

15 201

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## UNA NUEVA SINTESIS TOTAL DE LA WITASOMNINA



EXAMEN PROFESIONAL  
FAC. DE QUIMICA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**Q U I M I C O**

P R E S E N T A  
**ANGEL GUZMAN PEREZ**

MEXICO, D. F.

1960.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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

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

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

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

## CONTENIDO

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
3. Generalidades	6
4. Análisis Retrosintético	9
5. Resultados y Discusión	12
6. Conclusiones	30
7. Parte Experimental	31
8. Agradecimientos	45
9. Bibliografía	46

## INTRODUCCION

La *Withania Somnifera* Dunal (Solanaceae) es una planta nativa del sur de Europa, de Sudáfrica y de la India. En este último país la planta se cultiva con fines medicinales.<sup>1</sup>

En 1966, Schröter *et al*<sup>1</sup> aislaron un alcaloide de la raíz de esta planta al que llamaron Withasomnina y determinaron su estructura por métodos físicos (IR, RMN y EM), encontrándose que se trataba del 4-fenil -1,5-trimetilenzapazol (1).



Figura 1

Es importante señalar que en 1911, Power y Salway<sup>2</sup> publicaron uno de los primeros trabajos sobre los alcaloides encontrados en esta raíz y describieron el aislamiento de una base cristalina de p.f. 116°C. Posteriormente, en 1963, Schwarting *et al*<sup>3</sup> realizaron un estudio exhaustivo de los alcaloides de esta planta, aislando nueve de ellos en estado puro: tropina, pseudotropina, tiglioato de 3-tropinilo, colina, cuscohigrina, di-isopelletierina, anafarina, anhigrina y otro alcaloide al que no fué posible determinarle la estructura. Se ha demostrado que la

Withasomnina es idéntica a la base aislada por Power y al alcaloide de Schwarting cuya estructura no se determinó.<sup>4</sup>

La Withasomnina tiene p.f. 117-118°C,  $pK_a = 2.01$ , y forma un picrato con p.f. 170-173°C. Sus datos espectroscópicos se encuentran reportados en el artículo de Schröter *et al* <sup>1</sup>.

Posteriormente, en 1968, se reportó<sup>2</sup> que la Withasomnina tiene propiedades sedantes, diuréticas, antiinflamatorias y antiúlcera. En 1971, se informó<sup>3</sup> que tenía aun más propiedades farmacológicas como lo son propiedades analgésicas, de anestésico local y efectos espasmolíticos. Además funciona como depresor del sistema nervioso central y del sistema circulatorio. Por esta variedad de propiedades farmacológicas y por el hecho de ser, junto con la  $\beta$ -1-pirazollalanina, los únicos dos compuestos con un anillo de pirazol encontrados en plantas superiores<sup>1</sup>, se ha mostrado un gran interés por efectuar la síntesis química de la Withasomnina.

## ANTECEDENTES

A la fecha se han propuesto cuando menos ocho síntesis para la Withasomnina (1). Las primeras cuatro fueron publicadas por Morimoto *et al*<sup>1,2</sup> (figura 2). Dos de estos métodos<sup>1</sup> parten de 4-fenil-3-hidroximetilpirazol (2), mientras que otro<sup>2</sup> parte de indol (3) y N,N-diethyl-4-etoxibutiramida (4) y el cuarto<sup>3</sup> tiene como materia prima al éster etílico del ácido 1-etoxicarboniletil-4-fenilpirazol-5-carboxílico (5). Estas síntesis consisten de seis, seis, cinco y tres pasos respectivamente, pero tienen el inconveniente de que ninguna de las materias primas, excepto el indol, son accesibles comercialmente. Por otro lado, los rendimientos para estas rutas no se encuentran reportados y por lo tanto no se pueden comparar con las otras rutas sintéticas.

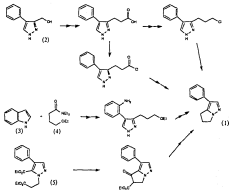


Figura 2

Onaka<sup>4</sup> efectuó una síntesis basada en biogénesis que parte de fenilacetoneitrilo (6) y 2-pirolidinona (7), que consta de cuatro pasos y por la cual reportan un rendimiento global del 2.7% (figura 3). Posteriormente, Onaka<sup>5</sup> elevó el rendimiento global de esta síntesis al 4.0%.

Zubek<sup>6</sup> desarrolló otra síntesis que parte de 1-amino-2-pirolidinona (8), la cual no es comercial, y a través de tres pasos la transforma a Withasomnina con un rendimiento global del 30% (figura 3).

Takano *et al*<sup>19</sup> realizaron en 1982 una nueva síntesis la cual consta de 7 pasos y da un rendimiento global del 5.4%. La materia prima en este caso es el fenilacetaldéhid (9) (figura 3).

Finalmente Ranganathan y Bamezai<sup>21</sup> propusieron una síntesis de tres pasos, que parte de L-prolina (10) y que da un rendimiento del 14.5% (figura 3).

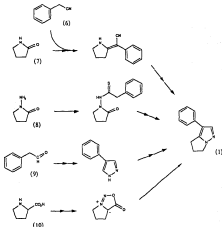


Figura 3



## GENERALIDADES

Los pirazoles son compuestos heterocíclicos aromáticos con un anillo de cinco miembros, donde dos de estos átomos son nitrógenos vecinos.

Los dos métodos más importantes y comunes para la síntesis de anillos de pirazol son las reacciones de compuestos  $\beta$ -difuncionales con hidrazina y las cicloadiciones 1,3-dipolares<sup>12</sup>. En el primer método se hace reaccionar un compuesto 1,3-dicarbonílico o sus equivalentes, como por ejemplo éteres de enol, tioéteres de enol, enaminas, o cetales, con hidrazina o alguno de sus derivados.

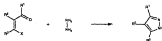


Figura 4

La reacción ocurre generalmente en dos pasos, aunque el orden de estos es dudoso. En uno de ellos, un nitrógeno de la hidrazina ataca al sistema conjugado adicionándose 1,4 y en el otro paso, el otro nitrógeno se adiciona 1,2 para formar una hidrazona. El siguiente es un mecanismo posible para esta reacción, donde -X pudiera ser -OH, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, etc.

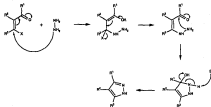


Figura 5

En el segundo método general, la cicloadición 1,3-dipolar ocurre entre un compuesto acetilénico, el dipolarófilo, y un compuesto diazo, el dipolo. La reacción ocurre por un mecanismo concertado.

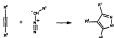


Figura 6

De estos dos métodos el más usado es el primero.

Los principales tipos de reacción que sufren los pirazoles<sup>13</sup> son las sustituciones electrofílicas, las cuales ocurren principalmente en posición 4 y en medios poco ácidos; las sustituciones nucleofílicas, que ocurren primordialmente en posición 3; y finalmente las N-alkilaciones. Estas últimas generalmente se llevan a cabo usando un

compuesto con un carbono electrofílico y en presencia de alguna base. La base tiene por objeto atrapar al protón liberado durante la reacción:

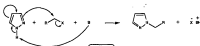


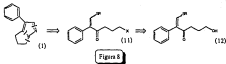
Figura 7

## ANALISIS RETROSINTETICO

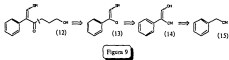
La nueva síntesis que nosotros diseñamos para la Withasomnina se basa en el siguiente análisis retrosintético:

Si sobre la estructura de la Withasomnina (1) se efectúa una triple desconexión, como se indica en la figura 8, el precursor inmediato de la misma será la cetona (11) en la que -X es un grupo saliente eficiente. Este es el paso clave de la síntesis y comprende dos reacciones independientes que se llevan a cabo en el mismo paso. Una de las reacciones involucra la construcción del anillo de pirazol usando hidrazina, ya que el compuesto (11) es equivalente a un compuesto 1,3-dicarbonílico. La otra reacción involucra una N-alkilación intramolecular, en donde el carbono que soporta al grupo saliente (-X) recibe el ataque nucleofílico de uno de los nitrógenos del pirazol, con la participación de una base. En otras palabras la hidrazina reacciona con (11) en tres sitios distintos de la molécula: el carbono vinílico que soporta al azufre, el carbono carbonílico y el carbono que sostiene al grupo saliente. Nótese que independientemente del orden en que ocurran los ataques de la hidrazina a los centros electrofílicos de (11) el producto final sería la Withasomnina.

La cetona (11) se puede preparar, a su vez, a partir del cetoalcohol (12) por una reacción de cloración, bromación o tosilación.



El ceto-alcohol (12) tendría, a su vez, como precursor al compuesto (13) (vease la figura 9), en el que -G podría ser -CN, -CHO, o cualquier otro grupo similar. Esta última substancia se puede preparar a partir del α-formilfenilacetónitrilo (14) por una reacción de protección con un mercaptano. El α-formilfenilacetónitrilo (14), a su vez, se podría obtener fácilmente a partir de fenilacetónitrilo (15), el cual es un compuesto comercialmente accesible y de bajo precio, por lo cual no habría ningún impedimento para poderlo utilizar como materia prima.



Este plan de síntesis parece ser bastante conveniente, ya que en teoría requiere de únicamente cinco pasos, todos ellos utilizando reacciones conocidas, excepto la última que involucra una doble ciclización. Por otro lado, esta doble ciclización es una reacción

interesante y que vale la pena intentarse, sobre todo porque no hay razón para pensar que no se pueda llevar a cabo.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Siguiendo el plan de síntesis antes elaborado, el primer paso fue la formilación del fenilacetnitrilo (15) para obtener al  $\alpha$ -formilfenilacetnitrilo (14) (figura 10)<sup>14</sup>. Esta reacción se llevó a cabo a través de una reacción del tipo condensación de Claisen cruzada. Para esto se hicieron reaccionar fenilacetnitrilo (15) y formiato de etilo, en presencia de base. Este último compuesto no tiene protones en posición  $\alpha$  y por lo tanto permite que haya selectividad en la condensación cruzada. Las bases utilizadas fueron arena de sodio e hidruro de sodio. Se encontró que el hidruro de sodio es más conveniente en su manejo y da mejores rendimientos. Cabe comentar que es indispensable agregar unas gotas de etanol absoluto a la mezcla de reacción antes de empezar la adición ya que de este modo se genera desde el inicio el etóxido de sodio, el cual es la base que en realidad extrae el protón en posición  $\alpha$  en el fenilacetnitrilo. Estas cantidades pequeñas de etóxido inician la reacción, la cual regenera al etanol, y éste es transformado a más etóxido por la base presente; de modo que solo se requieren cantidades catalíticas de etanol<sup>15</sup>. De no agregarse el etanol se corre el peligro de que la reacción se inicie violentamente y sea difícil de controlar. El producto de la reacción (14) (figura 10) está enolizado debido a que en esta forma se encuentra como un sistema conjugado, lo que le confiere estabilidad especial. Otro punto importante a considerar es la acidez relativamente alta del producto, debido a que su base conjugada se encuentra muy estabilizada por resonancia. Su acidez es tan alta que aún el bicarbonato de sodio es suficientemente básico para reaccionar con él.

Por lo tanto, en el proceso de aislamiento se deben evitar los lavados con bicarbonato de sodio. Sin embargo, esta característica presenta la posibilidad de purificar al producto como si fuera un ácido (extrayendo con una solución de hidróxido de sodio, neutralizando y volviendo a extraer con un disolvente orgánico). El rendimiento obtenido en esta reacción fue del 92% y el producto se identificó a partir de su punto de fusión, el cual se encuentra reportado en la literatura<sup>16</sup>, la aparición de bandas en el IR en  $1210\text{ cm}^{-1}$  (C-O),  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=C),  $2220\text{ cm}^{-1}$  (CN) y  $3100\text{ cm}^{-1}$  (O-H) y de una señal en la RMN en 7.6-7.7 ppm (OH, =CH).

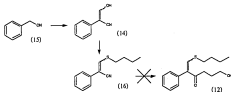


Figura 10

Con objeto de proteger al grupo formilo y poder funcionalizar adecuadamente el nitrilo, se utilizó el *n*-butilmercaptano. La razón de utilizar a un mercaptano es que la protección resultante tiene mayor estabilidad que las protecciones que se hacen con un alcohol o con una amina. Se usó en particular al *n*-butilmercaptano porque tiene un punto de ebullición de  $98^{\circ}\text{C}/760\text{ mmHg}$ , el cual es lo suficientemente alto para permitir el calentar a reflujo la mezcla de reacción sin que se



perda el mercaptano y suficientemente bajo para que al trabajar la reacción se pueda evaporar el exceso con facilidad usando el vacío<sup>17</sup>. Esta transformación se lleva a cabo por un mecanismo en el que hay una adición tipo Michael al sistema conjugado, seguida de una pérdida de agua para dar (16) (figura 10). La reacción se encuentra informada para el caso de cetonas utilizando benceno como disolvente y ácido p-toluensulfónico como catalizador<sup>17</sup>. Nuestra experiencia personal es que estas condiciones funcionan adecuadamente (rendimiento del 83%) solo si la materia prima presenta una buena pureza. De no ser así, la reacción se detiene. Para estos casos se diseñó una técnica alternativa que utiliza cloruro de metileno como disolvente y éterato de trifluoruro de boro como catalizador. Con estas condiciones se logran rendimientos del 68% aun con materias primas no del todo puras. El producto obtenido (16) se identificó a partir de sus constantes espectroscópicas. El espectro en el IR muestra bandas de absorción en 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) y 2230  $\text{cm}^{-1}$  (CN) y desde luego ya no muestra la absorción en 3100  $\text{cm}^{-1}$  (O-H) que se observaba en la sustancia de partida. El espectro de RMN de (16) muestra dos tripletes en 1.0 ppm y 2.9 ppm para el metilo terminal y para el metileno unido al azufre respectivamente, y un multiplete en 1.3-1.9 ppm debido al resto de los hidrógenos alifáticos. Cabe comentar que la estereoquímica del doble enlace de este compuesto y de todos los que siguen no se determinó ya que los datos espectroscópicos son insuficientes para asignar una estereoquímica definitiva. Para hacer esto se requeriría realizar otros experimentos, los cuales no se hicieron porque la estereoquímica del doble enlace carece de importancia para los propósitos de la síntesis.

En la reacción anterior se observa también la formación del tioacetal (17) como producto lateral, debido a una segunda adición del *n*-butilmercaptano sobre el compuesto (16) (figura 11). El tioacetal se identificó a partir de su espectro de RMN, el cual muestra dos señales dobles en 3.9 ppm y 4.2 ppm las cuales se asignaron al protón que está sobre el átomo de carbono unido a dos azufres y al protón benílico respectivamente, por las señales en 2.5 ppm ( $\text{SCH}_2$ ) y 0.8 ppm (Me) que integraban para 4H y 6H respectivamente, y por la ausencia de un protón vinílico. Además, su espectro de IR muestra una banda de absorción en  $2240\text{ cm}^{-1}$  (CN). Sin embargo, este tioacetal se puede transformar al compuesto (16) en presencia de una base, como por ejemplo el 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU)<sup>18</sup>, el cual propicia una eliminación de *n*-butilmercaptano. Esto sirvió para confirmar su estructura. Para evitar el establecimiento de un equilibrio, el *n*-butilmercaptano se retiró del medio de reacción por destilación al vacío, a temperatura ambiente.

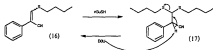


Figura 11

El siguiente paso en el plan de síntesis era la transformación del nitrilo (16) en la cetona (12) (figura 10), lo cual se intentó hacer por medio de la adición de un reactivo organometálico. No se trabajó con

reactivos organometálicos como:  $XCH_2CH_2CH_2M$ , los cuales darían directamente un compuesto del tipo [11] (figura 8), debido a que se sabe que estos reactivos se ciclizan con facilidad para dar ciclopropanos<sup>19</sup>; con este antecedente, se requería trabajar con un reactivo que tuviera un grupo hidroxilo, ya que este se puede convertir con facilidad a un buen grupo saliente. Se escogió al siguiente reactivo de Grignard:  $OMgOCH_2CH_2CH_2MgCl$ , que es un reactivo particular debido al hecho de que contiene un grupo hidroxilo sin proteger<sup>20</sup>; esto evita la necesidad de reacciones adicionales de protección y desprotección del grupo hidroxilo. Sin embargo, al utilizar este reactivo en éter a temperatura ambiente se observó que no se adicionaba 1,2 sobre el nitrilo como se esperaba, sino que se adicionaba dos veces de manera 1,4 para dar el compuesto [18] (figura 12). Este compuesto se identificó por sus constantes espectroscópicas. En el IR presentó bandas de absorción en  $2260\text{ cm}^{-1}$  (CN) y  $3370\text{ cm}^{-1}$  (O-H); en la RMN se observaron dos singuletes en 3.1 ppm (OH) y en 7.3 ppm (ArH), un doblete en 3.9 ppm (ArCH), un triplete en 3.5 ppm ( $HOCH_2$ ) y un multiplete en 1.2-2.0 ppm (H alifáticos). Se intentó evitar la formación del compuesto [18] invirtiendo el orden de adición de los reactivos; sin embargo, no hubo cambio alguno. En vista de que los compuestos organolitados generalmente se adicionan 1,2 a los sistemas conjugados<sup>21</sup>, se intentó la adición de *n*-butirilo sobre el nitrilo [16], como un modelo, utilizando éter y tetrahidrofurano como disolventes, bajo atmósfera de nitrógeno y a  $-78^\circ\text{C}$ ; en ambos casos se obtuvieron resultados negativos ya que se observó una doble adición 1,4, obteniéndose el compuesto [19] (figura 12).

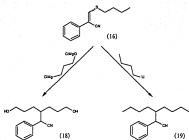


Figura 12

En vista de este problema se buscó una ruta alterna y se pensó en llevar a cabo la adición del reactivo organometálico sobre el aldehído correspondiente (20) (figura 13). Se sabe que las adiciones sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados generalmente ocurren en 1,2<sup>21</sup>. Para esto se preparó el aldehído (20) a partir del compuesto (16) por medio de una reducción parcial utilizando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) como agente reductor<sup>22,23</sup>. La reducción parcial es posible debido a que se forma un intermediario en el que el anión de la imina correspondiente se encuentra coordinado al aluminio, formando un compuesto muy difícil de reducir, el cual puede ser hidrolizado al correspondiente aldehído<sup>24</sup>. Esta reacción dio rendimientos variados, siendo el mejor uno del 80%. El producto se identificó por medio de su espectro en el IR, el cual muestra bandas de absorción en  $1685\text{ cm}^{-1}$ ,

2740  $\text{cm}^{-1}$  y 2840  $\text{cm}^{-1}$  características del grupo aldehído y en 1615  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace. De la misma manera ya no se observa la absorción en 2240  $\text{cm}^{-1}$  característica del grupo nitrilo que se veía en el espectro de la materia prima. El espectro de RMN muestra dos tripletes en 0.9 ppm (Me) y en 2.8 ppm ( $\text{SCH}_2$ ), y dos singuletes en 9.3 ppm (CHO) y en 7.4 ppm ( $=\text{CH}$ ).

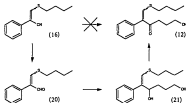


Figura 13

A continuación se intentó la adición del reactivo de Grignard antes mencionado sobre el aldehído (20). Esta reacción funcionó muy bien, ya que como se esperaba la adición se llevó a cabo vía 1,2, para dar el diol (21) (figura 13) en un rendimiento casi cuantitativo y con una pureza que hacía innecesario purificarlo. Este compuesto muestra en el espectro de IR una banda fuerte en 3370  $\text{cm}^{-1}$  (O-H) y una banda en 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), y en la RMN una señal ancha en 3.0 ppm (OH), cuatro tripletes en 0.9 ppm (Me), 2.6 ppm ( $\text{SCH}_2$ ), 3.5 ppm ( $\text{HOCH}_2$ ) y

4.4 ppm (CH) y un singulete en 6.2 ppm (=CH). Es importante mencionar que el diol (21) es bastante sensible al medio ácido; en presencia de pequeñas cantidades de cualquier ácido cicliza para dar el derivado del tetrahidrofurano (22) (figura 14). Este compuesto se caracterizó por la ausencia de bandas en el IR correspondientes a hidroxilo y por la presencia de una banda en  $1100\text{ cm}^{-1}$  (C-O). En el espectro de RMN muestra dos tripletes en 3.8 ppm ( $\text{OCH}_2$ ) y 4.7 ppm (CH). Es probable que esta reacción secundaria ocurra a través de la formación del carbocatión alílico muy estable, el cual es atacado intramolecularmente por el hidroxilo primario (figura 14). Por esta razón la reacción de preparación de (21) debe de trabajarse hidrolizando con solución saturada de cloruro de amonio y no con soluciones de ácidos fuertes.

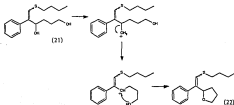


Figura 14

Para obtener la cetona (12) a partir del diol (21) (figura 13) se requería oxidar selectivamente al hidroxilo alílico secundario sin tocar al alcohol primario. Esta oxidación se efectuó utilizando como agente oxidante al dióxido de manganeso activado<sup>25</sup>. Se hicieron varios experimentos preliminares y se encontró que el cloruro de metileno era mejor disolvente que el tetrahidrofurano o el benceno y que si no se utilizaba un gran exceso de dióxido de manganeso la reacción se detenía. Es importante que el cloruro de metileno utilizado para la reacción este libre de ácido ya que de lo contrario ocurre la formación, como producto lateral, del compuesto (22). La cetona deseada (12) se obtuvo en un rendimiento del 78% y se identificó por la aparición de bandas en el espectro de IR en 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1605  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) y 3420  $\text{cm}^{-1}$  (O-H); en la RMN aparece cuatro tripletes en 0.9 ppm (Me), 2.5 ppm (COCH<sub>3</sub>), 2.7 ppm (SCH<sub>2</sub>) y 3.5 ppm (HOCH<sub>2</sub>), y dos singletes en 2.2 ppm (OH) y 7.8 ppm (=CH). También se probó el uso de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ)<sup>26</sup> para llevar a cabo esta oxidación, sin embargo se obtuvieron varios productos y ninguno era el deseado.

En vista de que el aldehído (20) resultó ser un intermediario importante en la síntesis, se pensó en la posibilidad de prepararlo de otro modo. Esta otra opción se puede ver en la figura 15.

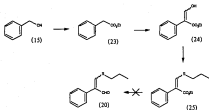


Figura 15

El primer paso involucra la transformación del fenilacetone nitrilo (15) al fenilacetato de etilo (23) (figura 15). Este proceso se pudo llevar a cabo en un solo paso a través de una hidrólisis utilizando etanol al 95% en agua, con catálisis ácida<sup>27</sup>. La reacción probablemente ocurre a través de la formación de la etoximina, como intermediario. La reacción procede con un 83% de rendimiento y el producto se identificó por su punto de ebullición, el cual se encuentra reportado<sup>27</sup> y por la aparición de bandas en el IR en  $1160\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C),  $1380\text{ cm}^{-1}$  (Me) y  $1740\text{ cm}^{-1}$  (C=O) y por la ausencia de la banda correspondiente a nitrilo. Además se observaron en la RMN un triplete en 1.1 ppm (Me) y un cuadruplete en 4.0 ppm ( $\text{COOCH}_2$ ).

La formulación del fenilacetato de etilo (23) se efectuó por medio de una condensación de tipo Claisen cruzada para dar el  $\alpha$ -formilfenilacetato de etilo (24)<sup>14</sup> (figura 15) en 54% de rendimiento. El formiléster (24) se identificó por su punto de ebullición, el cual se



encuentra reportado<sup>14</sup>, y por que muestra en el espectro de IR bandas de absorción en 1605  $\text{cm}^{-1}$  característica de la doble ligadura, en 1160  $\text{cm}^{-1}$  y en 1730  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden al grupo ester y en 3450  $\text{cm}^{-1}$  característica del grupo hidroxilo. En el espectro de RMN se observa una señal ancha en 10.4 ppm que se asignó al grupo hidroxilo, un triplete en 0.9 ppm que corresponde al metilo terminal y un cuadruplete en 4.3 ppm que se asignó al metileno. Nótese que este compuesto también se encuentra enlizado.

La protección del  $\alpha$ -tercifenilacetato de etilo (24) para obtener la sustancia (25) (figura 15) se llevó a cabo de manera muy similar a la efectuada con el correspondiente nitrilo<sup>17</sup>, siendo la única diferencia importante el hecho de que se utilizó tolueno en vez de benceno como disolvente. Esto tuvo por objeto el elevar la temperatura de reflujo para acelerar la reacción, la cual se efectuaba a baja velocidad en benceno. El rendimiento obtenido fue del 63% y el producto se caracterizó a partir de sus constantes espectroscópicas. En el espectro de RMN se observaron las siguientes señales: dos tripletes en 2.8 ppm ( $\text{SCH}_2$ ) y en 0.9 ppm (Me), un singulete en 7.8 ppm ( $=\text{CH}$ ) y un cuadruplete en 4.2 ppm ( $\text{COOCH}_2$ ); también se notó la desaparición de la señal en 10.4 ppm debida al hidroxilo que se encontraba presente en la materia prima. En el espectro de IR se observaron bandas de absorción en 1175  $\text{cm}^{-1}$ , 1230  $\text{cm}^{-1}$  y 1705  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al grupo ester y en 1610  $\text{cm}^{-1}$  característica del doble enlace; también se notó la desaparición de la banda de absorción debida al hidroxilo que se encontraba presente en la materia prima en 3450  $\text{cm}^{-1}$ .

El intento de reducir parcialmente el compuesto (25) al aldehído (20) (figura 15) con DIBAL- $\text{H}$ <sup>22,23</sup> en tolueno a  $-78^\circ\text{C}$  fué infructuoso,

por más esfuerzos que se hicieron, nunca se observó la formación de (20) y si la de otras sustancias entre las que se cree que se encuentra el alcohol correspondiente. Siendo que los rendimientos de las reacciones de formilación y tioeterificación con el éster alílico fueron inferiores a los correspondientes para el nitrilo, el resultado negativo anterior terminó de decidirnos de abandonar esta ruta.

Para transformar el etoalcohol (12) a la Withasomina (1) es necesario tener en lugar del grupo hidroxilo a un buen grupo saliente. Inicialmente se utilizó el tosilato correspondiente (26) (figura 16); este se preparó con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de piridina y en solución de cloruro de metileno<sup>29</sup>. El tosilato obtenido resultó sumamente inestable, razón por la cual sin purificar se usó inmediatamente en la siguiente reacción, bajo las condiciones diseñadas para que se llevara a cabo la doble ciclización y se formara la Withasomina, es decir, con hidrato de hidrazina, en presencia de la base trietilamina y en solución de etanol a reflujo<sup>27</sup>. En esta reacción no se obtuvo el producto deseado; en vez de este se aisló el pirazol (27) (figura 16) en un rendimiento del 30%. Este compuesto se caracterizó por su punto de fusión, el cual se encuentra reportado<sup>7</sup>, y a partir de sus constantes espectroscópicas. En el espectro de IR se observaron bandas en 1065  $\text{cm}^{-1}$  (C-O), 1100  $\text{cm}^{-1}$  (C-N) y 3140  $\text{cm}^{-1}$  (O-H, N-H); en el de RMN se ven dos tripletes en 2.9 ppm (PirazolCH<sub>2</sub>) y 3.7 ppm (HOCH<sub>2</sub>), una señal ancha en 5.7 ppm (OH) y un singulete en 7.6 ppm (PirazolH). También se notó la ausencia en el IR de la banda correspondiente a carbonilo, la cual se encontraba en la materia prima en 1660  $\text{cm}^{-1}$ , y en la RMN de las señales correspondientes al grupo butílico presentes en (12). Se cree que en esta reacción lo que ocurrió

fué la formación del pirazol seguida de una hidrólisis o de un desplazamiento del tosilato debido al agua que se encontraba presente.

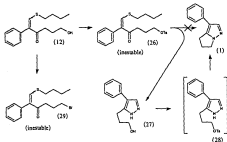


Figura 16

Lógicamente el compuesto (27) obtenido de la reacción anterior se puede transformar en la Withasomnina (1), a través de una alquilación intramolecular del átomo de nitrógeno del pirazol. Por lo tanto, se preparó el tosilato (26) (figura 16) usando piridina como disolvente y se intentó la alquilación intramolecular catalizando con trietilamina y DBU *in situ*, sin resultado alguno. Fue hasta que se le adicionó NaH cuando ocurrió la reacción de N-alquilación y se obtuvo la Withasomnina (1) en 33% de rendimiento, junto con 30% del compuesto (27), probablemente debido a la hidrólisis o

desplazamiento del tosilato (28). La Withasomnina se caracterizó por comparación del punto de fusión observado y sus espectros de IR y RMN con los reportados<sup>4</sup>.

Con objeto de evitar el tener que manejar el tosilato inestable (26), se preparó el bromuro (29) (figura 16); para esto el alcohol (12) se trató con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono<sup>21</sup>. Aunque este es un método que procede en condiciones extremadamente suaves, el bromuro (29) también resultó ser inestable y se descompuso con gran facilidad. Una posible explicación de porque estos compuestos se descomponen con facilidad es que el átomo de azufre del tioéster desplace al grupo saliente y se forme una sal de sulfonio como (30) (figura 17); esto, sin embargo, presupondría una cierta estereoquímica alrededor del doble enlace.



Figura 17

Tomando en cuenta los resultados anteriores, se pensó que la estabilidad del compuesto sería mayor si el grupo saliente no fuera tan eficiente, y por lo tanto, el cloruro tendría mayor posibilidad de ser estable. De modo que se preparó el cloruro (31) (figura 18), haciendo reaccionar al alcohol (12) con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono<sup>21</sup>.

El cloruro (31) se obtuvo con un rendimiento del 64% y como se esperaba resultó más estable que los correspondientes tosilato y bromuro. Este cloruro se caracterizó por la presencia de las siguientes bandas de absorción en el IR:  $645\text{ cm}^{-1}$  (C-Cl),  $1610\text{ cm}^{-1}$  (C=C) y  $1670\text{ cm}^{-1}$  (C=O). En la RMN se observaron tripletes en 3.6 ppm, 2.8 ppm, 2.6 ppm y 0.9 ppm correspondientes al metileno vecino al cloro, al metileno vecino a azufre, al metileno vecino al carbonilo y al metilo terminal respectivamente; también aparece un singulete en 8.0 ppm asignado al protón vinílico. Se notó la desaparición de la señal debida al hidroxilo que se encontraba presente en la materia prima.

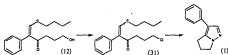
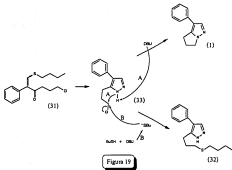


Figura 18

Para efectuar la doble ciclización final se trató al cloruro (31) con hidrato de hidrazina en presencia de la base DBU, en solución de etanol a reflujo. De esta reacción se aislaron Withasomnina (1) en un rendimiento del 33% y el compuesto (32) (figura 19) en un rendimiento del 41%. El compuesto (32) se identificó por sus constantes espectroscópicas. Su espectro de IR mostraba una banda de absorción en  $3150\text{ cm}^{-1}$  (N-H). El espectro de RMN presentó cuatro tripletes en 0.9 ppm (Me), 3.0 (PirazolCH<sub>2</sub>), y en 2.5 ppm y 2.6 ppm

correspondientes a los metilenos vecinos a azufre. Además se observaron dos singuletes en 7.9 ppm (PirazolH) y 10.2 ppm (NH). La formación de (32) se puede racionalizar con ayuda de la figura 19. Inicialmente se forma el anillo de pirazol, generando el intermediario (33), al cual le ocurren dos cosas. La primera (vease el mecanismo A en la figura 19) es que uno de los nitrógenos del pirazol ataca al carbono que soporta al cloro, con ayuda de la base, para formar la Withasomnina (1) a través de un desplazamiento nucleofílico intramolecular. Por otro lado (vease el mecanismo B en la figura 19), la base DBU reacciona con el *n*-butilmercaptano producido durante el primer paso de la reacción para generar el anión correspondiente y este ataca al carbono que soporta al cloro en el intermediario (33) para formar el compuesto (32) vía una sustitución nucleofílica de primer orden. Dado que en general las reacciones intramoleculares son extremadamente más rápidas que las intermoleculares, los resultados anteriores indican que el nitrógeno del pirazol no es muy nucleofílico.



Con el objeto de favorecer la formación de la Withasomnina se llevó a cabo la reacción en *n*-propanol, el cual forma un azeótropo con el *n*-butilmercaptano<sup>22</sup>; de modo que si se adiciona hidrato de hidrazina y se calienta a reflujo, con un separador de Stark, en el separador se ira colectando la mezcla azeotrópica de *n*-propanol y *n*-butilmercaptano, retirando de la reacción a este último conforme se va formando. Enseguida se agrega el DBU, el cual, ataca al intermediario (33) para dar la Withasomnina (1). Bajo estas condiciones de reacción no se observó la formación del compuesto (32) y en cambio se formó la Withasomnina en mayor rendimiento (44%). También se aisló de la reacción al compuesto (27) en 25% de rendimiento, el cual se debió de haber formado a partir del intermediario (33) por reacción del mismo

con el agua presente en el medio de reacción. Una vez más, la baja reactividad del nitrógeno del pirazol permite que compitan eficientemente otros nucleófilos presentes por el derivado clorado.

Las constantes físicas de la Withasomnina sintética obtenida se compararon con los datos reportados para la natural<sup>10</sup>, encontrándose que eran básicamente iguales. El punto de fusión obtenido, 114-116°C, es prácticamente igual al informado: 117-118°C. Los espectros de IR y RMN obtenidos corresponden bien con los espectros reportados. Estos datos se pueden considerar suficientes para decir que la muestra sintética es idéntica a la natural y que por lo tanto se logró con éxito la síntesis de la Withasomnina.



## CONCLUSIONES

Básicamente se siguió la ruta planteada inicialmente para llevar a cabo una nueva síntesis de la Withasomnina. Esta nueva preparación se basa en una doble ciclización interesante. La ruta de síntesis propuesta en este trabajo consta de siete pasos y tiene un rendimiento global del 11.3%. Las únicas otras síntesis con las que se puede comparar en términos de rendimiento global y número de pasos son la de Onaka<sup>4</sup>, la de Takano *et al*.<sup>16</sup> y la de Ranganathan y Bamezal<sup>11</sup>, ya que son las únicas que parten de compuestos accesibles comercialmente. El rendimiento de nuestra síntesis es superado únicamente por el obtenido por Ranganathan y Bamezal (14.5%). Sin embargo, el número de pasos es mayor que los tres pasos de Ranganathan y Bamezal, y que los 4 pasos de Onaka.

Cabe comentar que uno de los puntos más interesantes de esta nueva síntesis es la doble ciclización final, ya que en un solo paso se construye el anillo de pirazol y el de pirrolidina. La triple desconexión utilizada para diseñar este paso es un buen ejemplo de como una selección adecuada de desconexiones puede simplificar en gran medida un problema sintético.

Esta síntesis también sirve para mostrar el modo en que un problema en cierto paso de la secuencia (en nuestro caso la transformación de (15) a (12)) se puede resolver optando por un método alternativo para llevar a cabo la transformación.

Finalmente, se discuten ciertos aspectos experimentales interesantes encontrados en el desarrollo de este trabajo y la espectroscopía de los nuevos compuestos sintetizados.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer-Jones y no se encuentran corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en instrumentos Perkin-Elmer 599B y 399B. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$  RMN) fueron efectuados en un Espectrómetro Analítico Varian EM-390 de 90 MHz. Se empleó como referencia interna al tetrametilsilano. Se utilizan las abreviaturas siguientes para las señales de RMN: s = singuleta, d = dobleta, t = tripleta, c = cuarteto, q = quinteto y m = multiplete. Para las cromatografías en capa fina ya sea preparativas o cualitativas se usó gel de sílice GF 254 de Merck. El revelado de las placas se hizo usando una lámpara de luz ultravioleta Mineralight UVSL-25, vapores de yodo o rociado con vainilina al 2% en etanol-ácido fosfórico (1:1). Para las purificaciones en columna cromatográfica se utilizó gel de sílice 70-230 mallas de Merck y en el caso de la columna "flash" se usó gel de sílice 230-400 mallas de Merck. En las reacciones en las cuales los reactivos no contenían agua, todo el material se secó en la estufa.

### $\alpha$ -formilfenilacetnitrilo (14).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml, equipado con agitador mecánico, refrigerante y embudo de adición, se colocaron 6.830 g (0.171 moles) de hidruro de sodio al 60%, los cuales se lavaron dos veces con hexano y una con éter anhidro y se suspendieron en 200 ml de éter anhidro. A esta suspensión se le agregaron bajo atmósfera de nitrógeno, 0.5 ml de etanol y enseguida gota a gota, durante 30 minutos, una mezcla de 10.000 g (0.085

moles) de fenilacetnitrilo (15) y 12.650 g (0.171 moles) de formiato de etilo. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se vertió sobre 100 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y se separaron las fases; la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml), se neutralizó con ácido sulfúrico concentrado y se extrajo de nuevo con éter (3 x 50 ml). Los extractos etéreos ácidos se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 11.376 g (92%) del producto deseado, p.f. 161-162°C (etanol-agua).

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
7.0-7.4 (ArH, m, 5H)	1210 (C-O)
7.6-7.7 (OH, =CH, m, 2H)	1640 (C=C)
	2220 (CN)
	3100 (O-H)

#### 2-fenil-3-butililo-2-propanonitrilo (16). (Método A).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml equipado con refrigerante, separador de agua y agitador magnético, se disolvieron en 150 ml de benceno 7.861 g (0.0542 moles) de  $\alpha$ -formilfenilacetnitrilo (14), 7.464 g (0.0828 moles) de *n*-butilmercaptano y 0.050 g de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se calentó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas al cabo de las cuales se separaron 0.9 ml de agua. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y con agua (3 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 13.454 g de producto crudo, el cual estaba contaminado con 2-fenil-3,3-dibutililopropanonitrilo (17). A esta mezcla

se le adicionaron 3.000 g (0.0197 moles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y se agitó magnéticamente, al vacío (2 mmHg) para transformar el compuesto (17) al producto deseado. Al cabo de 3 hrs. la reacción se completó. La mezcla se disolvió en 100 ml de éter, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (2 x 50 ml), con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y con agua (3 x 50 ml); se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna "flash" de sílica gel (225 g) utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron 9.805 g (83%) de producto puro, p.eb. 140-150°C/ 1.7 mmHg.

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IR (película) cm <sup>-1</sup>
1.0 (Me, t, 3H)	1610 (C=C)
1.3-1.9 (H alifáticos, m, 4H)	2230 (CN)
2.9 (SCH <sub>3</sub> , t, 2H)	
7.2-7.6 (ArH, =CH, m, 6H)	

Los datos espectroscópicos para el compuesto (17) se encuentran a continuación:

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IR (película) cm <sup>-1</sup>
0.8 (Me, t, 6H)	2240 (CN)
1.1-1.6 (H alifáticos, m, 8H)	
2.5 (SCH <sub>3</sub> , t, 4H)	
3.9 (SCH, d, 1H)	
4.2 (ArCH, d, 1H)	
7.4 (ArH, s, 5H)	

### 2-fenil-3-butitio-2-propenonitrilo (16). (Método B).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml equipado con agitación magnética, refrigerante y tubo de cloruro de calcio anhidro se suspendió en 35 ml de cloruro de metileno, 1.000 g (6.90 mmoles) de *o*-formilfenilacetoneitrilo (14) y se adicionaron 1.430 g (15.87 mmoles) de *n*-butilmercaptano y gota a gota 1.1 ml (8.95 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 21 horas, al cabo de las cuales se vertió sobre 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases; la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml) y con agua (2 x 30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El producto crudo se trató con DBU y purificó como en el Método A, para obtener 0.968g (65%) del producto deseado.

### 2-fenil-3-butitio-2-propenaldehído (20).

10 ml de tolueno se destilaron sobre hidruro de litio y aluminio, recibiendo los en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, equipado con agitador magnético y septum y que contenía 0.880 g (4.05 mmoles) de (16). A esta solución se le adicionaron a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno 3.6 ml (5.70 mmoles) de solución de DIBAL-H en tolueno 1.5 M. Después de dos horas de agitación, la mezcla de reacción se vertió sobre 110 ml de una solución fría acuosa de ácido sulfúrico al 5% y se agitó durante 1 hora mas. Se separaron las fases, y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml); los extractos orgánicos se juntaron, secaron con sulfato de sodio anhidro y evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó en una

columna cromatográfica de gel de sílice (70 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 0.710g (80%) del producto deseado.

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IR (película) cm <sup>-1</sup>
0.9 (Me, t, 3H)	1615 (C=C)
1.2-1.8 (H alifáticos, m, 4H)	1685(CHO)
2.8 (SCH <sub>3</sub> , t, 2H)	2740 (CHO)
7.3 (ArH, s, 5H)	2840 (CHO)
7.4 (=CH, s, 1H)	
9.3 (CHO, s, 1H)	

#### 5-fenil-5-butiltio-5-hexen-1,4-diol (21).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml equipado con refrigerante, septum y agitador magnética, se disolvieron 0.380g (4.02 mmoles) de 3-cloropropanol en 5 ml de tetrahidrofurano. La solución se enfrió con un baño de hielo seco-acetona (-78°C). A esta solución se le adicionaron bajo atmósfera de nitrógeno, 1.3 ml (3.90 mmoles) de una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano. La reacción se agitó durante 20 minutos, después de los cuales se dejó subir la temperatura hasta la ambiente, se agregaron 0.150g (6.17 mmoles) de magnesio metálico secado en la estufa y se calentó a reflujo. Al empezar a reflujar se le adicionaron 5 gotas de 1,2-dibromoetano; y después de una hora se agregaron 5 gotas mas de 1,2-dibromoetano. Después de 2 horas mas de calentamiento a reflujo se enfrió a temperatura ambiente, se le adicionaron lentamente 0.220 g (1.00 mmoles) de (20) y se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron 10 ml de solución acuosa

saturada de cloruro de amonio; la mezcla se agitó durante 1 hora, se separaron las fases; la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 10 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y evaporaron al vacío para dar 0.280 g (100%) del producto deseado prácticamente puro. Si la reacción se trabaja con solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en vez de utilizar solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se observa la formación del compuesto cíclico (22).

$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IR (película) $\text{cm}^{-1}$
0.9 (Me, t, 3H)	1380 (Me)
1.2-1.7 (H alifáticos, m, 8H)	1600 (C=C)
2.8 ( $\text{SCH}_3$ , t, 2H)	3370 (O-H)
3.0 (OH, s, 2H)	
3.5 ( $\text{HOCH}_2$ , t, 2H)	
4.4 (CH, t, 1H)	
6.2 (=CH, s, 1H)	
7.2 (ArH, s, 5H)	

Los datos espectroscópicos para el compuesto (22) se encuentran a continuación:

$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IR (película) $\text{cm}^{-1}$
0.9 (Me, t, 3H)	1100 (C-O)
1.2-2.0 (H alifáticos, m, 8H)	1610 (C=C)
2.7 ( $\text{SCH}_3$ , t, 2H)	
3.8 ( $\text{OCH}_3$ , t, 2H)	
4.7 (CH, t, 1H)	
6.3 (=CH, s, 5H)	
7.3 (ArH, s, 5H)	

1-butílico-2-fenil-6-hidroxi-1-hexeno-3-ona (12).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitación magnética y un tubo de cloruro de calcio anhidro, se disolvieron 0.939 g (3.35 mmoles) de [21] en 50 ml de cloruro de metileno. A esta solución se le adicionaron 4.238 g (49.32 mmoles) de dióxido de manganeso activado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, al cabo de las cuales se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa preparativa eluyendo con hexano-acetato de etilo (50:50) para obtener 0.728 g (78%) del producto deseado.

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IR (película) cm <sup>-1</sup>
0.9 (Me, t, 3H)	1380 (Me)
1.1-2.0 (H alifáticos, m, 6H)	1605 (C=C)
2.2 (OH, s, 1H)	1660 (C=O)
2.5 (COCH <sub>2</sub> , t, 2H)	3420 (O-H)
2.7 (SCH <sub>2</sub> , t, 2H)	
3.5 (HOCH <sub>2</sub> , t, 2H)	
7.1-7.5 (ArH, m, 5H)	
7.8 (=CH, s, 1H)	

Fenilacetato de etilo (23).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 250 ml, equipado con agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 25.00 g (0.214 moles) de fenilacetoneitrilo (15) en 51.0 ml (0.853 moles) de etanol al 95%. A esta solución se le adicionaron lentamente 22.7 ml (0.408 moles) de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a reflujo durante 4 horas, al final de las cuales la mezcla se enfrió, se vertió sobre 100 ml de agua y extrajo con éter (2 x 50 ml). Los extractos



etéreos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 70 ml) y con agua (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y evaporaron al vacío. El producto crudo se destiló a presión reducida en un aparato Kugelrohr (p.eb. 105°C/ 8 mmHg). Se obtuvieron 28.98 g (83%) del producto deseado.

$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IR (película) $\text{cm}^{-1}$
1.1 (Me, t, 3H)	1160 (C-O-C)
3.5 ( $\text{ArCH}_2$ , s, 2H)	1380 (Me)
4.0 ( $\text{COOCH}_2$ , c, 2H)	1740 (C=O)
7.3 ( $\text{ArH}$ , s, 5H)	

#### $\alpha$ -Formilfenilacetato de etilo (24).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml equipado con agitador magnético, refrigerante y embudo de adición, se colocaron 1.950 g (0.0488 moles) de hidruro de sodio al 60%, los cuales se lavaron dos veces con hexano y una con éter anhidro y se suspendieron en 40 ml de éter anhidro. A esta suspensión se le agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 0.2 ml de etanol absoluto y enseguida gota a gota, durante 30 minutos, una mezcla de 4.000 g (0.0244 moles) de fenilacetato de etilo (23) y 3.610 g (0.0488 moles) de formiato de etilo. La reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente y se vertió sobre 65 ml de solución acuosa de ácido sulfúrico al 5%. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 40 ml); los extractos etéreos se lavaron con agua (5 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron al vacío. El producto crudo se destiló en un aparato Kugelrohr a presión reducida (p.eb. 95°C/ 3 mmHg) para dar 2.529 g (54%) del producto deseado.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm)	IR (película) $\text{cm}^{-1}$
1.3 (Me, t, 3H)	1160 (C-O-C)
4.3 ( $\text{CH}_2$ , c, 2H)	1380 (Me)
7.2-7.5 (ArH, =CH, m, 6H)	1605 (C=C)
10.4 (OH, d, 1H)	1730 (C=O)
	3450 (O-H)

### 2-fenil-3-butiltio-2-propenoato de etilo (25).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml equipado con separador de agua, refrigerante y agitador magnético se disolvieron en 11 ml de tolueno, 3.520 g (0.0183 moles) de  $\alpha$ -formilfenilacetato de etilo (24), 2.860 g (0.0317 moles) de *n*-butilmercaptano y 0.050 g de ácido *p*-toluensulfónico. La solución se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) y con agua (2 x 10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó al vacío. El producto crudo se purificó en una columna cromatográfica con 85 g de gel de sílice, eluyendo primero con hexano y después con hexano-acetato de etilo (92:8). Se obtuvieron 3.050 g (63%) del producto deseado.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm)	IR (película) $\text{cm}^{-1}$
0.9 (Me, t, 3H)	1175 (C-O-C)
1.2-1.8 (H alifáticos, m, 7H)	1230 (C-O-C)
2.9 ( $\text{SCH}_2$ , t, 2H)	1370 (Me)
4.2 ( $\text{COOCH}_2$ , c, 2H)	1610 (C=C)
7.4 (ArH, m, 5H)	1705 (C=O)
7.8 (=CH, s, 1H)	

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

4-fenil-5-hidroxiopropilpirazol (27).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml equipado con agitador magnético y tubo de cloruro de calcio anhidro, se disolvieron 0.450 g (1.62 mmoles) de (12), 0.758 g (3.98 mmoles) de cloruro de p-toluensulfonilo y 0.36 ml (4.46 mmoles) de piridina en 20 ml de cloruro de metileno. La reacción se agitó a 0°C durante 5 horas, después se tapó el matraz y se dejó en el refrigerador por 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (2 x 10 ml), con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó al vacío a temperatura ambiente, para dar el tosiloato inestable (26), el cual inmediatamente se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético y refrigerante y se disolvió en 20 ml de etanol. A esta solución se le adicionaron 0.33 ml (5.44 mmoles) de hidrato de hidrazina al 80% en agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 24 horas, al cabo de las cuales se le adicionaron 0.364 g (3.60 mmoles) de trietilamina y se continuó el calentamiento a reflujo por 20 horas más. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en éter; se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en placa preparativa utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 0.097 g (30%) de (27), p.f. 95-97°C (acetato de etilo).

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
1.9 (CH <sub>3</sub> , s, 2H)	1065 (C-O)
2.9 (PirazolCH <sub>3</sub> , t, 2H)	1100 (C-N)
3.7 (HOCH <sub>2</sub> , t, 2H)	1600 (C=C)
5.7 (OH, s, 1H)	3140 (O-H, N-H)
7.3 (ArH, m, 5H)	
7.6 (PirazolH, s, 1H)	

### Withasomnina (1). (Método A).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 ml, equipado con agitador magnético y con un tubo de cloruro de calcio, se disolvieron 0.081 g (0.401 mmoles) de (27) en 5 ml de piridina. A esta solución se le adicionaron a 0°C 0.092 g (0.483 mmoles) de cloruro de p-toluensulfonilo. La mezcla se agitó durante 2 horas, después de las cuales se dejó en el refrigerador durante 20 horas, obteniéndose así el tosilat (28) el cual no se aisló. Enseguida se le adicionaron a temperatura ambiente 0.050 g (1.250 mmoles) de hidruro de sodio al 60% y se agitó por 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 20 ml de agua y se extrajo con éter (3 x 10 ml); los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó en una placa cromatográfica eluyendo dos veces con acetato de etilo para obtener 0.024 g (33%) de Withasomnina (1), p.f. 112-118°C (hexano) y 0.024 g de materia prima (27).

$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CCl}_4$ ) $\delta$ (ppm)	$\text{IR}$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$
2.6 ( $\text{CH}_2$ , q, 2H)	1080 (C-N)
3.0 (Pirazol $\text{CH}_2$ , t, 2H)	1165 (C-N)
4.1 ( $\text{NCH}_2$ , t, 2H)	1615 (C=C)
7.2-7.6 (ArH, m, 5H)	
7.7 (PirazolH, s, 1H)	

1-butirilo-2-fenil-6-cloro-1-hexen-3-ona (31).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 10 ml equipado con agitador magnético y tubo de cloruro de calcio anhidro, se disolvieron 0.250 g (0.899 mmoles) de (12) en 2 ml de cloroformo. A esta solución se le adicionaron 0.363 g (1.385 mmoles) de trifetilfosfina disueltos en 2 ml de tetracloruro de carbono. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se calentó a 55°C por 2 horas más. Se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. Se le adicionaron 5 ml de éter frío, se agitó y se filtró, lavando el sólido con éter (3 x 5 ml); el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en placa preparativa eluyendo con hexano-acetato de etilo (95:5) para obtener 0.144 g (54%) del producto deseado.

$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	$\text{IR}$ (película) $\text{cm}^{-1}$
0.9 ( $\text{Me}$ , t, 3H)	645 (C-Cl)
1.2-1.7 (H alifáticos, m, 4H)	1380 (Me)
2.0 ( $\text{CH}_2$ , q, 2H)	1610 (C=C)
2.6 ( $\text{COCH}_2$ , t, 2H)	1670 (C=O)
2.8 ( $\text{SCH}_2$ , t, 2H)	
3.6 ( $\text{ClCH}_2$ , t, 2H)	
7.3-7.7 (ArH, m, 5H)	
8.0 (=CH, s, 1H)	

Withasomnina (1). (Método B).

En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 ml, equipado con un separador de Stark y refrigerante, se disolvieron 0.113 g (0.381 mmoles) de (31) en 10 ml de n-propanol y se le adicionaron 0.12 ml (1.978 mmoles) de hidrato de hidrazina al 80% en agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, al cabo de las cuales se habían colectado en el separador 5 ml de mezcla de n-propanol y n-butilmercaptano. Se le adicionaron 5 ml mas de n-propanol y 0.087 g (0.572 mmoles) de DBU; se retiró el separador de Stark y se calentó a reflujo por 3 horas mas. Se evaporó el n-propanol al vacío, el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó al vacío. El producto crudo se purificó en una placa preparativa, utilizando como eluyente acetato de etilo-n-propanol (90:10), para obtener 0.031 g (44%) de Withasomnina, p.f. 114-116°C (hexano) y 0.019 g de 4-feril-5-hidroxi-propilpirazol (27). Cuando el n-butilmercaptano no es retirado del medio de reacción antes de la adición del DBU, se observa la formación del sulfuro (32). Los datos espectroscópicos para el compuesto (32) se encuentran a continuación:

$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IR (pellicula) $\text{cm}^{-1}$
0.9 (Me, t, 3H)	1090 (C-N)
1.1-1.7 (H alifáticos, m, 4H)	1370 (Me)
2.0 ( $\text{CH}_2$ , q, 2H)	1600 (C=C)
2.5 ( $\text{SCH}_2$ , t, 2H)	3150 (N-H)
2.6 ( $\text{SCH}_2$ , t, 2H)	
3.0 (Pirazol $\text{CH}_2$ , t, 2H)	
7.6 (ArH, m, 5H)	
7.9 (PirazolH, s, 1H)	
10.2 (NH, s, 1H)	

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincera gratitud al Dr. Luis Angel Maldonado G., por su paciencia, estímulo y enseñanzas, al dirigir esta tesis. También deseo agradecer a Ana Luisa Silva, Margarita Romero y Angel Guzmán S. por sus valiosas sugerencias.

Por otro lado, quiero las gracias a Alejandrina Acosta y Ernestina Cervera por hacer los espectros de RMN, a Graciela Chávez y Marisela Gutiérrez por efectuar los espectros de IR y a Josefina Betancourt por hacer las placas preparativas.

Este trabajo de tesis se realizó gracias al apoyo económico de una beca otorgada por la Dirección de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Finalmente, agradezco a todas las personas que de algún modo u otro me ayudaron, y muy especialmente a mis padres, sin cuya ayuda, estímulo y apoyo no hubiera alcanzado esta meta.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Schröter, H. B.; Neumann, D.; Katritzky, A. R.; Swinbourne, F. J. *Tetrahedron* 1966, 22, 2895.
- (2) Power, F. B.; Salway, A. H. *J. Chem. Soc.* 1911, 99, 496.
- (3) Schwarling, A. E.; Bobbitt, J. M.; Rother, A.; Atal, C. K.; Khanna, K. L.; Leary, J. D.; Walter, W. G. *Lloydia* 1963, 26, 258.
- (4) Onaka, T. *Tetrahedron Letters* 1968, 5711.
- (5) Morimoto, A.; Takasugi, T. (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) *Pat. Japon* 1971, 71 18,998. [CA 75:49073p].
- (6) Hueller, H.; Peters, R.; Scheler, W.; Schmidt, D.; Stremmel, D. *Pharmazie* 1971, 26, 361. [CA 75:74757x].
- (7) Morimoto, A.; Noda, K.; Watanabe, T.; Takasugi, H. *Tetrahedron Letters* 1968, 5707.
- (8) Onaka, T. *Itsuu Kenkyusho Nempo* 1971, 75. [CA 77:48328e].
- (9) Zubek, A. *Pharmazie* 1969, 24, 382. [CA 71:113137j].
- (10) Takano, S.; Imamura, Y.; Ogasawara, K. *Heterocycles* 1982, 19, 1223.
- (11) Ranganathan, D.; Bamezal, S. *Synthetic Communications* 1985, 15, 259.
- (12) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*; Longman Scientific and Technical: Essex, England, 1985; pp 208-210.
- (13) Paquette, L. A. *Fundamentos de Química Heterocíclica*; Editorial Limusa: México, 1987; pp 199-217.
- (14) Yamamoto, E. *Chem. Pharm. Bul.* 1970, 18, 2038.

- (15) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, Second edition; W. A. Benjamin, Inc.; Menlo Park, CA, 1972; p 736.
- (16) Heilbron, I.; Cook, A. H.; Bunbury, H. M.; Hey, D. H., Eds. *Dictionary of Organic Compounds*; Eyre and Spottiswoode Publishers Ltd.; London, 1965; Vol. 3, p 1454.
- (17) Ireland, R. E.; Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1615.
- (18) Fieser, M.; Fieser, L. F. *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley and Sons; New York, 1969; Vol. 2, p 101.
- (19) (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Third edition; John Wiley and Sons; New York, 1985; p 399-400. (b) Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1027.
- (20) Cahiez, G.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Letters* 1978, 3013.
- (21) March, Ref. 19a; p 714.
- (22) (a) Zakharkin, L. I.; Khorina, I. M. *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.* 1957, 116, 422. [CA 52:8040f]. (b) Stevens, R. V.; Lai, J. T. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2138.
- (23) Winterfeldt, E. *Synthesis* 1975, 617.
- (24) March, Ref. 19a; p 816.
- (25) Faliadi, A. J. *Synthesis* 1976, 65.
- (26) (a) Bum, D.; Petrov, V.; Weston, G. O. *Tetrahedron Letters* 1960, 14. (b) Walker, D.; Hiebert, J. D. *Chemical Reviews* 1967, 67, 153.
- (27) Adams, R.; Thal, A. F. *Organic Synthesis* 1932, Coll. Vol. I, 270.

- [28] (a) Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Letters* 1962, 619. (b) Szántay, C.; Tóke, L.; Kolonits, P. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1447.
- [29] Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1967; Vol. 1, p 1180-1181.
- [30] (a) Colspeau, G.; Elguero, J. *Bulletin de la Societe Chimique de France* 1970, 2717. (b) Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 5, Chapter 4.04.
- [31] Castro, B. R. *Organic Reactions* 1983, 29, 1.
- [32] Horsley, L. H., Ed. *Azeotropic Data-IV*; American Chemical Society: Washington D. C., 1973; p 200.