

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química

Estudios Modelo para la Síntesis  
de Alcaloides Diterpénicos

QUIMICO

Ma. Antonieta Aguilar Viquez

1978



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México

TESIS 1978.  
M. 13 R

FECHA \_\_\_\_\_

PROF. \_\_\_\_\_



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| PRESIDENTE    | DRA. GLORIA PEREZ CENDEJAS    |
| VOCAL         | DRA. ROCIO POZAS HORCASITAS   |
| SECRETARIO    | DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES |
| 1er. SUPLENTE | DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES  |
| 2o. SUPLENTE  | DR. VICTOR M. CORONADO BRAVO  |

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE QUIMICA (UNAM)

SUSTENTANTE: MARIA ANTONIETA AGUILAR VIQUEZ

ASESOR DEL TEMA: DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES

AGRADEZCO PROFUNDAMENTE AL DR.  
IGNACIO SANCHEZ FLORES POR SU ACERTADA DIRECCION  
ENSEÑANZAS Y ESTIMULOS QUE HICIERON POSIBLES LA  
REALIZACION DE ESTA TESIS.

A TI SEÑOR ...EN QUIEN EL CORAZON DESCANSA ETERNAMENTE

A MI MADRE:

COMO UN HOMENAJE POSTUMO A SU  
VIDA EJEMPLAR LLENA DE AMOR Y  
SACRIFICIO.

A TI PADRE :

QUE ME APOYAS Y ANIMAS EN TODOS  
LOS MOMENTOS DE MI VIDA.

A MIS HERMANOS:

ARMANDO, ROBERTO, RITO, MEYNARDO,  
DULCE MARIA, FIDENCIO, FILIBERTO,  
NOEL Y ORESTE

A LA UNIVERSIDAD ESPERANDO QUE CUMPLA SU MISION  
DE TRANSMITIR LA VERDAD A TRAVES DE TODOS  
SUS VALORES.

A MIS PARIENTES Y BIENHECHORES

A TODOS MIS AMIGOS.

# I N D I C E

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

## INTRODUCCION

Se han aislado alcaloides que poseen una estructura diterpénica de varios géneros de las familias Ranunculácea (Aconitium, Delfinium) y Garriácea (Garrina), así como de una sola especie de las familias Compositae (Inularoileana) y Rosácea (Spiraea Japónica).<sup>1</sup> Estos compuestos, que se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo vegetal, son de gran interés tanto por sus propiedades farmacológicas como por sus complejas estructuras siendo muchos de ellos altamente venenosos o tóxicos. Farmacológicamente hablando, este tipo de compuestos se han empleado para el tratamiento de enfermedades tales como la neuralgia, la hipertensión, la gota y el reumatismo.<sup>2,3</sup>

Los alcaloides diterpénicos pueden dividirse en dos categorías principales. El primer grupo, al que se ha denominado en forma genérica de las Atisinas, incluye una serie comparativamente simple y poco tóxica de amino-alcoholes (alcaminas) poco oxigenadas, que poseen un esqueleto formado por 20 átomos de carbono. Al segundo de estos grupos pertenecen los alcaloides (ésteres y bases) altamente oxigenados conocidos genéricamente como Aconitinas, las que presentan un esqueleto constituido por 19 átomos de carbono y son ésteres de ácidos aromáticos como el benzoico o el verático.

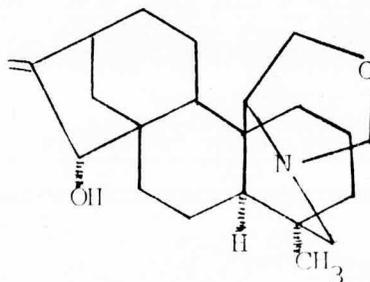
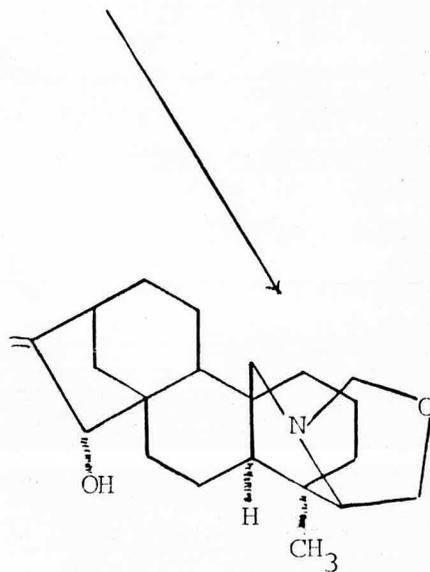
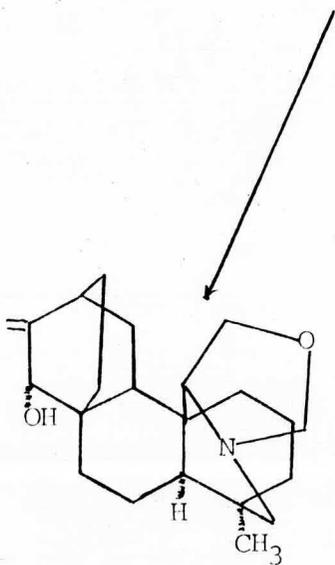
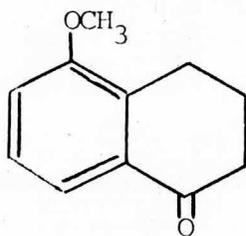
La 5-Metoxi-1-tetralona<sup>4</sup> (I) presenta un gran interés en esta serie porque, en primer término, a partir de ella puede llegarse a la síntesis total de ciertos alcaloides diterpénicos como la Atisina (II), la Veatchina (III) y la Garrina (IV), pertenecientes al primero de los grupos mencionados anteriormente. Por otra parte, también a partir de la tetralona I se pueden de-

sarrollar síntesis estereoespecíficas de los anillos C/D característicos de dichos alcaloides diterpénicos. Esta síntesis pudiera llevarse a cabo mediante la adición de tipo Diels-Alder de éteres de enol sobre o-quinonas protegidas derivadas de dicha tetralona, lo que generaría el sistema del [2.2.2.]-bicyclooctano requerido para las transformaciones finales características de cada serie.<sup>5, 6</sup>

Dado el interés sintético de la 5-Metoxi-1-tetralona, en la primera parte de esta tesis se desarrolló una nueva síntesis de la misma, determinando en cada paso las condiciones apropiadas para obtener óptimos rendimientos.

Cabe señalar que ya se ha trabajado en la síntesis de los anillos C/D de alcaloides diterpénicos en la familia de las Aconitinas<sup>6</sup> y actualmente, en nuestro laboratorio, se está trabajando en la síntesis de dichos anillos a partir del tetrahidro- $\alpha$ -naftol.

En la segunda parte de esta tesis se describe la sín-tesis de varios  $\gamma$ -arilbutironitrilos substituidos en el anillo aromático, como una generalización del método uti-lizado para la preparación del o-Metoxibutironitrilo (10) empleado en la primera parte de la misma.

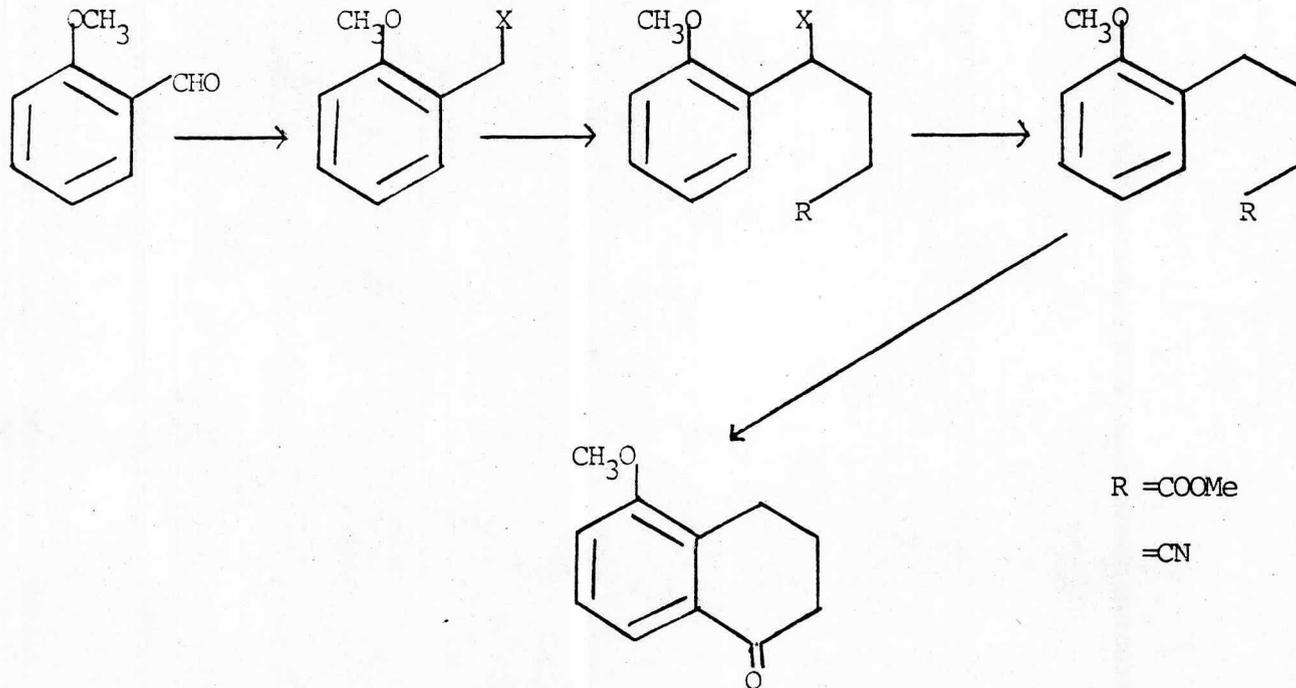


## DISCUSION

Uno de los problemas más comunes que se han encontrado en la preparación de tetralonas por medio de la ciclización de los ácidos  $\gamma$ -arilbutíricos correspondientes es la formación de productos isoméricos.<sup>7</sup> Por lo tanto, para sintetizar la 5-Metoxi-1-tetralona requerida para nuestros estudios, se pensó en partir de una materia prima tal que obviara la producción de dichos materiales.

Los estudios preliminares nos indicaron que el o-anisaldehído (2) (o-Metoxibenzaldehído) podría servir para la preparación de dichos compuestos mediante la introducción de un grupo activante "X", cuyas características principales fuesen tanto el permitir la adición de los tres átomos de carbono debidamente funcionalizados, requeridos para la formación del ciclo, como su fácil remoción ya en las fases finales de la síntesis.

Un análisis cuidadoso de las varias posibilidades funcionales existentes nos indicó que un grupo activante que poseyera las características y reactividad antes enunciadas bien pudiera estar representado por el grupo sulfona. Es bien conocido<sup>8,9</sup> que a éste tipo de compuestos se le pueden adicionar fácilmente, mediante la reacción de Michael, los derivados del ácido acrílico que constituirían la cadena de tres átomos de carbono necesaria para la ciclización final, como se muestra en el Esquema # 1.



ESQUEMA #1

ESQUEMA GENERAL PARA LA SINTESIS DE LA 5-METOXI-1-TETRALONA

Para la preparación de la sulfona correspondiente (Esquema #2) se partió del salisilaldehído (1), cuya reacción de o-metilación con yoduro de metilo en medio hidroalcohólico en presencia de hidróxido de sodio produjo, en 91% de rendimiento, el o-anisaldehído<sup>10</sup> (2) como un aceite amarillo claro con punto de ebullición 174-175°C a 88 mm de Hg (p.eb. 124-125°C/18mm de Hg).<sup>11</sup>

El espectro de infrarrojo (I.R) del o-anisaldehído obtenido muestra claramente la ausencia de bandas debidas a hidroxilo quelatado de tipo fenólico, las que en el salisilaldehído utilizado como materia prima aparecían centradas en 3200  $\text{cm}^{-1}$ . En 1850 y 1250  $\text{cm}^{-1}$  aparecen las bandas características para las vibraciones de alargamiento simétrico y antisimétrico del grupo metoxilo aromático. Aun más. la banda debida al carbonilo del grupo aldehído, que originalmente se encontraba en 1660  $\text{cm}^{-1}$  a consecuencia de la quelatación con el grupo hidroxilo en posición orto, se desplaza ahora a 1700  $\text{cm}^{-1}$ , dentro ya del intervalo normal para aldehídos no quelatados de tipo aromático.<sup>12</sup> La banda debida al átomo de hidrógeno del grupo aldehídico (-CHO) se observó en 2750  $\text{cm}^{-1}$ .

En su espectro de resonancia magnética de protón<sup>13,14</sup> (rmp) aparece, centrado en  $\delta$  3.91 ppm, un singulete que integra para tres protones y que corresponde al metoxilo aromático. Mientras que el protón aldehídico se encuentra en  $\delta$  10.36, los protones de tipo aromático (4H) aparecen como una señal amplia en 7.30 ppm.

Con el objeto de preparar el alcohol o-Metoxibencílico correspondiente (3), el o-anisaldehído así obtenido se redujo a baja temperatura y en solución metanólica con el hidruro doble de boro y sodio. El producto de reacción sin previa purificación, se suspendió en

ácido clorhídrico concentrado y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 0.5 h,<sup>15</sup> produciendo así el cloruro de o-Metoxibencilo<sup>16</sup> (4) requerido para la reacción de condensación de la sal sódica del ácido p-toluén sulfínico (6). Cabe mencionar el hecho de que éste cloruro de bencilo debe usarse recién preparado, ya que tiende a descomponerse fácilmente.

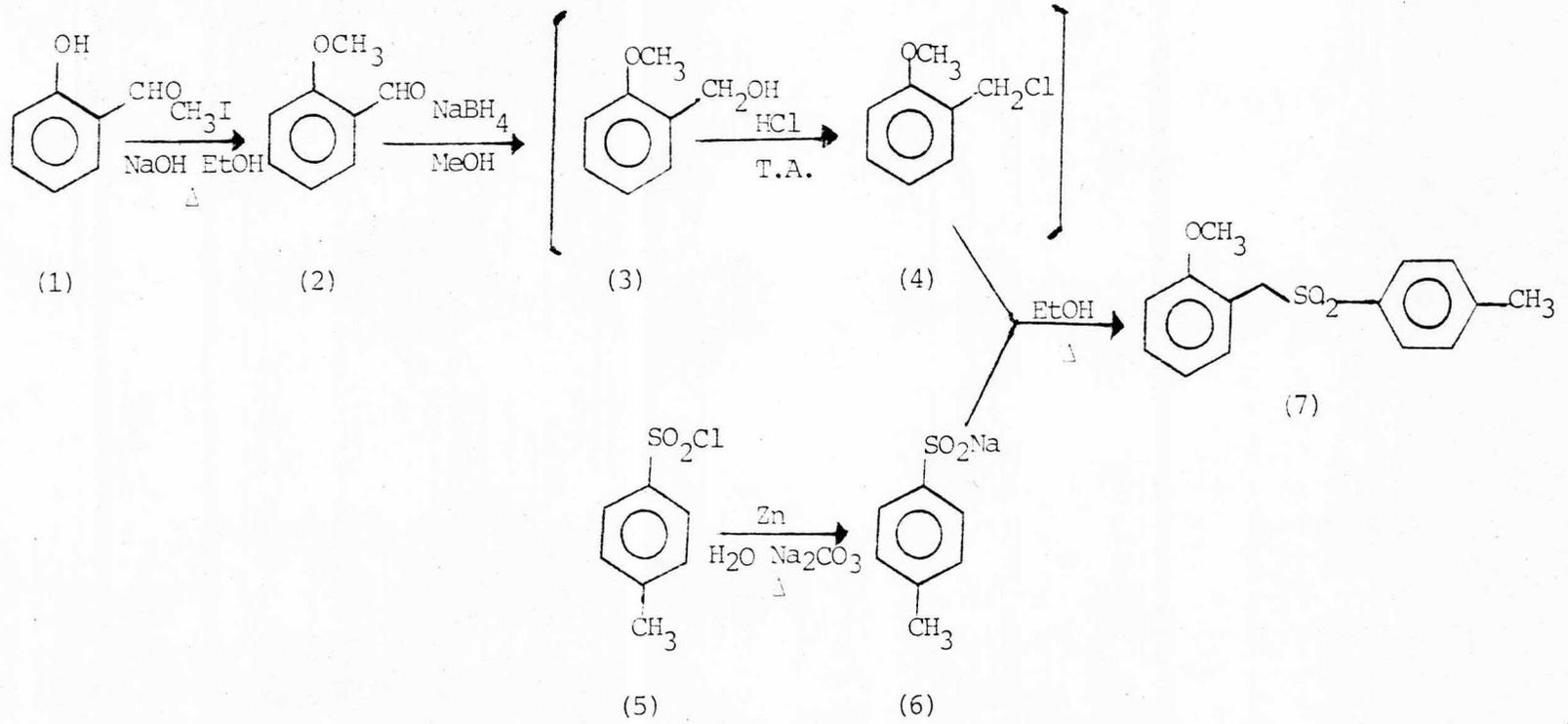
El p-toluén sulfinato de sodio<sup>17</sup> (6) se preparó por medio de la reducción prácticamente cuantitativa, del cloruro de p-toluén sulfonilo (5) por medio de zinc en medio acuoso, método que resulta netamente superior, experimentalmente hablando, a la reacción por medio del sulfito sódico alcalino.<sup>18</sup> Esta sal recristaliza de agua como el dihidrato correspondiente en forma de placas prismáticas incoloras.

En el espectro de I.R muestra en  $3300\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha debida al agua de hidratación y en  $1080$  y  $1030\text{ cm}^{-1}$  las bandas correspondientes al alargamiento azufre-oxígeno del agrupamiento  $\text{-S=O}$  del sulfinato.

Su espectro de rmp, determinado utilizando agua deuterada como disolvente, muestra un multiplete centrado en  $\delta$  7.51 característico para el sistema AB de los protones aromáticos ( $J=8\text{Hz.}$ ), así como un singulete en 2.40 ppm que integra para tres protones y corresponde al metilo aromático en la posición 4.

Finalmente la o-Metoxibencil-p-tolilsulfona (7) se preparó en 94% de rendimiento total, por medio de la condensación del cloruro de o-metoxibencilo (4) y la sal sódica (6) en alcohol etílico absoluto calentando a reflujo por 15 h,<sup>19,20</sup> obteniéndose como prismas incoloros de punto de fusión  $93-4^{\circ}\text{C}$

Mientras que su espectro de I.R presenta en 1310 y 1135  $\text{cm}^{-1}$  las bandas típicas de las sulfonas,<sup>12</sup> en rmp se observa, centrado en  $\delta$  7.25 el multiplete característico para el sistema AB de los protones aromáticos ( $J=8$  Hz.), apareciendo en 4.41 ppm el singulete (2H) correspondiente a los protones del metileno bencílico. En  $\delta$  3.35 y 2.38 ppm, aparecen dos singuletes de tres protones cada uno, asignados respectivamente, a los grupos metoxilo y metilo aromáticos de la bencil aril sulfona (7).

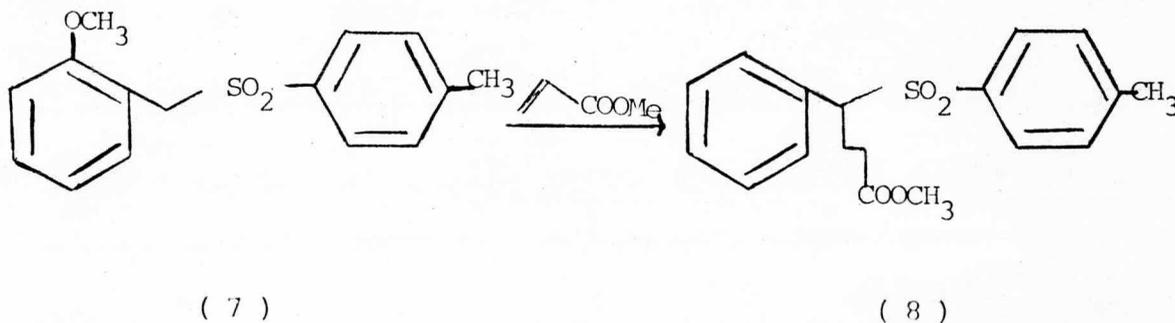


ESQUEMA =2 PREPARACION DE LA o-METOXIBENCIL-p-TOLILSULFONA (7)

Con el propósito de introducir los siguientes tres átomos de carbono debidamente funcionalizados y como se puede observar en el Esquema #3, la sulfona (7) se sometió a una reacción de adición de Michael,<sup>21</sup> utilizando preliminarmente como agentes de adición el acrilato de metilo<sup>22</sup> y el acrilonitrilo<sup>8, 23</sup> y empleando como base el Tritón B<sup>24</sup> a varias temperaturas (Tabla I). Con el primero de ellos la reacción requirió calentamiento y produjo el producto esperado en bajo rendimiento (63%); sin embargo, el tratamiento con acrilonitrilo a temperatura ambiente resultó en la obtención del nitrilo correspondiente en un 92% de rendimiento.

Las varias condiciones en las que se llevó a cabo ésta reacción se encuentran reportadas en la Tabla I. De ésta misma se puede concluir que, de las bases estudiadas la mejor fué el Tritón B (Hidroxido de Trimetil Bencilamónio).<sup>24</sup>

La carbometoxisulfona (8), el producto de adición con acrilato de metilo, se obtuvo como un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 95-96°C.



El compuesto 8 presenta en el I.R. una banda fuerte en  $1740\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del grupo éster y en  $1315$  y  $1140\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las bandas debidas al

alargamiento azufre-oxígeno del grupo sulfona (O-S=O). En su espectro de rmp aparece, centrada en  $\delta$  4.86 ppm, una señal compleja que integra para un hidrógeno y corresponde al metino bencílico. Asimismo, el singulete en  $\delta$  3.36 ppm integra para tres protones y es característico del grupo éster (-COOCH<sub>3</sub>) de la carbometoxisulfona (8).

La Cianosulfona correspondiente (9) se obtuvo en forma de prismas incoloros con punto de fusión 139-140 °C, cristalizada de éter-acetato de etilo.

Su espectro de I.R muestra en 2240 cm<sup>-1</sup> la banda característica de alquilnitrilo, además de aquellas correspondientes a las del agrupamiento sulfona en 1315 y 1140 cm<sup>-1</sup>.

En su espectro de rmp muestra la señal correspondiente al metino bencílico en  $\delta$  4.83 ppm.

TABLA I REACCIONES DE ADICION DE MICHAEL A LA 0-METOXIBENCIL-p-TOLILSULFONA (7)

| EXP. | CANTIDAD mg | AGENTE DE ADICION            | CATALIZADOR BASE                        | DISOLVENTE   | T°C | TIEMPO | RESULTADOS      | RENDIMIENTO % |
|------|-------------|------------------------------|---|--------------|-----|--------|-----------------|---------------|
| 1    | 500         | $\text{CH}_2\text{CH-COOME}$ | $\text{K}_2\text{CO}_3$<br>(18-Corona6) | TOLUFNO      | 120 | 8h     | NO HAY REACCION | —             |
| 2    | 500         | $\text{CH}_2\text{CH-COOEt}$ | $\text{K}_2\text{CO}_3$<br>(18-Corona6) | TOLUENO      | 120 | 8h     | NO HAY REACCION | —             |
| 3    | 500         | $\text{CH}_2\text{CH-COOME}$ | TRITON B                                | ACETONITRILO | 15  | 4h     | NO HAY REACCION | —             |
| 4    | 500         | $\text{CH}_2\text{CH-COOME}$ | TRITON B                                | ACETONITRILO | 45  | 1h     | 413.5 mg        | 63            |
| 5    | 500         | $\text{CH}_2\text{CH-CN}$    | TRITON B                                | ACETONITRILO | 15  | 45 min | 650 mg          | 92            |
| 6    | 500         | $\text{CH}_2\text{CH-CHO}$   | TRITON B                                | ACETONITRILO | 15  | 45 min | NO HAY REACCION | —             |

Habiendo ya formado la cadena lateral de 4 átomos de carbono requerida para la ciclización final, el siguiente paso en nuestra ruta sintética (Esquema #3) requiere la desulfonación reductiva de la aril sulfona bencílica.

En la literatura existen reportados varios métodos por medio de los cuales puede llevarse a cabo dicha transformación,<sup>25</sup> por lo que se procedió a efectuar estudios preliminares con la carbometoxisulfona (8) procedente de experimentos anteriores.

En este caso se observó que la desulfonación bencílica esperada no se puede llevar a cabo ni con amalgama de aluminio,<sup>26</sup> acetato de níquel-borohidruro de sodio<sup>27</sup> ó zinc activado. Afortunadamente, el uso de amalgama de sodio al 6% amortiguada con fosfato dibásico de sodio o potasio a varias temperaturas<sup>29,30</sup> (Tabla II) resultó en rendimientos regulares del producto desulfonado correspondiente, encontrándose además que el uso de etanol absoluto como medio de reacción producía invariablemente productos derivados de una transesterificación del grupo éster original. Después de varios experimentos se encontró que los resultados óptimos en la serie de la carbometoxisulfona podían obtenerse por medio de la reducción con amalgama de sodio al 6% en solución alcohólica anhidra, empleando como amortiguador (buffer) el fosfato dibásico de potasio anhidro.

El espectro de I.R. del o-metoxifenilbutirato de etilo (13) así obtenido, muestra en  $1740\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente al carbonilo del grupo éster, además de la desaparición de las bandas correspondientes al grupo sulfona.

En su espectro de rmp, la fracción alcohólica del grupo éster (carboetoxi) se muestra como una señal triple centrada en  $\delta$  1.25 que integra para tres protones ( $J=6\text{Hz}$ )

ESQUEMA #3 RUTA SINTETICA UTILIZADA PARA LA PREPARACION DE LA 5-METOXI-1-TETRALONA

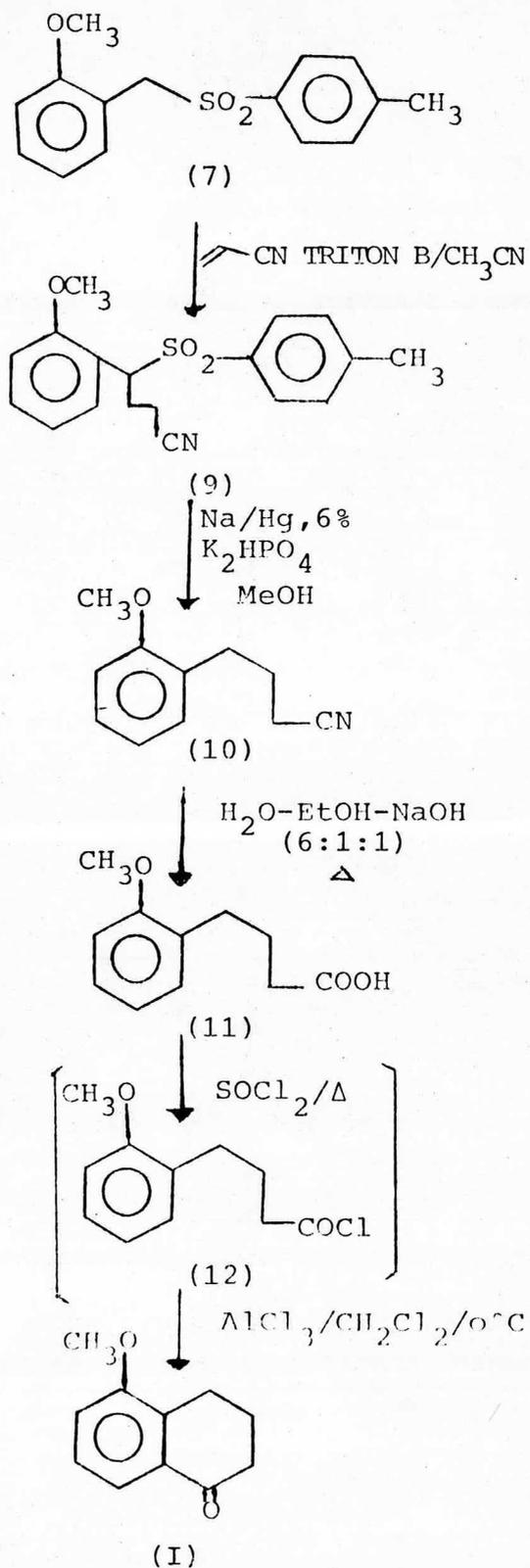


TABLA II DESULFONACION REDUCTIVA DE LA CARBOMETOXISULFONA (8)

| EXP. | CANTIDAD mg | AGENTE REDUCTOR        | AMORTIGUADOR                     | DISOLVENTE                    | T°C     | TIEMPO  | RESULTADOS      | RENDIMIENTO % |
|------|-------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|---------|-----------------|---------------|
| 1    | 100         | Al/Hg                  | —                                | THF-H <sub>2</sub> O<br>(9:1) | 0       | 2 h.    | NO HAY REACCION | —             |
| 2    | 100         | Al/Hg                  | —                                | THF-H <sub>2</sub> O<br>(9:1) | REFLUJO | 12 h.   | NO HAY REACCION | —             |
| 3    | 100         | Zn                     | —                                | EtOH-HOAc<br>(2:1)            | T.A.    | 8 h.    | NO HAY REACCION | —             |
| 4    | 300         | Na/Hg, (6%)<br>(1.6 g) | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | EtOH                          | T.A.    | 2 h.    | 95.05 mg        | 50            |
| 5    | 300         | Na/Hg, (6%)<br>(1.6 g) | K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>  | EtOH                          | T.A.    | 90 min. | 106 mg          | 55            |
| 6    | 300         | Na/Hg, (6%)<br>( 2 g)  | K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>  | EtOH                          | 0       | 70 min. | 147.6 mg        | 73            |

los que se encuentran interaccionando con el metileno adyacente, cuya señal aparece como un cuarteto ( $J=6\text{Hz.}$ ) centrado en 4.11 ppm.

Interesantemente la reducción de la Cianosulfona correspondiente presentó ya menos problemas experimentales aunándose esto a un incremento notable en el rendimiento del producto deseado.

Las condiciones empleadas y los resultados observados se han resumido en la Tabla III.

De hecho la reducción por medio de amalgama de sodio al 6% en metanol absoluto (destilado de metóxido de magnesio)<sup>31</sup> en presencia de fosfato dibásico de potasio anhidro a  $0^{\circ}\text{C}$  por dos horas, produjo, en 93% de rendimiento, el 0-Metoxifenilbutironitrilo (10) esperado, como un aceite ligeramente amarillo, mostrando claramente en su espectro de I.R la banda del nitrilo alquílico ( $2240\text{ cm}^{-1}$ ).

En su espectro de rmp aparecen tres señales características. En  $\delta$  3.81 ppm se observa un singulete que integra para 3H y que corresponde al metoxilo aromático. Los multipletes centrados en  $\delta$  7.03 y 2.30 ppm se han asignado a los protones aromáticos (4H) y a aquellos pertenecientes a la cadena alquímica (6H) respectivamente.

TABLA III

## DESULFONACION REDUCTIVA DE LA CIANOSULFONA (9)

| EXP. | CANTIDAD mg | AGENTE RED.                                 | AMORTIGUA-<br>DOR                | DISOLVENTE         | T°C                   | TIEMPO            | RESULTADOS         | REND. % |
|------|-------------|---|----------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|---------|
| 1    | 329         | NaBH <sub>4</sub> /<br>Ni(OAc) <sub>2</sub> | —                                | EtOH               | a) T.A.<br>b) REFLUJO | 30 min<br>12 Hrs. | NO HAY<br>REACCION | —       |
| 2    | 25          | Zn  | —                                | EtOH-HOAc<br>(2:1) | REFLUJO               | 2 Hrs.            | NO HAY<br>REACCION | —       |
| 3    | 175         | Na/Hg, (6%)<br>4 g                          | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | MeOH               | 0                     | 70 min            | 47 mg              | 59      |
| 4    | 150         | Na/Hg, (6%)<br>3 g                          | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | EtOH               | 0                     | 70 min            | 40.2 mg            | 43      |
| 5    | 600         | Na/Hg, (6%)                                 | K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>  | MeOH               | 0                     | 2 Hrs.            | 296.57 mg          | 93      |

El ácido  $\gamma$ -arilbutírico correspondiente (11) se obtuvo en 97% de rendimiento, por medio de la hidrólisis alcalina<sup>32</sup> del nitrilo (10) (Esquema #3) en una solución hidroalcohólica de hidróxido de sodio (6:1:1) calentando a reflujo durante 4 horas;

En el espectro de I.R presenta, centradas en 2950 (-OH) y 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) las bandas características del grupo carboxilo.

Su espectro de rmp muestra, en  $\delta$  10.56, un singulete que integra para 1H y corresponde al protón ácido, mientras que en 3.80 ppm se observa el singulete (3H) asignado al grupo metoxilo aromático. En  $\delta$  2.29 y 7.10 ppm aparecen dos multipletes asignados, respectivamente, a los metilenos alquílicos (6H) y a los protones aromáticos (4H).

Finalmente se ensayó la ciclización de este ácido utilizando para ello varios agentes ciclizantes como lo son: el oxicloruro de fósforo,<sup>4</sup> el ácido polifosfórico<sup>33</sup> y el tricloruro de aluminio anhidro.<sup>7</sup> Con el primero de ellos, contrariamente a lo esperado, no se observó reacción alguna. Con el ácido polifosfórico la reacción se llevó a cabo calentando la mezcla de reacción a 93°C por aproximadamente 15 minutos.<sup>34</sup> Desafortunadamente, la cantidad de producto aislado resultó ser muy baja, apenas un 9% de rendimiento. Por lo tanto, se procedió a formar el cloruro de ácido correspondiente, por calentamiento a reflujo de una solución del ácido (11) en cloruro de tionilo durante 45 minutos. El cloruro de  $\gamma$ -(o-metoxifenil)-butiroilo (12), se liberó del exceso de cloruro de tionilo por destilación con benceno y fué tratado de inmediato y a baja temperatura con tricloruro de aluminio anhidro en diclorometano seco.

El producto resultante de la hidrólisis ácida del complejo organometálico formado fue purificado por cromatografía en capa fina, produciendo la tetralona deseada

en un rendimiento de 46% como un sólido cristalino incoloro de punto de fusión 90-92°C.

Mientras que su espectro de I.R señala en 1670  $\text{cm}^{-1}$  la banda característica para un carbonilo conjugado con anillo aromático, en el espectro de rmp se observa un multiplete centrado en  $\delta$  7.25 ppm correspondiente a los tres protones aromáticos que se encuentran interaccionando en forma de un sistema  $\text{AB}_2$ , es decir, el sistema esperado para el producto ciclizado. La señal del metoxilo aromático aparece como un singulete para tres protones en  $\delta$  3.86 mientras que las señales características de los metilenos aliciclicos se encuentran centradas en 2.21 ppm.

## PARTE II

### SINTESIS DE VARIOS $\gamma$ -ARILBUTIRONITRILOS SUBSTITUIDOS

Como ya se ha mencionado en la introducción de esta tesis los  $\gamma$ -arilbutironitrilos se encuentran substituidos en diferentes posiciones del anillo aromático. El método utilizado es aquél desarrollado en la primera parte de esta tesis para la preparación del  $\gamma$ -(o-metoxifenil)-butironitrilo (10) y no se ha optimizado más que para éste último. Los resultados comparativos se encuentran reportados en la Tabla IV.

Para la preparación de las arilbencilsulfonas correspondientes se procedió, primeramente, a preparar aquellos cloruros de bencilo que no se pudieron obtener directamente en forma de producto comercial.

Por lo tanto el p-anisaldehído (14) se sometió a una reducción en solución metanólica y en baño de hielo con el hidruro doble de boro y sodio. El alcohol p-metoxibencílico (15) así obtenido, sin purificación adicional, se suspendió en ácido clorhídrico concentrado y se agitó vigorosamente por 0.5 h. a temperatura ambiente<sup>15</sup> para producir el cloruro de p-metoxibencilo (16) deseado.

Por otra parte, el alcohol piperonílico (17) se sometió únicamente al tratamiento ácido en medio de tetrahidrofurano-ácido clorhídrico concentrado,<sup>15</sup> generando así el cloruro de piperonilo (18) correspondiente.

Los cloruros de p-nitrobencilo (19) y de bencilo (20) son productos comerciales.

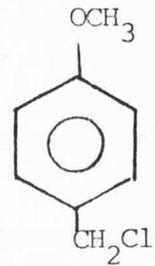
Acto seguido se procedió a efectuar la condensación con la sal sódica del ácido p-toluensulfínico (6). Como ya se ha mencionado anteriormente, dicha condensación se



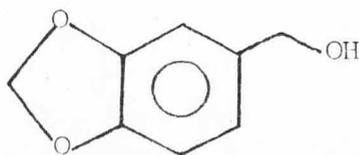
(14)



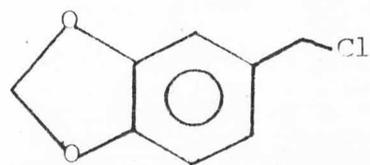
(15)



(16)



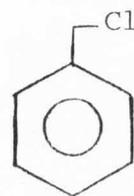
(17)



(18)



(19)

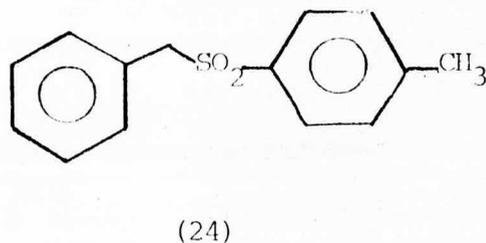
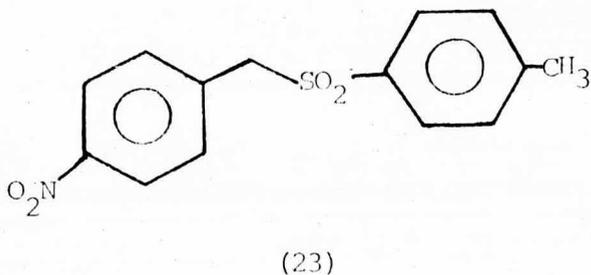
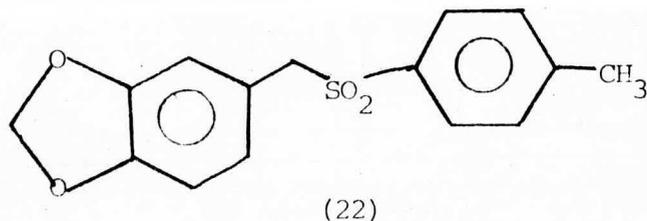
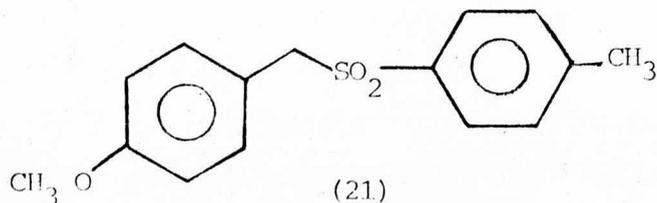


(20)

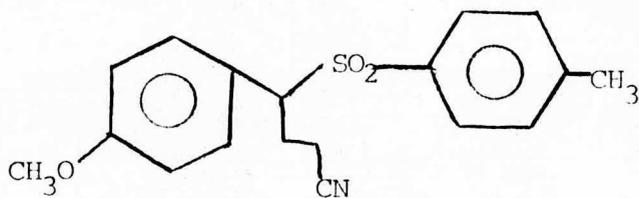
lleva a cabo en medio etanólico absoluto por calentamiento a reflujo durante toda la noche (aproximadamente 15 horas), empleando un ligero exceso (10% molar) de la sal sódica del ácido sulfínico utilizado.<sup>19,20</sup>

De los resultados experimentales obtenidos se notó que, aquellos cloruros de bencilo que presentan sustituyentes donadores de electrones en posición para, tienden a producir en menor rendimiento los productos de condensación correspondientes.

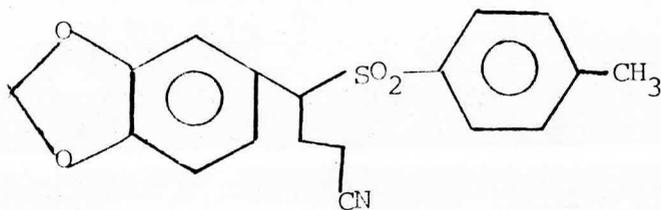
Las sulfonas correspondientes (21-24) se obtuvieron en forma de sólidos cristalinos cuyas características experimentales se encuentran resumidas en la Tabla IV.



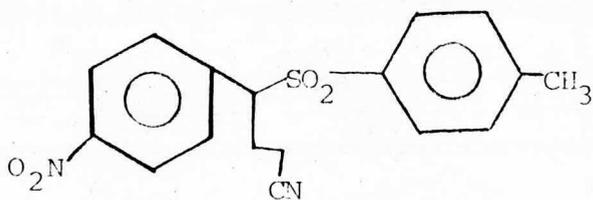
En el siguiente paso se llevó a cabo la introducción de los tres átomos de carbono requeridos, sometiendo dichas aril bencil sulfonas (21-24) a una reacción de adición tipo Michael, utilizando como agente de adición el acrilonitrilo en presencia de Tritón B.<sup>8, 23</sup> Las Cianosulfonas obtenidas (25-28) resultaron ser sólidos altamente cristalinos. Los resultados experimentales correspondientes se encuentran reportados en la Tabla IV.



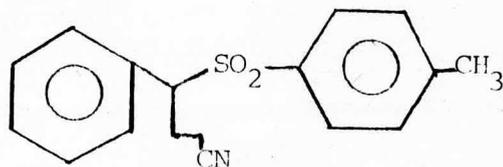
(25)



(26)

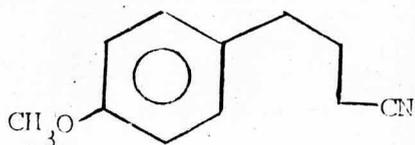


(27)

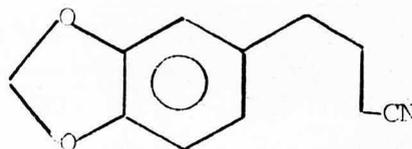


(28)

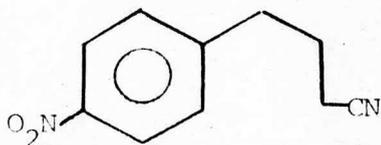
Finalmente se llevó a cabo la desulfonación reductiva del grupo arilsulfona bencílico, empleando para ello la amalgama de sodio al 6% en solución metanólica anhidra y el fosfato dibásico de potasio anhidro como amortiguador,<sup>30</sup> obteniéndose así los  $\gamma$ -arilbutironitrilos deseados (29-33) en forma de líquidos incoloros. Para mayores datos experimentales referirse a la Tabla IV y a la parte experimental de esta tesis



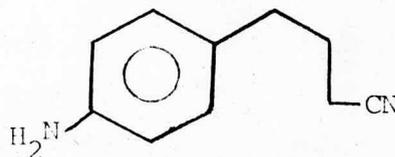
(29)



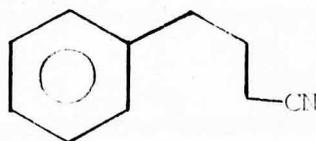
(30)



(31)

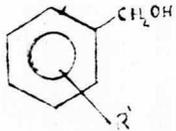
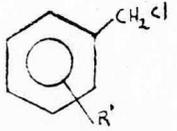
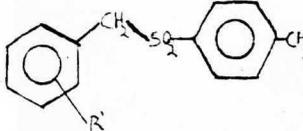
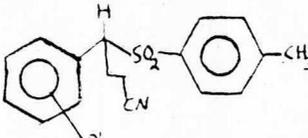
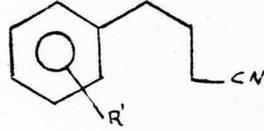


(32)



(33)

TABLA IV RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA PREPARACION DE ARILBUTIRONITRILOS

|  |  |  |  |  |
|---|---|--|---|---|
| COMP. / SUBSTITUYENTE   | COMP. / SUBSTITUYENTE   | COMP. / SUBSTITUYENTE  | COMP. / SUBSTITUYENTE   | COMP. / SUBSTITUYENTE   |
| (2) R' = 2-OCH <sub>3</sub>   | (4) 96%   | (7) 94%  | (9) 92%   | (10) 93%  |
| (15) R' = 4-OCH <sub>3</sub>  | (16) 99%  | (21) 21%   | (25) 57%  | (29) 91%  |
| (17) R' = 3,4 -O-CH <sub>2</sub> -O-  | (18) 92%  | (22) 47%   | (26) 78%  | (30) 79%  |
| _____   | (19) R' = 4-NO <sub>2</sub>   | (23) 84%   | (27) 83%  | (31) R' = NO <sub>2</sub> 10%<br>(32) R' = NH <sub>2</sub> 84%                      |
| _____   | (20) R' = -H  | (24) 90%   | (28) 94%  | (33) 62%  |

Basándonos en los datos experimentales recabados en éste trabajo, podemos concluir que las sulfonas muestran en general, en sus espectros de I.R, bandas características del alargamiento azufre-oxígeno (O-S=O) en forma de señales anchas de intensidad fuerte entre 1350 y 1300, 1150 y 1135  $\text{cm}^{-1}$ . Mientras que en las cianosulfonas obtenidas la banda de alquilnitrilo se encuentra centrada en 2240  $\text{cm}^{-1}$ , se observó que al llevarse a cabo la desulfonación reductiva no hay mayor variación en la frecuencia de la misma.

Las varias señales características observadas para cada uno de los diferentes compuestos preparados, en resonancia magnética de protón (rmp), así como los desplazamientos químicos respectivos se encuentran resumidos en la Tabla V.

TABLA V

RESULTADOS DE RMP EN PPM DE SULFONAS, CIANOSULFONAS Y -ARILBUTIRONITRILOS

| COMPUESTO  | Ar-H | Ar-H             | Ar'-CH <sub>3</sub> | Ar-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> | Ar-CH(Ar)-SO <sub>2</sub> | Ar-CH(Ar)-SO <sub>2</sub> -CN | Ar-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CN | CH <sub>2</sub> -O-Ar | Ar-O-CO-CH <sub>3</sub> | OTROS                      |
|--|------|------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--|-----------------------|-------------------------|----------------------------|
| SULFONAS   | 21   | 6.89<br>(J=8Hz.) | 7.36<br>(J=8Hz.)    | 2.40                                | 4.23                      |                               |  |                       | 3.80                    |                            |
|  | 22   | 6.56<br>( m )    | 7.41<br>(J=8Hz.)    | 2.45                                | 4.20                      |                               |  | 5.96                  |                         |                            |
|  | 23   | 7.82<br>(J=8Hz.) | 7.36<br>(J=8Hz.)    | 2.41                                | 4.30                      |                               |  |                       |                         |                            |
|  | 24   | 7.30<br>( s )    | 7.35<br>(J=8Hz.)    | 2.41                                | 4.40                      |                               |  |                       |                         |                            |
| CIANO<br>SULFONAS<br>R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN<br>R'=SO <sub>2</sub> -Ar' | 25   | 6.85<br>(J=8Hz.) | 7.29<br>(J=8Hz.)    | 2.33                                |                           | 4.21                          | 2.56                                   |                       | 3.81                    |                            |
|  | 26   | 6.76<br>( m )    | 7.16<br>(J=8Hz.)    | 2.40                                |                           | 4.38                          | 2.62                                   |                       | 6.00                    |                            |
|  | 27   | 7.76<br>(J=8Hz.) | 7.16<br>( s )       | 2.43                                |                           | 3.45                          | 2.76                                   |                       |                         |                            |
|  | 28   | 7.32<br>( m )    | 7.32<br>( m )       | 2.40                                |                           | 4.27                          | 2.60                                   |                       |                         |                            |
| ARIL<br>BUTIRO<br>NITRILOS   | 29   | 7.00             |                     |                                     |                           |                               | 2.31                                   |                       | 3.81                    |                            |
|  | 30   | 6.73             |                     |                                     |                           |                               | 2.30                                   | 5.96                  |                         |                            |
|  | 31   | 6.81<br>(J=8Hz.) |                     |                                     |                           |                               | 1.44                                   |                       |                         |                            |
|  | 32   | 6.81             |                     |                                     |                           |                               | 2.05                                   |                       |                         | Ar-NH <sub>2</sub><br>3.70 |
|  | 33   | 7.28             |                     |                                     |                           |                               | 2.09                                   |                       |                         |                            |

## PARTE EXPERIMENTAL

En el desarrollo del trabajo experimental, los reveladores empleados fueron vapores de yodo y/o una solución al 30% de ácido sulfúrico seguido de calentamiento. La observación en las cromatoplasmas de las sustancias que presentan absorción en el ultravioleta (U.V.) se hizo mediante una lámpara UVSL-25.

Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Koffler y no se encuentran corregidos. Los espectros de infrarrojo (I.R) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, usando pastillas de KBr para los sólidos y en película para los líquidos. Los espectros de resonancia magnética de protón (rmp) se determinaron en un espectrometro Varian EM-360, en  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

La cromatografía en capa fina (c.c.f.), preparativa y analítica, se desarrolló en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF<sub>254</sub>.

## PARTE I

### Preparación del o-Anisaldehído (2).

240 g. del salisilaldehído (1) se disolvieron en un litro de etanol absoluto y a la solución resultante se le agregaron 500 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y con agitación vigorosa durante 10 minutos, después de los cuales, en frío, se le agregaron 400 ml de yoduro de metilo, calentando nuevamente a reflujo, con agitación vigorosa durante 24 h. La solución resultante se acidificó en frío con HCl acuoso y el exceso de disolvente y agente alquilante fueron evaporados a presión reducida.

El residuo café así obtenido se purificó por destilación al vacío obteniéndose un aceite amarillo claro con punto de ebullición  $174-75^{\circ}\text{C}/88$  mm de Hg ( $124-25^{\circ}\text{C}/18$  mmHg).<sup>11</sup>

I.R (película)  $\nu$  max. 2750 y 1690  $\text{cm}^{-1}$  (-CHO); 1470, 1320, 1288, 1108 y 1028  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>) presenta en  $\delta$  10.36 (s, 1H; -CHO), 7.01 (m, 4H; Ar-H) y 3.91 ppm (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>).

#### Preparación del Alcohol o-Metoxibencílico (3).

5 g. de o-Anisaldehído (2) se disolvieron en 20 ml de metanol seco y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo, con agitación magnética, durante 5 minutos. Seguidamente, se le agregó, en pequeñas porciones, un gramo de hidruro doble de boro y sodio, continuando la agitación durante 0.5 h. A la solución resultante se le agregaron 15 ml de agua y se evaporó el exceso de disolvente. El residuo obtenido se extrajo con éter, se lavó con solución salina y secó con sulfato de sodio anhidro, evaporándose, acto seguido, el disolvente. Se obtuvieron 5.07 g. (99%) del producto crudo en forma de un aceite incoloro.

#### Preparación del Cloruro de o-Metoxibencilo (4).

5 g. del Alcohol o-Metoxibencílico (3), sin previa purificación, se suspendieron en 10.3 ml de HCl concentrado, agitando la mezcla de reacción vigorosamente durante 0.5 h. a temperatura ambiente. Cuando transcurrió el tiempo requerido, se agregaron 15 ml de agua y enseguida se extrajo con éter, se lavó con agua y salmuera, se secó con cloruro de calcio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 5.44 g. (96%) del cloruro de bencilo esperado en forma de un líquido incoloro que debe ser

utilizado inmediatamente.

Preparación del p-Toluén Sulfinato de Sodio (6).

A 300 ml de agua calentados en un matraz erlenmeyer de un litro, a 70°C, se le agregaron 40 g. de zinc en polvo manteniendo la suspensión con fuerte agitación. Acto seguido se agregaron, en pequeñas porciones y durante 10 minutos, 50 g. de Cloruro de p-Toluén sulfonilo (5). La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos más y entonces la temperatura se elevó cuidadosamente a 90°C. Cuando la temperatura fué constante se agregaron, con agitación, 100 ml de una solución 12N de hidróxido de sodio (abundante espuma). La mezcla de reacción se filtró en caliente, teniendo así un filtrado A. El residuo de sales de zinc se transfirió a un vaso de precipitados y se diluyó con 100 ml de agua destilada, calentando nuevamente hasta que hizo espuma. Se filtró en caliente (B) y ambos filtrados fueron combinados. La solución resultante se concentró por evaporación hasta que se observó la formación de un precipitado blanco cristalino. Este se filtró y recristalizó de agua dando 46.6 g. (99%) de placas prismáticas incoloras.

I.R. (KBr)  $\nu$  max. 3300  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 1080 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{SO}_2^-$ ).

En rmp ( $\text{D}_2\text{O}$ ) presenta en  $\delta$  7.51 (dd,  $J=8\text{Hz.}$ , 4H; Ar-H), y en 2.43 ppm (s, 3H; Ar- $\text{CH}_3$ ).

Preparación de la o-Metoxibencil-p-tolilsulfona (7)

5 g. de cloruro de o-Metoxibencilo (4) (recién preparado se disolvieron en 20 ml de etanol absoluto. A la solución resultante se le agregaron 10 g. de la sal sódica del ácido p-Toluén sulfínico (6). La mezcla de reacción

se agitó vigorosamente, con calentamiento a reflujo, durante toda la noche (aproximadamente 15 horas). Cuando transcurrió el tiempo requerido, se destiló la mayor parte del disolvente (etanol) y el residuo se vertió en agua con hielo, observándose la formación de un sólido blanco. Cuando el sólido precipitó totalmente, se filtró y recristalizó de etanol obteniéndose 8.24 g. (94%) de cristales prismáticos incoloros con punto de fusión 93-95°C.

I.R (KBr)  $\nu$  max. 1460, 1310, 1288 y 1250  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>); 1315  $\text{cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (dd, J=8Hz, 4H; Ar'-H), 6.82 (m, 4H; Ar-H), 4.41 (s, 3H; Ar'-CH<sub>3</sub>).

#### Preparación de la Carbometoxisulfona (8).

0.5 g. de la o-Metoxibencil-p-tolilsulfona (7) se disolvieron en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se introdujo en un baño de agua tibia y se le agregaron 7 gotas de Tritón B. A continuación se añadieron 0.95 ml de acrilato de metilo y la reacción se dejó proseguir, con agitación continua, durante 50 minutos. La solución resultante se acidificó en frío con HCl acuoso y el exceso de disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (evaporador rotatorio). El residuo que se obtuvo se extrajo con éter, se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina (c.c.f.) en una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20). Se obtuvieron 413.5 mg. que representan el 63% de un sólido cristalino incoloro cuyo punto de fusión resultó ser 96-97°C.

I.R (KBr)  $\nu$  max. 1740  $\text{cm}^{-1}$  (COOCH<sub>3</sub>); 1460, 1310, 1290 y 1245  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 1140  $\text{cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H;  $\text{Ar}'\text{-H}$ ), 6.63 (m, 4H;  $\text{Ar-H}$ ), 4.86 (m, 1H;  $\text{-C-H}$ ), 3.56 (s, 3H;  $\text{Ar-OCH}_3$ ), 3.36 (s, 3H;  $\text{-COOCH}_3$ ) y en 2.36 ppm (s, 3H;  $\text{Ar}'\text{-CH}_3$ ).

#### Preparación de la Amalgama de Sodio al 6%

12 g. de sodio metálico fueron colocados en un matraz erlenmeyer de boca ancha que contenía el nujol necesario para cubrirlo totalmente. El nujol se calentó hasta que el sodio fundió completamente y entonces se le añadieron, gota a gota y con agitación manual, 188 g. de mercurio. Una vez terminada la adición se observó la formación de un sólido grisáceo, el cual se lavó con hexano y secó rápidamente para evitar que reaccionara con la humedad del aire.

#### Preparación del $\gamma$ -(0-Metoxifenil)-butirato de Etilo (13).

300 mg. de la Carbometoxisulfona (8) se disolvieron en 15 ml de etanol absoluto. La solución se colocó en un baño de hielo, y con agitación magnética se le agregaron 0.55 g. de fosfato dibásico de potasio anhidro. Se mantuvo la agitación durante 10 minutos y entonces se agregaron 2 g. de amalgama de sodio al 6%, permitiendo que la reacción continuara por 60 minutos más. La solución resultante se acidificó en frío con HCl diluido, evaporando el exceso de disolvente a presión reducida.

El residuo así obtenido se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua, secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por c.c.f. en una mezcla de hexano:acetato de etilo (70:30), obteniéndose 147.6 mg (73%) de un líquido ligeramente amarillo.

I.R (película)  $\nu$  max. 1740  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1460, 1290, y 1250  $\text{cm}^{-1}$  (ar- $\text{OCH}_3$ ).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (m, 4H; Ar-H), 3.80 (s, 3H; Ar- $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (c, J=6Hz, 2H;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.24 (m, 6H;  $-(\text{CH}_2)_3$ ) y en 1.25 ppm (t, J=6Hz, 3H;  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

#### Preparación de la Cianosulfona (9).

0.5 g. de la o-Metoxibencil-p-tolilsulfona (7) se disolvieron, con agitación, en 10 ml de acetonitrilo. La solución resultante se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente y se trató con 5 gotas de Tritón B. La agitación se continuó por 5 minutos más, agregándose entonces un mililitro de acrilonitrilo. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso, se trabajó de la manera usual (extracción con disolvente, lavado con solución salina, secado sobre sulfato de sodio anhidro y evaporación a sequedad). El sólido blanco obtenido se recrystalizó de éter-acetato de etilo, obteniéndose 200 mg. de un sólido cristalino incoloro con punto de fusión 137-38°C. Las aguas madres se dejaron en reposo durante toda la noche, lo que produjo 302 mg adicionales de cristales prismáticos transparentes con punto de fusión 139-40°C (92% total).

I.R (Kbr)  $\nu$  max. 1460, 1320, 1290 y 1260  $\text{cm}^{-1}$  (Ar- $\text{OCH}_3$ ), 1140  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{SO}_2-$ ) y 2240  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{CN}$ ).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H; Ar'-H), 6.63 (m, 4H; Ar-H), 4.84 (m, 1H; -C-H). 3.36 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>) 2.73 (m, 4H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) y en 2.35 ppm (s, 3H; Ar'-CH<sub>3</sub>).

Obtención del  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butironitrilo (10).

0.6 g. de la Cianosulfona (9) se disolvieron en 60 ml de metanol seco y a la solución resultante se le añadieron 2.2 g. de fosfato dibásico de potasio anhidro. El matraz de reacción fue colocado en baño de hielo y una vez transcurridos 10 minutos se comenzaron a añadir, en pequeñas porciones, 8 g. de amalgama de sodio al 6%. Después de 40 minutos se agregaron 4 g. más de amalgama, manteniendo las condiciones de reacción por 60 minutos más. La mezcla resultante se acidificó con ácido sulfúrico 2N y el residuo de amalgama se separó por filtración a través de lana de vidrio. Acto seguido, la solución obtenida se trabajó de la manera usual, empleando acetato de etilo como disolvente. El producto crudo se purificó por c.c.f. en una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 297.57 mg. (93%) de un aceite ligeramente amarillo (p.eb. 145-55°C).<sup>4</sup>

I.R (película)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN); 1460, 1320, 1285 y 112  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (m, 4H; Ar-H), 3.81 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 2.30 ppm (m, 6H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

Preparación del Acido  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butírico (11)

1 g. del butironitrilo (10) se suspendió en 50 ml de una solución hidroalcohólica de NaOH (6:1:1). La mezcla se agitó y ca

lentó a reflujo por 4 horas. Transcurrido el tiempo requerido, la solución resultante se enfrió en baño de hielo y se extrajo una vez con éter. La fase acuosa resultante se acidificó en frío con HCl acuoso hasta pH =3, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo exhaustivamente con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua varias veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20), obteniéndose 1.07 g. (97%) de un líquido incoloro que cristaliza a temperatura ambiente y cuyo punto de fusión resultó ser de 38-40°C (p.f. 40°C)<sup>4</sup> (punto de ebullición 145-47°C).<sup>4</sup>

I.R (película)  $\nu$  max. 2950 y 1710  $\text{cm}^{-1}$  (-COOH); 1460 1340, y 1140  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.56 (s, 1H; -COOH), 7.10 (m, 4H; Ar-H), 3.80 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 2.29 ppm (m, 6H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

#### Preparación de la 5-Metoxi-1-tetralona (I).

Método #1.- Utilizando Acido polifosfórico como agente ciclizante.

En un matrãzde capacidad 50 ml se suspendieron 0.5 g. del ácido  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butírico (11) en aproximadamente 20 g. de ácido polifosfórico. La mezcla de reacción agitada manualmente, se sumergió en un baño de aceite a una temperatura constante de 93°C. Estas condiciones de reacción se mantuvieron durante un tiempo aproximado de 15 minutos al final de los cuales la mezcla presentaba un color rojo violeta. El contenido del matrãz se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo y se agitó hasta desaparición total de la coloración rojiza. La mezcla

así obtenida se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos resultantes se lavaron tres veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca ron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a seque dad. El residuo semicristalino se purificó por c.c.f. em pleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20), para obtener 40.2 mg. de cristales incoloros con punto de fusión 90-91°C, obteniéndose así un 9% de rendimiento.

Método #2.- Ciclización con Cloruro de  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butirolilo Utilizando como agente ciclizante Tri=cloruro de aluminio.

Preparación del Cloruro de  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butirolilo (12).

450 mg. del ácido  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butírico (11) se disolvieron en 10 ml de cloruro de tionilo (recién desti lado ) y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 45 minutos. Al término de éste tiempo el exceso de cloru ro de tionilo se eliminó, primero por destilación y final mente por arrastre con benceno seco (dos adiciones de 10 ml). El cloruro de  $\gamma$ -(o-Metoxifenil)-butirolilo así obte nido se disolvió inmediatamente en 23 ml de diclorometa no seco y se enfrió en baño de hielo. La mezcla resultan te se agitó vigorosamente durante 5 minutos y se le fue ron adicionando en pequeñas porciones, durante un lapso de 25 minutos , 0.353 g. de tricloruro de aluminio anhi dro. Una vez terminada la adición, se continuó agitando por 45 minutos más. El contenido del matraz se vertió entonces en un vaso de precipitados que contenía hielo, se agitó fuertemente y posteriormente se acidificó con HCl acuoso. Se extrajo con cloroformo y se lavó éste va rias veces con agua; se secó sobre sulfato de sodio anhi

dro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20), corrida dos veces, obteniéndose 183.5 mg. (46%) de un compuesto cristalino incoloro cuyo punto de fusión resulto ser 90-91°C (p.f. 90-91°C).<sup>4</sup>

I.R (KBr)  $\nu$  max. 1710  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1470, 1310 y 1090  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.82 (m, 3H; Ar-H), 3.80 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 2.98 ppm (m, 6H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

## PARTE II

### Preparación del Alcohol P-Metoxibencílico (15).

5 g. de p - Metoxibenzaldehído (14) se disolvieron en 30 ml de metanol seco. La solución resultante se enfrió a 0°C y se trato con un gramo de hidruro doble de boro y so dio. Las condiciones de reacción asi como la técnica utilizada para el aislamiento del producto fueron idénticas a las empleadas en la preparación del alcohol o-Metoxibencílico (3), siendo el tiempo de reacción 70 minutos. En esta forma se obtuvieron 5.01 g. del alcohol crudo, lo que representa un 99% de rendimiento.

### Preparación del Cloruro de p -Metoxibencilo(17).

En un matráz con capacidad de 50 ml se colocaron 5 g. del alcohol p -Metoxibencílico (15), añadiendo acto seguido 10.3 ml de ácido clorhídrico concentrado. Las condiciones de reacción y técnicas de separación fueron similares a las que se utilizaron en la preparación del cloruro de o-Metoxibencilo (4). En éste caso el tiempo de reacción fué de 40 minutos y la cantidad del producto crudo obtenido fue 5.61 g. (99% de rendimiento). Este cloruro de bencilo debe utilizarse inmediatamente para la siguiente reacción.

### Preparación del Cloruro de Piperonilo (18)

5 g. de alcohol piperonílico (16) se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano y la solución resultante se trató con 11 ml de HCl concentrado., agitando la mezcla de reacción vigorosamente, a temperatura ambiente, durante 0.5 h. La solución resultante se trabajó de la manera u-

sual (referirse al compuesto 4). Se obtuvo así el cloruro de piperonilo en forma de un aceite incoloro (5.1 g. 92%) que se utilizó de inmediato para la reacción de condensación.

Obtención de la p-Metoxibencil-p-tolisulfona (21).

5 g. de cloruro de p-Metoxibencilo (17) disueltos en 20 ml de etanol absoluto se trataron con 10 g. de la sal sódica del ácido p-Toluén sulfínico (6) bajo condiciones de reacción y técnicas de purificación idénticas a los empleados en la preparación de la o-Metoxibencil-p-tolil sulfona (7). El sólido blanco que se obtuvo se recristalizó de éter-hexano, dando 2.1 g. (21%) de cristales incoloros con punto de fusión 114-15°C.

I.R (KBr)  $\nu$  max. 1300, 1340 y 1170  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>) y 1150  $\text{cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 (dd, J=8Hz, 4H Ar'-H), 6.89 (dd, J=8Hz, 4H; Ar-H), 4.23 (s, 2H; Ar-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-), 3.80 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 2.40 ppm (s, 3H; Ar'-CH<sub>3</sub>).

Preparación de la Piperonil-p-tolilsulfona (22).

5 g. de cloruro de piperonilo (18) se disolvieron en 20 ml de etanol absoluto y se trataron con 11 g. de p-toluén sulfinato de sodio (6). Las condiciones de reacción y técnicas de purificación fueron las mismas que las descritas para los compuestos anteriores. El sólido obtenido fué también recristalizado de éter-hexano dando 4.19 g. (47%) de cristales incoloros con punto de fusión 126-28C .

I.R (KBr)  $\nu$  max. en 1150  $\text{cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (dd, J=8Hz, 4H; Ar'-H), 6.56 (m, 3H; Ar-H), 6.00 (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O-), 4.20 (s, 2H; Ar-

$\text{CH}_2\text{-SO}_2^-$ ) y en 2.45 ppm (s, 3H;  $\text{Ar}'\text{-CH}_3$ ).

Preparación de la p-Nitrobencil-p-tolilsulfona (23).

A 5 g. de cloruro de p-Nitrobencilo (19) disueltos en 20 ml de etanol absoluto se le agregaron 10 g de p-Toluén sulfinato de sodio (6), empleando las mismas técnicas y condiciones descritas anteriormente. En éste caso se observó un incremento notable en el rendimiento pues se obtuvieron 7.1 g. (84%) de un sólido cristalino amarillo pálido con punto de fusión  $189\text{-}90^\circ\text{C}$  ( punto de fusión  $185\text{-}9^\circ\text{C}$  ).<sup>35</sup>

I.R (KBr)  $\nu$  max. 1510, 1310 y  $870\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ) y  $1150\text{ cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H; Ar-H), 7.36 (dd.  $J=8\text{Hz}$ , 4H;  $\text{Ar}'\text{-H}$ ), 4.40 (s, 2H;  $\text{Ar-CH}_2\text{-SO}_2^-$ ) y en 2.41 ppm (s, 3H;  $\text{Ar}'\text{-CH}_3$ ).

Preparación de la Bencil-p-tolilsulfona (24).

5 G. DEL CLORURO DE BENCILO (20) se disolvieron en 20 ml de etanol absoluto y se trataron con 10 g. del p-Toluén sulfinato de sodio (6). Las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción así como las técnicas de purificación son las señaladas previamente para la preparación de compuestos similares. El sólido obtenido se recristalizó de éter-hexano y su punto de fusión resultó ser  $145\text{-}46^\circ\text{C}$  (p.f.  $144\text{-}45^\circ\text{C}$ ).<sup>36</sup>

I.R (KBr)  $\nu$  max.  $1150\text{ cm}^{-1}$  (O-S=O).

Rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H;  $\text{Ar}'\text{-H}$ ), 7.30 (s, 4H  $\text{Ar-H}$ ), 4.30 (s, 2H;  $\text{Ar-CH}_2\text{SO}_2^-$ ) y en 2.41 ppm (s, 3H;  $\text{Ar}'\text{-CH}_3$ ).

Preparación de la Cianosulfona (25).

1 g. de la p-Metoxibencil-p-tolilsulfona (21) fué disuelto en 20 ml de acetonitrilo y a la mezcla resultante se le adicionaron 10 gotas de Tritón B. Después de agitar suavemente durante 10 minutos, se trató con 1.8 ml de acrilonitrilo. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 45 minutos y fué finalmente acidificada con HCl acuoso en frio, evaporando el exceso de disolvente a presión reducida. El residuo se extrajo varias veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y secó con sulfato de sodio anhidro para luego evaporar el disolvente. Se obtuvo así un residuo amarillo, que fué purificado por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20), para dar 678 mg. (57%) de un líquido incoloro viscoso, que cristaliza lentamente a temperatura ambiente en forma de cristales prismáticos incoloros con punto de fusión 116-18°C.

I.R (película)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN); 1460, 1300, 1250 y 1185  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 1145  $\text{cm}^{-1}$  (-O-S=O).

En rmp(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (dd, J=8Hz, 4H; Ar'-H), 6,85 (dd, J=8Hz, 4H; Ar-H), 4.21 (m, 1H; -C-H), 3.81 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>), 2.56 (m, 4H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) y en 2.33 ppm (s, 3H; Ar'-CH<sub>3</sub>).

#### Preparación de la Cianosulfona (26)

1 g. de Piperonil-p-tolilsulfona (22) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo bajo agitación magnética y acto seguido se le añadieron 10 gotas de Tritón B. La agitación se continuó por 10 minutos más y entonces la mezcla de reacción se trató con 10 ml de acrilonitrilo. Las condiciones de reacción y las técnicas de purificación fueron las descritas anteriormente para la preparación de compuestos similares, siendo el tiempo de reacción 50 minutos. El residuo así obtenido se purificó por c.c.f. en

una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20) dando 925 mg (78%) de un líquido viscoso incoloro que a temperatura ambiente cristaliza para dar un sólido cristalino cuyo punto de fusión es de 120-22°C.

I.R (película)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN) y en 1140  $\text{cm}^{-1}$  (-O-S=O).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H;  $-(\text{CH}_2)_2$ ) y en 2.40 ppm (s, 3H;  $\text{Ar}'-\text{CH}_3$ )

#### Preparación de la Cianosulfona (27).

1 g de la sulfona (23) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y se le agregaron 7 gotas de Tritón B y 2 ml de acrilonitrilo, bajo condiciones de reacción idénticas a las empleadas en el caso anterior. Una vez transcurrido el tiempo necesario (aproximadamente 45 minutos), la reacción se paró por la adición de una solución acuosa de HCl en frío. Al recrystalizar de eter-hexano se obtuvo un sólido ligeramente amarillo, 970 mg (83%) con un punto de fusión 180-82°C.

I.R (KBr)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN); 1520  $\text{cm}^{-1}$  (-NO<sub>2</sub>), 1315 y 1130  $\text{cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H;  $\text{Ar}'-\underline{\text{H}}$ ), 7.16 (s, 4H;  $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$ ), 3.35 (s, 1H;  $-\text{C}-\underline{\text{H}}$ ), 2.76 (m, 4H;  $-(\text{CH}_2)_2$ ) y en 2.43 ppm (s, 3H;  $\text{Ar}'-\text{CH}_3$ ).

#### Preparación de la Cianosulfona (28).

1 g de bencil-p-tolilsulfona (24) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo. A la solución resultante se le adicionaron 7 gotas de Tritón B seguidas de 2 ml de acrilonitrilo, manteniendo la mezcla de reacción en un baño

de agua a temperatura ambiente . Las técnicas de separación y las condiciones de reacción fueron las mismas que las empleadas en la preparación de los tres compuestos anteriores. Cuando se recristalizó de éter-hexano se obtuvieron 1.18 g (94%) de un sólido blanco cristalino con punto de fusión 107-108°C.

I.R (KBr)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN); 1315 y 1140  $\text{cm}^{-1}$  (O-S=O).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (m, 4H; Ar-H), 7.32 (m, 4H; Ar'-H), 4.27 (m, 1H; -C-H), 2.60 (m, 4H;  $-(\text{CH}_2)_2$ ) y en 2.40 ppm (s, 3H Ar'- $\text{CH}_3$ ).

Obtención del  $\gamma$ -(p-Metoxifenil)-butironitrilo (29).

280 mg de la Cianosulfona (25) se disolvieron en 25 ml de metanol seco y a la solución resultante se le agregaron 1.1 g. de fosfato dibásico de potasio anhidro. Se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y con agitación vigorosa se agregaron 12 g. de amalgama de sodio al 6%. Después de 2 h. la reacción se terminó por la adición de HCl acuoso y se filtró a través de la lana de vidrio. El filtrado resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, evaporando posteriormente el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por c.c.f. usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), corrida dos veces. En esta forma se obtuvieron 135.5 mg (91%) de un líquido incoloro.

I.R. (película)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN); 1460, 1360, 1250 y 1180  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-OCH<sub>3</sub>).

En rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.00 (dd, J=8HZ, 4H; Ar-H), 3.81 (s, 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>) y en 2.31 ppm (m, 6H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

Obtención del  $\gamma$ -(Piperonil)-butironitrilo (30).

300 mg. de la Cianosulfona (26) se disolvieron en 50 ml de metanol seco. A esta solución se adicionaron 2.01 g. de fosfato dibásico de potasio anhidro y 12 g. de amalgama de sodio al 6%, agitando vigorosamente durante aproximadamente 2 h. La técnica de separación utilizada es la misma empleada en la preparación del compuesto anterior. El producto crudo se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30) y obteniéndose 217 mg (79%) de un líquido incoloro;

I.R (película)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73 (s, 3H; Ar-H), 5.96 (s, 2H;  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) y en 2.30 ppm (m, 6H;  $-(\text{CH}_2)_3$ ).

Obtención del  $\gamma$ -(p-Nitrofenil)-butironitrilo (31) y del  $\gamma$ -(p-Aminofenil)-butironitrilo (32).

400 mg de la Cianosulfona (27) se disolvieron en 40 ml de metanol seco y a la solución resultante se le agregaron 1.90 g. de fosfato dibásico de potasio anhidro y 12 g. de amalgama de sodio al 6%. El matraz de reacción se mantuvo en condiciones anhidras y en baño de hielo durante aproximadamente 2.5 h. La técnica de purificación fue la misma utilizada para los compuestos anteriores. El residuo obtenido se purificó por c.c.f. empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), corrida dos veces. De la banda menos polar se obtuvieron 23 mg. (10%) de un líquido incoloro. (p.eb.  $169-73^\circ\text{C}$ ).<sup>37</sup>

I.R (película)  $\nu$  max.  $2240\text{ cm}^{-1}$  (-CN) y en  $1510\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{NO}_2$ ).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.81 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H; Ar-H) y 1.44 ppm (m, 6H;  $-(\text{CH}_2)_3$ ).

Asimismo se obtuvo, de la banda de mayor polaridad, el producto resultante de la reducción del grupo nitro hasta la amina correspondiente, 157 mg. (84%) en forma de un líquido incoloro.

I.R (película)  $\nu$  max.  $3430$  y  $3350\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{NH}_2$ ) y  $2240\text{ cm}^{-1}$  (-CN).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.81 (dd,  $J=8\text{Hz}$ , 4H; Ar-H), 3.70 (s, 2H;  $-\text{NH}_2$ ) y en 2.05 ppm (m, 6H;  $-(\text{CH}_2)_3$ ).

Obtención del  $\gamma$ -Fenilbutironitrilo (33).

200 mg de la Cianosulfona (28), disueltos en 20 ml de metanol seco, se trataron con 0.1 g. de fosfato dibásico de potasio anhidro y 12 g. de amalgama de sodio

al 6%. La reacción se mantuvo en baño de hielo y con agitación vigorosa durante 2.5 h. Se trabajó siguiendo la misma técnica descrita para los compuestos anteriores. El producto crudo fue purificado por c.c.f. en una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30), obteniéndose así un aceite incoloro en una cantidad de 68 mg. (62%). (p.eb. 142-45°C/16 mm de Hg, 129-31 °C/ 10 mm de Hg).<sup>38</sup>

I.R (película)  $\nu$  max. 2240  $\text{cm}^{-1}$  (-CN).

En rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (s, 5H; Ar-H) y en 2.09 ppm (m, 6H;  $-(\text{CH}_2)_3$ ).

## CONCLUSIONES

1. Se desarrolló un nuevo método para la síntesis de la 5-Metoxi-1-tetralona (I), basado en la adición de Michael de derivados del ácido acrílico a aril bencil-sulfonas seguida de una desulfonación reductiva empleando la amalgama de sodio al 6% amortiguada con fosfato dibásico de potasio anhidro en solución metanólica absoluta.
2. Se estudió y comprobó la generalidad de dicho método mediante la preparación de varios  $\gamma$ -Arilbutironitri-los substituidos.

En el curso de estos estudios:

3. Se prepararon las siguientes sulfonas nuevas:  
o-Metoxibencil-p-tolilsulfona (7), p-Metoxibencil-p-tolilsulfona (21) y Piperonil-p-tolilsulfona (22).
4. Además se sintetizaron las Cianosulfonas:  
(9), (25), (26), (27) y (28)
5. Finalmente se obtuvieron los siguientes butironitri-los no reportados en la literatura;  $\gamma$ -(p-Metoxifenil)-buti-ronitrilo (29),  $\gamma$ -(3,4-Metilendioxfenil)-butironitri-lo y el  $\gamma$ -(p-Aminofenil)-butironitri-lo (32).

BIBLIOGRAFIA

1. S.W. Pelletier y L.H. Keith,  
The Diterpene Alkaloids en  
"Chemistry of the Alkaloids"  
S.W. Pelletier, editor.  
Van Nostrand Reinhold Co.  
Nueva York  
1970
2. S.W. Pelletier, Quart. Rev. (Londres), 525 (1967)
3. K. Wisner y Z. Valenta, Progr. Chem. Org. Nat. Prod.,  
16, 26 (1958).
4. V. Hach y M. Protiva, Chem. Listy, 51, 2099 (1957);  
Chem. Abstr., 52, 5310 h (1958).
5. K.S. Atwal, R.M. Bettolo, I.H. Sanchez, T.Y.R. Tsai y  
K. Wiesner, Can. J. Chem., en prensa (1978).
6. I.H. Sanchez, K.S. Atwal y K. Wiesner  
"Síntesis Estereoespecífica de los anillos C/D de Al-  
caloides Diterpénicos"  
XII Congreso de Química Pura y Aplicada de la Socie-  
dad Química de México  
Toluca, México  
1977.
7. W.S. Johnson, Org. React. ,2 , 114 (1944).
8. H.A. Bruson, Org. React. ,5 , 79 (1949).
9. H.A. Bruson y T.W. Reiner, J. Am. Chem. Soc. , 70 ,  
215 (1948); H.A. Bruson, U.S. Pat. , 2, 435,552 (1948).
10. A. Baeyer y V. Villiger, Ber. , 35, 3023 (1902).
11. Dictionary of Organic Compounds  
J.R.A. Pollock y R. Stevens, editores  
4a. Edición  
Volumen 4

Página 2102

Eyre y Spottiswoode Publishers, Ltd.

Londres

1965.

12. K. Nakanishi

"Infrared Absorption Spectroscopy"

Holden-Day, Inc.

San Francisco

1962

13. L.M. Jackman y S. Stevrhell

"Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy  
in Organic Chemistry"

2a. Edición

Pergamon Press

Oxford

1969.

14. N.S. Bhacca y D.H. Williams

"Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry"

Holden-Day, Inc.

San Francisco

1966.

15. K. Rorig, J.D. Johnston, R.W. Hamilton y T.J. Telinski

Org. Syn. , Coll. Vol. 4, 576 (1963).

16. R. Pschorr, Ber. , 33, 165 (1900).

17. F.C. Witmore y F.H. Hamilton, Org. Syn. , Coll. Vol. 1,

492 (1941)

18. L. Field y R.D. Clark, Org. Syn. , Coll Vol. 4, 674

(1963).

19. R.L. Heat y A. Lambert, J. Chem Soc. , 1947, 1477

20. S.R. Sandler y W. Karo

"Organic Functional Group Preparations"

Volumen I

Capítulo 20

- Academic Press  
Nueva York  
1968
21. H.O. House  
"Modern Synthetic Reactions"  
2a. Edición  
Capítulo 9  
Página 595  
W.A. Benjamin, Inc.  
Menlo Park, California  
1972.
  22. R.B. Moffet, Org. Syn. , Coll. Vol. 4 , 652 (1963)
  23. J.C. Sheehan y C.E. Mumaw, J. Am. Chem. Soc. , 72 ,  
2127 (1950).
  24. L.F. Fieser y M. Fieser  
"Reagents for Organic Synthesis"  
Volumen I  
Página 1252  
John and Sons, Inc.  
Nueva York  
1967
  25. P.D. Magnus, Tetrahedron, 33 , 2019 (1977 y referencias  
ahí citadas.
  26. E.J. Corey y M.J. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. , 86 ,  
1639 (1964); ibid. , 87 , 1345 (1965); H.O. House y J.K.  
Larson, J. Org. Chem. , 33 , 61 (1968).
  27. W.E. Truce y F.E. Roberts, J. Org. Chem. , 28 , 961  
(1963).
  28. G.A. Russell y L.J. Mikol, J. Am. Chem. Soc. , 88 ,  
5498 (1966); G.A. Russell y L.A. Ochrymowycz, J. Org.  
Chem. , 34 , 3624 (1969).
  29. La Amalgama de Sodio al 6% se prepara en forma similar  
a la del 5%, ver W.R. Brasen y C.R. Hansen, Org. Syn. ,  
Coll. Vol 4 , 508 (1963).

30. R.E. Dabby, J. Kenyon y R.F. Mason, J. Chem. Soc. 1952 , 4881; G.H. Posner y D.J. Brunelle, Tetrahedron Letters, 1973, 935; ibid. , J.Org. Chem., 38, 2747 (1973); M. Julia y B. Badet, Bull. Soc. Chim. Fr.; 1975, 1963; B.M. Trost, H.C. Arndt, P.E. Strege y T.R. Verhoeven, Tetrahedron Letters , 1976, 3477.
31. A.I. Vogel  
"Practical Organic Chemistry"  
3a. Edición  
Página 169  
Longman Group, Ltd.  
Londres  
1972.
32. E.R. Shepard y J.F. Noth, J. Am. Chem. Soc., 72, 4364 (1950).
33. F.D. Popp y W.E. Mc. Ewen, Chem. Revs. , 58, 321 (1958).
34. H.O. House y R.J. Mc. Cully, J.Org. Chem. , 24, (1959).
35. P. Oxley, M.W. Patridge, T.D. Robson y W.F. Short, J. Chem. Soc., 1946, 767
36. H. Nosak, R. Noyori y K. Shishido, Tetrahedron, 20, (5) 1125, (1964).
37. W.J. Jr; Farrisey, F.P. Recchia y A.R. Sayigh, U.S. pat. ,3,448,139 (1965); Chem. Abstr., 71, 49621h (1969).
38. Dictionary of Organic Compounds  
J.R.A. Pollock y R. Stevens, editores  
4a, Edición  
Volumen 4  
Páginas 26 y 78  
Eyre y Spottiswoode Publishers, Ltd.  
Londres  
1965.