

300627

26  
2ej



# UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA  
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

## REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE SINTESIS Y REACCIONES DE ANILLOS HETEREOCICLICOS

TESTE CON  
FOLIO DE ORIGEN

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MONICA OCAMPO CAMACHO

DIRECTOR: M. C. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZALEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# I N D I C E :

OBJETIVO .....	4
INTRODUCCION .....	5
CAPITULO 1 .....	9
CAPITULO 2 .....	81
CAPITULO 3 .....	125
CAPITULO 4 .....	141
CAPITULO 5 .....	161
CAPITULO 6 .....	179
GLOSARIO .....	222

#### **OBJETIVO:**

El objetivo del presente trabajo es el de elaborar una revisión bibliográfica sobre los métodos de síntesis de anillos heterocíclicos insistiendo en la aplicación de esos anillos en la preparación de carbógenos, de interés académico o industrial, o en el mecanismo de reacción propuesto para su formación o su transformación.

# INTRODUCCION

El presente trabajo recopila una serie bibliográfica de síntesis de anillos heterocíclicos, los cuales han sido extraídos de publicaciones recientes, y presentados a modo de problema. Estos problemas comprenden la síntesis de compuestos que de alguna manera son importantes ya sea por su interés académico o industrial o por que son precursores de otros carbógenos.

Esta serie bibliográfica también incluye problemas referentes al mecanismo de reacción propuesto para la formación del sistema Heterocíclico y el planteamiento de cada uno de ellos un razonamiento lógico que un alumno que cuente con los conocimientos básicos de química heterocíclica podrá descubrir.

Tal vez la manera mas adecuada para la comprensión de la Química Heterocíclica es a través de síntesis extraídas de la literatura ya que permite desarrollar criterios propios y compararlos con los del autor primigenio al ser posible el acudir a los trabajos originales. pues cada problema cuenta con la referencia bibliográfica, que lo originó.

Lo importante es desarrollar en el alumno la capacidad de aplicar resoluciones razonadas y lógicas a los problemas.

Cada uno de estos cuenta con tres secciones, la primera en la que se efectúa el planteamiento, la segunda en la cual se describen aspectos fundamentales sobre los pasos críticos en la resolución del problema y de los conceptos que implicados, así como de los intermediarios clave involucrados en el procesos sintético y una tercera en la que se describe la solución integral del problema, respetando los criterios y puntos de vista de los autores.

Los problemas se encuentran agrupados en la forma que es usualmente empleada para impartir los cursos de Química Heterocíclica, es decir en base al grupo funcional que constituye el anillo, siguiendo el orden que es ya clásico, y que inicia con los anillos de cinco miembros de uno o más heteroátomos, seguido de los anillos fundidos con anillos bencénicos, y enfrentando posteriormente a los anillo de seis miembros.

Para la resolución de un problema es necesario que el alumno dé una continuidad lógica al problema, y para ello debe eliminarse de las presiones exteriores ( sueño, hambre, ruido, etc.), no debe tratar de aplicar una regla específica sino que tiene que hallar la relación existente entre la materia prima y el producto; hay ocasiones en las cuales esta relación es muy sencilla de encontrar pero hay ocasiones en las cuales se complica, sobre todo si han sucedido reacciones de transposición.

Existen dos métodos de análisis, aquel que partiendo de la materia prima va efectuando las transformaciones (útiles en la resolución de estos problemas) secuencialmente llamado "Análisis lineal" y aquel que consiste en la desconexión lógica de las moléculas objetivo, a manera de reconocer la materia prima; este implica la aplicación didáctica de la estrategia del "Análisis retrosintético", en el que cualquier enlace puede ser desconectado si se cuenta con la reacción química que permita, específicamente, restablecerlo. Realmente la resolución de la mayoría de estos problemas requiere de la aplicación de ambas estrategias.

Finalmente la resolución de estos problemas implica el proponer un mecanismo químicamente factible, siempre que se dé el producto de una reacción.

# CAPITULO 1

## FURANO, PIRROL Y TIOFENO

PROBLEMA 1



A

$C_{11}H_{10}O_2$

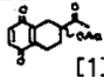
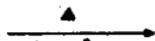
10 a 15 días



B

$C_{16}H_{15}O_4$

R: CARBONILO DE LACTONA  
BICICLICO.



[1]

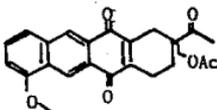
C

RETRO DIELS-ALDER

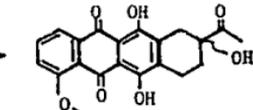
$C_{23}H_{20}O_7$

COMPUESTO TETRACICLICO

NaOAc  
HOAc



1. Zn AC<sub>2</sub>O  
2. Jones  
3. HCl, HOAc

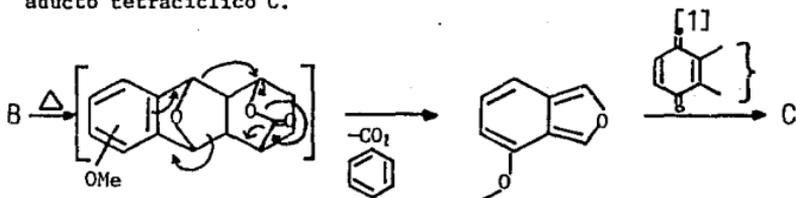


+  
METOXI-ISOMERO

Kende A.S., Curran D.P., Tsay Y., Mills J.E. Tet. Lett. 1977, 3537

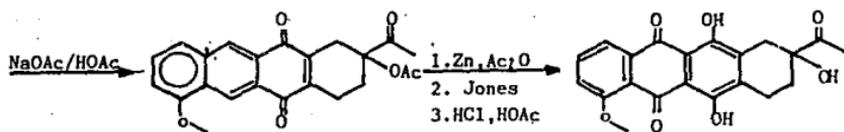
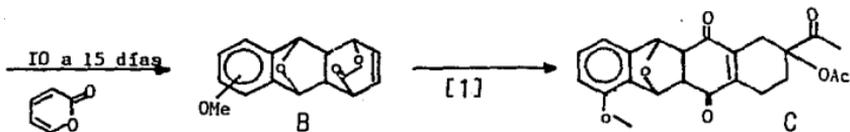
Esta síntesis de antociclonas se apoya en la química de cicloadición [4+2] entre una p-quinona y un isobenzofurano, que debido a su elevada reactividad permite la construcción del carbó-  
geno.

El aducto formado por la cicloadición entre el 3-metoxibenzino y el furano se hace reaccionar con la  $\alpha$ -pirona generando una -  
mezcla de lactonas isoméricas. La extrucción de CO<sub>2</sub> conduce a  
la formación del 4-metoxi-isobenzofurano, que en presencia de  
la p-quinona apropiada (1) genera con un 93% de rendimiento el  
aducto tetracíclico C.

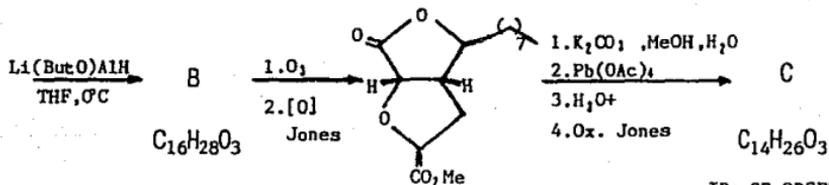
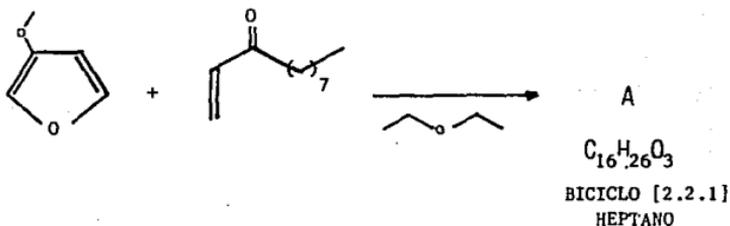


La aromatización con acetato de sodio en ácido acético genera-  
la quinona que después se funcionaliza para obtener la ( $\pm$ )-7-  
deoxidaunomicinona y su regioisómero 1-metoxilado.

SOLUCION 1



PROBLEMA 2

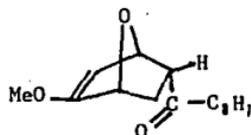


IR: SE OBSERVAN DOS SEÑALES DE CARBONILO DE LACTONA EN ANILLO DE CINCO MIEMBROS.

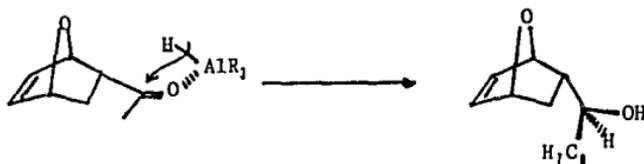
Murai A., Takahashi K., Taketsuru H., J. Chem.Soc. Chem. Commun.1981,217.

Las reacciones del furano con dienofilos poco activados ocurren con pobre selectividad y con bajos rendimientos. La introducción del grupo metoxi en posición 2 cambia la reactividad del furano permitiendo que la reacción de cicloadición suceda en condiciones suaves y con buen rendimiento.

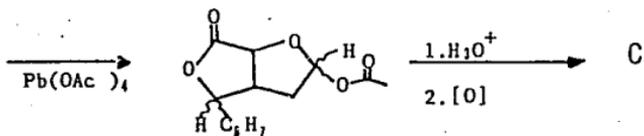
El hecho de que se favorezca el isómero endo puede explicarse en función del traslape entre los orbitales ricos en densidad electrónica (C6) y el de los electro-deficientes (C8) y a los principios que apoyan a la regla endo:



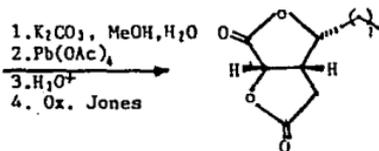
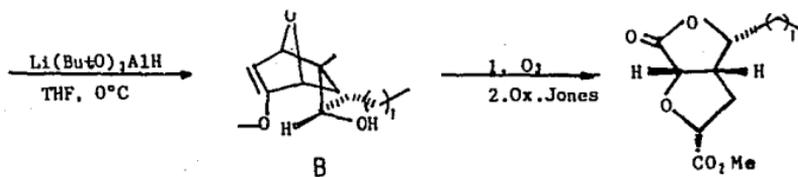
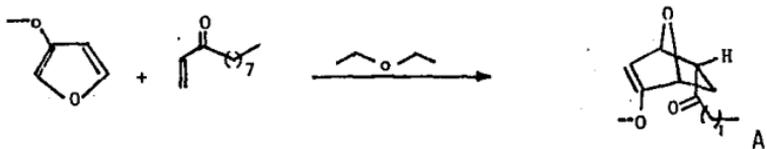
El siguiente paso es la reducción del grupo carbonilo. También se observa una alta estereoselectividad en esta reacción pues el ataque del hidruro sucede por la cara menos impedida del compuesto carbonílico en la conformación en que se permite la coordinación del oxígeno cetónico con el reactivo de aluminio:



La ozonólisis y la oxidación generan las lactonas epiméricas. Estos intermediarios generaron mediante hidrólisis y oxidación los acetatos lactónicos que se liberan y oxidan generando las lactonas isoméricas deseadas:

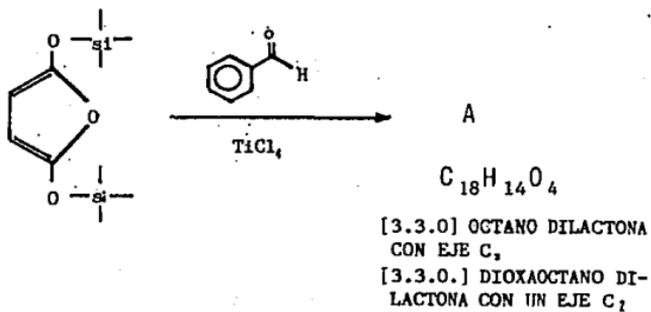


SOLUTION 2



PROBLEMA 3

---



---

Brownbridge P., Chan T.H., Tet. Lett 1980,3427.

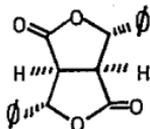
Los compuestos con esqueleto 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo [3,3,0] octano son muy abundantes en la naturaleza y se les denomina lignanos. Los compuestos cuya síntesis se consiguió muestran actividad inhibitoria de la germinación de semillas.

No existen muchas alternativas sintéticas que permitan la preparación de estos compuestos: acoplamiento oxidativo de derivados del ácido cinámico empleando cloruro férrico y oxígeno o con trifluoroacetato de talio (2).

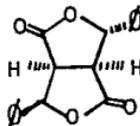
El mecanismo puede iniciarse si se observa que este 2,5 disiloxifurano puede reaccionar al liberarse el eter de enol sobre el aldehido.

La presente metodología permite la construcción de lignanos con relativa facilidad.

En el desarrollo de este trabajo se observó que cuando se emplean dos equivalentes de cloruro de Titanio (IV) el producto observado es totalmente cis, mientras que cuando se emplea un solo equivalente se forma un 58% de producto trans y 12% del cis; utilizando benzaldehido como reactivo:



CIS



TRANS

Los autores proponen dos posibles explicaciones para este fenómeno:

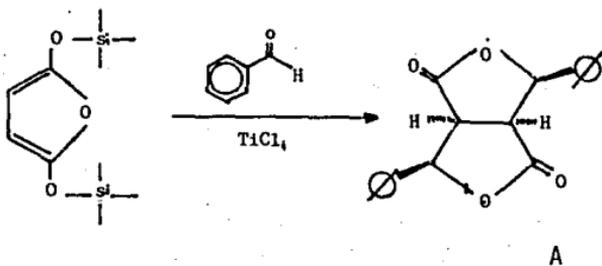
1. Los intermediarios formados son distintos en la medida en que varía la concentración de catalizador.
2. Posiblemente el segundo equivalente  $TiCl$  causa la isomerización de producto cinético (trans) al termodinámico (cis).

1. Cooper R.; Levy E.C.; Lavie D.; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 794, (1977).

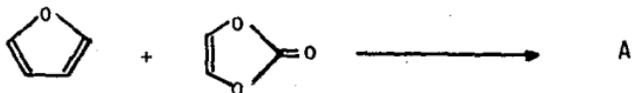
2. Pelter A.; Ward R.S.; Watson D.J.; Collins P.; Kay I.T. Tetrahedron Lett. 2275 (1979).

SOLUCION 3

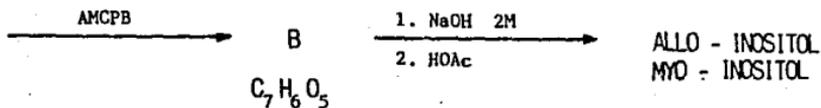
---



PROBLEMA 4



ADUCTO ENDO



1. RMN: SEÑAL QUE INTEGRA PARA DOS PROTONES BASE DE UN EPOXIDO.

2. IR: CARBONILO DE CARBONATO CICLICO

Kowarski C.R., Sarel S. J. Org. Chem. 1973, 38, 117.

Los inositoles (hexahidro ciclohexanos) son productos naturales, carbohidratos distribuidos ampliamente en la naturaleza. En estereoquímica han sido empleados como base de algunos descriptores allo, myo, etc.

La estrategia en este trabajo se sustenta en la construcción del anillo de ciclohexano mediante la reacción de Diels-Alder, en la que el dieno, además contiene dos funciones oxigenadas.

El carbonato de vinilo reacciona con un furano de forma poco selectiva generando los aductos exo y endo que se pueden separar por técnicas comunes de laboratorio.

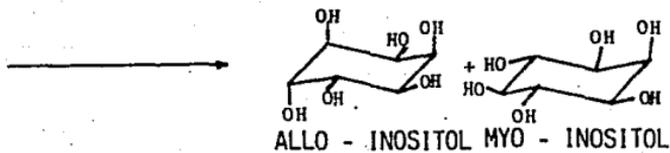
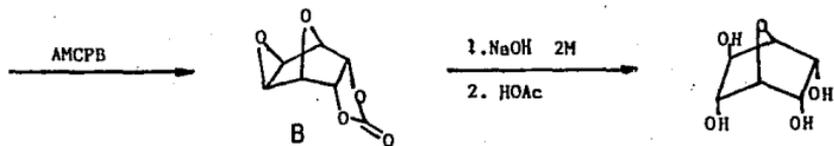
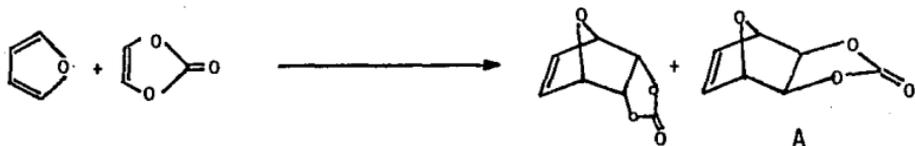
El doble enlace permite la introducción de los dos oxígenos faltantes si este se oxida en forma apropiada. La epoxidación permite la preparación del epóxido exo pues el ácido peracético se aproxima a la cara más accesible.

La apertura del epóxido en condiciones básicas permite el acceso a los inositoles deseados.

1. Para una revisión más completa sobre descriptores estereoquímicos ver:

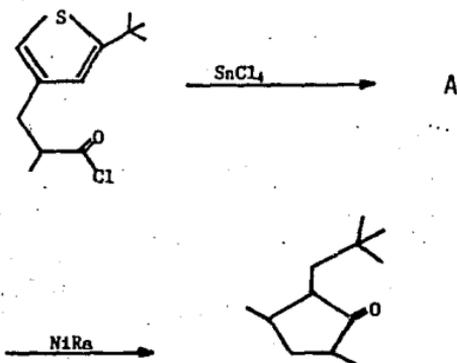
Juaristi E. *Introduction to Stereochemistry and conformational analysis*, Wiley 1991.

SOLUTION 4



PROBLEMA 5

---



Cagnant M.P. Cagnat D. G. Muraro. Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 343.

Cagnant M.P. Cagnant D. Bull. Soc. Chim. Fr. 1953, 62.

---

## HETEROCICLOS DERIVADOS DEL TIOFENO.

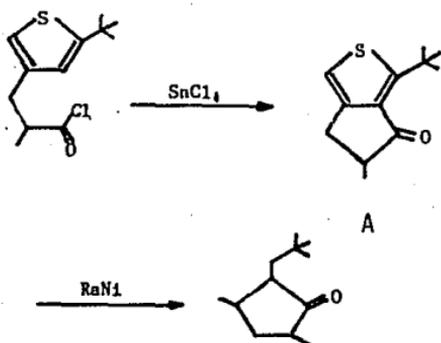
Es sabido que la hidrogenación de derivados del tiofeno lleva a productos de polihidro desulfuración, así que el anillo de tiofeno puede utilizarse para efectuar la introducción de grupos alquilo.

Como el tiofeno muestra la capacidad de sufrir reacciones de sustitución electrofílica, esto permite funcionalizar el anillo heterocíclico, antes de reducirse. En el presente problema el tiofeno es acilado empleando una acilación en condiciones suaves , pues los ácidos de Lewis mas fuertes generan productos de descomposición, o de polimerización, etc.

La reducción del tiofeno resultante genera la ciclopentanona con los sustituyentes previamente incorporados al anillo de tiofeno.

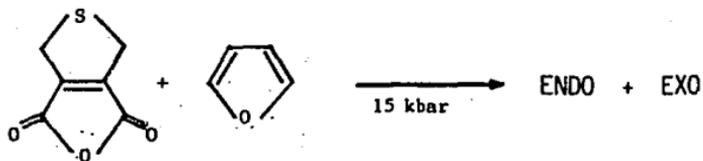
SOLUCION 5

---



PROBLEMA 6

---



---

Dauben W.G., Kessel C.R., Takemura K.H., J. Am. Chem. Soc. 1980,102,6893.

La cantaridina es un producto natural aislado a partir del Cantharis resicatoria la cual muestra actividad afrodisíaca en la mosca española. Desde el punto de vista clínico es útil para la eliminación de crecimientos epiteliales benignos, mientras que desde el punto de vista sintético su estructura es relativamente simple pues presenta un sólo plano de simetría.

La transformada que viene a la mente al ver la estructura de esta molécula es la de Diels-Alder. La ciclización [4+2] entre el anhídrido dimetilmaleico y el furano para generar el producto se intentó en 1920 pero no se obtuvieron los resultados deseados. Desafortunadamente, debido al carácter aromático del furano y a la tensión presente en el oxabicyclo-[2.2.1]-heptano los cicloaductos son sensibles a la ciclureversión. En consecuencia sólo los dienófilos poderosos (como el anhídrido maleico) sobrellevan satisfactoriamente la reacción (3).

En el caso del empleo del anhídrido dimetilmaleico la capacidad electrodonadora de los metilos disminuye la dienofilidad e incrementan el encubramiento estérico en el estado de transición por lo que el empleo de temperaturas elevadas favorece la ciclureversión.

Con el fin de reducir el carácter electrodonador de los metilos y disminuir los requerimientos estéricos en base a introducir un sistema rígido (sistema anular), se ideó el empleo del anhídrido 2,5-dihidrotiofeno-3,4-dicarboxílico,

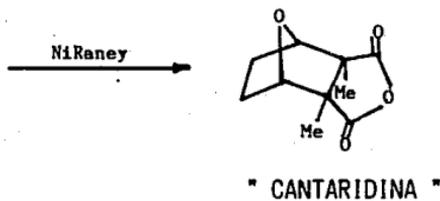
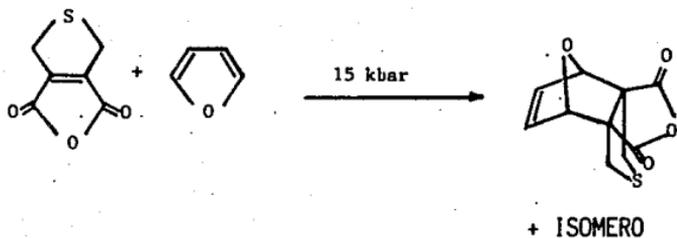
obteniendo en una serie de cinco pasos con un 26% de rendimiento partiendo del tioglicolato de metilo (4).

La ventaja de emplear este sistema es que permite mediante la hidrogenólisis del enlace C-S obtener el grupo funcional requerido, (el grupo  $R-\text{C}(=\text{S})-R'$  se emplea como enmascarante de un grupo metílico).

La cicloadición se llevó a 15kbar obteniéndose una composición 85:15 favoreciendo el isómero deseado.

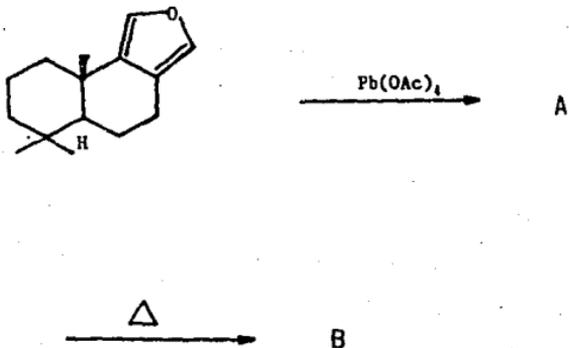
SOLUCION 6

---



PROBLEMA 7

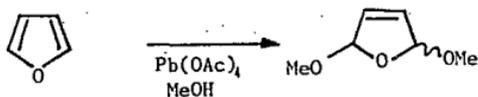
---



---

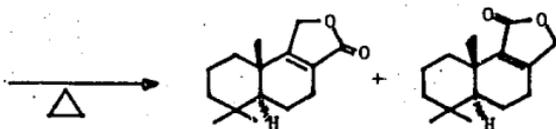
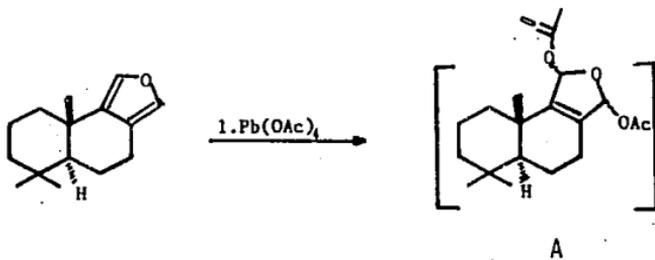
Akita n., Naito T. Oishi T. Chem. Lett. 79, 1365.

Tanto la confertifelina como la isodrimenina son productos naturales sesquiterpénicos que pueden ser obtenidos a partir de la oxidación de un intermediario común empleando un método de oxidación bastante conocido al que es sensible el furano:



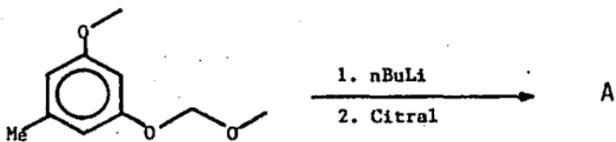
La preparación de estas lactonas se efectuó a partir de la  $\beta$ -ionona.

SOLUCION 7



PROBLEMA 8

---



---

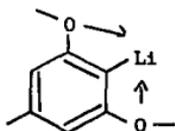
De la Torre M., García F., Cruz R.J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 1251.

---

## SINTESIS DEL O-METIL CANNABICROMENO.

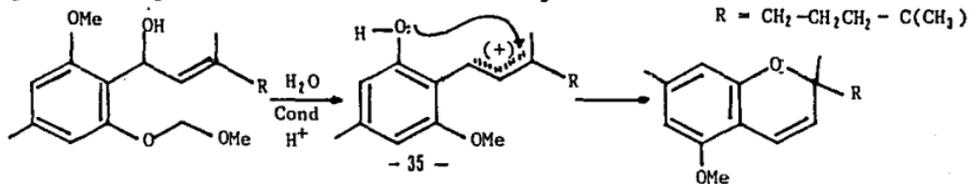
En esta ruta para la síntesis de cromenos es importante resaltar su versatilidad pues permite la construcción de este tipo de esqueleto sustituidos en la posición 2, además de los sustituyentes previamente introducidos al anillo fenólico, empleando aldehidos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados, que pueden obtenerse a partir de productos naturales (usualmente terpenoides).

Este método se inicia con un proceso de ortometalación inducida por los sustituyentes metoxi; que produce la estabilización del anión por los dos oxígenos en orto:

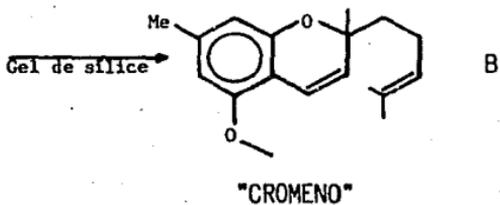
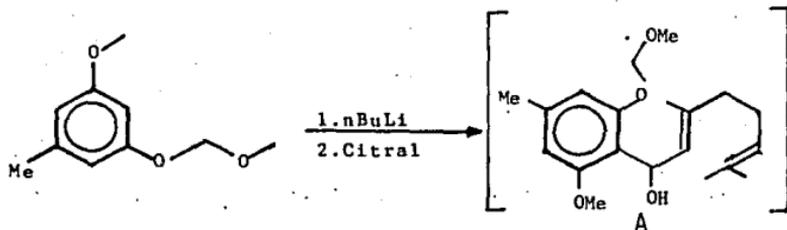


seguido de la adición del aldehido insaturado (en este caso citral).

El producto obtenido es entonces desprotegido selectivamente, sin embargo estas condiciones ocasionan la formación del carbenio bencílico mostrado que es atrapado por el oxígeno fenólico recientemente generado.

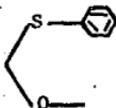


SOLUCION 8



PROBLEMA 9

---



1. nBuLi
2. EtCONET<sub>3</sub>
3.  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$   
/NaH
4. Dibal
5. TSOH

A

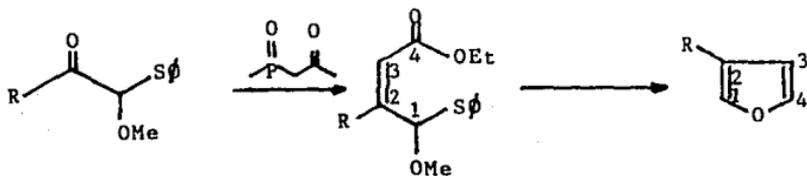
---

Mandai T., Takeshita M., Mori K., Kawuada M., Otera J. Chem. Lett, 1983, 1909.

El metoxi-(feniltio)-metano puede formar carbaniones mediante su tratamiento con n-BuLi y estos reaccionar frente a electrofilos.

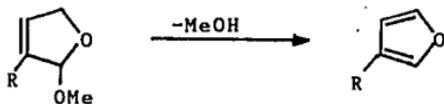
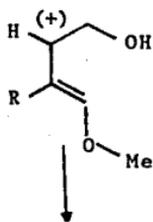
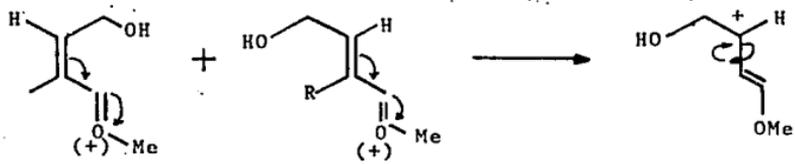
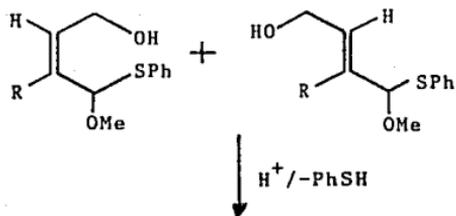
En este caso, el empleo de N,N-dimetil-alquilamidas lleva a la preparación de furanos sustituidos en posición 3, posición difícil de funcionalizar, por lo que los compuestos alquilados en esta posición son por lo general caros.

El aldehído intermediario es tratado con el anión del fosfonoacetato de dietilo para que, siguiendo una reacción de Wittig-Horner se introduzcan los carbonos del heterociclo:



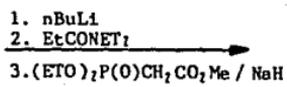
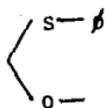
El proceso concluye con la reducción del grupo carboetoxi seguido de la ciclización en condiciones ácidas.

En el mecanismo de ciclización se espera la formación de un intermediario común para las olefinas de configuración E y Z formadas, pues ambos isómeros llevan al mismo anillo de furano.

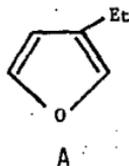


SOLUTION 9

---

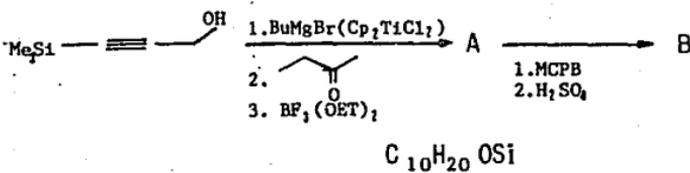


4. Dibal  
5. TsOH



PROBLEMA 10

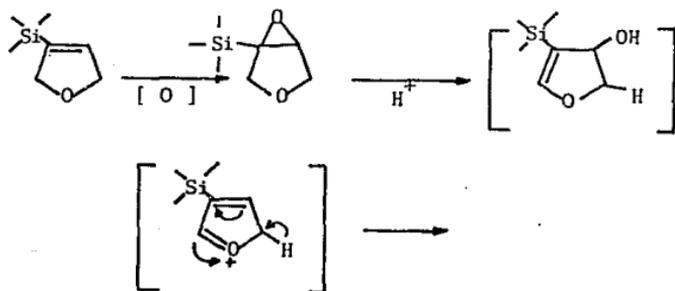
---



Sato F., Kanbara H., Tonaka Y. Tet. Lett. 1984, 25, 5063.

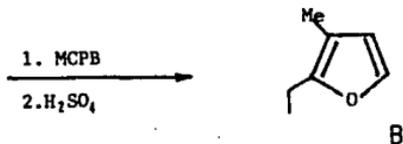
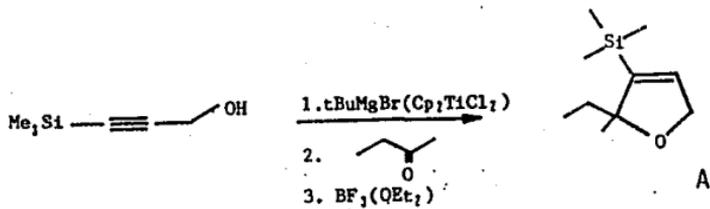
---

La reacción de adición del reactivo organometálico (1) de 3-trimetilsilil-2-propin-1-ol genera carbaniones que pueden ser adicionados a cetonas o aldehidos, generando (E)-3-trimetilsilil-2-alken-1,4 dioles, que sufren deshidratación para generar 3-trimetil-silil-2,5-dihidrofuranos por tratamiento en medio ácido (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>). Estos derivados pueden ser llevados hasta el derivado furánico correspondiente mediante la obtención del epóxido requerido seguido de su apertura y luego su deshidratación.



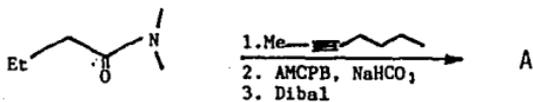
1. Sato F.; Watanabe H.; Tanaka Y.; Sato M.; J. Chem. Soc. Chem. Com. (1982), 1126.

SOLUTION 10



PROBLEMA 11

---



Ghosez L., Lombaert D., Dehasse C.G., Differdig E.D., Sahraoui-Taleb S.  
Schmit C. Tet. Lett. 1984, 5043.

---

El fundamento de esta síntesis radica en la inserción de átomos de oxígeno (mediante la reacción de Baeyer-Villiger) a ciclobutenonas, las cuales para liberar la tensión angular que presentan sufren la expansión anular con facilidad.

Mientras que los alquinos no activados con grupos electro-atradores no reaccionan frente a derivados de la cetena, sí lo hacen frente a sales de tetra-metilcetenio (1), el cual se genera por la adición de la tetrametil- -cloro-enamina y Tetracloruro de titanio, generándose las ciclobutenonas mediante la hidrólisis del aducto, mientras que los derivados del furano requieren de la reacción de expansión anular, seguida de la reducción de la -lactona intermediaria.

1. Hoonart C.; Frisque A.M.; Ghozes L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 569.

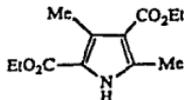


## PROBLEMA 12

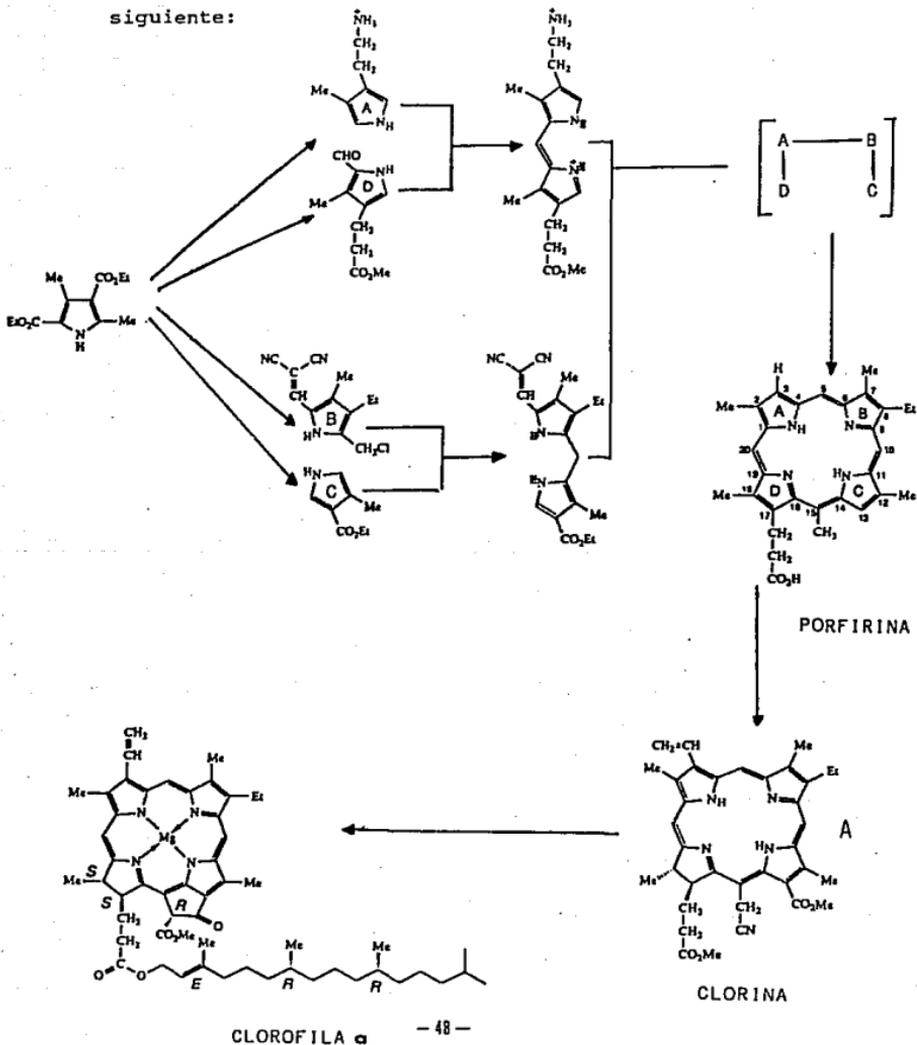
La clorofila es el pigmento fotosintético responsable directa o indirectamente del alimento que a diario consumimos, pero no es sólo su utilidad lo que la hace tan interesante ya que desde el punto de vista sintético representa un gran reto pues presenta 5 centros estereogénicos, se requiere del control de la geometría de una olefina y de la construcción de un sistema tetrapirrólico.

La inmensa percepción de Robert B. Woodward permitió desarrollar una estrategia que llevó a la síntesis total formal de la clorofila A.

Para la formación de esta molécula compleja, se parte de la síntesis de cuatro moléculas cuya fusión y consecuentes transformaciones darán origen a la clorofila A. Estas cuatro moléculas son anillos pirrólicos preparados a partir del pirrol de Knorr, el cual es funcionalizado apropiadamente en etapas posteriores:

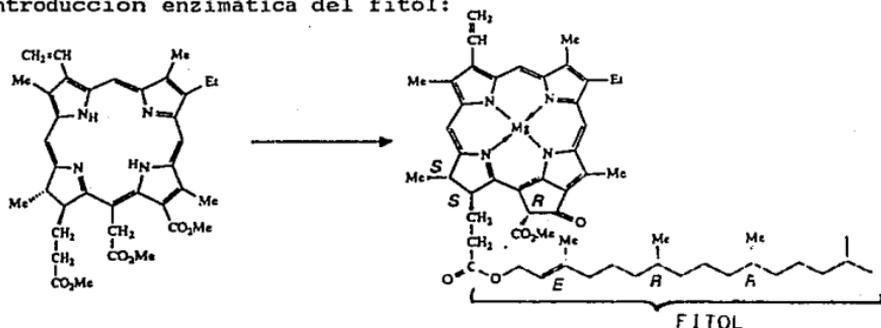


El esquema que corresponde al análisis retrosintético es el siguiente:



Una vez obtenido el metilfeoforbilido A empleando una condensación de Dieckmann se accedió a la clorofila A empleando la ruta Stoll y Wiedemann (3), efectuando una transesterificación con el fitilo seguida de una reacción de metalación. En una segunda ruta (4) debida a Fisher H. y Spielberg G. estos pasos se invirtieron.

La introducción del átomo de magnesio empleando bromuro de magnesio en etanol-eter-piridina, y posteriormente la introducción enzimática del fitol:

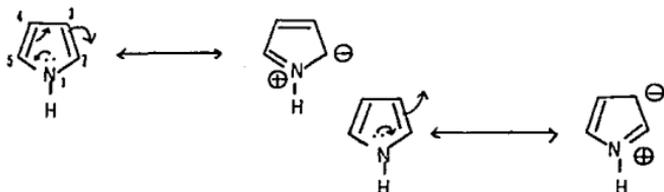


Los problemas que a continuación se presentan corresponden a la primera etapa en la ejecución de la síntesis; la funcionalización del pirrol de Knorr para formar la síntesis de I a IV que posteriormente se condensan para formar el anillo de porfirina.

Aparece ahora una pregunta y esta es ¿Porqué el pirrol de Knorr se emplea aquí como materia prima?

La respuesta la da la química propia del anillo pirrólico. Este anillo heterocíclico puede ser funcionalizado por medio

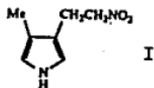
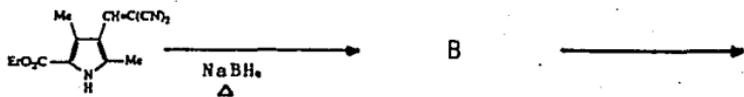
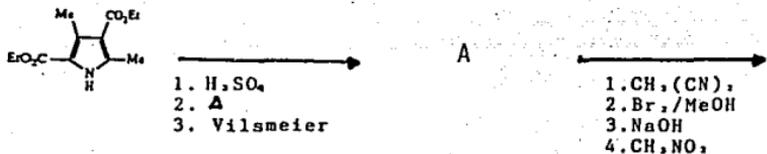
de reacciones de sustitución electrofílica aromática de modo de introducir sustituyentes apropiados, pero los lugares de reacción favorecidos son las posiciones 2 y 5 y no las posiciones 3 y 4 que en este proceso son requeridos:



Debido a que la estabilización del tautómero mostrado en la ecuación 1, contribuye en tres formas resonantes y la interacción electrostática es más intensa, las reacciones de sustitución electrofílica aromática son dirigidas a las posiciones 2 y 5. La funcionalización de las posiciones 3 y 4 está restringida prácticamente a la introducción de los sustituyentes en la construcción del anillo pirrólico. Así el pirrol de Knorr presenta los sustituyentes que pueden ser transformados o eliminados, dependiendo de los objetivos sintéticos.

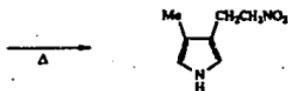
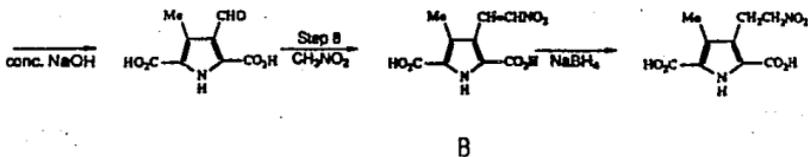
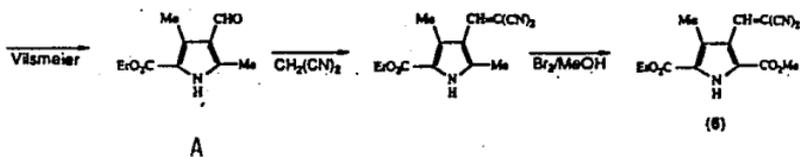
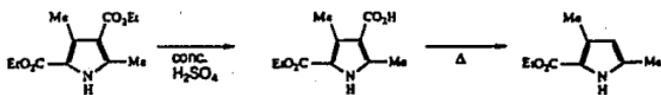
Una aspecto interesante, y que está presente en los trabajos de síntesis del Dr. Woodward es el hecho de que se emplean reactivos de uso común en el laboratorio, poco sofisticados.

MOLECULA I



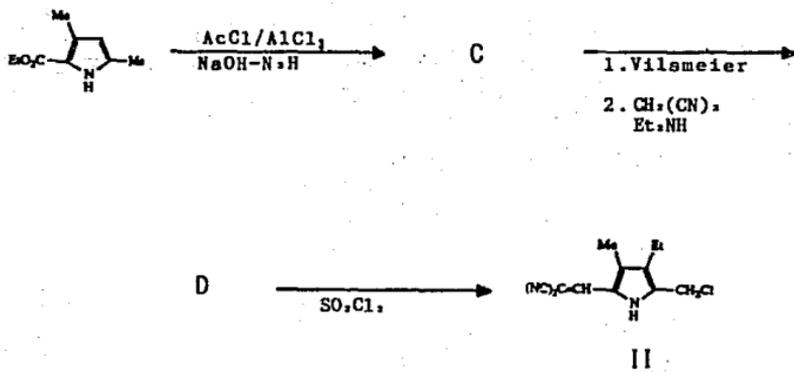
En esta etapa de preparación del intermediario I, exclusivamente funcionalizado en las posiciones 3 y 4, es interesante resaltar algunos detalles importantes, como son la hidrólisis selectiva de uno de los ésteres etílicos, seguida de su descarboxilación y posterior refuncionalización de la posición empleando una reacción de formilación, este grupo es protegido empleando el malonitrilo y el metilo de la posición 5 es oxidado hasta el éster metílico correspondiente. La eliminación de los carbonos de las posiciones 2 y 5 se consigue finalmente por descarboxilación.

MOLECULA 1



MOLECULA II

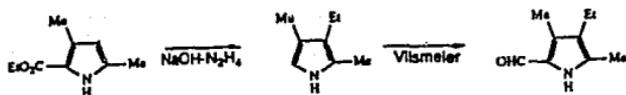
---



Un sustituyente característico de la clorofila A es el grupo etilo presente en el intermediario II. Este es introducido mediante la reducción del grupo aceto que previamente se incorporó al pirrol mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática. En el proceso de reducción se produce además descarboxilación, siguiendo la reacción de formilación para funcionalizar nuevamente la posición y la protección del carbonilo del aldehído.

# MOLECULE II

---

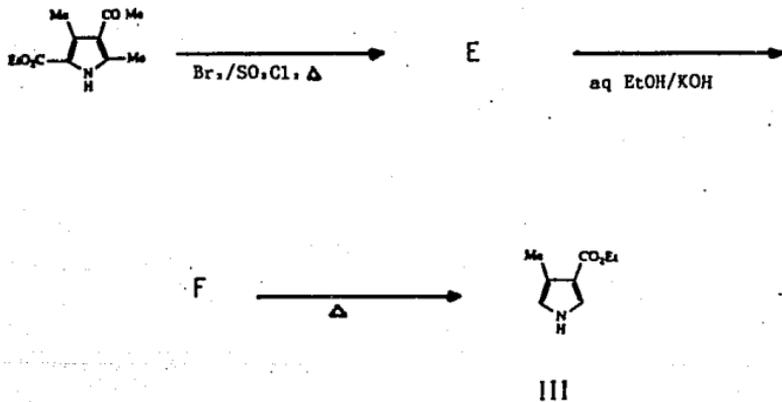


(D)

II

MOLECULA III

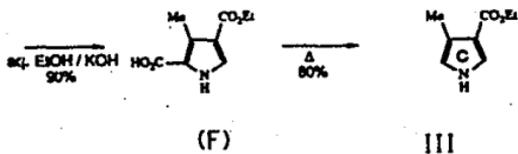
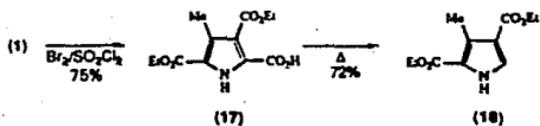
---



En esta etapa de la síntesis se explota la oxidación del metilo de la posición alfa al heterociclo hasta eliminarlo como dióxido de carbono, seguido de la hidrólisis selectiva y descarboxilación consecutiva del carboxilo de la posición alfa.

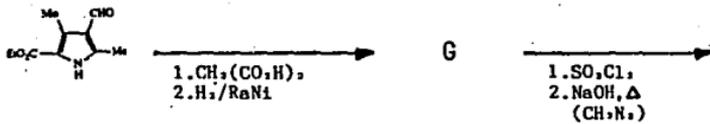
MOLECULA III

---



MOLECULA IV

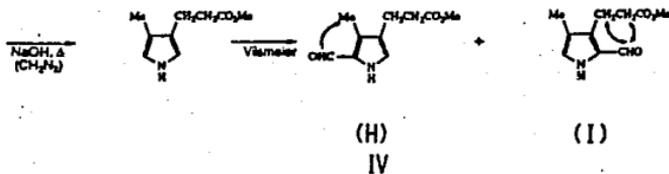
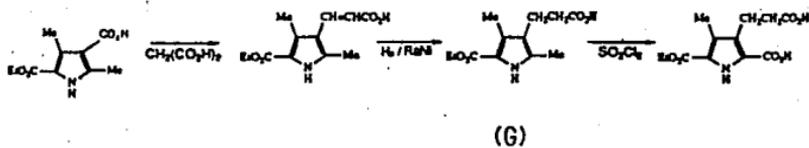
---



Esta secuencia de reacciones parte del pirrol formilado que se obtuvo en la preparación del intermediario I, que es alquilado y reducido.

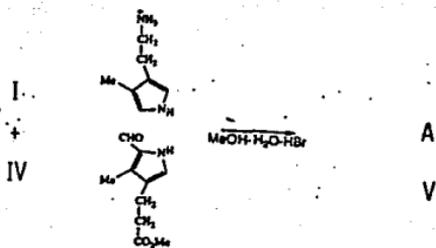
El grupo  $\alpha$ -metilo es oxidado al ácido correspondiente el grupo carboxietilo es saponificado, de modo tal que son eliminados en un solo proceso de descarboxilación. Finalmente la reacción de formilación ocurre sin regioespecificidad de modo que se obtienen los dos regioisómeros posibles.

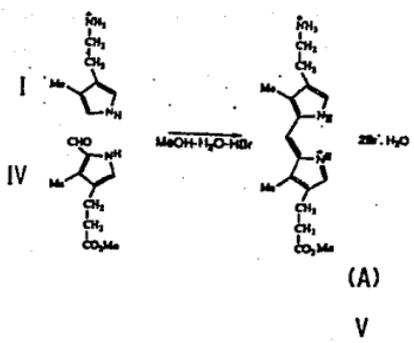
MOLECULA IV

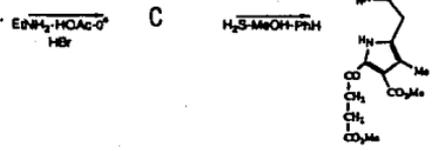
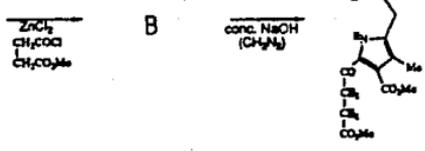
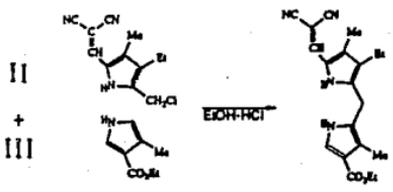


A continuación se presentan las reacciones de acoplamiento de los fragmentos obtenidos que llevan al anillo porfirínico y a la refuncionalización de los aductos que llevan finalmente al anillo tetrapirrólico.

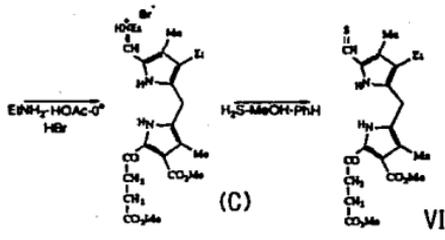
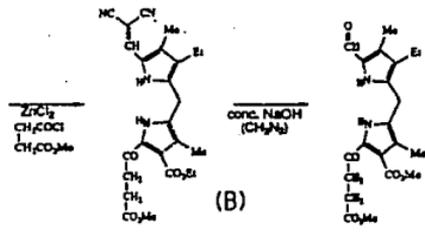
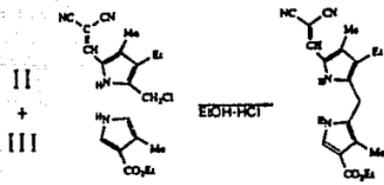
La cantidad de conceptos químicos involucrados en este proceso es impresionante, por lo que se sugiere el revisar las publicaciones originales en las que se hacen discusiones extensas y profundas respecto a los mecanismos de reacción involucrados y de las razones por las que se eligieron ciertos grupos funcionales hasta conseguir el objetivo deseado.

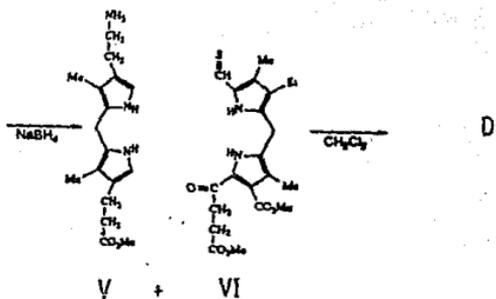




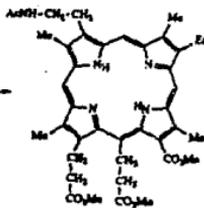


VI

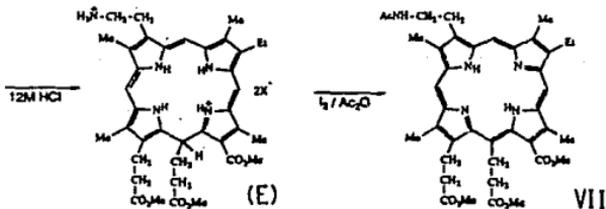
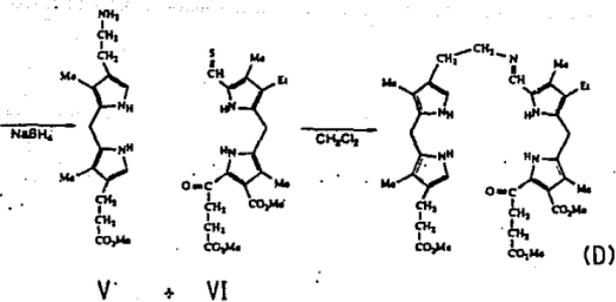


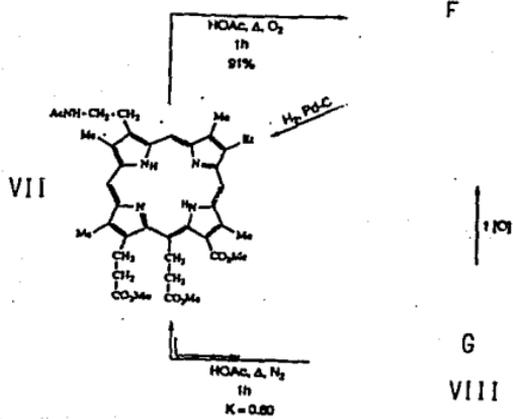


**E**

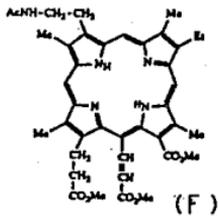
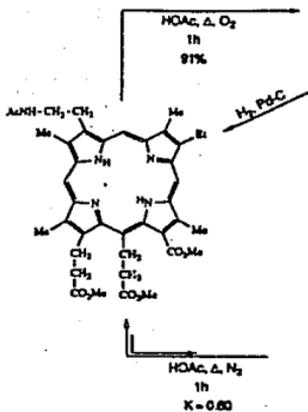


**VII**

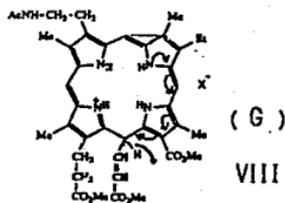




VII

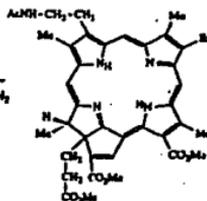
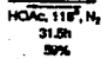


1 [O]

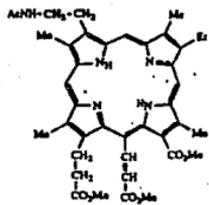


---

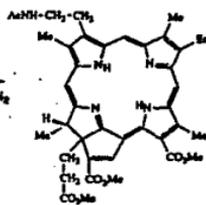
VIII



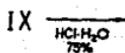
IX



VIII



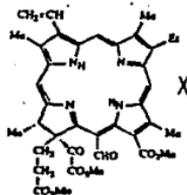
IX

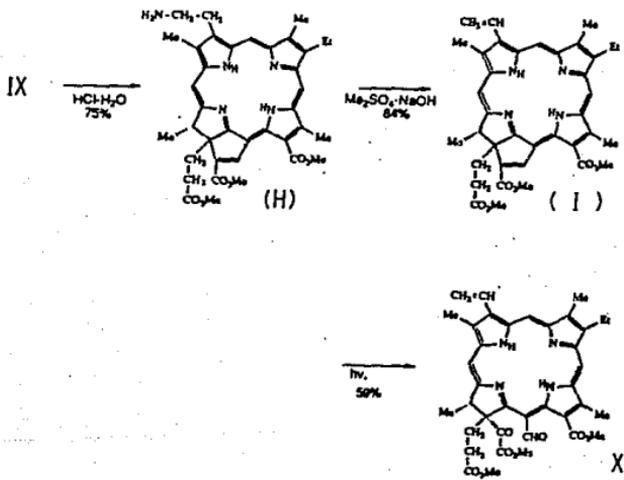


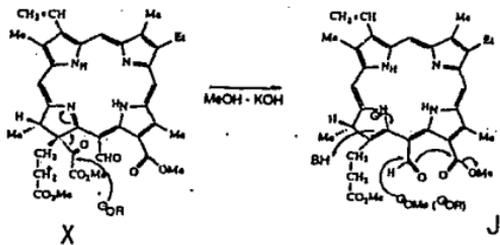
H



I

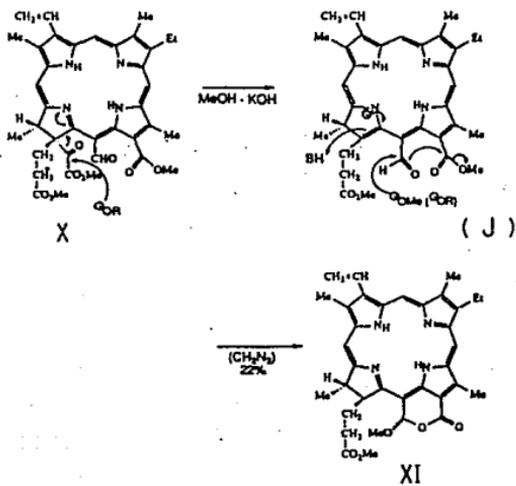




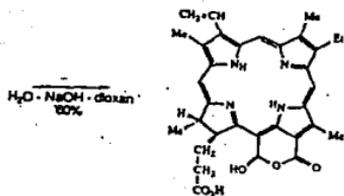


$\xrightarrow{(\text{CH}_3)_2\text{N}_2}$   
 22%

**XI**



XI

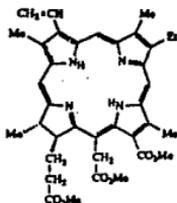
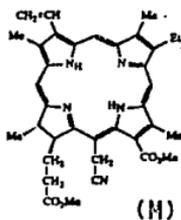
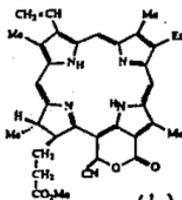
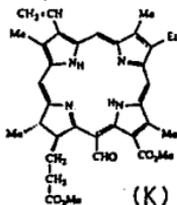


XII





XII

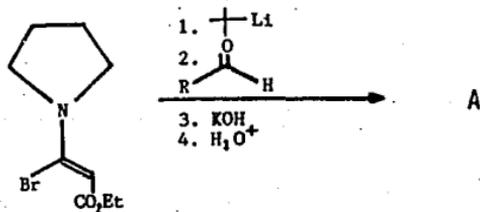


# CAPITULO 2

## TETRAHIDROFURANOS

PROBLEMA 13

---



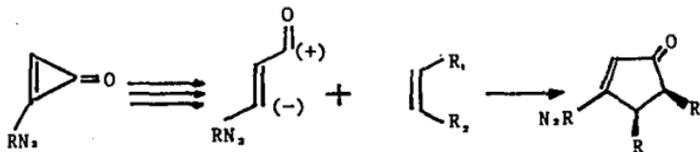
---

Schmidt R.R., Talbiersky J. Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1978, 17, 204.

Las ciclopentanonas son funciones químicas muy abundantes en productos naturales, como son por ejemplo las prostaglandinas (PGA, PGB, PGC, etc.); por otro lado la función butenólido no es menos abundante, así en esteroides del tipo del digital esta función parece indispensable para la actividad que presenta este tipo de compuestos. (1)

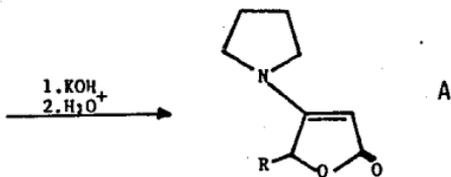
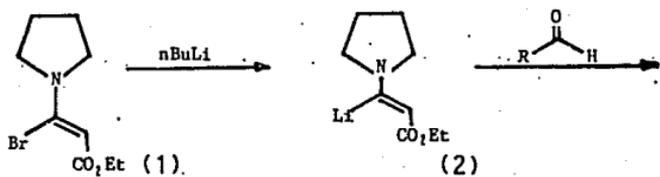
Este método de síntesis consiste en la metilación cinética del derivado bromado inicial a -100 grados centígrados. Este intermediario, curiosamente se adiciona 1,2 a compuestos carbonílicos (para que por ciclización posterior genere butenólidos) y 1,4 a compuestos carbonilos -  
- insaturados (que genera ciclopentanonas), sin producirse reacción alguna con el carbonilo del ester.

El derivado etoxi carbonil-vinil litio es un equivalente sintético accesible de la Amino-ciclopropenona, la cual genera productos de cicloadición [3+2] con sistemas insaturados (dipolarofilos), formalmente vía el zwitterión mostrado:



1 García G.A., Maldonado L.A., Crabbe P. Prostaglandin Research. Academic Press. New York 1977.

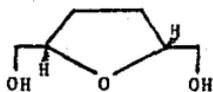
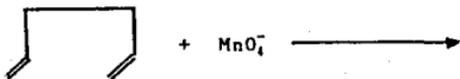
SOLUCION 13



R = Me  
 R =  $\emptyset$

PROBLEMA 14

---



---

Walba D.M., Wanda M.D., Wilkes M.C. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 4396.

Los investigadores Klein y Rojahn (1) encontraron que la oxidación de 1,5 dienos que estructuralmente están relacionados con el geraniol y el nerol al ser tratados con permanganato de potasio a pH ligeramente alcalino genera el bis hidroximetil-tetrahidrofurano en un proceso estereo-controlado. Esta reacción abre la posibilidad de aplicarla en la síntesis de antibióticos polietéricos que incluyen unidades de tetrahidrofurano (THF), ya que permite establecer un estereo control sobre cuatro centros estereogénicos (como por ejemplo la síntesis de la monensina 2); de ahí la importancia de esclarecer algunos de sus aspectos mecanísticos.

El mecanismo que aquí se propone implica una inserción del tipo [2+2] de los enlaces olefínicos al reactivo oxidante (3).

El paso clave en la formación del tetrahidrofurano involucra la eliminación con migración de un carbono desde el átomo de manganeso al de oxígeno con retención de la configuración (aspecto fundamental de este mecanismo).

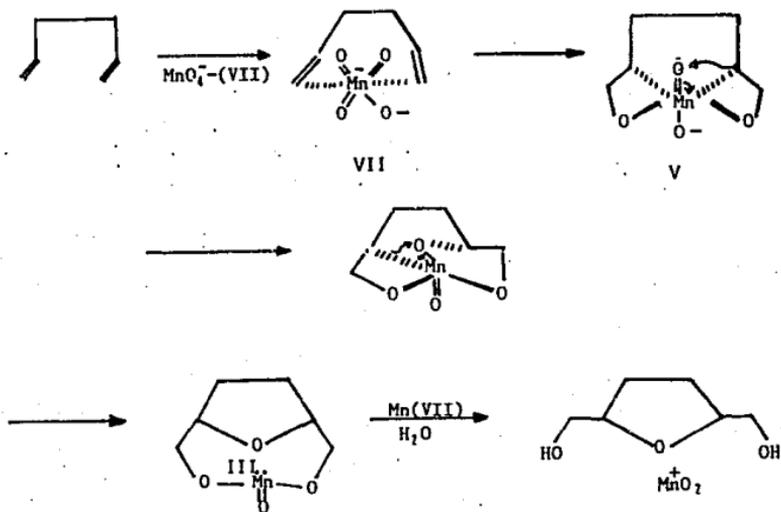
En esta, (uno de los que se han propuesto al respecto) el producto de adición [2+2] evoluciona al compuesto octaédrico carente de encumbramiento estérico. La migración con retención del residuo alquílico seguido de una eliminación reductiva (que también procede con retención) genera el diester de Mn (II), que produce el diol deseado después de la oxidación e hidrólisis del intermediario producido.

1 Klein E., Rojah W., *Tetrahedron* 1965, 21, 2353.

2. Fukuyama T., Akasaka K., Karanewsky D.S., Wang C.-L.J., Schmid G. Kishi L. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 262.

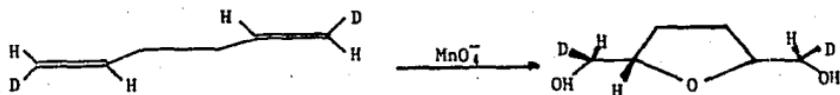
3. Un ataque de este tipo ha sido previamente propuesto por Sharpless K.B., Teranishi A.Y., Backvall J.E., *J Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 3120.

SOLUCION 14



PROBLEMA 15

---



Baldwin J.E., Crossley M.J., Lehtonen E.M.M. J. Chem. Soc. Chem. Comm 1979, 918.

---

En el problema anterior se discutió acerca del mecanismo de oxidación de dienos en relación 1,5, reacción que se sabe transcurre con un total control estereoquímico generando tetrahidrofuranos con varios (potencialmente cuatro) nuevos centros estereogénicos; y que fué observada inicialmente en derivados del geraniol (1).

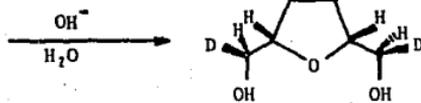
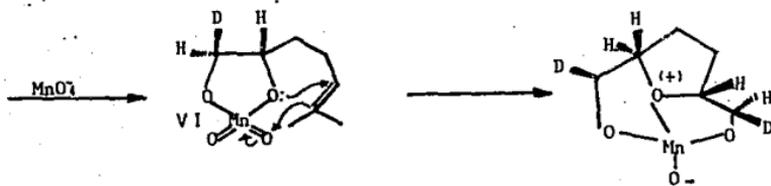
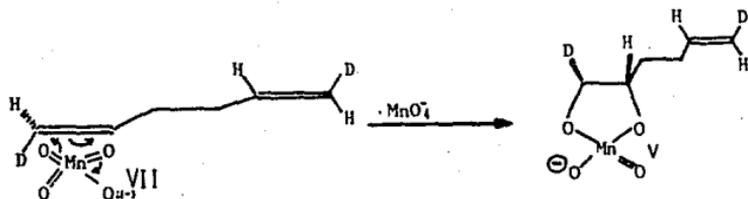
Se han propuesto 2 mecanismos apoyados en sólidas evidencias experimentales, el que propone el grupo de Walba, ya discutido y el mecanismo propuesto por Baldwin que será objeto de discusión aquí.

El mecanismo se inicia con la adición [3+2] de la olefina al ión permanganato generando el intermediario que es oxidado rápidamente, y es entonces cuando se produce la cicloadición intramolecular de la otra olefina, paso que es responsable de la especificidad con la que se forman los productos.

Este mecanismo se sustenta en estudios de resonancia magnética nuclear, en la formación de especies de manganeso (V), en la hidroxilación de alquenos y en el hecho de que las especies de Mn (V) no oxidan olefinas (2).

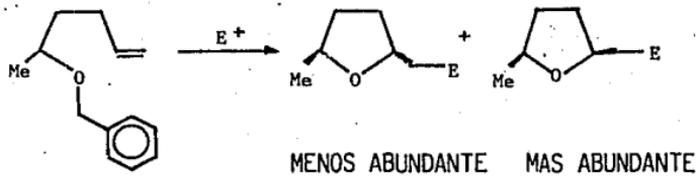
1. Klein E.; Rojahn W.; *Tetrahedron* 1965, 21, 2353.
2. Pode J.S.F.; Waters W.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 717 Lee D.G.; Brownridge J.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3033.

SOLUCION 15



PROBLEMA 16

---

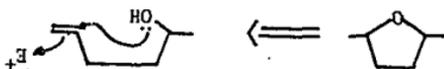


---

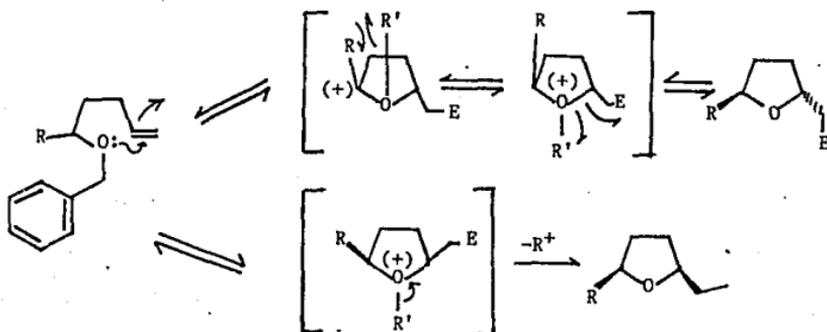
Rychnovsky R.D., Bartlett P.A. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3963.

En varios productos naturales de interes farmacológico aparecen unidades de tetrahidrofurano con sustituyentes en las posiciones 2 y 5 con relación cis.

Una ruta interesante para la síntesis de estos compuestos la constituye la adición electrofílica a alcoholes insaturados, sin embargo el producto favorecido es aquel en el que el sustituyente se ubica en relación trans.



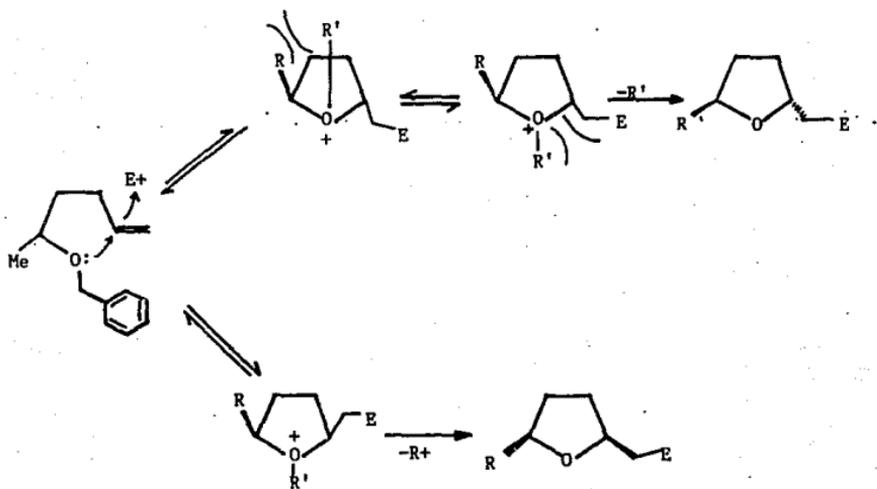
La base que sustenta el presente método de síntesis es el de obtener la relación 1,3-cis en base a 2 relaciones 1,2 trans, así los éteres bencílicos insaturados se sometieron a la reacción de yodolactonización con buenos resultados, que se explican en función al siguiente mecanismo:



Debido a que la ruptura del enlace O-C del electrofilo saliente es mas lenta que la rapidez de equilibración (2), es factible el llegar al intermediario en el que el grupo R y el carbono sobre el que se adiciona el electrofilo guarden una relación trans al grupo bencilo.

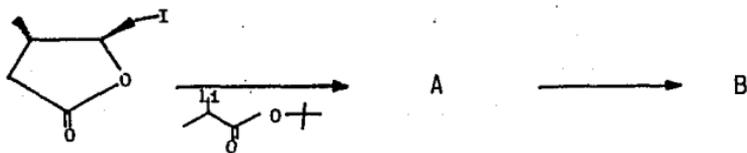
1. Westley J.W. *Annu. Rep. Med. Chem.* 1975, 10, 246.
2. Albred E.L. Winstein S., *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3991.

SOLUCION 16



PROBLEMA 17

---



---

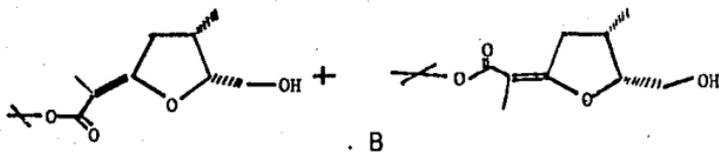
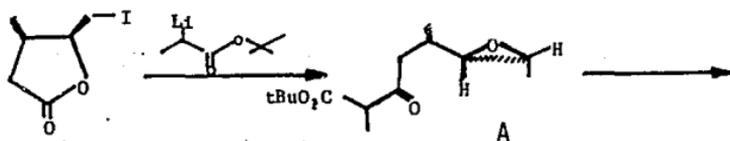
Bartlett P.A., Myerson J. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3950  
Idem. Tetrahedron 40, 2317, 1984.

---

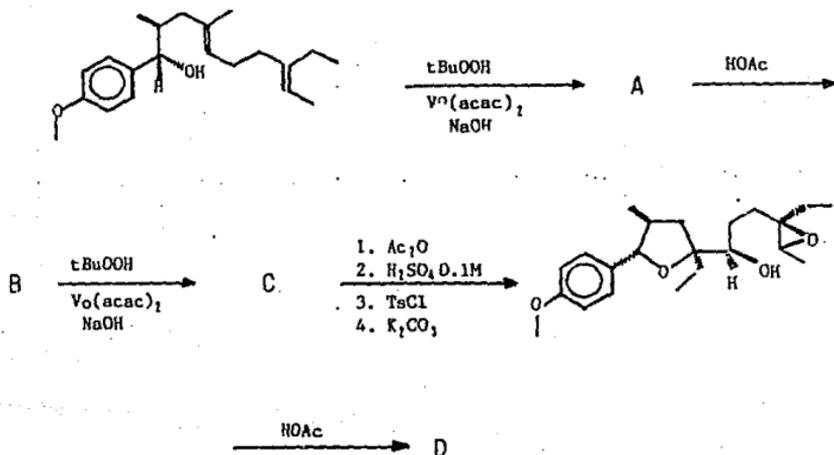
La reacción de yodolactonización en condiciones de yodo, acetonitrilo y carbonato de potasio permite la ciclización de ácidos insaturados con alta selectividad.

Cuando estos derivados halogenados son tratados con carbaniones apropiados tiene lugar un ataque al grupo carbonilo, el alcóxido obtenido desplaza al yodo terminal generando entonces el epóxido que puede sufrir nuevos ataques nucleofílicos.

SOLUCION 17



PROBLEMA 18



Nakada T., Schmid G., Vranesic B., Okignawa M., Smith-Palmer T., Kishi Y., J. Am. Chem.Soc. 100, 293 (1978) Nakada T., Kishi Y. Tett. Lett. 2745 (1978).

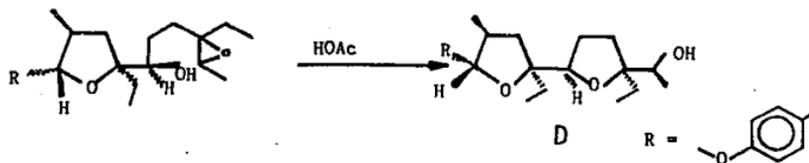
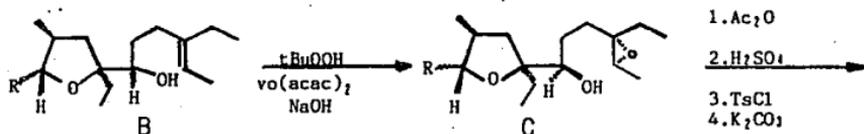
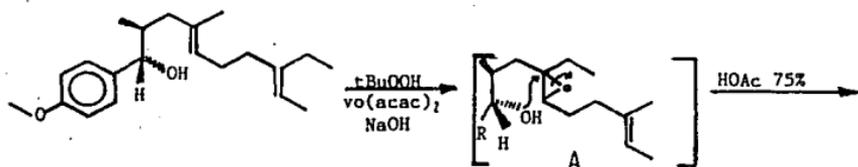
El lasalocido A es un metabolito secundario de Streptomyces lasaliensis con actividad antibiótica. Esta molécula resulta interesante desde el punto de vista sintético, pues presenta 10 centros estereogénicos, es decir  $2^{10} = 1024$  isómeros potenciales, por lo que se hace indispensable emplear una estrategia sintética que permita efectuar un control completo durante su creación.

En esta síntesis la formación de las unidades tetrahidrofuranos se consigue mediante la apertura de epóxidos, generados secuencialmente a partir de la bis olefina que constituye la materia prima.

La técnica empleada de epoxidación permite una elevada diastereodiferenciación, lo que conduce a la formación del isómero deseado en una proporción 8:1, pues se sabe, que el grupo hidroxilo controla la estereo química con que se oxida la olefina.

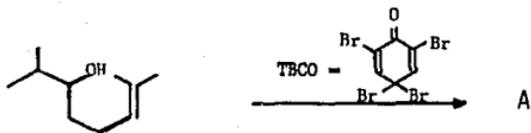
Debido a que el epóxido C es obtenido con estereo química opuesta a la requerida es necesario invertirlo (indique la estructura de estos intermediarios) con lo que se llega, previa obtención del tetrahidrofurano deseado, al intermediario objeto del presente trabajo.

SOLUCION 18



PROBLEMA 19

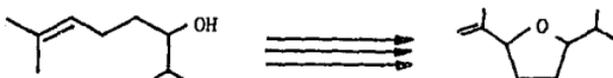
---



Ting P.C., Bartlet A.P., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2668.

---

Los antibióticos de naturaleza polietérica constituyen un problema de profundo interés (académico y económico) en síntesis Orgánica, un atractivo especial aparece al intentar el control de la estereoquímica de centros estereogénicos que, por lo general, presentan en abundancia. Este trabajo muestra una estrategia para la construcción estereoespecífica de tetrahidrofuranos trans 2,5-disustituídos, unidades muy abundantes en productos naturales. La ciclización electrofílica de alcohol insaturados es una ruta directa para llegar a estos productos:



Sin embargo su estereoselectividad es baja.

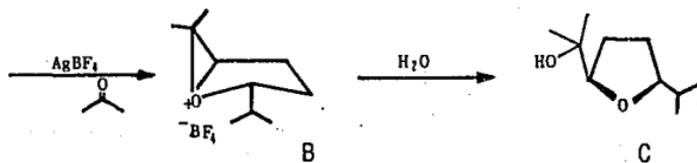
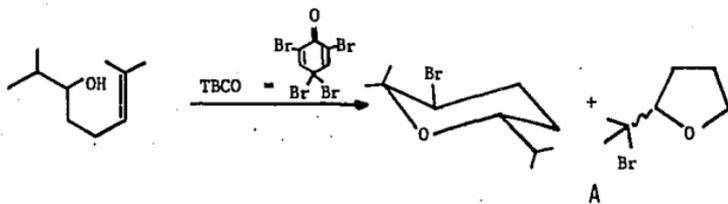
Como la inducción asimétrica 1,3 es mejor lograda en anillos de seis miembros que en anillos de cinco, se ha diseñado una secuencia en la cual la estereoquímica deseada es introducida en un tetrahidropirano, y posteriormente mantenida durante la reacción de contracción al tetrahidrofurano deseado; que se produce a través de un ión oxonio 2,3 intermediario.

1. Westley J.W. (Ed), "Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Inophores" Marcel Dekker . N.Y. 1982.  
Westley J.W. Annu. Rep. Med. Chem. 1975, 10, 246. Pressman B.C.; Annu. Rep. Biochem 1976, 45, 501.

2. Grouller A.; Bazin H.; Gagnieu C. *Tet. Lett.* 1982, 23, 2559.

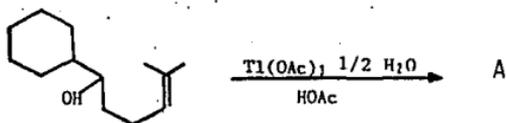
3. Hanessian S.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1966, 769

SOLUCION 19



PROBLEMA 20

---

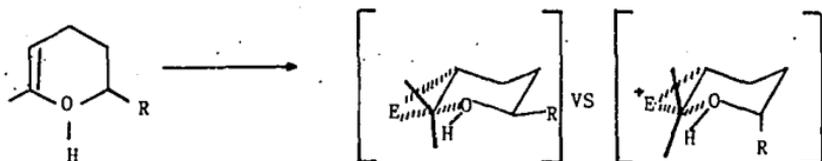


---

Michael J.P., Ting P.C., Bartlett A.P. J. Org. Chem. 1985, 50, 2516.

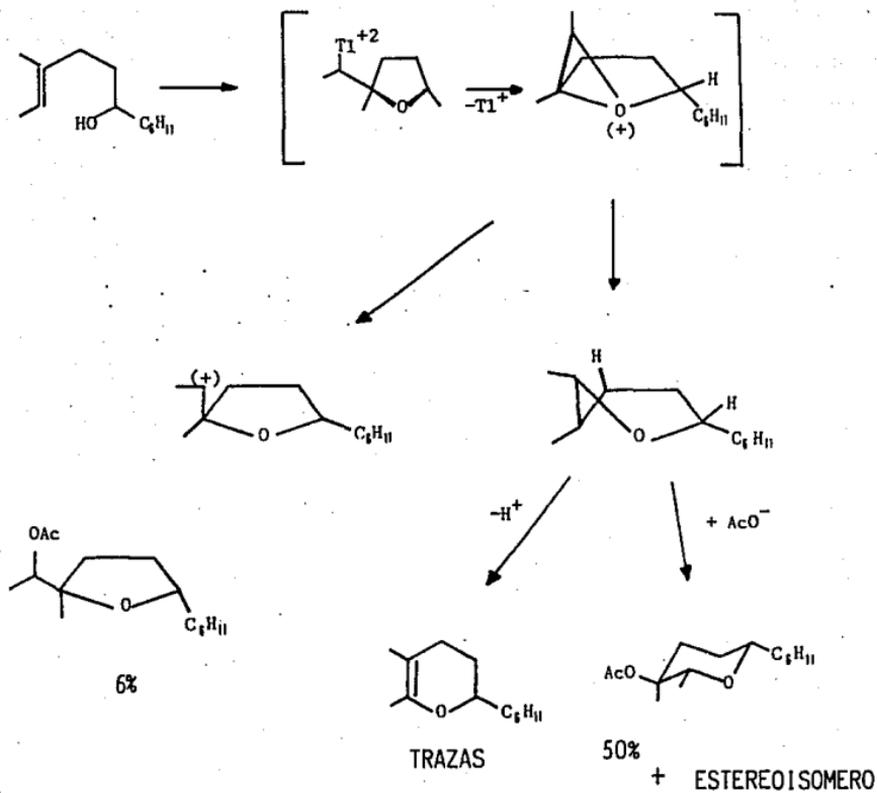
En un segundo esfuerzo por mejorar la estereoselectividad en la construcción de tetrahidrofuranos trans 2,5 disustituídos, se emplearon sales de Talio III.

El ataque electrofílico del Talio III genera tetrahidropirano mediante un estado de transición de silla, y en la que el sustituyente R tiende a adoptar la posición ecuatorial (la que origina la selectividad).



El compuesto órgano-talio intermediario sufre la detalación acompañado por la migración 1,2 de oxígeno a través de un catión oxonio que permite la adición de nucleófilos apropiados trans y altamente estereoselectiva.

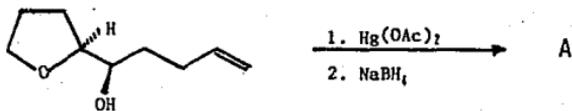
La evidencia mas fuerte de la intermediación de iones carbenio aparece en el hecho de que la estabilidad relativa de los iones intermediarios controla el proceso de expansión o contracción anulares:





PROBLEMA 21

---



---

Amourx R., Chastrette F., Chastrette M., *J. Heterocyclic Chem.* 1981, 18, 565.

---

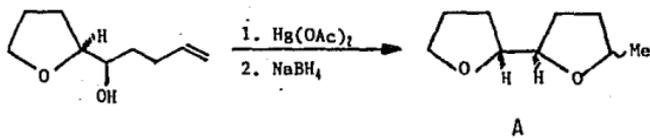
La importancia de los éteres policíclicos con propiedades inofóricas, ha motivado muchos esfuerzos de investigación. En este caso se muestra la aplicación de la reacción de oximercuración-reducción para su preparación estereoselectiva a través de la ciclización intramolecular de bis-Tetrahidrofuranos.

Los sustratos a ciclizar son derivados del tetrahidrofurano que muestra un sustituyente 4-penten-1-ol en posición 2, generados por la adición de 1-Litio-3-buteno a furfural.

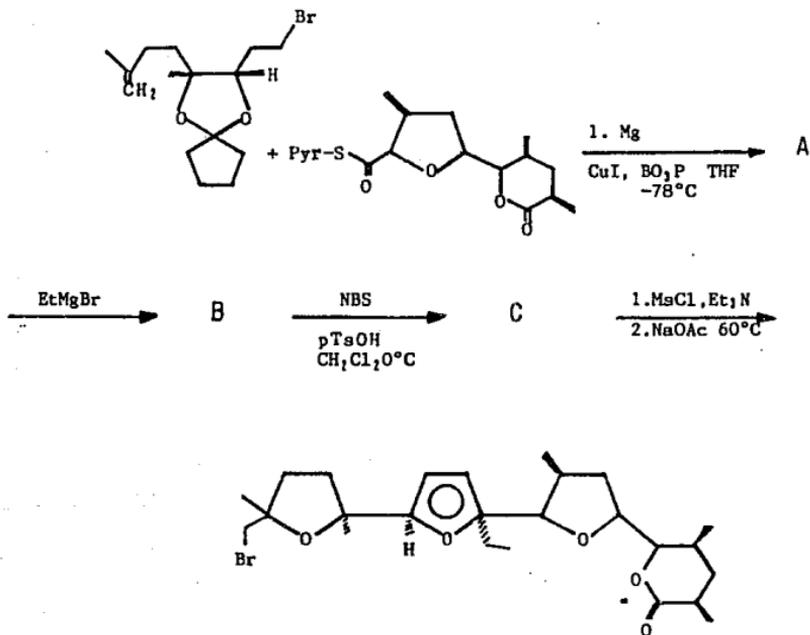
1. Westley J.W.; *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1975, 10 246. *Ann. Rev. Biochem.* 1976, 45, 501.

S O L U C I O N 21

---



PROBLEMA 22



Collum D.B. McDonald J.H., Still W.C., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 2117.

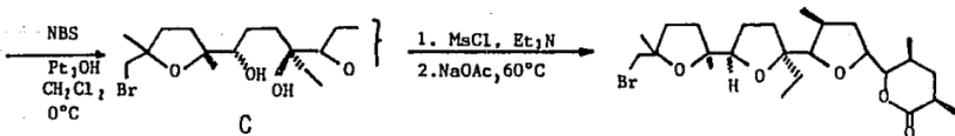
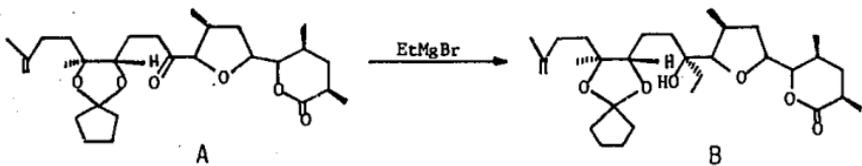
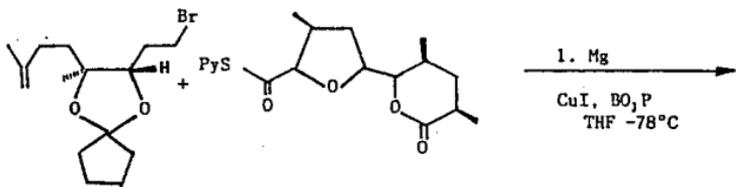
En este problema se muestra la construcción de un sinton intermediario en la preparación de la Monensina, un antibiótico polietérico, que fue el primero al que se le determinó su estructura y el que primero se comercializó.

El acoplamiento de los fragmentos mostrados, parte de una reacción de Grignard que une los fragmentos que portan los carbonos C a C y C -C .

La adición de bromuro de etilmagnesio procede principalmente mediante el ataque de la cara Re del carbonilo proquiral generando el alcohol de configuración S , finalmente la desprotección de los alcoholes terciarios y el cierre de una unidad de tetrahidrofurano seguida de la mesilación del alcohol secundario presente, y su solvolisis generó el cierre de la segunda unidad de tetrahidrofurano.

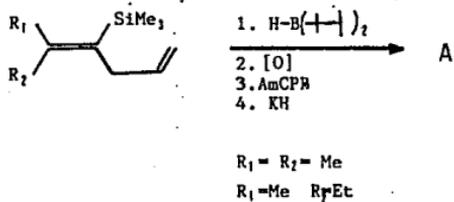
1. Agtarap A.; Chamberlain J.W.; Pinkerton M.; Steinrauf L., *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5737.

SOLUTION 22



PROBLEMA 23

---



Luo F.T., Negishi E. J. Org. Chem. 1983, 48, 5144.

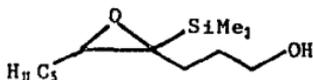
---

Existe un grupo importante de productos naturales que presentan un doble enlace exocíclico en posición  $\alpha$  a un heteroatomo, es decir con un esqueleto como el mostrado:

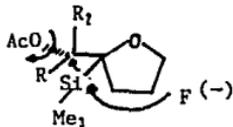


Debido a que la reactividad de estos sistemas frente a condiciones de catálisis ácida lleva a la isomerización del doble enlace hacia la posición endocíclica, éstos deben prepararse en forma estereoespecífica evitando el tener que efectuar la separación de los productos isoméricos.

Esto se logra, en esta aproximación, mediante un epóxido que además contiene un grupo trimetil-silano en la base:

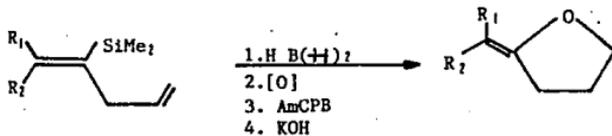


La apertura intramolecular del epóxido, seguida de la transformación del alcohol resultante con un buen grupo saliente, permite que se construya la olefina con absoluta estereoespecificidad pues la geometría de la olefina es controlada por la geometría del epóxido:



SOLUCION 23

---



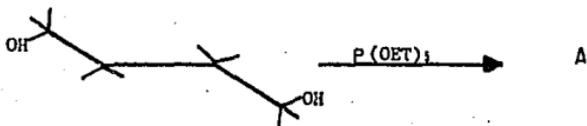
$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$

$\text{R}_1 = \text{Me} \quad \text{R}_2 = \text{Et}$

---

PROBLEMA 24

---

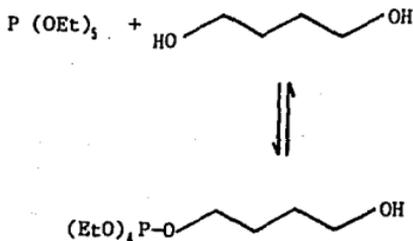


Denney D.B., Denney D.Z. Gantino J.J. J. Org. Chem. 1984, 49, 2831.

---

El bentaetoxifosforano y el dietoxitriphenil fosforano pueden transformar (con muy buenos rendimientos) a 1,4-dioles en derivados del tetrahidrofurano.

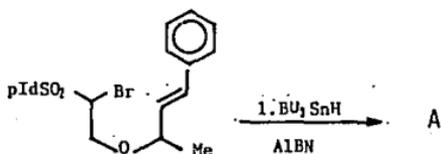
Evans et al. (1) han sugerido que el primer intermediario en esta síntesis es el que se produce por el intercambio de uno de los hidroxilos del diol para generar fosforanos que sufren entonces la ciclización:





. P R O B L E M A 2 5

---

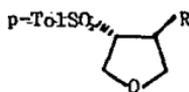


Urno Y., Khare R.K., Okawara M. J. Chem. Soc. Perkin I. 1983, 2637. Hgiwara H. Uda H. J. Chem. Soc, Perkin I. 1984, 91.

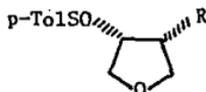
---

Se sabe que los halógenos sitos en la posición  $\alpha$  a una sulfona resisten a las reacciones de sustitución por núcleofilos externos (1), los estudios de resonancia de espín electrónico sugieren que los radicales,  $\text{ArSO} \text{---} \text{R}$  no se encuentran estabilizados por la función Aril-Sulfónica, por lo que se espera, que estos radicales sean útiles para efectuar reacciones de condensación intramolecular.

En este caso, se efectuó la adición de alcoholes alílicos y propargílicos a  $\alpha$ -Bromo-vinil-sulfonas, obteniéndose los bromuros de partida. El tratamiento de estos con hidruro de tributilestano y de cantidades catalíticas de AIBN genera el radical intermediario que se cicliza para formar anillos de cinco miembros y no de seis. La estereoquímica observada de los sustituyentes permite estimar una proporción 58.4:41.6 en favor del isomero trans:



TRANS



CIS

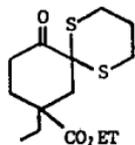
1. Se han propuesto argumentos estéricos y polares para este hecho. Bordwell F.G.; Brannen W.T. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 4645. Bordwell F.G.; Jarris B.B. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1182.



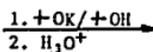
# CAPITULO 3

## INDOLES Y DERIVADOS

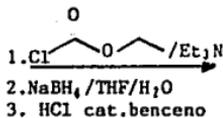
PROBLEMA 26



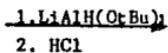
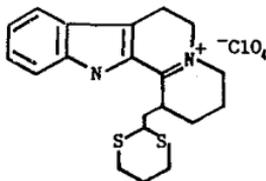
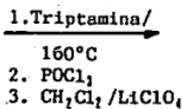
1



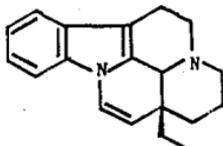
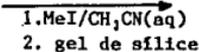
A



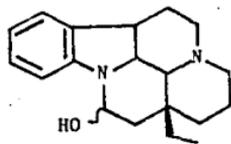
B



C



2

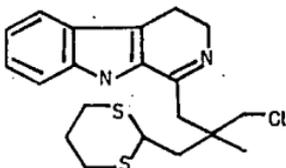


3

Takano S.; Hatakeyama S.; Ogasawara K.J. J.Chem.Soc.Perkin Trans I.1980.457.

La síntesis parte del monoditiocetal de la cetona (1) que por tratamiento con t-BuOH genera el producto en el que se puede practicar la reducción selectiva del grupo carboxi. El acoplamiento de la lactona B con triptamina seguida de las condiciones de Bischler-Napieralski y ciclización permite llegar al intermediario mostrado. Es importante hacer notar que este producto no es el principal.

Al tratar con POCl ; el producto más abundante en esta segunda etapa es el siguiente:

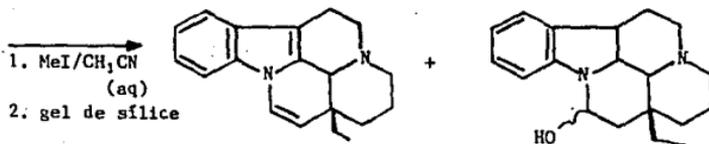
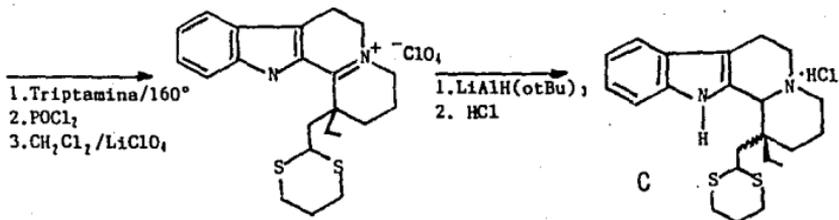
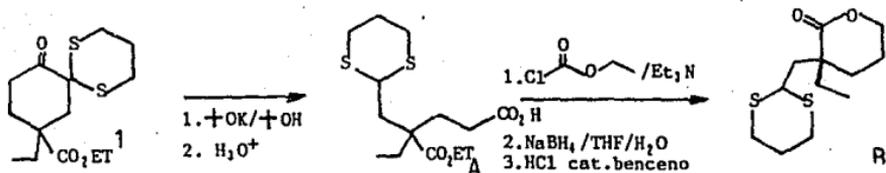


La ciclización de este intermediario se efectúa con perclorato de sodio.

La reducción del ión iminio con  $\text{LiAlH}_4(\text{O}^-)$ , , seguido de la cuaternización del nitrógeno en la fusión de los anillos B y C permite que la adición de MeI/CH CN aq. hidrolice el grupo 1,3-ditiano, generando el aldehído intermediario que mediante una base de Schiff genera los productos mostrados : (±) eburnanina (3OH $\beta$ ), (±)isoeburnanina (3OH) y (±)-eburmenina (3).

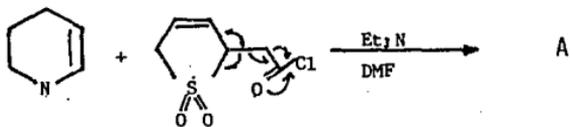
1. Marschall J.A.; Seitz D.E. J. Org. Chem. 1974, 39, 1814.

SOLUCION 26



PROBLEMA 27

---



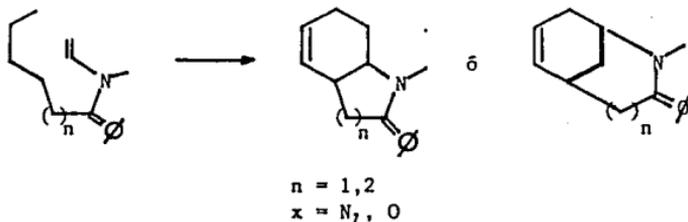

---

Martin S.F., Tu C.Y., Chou T., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5274.

Las reacciones intramoleculares ocurren con mayor rapidez (por un factor de  $10^4 - 10^5$ ) que las reacciones intermoleculares además de que, por lo general, suceden con mayor regio y estereoselectividad.

La presente metodología permite efectuar reacciones de cicloadición [4+2] por el acoplamiento inicial del dienófilo con un fragmento que contiene en forma disfrazada al dieno; en este caso una sulfona que sufre una extrusión de SO un dihidrotiofeno-1,1-dióxido sustituido en posición 2. Esto permite la construcción de hidroindoles e hidroquinolinas, útiles en la síntesis de productos naturales, principalmente alcaloides.

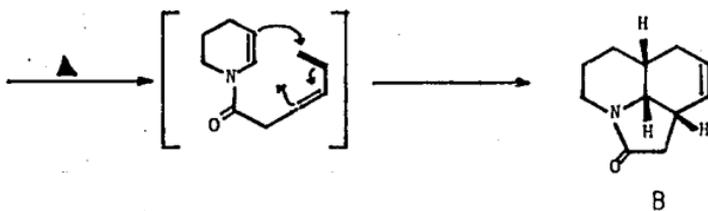
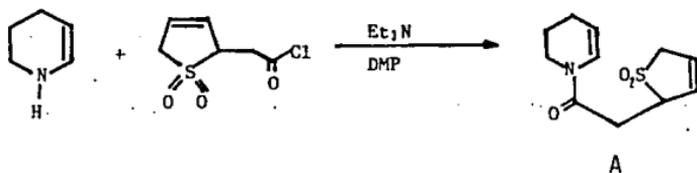
El producto obtenido de la extrusión de SO (un dieno escasamente activo) reacciona con una enamina rica en electrones, con dos regioquímicas observables potencialmente, aquella que lleva a sistemas cíclicos funcionados y aquella que lleva a productos bicíclicos (que implica estados de transición sumamente tensionados).



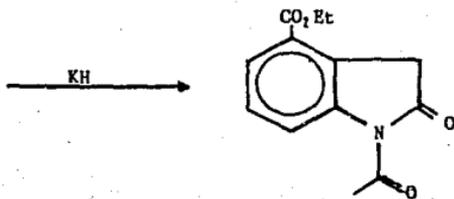
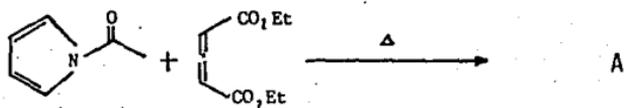
Cuando los efectos electrónicos dominan el proceso, debe esperarse la formación preponderante del sistema bicíclico,

sin embargo si las propiedades geométricas y conformacionales dominan , debe de esperarse el sistema fundido.

SOLUCION 27

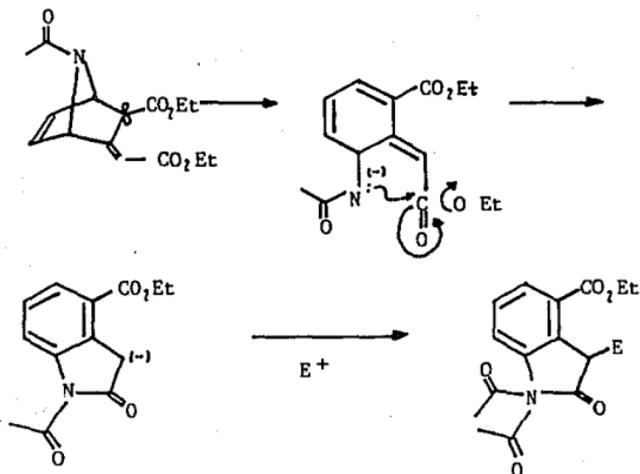


PROBLEMA 28

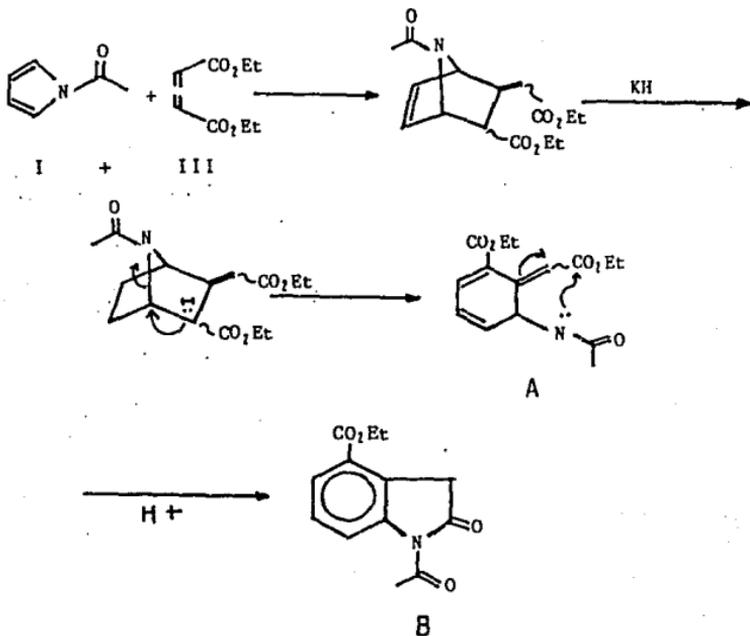


Kozikowski A.P., Kuniak M.P., J. Org. Chem. 1978, 43, 2083.

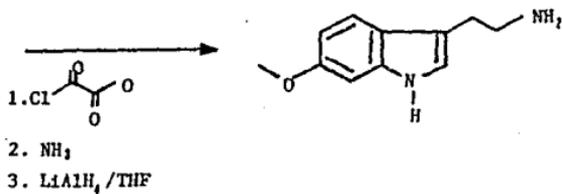
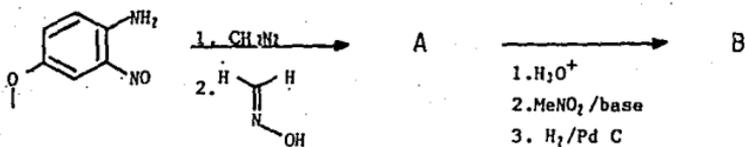
La construcción de compuestos heterocíclicos condensados, especialmente cuando el heteroátomo es nitrógeno, es un tópico de primordial interés en la síntesis de materias primas para la preparación de alcaloides. La estrategia aquí mostrada se sustenta en la preparación de un sistema bicíclico ( a través de una reacción de Diels Alder) la cual es tratada con hidruro de potasio, generando un carbanion que puede conducir a productos de eliminación y a la apertura del sistema bicíclico pues este carbanion cumple con el requisito: antipleriplanaridad con el grupo saliente. El posterior ataque al grupo carbonilo permite la obtención del carbanion de la amida cíclica, que puede ser atrapada con electrolitos apropiados:



SOLUCION 28



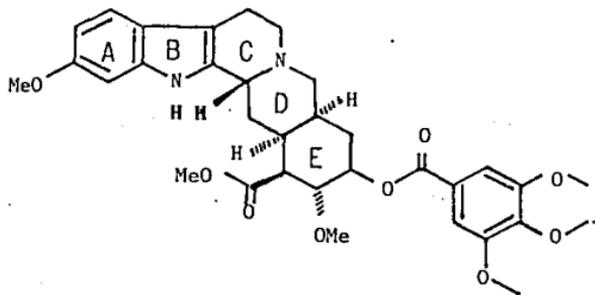
PROBLEMA 29



Woodward R.B.; Bader F.E.; Bickel H.; Frey A.J.; Kierstead R.W. Tetrahedron 1958,2,1.

La recerpina (1) es un alcaloide perteneciente al grupo de la yohimbina que bloquea la liberación de la dopamina en la sinapsis del sistema nervioso central.

La primera síntesis total de este compuesto fué producida por Woodward y publicada en 1958 (1).



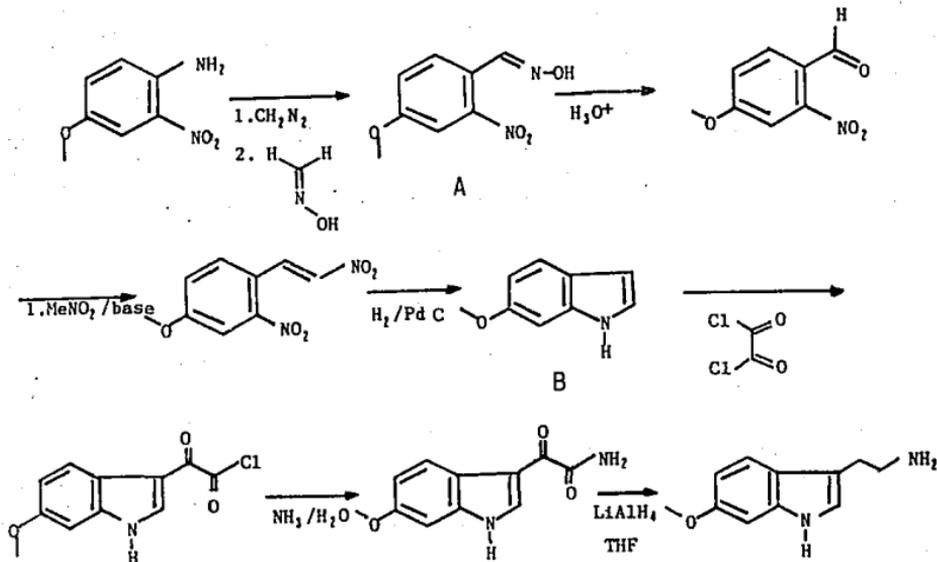
La síntesis se inicia con el reconocimiento de que el anillo E contiene cinco de los seis centros estereogénicos, por lo que se decide que la estrategia sintética inicie con la síntesis del anillo E para lograr la convergencia al condensar con la 6-metoxitriptamina.

Este anillo se preparó siguiendo la metodología clásica en Woodward de emplear intermediarios cíclicos rígidos, para controlar los centros estereogénicos para posteriormente abrirlos y condensar los fragmentos así preparados.

La síntesis de la 6-metoxi triptamina usada es la siguiente:

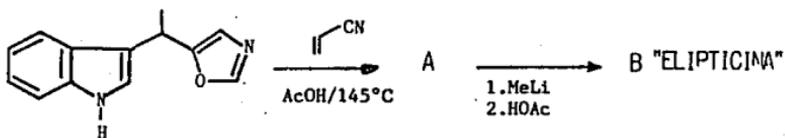
1. Woodward R.B.; Bader F.E.; Bickel H. Frey A.J.; Kierstead R.W. *Tetrahedron* 1958, 2,1.

SOLUTION 29



PROBLEMA 30

---



Kosikowski A.P., Hasan N.M. J. Org. Chem. 1977, 42, 2039.

---

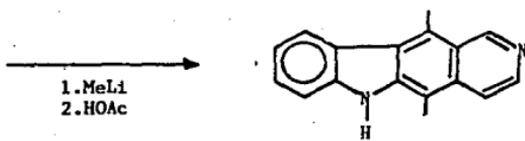
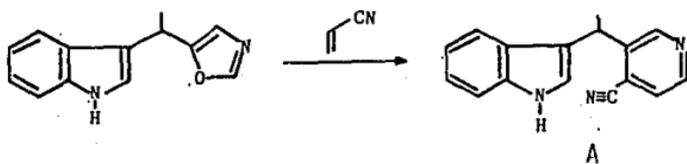
La elipcina es un alcaloide que se aisló a partir de plantas de los géneros *Ochorosia* y *Asipidospermas*.

Este compuesto muestra actividad antitumoral intensa, de ahí el interés de su síntesis.

El intermediario que contiene el anillo de oxazol se sintetizó partiendo de la gramina, un alcaloide derivado directo del triptofano.

La reacción de cicloadición entre el acrilonitrilo y el grupo oxazol, ocurre con apertura subsecuente del sistema bencílico intermediario, formando así la carbonitril piridina, que sufre la adición del grupo metilo (tratamiento con MeLi), seguida de hidrólisis y ciclización (mediante adición electrofílica al indol), seguida por deshidratación, lo que conduce a la aromatización.

SOLUCION 30

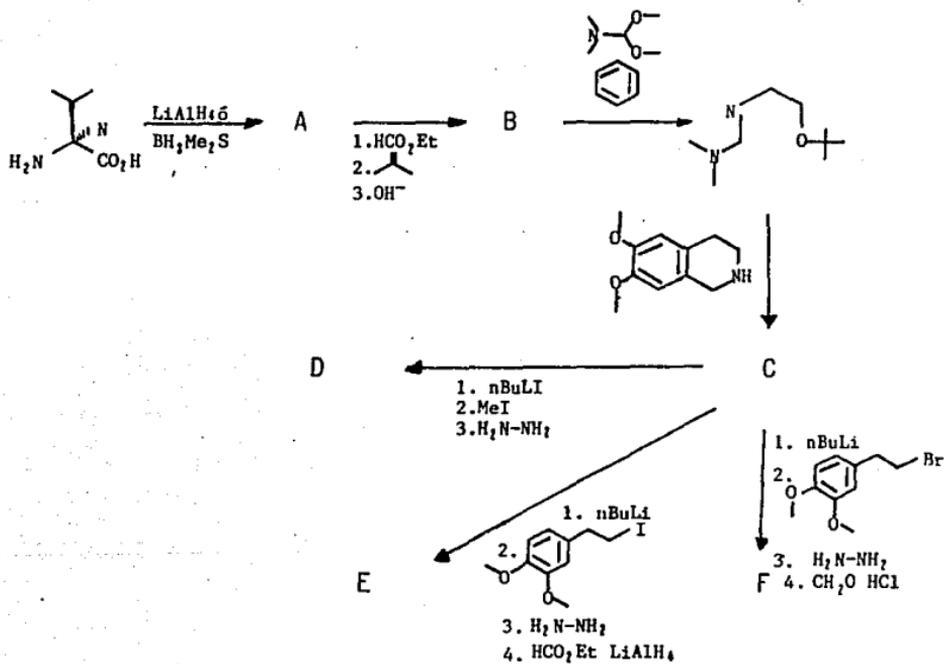


"ELIPTICINA"

# CAPITULO 4

## PIRIDINAS, QUINOLINAS Y DERIVADOS

PROBLEMA 31



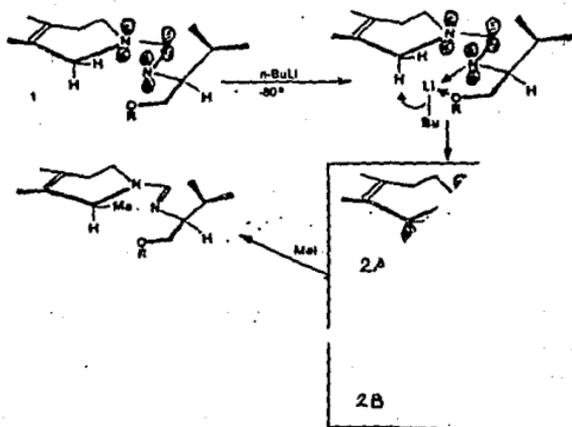
Meyers A.I. Aldrichimica Acta, 1985, 18, 55.

El concepto sobre el cual se sustenta esta metodología de síntesis es el incremento de la acidez cinética de un protón en posición  $\alpha$  a un átomo de nitrógeno mediante el uso de un grupo activante obicuo en el átomo de nitrógeno. Si además este grupo activante presenta la propiedad de impartir asimetría al sistema, la alquilación procederá en forma diastereoselectiva; así dicho grupo tendrá dos funciones, activar la posición  $\alpha$  al nitrógeno y propiciar la formación de nuevos centros estereogénicos.

Meyers demostró que las formamidinas, generan  $\alpha$ -amino carbaniones al ser tratados con reactivos organolitados y pueden ser posteriormente alquilados.

El empleo de formamidas quirales permiten que este proceso de alquilación se efectúe en forma diastereoselectiva.

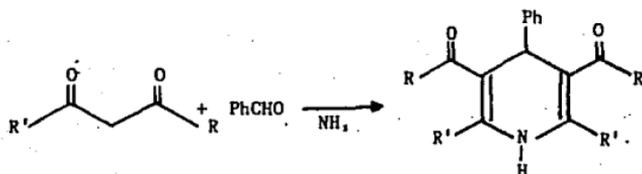
Meyers considera, en base a modelos moleculares que, las formamidas adoptan la conformación indicada en 1 y que posteriormente sufre la remoción del protón axial pues así la base evita interacciones con el grupo isopropilo del fragmento de valinol presente en el auxiliar quiral ... "La acidez cinética del protón axial podría ser propiciada por el enlace  $\pi$ . La ausencia de éste impide la desprotonación..." generando los carbaniones 2a y 2b. El carbanion 2b es alquilado posteriormente con retención de la configuración (en este caso con MeI).





PROBLEMA 32

---



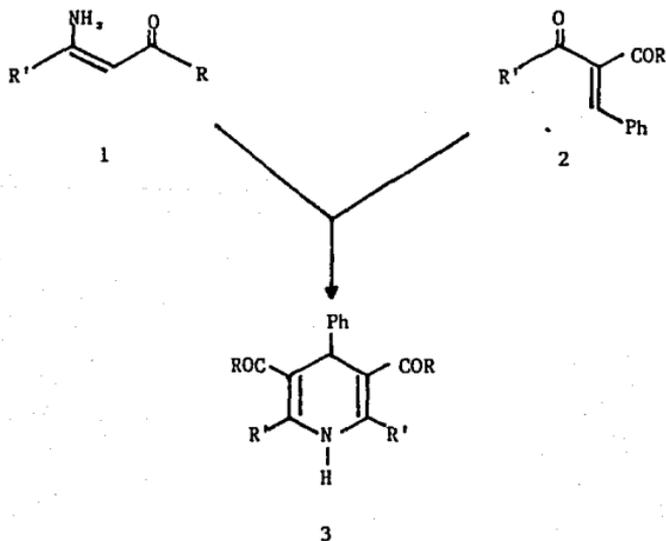
R = OMe, R' = Me

Katritzky A.R.; Yosaf T.I.; Ostercamp D.L. Tetrahedron 1986, 42, 5729.  
 Katritzky A.R. Ostercamp D.L. Yosaf T. Tetrahedron Report Number 225. Tetrahedron 1987, 43, 5171.

---

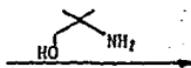
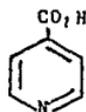
La reacción entre un compuesto 1,3-dicarbonílico con un compuesto aldehídico teniendo en el medio de reacción una amina o amoníaco es el método clásico para obtener dihidropiridinas y de estas obtener piridinas.

A este método se le denomina de Hantzsch (1) por ser el primero en utilizarlo. Mediante la espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN y  $^{15}\text{N}$  RMN se detectarán la enamina 1, la chalcona 2 como intermediarios del producto 3, siendo el paso determinante de la rapidez de reacción la adición de Michael.

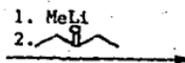




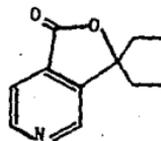
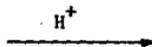
PROBLEMA 33



A



B



Meyers A.I., Gehel R.A. Tet. Lett, 1978, 227. Gschwend H.W. Rodriguez H.R. Org. React. 1979, 26, 1.

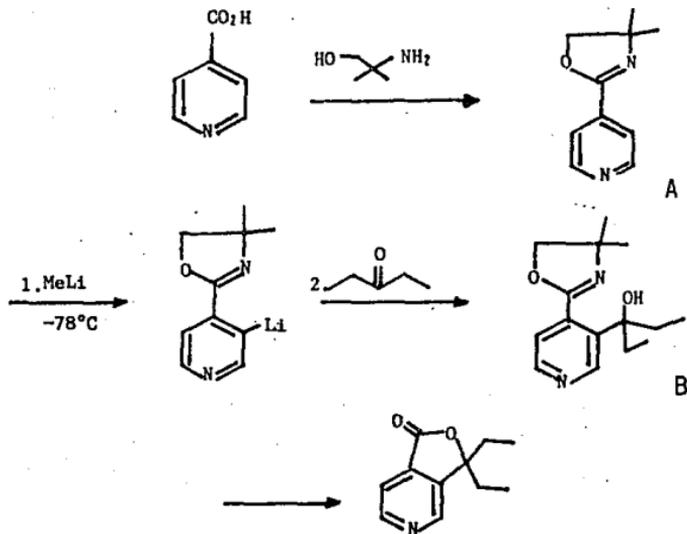
La reacción de o-metilación de piridinas es difícil de lograr debido a que los productos obtenidos son por lo general los que se producen por adición del reactivo organometálico al enlace C=N.

En este caso cuando se trata el ácido isonicotínico con la etanolamina indicada, se forma una oxazolina que puede ser o-metilada pues el anión es estabilizado por el átomo de nitrógeno, el carbanión así formado reacciona en forma apropiada frente a electrofilos.

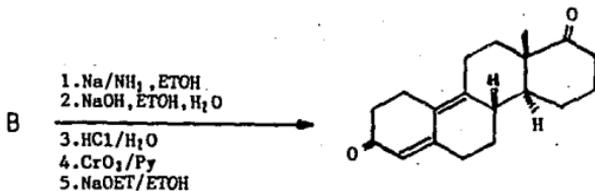
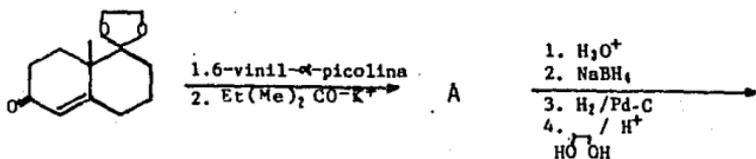
El grupo oxazolina es uno de los mejores activantes para efectuar la o-metilación (1).

1. Slocum D.W.; Jennings J. *Org. Chem.* 1976, 41.

SOLUCION 33



PROBLEMA 34



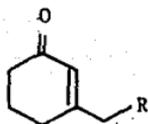
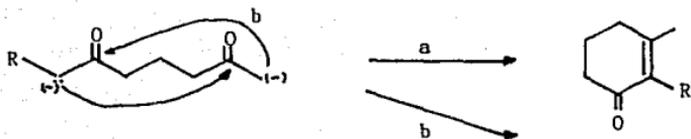
Peterson V., Danishefsky S., Najel A., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 374.

Danishefsky S., Nagel A. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 373.

Debido a la propiedad que tiene la 6-vinil- $\alpha$ -picolina de aceptar ataques nucleofílicos sobre el residuo vinílico, se ha decidido emplear este carbógeno para introducir en forma enmascarada un compuesto 1-5 dicarbonílico.

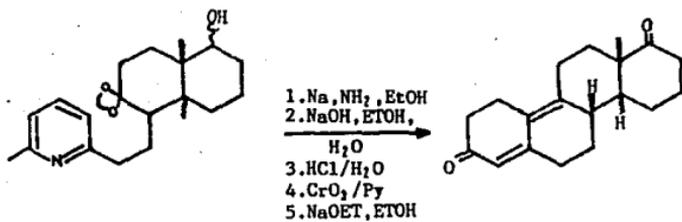
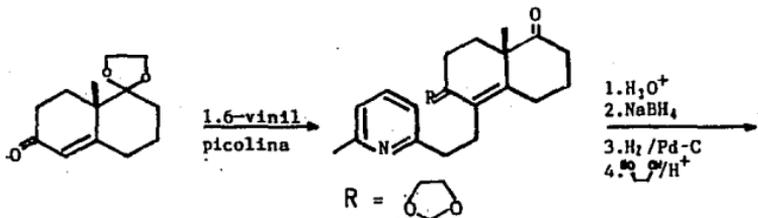
En el presente caso, el monocetal de la cetona de Wieland-Miescher es alquilado con la 6-vinil- $\alpha$ -picolina, en la primera etapa de construcción de los anillos A y B de la ( $\pm$ )-D-Homo oosterona. Después de algunas reacciones de reducción e intercambio de grupos funcionales, se llega a la segunda etapa en el desenmascaramiento de compuesto 1-5 dicarbonílico, la reducción en condiciones de Birch del anillo de piridina generando una dihidropiridina que al sufrir hidrólisis, genera el compuesto deseado. Este compuesto sufre entonces la ciclización que lleva al anillo A del esqueleto. La desacetilización seguida de la ciclo condensación permite finalmente el cierre del anillo B.

Es importante considerar que en la reacción de condensación para generar el anillo A de este sistema, no se observó la otra cetona potencialmente formable (la 2,3-disustituida) que por lo general es el producto formado con prioridad.



1. Lacey R.N.; *J.Chem.Soc.* 1960, 1639. Stork G.; Borch J.*Am. Chem Soc.* 1960, 1639.

S O L U C I O N 34

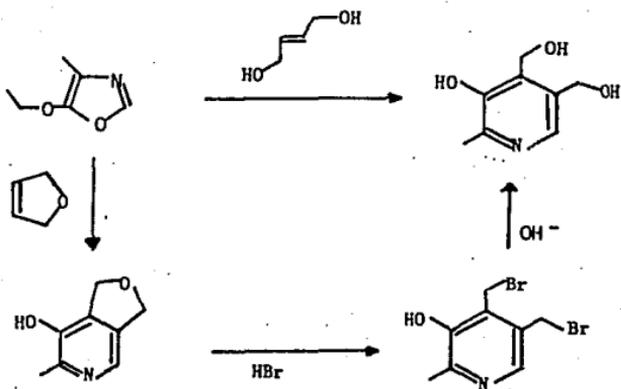


NO HAY PAGES

156 y

157

PROBLEMA 35



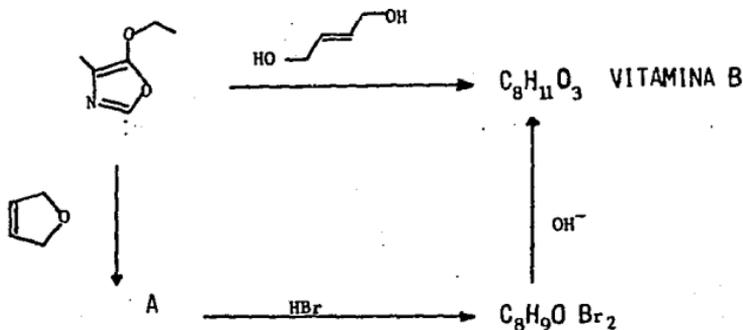
La pirodoxina (Vitamina B6) es un producto natural de suma importancia.

En este caso se presenta una ruta sintética en que el anillo de piridina es construido mediante una reacción de Diels-Alder entre el 4-metil-5-alcoxi-oxazol (como dieno) y algunos dienofilos derivados del ácido maleico, del fumárico, y 2-buteno-1,4-dioles.

El empleo del oxazol permite:

1. Introducir el nitrógeno que formará el anillo de piridina.
2. Por apertura del aducto formado generar el hidroxilo piridínico.
3. Fijar la posición de los grupos hidroximetilo.
4. Mantener el grado de oxidación necesario para la formación del anillo piridínico.

SOLUCION 35



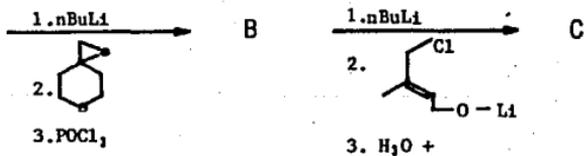
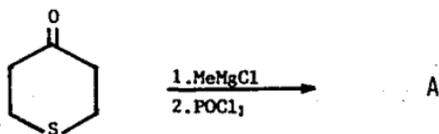
Harris E.E., Firestone R.A., Pister K., Boettcher R.R., Cross F.J., Currier B.  
 Monaco M., Peterson E.R., Reuter W., J. Org. Chem. 1962, 27, 2705.  
 Firestone R.A., Harris E.E., Reuter W. Tetrahedron 1967, 23, 943.

# CAPITULO 5

## ANILLOS SATURADOS DE SEIS MIEMBROS

PROBLEMA 36

---



---

1. Li/Et NH<sub>2</sub> →  
2. NiRa

E

epoxidación  
selectiva →

"HORMONA JUVENIL DE CEPROPIA"

---

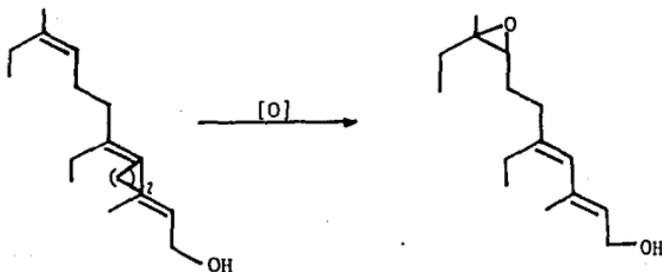
Stotter P.L., Hornisqh R.E. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95,4444.

---

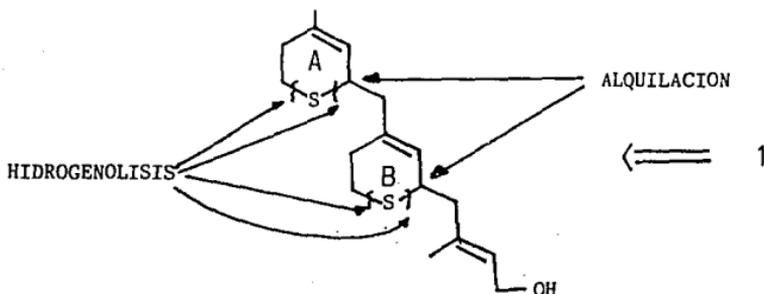
En las décadas de 1960 y 1970 se prestó atención a la síntesis de las hormonas de insectos ya que se emplean como insecticidas específicos que no producen alteraciones ecológicas y efectos tóxicos. Entre los compuestos de interés se encontraron las hormonas juveniles de *Cecropia*, las cuales son compuestos terpenoides acíclicos.

Se desarrollaron síntesis novedosas buscando la generación estereoselectiva de olefinas sustituidas en forma asimétrica, sin embargo las secuencias de construcción fueron muy largas y los rendimientos bajos, acentuándose estas características en terpenoides de este tipo.

La base de la estrategia para esta síntesis consiste en fijar la geometría de las olefinas acíclicas como parte de un anillo rígido que permite el control absoluto de la geometría, seguido de la apertura del anillo. Así el intermediario E es accesible y puede epoxidarse selectivamente para la obtención de los productos naturales deseados.

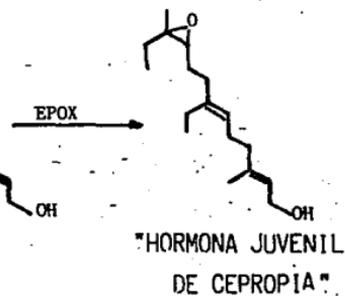
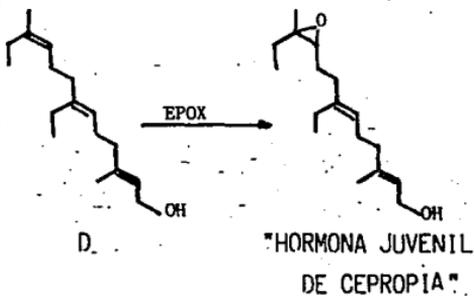
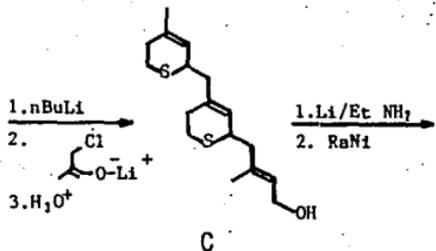
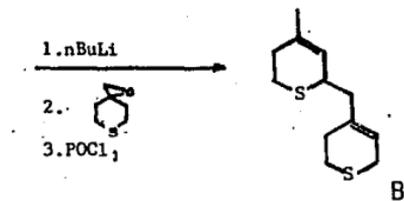
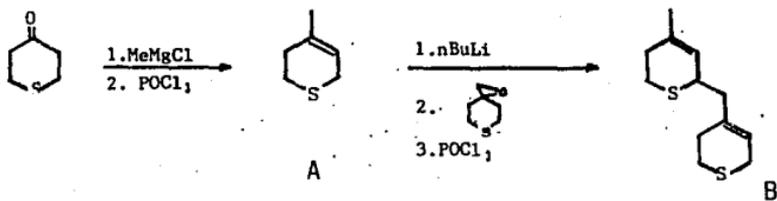


La estrategia de construcción es aquella en la que el anillo de tiano permite la introducción enmascarada de los residuos etilo, además de que tiene la posibilidad de ser alquilado en posición  $\alpha$  pues el azufre estabiliza el carbanión y una vez formado es susceptible de sufrir hidrogenolisis.



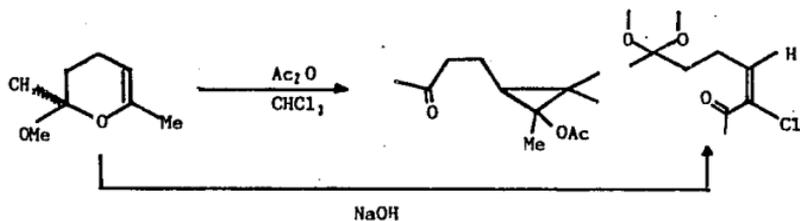
La materia prima es la 4-tia-ciclohexanona, que por alquilación y deshidratación genera el anillo A, mientras que el anillo B se obtiene de la transformación de la cetona en epóxido empleando el método de Corey E.J. y Chaykowsky M. (1).

1. Corey E.J., Chaykowsky M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1353, 87 (1965).



PROBLEMA 37

---

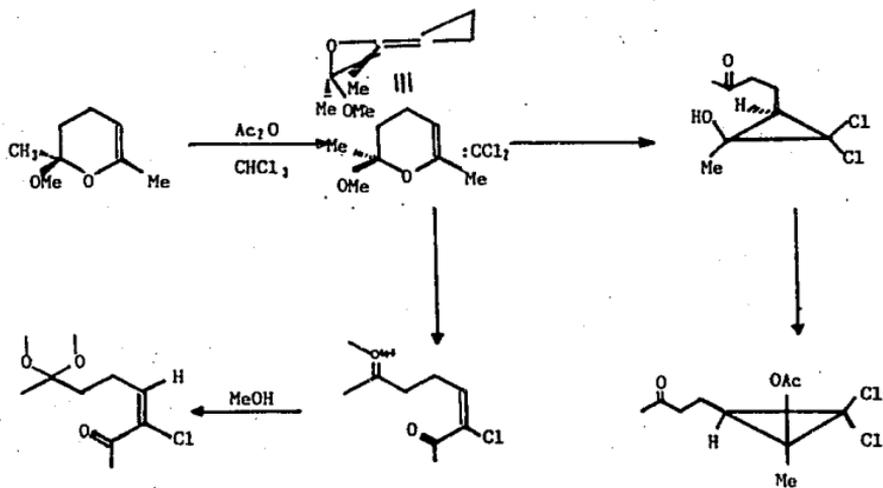


---

Hall S.S., Weber G.J. J. Org. Chem. 1979, 44, 447.

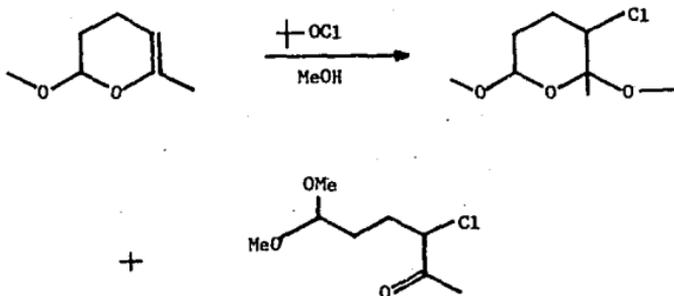
La adición de diclorocarbena a dihidropiranos sucede de la manera esperada generando ciclopropanos sustituidos, el tratamiento de éstos lleva a productos de solvólisis entre los que se encuentran los productos de apertura del anillo de ciclopropano.

SOLUCION 37



PROBLEMA 38

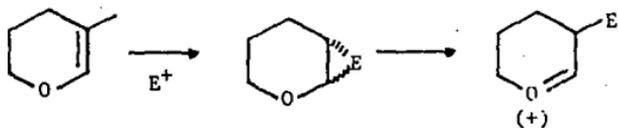
---



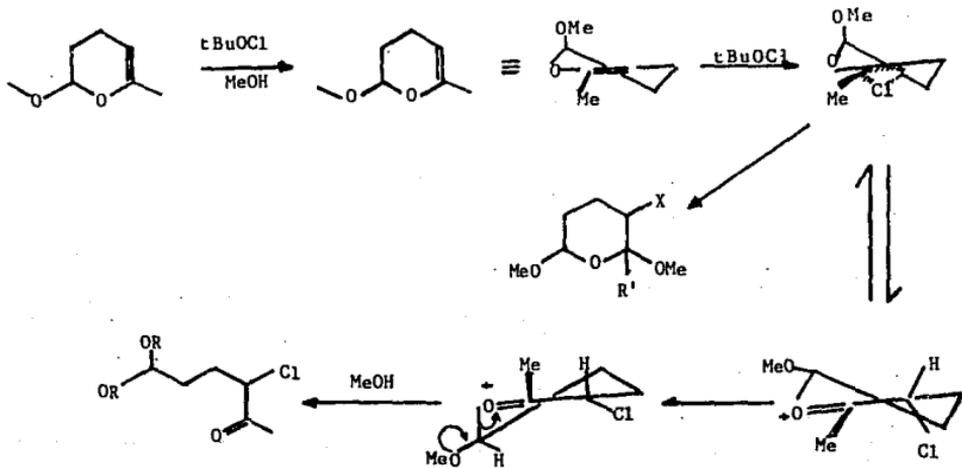
---

Duggans A.J., Hall S.S. J. Org. Chem. 1977, 42, 1057.

De igual manera a los problemas anteriores la base de este concepto es la adición electrofílica al doble enlace piránico, cuya reactividad es muy influenciada por la estabilización que produce en el estado de transición la participación del oxígeno anular y esta por el tipo de sustituyente en posición 2 y 6.

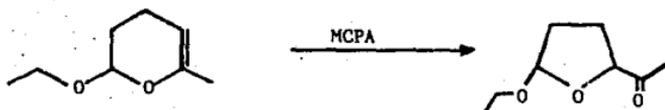


SOLUTION 38



PROBLEMA 39

---



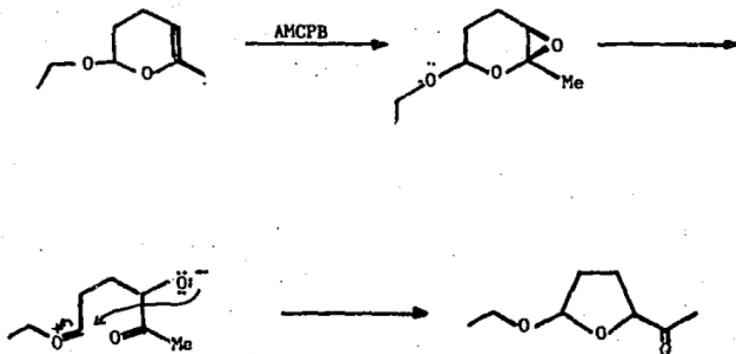
---

Hall S.S., Chernoff H.C. Chem. and Ind, 1970, 696.

En la epoxidación de 2-alcoxi-3,4-dihidro-2H-piranos con ácido m-cloroperbenzoico se observó que el producto principal cuando en posición 6 se encuentra un grupo donador de densidad electrónica es el 4-acetil-tetrahidrofurano. El mecanismo propuesto implica la formación del epóxido intermediario que al abrirse genera el ión oxonio que recibe el ataque nucleofílico del oxígeno proveniente del epóxido.

SOLUTION 39

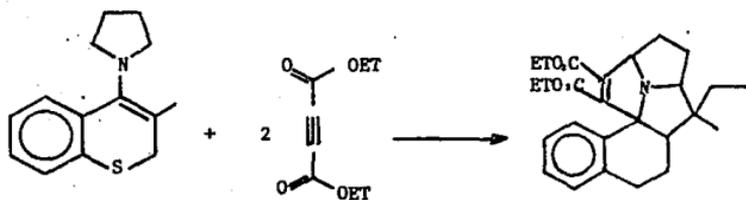
---



PROBLEMA 40

---

PROPON UN MECANISMO RAZONABLE:

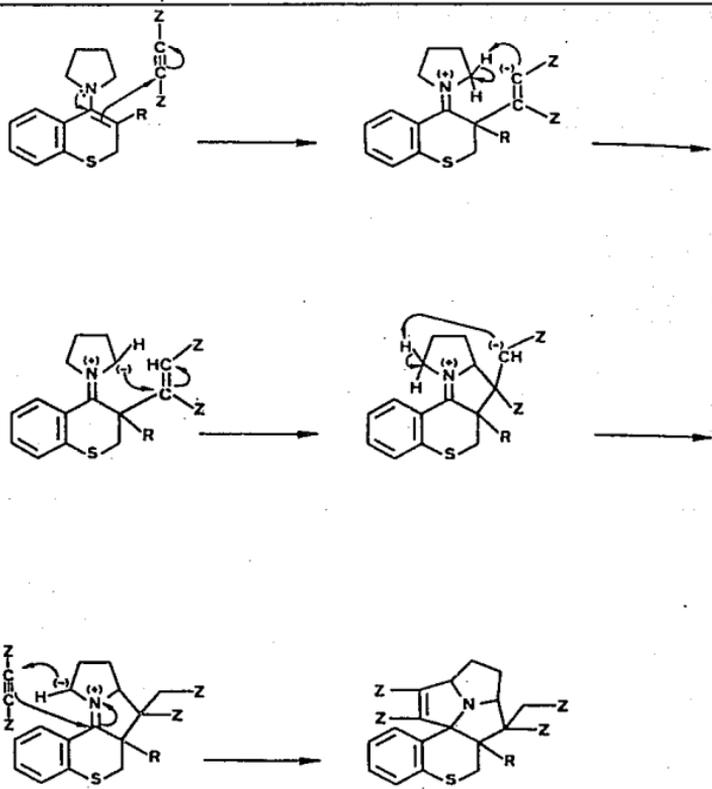



---

Lamm B., Andersen L., Aurell C. Tet. Lett. 1983, 2413.

La adición de acetileno dicarboxilato de metilo a enaminas puede ocurrir con transposiciones que rayan prácticamente en lo espectacular. Este mecanismo se inicia con la adición nucleofílica de la enamina al acetileno, seguida del ataque nucleofílico del carbanion al nitrógeno imídico siguiendo el mecanismo de adición de Michael. Finalmente una cicloadición [3+2] lleva al esqueleto requerido.

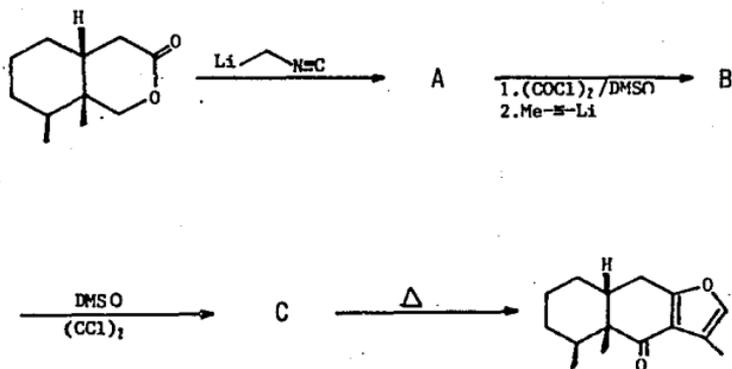
SOLUCION 40



# CAPITULO 6

## AZOLES, OXAZOLES, TIAZOLES Y DERIVADOS

PROBLEMA 41

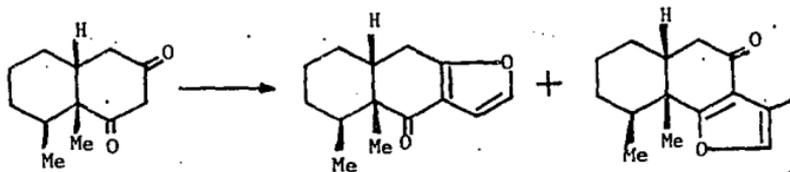


Jacobi P.A., Walker D.G. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4611.

## SINTEISIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO DE FURANOEREMOFILANO.

Los géneros *Ligularia* y *Petasites* agrupan a las plantas que presentan en su composición metabolitos secundarios sesquiterpenoides con esqueleto de furanoeremofilano <sup>1</sup>.

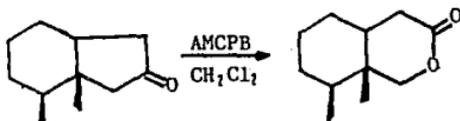
Una ruta sintética explorada para la obtención de estos compuestos consiste en la preparación de los derivados carbonílicos que permiten la construcción de un anillo de furano <sup>1,2</sup>:



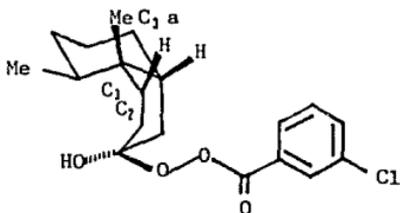
sin embargo estas reacciones mostraron un control regioquímico muy pobre.

La opción de utilizar la reacción de Diels-Alder en esta síntesis se encontró con la misma dificultad.

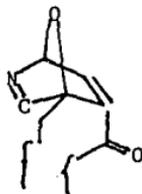
Para obtener la lactona iniciadora se partió de la indanona que a continuación se indica y se sometió a una reacción de Baeyer-Villiger:



Fué propuesto un modelo por los autores para explicar la selectividad en el paso de migración durante la oxidación, en el cual se logra eliminar la tensión estérica ocasionada por el eclipsamiento de los sustituyentes en C2, C3 y C3a. La migración posible del otro enlace no libera esta tensión:

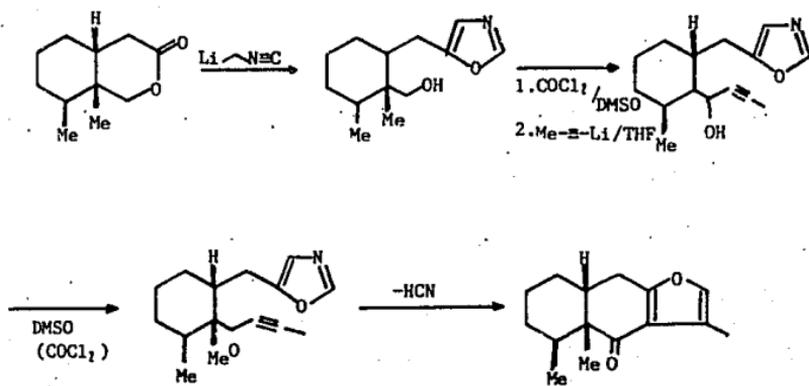


Con la lactona a mano se construyó el anillo de oxazol empleando la reacción de Scholleopf modificada <sup>3</sup>, en la cual el hidroxilo primario se oxidó en condiciones de Swern al aldehído y sufrió la acción del carbanion del 1-Litio 1-propino y se reoxido para generar la cetona que sufrió la reacción de Diels-Alder, retro Diels-Alder, en el mismo matraz generando de esta manera el anillo de furano requerido:

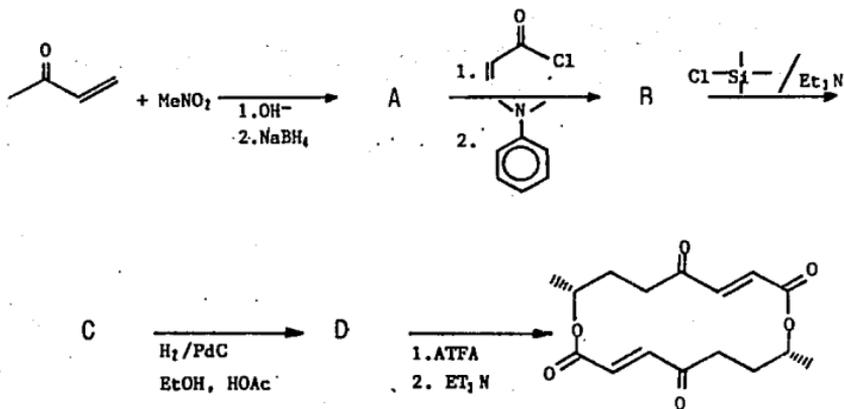


1. Yamakawa K., Satoh T. *Chem Pharm. Bull.* 1977, 25, 2535.
2. Brohlmann F., Forster H.J., Fischer C.H., Lielaga *Ann. Chem.* 1976, 1487.
3. Yoshikoshi A., Kumazawa T., Migashita M. *Chem Lett.* 1979, 163.

SOLUCION 41



PROBLEMA 42



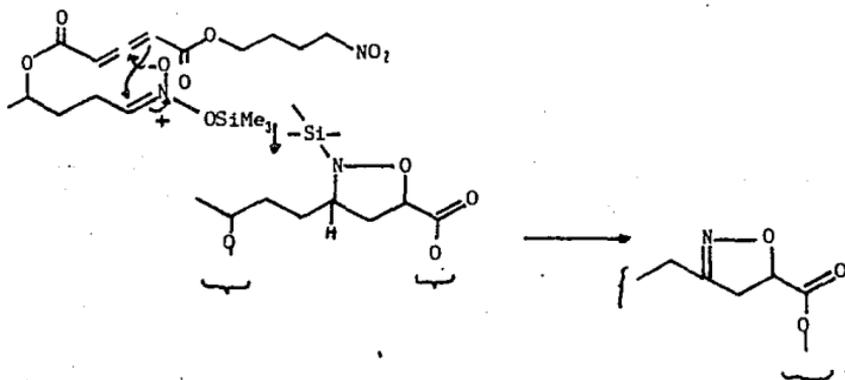
Asaoka M., Mukuta T., Takei H. Tet.Lett. 1981, 22, 735.

## SINTESIS PARA LA CONSTRUCCION DE ANILLOS DE SEIS MIEMBROS.

La desconexión inmediata que se plantea en la construcción de una dilactona como ahora se propone es la que genera dos hidroxiácidos, este método es el más frecuentemente utilizado para preparar lactonas de 16 miembros (1).

Otra estrategia empleada al respecto permite el cierre del sistema dilactónico empleando la reacción de Wittig o alguna de sus modificaciones (2).

En el presente trabajo la construcción del sistema lactónico se logra empleando una cicloadición 1,3-dipolar de la trialquil silil nitrona intermediaria mostrada a continuación:



La mezcla de productos (un compuesto meso y 2 formas d l) se separaron cromatográficamente y posteriormente se redujo la imina obtenida.

1.a) Calvin E.W., Purcell T.A., Raphael R.A., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1972,1031.

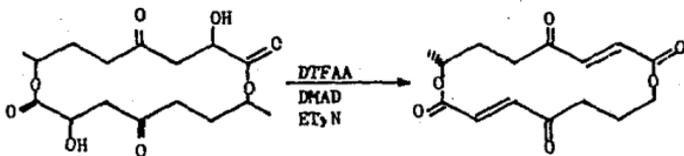
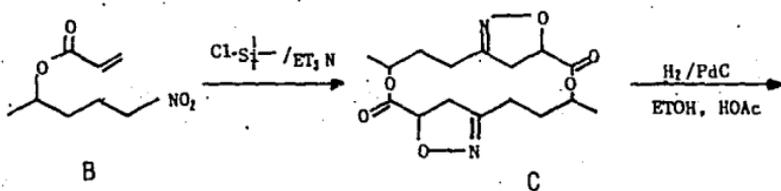
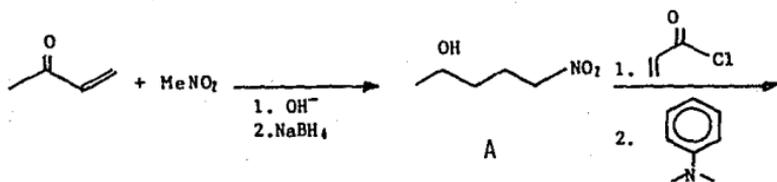
b) Corey E.J., Nicolau K.C., Toro T. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 2287.

c) Fukuyama Y., Kirkeno C.L., White D.J., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 646 (1977).

d) Seebach D., Seuring B., Kihowkoski S., Lubosch W., Renger B., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1977, 16, 264.

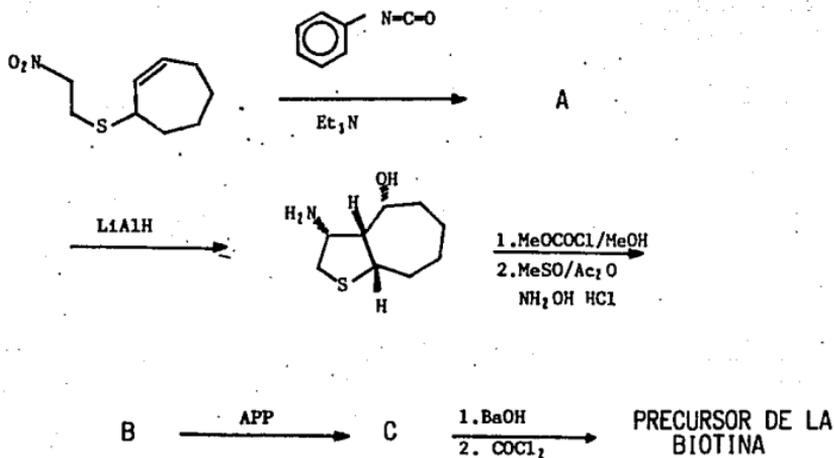
2. Burri K.F., Cardone R.A., Chen W.Y., Rosen P. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 7069.

SOLUTION 42



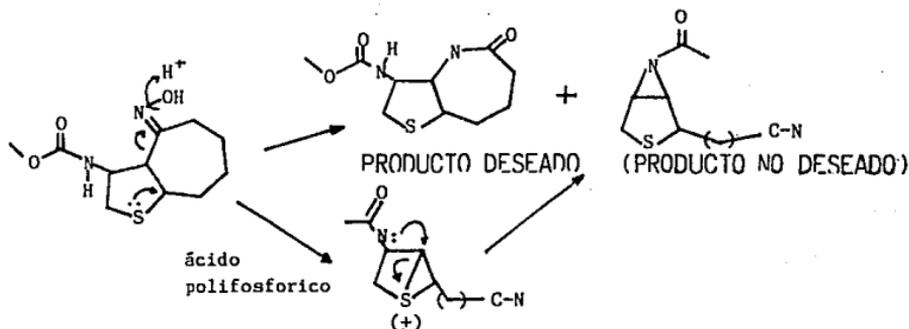
( ) -PYRENOPHOR

PROBLEMA 43

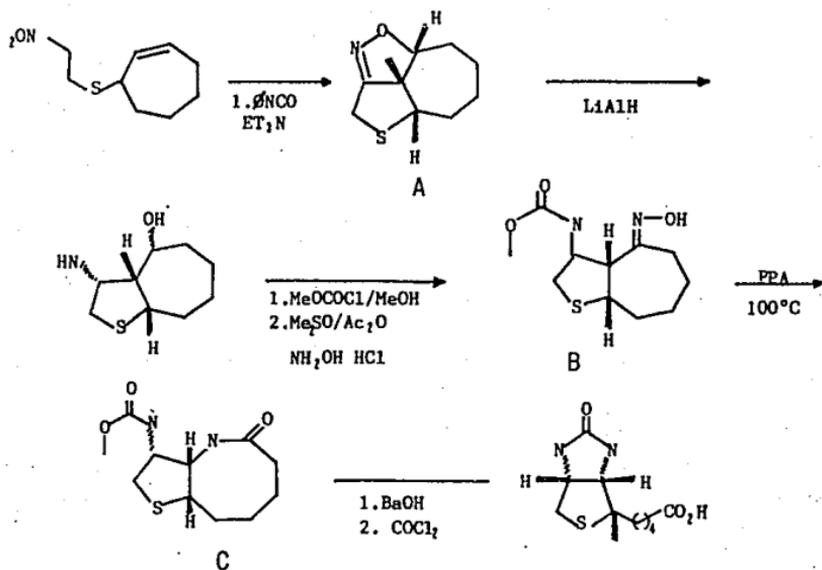


Confalone P.M., Lollar E.D., Pizzolato G., Uskokovic M.R. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 6291.

La síntesis de biotina que aquí se presenta, parte de una molécula de escasa funcionalidad, el ciclohepteno, precursor que de primera mano no se antojaría muy útil, aún cuando este problema inicia en una etapa muy adelantada de la síntesis. En la estrategia ejecutada se tienen 2 puntos angulares, el primero consiste en la cicloadición dipolar intramolecular [3+2] que sucede entre un óxido de nitrilo y la olefina del anillo de ciclopenteno; el segundo consiste en la transposición de Beckmann practicando en la oxima mostrada. Sin embargo esta oxima sufre una reacción de competencia que lleva a una aziridina no deseada a través del mecanismo que se muestra:



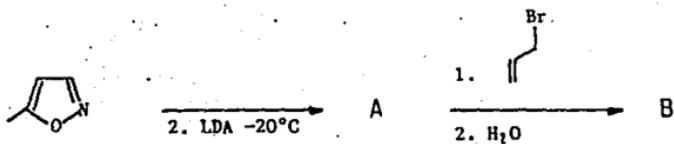
El hecho de observar un 100% de retención de configuración en C3 permite apoyar el hecho de que el azufre participe en el proceso.



PRECURSOR DE LA BIOTINA

PROBLEMA 44

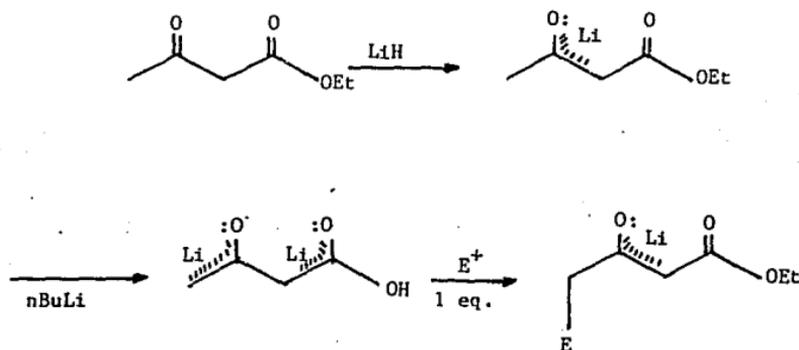
---



Vinick F.J., Pan Y., Gschwend H.W. Tet. Lett. 1978, 4221.

---

Debido a la diferente acidez mostrada por los protones metílicos y metilénicos en el acetoacetato de etilo es, en apariencia, relativamente simple preparar el dianión de este compuesto, y controlar su reactividad.



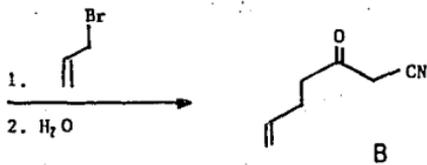
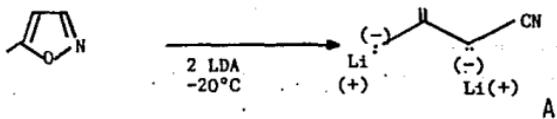
El mono anión inicial muestra una coloración ligeramente amarilla, mientras que el dianión muestra un color rojo intenso.

Sin embargo los rendimientos obtenibles varían de modestos a relativamente buenos , siendo una reacción de difícil manejo.

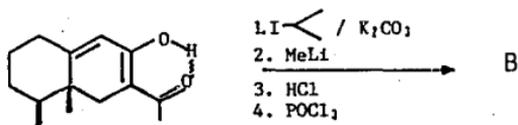
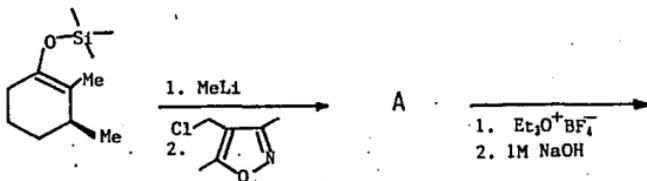
El empleo de equivalentes sintéticos de este anión ha sido un tópico frecuente en la literatura sobre síntesis (1,2). debido a la importancia de este sintón en la preparación de productos naturales del tipo de las acetogeninas.

En este caso se presenta el empleo del 5-metil-isoxasol que al ser tratado con 2 equivalentes de diisopropil amiduro de Litio genera el dianión del aceto-acetatonitrilo que es alquilado con buenos rendimientos en la posición  $\gamma$  al carbonilo del éster al emplear solo 1.2 eq. del electrofilo deseado.

1. Harris T.M.; Boatman S.; Hauser C.R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3186.
2. Hauser C.R. Harris T.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6360.



PROBLEMA 45



Ohashi M. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1969, 893.

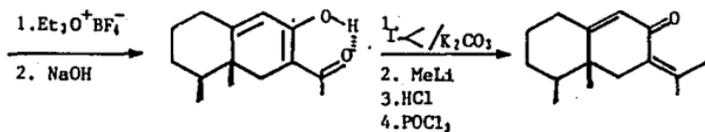
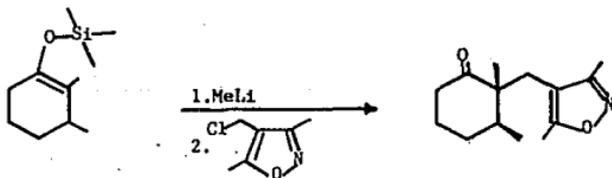
La dehidrofuquinona es un sesquiterpeno con esqueleto de eremofilano cuya síntesis aquí presentada implica el uso de un grupo isoxazol como precursor de un compuesto 1,3-dicarbonílico, el cual una vez generado sigue el proceso de anillación para generar una enona.

La anillación que involucra un anillo de isoxazol requiere de una secuencia sintética de 3 pasos, uno de alquilación, en la que el isoxazol es introducido en la función orgánica, empleando en este caso el 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol, fácilmente accesible (1).

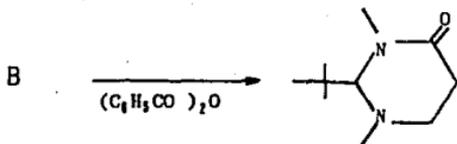
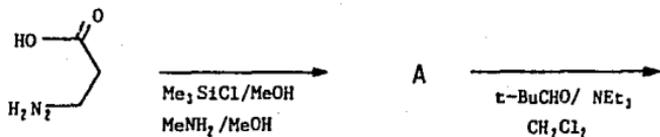
El segundo paso es su transformación en un compuesto 1,3-dicarbonílico seguido de la condensación intramolecular (tercer paso) generando entonces el sistema cíclico buscado.

1. Kochetkov N.K.; Khomotora E.D. Bauleuskii V. *J. Gen. Chem (USSR)*, 1958, 28, 2376.

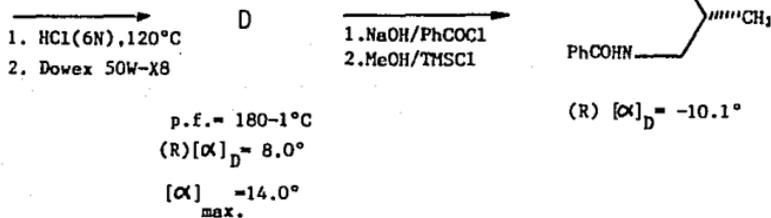
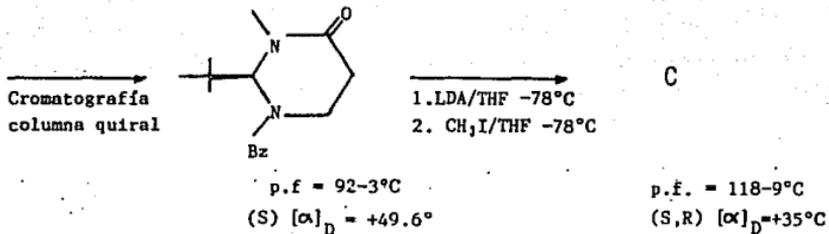
SOLUCION 45



PROBLEMA 46



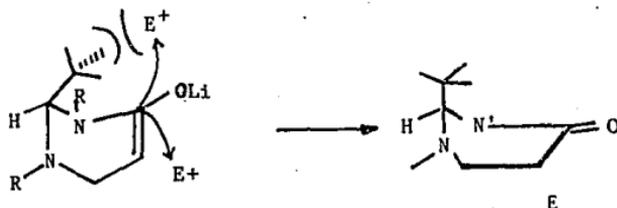
... continua



Juaristi E.; Quintana D.; Lamesch B.; Seebach D.; J.Org. Chem. 1991,56,2553.

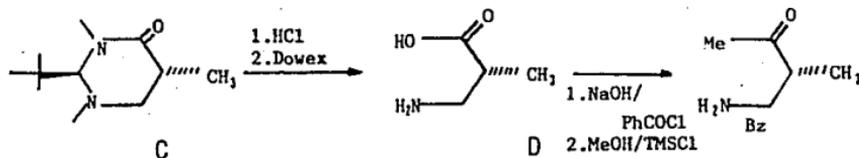
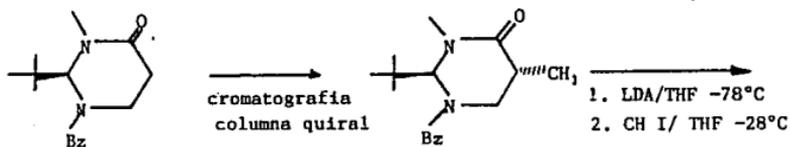
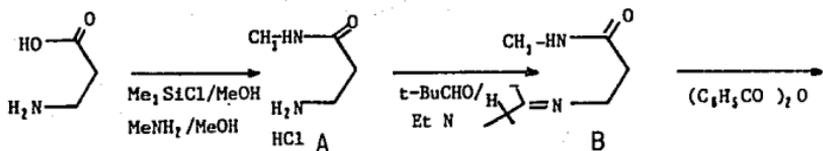
La  $\beta$ -alanina es un aminoácido aquiral, comercialmente accesible y barato.

Este compuesto puede ser transformado en N-N acetal cíclico al reaccionar con piraldehído, que muestra el terbutilo en posición axial lo que ocasiona que la adición de electrofilos a los enolatos de la amida ocurra en total diastereoselectividad, favoreciendo la adición del electrofilo en forma trans al t-butilo:

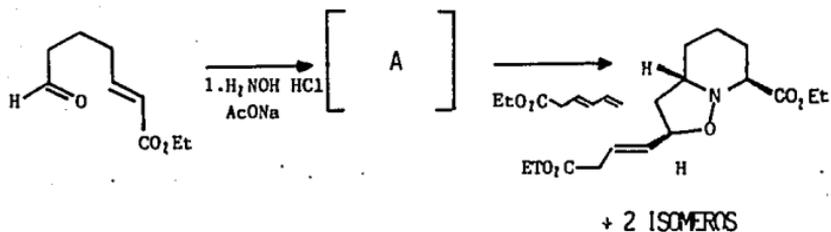


De ser accesible el acetal cíclico en forma enantiomericamente pura se cuenta con un excelente método de síntesis asimétrica. Esto ya ha sido posible.

SOLUTION 46



PROBLEMA 47

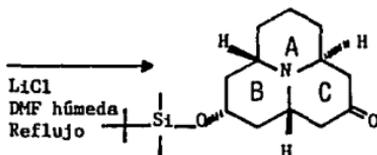


1. Zn, HOAc, EDTA  
 2. DBU/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

B

1. BuMe<sub>2</sub>SiCl  
 2. LDA/THF

C



Adams D.R.; Carruther W.; Crowley P.J. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1991, 1261.

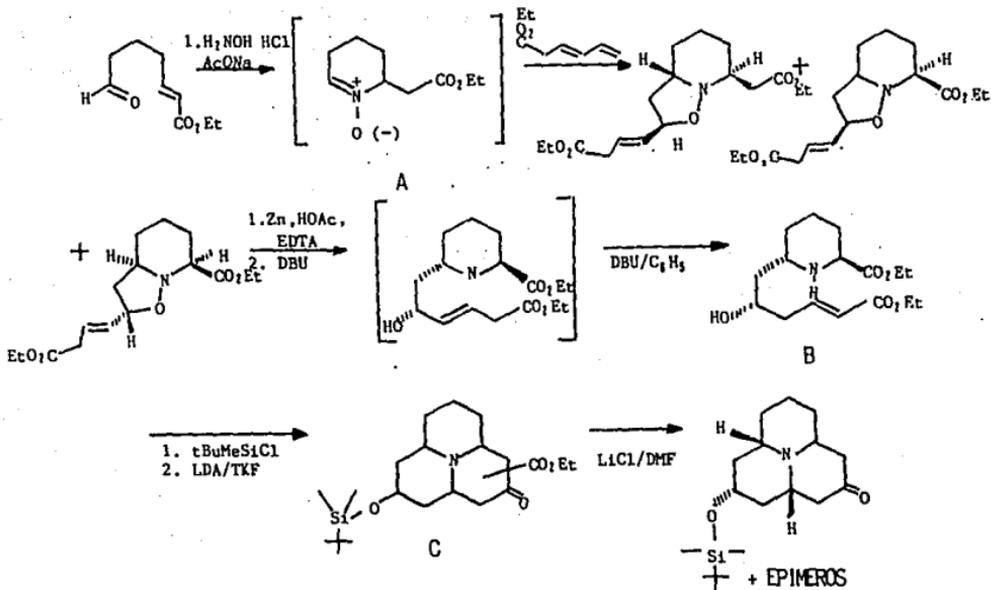
La construcción del esqueleto de los alcaloides tricíclicos del tipo de la quinolizina se preparó empleando una reacción de cicloadición entre una nitrona (preparada in situ) y un dieno (el 3,5-hexadienoato de etilo), reacción que permite la formación de una isoxazolina en la que los centros estereogénicos han sido controlados estereoselectivamente.

La reducción del enlace N-O, seguido de la conjugación de la olefina, permite mediante la reacción de Michael la formación del segundo anillo (B).

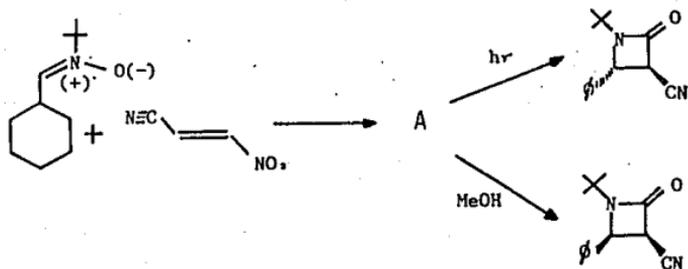
El anillo C se genera mediante una condensación de tipo Dieckmann, seguida de descarboxilación.

La cicloadición de la olefina terminal y la formación del aducto exo se explican en base a razones estéricas, de modo tal que el isómero mostrado es el más abundante entre los productos de reacción.

SOLUTION 47



PROBLEMA 48

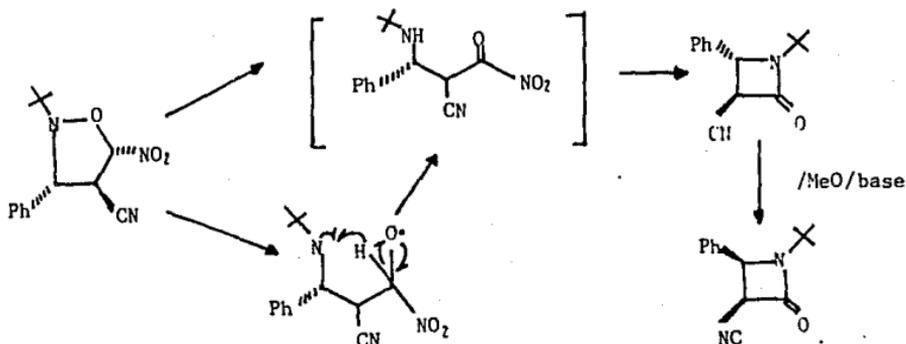


Padwa A., Koehler K.F., Rodriguez A. J. *Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5242.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos constituyen un grupo de carbógenos de gran importancia por su aplicación en el tratamiento de infecciones bacterianas (1).

En el trabajo que ahora se discute se emplea una cicloadición 1,3 dipolar de una nitrona a una nitro-olefina generando una 5-nitro-isoxazolina, intermediario que es irradiado con luz ultravioleta  $\lambda=2537 \text{ \AA}$  para que, mediante una transposición se obtenga la  $\beta$ -lactama deseada de configuración trans, mientras que el tratamiento con metanol caliente genera el producto cis.

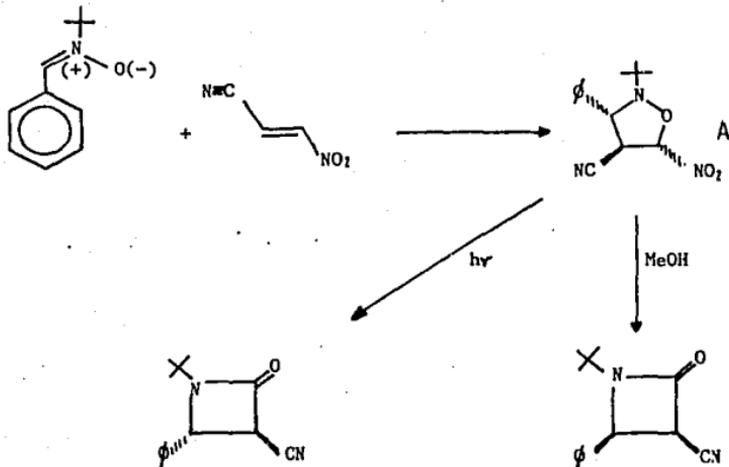
El mecanismo para explicar la aparición de estos productos es el siguiente:



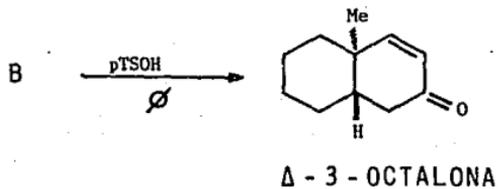
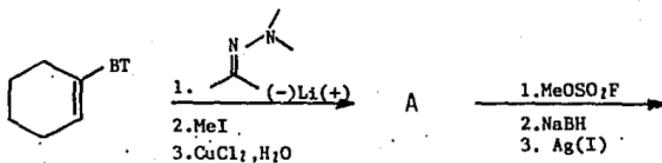
La  $\beta$ -lactama trans se transforma en el producto termodinámico estable (cis) por medio del calentamiento empleando una cantidad catalítica de base.

1. Manhas M.S.; Bose A.K. Synthesis of Penicillin Cephalosporin C and Analogs, Wiley Interscience. New York 1969.

SOLUCION 48



PROBLEMA 49



Corey E.J. Boger D.L. Tet. Lett. 1978, 13.

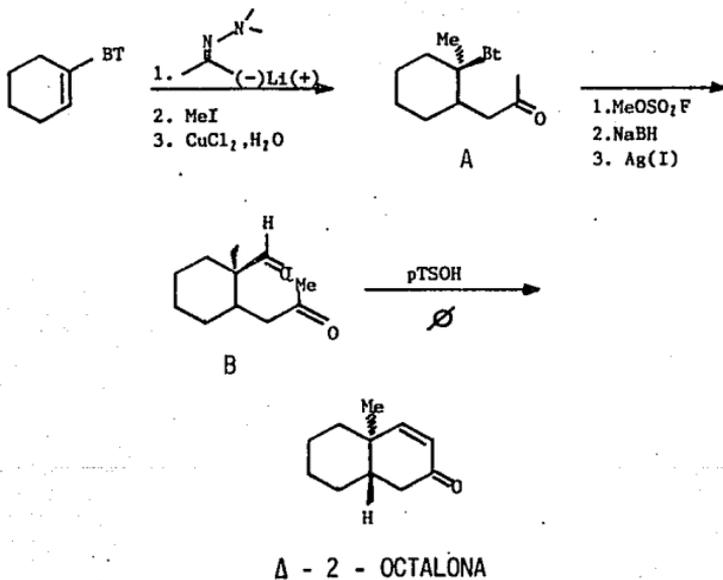
Los derivados del vinilbenzotiazol tiene la propiedad de recibir ataques nucleofílicos pues el carbanión resultante de dicho ataque es estabilizado por el sistema heterocíclico y puede ser alquilado por electrofilos apropiados. La importancia del método presentado radica en el hecho de que los productos obtenidos empleando la metodología descrita no son accesibles hasta ahora en forma tan directa y son susceptibles de un control estereoquímico como el aquí presentado.

El vinilbenzotiazol es preparado mediante la adición nucleofílica del 2-litiobenzotiazol a compuestos carbonílicos (Ver problema 87).

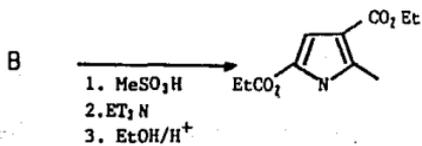
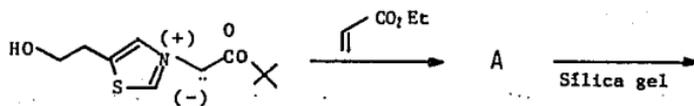
Cuando se adiciona el carbanión de la metilhidrazona de la acetona, esta se adiciona limpiamente en forma conjugada, y el carbanión formado es alquilado con yoduro de metilo, seguido de la hidrólisis de la dimetilhidrazona. La reducción y la hidrólisis del benzotiazol permite la formación del grupo formilo el cual permite la ciclización en condiciones ácidas generando la octolactona de fusión cis.

Como se puede observar en esta estrategia el benzotiazol es el portador inicial del carbono que formara el grupo formilo, potencialmente funcionalizable a otros grupos.

SOLUTION 49

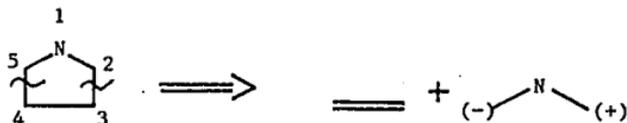


PROBLEMA 50



Kraus G.A., Nagy J.O. Tet. Let. 1981, 22, 2727.

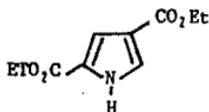
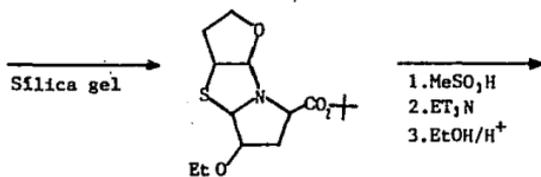
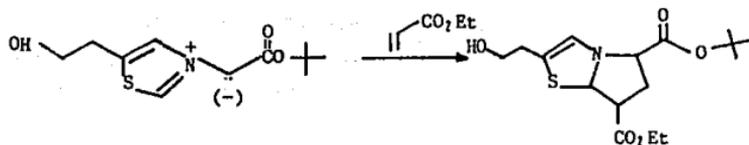
Una desconexión lógica para la preparación de pirrolidinas (y de pirroles) lo constituye aquella que permite la introducción de los carbonos 3 y 4 mediante un dipolarofilo y los carbonos 2 y 5 además del nitrógeno, mediante un dipolo:



Una de las restricciones que este método tiene saltan a la vista, pues el dipolo y el dipolarofilo deben mostrar un patrón de sustitución que les estabilice, por lo general grupos electroattractores.

Así, los iluros azometínicos son preparados empleando 5-dihidroxietil-4-metiltiazol y bromoacetato de etilo. El tratamiento de este aducto con trietilamina genera el dipolo que frente a la adición de acrilato de etilo genera el sistema biciclo [3.3.0], el cual sufre una ciclización intramolecular espontánea y que puede transformarse en el producto pirrólico mostrado.

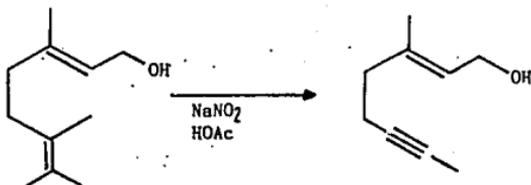
SOLUTION 50



## PROBLEMA 51

---

LA OXIDACION DE TERPENOS CON SISTEMAS PROPILDENOS TERMINALES PUEDE GENERAR ACETILENOS SUSTITUIDOS:



PROPONGA UN MECANISMO RAZONABLE. LA PERDIDA DEL CARBONO SE EFECTUA EN FORMA DE CO<sub>2</sub>, Y UN INTERMEDIARIO ES UN n-OXIDO DE ISOXAZOL.

Corey E.J., Seibel W.L., Kappos J.C. Tet. Lett. 28, 4921, 1987.

---

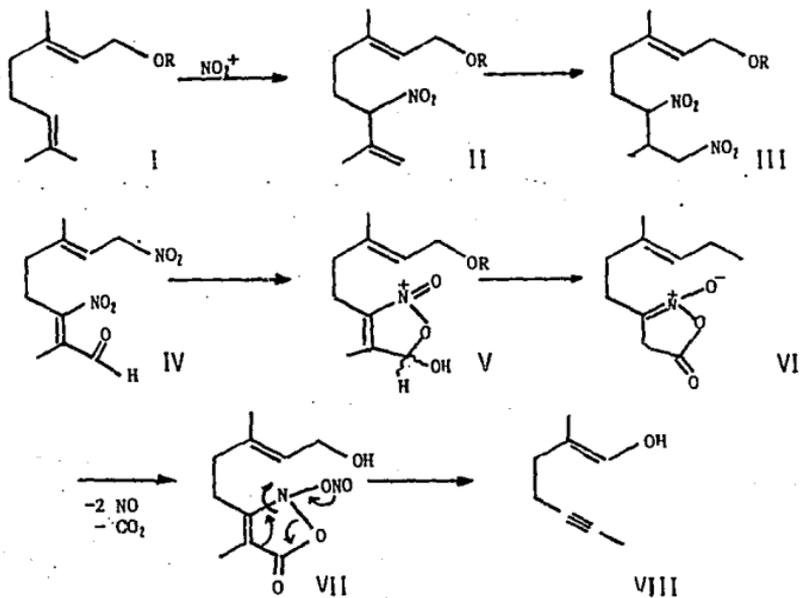
OBTENCION DE METIL-ACETILENO MEDIANTE INDUCCION ACIDA CON  
NITRITO DE SODIO.

Se ha reportado que al tratar unidades isopropilidénicas con nitrito de sodio en ácido acético acuoso se obtiene con un rendimiento que va de 30 al 90% el metilacetileno.

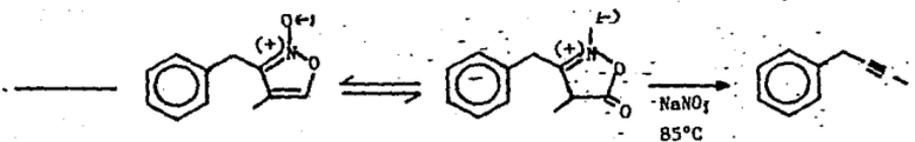
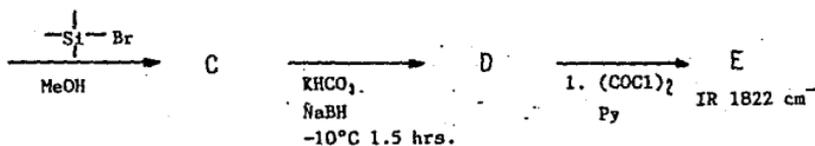
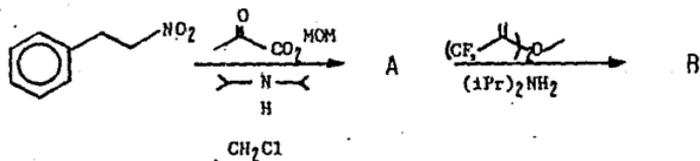
En este formidable trabajo al tratar el geraniol con 2 equivalentes de nitrito de sodio se produce el ester nítrico esperado, pero la adición de 25 equivalentes a 0 grados centígrados, seguido del calentamiento a 60 grados por treinta minutos conduce al nitrocompuesto 2. Como evidencias que apoyan este mecanismo se encuentra que este intermediario al ser tratado con 27 equivalentes de nitrito de sodio a 85 grados centígrados genera el acetileno terminal 9 con un rendimiento del 38%, y que la pérdida del grupo metilo se produce en forma de dióxido de carbono que incluso fue atrapado en hidróxido de bario acuoso. La presencia del intermediario 3 proveniente de la nitración en exceso de nitrito de sodio, y la hidrólisis del tipo Neff del grupo nitro terminal lleva al aldehído 4 que se cicla al N-óxido de isoxazol y sufre la fragmentación posterior.

1. Kornblum N.; Blakwood R.K.; Moeberry D.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 1501.

SOLUCION 51

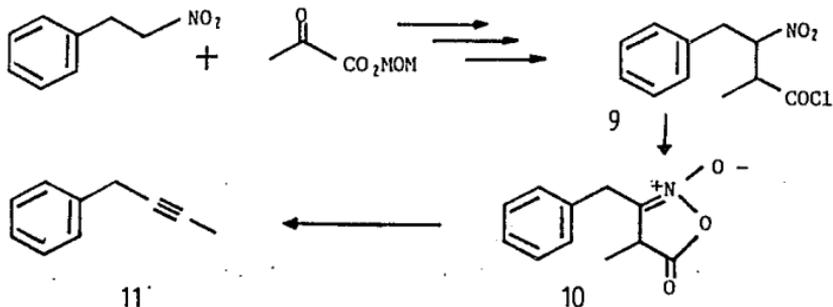


PROBLEMA 52

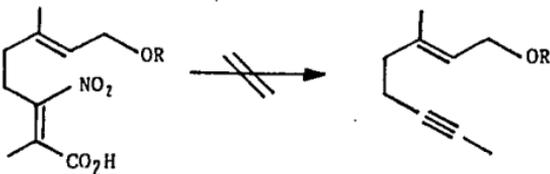


Corey E.J., Seibel W.L. Kappos J.C. Tet. Lett. 28, 4921, 1987.

Para aportar más sobre el mecanismo anterior se emprendió la síntesis de un modelo: el n-óxido del 3-bencil-4-metil-5-isoxazolona de modo tal que la fragmentación se efectuó en



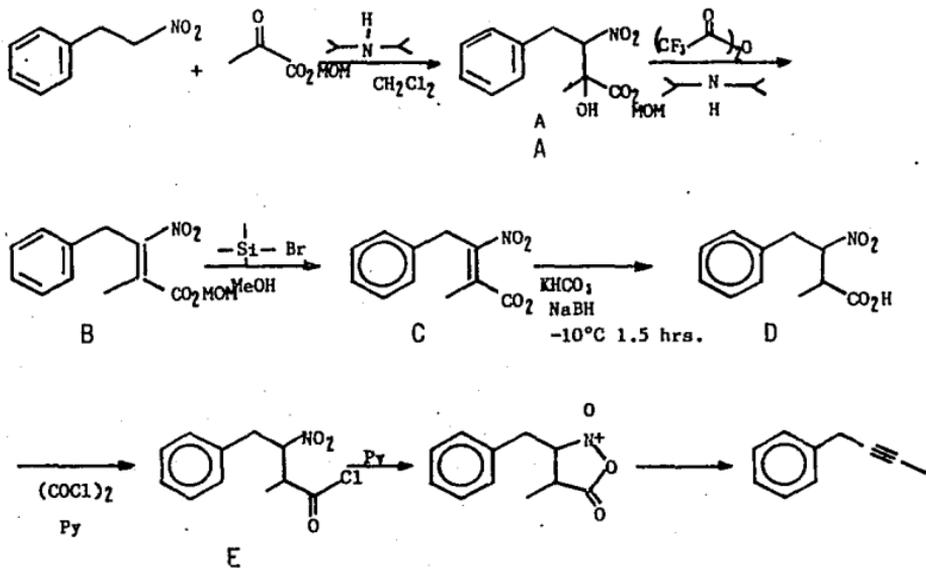
El tratamiento del cloruro 9 con 1 eq. (1) de piridina a  $-5$  grados centígrados, generó un intermediario inestable, no aislable, que en IR mostró una banda de carbonilo en  $1822\text{ cm}^{-1}$ . Como existe un mecanismo alternativo que no transcurre a través del intermediario heterocíclico, sino que se produce por una descarboxilación-eliminación (2). Se prepararon ácidos nitro- -fenil propinoicos que en las condiciones en que se producen los acetilenos, generándose solo productos de hidratación y de reacciones retroaldólicas por lo que es factible eliminar esta alternativa de reacción:



NO HAY B-16.

219  
N

1. Kornblum N.; Blackwood R.K.; Mooberry D.D.; J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1501.
2. Como en OnoN.; EtoH.; Tamara R.; Hayami J.; Kaji A. Chem. Lett. 757 (1976); ONO n.; Tamara R.; Hayami J.; Kaji A. Chem. Lett. 1989 (1977)



# G L O S A R I O :

AIBN	AZA-BIS-ISOBUTIRO-NITRILLO
AMCPB	ACIDO M-CLORO-PERBENZOICO (MCPB)
ATFA	ACIDO TRIFLUORO-ACETICO (TFA)
APP	ACIDO POLIFOSFORICO (PPA)
DMAP	4-(DIMETILAMINO)-PIRIDINA
DMF	DIMETIL FORMAMIDA
DMSO	SULFOXIDO DE DIMETILO
NBS	N-BROMO-SUCCINAMIDA
PCC	CLORO CROMATO DE PIRIDINIO
PH	FENILO
PY	PIRIDINA
T.A.	TEMPERATURA AMBIENTE
SEM	2-(TRIMETILSILIL)-ETOXI-METIL
TBCO	2,4,4,6-TETRABROMO-2,5,-CICLOHEXANODIONA
THF	TETRAHIDROFURANO