperatura de 130° y con un exceso de propiolato de metil (3 equiv.) , el cual se adicionó a intervalos regulares durant las ocho horas de reacción, pero solo se recuperó materia prima (73%) y se obtuvo en 74% de rendimiento el tris-1,3,5-carbome- toxibenceno (producto resultante de una ciclotrimerización del propiolato de metilo), cuyo punto de fusión (hexano-acetato de etilo) fue de 140-141° (lit.144°). Su espectro de IR muestra en 1728 cm^{-1} la banda debida al carbonilo de éster insaturado; en RMP se observan dos señales en δ 8.81 y 3.98 ppm con relación de áreas 1:3 , las cuales se deben a los hidrógenos del anillo a- romático y a los metilos de los grupos carboximetilo respectiv- mente. En masas se observa el ion molecular en m/z 252, y en 221 el pico base correspondiente a la pérdida de metoxilo a par- tir del ion molecular. En la literatura se encontraron antecede- dentes de esta ciclotrimerización, la cual parece proceder vía un β -acetoxiacrilato de metilo, con una posterior condensación tipo aldólica.

El siguiente intento se efectuó tratando de generar el ion diporar con fluoruro de plata en acetonitrilo a temperatura ambiente y en ausencia de luz, utilizando tres equivalentes de propiolato de metilo con respecto a 12 y un tiempo de reacción de 24 h. Al término de la reacción se observó por cromatografía en capa fina una gran cantidad de productos de los que se aisló la pirrolina 17 en un 5% de rendimiento. El espectro de IR de 17 muestra en 1722 una banda intensa debida al carbonilo del éster α, β -insaturado unido al anillo de pirrolidina, en 1693 hay otra banda intensa que se asigna al carbonilo del ester que forma parte de la porción enaminoéster de la molécula y cuya posición se debe a la pérdida de carácter de doble enlace debido al efecto de resonancia ocasionado por el par de electrones del nitrógeno (carbamato vinílico); la banda en 1614 cm^{-1} se debe a la vibración de tensión C=C del fragmento olefínico disustituido. El espectro de RMP muestra en $\delta 7.57$ un doblete con $J=13\text{Hz}$ que integra para un protón y que se asigna al hidrógeno olefínico beta al grupo carboximetilo del enaminoéster, la constante de acoplamiento indica una olefina trans; en 4.53 aparece el doblete del protón acoplado con el que aparece en 7.57 ($J=13\text{Hz}$) y que esta situado en posición alfa al carboximetilo; los metilenos presentes en la molécula aparecen como un singulete ancho ($W_{1/2}=4\text{Hz}$) que integra para cuatro protones, finalmente, los singuletes debidos a los metilos de éster aparecen en 3.8 y 3.67 ppm. El espectro de masas muestra en m/z (int.re.%) 211(50) al ion molecular y fragmentos importantes en 196(34), 180(42), 152(23), pico base en 120 y finalmente 92(23).

Es casi concluyente que la presencia del átomo de bromo en 12 es la causa del infructuoso intento mencionado, pues debe sufrir interacciones con los átomos de plata presentes.

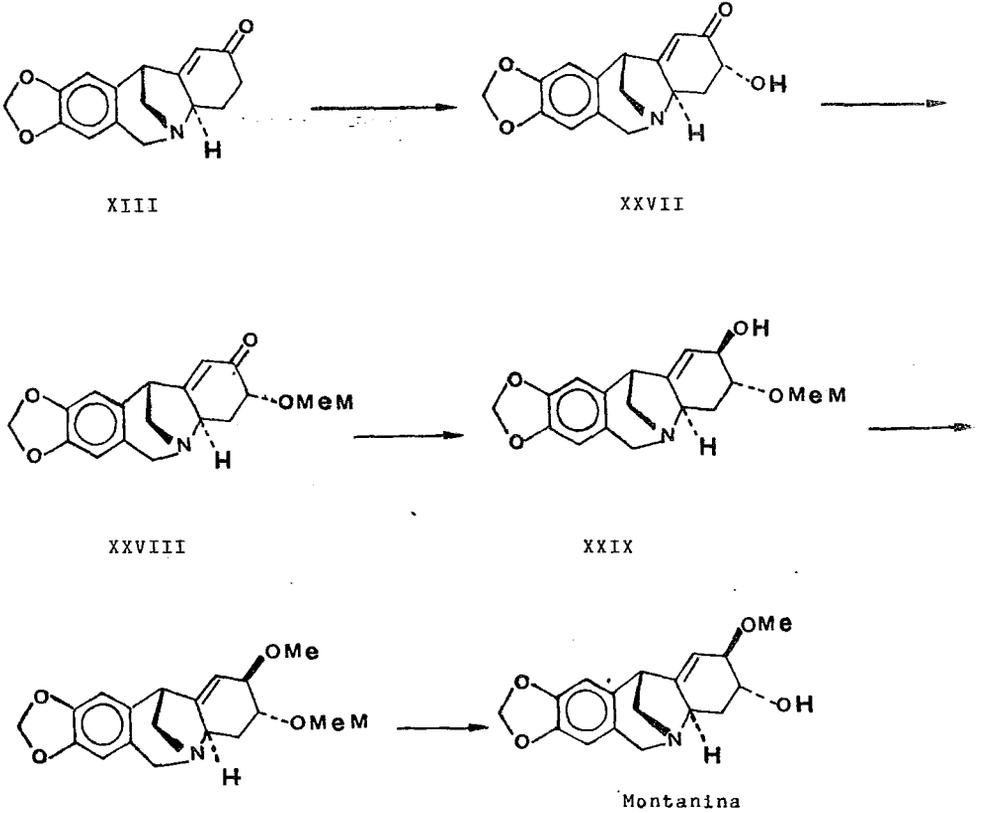
En cuanto a la formación de 17 solo se pueden postular mecanismos de reacción especulativos. Recientemente se publicó una --reacción de cicloadición parecida, esencialmente bajo las mismas condiciones pero utilizando como sustrato la N-bencil,N-cianometil,N-trimetilsililmetilamina, con resultados satisfactorios, es decir, sin reacciones secundarias adversas.

Dado que el presente trabajo concluyó en esta etapa, a continuación se expondrá brevemente el plan sintético propuesto para obtener algunos de los alcaloides de la Montanina a --partir del intermediario hipotético XIII (Esquema 13).

La enona XIII sería inicialmente sometida a una α -hidroxilación, para lo cual existen diversos métodos⁴⁸⁻⁵², uno de ellos⁴⁸ usa como agente oxidante la oxo-diperoxo-molibdeno(piridina) hexametilfosforamida ($\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPA}$) sobre el enolato cinético (generado con diisopropilamido de litio) de la enona; otro⁴⁹ trata el éter de enol trimetilsilílico respectivo con ácido m-cloroperbenzóico en hexano a -15° , seguido de fluorhidrato de trietil amina. Un tercer método que procede con buen rendimiento y estereoselectividad es la oxidación directa de enolatos utilizando 2-sulfoniloxaziridinas⁵⁰.

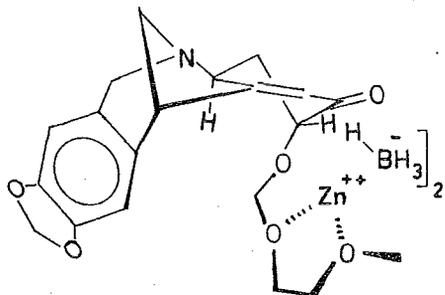
Al efectuar la α -hidroxilación anterior bajo condiciones cinéticas, el alcohol obtenido XXVII tendrá la función --oxhidrilo en configuración preferentemente α -axial. Si bajo estas condiciones llegase a ocurrir una oxidación simultánea del grupo amino terciario del esqueleto, existen alternativas experimentales para efectuar la α -hidroxilación de cetonas en sustratos básicos de tipo alcaloidal⁵¹.

A continuación, la función hidroxílica recién generada se protegería como su éter metoxietoximetílico (MEM) XXVIII. Este grupo protector presenta una gran afinidad por el ion Zn^{2+} , dando lugar a complejos bidentados⁵³; esto permitiría utilizar el borohidruro de zinc como reductor para obtener el alcohol alílico deseado XXIX. De formarse el complejo antes citado entre el grupo α -OMEM y el Zn^{2+} , el anión borohidruro se posicionaría de tal forma que podría esperarse una reducción del carbo



Esquema 13. Ruta Sintética propuesta para la Montanina. (Se muestra la antípoda no natural).

nilo de la enona por la misma cara alfa, generando el alcohol beta correspondiente, probablemente en forma estereoespecífica. El grupo protector MEM permitiría metilar selectivamente el alcohol alifático resultante XXIX para dar lugar a la Montanina,



previa remoción del grupo protector MEM. A su vez, la Pancracina podría ser obtenida por simple remoción del grupo protector MEM a partir de XXIX.

En caso de ocurrir las transformaciones antes mencionadas se demostraría la gran versatilidad de la enona XIII como intermediario en la síntesis total de los alcaloides de la Montanina.

CONCLUSIONES.

1. Se logró sintetizar la exo-4-carbometoxi-2,5-metano-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzoazepina 15, un precursor importante de la benzoazepina XIV deseada, mediante una cicloadición (3+2) intramolecular de un iluro de azometino no activado sobre una olefina electrofílica; este proceso por añadidura parece ser el primero en su género. La benzoazepina 15 es un intermediario clave para sintetizar el esqueleto de los alcaloides de la serie de la Montanina.

2. Se descubrió una reacción alterna al método de Padwa¹⁴ para construir 1-alkil-3-carbometoxipirrolidinas via cicloadición de iluros de azometino a olefinas activadas, lo que abre un campo de investigación en lo que podría constituir una metodología alterna para construir 3-pirrolinas, pirrolidinas 1,3-di- y 1,3,5-trisustituídas, etc, dependiendo de las olefinas utilizadas.

3. El esquema sintético ideado permite un gran número de alternativas para optimizar los rendimientos en cada paso, por ejemplo, en el caso de la N-alkilación de la amina 7 para obtener el compuesto 10, podrían utilizarse las condiciones recientemente publicadas por Padwa³⁷, las cuales prometen un mejor rendimiento que el obtenido. Por otra parte, con el objeto de efectuar con mas eficiencia la vinilación de Heck sobre el α -cianoaminosilano 12, se podría utilizar un yoduro de arilo en vez del bromuro de arilo 12, ya que dichas reacciones proceden en general con mejores rendimientos; para esto se presentan una serie de alternativas, entre las cuales estan la yodación en alguna etapa de la síntesis (considerando que esta se llevó a cabo según el esquema original, pero partiendo de piperonal) o la transformación $\text{Ar-Br} \xrightarrow{\text{55}} \text{Ar-I}$, para lo cual existen antecedentes en la literatura .

4. La alternativa de aminación reductora del 6-bromopiperonal con la trimetilsililmetilamina XXI mencionada al inicio de la discusión, daría lugar a la amina 10 directamente, por lo que sería pertinente tomarla en consideración para mejorar el proceso sintético global.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559 B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, usando aire como referencia. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A (80 MHz), en CDCl_3 y teniendo el tetrametilsilano o el cloroformo como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de RMN representan lo siguiente: s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, q=quinteto, dd=doblete doble, dt=doblete triple, ddd=doblete de doblote doble y m=multiplote. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-A.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa fina preparativa (c.c.f.), desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck - GF₂₅₄, de dimensiones 20x20 ó 20x100 cm, según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM). En ocasiones se utilizó como eluyente una solución de trimetilamina en metanol al 25% (sistema básico) diluida apropiadamente con cloruro de metileno. En la observación de las sustancias en las placas se usó una lámpara UVSL-25, en el caso de que absorbieran en el UV, en caso contrario se utilizaron como reveladores vapores de yodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30% con sulfato cálcico.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler de plataforma caliente y no están corregidos.

Bis(2-bromo-4,5-metilendioxi-bencil)amina (5)

Una solución de 6-bromopiperonal (0.319g, 1.393 mmol), acetato de amonio (0.1073g, 13.93 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.0613g, 0.975 mmol) en 5 ml de metanol absoluto, se agitó durante 48 h a 25°C. Después se añadió HCl al 10% hasta obtener un pH=2 y se eliminó el metanol al vacío; al residuo se añadieron 2 ml de agua y se extrajo con tres porciones de 10ml de éter. La solución acuosa se llevó a pH = 10 con KOH sólido, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con cinco porciones de 10 ml de éter, los extractos combinados fueron secados con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente, el residuo se cromatografió (c.c.f.) en sílica, utilizando como eluyente sistema básico al 5% con cloruro de metileno, obteniéndose entre otros productos 0.0585g (19%) de la amina 5, -- p.f.114-115°C (hexano-acetato de etilo), 144 mg (40%) de materia prima recuperada y 62 mg (19%) del alcohol bencílico producto de la reducción del 6-bromopiperonal (aceite).

IR (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3320(N-H), 1035(C-N), 925(C-O) cm^{-1} .

RMP (CDCl_3) δ 6.97(s,2H,Ar-H), 6.93(s,2H,Ar-H), 5.95(s,4H, --O-CH₂-O), 3.77(s,4H,Ar-CH₂-N), 2.2(s,1H,-NH-, intercambia con D₂O) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 445,443,441(15,29,15); 364,362(29,30); 230, 228(21,30); 215,213(100,100).

Alcohol bencílico:

IR (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3195(O-H), 1035(C-O), 925(C-O-C) cm^{-1} .

RMP (CDCl_3) δ 6.97(s,1H,Ar-H), 6.94(s,1H,Ar-H), 5.95(s,2H,O-CH₂-O), 4.62(s,2H,Ar-CH₂-OH), 1.95(s,1H,-OH, se intercambia con D₂O) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 232,230(35.7,36); 215,213(10,11); 201,199(5,5); 93(100).

2-Bromo-4,5-metilendioxi-N-trimetilsililmetilbencilidenaмина(2)

0.5 ml(0.0292 mmol) de clorometiltrimetilsilano disueltos en 2 ml de hexametilfosforamida (HMPA) se hicieron reaccionar con azida de sodio (0.2562 g, 1.1 eq) a 80° durante 20h ,

Se filtró el cloruro de sodio formado transfiriendo rápidamente la solución directamente a un sistema de matraz de dos bocas con refrigerante previamente flameado, esta transferencia se efectúa lavando con un total de 6 ml de benceno seco, inmediatamente después se agregan 0.5174 g (2.26 mmol) de 6-bromopiperonal y 0.9823 g (1.1 eq) de trifenil fosfina, la mezcla se somete a reflujo durante 15 min (bajo atmósfera de nitrógeno), se deja enfriar y se agrega hexano, enfriando a 0°, el óxido de trifenilfosfina se filtra y la solución se evapora al vacío, finalmente el residuo se cromatógrafió (c.c.f.) hexano-acetato de etilo 9:1, obteniéndose 0.653 gramos (92%) de la imina 2 como aceite incoloro.

IR (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 2780(OCHHO), 1686(C=N), 1248(Si-CH₃), 859(Si-C) cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ 8.35(t, J=1.5Hz, 1H, -CH=N-), 7.45(s, 1H, Ar-H), 6.97(s, 1H, Ar-H), 5.98(s, 2H, O-CH₂-O), 3.43(d, J=1.5Hz, 2H, N-CH₂-Si)ppm.
EM m/z (Int.rel,%) 315,313(20,17); 314,312(57,60); 301,298(7,5); 201,199(7,9); 73(100).

2-Bromo-4,5-metilendioxi-N-metilbencilamina (3)

I.- Se disolvieron 1.74 g (5.56 mmol) de la imina 2 en 10 ml de etanol y se añadió un exceso de borohidruro de potasio (inicialmente un equivalente, hasta llegar a tres) a lo largo de 8h de agitación a temperatura ambiente y con trampa de CaCl₂. Al finalizar la reacción se añadió agua y HCl 1:10 hasta consumir el exceso de borohidruro de potasio, la mezcla se filtró, lavándose después con agua y etanol, posteriormente se eliminó el etanol al vacío, los compuestos neutros se extrajeron con acetato de etilo y después la fase acuosa se basificó con solución de KOH al 10%, extrayéndose tres veces con cloruro de metileno, se secó la fase orgánica con carbonato de potasio y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se cromatógrafió en columna de alúmina neutra grado-III, eluyendo con hexano-acetato de etilo 7:3, finalmente se obtuvieron 0.382 g (28%) de amina pura en forma de aceite incoloro, que cristaliza de Hexano-AcOEt . . B.f.56 - 58°.

IR (Película) ν máx 3326(N-H), 1369(N-CH₃), 1115(C-N) cm⁻¹.
RMP (CDCl₃) δ 6.94(s, 1H, Ar-H), 6.83(s, 1H, Ar-H), 5.91(s, 2H, O-CH₂-O), 3.68(s, 2H, Ar-CH₂-N), 2.39(s, 3H, N-CH₃), 1.65(s, 1H, -NH-, se intercambia con D₂O) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 245,243(37,40); 244,242(34,32); 215,213(58,58); 201,199(11,11); 164(100); 44(55).

II.- Se disolvieron 100 mg (0.32 mmol) de imina 2 en 6 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron a lo largo de 3h tres equivalentes (1.9 ml soln.0.5M) de tri(sec-butil)borohidruro de potasio (K-SELECTRIDE) manteniendo la reacción a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno; al finalizar la reacción se enfrió a 0° y se añadió lentamente agua y posteriormente 0.5 ml de H₂O₂ al 30%, se agitó 1h a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con cloruro de metileno - después de haber llevado a pH=12 con solución 0.1N de KOH. Una vez secado (K₂CO₃) y evaporado el disolvente, se purificó el crudo (c.c.f. Sistema básico al 1% en cloruro de metileno), - obteniéndose 30 mg (39%) de la amina 3 en forma de aceite incoloro.

2-Bromo-4,5-metilendioxi-N-trimetilsililmetilbencilamina(4)

I.- Una solución con 0.63 g (2.01 mmol) de imina 2 en 6 ml de tetrahidrofurano (atmósfera de nitrógeno) se enfrió en baño de hielo y se añadieron tres equivalentes (6.03 ml soln. 1M) de tri(sec-butil)borohidruro de litio (L-SELECTRIDE) a lo largo de 6¹/₂h de reacción; al finalizar ésta, se añadió en frío 1 ml de agua y 2.5 ml de H₂O₂ al 30%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se vertió sobre -- hielo-agua y se extrajo con cloruro de metileno una vez que se hubo llevado a pH=12 la fase acuosa con NaOH 0.1N, finalmente se secó la fase orgánica con carbonato de potasio y se evaporó el disolvente; el crudo fue sometido a cromatografía en columna (alúmina neutra, grado-III; hexano-cloruro de metileno 8:2) obteniéndose 0.09 g(14%) de materia prima y 0.171 g(27%) de la amina 4 como aceite amarillo claro.

II.- Se mezclaron 3.34 g (14.6mmol) de la amina 7 con tres equivalentes (3.34g, 6.21 ml) de clorometiltrimetilsilano y se sometió a reflujo durante 12h (atmósfera de nitrógeno), - al finalizar este tiempo, se añadió cloruro de metileno y el - clórhidrato formado (de la amina 7 exclusivamente, p.f.desc. 239°) se filtró, se lavó con cloruro de metileno; la fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y - se evaporó el disolvente, el crudo se cromatografió en columna (alúmina grado-III, hexano-cloruro de metileno 9:1) obteniéndose 1.336 g (40%) de materia prima recuperada (incluyendo la liberada de su clórhidrato); 0.150 g (2.6%) del producto de -- N,N-dialquilación 11 (sólido blanco. P.f.57-58° , hexano-acetato de etilo) y 1.485 g (32%) del producto esperado 4 en forma de aceite amarillo claro.

IR (Película) ν máx 3320(N-H), 2945(CH₃), 1405(CH₃-Si), 1110 (C-N-C), 932(O-C-O); 835,756(Si-C) cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ 6.98(s,1H,Ar-H), 6.96(s,1H,Ar-H), 5.95(s,2H,O-CH₂-O), 3.83(s,2H,Ar-CH₂-N), 2.57(s,1H,-NH-, intercambiable -- con D₂O), 2.07(s,2H,N-CH₂-Si), 0.1(s,9H,Si(CH₃)₃) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 215,213(26,27); 102(100); 73(65); 302,300(2,2)

N,N-Bistrimetilsililmetil-2-bromo-4,5-metilendioxibencilamina (1)

IR (KBr) ν máx 2950(CH₃-), 1245(Si-CH₂-N); 1225,1033(C-N); 833 760(Si-C) cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ 7.11(s,1H,Ar-H), 6.96(s,1H,Ar-H), 5.96(s,2H,O-CH₂-O), 3.44(s,2H,Ar-CH₂-N), 1.99(s,4H,N-CH₂-Si), 0.1(s,18H,Si(CH₃)₃) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 403,401(10,9); 388,386(7,7); 330,328(52,49); 215,213(100,98); 73(20).

(E)-Oxima del 6-bromopiperonal (6)

Se disolvieron 0.5 g (2.19 mmol) de 6-bromopiperonal - en 17 ml de isopropanol, se añadieron 0.454 g (3 eq.) de clor - hidrato de hidroxilamina y 0.3 g (3.5 eq.) de hidroxido de so - dio disueltos en la mínima cantidad de agua, la mezcla se some - tió a reflujo durante 30 min, al cabo de los cuales se añadió - agua y se evaporó el isopropanol al vacío, la fase acuosa fue -

neutralizada con soln. de HCl al 10% y extraída con acetato de etilo, al evaporar el disolvente se obtuvieron 0.499 g (94%) de oxima como sólido blanco, p.f. 162-163° (hexano-acetato de etilo) como único producto.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3460(O-H), 1610(C=N), 935(N-O) cm^{-1} .

RMP (CDCl_3) δ 8.4(s, 1H, -CH=NOH), 7.25(s, 1H, Ar-H), 6.98(s, 1H, Ar-H), 5.99(s, 2H, O-CH₂-O) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 245, 243(100, 98); 217, 215(19, 19); 201, 199(25, 26).

Acetal dietílico del 6-bromopiperonal (8)

Se disolvieron 0.53 g (2.32 mmol) de 6-bromopiperonal en 20 ml de etanol, se añadieron 0.4826 g (3 eq.) de clorhidrato de hidroxilamina y 0.324 g (3.5 eq.) de hidróxido de sodio disuelto en la mínima cantidad de agua, se reflujo durante 40 min, al finalizar la reacción se diluyó con agua, se evaporó el etanol y se extrajo con acetato de etilo, una vez secado y evaporado el disolvente, se procedió a purificar el crudo mediante c.c.f. (hexano-acetato de etilo 9:1), obteniéndose 0.173 g (31%) de la oxima 6 y 0.379 g (54%) del acetal 8 en forma de aceite amarillo claro.

IR (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 1173, 1119, 1059(C-O-C-O-C), 1040(O-C-O) cm^{-1} .

RMP (CDCl_3) δ 7.11(s, 1H, Ar-H), 6.9(s, 1H, Ar-H), 5.94(s, 2H, O-CH₂-O), 5.55(s, 1H, CH(OEt)₂), 3.9-3.3(m, 4H, O-CH₂-CH₃) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 304, 302(11, 12); 259, 257(82, 82); 231, 229(70, 100); 201, 199(13, 18).

2-Bromo-4,5-metilendioxi-bencilamina (7)

Una solución de 0.4 g (1.65 mmol) de oxima 6 en 1.7 ml de dimetoxietano (DME) anhidro se añade gota a gota a una mezcla de 0.4 ml de tetracloruro de titanio al 99% y 0.263 g de borohidruro de sodio previamente formada en 6.8 ml de DME (relaciones molares: 1 sustrato: 2.1 TiCl₄ : 4.2 NaBH₄) la preparación de la mezcla reductora se efectuó a -78° y la adición del

sustrato a 0° ; una vez concluida la adición, se agitó a temperatura ambiente durante 16h manteniendo una atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la reacción, la mezcla se trató con agua, se evaporó el DME, se añadió gluconato de sodio (de 2 a 3 eq.), bisulfito de sodio (2 eq) y se llevó a pH=12 con hidróxido de amonio al 28%, finalmente se secó sobre sulfato de sodio el beneno con el cual se extrajo; al evaporar el disolvente se obtuvo 0.37 g(98%) de un aceite incoloro que cristaliza en éter, -- p.f.84-86° (sólido blanco).

IR (KBr) ν máx 3425(-NH₂), 1640(NH₂), 1040(C-N) cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ 6.97(s,1H,Ar-H), 6.86(s,1H,Ar-H), 5.94(s,2H, O-CH₂-O), 3.83(s,2H,Ar-CH₂-N), 1.74(s,2H,-NH₂, intercambiables con D₂O) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 231,229(33,33); 230,228(20,18); 215,213(11, 11); 201,199(15,15); 150(100).

2-Bromo-4,5-metilendioxi-N-metil-N-trimetilsililmetilbencilamina (9)

0.36 g (1.57 mmol) de la amina 7 se disolvieron en 3ml de etanol, se añadieron 0.5 ml (2.5 eq.) de clorometiltrimetilsilano y 0.25 ml (1.25 eq.) de trietilamina; al cabo de 20h de reflujo se añadieron 1.1 eq de clorometiltrimetilsilano y de -- trietilamina respectivamente, se continuó con el reflujo durante 24h mas, después de las cuales se eliminó el disolvente al vacío, se agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente, el crudo obtenido se cromatografió (c.c.f. hexano-acetato de etilo 7:3), recuperándose 0.288 g (80%) de materia prima y 0.044 g (8.5%) de amina terciaria 9 en forma de aceite amarillo claro.

IR (Película) ν máx 2953(-CH₃), 1408(CH₃-Si), 1107(C-N-C); 1040,1246(C-N); 851,762(Si-C) cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ 7.05(s,1H,Ar-H), 6.96(s,1H,Ar-H), 5.94(s,2H, O-CH₂-O), 3.47(s,2H,Ar-CH₂-N), 2.25(s,3H,N-CH₃), 2.0(s,2H,

N-CH₂-Si), 0.8(s,9H, Si-(CH₃)₃) ppm.
EM m/z (Int.rel,%) 331,329(5,5); 316,314(3,4); 258,256(20,21);
215,213(100,99); 116(44), 73(41).

2-Bromo-4,5-metilendioxi-N-cianometil-N-trimetilsililmetilben-
cilamina (12)

0.584 g (1.85 mmol) de amina 4, 0.2 ml (1 equiv) de cloroacetnitrilo y 0.4 ml (1 equiv) de trietilamina se refluxaron en 3 ml de etanol absoluto durante 3h, al cabo de las cuales se agregaron otros 0.125 ml y 0.25 ml de cloroacetnitrilo y trietilamina respectivamente, continuándose el reflujo durante tres horas más, al cabo de las cuales se añadió agua, se evaporó el etanol y se extrajo con cloruro de metileno, basificando la fase acuosa a partir de la segunda extracción con hidróxido de amonio al 28% hasta llegar a pH=12; la fase orgánica fue posteriormente lavada con salmuera y secada con carbonato de potasio. Después de eliminado el disolvente, el crudo (0.717 g) se purificó (c.c.f. hexano-acetato de etilo 8:2) obteniéndose 0.59 g (90%) de producto N-alquilado como aceite amarillo claro.

IR (Película) ν máx 2955(CH₃-), 2210(CN); 856,764(Si-C)cm⁻¹.
RMP (CDCl₃) δ 6.99(s,1H,Ar-H), 6.9(s,1H,Ar-H), 5.96(s,2H, O-CH₂-O), 3.65(s,2H,Ar-CH₂-N), 3.44(s,2H,N-CH₂-CN), 2.2(s,2H, N-CH₂-Si), 0.12(s,9H,Si-(CH₃)₃) ppm.
EM m/z (Int.rel,%) 356,354(2,2); 215,213(70,100); 141(12);
73(51).

Trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)palad'io(II)

Se agitaron 0.557 g (7.5 mmol) de cloruro de potasio y 0.662 g (3.75 mmol) de cloruro de paladio(II) en 45 ml de agua a temperatura ambiente hasta formar una solución. Por otra parte, a una solución de tri-o-tolilfosfina (2.259 g, 7.7 mmol) en 157 ml de etanol absoluto se agregó gota a gota la solución anterior agitando durante la adición y posteriormente durante 2h, el precipitado amarillo se filtró y se lavó sucesi

vamente con una solución de etanol acuoso (50%), etanol absoluto y éter; finalmente se hirvió el catalizador en tolueno durante 20 min, se dejó enfriar y se filtró, los cristales se lavaron nuevamente con éter anhidro y se secaron al vacío a 80°. De esta manera se obtuvieron 2.766 g (96%) de catalizador en forma de polvo de color amarillo claro, p.f.desc.284° (lit. 285-295° desc.).

(E)-2-(N-cianometil-N-trimetilsililmetilaminometil)-4,5-metiléndioxycinamato de metilo (13)

0.18 g (0.5 mmol) de la amina 12 se hicieron reaccionar con 0.25 ml (2.8 mmol) de acrilato de metilo recién destilado y 0.3 ml (2.15 mmol) de trietilamina en presencia de 0.08 gramos (20%_M con respecto a la materia prima) de trans-dicloro bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II); se utilizaron 2 ml de tolueno como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 130° en un tubo de vidrio de 2 cm Ø con entrada 24/40, sellado con un septum e inmerso en un baño de aceite cuidando mantener una atmósfera de nitrógeno durante la adición de los reactivos y a lo largo de las 30h que duró la reacción. En tres ocasiones y a intervalos de 8h se añadieron 0.25 ml de acrilato de metilo junto con 0.3 ml de trietilamina. Al finalizar la reacción se añadió acetato de etilo, se filtró la mezcla de reacción sobre celita y se evaporó el acetato de etilo y el tolueno al vacío. El crudo obtenido fue nuevamente disuelto en acetato de etilo, lavando con solución acuosa de hidróxido de amonio (pH=12) y con salmuera; una vez secada con carbonato de potasio y evaporado el disolvente de la fase orgánica, se cromatografió el crudo obtenido (c.c.f. hexano-acetato de etilo 8:2) el producto obtenido como aceite se recristalizó de hexano-acetato de etilo para dar un sólido blanco, p.f.110-111°.

IR (KBr) ν máx 2210(CN), 1715(C=O); 1165, 1035(C-O-C) cm⁻¹.
RMP (CDCl₃) δ 8.02(d, J=16Hz, 1H, -CH=CH-COOME), 7.05(s, 1H, Ar-H)

6.83(s, 1H, Ar-H), 6.2(d, J=16Hz, 1H, -CH=CH-COOMe), 6.0(s, 2H, O-CH₂-O), 3.77(s, 3H, -COOCH₃), 3.64(s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.37(s, 2H, N-CH₂-CN), 2.18(s, 2H, N-CH₂-Si), 0.12(s, 9H, Si-(CH₃)₃) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 360(9); 219(73); 160(66); 159(100); 141(20); 73(85).

N-(2-bromo-4,5,metiléndioxibencil)-3-carboximetilpirrolidina(14)

0.2 g (0.565 mmol) de amina 12 se hicieron reacción con 0.25 ml (2.8 mmol) de acrilato de metilo y 0.085 g (0.625 mmol) de acetato de sodio anhidro, todo en 1 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) a 130°; al cabo de 7^h se agregaron 0.5 ml de acrilato de metilo; el tiempo total de reacción fué de 22h, al cabo de las cuales se evaporó la DMF al vacío, se añadió agua y cloruro de metileno, efectuando tres extracciones y un lavado con salmuera, las fracciones orgánicas combinadas se secaron con carbonato de potasio, se evaporó el disolvente y se se cromatografió en columna de alúmina neutra grado-III (hexano-cloruro de metileno 9:1 inicialmente) para obtener finalmente 0.155 g (80%) de la pirrolidina 14 en forma de aceite amarillo claro.

IR (Película) ν máx. 1735(C=O); 1234, 1036(C-O-C); 1200, 1170(C-N), 930(O-C-O) cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ 6.97(s, 1H, Ar-H), 6.95(s, 1H, Ar-H), 5.95(s, 2H, O-CH₂-O), 3.7(s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.25-2.35(m, 5H, -CH₂-N-CH₂-CH-COOMe) 2.09(c, J=7Hz, 2H, -CH₂-CH-) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 343, 341(13, 13); 342, 340(3, 3); 312, 310(10, 9); 284, 282(2, 2); 215, 213(78, 89); 128(100).

¹³C (CDCl₃) δ 175(s), 147.5(s), 147(s), 131.6(s), 114(s), 112(d), 110(d), 101.6(t), 58.6(t), 56.6(t), 53.6(t), 52(c), 42(d), 28(t) ppm.

Exo-4-carboximetil-2,5-metano-7,8-metiléndioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzoazepina (15)

Se disolvieron 0.075 g (0.21 mmol) de la amina 12 en 1.5 ml de acetonitrilo, se añadieron 0.066 g (0.52 mmol) de fluoruro de plata (I) y en ausencia de luz (atmósfera de nitrógeno) se calentó a 50° durante 7²h y después se dejó agitando -- 37²h a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró el residuo sólido, lavando con cloruro de metileno, la fase orgánica fué posteriormente lavada con agua y después secada. El crudo obtenido después de evaporar, se cromatografió (c.c.f. sistema básico al 4% en cloruro de metileno), el producto más polar fue aislado, obteniéndose 0.015 g (28%) de la amina 15 en forma de aceite amarillo.

IR (Película) ν máx. 1730(C=O); 1232,1037(C-O-C); 1198,1171 (C-N), 931(O-C-O) cm^{-1} .

RMP (CDCl₃) δ 6.6(s,1H,Ar-H), 6.5(s,1H,Ar-H), 5.93(s,2H,O-CH₂-O), 4.53(d, J_{AB}=16Hz,1H,Ar-CH₂-N), 3.93(d, J_{AB}=16Hz,1H,Ar-CH₂N), 3.75(s,3H,-COOCH₃), 3.95-3.0(m,6H) ppm.

EM m/z (Int.rel,%) 261(100); 230(22); 202(31); 174(55).

Iodometiltrimetilsilano.

2.4 g (19.6 mmol) de clorometiltrimetilsilano se refluxaron en 33 ml de acetona seca en presencia de 5 g (33 mmol) de ioduro de sodio durante 24h, al finalizar este tiempo, se filtró el cloruro de sodio formado y se evaporó la acetona quedando 1.73 g (41%) de un líquido incoloro (después de haber destilado, p.e.125°).

RMP (CDCl₃) δ 2.2(s,2H, I-CH₂-Si), 0.17(s,9H, Si-(CH₃)₃) ppm.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Enciclopedia Salvat de las Ciencias, tomo 18; Biología-Botánica, p. 331; Salvat, S.A.
- 2.- Sainsbury, M., "Five-membered Monoheterocyclic Compounds. Alkaloids: Amarillidaceae Alkaloids", en Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, S. Coffey, editor. Vol. IV B, cap. 10, p. 165. 2ª edición, Elsevier. N.Y. (1977).
- 3.- Wildman, W.C., "Amarillidaceae Alkaloids" en Chemistry of the Alkaloids, S.W. Pelletier, editor. cap. VI, p. 151. Van Nostrand Reinhold, N.Y., (1970).
- 4.- Wildman, W.C., "Amarillidaceae Alkaloids" en The Alkaloids, R.H.F. Manske, editor. Vol. XI, cap. 10, p. 318, 377. Academic Press, N.Y., (1968).
b) Glasby, J.S., Encyclopedia of the Alkaloids, Vol. 2, p. 973, 1069. Plenum Press, N.Y., (1975-1977).
- 5.- a) Jeffs, P.W. "The Amarillidaceae Alkaloids", en MTP International Review of Science, K. Weisner, editor. Vol. 9, "Alkaloids", cap. 8, p. 273. University Park Press, Baltimore (1973).
b) Fuganti, C., "The Amarillidaceae Alkaloids" en The Alkaloids, R.H.F. Manske, editor. Vol. XV, cap. 3, p. 137. Academic Press, N.Y., (1975).
- 6.- Sánchez, I.H., Larraza, M.I., Rojas, I., Kuri Breña, F., Flores, H. Heterocycles. 1985, 23(12), 3033-39.
- 7.- a) Jung, M.E. Tetrahedron. 1976, 32, 3-31.
b) Gawley, R.E. Synthesis. 1976, 777-94.
- 8.- Bergmann, E.D., Ginsburg, D., Pappo, R. Org. React. 1959, 10, 179-555.
- 9.- Larson, G.L., Klesse, R. J. Org. Chem. 1985, 50, 3627.
- 10.- a) Stork, G., Ganem, B. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6152-3.
b) Boeckmann, R.K. ibid. 1974, 96, 6179-81.
c) Stork, G., Singh, J. ibid. 1974, 96, 6181-2.
- 11.- March, J. Advanced Organic Chemistry. 3ª edición, p. 834. J. Wiley, N.Y. (1985).
- 12.- Roberts, J.S., "Sesquiterpenoids", en Terpenoids and Steroids, J.R. Hanson, senior reporter. Vol. 10, cap. 1, p. 45. The Royal Society of Chemistry. London, (1981).

b) Piers, E., Britton, R.W., Geraghty, M.B., Keziere, R.J., Kido, F. Can.J.of Chem. 1975, 53, 2849-64.

13.- Haque, M.S. J.Chem.Ed. 1984, 61(6), 490-4; y referencias ahí citadas.

14.- a) Padwa, A., Chen, Y. Tetrahedron.Lett. 1983, 24(33), 3447-50.

b) Padwa, A., Parker, K.A., Dent, W., Cohen, I.D. ibid. 1984, 25(43), 4917-20.

La segunda forma conocida para generar iluros de azometino no activa - dos consiste en tratar N-alcoximetil, N-trimetilsililmetilaminas con triflato de trimetilsilicio o yoduro de trimetilsilicio / fluoruro de cesio.

c) Hosomi, A., Sakata, Y., Sakurai, H. Chem.Lett. 1984, 1117-20.

Los iluros de azometino activados son aquellos que poseen uno o varios grupos que les dan estabilidad por conjugación, tal es el caso de los N-feniltiometil ésteres de aminoácidos.

d) Imai, N., Terao, Y., Achiwa, K., Sekiya, M. Tetrahedron.Lett. 1984, 25(15), 1579-82.

Otros casos de generación y aplicación de iluros de azometino activados pueden verse en:

e) Achiwa, K., Imai, N., Kotaki, H., Terao, Y. Heterocycles. 1985, 23(1), 191

f) Achiwa, K., Imai, N., Terao, Y. ibid. 1985, 23(5), 1107-10.

g) Sekiya, M., Motoyama, T. Chem.Pharm.Bull. 1983, 31(11) 3939-45.

h) Vebrel, J., Grée, D., Carrié, R. Can.J.Chem. 1984, 62, 939-44.

15.- a) Allen, C.F.H., Van Allan, J.A. Org.Synth. Vol.III, 275.

b) Baker, W., Ollis, W.D., Poole, V.D. J.Chem.Soc. 1949, 307-13.

16.- Harada, K., Okawara, T. J.Org.Chem. 1972, 37, 3286-9.

17.- Tsuge, O., Kanemasa, S., Matsuda, K. ibid. 1984, 49, 2688-91.

18.- Borch, R.F., Bernstein, M.D., Durst, H.D. J.Am.Chem.Soc. 1971, 93, 2897-2904.

19.- Sommer, L.H., Rockett, J. ibid. 1951, 73, 5130-4.

20.- Heck, R.F. Org.React. 1982, 27, 345-90.

21.-a) Tsuge, O., Kanemasa, S., Matsuda, K. Chem.Lett. 1983, 1131-4.

b) Nishiyama, K., Tanaka, N. J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1983, 1322-3.

22.- Boyd, D.R., Bjorgo, J., Watson, C.G. J.Chem.Soc.Perkin II. 1974, 2, 757-62.

23.- Ganem, B., Wrobel, J.E. Tetrahedron.Lett. 1981, 22(36), 3447-50.

b) Ganem, B., Fortunato, J.M. J.Org.Chem. 1976, 41, 2194-2200.

24.- Colvin, E.W. Chem.Soc.Rev. 1978, 7(1), 15-64.

25.- Pojer, P.M. Aust.J. of Chem. 1979, 32, 201-4.

- 26.- Oae, S., Fujimori, K., Yoshimoto, H. Tetrahedron.Lett. 1980, 21, 3385-8.
- 27.- Wilds, A.L. Org.React. 1944, 2, 178-223.
- 28.- De Angelis, F., Nicoletti, R., et.al. J.Org.Chem. 1985, 50, 1916-19.
- 29.- a) Singh, S., Sharma, V.K. J.Chem.Soc.Perkin I. 1985, 3, 437-40.
b) Grigg, R., Mitchell, T.R.B., Tongpenyai, N. Synthesis. 1981, 3, 163-4.
- 30.- El 6-bromopiperonal puede prepararse según las técnicas publicadas en:
a) Jung, M.E., Lam, Y.P. J.Org.Chem. 1985, 50, 1087-1105. (60% rend, aprox.)
b) Dallacker, f. Liebigs. Ann.Chem. 1960, 633, 14-22. (69% rend.).
c) Becker, D., Hughes, L.R., Raphael, R.A. J.Chem.Soc.Perkin I. 1977, 1674-81. (48% rend.).
- 31.- a) Morales, H.R., Pérez-Juárez, M., Cuellar, L., Mendoza, L., Fernández, H., Contreras, R. Synth.Comm. 1984, 14(13), 1213-20.
b) Pelter, A., Rosser, R.M. J.Chem.Soc.Perkin I. 1984, 4, 717-20.
c) Stevens, R.V., Lee, A.W.M. J.Am.Chem.Soc. 1979, 101, 7032-5.
- 32.- a) Silverstein, Bassler, Morrill. Spectrometric Identificarion of Organic Compounds. 4a edición, p.233. J.Wiley, (1981).
b) Sohár, P. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Vol.II, p.63. CRC Press, (1983).
- 33.- Kano, S., Tanaka, Y., Sugino, E., Hibino, S. Synthesis. 1980, 695-7.
- 34.- Perrin, D.D. Masking and Demasking of Chemical Reactions. Vol.33, p. 164., P.J.Elving, I.M.Kolthoff, editores. J.Wiley, N.Y., (1970).
- 35.- Whitmore, F.C., Sommer, L.H. J.Am.Chem.Soc. 1946, 68, 481-4.
- 36.- Speier, J.L., Noll, J.E., Daubert, B.F. ibid. 1951, 73, 3867-71.
- 37.- Padwa, A., Chen, Y., Dent, W., Nimmegern, H. J.Org.Chem. 1985, 50, 4006-14.
- 38.- Okawara, T., Harada, K. ibid. 1972, 37, 3286-9.
- 39.- Bennett, M.A., Longstaff, P.A. J.Am.Chem.Soc. 1969, 91, 6266-80.
- 40.- Heck, R.F., Nolley, J.P. J.Org.Chem. 1972, 37, 2320-2.
- 41.- a) Spencer, A. J.Organomet.Chem. 1972, 37, 2320-2.
b) Spencer, A. ibid. 1984, 265, 323-31.
- 42.- Tuyet, J. J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1984, 19, 1287-9.
- 43.- Tsuji, J., Nagashima, H. Tetrahedron. 1984, 40(14) 2699-2702.
- 44.- Andersson, C., Karabelas, K., Hallberg, A. J.Org.Chem. 1985, 50, 3891-5.
- 45.- Evans, S.A., Scott, W.L., Truesdale, L.K. Tetrahedron.Lett. 1972, 2, 121-4.



QUIMICA
D. E. PG.

- 46.- Trost, B.M., Tamaru, Y. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3101-13.
- 47.- Sakakibara, T., Nishimura, S., Kimura, K., Fukioka, S., Odaira, Y. Tetrahedron. Lett. 1971, 49, 4719-22.
- 48.- Murai, A., Ono, M., Masamune, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1982, 55, 1202-4.
- 49.- Rubottom, G.M., Gruber, J.M. J. Org. Chem. 1978, 43, 1599-1602.
- 50.- Davis, F.A., Finn, J., Vishwakarma, L.C., Billmers, J.M. ibid. 1984, 49, 3241-3.
- 51.- Watt, D.S., Dunlap, N.K., Sabol, M.R. Tetrahedron. Lett. 1984, 25(51), - 5839-42.
- 52.- a) Büchi, G., Kulsa, P., Rosati, R.L. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 2448-9.
b) Büchi, G., Ando, M., Ohnuma, T. ibid. 1975, 97, 6880-1.
- 53.- Corey, E.J., Gras, J.L., Ulrich, P. Tetrahedron. Lett. 1986, 809.
- 54.- Greene, T.W. Protective Groups in Organic Synthesis, p.19. J. Wiley, editor. (1981).
- 55.- Suzuki, H., Kondo, A., Ogawa, T. Chem. Lett. 1985, 3, 411-2.