

00584

1
28j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SÍNTESIS DE (\pm)-EPIPIQUEROL A
Y
(-)-(R)-7-AZATRIPTOFANO.

FALLA DE ORIGEN

Tesis que para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Químicas (Química Orgánica)
presenta el Maestro en Ciencias

RUBÉN T. SÁNCHEZ OBREGÓN.

MÉXICO, D. F.

1995.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

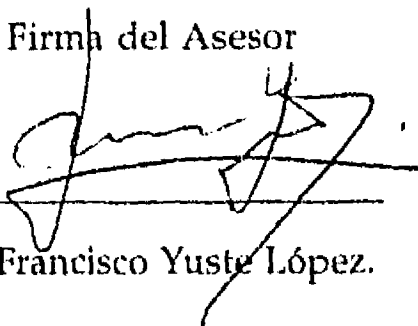
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Jurado Asignado

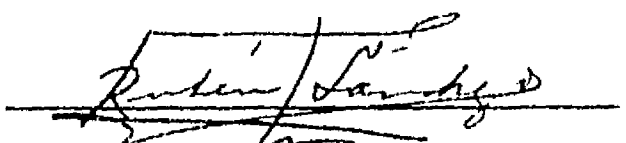
Presidente Dra. Lydia Rodríguez-Hahn.
Primer Vocal Dra. Elvira Santos Santos.
Segundo Vocal Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel.
Tercer Vocal Dr. Gustavo A. García de la Mora.
Secretario Dr. Eduardo Díaz Torres.
Primer Suplente Dr. Raymundo Cruz Almanza.
Segundo Suplente Dr. Guillermo Delgado Lamas.

Firma del Asesor



Dr. Francisco Yuste López.

Firma del Sustentante



M. en C. Rubén T. Sánchez Obregón.

La primera parte de esta tesis se realizó en el Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría de los Dres. Francisco Yuste y Fernando Walls.

La segunda parte, se efectuó en el Departamento de Química de la Universidad de Ottawa, Canadá, bajo la asesoría del Prof. Alex G. Fallis.

A nuestra Señora de la Luz

A mi querida esposa Eloisa

A mis hijos:

Laura,

Germán y

Ma. Eugenia.

A mis padres

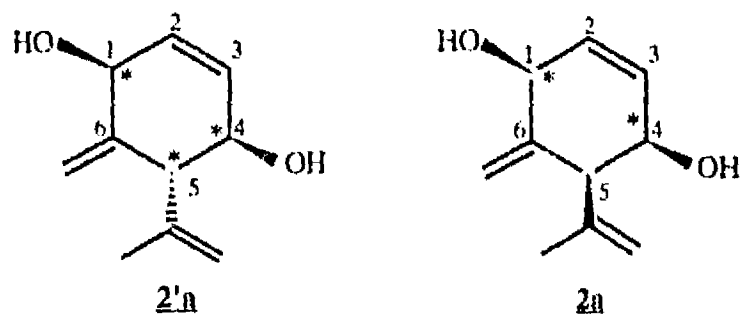
A mis asesores

A mis maestros

A mis amigos.

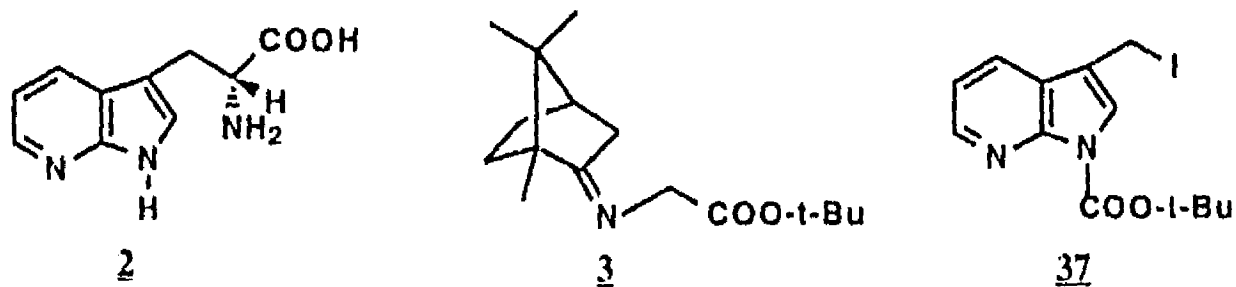
Resumen

En la primera parte de este trabajo se describe la síntesis del (\pm)-Epipiquerol A (**2'a**), epímero en C-5 del Piquerol A (**2a**) que es un terpenoide aislado de "*Piqueria Trinervia Cav*".



La estrategia sintética para la construcción de **2'a**, se basa en una reacción de cicloadición tipo Diels-Alder entre un butadieno-1,4-disustituido con grupos electrodonadores y la alenilmetilcetona, para incorporar dos de los dobles enlaces: el endocíclico y el exocíclico al anillo. El tercer doble enlace se introduce mediante una reacción de Wittig. La eliminación posterior de los grupos protectores produce **2'a**. Esta estrategia se origina del análisis retrosintético del Piquerol A.

En la segunda parte del trabajo se describe la síntesis del (-)-(R)-7-azatriptofano **2**, empleando el modelo de McIntosh en la alquilación del acetato de [(1R,4R)-bornilidenamino]terbutilo **3** con el 1-(terbutiloxicarbonil)-3-(yodometil)-7-azaindol **37**.



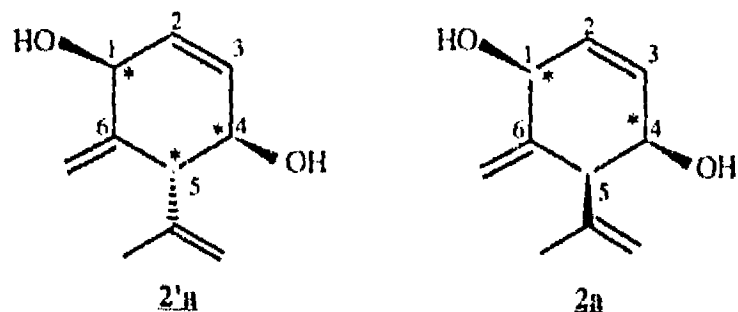
La presencia del resto alcanfor en el sustrato **3**, actúa como un agente director de la quiralidad (ADQ), permitiendo la diastereodiferenciación de los estados de transición en la alquilación. Esto conduce a un enriquecimiento enantiomérico del sustrato alquilado.

La síntesis de **3** se realiza por una condensación entre el (1R,4R)-(+)-alcanfor y el glicinato de terbutilo. Por otro lado, el compuesto **37** se prepara mediante la funcionalización de C-3 en el 7-azaindol, via formilación, formación del derivado BOC, reducción y halogenación.

La reacción de alquilación se efectúa en diversas condiciones. El mayor exceso diastereoisomérico ($ed > 98\%$) se obtiene empleando el enolato de potasio ($KN[Si(CH_3)_3]_2$), en HMPA a $-100^\circ C$.

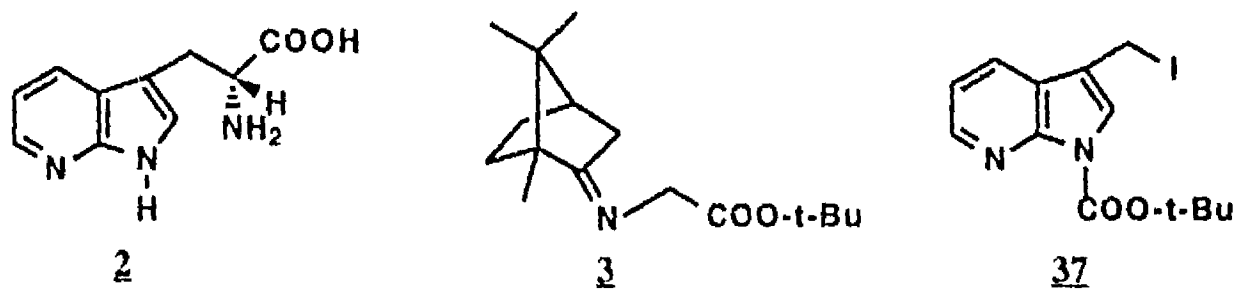
Summary

The first part of this work describes the synthesis of (\pm)-Epipiquerol A (**2'a**), an epimer at C-5 of Piquerol A (**2a**) which is a terpenoid isolated from "*Piqueria Trinervia Cav*".



The synthetic strategy to build **2'a**, is supported on a Diels-Alder type cycloaddition between a 1,4-disubstituted butadiene with electrodonor groups and allenylmethylketone, to form two of the double bonds: endocyclic and exocyclic to the ring. The third double bond is inserted by a Wittig reaction. Subsequent elimination of the protector groups yields **2'a**. This strategy arises from the Piquerol A retrosynthetic analysis.

The second part of the work describes the synthesis of (-)-(R)-7-azatryptophan **2**, using the McIntosh pattern in the alkylation of tert-butyl-[(1R,4R)-bornylidenamino]acetate **3** with 1-(tert-butyloxycarbonyl)-3-(iodomethyl)-7-azaindole **37**.



The presence of the camphor moiety in the substrate **3**, works as a chiral auxiliary (CA), allowing a differentiation of the diastereoisomeric transition states during the alkylation. This leads to an increasing of the enantiomeric excess of the alkylated substrate.

The synthesis of **3** is carried out by a condensation reaction between (1R,4R)-(+)-camphor and tert-butyl glycinate. On the other hand, compound **37** is prepared by functionalization of the C-3 position on the 7-azaindole, via formylation, formation of BOC derivative, reduction, and halogenation.

The alkylation reaction is accomplished in various conditions. The major diastereoisomeric excess ($ed > 98\%$) is obtained using the potassium enolate ($KN[Si(CH_3)_3]_2$), in HMPA at $-100^\circ C$.

CONTENIDO.

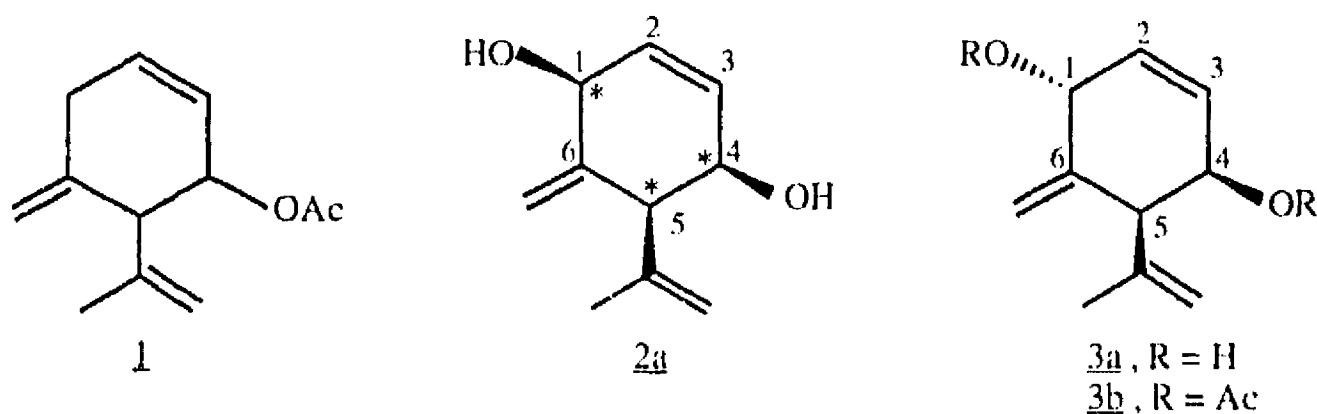
	Pag.
I. SINTESIS DE (±)-EPIPIQUEROL A.	
1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.	1
2.- PARTE TEORICA.	5
3.- DISCUSION Y RESULTADOS.	
A.- Preparación de las Materias Primas.	10
B.- Reacciones de Cicloadición.	17
C.- Reacciones de Epimerización.	25
D.- Ajuste de las Funcionalidades Oxigenadas.	29
4.- PARTE EXPERIMENTAL.	36
5.- CONCLUSIONES.	53
6.- APENDICE.	55
7.- BIBLIOGRAFIA.	57
II. SINTESIS DE (-)-(R)-7-AZATRIPTOFANO¹.	
1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.	61
2.- PARTE TEORICA.	63
3.-DISCUSION Y RESULTADOS.	73
4.-PARTE EXPERIMENTAL.	82
5.- CONCLUSIONES.	93
6.- APENDICE.	94
7.- BIBLIOGRAFIA.	96

I.SINTESIS DE (±)-EPIPIQUEROL A

1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.

La hierba de Tabardillo, conocida botánicamente como *Piqueria Trinervia Cav.* es una planta que pertenece a la tribu Eupatoriae de la familia de las compuestas que crece abundantemente en varios estados de la República Mexicana. Popularmente tiene diversos usos medicinales: como antipirético, antipalúdico, antirreumático, antitífico, en el tratamiento de los cálculos biliares y como antiartrítico¹.

Del extracto etanólico de tres recolecciones de esta planta efectuadas en diferentes localidades, J. Romo *et al*² lograron aislar cuatro componentes principales de estructura terpenoide estrechamente relacionados: el acetato de carquejilo **1**, dos compuestos diastereoisoméricos denominados Piquerol A **2a** y Piquerol B **3a**, así como el diacetato de este último **3b** (Esquema 1).



Esquema 1.

Particularmente los piqueroles A y B han sido motivo de estudio por sus características estructurales y sus interesantes propiedades, así por ejemplo: el primero presenta un efecto inhibitor en la germinación de semillas³ y se le ha atribuído ser uno de los factores importantes de la actividad alelopática de la

*Piqueria Trinervia Cav*⁴. Por otro lado, el piquerol B también muestra, en menor grado, actividad biológica diferente a la de su diastereoisómero^{3,4}.

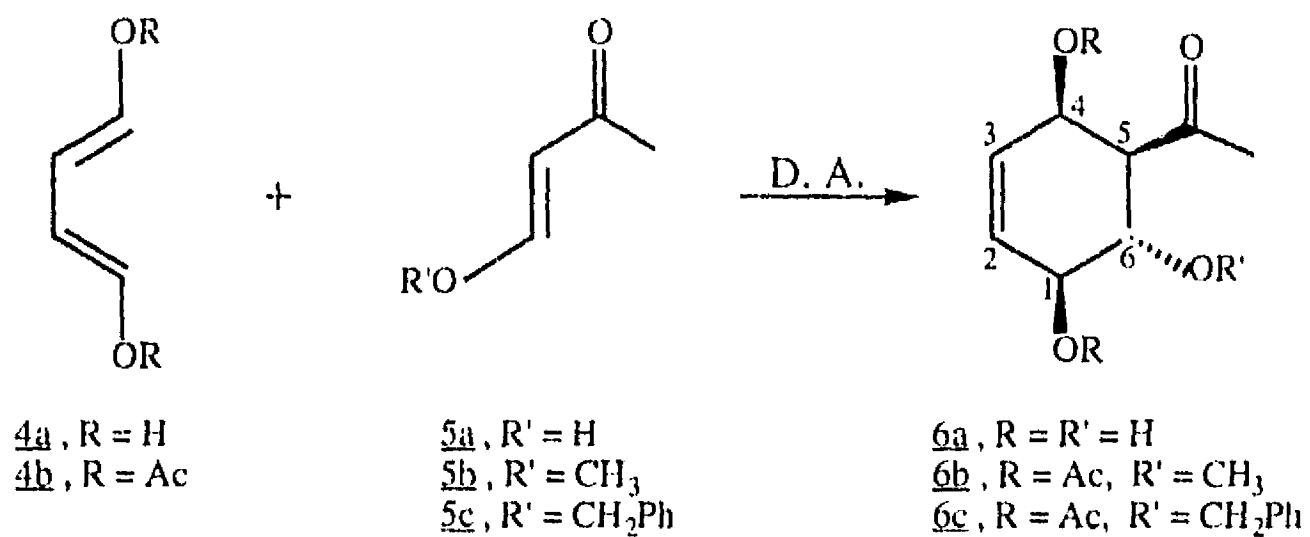
Hace algunos años se describieron el análisis conformacional y el estudio de la estructura electrónica de ambos terpenos⁵, así como la determinación de la estructura cristalina del piquerol A⁶.

Aunque los piqueroles A y B han despertado interés por su estructura^{5,6} y su actividad biológica^{3,4} hasta el momento no se han descrito síntesis de estos compuestos. Por lo tanto resultaba de interés diseñar una ruta sintética que eventualmente pudiera originar alguno de estos compuestos y/o alguno de sus isómeros.

Al examinar por ejemplo, la estructura del piquerol A (**2a**) se pueden obtener algunas consideraciones útiles sobre un plan sintético. En primer lugar se observa que se trata de un ciclohexatriendiol, con los tres dobles enlaces de diferente naturaleza, dos de ellos en el ciclo de seis miembros: uno endocíclico y el otro exocíclico. El tercero forma parte del grupo isopropenilo, sustituyente de la molécula. De modo que la generación de estos tres dobles enlaces se podría efectuar a través de, por lo menos, dos operaciones sintéticas distintas.

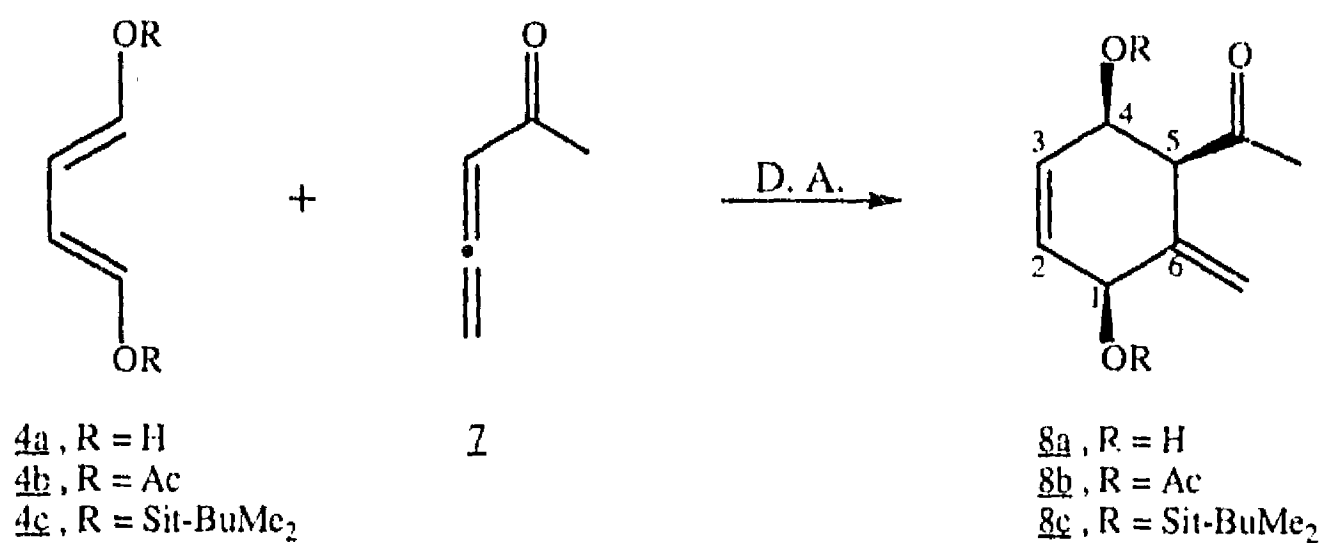
En relación a la estereoquímica de esta molécula, se observa que posee tres centros quirales que requerirán de un control estereoquímico en alguna etapa de la síntesis. Asimismo, los oxhidrilos alílicos también deberán considerarse en la estrategia sintética, en vista de las características especiales que este sistema le confiere a la molécula.

La estrategia básica para la construcción de esta estructura, presenta la alternativa de realizarse a través de una cicloadición de Diels-Alder, cuyo dieno **4** contenga los oxhidrilos protegidos convenientemente (por ejemplo, R=Ac) y el dienófilo **5** con los sustituyentes adecuados para efectuar la incorporación de los dos dobles enlaces que faltarían a la molécula del piquerol A (Ruta A).



Ruta A

Otra alternativa consistiría en utilizar el dieno 4 con las mismas características (R=Ac) u otro dieno con los oxhidrilos protegidos en forma distinta (R=Sit-BuMe₂), y el dienófilo Z que ya contiene uno de los dobles enlaces, que en el producto final corresponderá a la doble ligadura exocíclica (Ruta B).



Ruta B.

En estas dos opciones, también es necesario considerar la estereoquímica de los aductos resultantes, la cual dependerá de la configuración del dieno y de la naturaleza del dienófilo. Desde el punto de vista teórico es posible obtener, mediante esta reacción, varios isómeros estructurales y/o estereoisómeros. En el caso presente, el número de estructuras está restringido por la simetría del dieno y el número de estereoisómeros por la estereoselectividad de la reacción^{7a}. Esto significa que sólo se podrán obtener dos pares de diastereoisómeros (6 y 8) con orientación *cis* para los oxhidrilos protegidos. De esta manera, quedaría determinada la configuración de dos de los centros quirales (C-1 y C-4).

La configuración del tercer centro quiral (C-5) en los aductos 6 y 8 quedaría definida por las interacciones estereoquímicas secundarias entre los electrones del carbonilo de la metilcetona y los de los sustituyentes β en los dienófilos 5 ó Z, con los electrones del dieno 4, que participan en la formación de las nuevas ligaduras. Esto conduciría preferentemente al aducto *endo*, cuya configuración en C-5 correspondería a la misma que tiene este carbono en el producto natural.

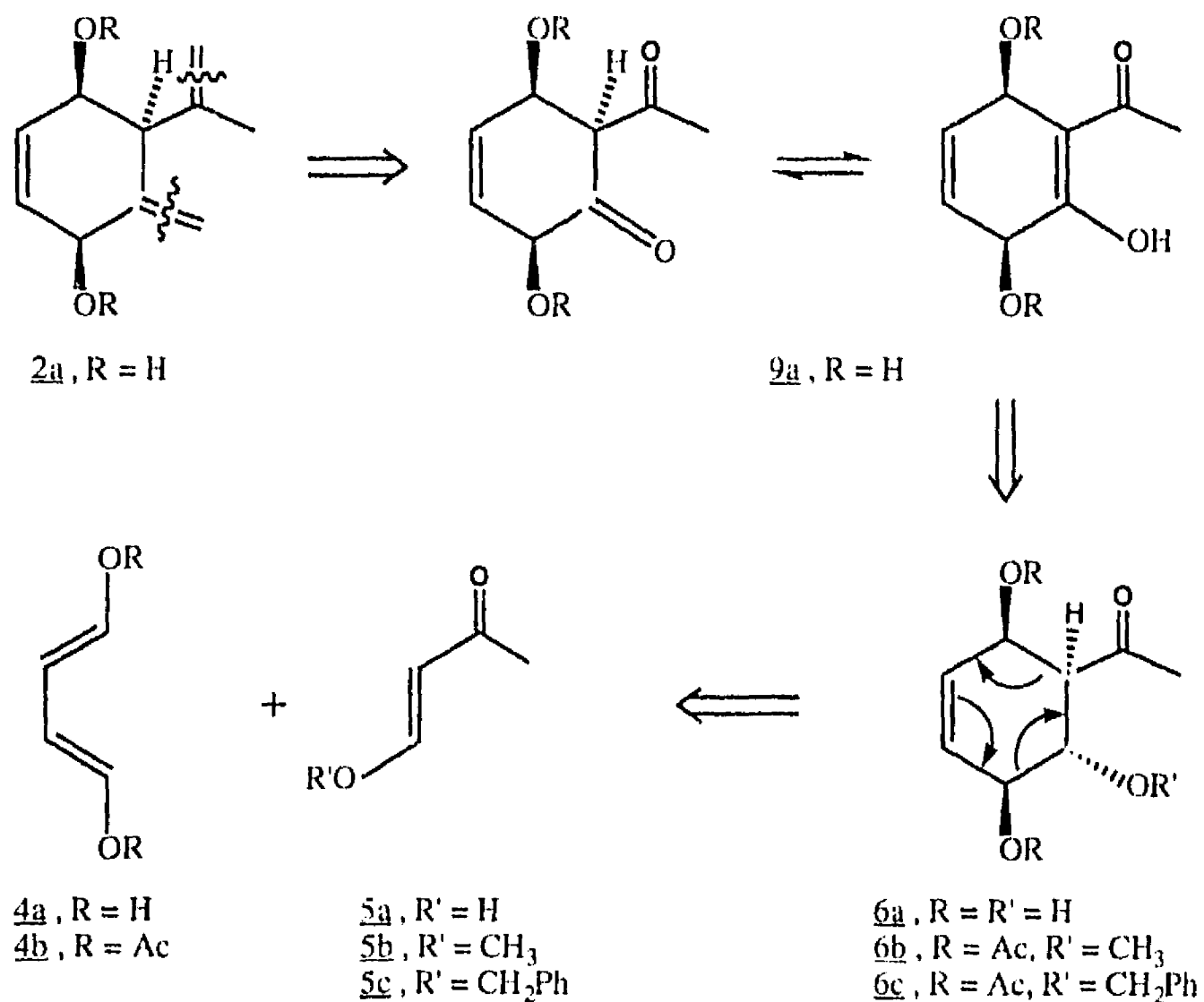
Con relación al carbono quiral C-6 del aducto 6, resulta innecesario considerar su estereoquímica, puesto que la funcionalidad que ahí se encuentra, deberá transformarse al doble enlace exocíclico y este proceso, "per se", conduce a la pérdida de quiralidad.

Satisfaciendo lo señalado anteriormente, el problema sintético sólo se reduciría a los ajustes que deberán efectuarse en las funcionalidades oxigenadas, sustituyentes del ciclohexeno, para lograr el compuesto deseado.

En el primer capítulo de este trabajo se presentan los resultados de las reacciones de Diels-Alder realizadas, que originaron el epímero en C-5 del Piquerol A [(±)-Epipiquerol A].

2.- PARTE TEORICA.

El análisis retrosintético de 2a (Esquema 2), nos sugiere que un precursor inmediato de esta molécula podría ser la dicetona 9a, que resultaría de una do-



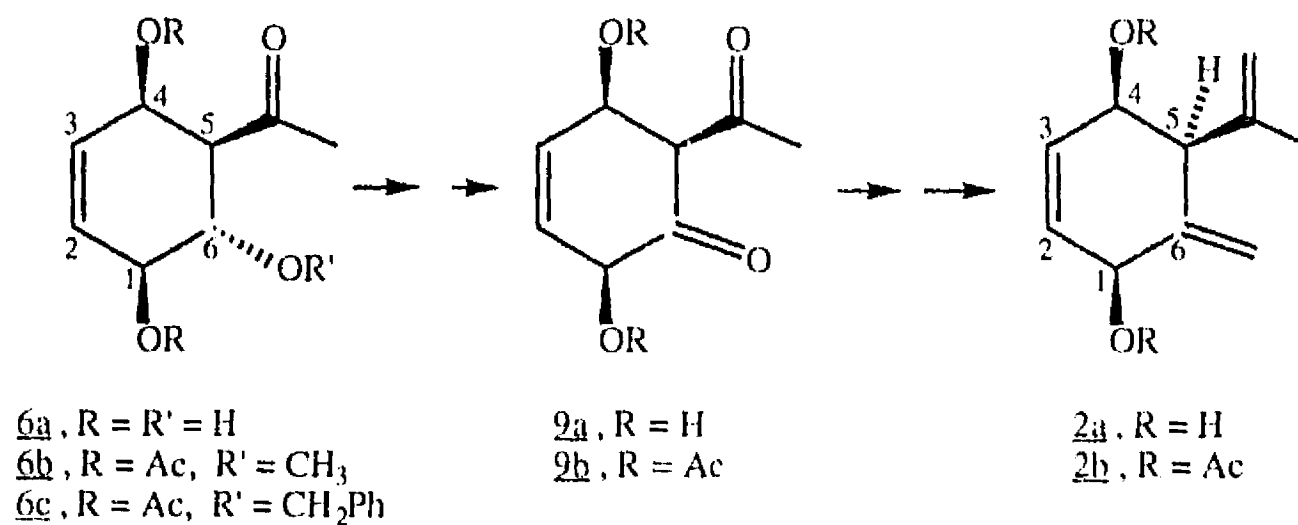
Esquema 2.

ble desconexión sobre dos de las tres dobles ligaduras en 2a: la del sustituyente isopropenilo y la correspondiente al metileno exocíclico^{8a}.

Por otro lado, el compuesto 9a se podría originar del acetil ciclohexentriol 6a, que a su vez podría provenir de los fragmentos 4a y 5a resultantes de una

desconexión retro Diels-Alder^{8b}. Algunos derivados de estos fragmentos son compuestos asequibles comercialmente y/o también pueden prepararse en el laboratorio. Así, se puede disponer de **4** como su derivado diacetoxi **4b**⁹ y de **5** como sus derivados metilado **5b** y/o bencilado **5c**¹⁰.

De este primer retroanálisis, se pudo establecer una ruta sintética preliminar (Ruta A) para la formación del intermediario **6c**, el cual contiene los sustituyentes adecuados para elaborar los dos dobles enlaces que faltarían a la molécula del producto final. La desprotección del oxhidrilo en C-6 de **6c**, seguido de la oxidación del alcohol resultante, conduciría al compuesto **9b** el

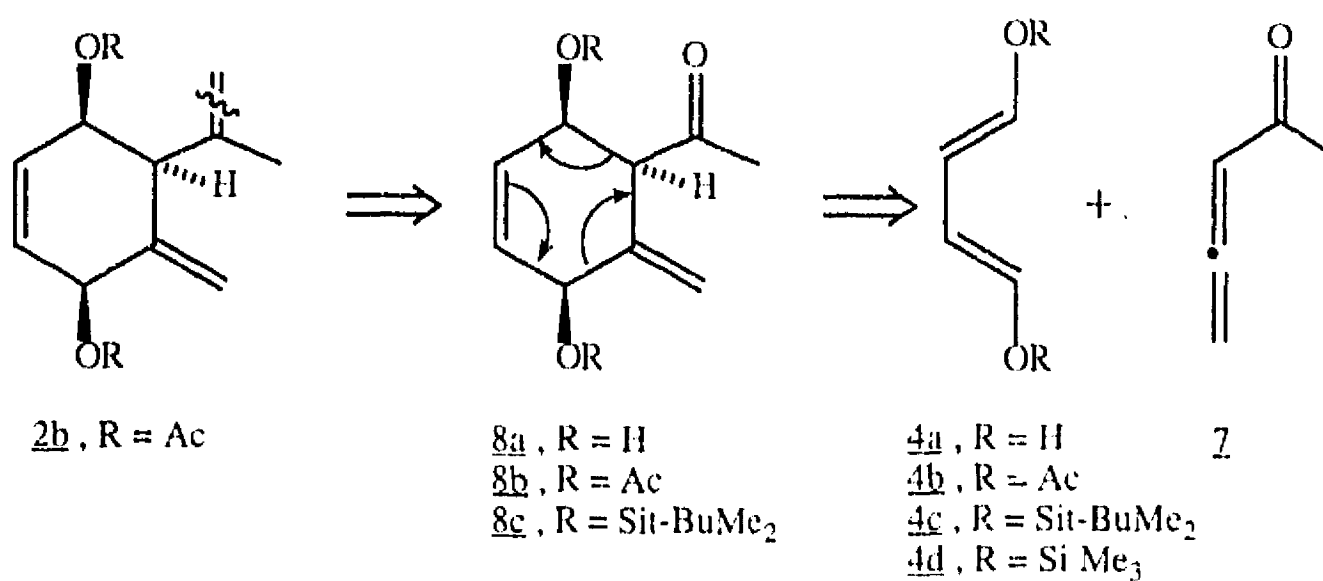


Esquema 3.

cual, mediante una reacción doble de Wittig sobre los carbonilos de la dicetona originaría el derivado **2a**, previa desprotección de los oxidrilos en C-1 y C-4 y sin considerar la eventual isomerización de **9b** en las condiciones de la reacción (Esquema 3).

Con el fin de encontrar una mayor simplificación a la síntesis y de aumentar las posibilidades de éxito, fue necesario recurrir a otro retroanálisis. De este segundo examen resultó la Ruta B, cuyo objetivo principal era la

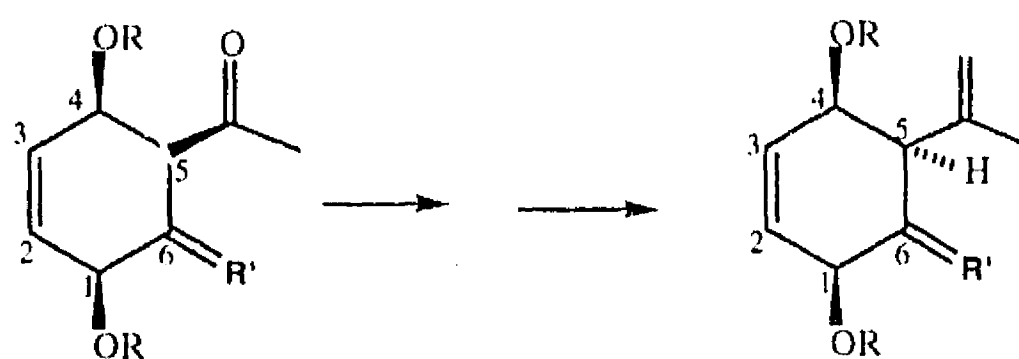
preparación del intermediario clave **8b**, el cual provendría de una desconexión inmediata al doble enlace del isopropenilo en el derivado **2b** (Esquema 4). En esta otra opción, la diacetoximetilenciclohexenilmetilcetona **8b** podría provenir, a su vez, de los sintones **4b** y **Z**, que también se originarían de otra desconexión retro Diels-Alder en la cetona mencionada. En esta nueva desconexión el dieno sería el mismo que en la ruta A y el dienófilo sería el acetilaleno **Z**, que es un compuesto conocido¹¹. Además, con respecto al dieno se consideró también a otro sintón **4c**¹² con el fin de tener otra alternativa para exploración, en caso de que la Ruta B no llegase a funcionar con el diacetoxibutadieno **4b**. Es importante señalar que ambas dienonas **8b** y **8c** requerirán de los ajustes necesarios en las funcionalidades oxigenadas para lograr obtener, en primera instancia, el piquerol A. (Esquema 5). Debe mencionarse también que es posible efectuar la desconexión retro Diels-Alder en los derivados **6** y **8** (Esquemas 2 y 4), gracias a que en ambas estructuras el sustituyente electroatrayente (CH₃-CO) está localizado en una disposición conveniente con respecto al doble enlace endocíclico¹³. De las desconexiones



Esquema 4.

mencionadas resultaron los fragmentos 4, 5 y 7, de los cuales ya se habló anteriormente.

Con estas consideraciones y pensando en forma inversa a la retrosíntesis, se podrían efectuar las cicloadiciones de Diels-Alder con los fragmentos anteriores, para construir los carbociclos 6 y 8 (Rutas A y B).



6a, R = H, R' = H, OH

6b, R = Ac, R' = H, OCH₃

6c, R = Ac, R' = H, OCH₂Ph

8a, R = H, R' = CH₂

8b, R = Ac, R' = CH₂

8c, R = Sit-BuMe₂, R' = CH₂

2a, R = H, R' = CH₂

2b, R = Ac, R' = CH₂

2c, R = Sit-BuMe₂, R' = CH₂

Esquema 5.

La ventaja de utilizar una reacción de Diels-Alder en nuestra ruta sintética (A y B), trae por consecuencia que los productos resultantes ya posean algunas características esenciales, presentes en nuestra molécula objetivo. Así, los oxhidrilos protegidos en C-1 y C-4 aparecerán con la estereoquímica relativa *cis* debido a la estereoselectividad de la reacción, aunque para que esto ocurra la conformación del dieno de partida debe ser *cisoides* o por lo menos debe poder adoptar esta conformación en el momento de reaccionar. Asimismo, la configuración de los sustituyentes en las posiciones 1,4 debe ser *trans*^{7b}. Teóricamente, la interacción de los orbitales frontera¹⁴ en los sustituyentes de los dienófilos 5 y 7 propiciarán la formación del isómero *endo* al obtenerse el aducto correspondiente. De esta manera podríamos llegar a los precursores 6 y

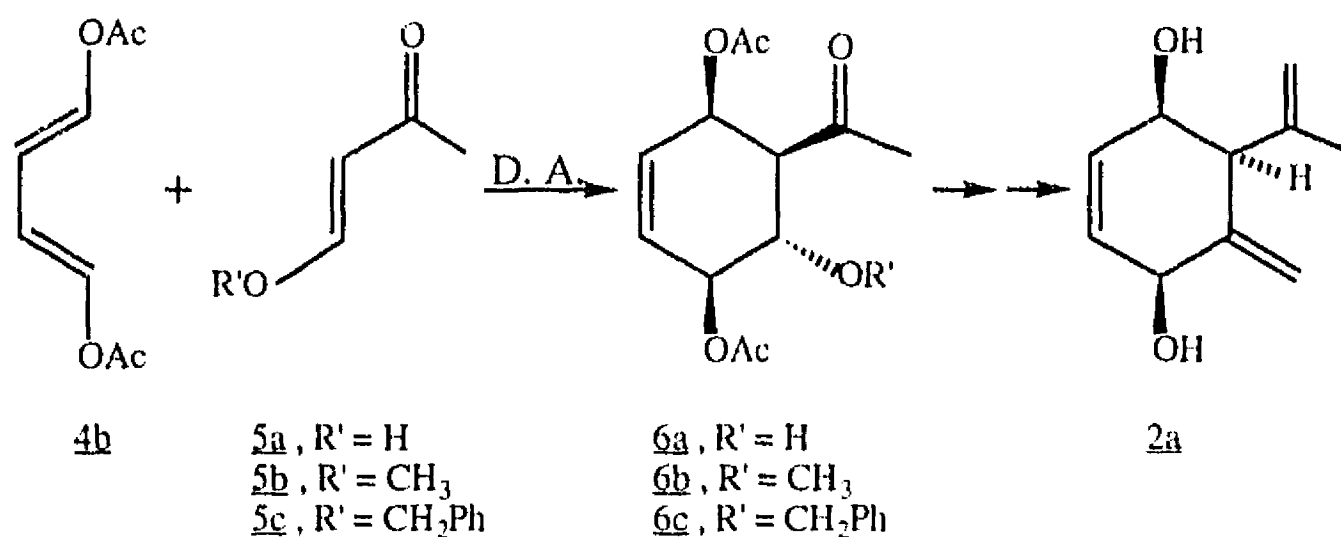
8, cuya estereoquímica sería la adecuada para lograr su transformación al Piquerol A (Esquema 5).

Con esta racionalización lo único que faltaba, era la confirmación de las hipótesis establecidas mediante el desarrollo del proyecto y el análisis de los resultados obtenidos.

3.- DISCUSION Y RESULTADOS.

A. Preparación de las Materias Primas.

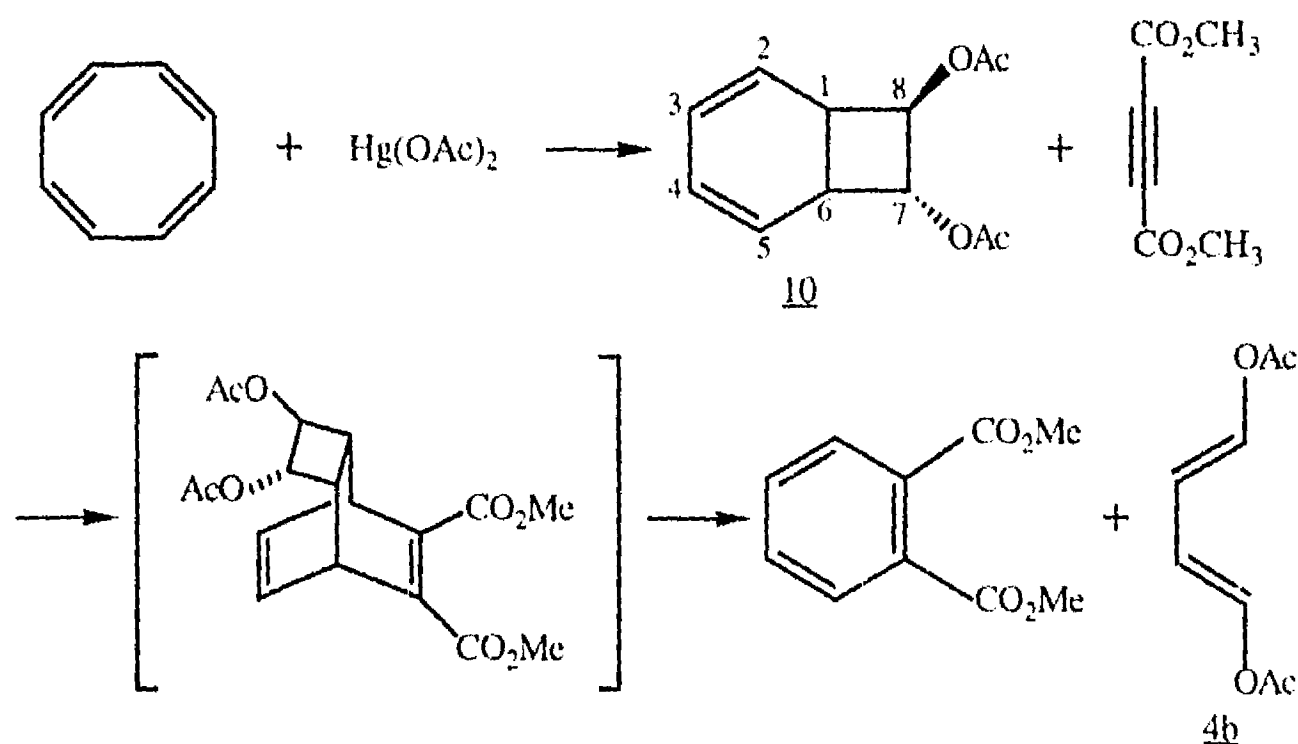
Para poder explorar la primera ruta sintética planteada y estudiar la transformación del intermediario clave **6** al piquerol A (**2a**, Esquema 6) era ne-



Esquema 6.

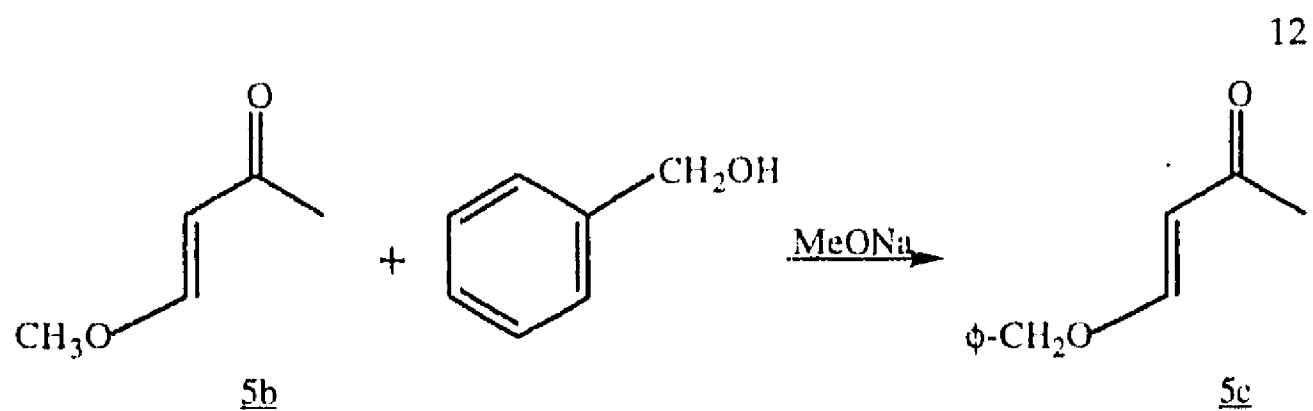
cesario disponer del *trans,trans*-1,4-diacetoxi-1,3-butadieno **4b** y de la *trans*-4-benciloxi-3-buten-2-ona **5c**, y estudiar su comportamiento en la cicloadición de Diels-Alder. No obstante que este diacetoxidieno **4b** es un producto comercial, no se disponía de él y fue necesario prepararlo. Su síntesis se hizo partiendo de ciclooctatetraeno que en presencia de acetato mercúrico y ácido acético glacial se transformó al *trans*-7,8-diacetoxibiciclo[4.2.0]octa-2,4-dieno **10**⁹. Este compuesto se aisló en forma cristalina y se utilizó inmediatamente, sin purificación, en la reacción con el acetilendicarboxilato de dimetilo¹⁵, en benceno a ebullición. Las principales dificultades que se tuvieron en el aislamiento de este dieno **4b** fueron: la aparición continua de mercurio metálico en casi todas las etapas de la

purificación y la separación final del producto que se encontraba contaminado con ftalato de dimetilo, subproducto de esta reacción (Esquema 7). Mediante recristalizaciones sucesivas con AcOEt/Hex se pudo aislar, aunque con dificultad, el producto puro. También se intentó una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de AcOEt/Hex. como eluyente, pero el resultado fue la descomposición total del compuesto.



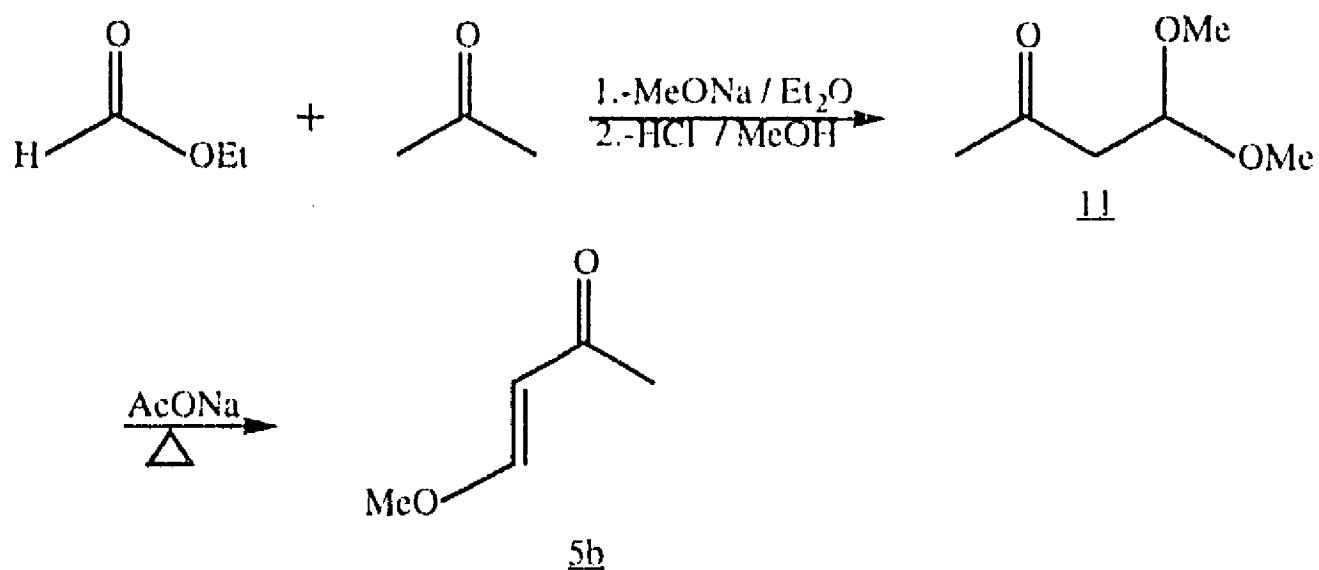
Esquema 7.

Aunque el compuesto **5c** también es un producto comercial, fue necesario prepararlo a partir de la *trans*-4-metoxi-3-buten-2-ona **5b** (Esquema 8). El calentamiento de este derivado con alcohol bencílico, en presencia de una cantidad catalítica de metóxido de sodio, produjo entonces el compuesto deseado **5c**¹⁰.



Esquema 8.

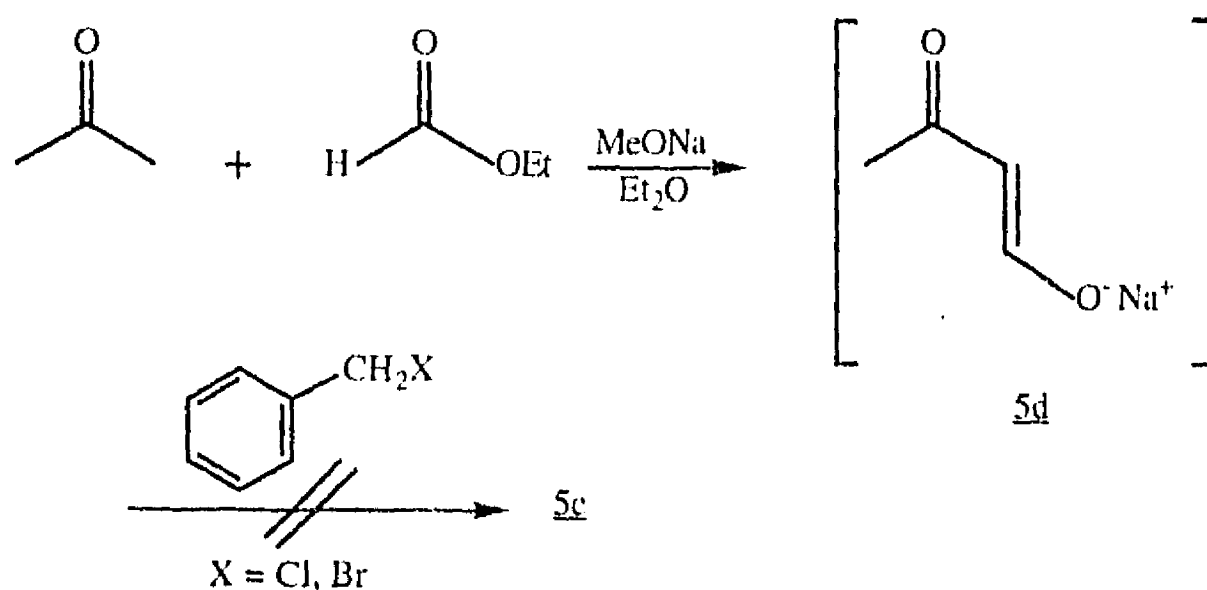
La síntesis del precursor 5b se hizo mediante el calentamiento de la 4,4-dimetoxibutan-2-ona 11, en presencia de una cantidad catalítica de AcONa anh., la cual a su vez se preparó por una condensación de Claisen entre el formiato de etilo y la acetona, seguido de tratamiento con HCl(g) en MeOH absoluto¹⁶ (Esquema 9).



Esquema 9.

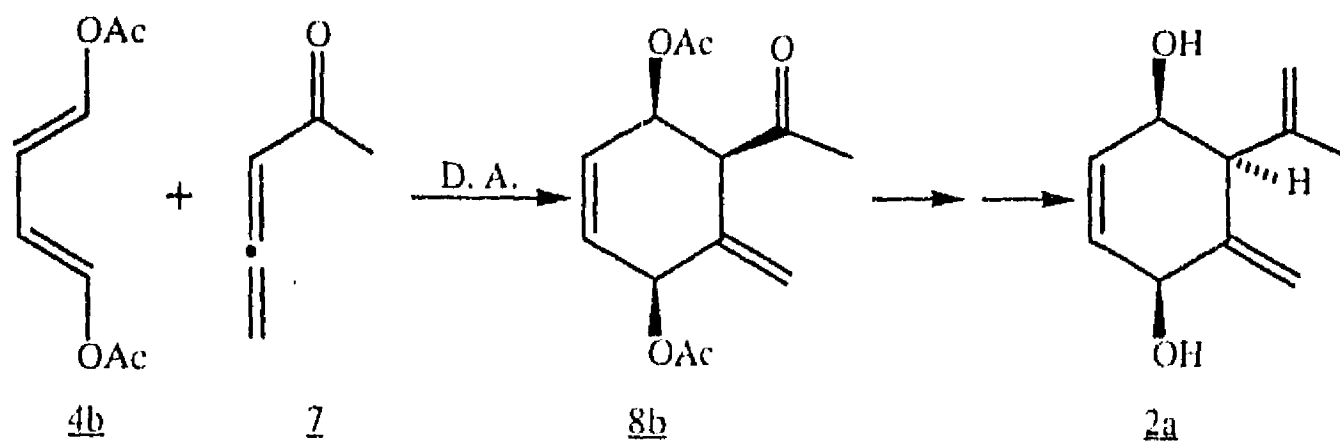
También se intentó obtener 5c, mediante la O-alkilación del enolato de sodio de la formilacetona 5d¹⁷ con el cloruro y el bromuro de bencilo, pero

desafortunadamente, en ninguno de estos intentos se logró aislar el producto deseado (Esquema 10).



Esquema 10.

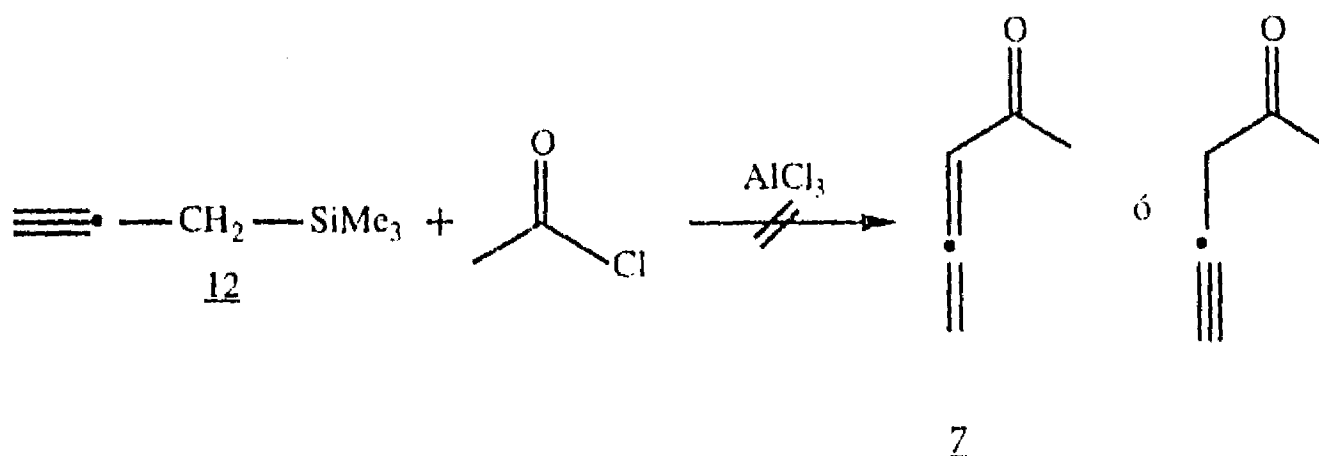
Con respecto a la obtención del sintón Z, necesario en la preparación del precursor 8b (Esquema 11), debe mencionarse que se exploraron algunos de los métodos descritos en la literatura para la síntesis de cetonas α -alénicas¹⁸. Entre



Esquema 11.

los procedimientos que se intentaron, estuvo la utilización de la sal de litio del aleno¹⁹ que se hacía reaccionar a baja temperatura con la N,N-dimetilacetamida, utilizando THF como disolvente²⁰. A pesar de los numerosos intentos que se hicieron con esta reacción, no se logró obtener el producto deseado.

En vista de los resultados anteriores se probó la acilación del propargiltrimetilsilano 12 con 1 eq. de cloruro de acetilo y 0.2 eq. de tricloruro de aluminio anhidro: los reactivos se mezclaron en cloruro de metileno, mientras la temperatura se mantenía a -78°C ^{11b}. Después de neutralizar con una solución saturada de NaHCO_3 y trabajar en la forma usual, se obtuvo muy poco residuo del cual no se logró separar la cetona requerida Z (Esquema 12).

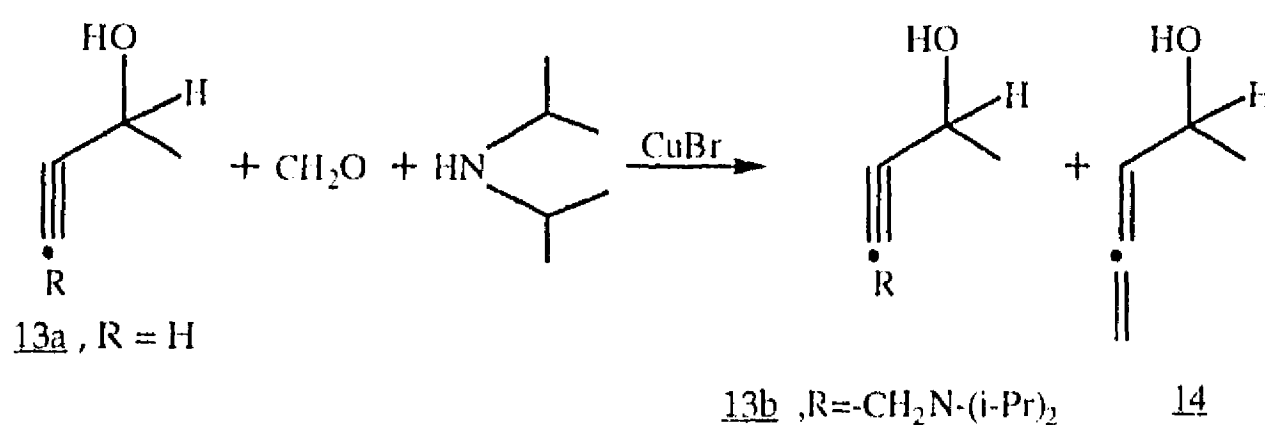


Esquema 12.

La síntesis del 3-trimetilsililpropino 12²¹, se hizo a partir de bromuro de propargil magnesio²² y cloruro de trimetilsililo aunque es importante mencionar que su purificación resultó bastante complicada, ya que después de sucesivas destilaciones, el producto seguía contaminado con el bromuro de propargilo original en una relación cercana a 1:1. Esta mezcla fue la que se

utilizó en la reacción de acilación catalizada con AlCl_3 anh. con los resultados anteriormente indicados.

Otro procedimiento que se ensayó consistió en la preparación inicial del alenil metil carbinol **14** (precursor de **Z**), obtenido por el método de Crabbé para la homologación de derivados acetilénicos²³ (Esquema 13). El metiletinil carbinol **13a**, necesario como materia prima, se preparó a su vez por el procedi-



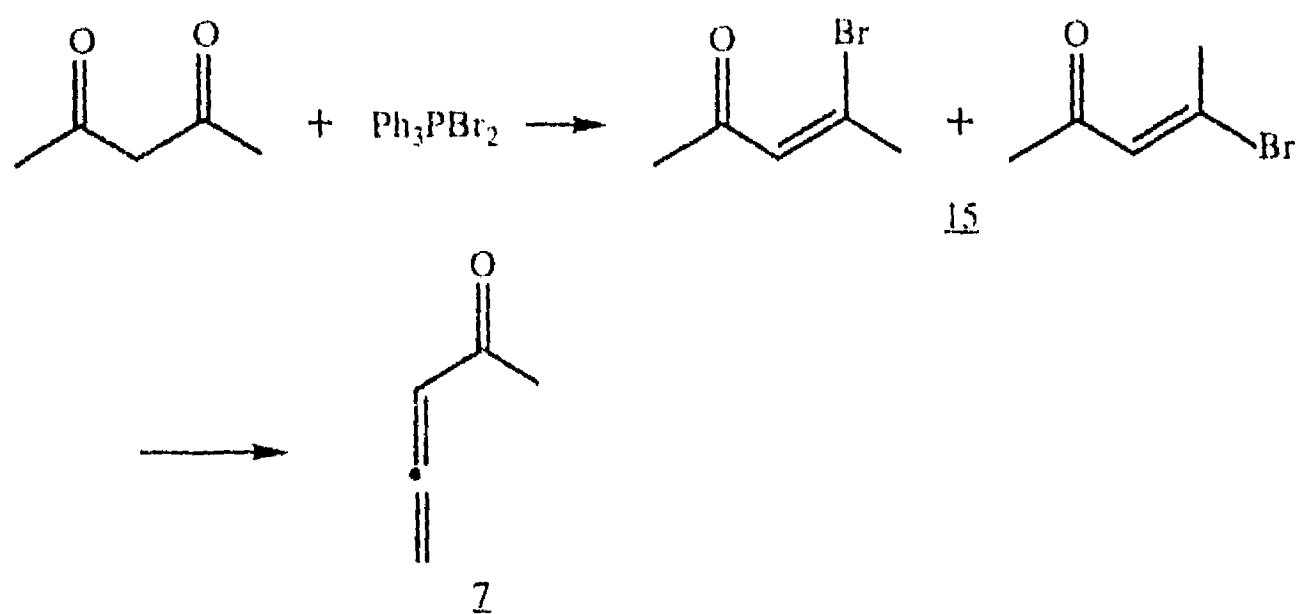
Esquema 13.

miento de Saunders²⁴ a partir del acetiluro de sodio y acetaldehído.

La reacción de 1 eq. de **13a**, 1.6 eqs. de paraformaldehído, 1.2 eqs. de diisopropilamina, 0.033 eqs. de CuBr ²⁵ y dioxano como disolvente, condujo a la formación de una pequeña cantidad del alenil metil carbinol **14**, contaminado con lo que parece ser su precursor, la base de Mannich **13b**. Puesto que la presencia del precursor **13b** se podría deber a la falta de catalizador, se repitió la reacción en presencia de una mayor cantidad de CuBr (0.33 eqs.) y aún así el rendimiento del alcohol fue tan bajo, que la oxidación a la cetona **Z** con AgO ²⁶ que se tenía planeada, no se pudo llevar a cabo.

Finalmente, la síntesis de la alenilmetilcetona **Z**, se logró mediante la deshidrohalogenación de la mezcla E/Z-4-bromo-3-penten-2-ona **15**, obtenida

de la acetilacetona y la dibromotrifenílfosfina preparada " *in situ* " ^{11c} (Esquema 14). Los inconvenientes principales de este procedimiento son que el punto de



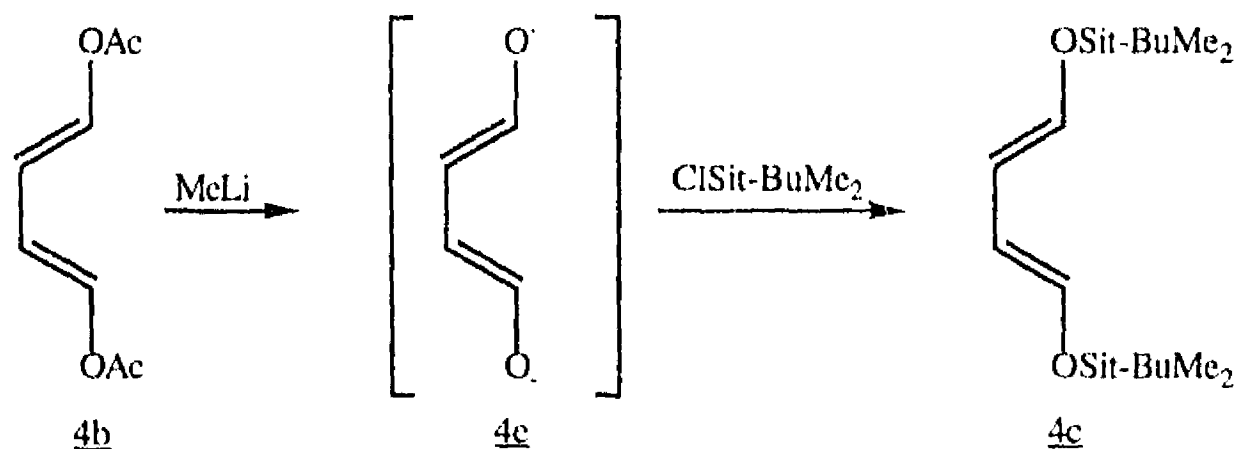
Esquema 14.

ebullición del disolvente empleado (CH₂Cl₂), es muy bajo a la altura de la Ciudad de México y que el HBr que se desprende como subproducto de la reacción, hace que el rendimiento en la primera etapa de esta síntesis fuera demasiado bajo. Por lo tanto, para la preparación eficiente de **7** se utilizó el método de Piers para la obtención de la mezcla de derivados halogenados **15**²⁷ y la deshidrobromación de éste se efectuó empleando el método de Buono^{11c}.

Durante el desarrollo de nuestro proyecto, como se verá más adelante, nos percatamos de que la reacción de Diels-Alder entre **4b** y **7** (Esquema 11) no iba por el camino esperado. Se pensó entonces en la posibilidad de disponer de otro dieno más nucleofílico que **4b** y para ello se consideraron como candidatos el 1,4-bis[(trimetilsilil)oxi]butadieno **4d** (R=SiMe₃) y el 1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-butadieno **4c**¹² (ver Esquema 4). Finalmente nos decidimos por este último, debido a que este compuesto ya había sido empleado

con éxito en un proceso similar, durante la síntesis de un antibiótico con un esqueleto de ciclohexano altamente oxigenado¹².

La preparación del dieno anterior, se realizó a partir del bis-enolato del succinaldehído **4e** que se forma al tratar 1 eq. del *trans, trans*-1,4-diacetoxibutadieno **4b** con 5 eqs. de metil litio a 0°C. El calentamiento posterior del dioxianión formado (**4e**) y la adición de 10 eqs. de cloruro de ter-butildimetilsililo en THF produce el derivado **4c**, el cual se destila de la mezcla de reacción para separarlo del exceso de clorosilano presente (Esquema 15).



Esquema 15.

B. Reacciones de Cicloadición.

Uno de los problemas principales que debe afrontarse al planear la síntesis de un producto natural, una vez efectuado el análisis retrosintético de la molécula y haber encontrado los fragmentos que deben unirse, es el de visualizar el proceso que permita la unión de dichos fragmentos para llegar a la estructura con la estereoquímica deseada.

A raíz de las investigaciones realizadas por Woodward y Hoffmann en relación al estudio estereoquímico de las reacciones electrocíclicas^{28a},

cicloadiciones intermoleculares concertadas^{28b} y transposiciones sigmatrópicas^{28c}, se abrió una nueva etapa en la química orgánica sintética, que implica la consideración de los orbitales moleculares para predecir la regioquímica y la estereoquímica de los productos finales.

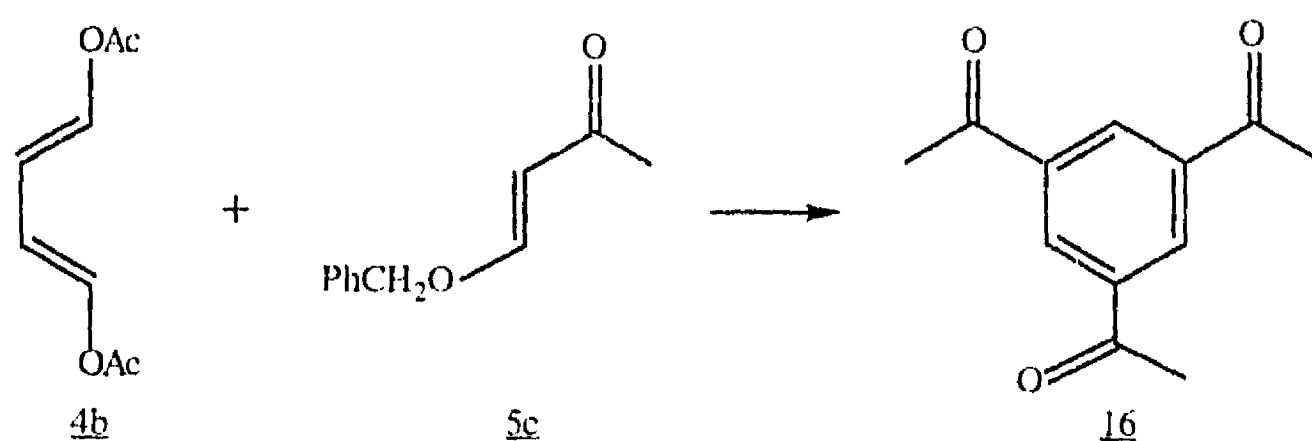
Desde los años setenta, muchos químicos orgánicos han recurrido a las reacciones pericíclicas en la planeación de la síntesis de productos naturales con estructura compleja y estereoquímica conocida²⁹. En este tipo de reacciones se encuentra la cicloadición $4\pi s+2\pi s$ de Diels-Alder, que ha resultado ser una de las más empleadas en la generación de anillos de seis miembros, los cuales se encuentran presentes en diversas estructuras de origen natural. Esta reacción ocurre a través de un proceso concertado que considera una redistribución simultánea de los enlaces en reactivos y productos, mediante la participación de los cuatro electrones π del dieno y los dos electrones π del dienófilo.

Varias estrategias sintéticas descritas en la literatura están basadas en esta reacción, porque además de que se puede efectuar en forma sencilla, es posible llegar fácilmente al producto deseado (aducto), mediante la elección adecuada de los reactivos participantes (dieno y dienófilo).

Con estos antecedentes se pensó en el empleo de una reacción de Diels-Alder para la síntesis del Piquerol A 2a, debido a que mediante este proceso, existía la posibilidad de formar los intermediarios clave 6 y 8 (Rutas A y B), que provinieron del análisis retrosintético respectivo. Por tal motivo, decidimos llevar a cabo las reacciones de cicloadición planteadas originalmente y analizar el resultado de las mismas.

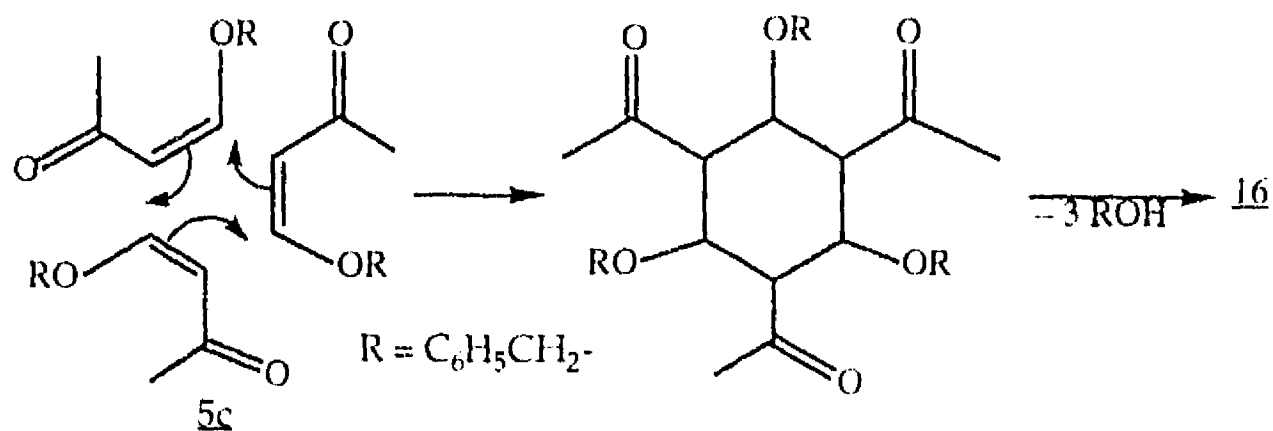
Una de las primeras experiencias consistió en el calentamiento, en tubo sellado, del *trans, trans*-1,4-diacetoxi-1,3-butadieno 4b y la *trans*-4-benciloxi-3-buten-2-ona 5c. No obstante que el dieno 4b ya había sido utilizado en diversas ocasiones en la reacción de Diels-Alder³⁰, la reacción de éste con 5c no produjo

el aducto esperado. De los experimentos efectuados con estas sustancias, sólo en dos ocasiones, se pudo aislar una pequeña cantidad del 1,3,5-triacetilbenceno **16**³¹ (Esquema 16), cuya formación se explica mediante una autocondensación de la hidroximetilacetona³² protegida **5c**, seguida de una eliminación de



Esquema 16.

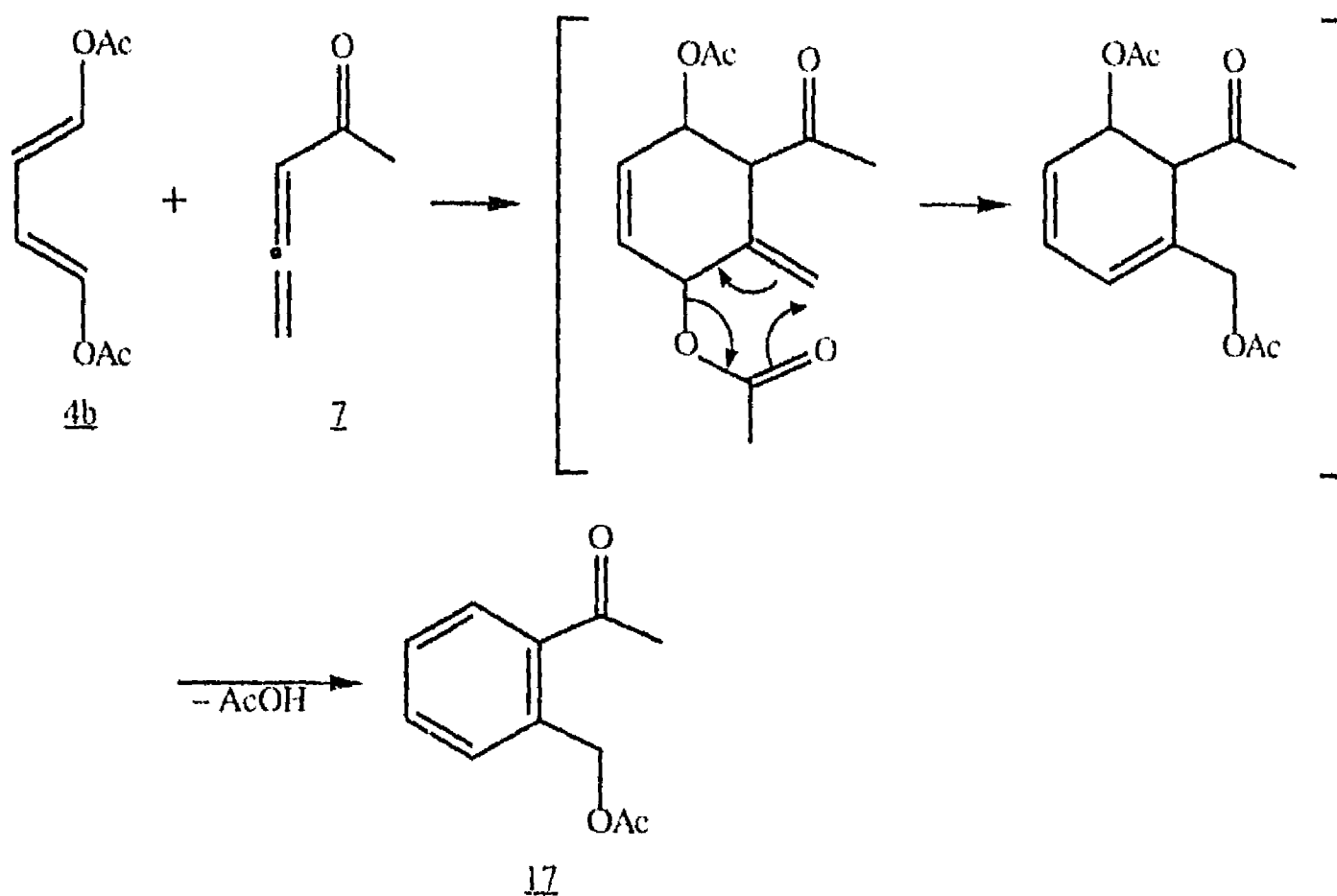
alcohol bencílico (Esquema 17).



Esquema 17.

En cuanto a la reacción del diacetoxibutadieno **4b** con el acetaleno **Z**, que también había sido empleado por Bertrand en una reacción de Diels-Alder con

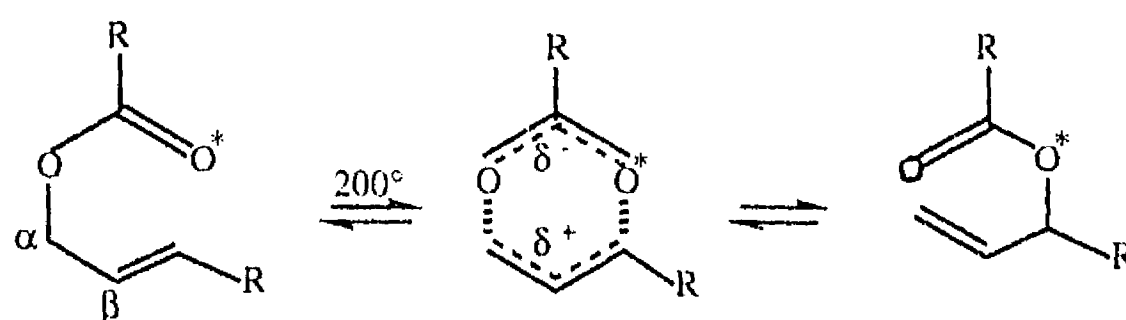
furano³⁷, se realizó en tubo sellado y se obtuvo en el mejor de los casos, un 20% de la 2-acetoximetilacetofenona **17**³⁴. La formación de **17** se puede explicar por una transposición sigmatrópica [3,3] del aducto inicialmente formado, con la subsecuente eliminación de ácido acético³⁵ (Esquema 18). El mecanismo que se sugiere procede a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, originado por la interacción de dos sistemas alílicos^{36a} en el que participan los electrones de la doble ligadura exocíclica, los electrones del carbonilo del grupo acetoxi^{36b} y los de la unión C-O (Esquema 18). En el estado de transición que se



Esquema 18

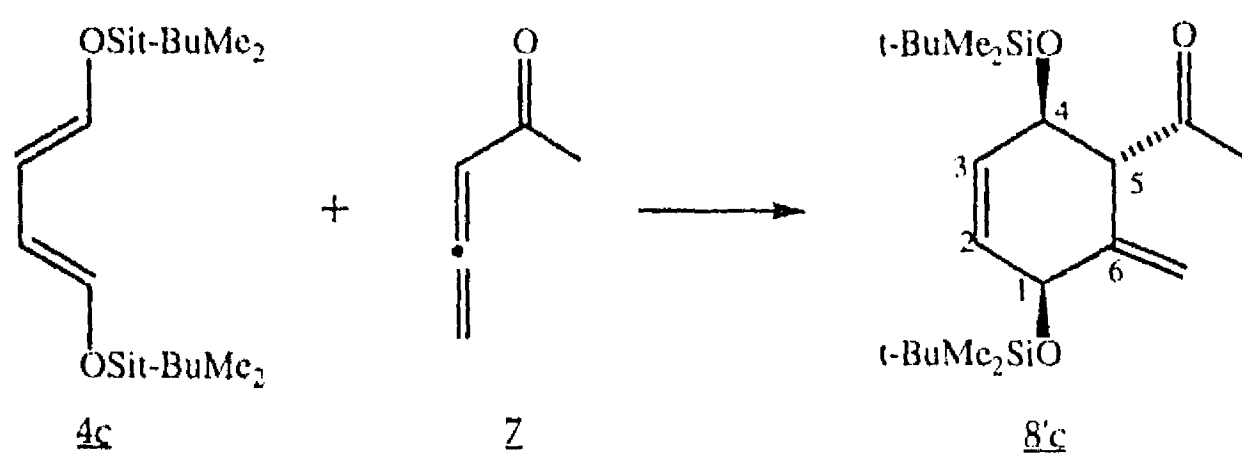
propone para este sistema, la separación conveniente de las cargas existentes favorece dicha transposición. La naturaleza concertada de este mecanismo se ha

comprobado en otros sistemas mediante experimentos efectuados con marcaje isotópico³⁷ (Esquema 19).



Esquema 19

En vista de los resultados obtenidos con las reacciones anteriores y que no correspondieron con lo esperado, se estudió la cicloadición térmica del (E,E)-1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-1,3-butadieno 4c¹² con la alenilmetilcetona Z (Esquema 20). Después de varios experimentos, en donde se modificaron las proporciones de dieno y dienófilo, la temperatura y el tiempo de reacción, se lograron encontrar las condiciones a través de las cuales se aislaba con el mejor rendimiento, el aducto 8'c. En este producto, la configuración de C-5 se encuen-



Esquema 20.

tra invertida con respecto al producto esperado^{7d} y en consecuencia, opuesta a la configuración del C-5 en el piquerol A⁶. Esto se determinó con base en el

análisis del espectro de $^1\text{Hrnm}$ del producto obtenido, ya que se observa un acoplamiento de 8 Hz para el protón en C-5 (3.78 - 3.62 ppm), debido a una interacción *trans-diaxial*, entre dicho protón y el protón en C-4 (4.6 - 4.45 ppm) de **8'c** (ver Parte Experimental).

La formación del cicloaducto **8'c**, se puede explicar por la participación de los orbitales frontera del dieno y del dienófilo. En una reacción de Diels-Alder normal, o sea aquélla que involucra un dienófilo electrodeficiente tal como **7** y un dieno rico en electrones tal como **4c**, la interacción principal ocurrirá entre el orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) del dieno y el orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) del dienófilo. Asimismo, la reacción procederá más fácilmente al existir la menor diferencia de energía entre dichos orbitales, la cual que se traducirá en una mejor sobreposición del dieno y el dienófilo³⁸.

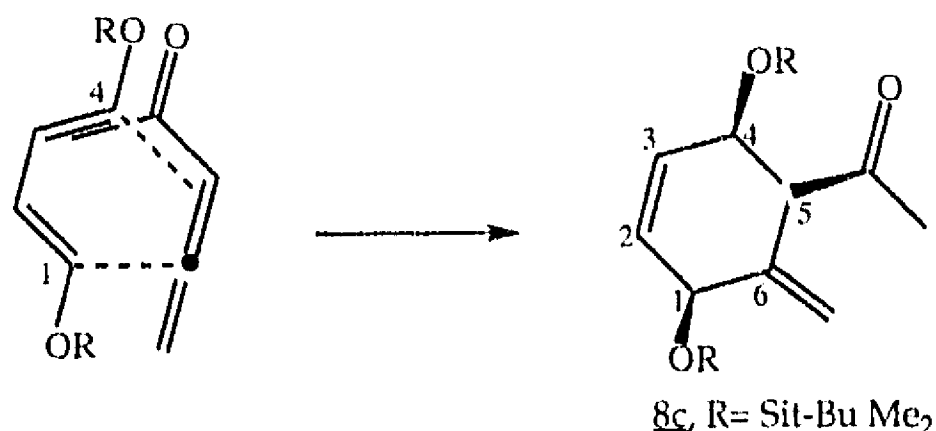
La estereoquímica en los C-1 y C-4 del compuesto **8'c** correspondió con la esperada, de acuerdo al principio *cis*^{7d}, esto es, con los oxhidrilos protegidos *cis* ya que se trata de una reacción estereoespecífica y el dieno de partida tiene conformación *cisoido,trans,trans-1,4*-disustituído. Sin embargo, la configuración de C-5, como ya se mencionó, resultó opuesta a la esperada, con el grupo acetilo *trans* a los sustituyentes de C-1 y C-4 (ver Esquema 20).

La regla *endo* señala que en una reacción de Diels-Alder de este tipo, los dos componentes, al reaccionar, se acomodan en planos paralelos, siendo el estado de transición más estable aquél en donde existe la máxima acumulación de dobles enlaces: tanto del dieno como del dienófilo y de las ligaduras π de los grupos activadores del dienófilo^{7e}. En estas circunstancias debería obtenerse el aducto *cis_ (endo)* cuya estereoquímica fuera idéntica a la del piquerol A⁶.

Sin embargo, esto no sucedió así, a pesar de que se trata de un dieno y un dienófilo ambos de cadena abierta, los cuales generalmente, producen aductos

endo a temperaturas de reacción moderadas⁷⁶. Esto se puede deber a que el aducto cinético *endo* **8c**, inicialmente formado, se disocia en las condiciones de la reacción, para permitir su transformación al epímero **8'c** (*exo*), que finalmente es el compuesto termodinámicamente más estable⁷⁸. Esto se constató al construir los dos isómeros posibles: el *cis*-1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]*trans*-5-acetil-6-metilen-2-ciclohexeno **8'c** (aducto *exo*) y el *cis*-1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]*cis*-5-acetil-6-metilen-2-ciclohexeno **8c** (aducto *endo*), empleando un programa CSC Chem 3D MM2 de Cambridge Scientific Computing Inc., que utiliza los parámetros de mecánica molecular de Allinger. Se minimizó la energía en ambos casos y se encontraron los valores de energía estérica de 16.1578 y 13.7743 Kcal/mol, correspondientes al aducto esperado **8c** y al aducto obtenido **8'c**, respectivamente (ver Apéndice).

El hecho de haber utilizado un derivado alénico como dienófilo, aumenta la probabilidad de lograr más fácilmente los resultados deseados, ya que sintones similares reaccionan en forma sitoselectiva en cicloadiciones de Diels-Alder, dando los aductos con un metileno exocíclico al anillo del ciclohexeno³⁹. Esto sucede porque en la ligadura α,β -insaturada al carbonilo del acetilo en el aleno **Z**, que es la que participa en la cicloadición, deberán localizarse los orbitales atómicos cuyos coeficientes sean los de mayor magnitud. Con relación a los coeficientes en C-1 y C-4 del dieno, que también participan en la reacción, deberán considerarse de la misma magnitud, porque se trata de un dieno simétrico.



Esquema 21.

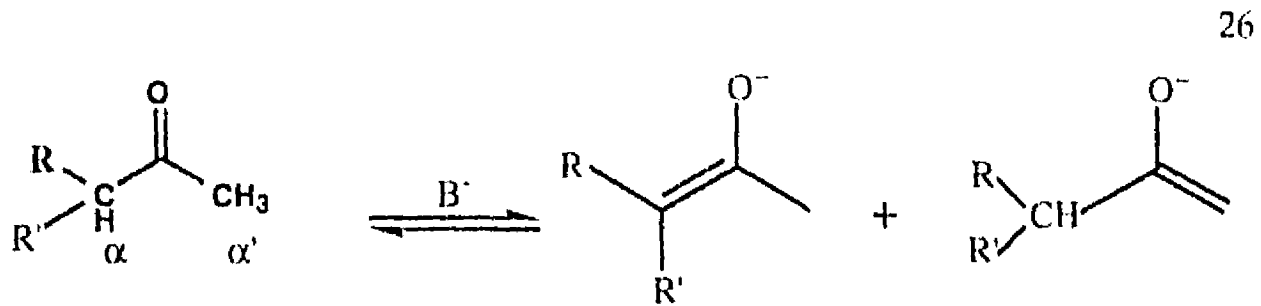
Es necesario mencionar también, que la estereoselectividad de esta reacción es debida además, a las interacciones secundarias que existen entre los electrones del carbonilo de la alenilmetilcetona, los de la ligadura β,γ -insaturada en la misma cetona y los electrones del dieno 4c. Esto conduce a un estado de transición en donde existe una mayor interacción de los orbitales, que favorecería la formación del isómero endo (Esquema 21). Sin embargo, en nuestro caso el aducto cinético endo 8c no se aísla, sino el 8'c como se mencionó anteriormente (ver Esquema 20). Esto se manifestó por el valor de la constante de acoplamiento $J = 8$ Hz cuyo valor corresponde a un acoplamiento trans, entre H₄-H₅ en el espectro de ¹Hrmn (ver Parte Experimental). En caso de que se hubiera obtenido 8c como se esperaba, se debería haber observado una J_{cis} , menor, para los mismos hidrógenos en ¹Hrmn.

En vista de los resultados anteriores y para completar la síntesis del Piquerol A (2a), se planteó la posibilidad de una epimerización en C-5 del aducto 8'c, previa a los ajustes en las funcionalidades oxigenadas.

C. Reacciones de Epimerización

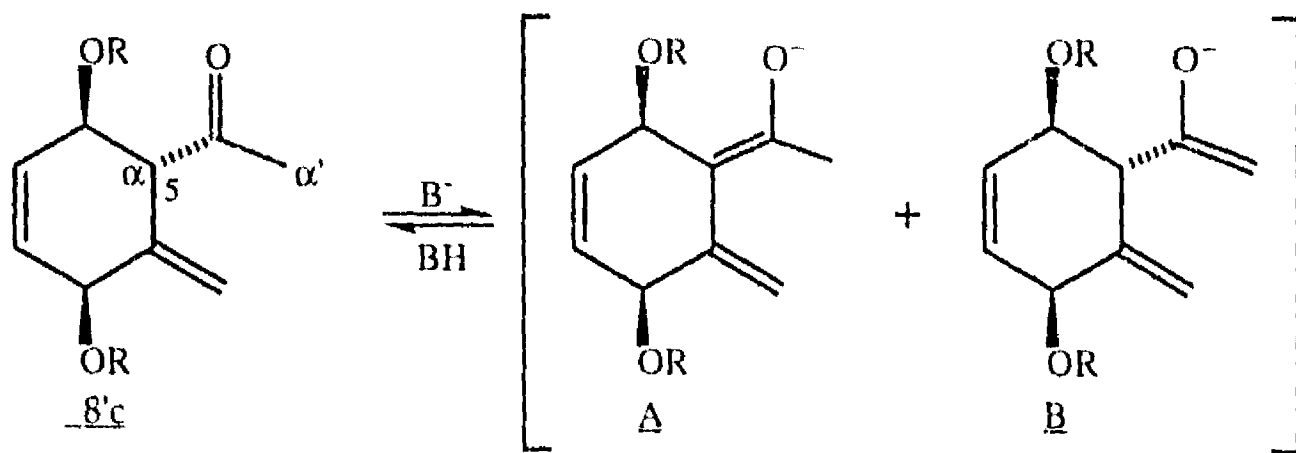
Es bien conocido que ciertos grupos insaturados vecinos a carbonos saturados, confieren a los hidrógenos que los sustituyen cierto grado de acidez, de modo que el compuesto con tales grupos, puede ser convertido al anión correspondiente mediante el tratamiento con una base apropiada^{7e}. Dichos grupos insaturados reciben el nombre de activadores y tienen efectos característicos sobre los metinos, metilenos o metilos unidos a ellos, otorgando diversos grados de acidez a sus hidrógenos, que depende del efecto electroatrayente del grupo activador y de la capacidad de la base conjugada para estabilizarse por resonancia^{7e}.

Cuando en una molécula se encuentran presentes dos grupos que activan el mismo carbono, se aumenta la acidez de los hidrógenos que contiene y esto se manifiesta por la disminución del pka en dicha molécula⁴⁰. Cuando la activación es propiciada por grupos carbonilo, la base conjugada estabilizada por resonancia recibe el nombre de enolato. Estas especies son muy útiles en síntesis orgánica⁴¹, sin embargo, su utilización, en el caso de una cetona no simétrica α, α' enolizable, está limitada por la base que se emplea y por la capacidad de los sustituyentes presentes para estabilizar la carga. Las cetonas no simétricas cuando son tratadas con una base, usualmente producen una mezcla de enolatos estructuralmente isoméricos, cuyo equilibrio se ve influenciado frecuentemente por la estructura del compuesto y por otros factores tales como el disolvente y la naturaleza del catión (Esquema 22).



Esquema 22.

En el caso del *cis*-1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-*trans*-5-acetil-6-metilen-2-ciclohexeno 8c, cabría la posibilidad de que se formaran los regioisómeros A y/o B, al tratar ese compuesto con una base (Esquema 23). En esta estructura puede observarse que el protón del metino C-5 se encuentra doblemente activado: por el carbonilo de la metilcetona y por la doble ligadura exocíclica, de modo que su pka debe esperarse con un valor menor que el correspondiente al grupo metilo, el cual sólo se encuentra activado por el carbonilo. Debido a esto, podríamos pensar que el regioisómero más favorecido en esta molécula debería



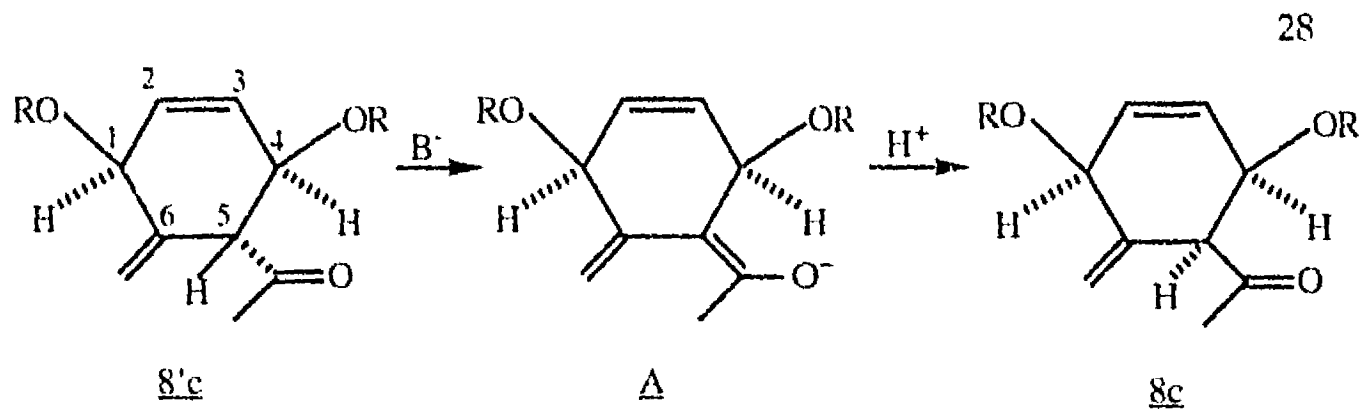
Esquema 23.

ser el enolato A, aunque también podría considerarse la formación del enolato B, puesto que el número de hidrógenos en esta otra posición (α') es mayor y por

ende mayor el factor de probabilidad de extracción de tales hidrógenos.

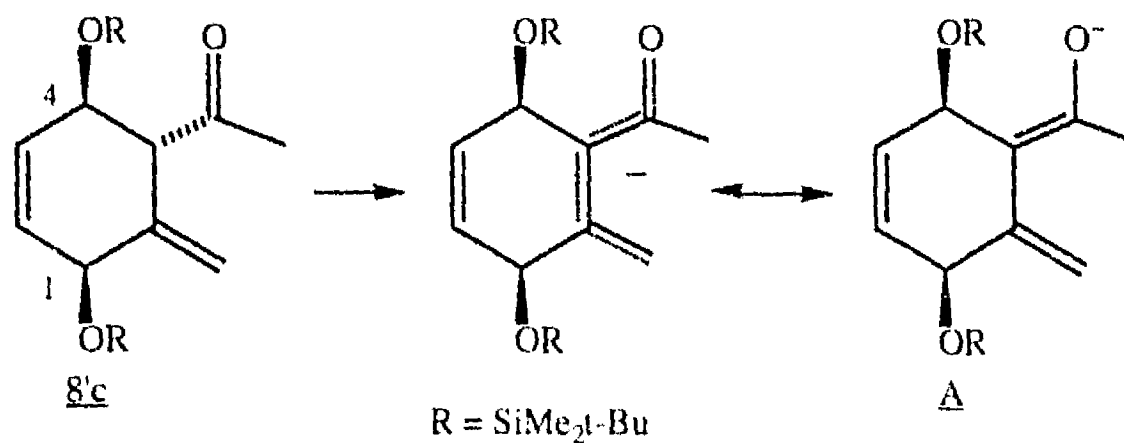
Se ha establecido que la formación preferente de un regioisómero en una cetona no simétrica, se puede lograr ya sea modificando la estructura de la cetona con un grupo bloqueador y/o activador, o generando el enolato deseado en condiciones tales, que no ocurra la equilibración entre los posibles regioisómeros⁴¹. Con respecto a esto último, puede decirse que si la reacción se hace a temperatura ambiente ó a ebullición en disolventes próticos, el regioisómero que se favorece será el enolato termodinámico, es decir el regioisómero A. Por el contrario, si el enolato se genera mediante la adición lenta de la cetona a un exceso de base orgánica impedida, a bajas temperaturas y en disolventes apróticos, el enolato cinético será el que se forme preferentemente⁴², esto es el regioisómero B. Entonces, mediante la selección adecuada de las condiciones de reacción, es posible generar selectivamente alguna de estas especies, de las cuales el regioisómero A será el termodinámico⁴² (más estable).

Debido a las características de la molécula, la epimerización en C-5 de 8c se basó en una reacción de enolización, tratando de encontrar las condiciones que favorecieran la formación del regioenol conveniente (isómero A), el cual, eventualmente se pudiera transformar al precursor 8c. Si en el caso presente se formara el enolato A, teóricamente la protonación debiera efectuarse por el lado menos impedido de la molécula, semiplanar, como se puede observar en la estructura construída con modelos Dreiding. En este modelo se observa que los grupos voluminosos de las posiciones 1 y 4, adoptan la configuración diecuatorial, permitiendo el acceso del protón por el lado α del enolato (el menos impedido), para dar lugar a 8c, con la metilcetona orientada a β (Esquema 24).



Esquema 24.

La elección de la LDA como base en esta reacción de isomerización, en un disolvente aprótico a bajas temperaturas (condiciones cinéticas)⁴¹, fue porque se consideró que el hidrógeno que se iba a extraer era el más ácido (como se mencionó anteriormente) y que podría existir la equilibración que condujera al regioisómero más sustituido (enolato A). No obstante que esas condiciones generalmente favorecen la formación del enolato menos sustituido (enolato B), se pensó en la posibilidad de desplazar la reacción hacia la formación de A, tomando en consideración la participación de la doble ligadura exocíclica, que daría origen a un intermediario con un estado de transición de una mayor deslocalización de la carga negativa, la cual se ubicaría preferentemente sobre el heteroátomo⁴³ (oxígeno de la metilcetona, Esquema 25).



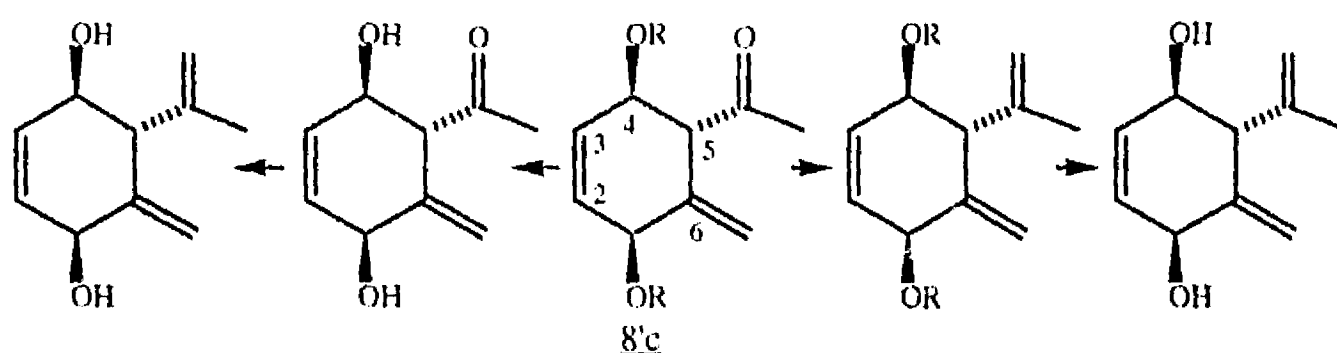
Esquema 25.

Considerando las características estructurales de 8'c, se podía inferir que se trataba de un compuesto lábil, susceptible de descomposición debido entre otras causas a la posible eliminación del grupo terbutildimetilsililoxilo en C-4 (en condiciones básicas), porque este sustituyente se encuentra β a una metilcetona. La inestabilidad esperada de este aducto 8'c, se manifestó al tratar de generar el enolato correspondiente con LDA a baja temperatura. Después de mantener la reacción a t. a., previo a la protonación (ver Parte Experimental), lo único que se observó fue la descomposición del sustrato. Esta observación nos orilló a abandonar la idea de otra epimerización en condiciones más drásticas, porque resultaba evidente que de esta otra manera, la reacción que se buscaba diera lugar también a la descomposición del sustrato. De esta forma se eliminaba la posibilidad de llegar al Piquero A mediante esta ruta. Recientemente, como ya se mencionó, se efectuó el cálculo de energía estérica para los aductos 8c (esperado) y 8'c (obtenido) y los resultados indican que el aducto obtenido es 2.3835 Kcal/mol más estable que el aducto esperado (el que se deseaba obtener por isomerización). Este hecho permite entender porqué se obtiene 8'c y porqué es difícil su epimerización.

D. Ajuste de las Funcionalidades Oxigenadas.

Se trabajó simultáneamente tanto en la epimerización de C-5, en la transformación de la metilcetona al grupo isopropilideno y en la desprotección de los oxhidrilos en C-1 y C-4 del aducto 8'c. El objeto de hacerlo así era porque además de abreviar tiempo, se deseaba aplicar las condiciones de la reacción de ajuste, a la cetona que se deseaba epimerizar. Desafortunadamente la epimerización de 8'c no se logró, como se vió anteriormente, sin embargo, la

metilación y desprotección logradas en el cicloaducto anterior condujeron al (\pm)-Epipiquero A, como se verá a continuación.

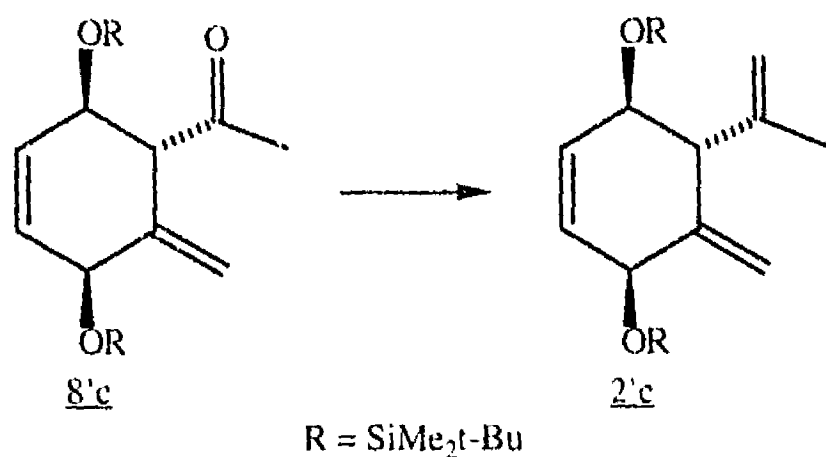


Esquema 26.

Con respecto a las reacciones de metilación y desprotección, que aquí se señalan como "ajuste en las funcionalidades oxigenadas", se tenía la opción de efectuarlas en el orden mencionado, ó bien llevarlas a cabo en forma inversa: primero la desprotección de los oxhidrilos y luego la metilación correspondiente (Esquema 26). Se eligió la primera, porque en una secuencia sintética existen criterios definidos con relación a seguir una u otra ruta alternativa y siempre debe preferirse, aquélla cuya probabilidad en reacciones competitivas sea mínima⁴⁴. Esto puede aplicarse al caso presente, porque de efectuar la secuencia en forma inversa, existía la posibilidad de eliminación del oxhidrilo en C-4, β a la metilcetona en C-5, conduciendo de esta manera a la formación de productos indeseables.

Para efectuar la interconversión del carbonilo de la metilcetona en metileno, se eligió la reacción de Wittig, porque además de que se puede llevar a cabo fácilmente, no se obtienen olefinas isoméricas, procede en condiciones suaves y produce altos rendimientos⁴⁵. Por tal motivo, las condiciones de esta reacción resultaban muy convenientes para aplicarlas al aducto 8'c, puesto que

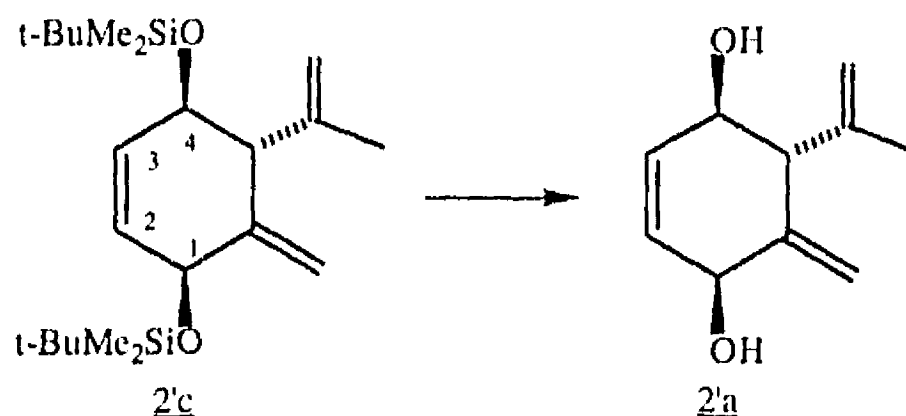
la formación de esta olefina por otros procedimientos (deshidratación o pirólisis del alcohol resultante de la adición de CH_3MgBr ó CH_3Li), podría conducir a mezclas isoméricas cuya posición de la doble ligadura resultara ambigua y/o terminase en la descomposición del producto.



Esquema 27.

La reacción de Wittig se intentó primero utilizando el metilsulfinilcarbanión: que se forma al hacer reaccionar sulfóxido de dimetilo e hidruro de sodio⁴⁶. Se ensayó este método porque está descrito que dicha reacción procede más rápidamente en sulfóxido de dimetilo, que en los disolventes convencionales y además se obtienen mejores rendimientos por este procedimiento que por el método clásico. De los experimentos que se realizaron con el sustrato 8'c empleando esta técnica, sólo se pudo aislar una pequeña cantidad de materia prima. Finalmente, el proceso que originó al compuesto deseado 2'c (Esquema 27) consistió en generar, a temperatura ambiente, el metilentrifenilfosforano partiendo del bromuro de metiltrifenil fosfonio⁴⁷ y una solución de n-BuLi en hexano. Después de enfriar el iluro formado a -78°C , se agregó el sustrato 8'c y la betaína resultante se descompuso,

a temperatura ambiente, al trieno 2'c y al óxido de trifenilfosfina, los cuales se separaron por cromatografía en capa fina.



Esquema 28.

La última etapa que faltaba realizarse en la secuencia sintética del (\pm)-Epipiquerol A, era la desprotección (eliminación del TBDMS) de los oxhidrilos en C-1 y C-4 (Esquema 28).

Se ha descrito que el TBDMS es estable en presencia de bases débiles y que puede eliminarse fácilmente, mediante calentamiento moderado durante un lapso muy corto con ácido acético al 80%, o por tratamiento con fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) a temperatura ambiente, también en corto tiempo⁴⁸. En el caso de 2'c se eligió el TBAF pensando en la inestabilidad del sustrato y del producto hacia los ácidos y al calentamiento, como podía esperarse en compuestos hidroaromáticos oxigenados. Así, el tratamiento de una solución del cis -1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]trans -5-isopropiliden-6-metilen-2-ciclohexeno 2'c en THF, con 3.6 eq. de TBAF⁴⁹ en THF a temperatura ambiente durante media hora, condujo al (\pm)-Epipiquerol A 2'a (Esquema 28), el cual fue purificado por ccf. La polaridad de esta sustancia con respecto a la del Piquerol A natural, es ligeramente mayor, como pudo observarse en una

cromatoplaque de gel de sílice desarrollada con Hex/AcOEt 50/50 y revelada con sulfato cérico. Mientras que el producto natural es un sólido cristalino blanco de mp 139° C, su epímero es un aceite incoloro. También se efectuó la comparación de los espectros de ir, 1H rmn y em de ambos compuestos y se observó lo siguiente:

En los espectros de ir del Piquerol A y (\pm)-Epipiquerol A no se aprecian diferencias significativas.

Los espectros de 1H rmn se describen a continuación:

Piquerol A.

1H rmn 80 MHz (CDCl₃, δ ppm): 6.10 - 5.90 (ddd, $J = 10, 6$ y 1 Hz, H-3),
 5.85 - 5.65 (dd, $J = 10$ y 2 Hz, H-2), 5.40(sa, C=C-H)
 5.33(sa, C=C-H), 5.05 (sa, CH₃-C=C-H), 4.97 (sa,
 CH₃-C=C-H), 4.66 - 4.50(sa, H-1), 4.38 - 4.20 (dd,
 $J = 6$ y 4 Hz, H-4), 3.10 (sa, 2H, 2 OH), 2.90 (sa,
 H-5), 1.76 (s, 3H, CH₃).

(\pm)-Epipiquerol A.

1H nmr 80 MHz (CDCl₃, δ ppm): 6.07 - 5.72 (m, parte AB de un sistema
 ABXY, H-3 y H-2), 5.20 (m, CH₃-C=C-H), 5.08 (m,
 CH₃-C=C-H), 5.0 (sa, C=C-H), 4.83 (sa, C=C-H),
 4.50 (sa, H-1), 4.34 - 4.16 (da, $J = 8$ Hz, H-4)
 3.15 - 3.0 (da, $J = 8$ Hz, H-5), 1.90 (sa,
 intercambiable con D₂O, 2H, C1-OH, C4-OH),
 1.83 (sa, 3H, CH₃).

Como puede observarse en los espectros de $^1\text{Hrnm}$, en el caso del piquerol aparece una señal doble de doble de doble en 6.10 - 5.90 ppm para el protón vinílico H-3 que interacciona con H-2, H-4 y H-5 con $J = 10, 6$ y 1 Hz, respectivamente y otra señal doble de doble en 5.85 - 5.65 ppm para el protón vinílico H-2 que interacciona con H-3 y H-1 con $J = 10$ y 2 Hz, respectivamente, mientras que en el caso del epipiquerol, se observa una señal múltiple de un sistema ABXY en 6.07 - 5.75 ppm, que se asigna a los protones vinílicos H-3 y H-2. El piquerol presenta también en la región de los protones vinílicos, cuatro singuletes anchos: dos en 5.40 y 5.33 para los protones del metileno exocíclico en C-6 y dos en 5.05 y 4.97 que se asignan al metileno del isopropenilo, mientras que el epipiquerol presenta dos señales múltiples en 5.20 y 5.08 ppm para los protones del metileno en el isopropenilo y dos singuletes anchos en 5.0 y 4.83 ppm, correspondientes a los protones del metileno exocíclico en C-6. El protón H-1 (sobre uno de los carbonos que contiene uno de los oxhidrilos), se observa como un singulete ancho en 4.66 - 4.50 ppm en el caso del piquerol y este mismo protón aparece también como un singulete ancho en 4.50 ppm, en el epipiquerol. El otro protón H-4 (también sobre el otro carbono con OH), se observa como una señal doble de doble en 4.38 - 4.20 ppm, debido a la interacción con sus protones vecinos H-3 y H-5 con $J = 6$ y 4 Hz, respectivamente y en el espectro del epipiquerol H-4 aparece como un doblete ancho en 4.34 - 4.16 ppm con $J = 8$ Hz por su interacción con H-5. El protón H-5 del piquerol, se observa como un singulete en 2.90 ppm y en el epipiquerol aparece como un doblete ancho en 3.15 - 3.0 ppm, con $J = 8$ Hz, debido a la interacción de ese protón, con H-4. Los protones de los oxhidrilos del piquerol aparecen como una señal ancha en 3.10 ppm, mientras que en el caso del epipiquerol, aparecen también como un singulete ancho, intercambiable con D_2O , en 1.9 ppm. Finalmente, los protones del metilo del grupo isopropenilo se

observan como un singulete en 1.76 ppm para el piquerol y como un singulete ancho en 1.83 ppm en el caso del epipiquerol.

Con relación a los espectros de masa (em) para ambas sustancias, los cuales se determinaron por impacto electrónico, la fragmentación resultó ser casi idéntica y sólo difiere un poco en la intensidad de los fragmentos detectados.

Como era de esperarse, se observaron diferencias significativas en las propiedades físicas, polaridad y espectros de $^1\text{Hrnm}$ de estos diastereoisómeros (Piquerol A y (\pm) -Epipiquerol A) cuya configuración se encuentra invertida en sólo uno de sus centros quirales (C-5) .

4.-PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros en el infrarrojo (ir) fueron efectuados por el M. en C. Rubén A. Toscano y los Q. René Villena y Misael V. Torres, en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X de un sólo haz o en un Perkin Elmer 283-B de doble haz; en pastilla de bromuro de potasio o en solución de cloroformo para los sólidos y en película para los líquidos, con aire como referencia.

Los espectros de resonancia magnética protónica ($^1\text{Hrnm}$) fueron determinados por el Ing. Raymundo Saucedo[†], los M. en C. Jorge Cárdenas y Rubén Gaviño en un espectrofotómetro Varian FT-80A en CDCl_3 , utilizando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) usando el parámetro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz) y la multiplicidad de las señales se abrevia: s, singulete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; q, cuarteto; qd, cuarteto de dobletes; m, señal multiple; a, señal ancha; sa, singulete ancho; da, doblete ancho y ddd, doble de doble de dobles.

Los espectros de masas (em) fueron hechos por Ing. Luis Velasco y el M en C. Federico del Río, a 150 °C en un aparato Hewlett Packard 5985-B a 70 eV.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Culatti y están corregidos. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, al decir gel de sílice, debe entenderse como gel de sílice Merck 60 de 30 a 70 mallas; cuando se dice alúmina se refiere a alúmina Alcoa F-20 de 80-200 mallas.

Para seguir el proceso de las reacciones o la pureza de los compuestos, se emplearon cromatoplasmas Merck 60 de gel de sílice F₂₅₄ (5x2.5x0.0025 cms). Para cromatografía preparativa en capa fina (ccf.), se emplearon cromatoplasmas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ de 20x20 cm (0.2 cm de espesor).

La observación de las sustancias en las placas, se hizo mediante el uso de una lámpara de ultravioleta de longitud de onda corta Mineralight UVS-11 de Ultraviolet Products Inc., y los reveladores empleados fueron vapores de yodo, solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina⁵⁰ o sulfato cérico al 1% en H₂SO₄ 2N, seguido de calentamiento.

La eliminación de los disolventes se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida y las destilaciones se hicieron en un microdestilador Walls⁵¹ midiendo la presión con un manómetro electrónico Sargent-Welch. El término " se trabajó en la forma usual " se refiere a lavar el extracto con agua, secarlo sobre Na₂SO₄ anh. y eliminar el disolvente.

4.4- Dimetoxibutan-2-ona 11^{16,17}

A MeOH anh. (250 mL) en agitación, se agregaron pequeñas porciones de sodio (6 g , 0.26 g at). Cuando todo el metal terminó de reaccionar con el disolvente, éste se eliminó a presión reducida y el residuo se calentó al vacío (200 mm) a 92°C durante 1 h. Se dejó en un desecador durante 12 h al cabo de las cuales se agregó Et₂O anh.(200 mL) y luego gota a gota a 0°C una solución de formiato de etilo (22 mL, 0.26 mol) en acetona (19 mL, 0.26 mol). Una vez terminada la adición, la mezcla se dejó en agitación a 0°C por 15 min más y luego una hora a temperatura ambiente. El éter se eliminó al vacío, enseguida se agregó MeOH anh. (150 mL) y posteriormente, gota a gota HCl 0.5 M (40 mL) en MeOH anh. (1 mol). La temperatura se mantuvo entre 15-20°C durante la adición del ácido y luego a 20°C por 2 h. Después se agregó KOH en MeOH (solución saturada) hasta pH 3 y se dejó en reposo por 3 h, se filtró para eliminar las sales formadas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El

residuo se destiló a 30°C (1.5 mm) y se obtuvo un líquido incoloro (23 g, rend., 67%) que correspondió a la 4,4-dimetoxibutan-2-ona **11** [lit¹⁶ pe. 39°C (2.3 mm)].

ir (película, ν máx cm^{-1}): 1715 (C=O), 1120 y 1220 (C-O-C).

¹Hrmn (CDCl_3 , δ ppm): 4.78 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.74 (d, $J = 6$ Hz, 2H) y 2.18 (s, 3H).

trans-4-Metoxi-3-buten-2-ona 5b¹⁰

A la 4,4-dimetoxibutan-2-ona **11** (13.4 g, 0.1 mol) se agregó una cantidad catalítica de AcONa anh. (410 mg, 5 mmol) y se calentó a 175° C mientras se iba destilando el MeOH desprendido en la reacción. Una vez eliminado todo el MeOH, el residuo se destiló a 50 - 51°C (5 mm). Se obtuvo un líquido amarillo pálido (9.5 g, rend., 95%) que correspondió con el producto esperado [lit¹⁰ pe. 65 - 70°C (12 mm)].

ir (película, ν máx cm^{-1}): 1690 (C=O), 1625 (C=C-OMe), 1600 (C=C), 1225 y 1150 (C-O-C).

¹Hrmn (CDCl_3 , δ ppm): 7.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

trans -4-Benciloxi-3-buten-2-ona 5c¹⁰

Una mezcla de 4-metoxi-3-buten-2-ona **5b** (7 g, 0.07 mol) y alcohol bencílico (15.1 g, 0.14 mol), en presencia de MeONa (1.2 mmol), se calentó a 170°C mientras se destilaba el MeOH desprendido de la reacción. Después de eliminar todo el MeOH (ca 3 mL), el residuo se destiló a 115°C (0.5 mm), para dar un líquido (5 g, 37% de rend.) que correspondió con el producto **5c** [lit¹⁰ pe. 135° C (1mm)].

ir (película, ν máx cm^{-1}): 1685 (C=O), 1620 (C=C-OBz), 1595 (C=C),
1215 y 1150 (C-O-C).

¹Hrnm (CDCl₃, δ ppm): 7.55 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.2 (s, 5H),
5.65 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.8 (s, 2H),
2.15 (s, 3H).

trans -7,8-Diacetoxibiciclo-[4,2,0]-2,4-octadieno 10⁹

A una mezcla de acetato mercuríco (80 g, 0.25 mol) y AcOH glacial (200 mL) en agitación vigorosa se agregó rápidamente ciclooctatetraeno (26 g, 0.25 mol). Después de agitar durante 15 min, se empezó a separar un precipitado blanco y la mezcla se calentó entre 70 - 75° C por 2 h. Al cabo de este tiempo, se filtró a través de lana de vidrio, para eliminar el mercurio metálico formado, y el filtrado se vertió en un recipiente conteniendo agua (2 L). La mezcla se dejó en reposo durante 12 h y el producto cristalizó. Se filtró, se secó al aire y en

deseccador. Se obtuvo un producto amarillo (43 g, 76% de rend.) con pf. 48-50°C [lit⁹ pf. 52 - 55° C] que se usó sin purificación en la siguiente reacción.

trans,trans-1,4-Diacetoxi-1,3-butadieno 4b⁹

Una solución del producto anterior (43 g, 0.19 mol) en benceno libre de tiofeno (125 mL) y acetilendicarboxilato de dimetilo (27 g, 0.19 mol)¹⁵, se calentó a ebullición durante 14 h. Después de enfriar la mezcla, se filtró al vacío para eliminar las sales de mercurio y el filtrado se evaporó a presión reducida, calentando a 90°C. El residuo se destiló a 100 - 105° C (2 mm) y el destilado se cromatografió en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con Hex-AcOEt 90:10 y 80:20, se pudo obtener un producto cristalino café claro (15 g, rend., 47%) que se recristalizó de AcOEt-Hex y correspondió al producto **4b**, pf. 97 - 99° C [lit⁹ pf. 102 - 104° C].

ir (CHCl₃, ν máx cm⁻¹): 1753 (C=O), 1626 (C=C).

¹Hrmn(CDCl₃, δ ppm): 7.38 (dd, J = 13 y 1.5 Hz, 2H),
5.95 (dd, J = 13 y 1.5 Hz, 2H) y 2.12 (s, 6H).

em, m/z (% abundancia): M⁺ = 170 (8), 128 (25), 86 (100), 43 (70).

Intentos de Cicloadición tipo Diels-Alder del *trans,trans*-1,4-diacetoxi-1,3-butadieno **4b** y la *trans*-4-benciloxi-3-buten-2-ona **5c**.

Se hicieron cuatro experimentos. En tres de ellos, la reacción se calentó en tubo sellado durante 24 h utilizando los compuestos **4b** (1 mmol) y **5c** (1 mmol). En dos de estos casos se empleó benceno (3 mL) y el otro experimento se hizo sin disolvente. La temperatura de las reacciones fue de 92°, 100° y 170° C, respectivamente. En el cuarto experimento se usaron el dieno **4b** (2 mmol), el dienófilo **5c** (2 mmol) y *o*-xileno (3 mL), los cuales se calentaron a ebullición durante 24 h. El resultado de estas reacciones fue que en dos de los experimentos (calentamiento a 92° C con disolvente y a 100° C sin disolvente), se observó la formación de algunos mg del 1,3,5-triacetilbenceno **16**³¹, pf. 158 - 160° C [lit³¹ pf. 162 - 163° C].

ir (CHCl₃, ν máx, cm⁻¹): 1692 (C=O), 1598 (C=C).

¹Hrmn (CDCl₃, δ ppm): 2.68 (s, 9H) y 8.63 (s, 3H).

em, m/z (% abundancia): M⁺ = 204 (15), 189 (57), 161 (10), 43 (100).

Cuando la reacción se calentó a 170° C se obtuvieron productos poliméricos y cuando la temperatura se mantuvo a 92° C, además del compuesto **16** se aisló también un poco del producto recuperado **5c**. Del cuarto experimento (calentamiento a ebullición en *o*-xileno) sólo se pudo aislar una pequeña cantidad del dienófilo **5c**.

Propargiltrimetilsilano 12²¹

A magnesio (2.4 g, 0.1 g at.) previamente amalgamado (con una sol. de cloruro mercúrico al 5 %) en éter anh. (25 mL), se agregó gota a gota una sol. de bromuro de propargilo (12.09 g, 0.101 mol) en éter anh. (25 mL) a t. a. Una vez terminada la adición, la mezcla se calentó a ebullición durante 4 h, se enfrió a t. a. y se adicionó lentamente cloruro de trimetilsililo (5.97 g, 0.055 mol) en éter (25 mL). Concluida esta segunda adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h y luego se añadió una sol. saturada de cloruro de amonio (50 mL). Después de eliminar las sales de magnesio precipitadas, se separaron dos fases. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y se trabajó en la forma usual. El residuo se destiló a 60 - 70° C., obteniéndose un líquido (4.5 g) que en ir mostró las absorciones características del compuesto esperado.

ir (película, ν máx, cm^{-1}): 3310 ($\equiv\text{CH}$), 2120 y 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}$),
1250 (SiCH_3), 845 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$].

En $^1\text{Hrmn}$ se observan además de las señales para el propargil trimetilsilano, las correspondientes al bromuro de propargilo:

$^1\text{Hrmn}$ (CDCl_3 , δ ppm): 3.77 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 3$ Hz, 1H) para el bromuro de propargilo; 1.95 (ta, $J = 3$ Hz, 1H), 1.4 (d, $J = 3$ Hz, 2H) y 0.1 (s, 9H) para el propargil-trimetilsilano.

La proporción de 12 en la mezcla fue de aproximadamente 47% (determinada por $^1\text{Hrmn}$).

em, m/z (% abundancia): M^+-CH_3 : 97 (100), $\text{M}^+-(2\text{CH}_3)$: 73 (98).

Debido a los resultados anteriores, se hicieron varias redestilaciones con el fin de aislar el producto en forma pura, pero como no se logró purificar ese derivado, se decidió utilizarlo así en la siguiente reacción:

Reacción del "propargil trimetil silano" con cloruro de acetilo en presencia de AlCl_3 ^{11b}.

Se disolvió la mezcla anterior (**12** y bromuro de propargilo en proporción 47/53, respectivamente, 1.2 g, 5 mmol) en diclorometano anh. (5 mL). La sol. se agitó a -78°C y enseguida se agregó, con presión de argón, una mezcla de cloruro de acetilo (393 mg, 5 mmol), tricloruro de aluminio (137 mg, 1 mmol) y CH_2Cl_2 (5 mL). La suspensión anterior se dejó en agitación durante 1 h a esa temperatura, luego se adicionó una sol. saturada de NaHCO_3 (5 mL) y la agitación se continuó por 3 h más. Después se filtró en una columna empacada con gel de sílice (5 g) y se eluyó con éter (2 x 25 mL). La sol. resultante se evaporó a temperatura ambiente (60 mm Hg), quedando un pequeño residuo del que no fue posible separar ni identificar alguna sustancia. Esta reacción se repitió en otras dos ocasiones y los resultados fueron similares al anterior.

1-Butin-3-ol 13a. La preparación de este compuesto se hizo de acuerdo a una modificación al método de Saunders²⁴.

A amoníaco líquido (500 mL) en agitación, se agregó en pequeñas porciones sodio metálico (11.5 g, 0.5 g at.), al mismo tiempo que se pasaba una corriente rápida de acetileno (previamente pasado por agua y por ácido sulfúrico). El flujo del acetileno se redujo a la tercera parte y enseguida se

agregó gota a gota acetaldehído (22 g, 0.5 mol) enfriado en el embudo de adición (mediante una chaqueta de enfriamiento). Una vez terminada la adición, la mezcla se dejó en agitación a -78°C por 4 h y luego en reposo a temperatura ambiente durante 24 h, para permitir la evaporación del amoníaco residual. Después se agregó agua helada (250 mL) y ácido sulfúrico al 50% hasta pH ácido. La mezcla se extrajo con éter (3 x 250 mL), el extracto se secó y evaporó al vacío (40 mm Hg). El residuo se destiló entre $85 - 90^{\circ}\text{C}$ a presión ordinaria. Se logró aislar el producto crudo (13 g, rend., 38%) que se secó con tamiz molecular de 4 Å y se redestiló a $80 - 82^{\circ}\text{C}$.

ir (película, ν máx cm^{-1}): 3300 (OH), 2105 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

$^1\text{Hrnm}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.5 (qd, $J = 6$ y 2 Hz, 1H), 3.65 (sa, que intercambia con D_2O , 1H), 2.49 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

em, m/z (% abundancia): $\text{M}^+ = 70$ (2), $\text{M}^+ - 15$: 55 (100), 27 (40).

1,2-Pentadien-4-ol 14. Este compuesto se preparó siguiendo el método de Crabbé²³.

Una mezcla de 1-butin-3-ol **13a** (3.5 g, 50 mmol), paraformaldehído (2.4 g, 80 mmol), diisopropilamina (6.1 g, 60 mmol), CuBr^{25} (2.4 g, 16.5 mmol) y dioxano anh. (25 mL), se agitó y calentó a ebullición durante 30 h, al cabo de las cuales se filtró a través de Celita para eliminar el precipitado formado. El filtrado se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL) y el extracto se trabajó en la forma

usual. La evaporación del disolvente se hizo a 70° C (400 mm) y el residuo se destiló a 85 - 90° C (60 mm). Se obtuvo un líquido amarillo (0.7 g), que en el ir muestra las absorciones características del producto deseado, pero en ¹Hrmn además de las señales esperadas para el compuesto, se observan otras, entre las que destacan las correspondientes al dioxano. El em da la impresión de que el producto esperado está contaminado con la base de Mannich del derivado propargílico **13b**, porque se observa un pico con m/z 183 cuyo peso corresponde a dicha estructura. Se efectuaron varias microdestilaciones de esta muestra pero no fue posible purificar totalmente el producto.

ir (película, ν máx cm^{-1}):	3400 (OH), 1955 (C=C=C).
¹ Hrmn (CDCl_3 , δ ppm):	5.31 (dd, J = 12 y 6 Hz, 1H), 4.8 (dd, J = 6 y 2.5 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.6 (s, intercambiable con D_2O , 1H), 1.3 (d, J = 6 Hz, 3H).
em, m/z (% abundancia):	183 (11), 168 (100), $\text{M}^+ = 84$ (32), $\text{M}^+ - 17$: 67 (28).

(E/Z)-4-Bromo-3-penten-2-ona 15²⁷

En acetonitrilo anh. (1 L) se disolvió trifenilfosfina recién recristalizada (57.6 g, 0.2 mol), enseguida se agregaron sucesivamente bromo (32.5 g, 0.2 mol) en benceno anh.(200 mL), trietilamina anh.(22 g, 0.2 mol) y acetilacetona recién destilada (20 g, 0.2 mol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h al

cabo de las cuales se concentró a 30° C (20 mm). El concentrado se percoló en una columna de gel de sílice (300 g), utilizando éter (1 L). El disolvente se evaporó a 25° C (20 mm) y el residuo se destiló a 40 - 50°C (15 mm). Se obtuvo una sustancia (29.5 g, rend., 90%), que correspondió a la mezcla E/Z del producto 15.

ir (Película v máx, cm⁻¹): 1698 (C=O), 1600 (C=C).

¹Hrnm (CDCl₃, δ ppm): 6.68 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 2.43 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H) y 2.03 (s, 3H). La proporción de isómeros (E/Z) es ca 85/15 (determinada por ¹Hrnm).

em, m/z (% abundancia): M⁺ = 162 (4.0), M⁺-15: 147 (16), M⁺-Br: 83 (30), 43 (100).

1,2-Pentadien-4-ona (Acetilaleno) 7^{11c}

Se disolvió la mezcla E/Z de la 4-bromo-3-penten-2-ona 15 (19.5 g, 0.12 mol) en éter anh. (100 mL) y enseguida se agregó gota a gota, con agitación y a t. a. trietilamina anh. (12.12 g, 0.12 mol) en éter anh. (13 mL). La agitación se continuó por 24 h, al cabo de las cuales la mezcla se filtró para eliminar las sales formadas. El filtrado se lavó con una sol. fría de HCl al 5% (1 x 25 mL), después con agua helada (2 x 25 ml) y se trabajó en la forma usual. El residuo se destiló a 45 - 50° C (80 mm) y se obtuvo un líquido irritante (7.8 g, rend., 79%) que correspondió al compuesto 7.

ir (película, ν máx cm^{-1}):	1960 y 1935 (C=C=C), 1685 (C=O).
$^1\text{Hrnmn}$ (CDCl_3 , δ ppm):	5.75 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 5.2 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).
em, m/z (% abundancia):	M^+ no se detecta, 43 (100).

Reacción de Cicloadición Diels-Alder del *trans,trans*-1,4-diacetoxi-1,3-butadieno **4b** y la 1,2-pentadien-4-ona **7**³⁵.

La condensación del *trans,trans*-1,4-diacetoxi-1,3-butadieno **4b** con el acetilaleno **7** se intentó empleando una gran variedad de condiciones. Sin embargo, sólo de seis experimentos realizados en tubo sellado, en diferentes concentraciones de dieno, dienófilo, a diferentes temperaturas y durante diversos tiempos de reacción, se obtuvo la 2-acetoximetilacetofenona **17**³⁴.

Un experimento tipo se describe a continuación:

Una solución de **4b** (0.189 g, 1.11 mmol) y **7** (0.186 g, 2.26 mmol) en tolueno deaerado (2 mL), se calentó a 100° C por 48 h en un tubo Pyrex que se había sellado bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar el tubo, se abrió y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió en cromatoplasas de gel de sílice, las cuales se desarrollaron con Hex-AcOEt (70-30). El producto se eluyó con acetona para dar la 2-acetoximetilacetofenona **17**³⁵ (0.043 g, 20% de rend).

ir (película, ν máx, cm^{-1}):	1745 (CH_3COO), 1685 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$).
$^1\text{Hrnmn}$ (CDCl_3 , δ ppm):	7.85 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.20 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
em, m/z (% abundancia):	M^+ = 192 (3), 150 (51), 149 (89), 135 (70), 131 (100), 77 (41), 43 (40).

(E, E)-1,4-Bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-1,3-butadieno 4c¹².

Se disolvió el diacetoxibutadieno **4b** (2 g, 11.8 mmoles) en THF anh. (25 mL). La solución se enfrió a 0° C y mientras se agitaba se agregó, gota a gota mediante presión de argón, una solución de MeLi 1.13 M en éter (50 ml, 56.5 mmoles). La mezcla se calentó a ebullición y en estas condiciones se agregó cloruro de terbutildimetilsililo (10 g, 66.5 mmoles) disuelto en THF anh. (25 mL). Una vez terminada la adición, el calentamiento se continuó por 1 h más y la agitación a t. a. se siguió durante otras 12 h adicionales. Después de esta operación se eliminó la mitad del disolvente, luego se agregaron consecutivamente éter (50 mL) y agua (30 mL). La mezcla se extrajo con éter (3 x 50 mL) y se trabajó en la forma usual, secando con K_2CO_3 anh. y Na_2SO_4 anh. El residuo se destiló entre 75 - 85°C (0.05 mm), obteniéndose un líquido amarillo pálido (2.9 g, rend., 78.5%), que se iba oscureciendo con el tiempo y que correspondió al compuesto **4c**.

ir (película ν máx cm^{-1}):	1613 (C=C), 1256 (C-O), 1125 (Si-OC) y 838 (Si-C).
--	--

$^1\text{Hrnm}$ (CDCl_3 , δ ppm): 6.35 (m, 2H), 5.55 (m, 2H), 0.9 (s, 18H), 0.1 (s, 12H).

em, m/z (% abundancia): $M^+ = 314$ (9), 75 (24), 73 (100).

cis-1,4-Bis(terbutildimetilsilil)oxil-*trans*-5-acetil-6-metilen-2-ciclohexeno 8'c.

Una solución de **4c** (0.325 g, 1.04 mmol) y **Z** (0.200 g, 2.44 mmol) en benceno anh. (2.5 mL) y en presencia de hidroquinona (10 mg), se calentó a 110° C durante 48 h en tubo Pyrex que se había sellado previamente al alto vacío. Después de enfriar, el tubo se abrió y la sol. se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió en gel de sílice (120 g). De las fracciones eluidas con Hex-AcOEt (95-5), después de evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se recromatografió en placas de gel de sílice. Las cromatoplasas se desarrollaron tres veces con Hex-AcOEt (95-5) en forma consecutiva, dejándolas secar al aire en cada ocasión antes de desarrollarlas nuevamente y luego se eluyeron con acetona, para extraer el compuesto **8'c**. (0.240 g, rend., 57%).

ir (película, ν máx cm^{-1}): 1715 (C=O), 1645 (C=C), 1085 y 1830 (C-Si).

$^1\text{Hrnm}$ (CDCl_3 , δ ppm): 5.65 (sa, 2H), 5.1 - 4.73 (2 sa, 2H), 4.6 - 4.45 (da, $J = 8$ Hz, 1H), 4.37 (sa, 1H), 3.78 - 3.62 (da, $J = 8$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.89 (s, 9H) 0.84 (s, 9H), 0.8(s, 6H) y 0.4 (s, 6H).

em, m/z (% abundancia): $M^+ = 396$ (1.5), M^+-15 : 381 (0.7),

M⁺-43:353 (19), M⁺-57: 339 (11), M⁺-132:
207 (91), 165 (57), 75 (100), 73 (80).

cis-1,4-Bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-*trans*-5-isopropiliden-6-metilen-2-ciclohexeno 2'c.

A una mezcla agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio seco⁴⁷ (0.300 g, 0.84 mmol) en éter anh. (25 mL) y en atmósfera de argón, se agregó una solución de n-BuLi 0.89 M en Hex (1 mL, 0.89 mmoles). La reacción permaneció en agitación por 4 h a temperatura ambiente y luego se enfrió a -78° C. Después se agregó el compuesto 8'c (115 mg, 0.29 mmoles) y se dejó primero, a esa temperatura durante 12 h y luego hasta alcanzar la temperatura ambiente. Enseguida se agregaron consecutivamente éter (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se trabajaron en la forma usual y el residuo se cromatografió en cromatoplasmas de gel de sílice, que se desarrollaron con Hex-AcOEt (95-5) y se eluyeron con acetona. El producto así obtenido (59 mg, rend., 52%) se destiló a 105° C (0.5 mm) y correspondió con el *cis*-1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-*trans*-5-isopropiliden-6-metilen-2-ciclohexeno 2'c.

ir (película, ν máx cm⁻¹): 1648 (C=C), 1056 (Si-O-C), 837 (Si-C).

¹Hrmn (CDCl₃, δ ppm): 5.7 (sa, 2H), 5.06 (sa, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.71 (sa, 1H), 4.45 (sa, 1H), 4.35 - 4.21 (da, J = 6 Hz, 1 H), 3.12 - 3.0 (da, J = 6 Hz, 1H), 1.75 (sa, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.6 (s, 12H).

em, m/z (% abundancia): $M^+ = 394$ (61), 147 (31), 131 (33), 75 (57), 73 (100).

cis-1,4-Dihidroxi-*trans*-5-isopropiliden-6-metilen-2-ciclohexeno 2'a. (\pm)-Epipiquerol A.

Se disolvió el *cis*-1,4-bis[(terbutildimetilsilil)oxi]-*trans*-5-isopropiliden-6-metilen-2-ciclohexeno 2'c (44 mg, 0.11 mmol) en THF anh. (10 mL). La solución se enfrió a 0° C y en agitación se agregó una solución 1.0 M de fluoruro de tetra-*n*-butil amonio en THF⁴⁹ (0.4 mL). La mezcla se dejó 1 h a esa temperatura y posteriormente 0.5 h. a t. a. Después se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con éter (3 x 10 mL). Los extractos se trabajaron en la forma usual y el residuo se purificó en cromatoplasas de gel de sílice. Las placas se desarrollaron con Hex-AcOEt (95-5) y se eluyeron con acetona. Se obtuvo un aceite (8 mg, rend., 44%) que correspondió al (\pm)-Epipiquerol A 2'a.

ir (película, ν máx, cm^{-1}): 3362 y 3200 (OH), 1647 (C=C).

¹Hrmn 80 MHz (CDCl_3 , δ ppm): 6.07 - 5.72 (m, parte AB de un sistema ABXY, H-3 y H-2), 5.20 (m, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}\text{-H}$), 5.08 (m, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}\text{-H}$), 5.0 (sa, $\text{C}=\text{C}\text{-H}$), 4.83 (sa, $\text{C}=\text{C}\text{-H}$), 4.50 (sa, H-1), 4.34 - 4.16 (da, $J = 8$ Hz, H-4), 3.15 - 3.0 (da, $J = 8$ Hz, H-5), 1.90 (sa, intercambiable con D_2O , 2H, C1-OH, C4-OH), 1.83 (sa, 3H, CH_3).

em, m/z (% abundancia): M^+-1 : 165 (0.3), 133 (55), 119 (93), 105 (85),
79 (100), 57 (80).

Intentos de isomerización del *cis*-1,4-bis[(*tert*butildimetilsilil)oxil]-*trans*-5-acetil-6-metilen-2-ciclohexeno **8'c**.

Se preparó LDA (1.78 mmol, 4.56 eq.) en THF anh. (5 mL) a partir de diisopropilamina anh. (0.25 mL, 180 mg) y una sol. de *n*-BuLi 0.7 M en Hex (2.54 mL), a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 5 min, enseguida se agregó el aducto **8'c** (155 mg, 0.39 mmol) y la agitación se continuó a esta temperatura por 2 min más. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl (3 mL) y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Se extrajo con éter (3 x 5 mL) y el extracto se trabajó en la forma usual. El residuo se purificó en cromatoplacas de gel de sílice, que se desarrollaron con Hex-AcOEt (90-10). Se logró aislar además de la materia prima (ca del 90%) una mezcla de productos (ca del 10%), cuyas estructuras no se pudieron elucidar.

Este mismo experimento se repitió en otras tres ocasiones, modificando el tiempo de reacción a 5, 10 y 15 min. respectivamente. En todos los casos el resultado fue similar al primer experimento.

También se efectuó la reacción anterior, dejando que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente (después de la adición de la cetona **8'c**), previo a la adición de una sol. saturada de NH_4Cl . En estas condiciones se observó (por ccf) la descomposición total del sustrato.

5.- CONCLUSIONES.

Se desarrolló una secuencia sintética para el (\pm)-Epipiquerol A que involucra una cicloadición $4\pi s+2\pi s$ tipo Diels-Alder en la elaboración del intermediario clave 8c, que resultó del análisis retrosintético del Piquerol A.

Se exploraron dos rutas alternativas para la preparación de los intermediarios clave 6c y 8c, efectuando las reacciones de Diels-Alder entre dos dienos diferentes 4b y 4c, y dos dienófilos también diferentes 5c y Z. Sólo se obtuvo el cicloaducto deseado, sin considerar su estereoquímica, cuando la reacción se realizó en condiciones térmicas con el dieno 4c y el dienófilo Z.

De los intentos de cicloadición efectuados en este trabajo se obtuvieron los siguientes resultados:

a) Un producto de autocondensación del *trans*-4-benciloxi-3-buten-2-ona 5c, que correspondió al 1,3,5-triacetilbenceno 16³¹.

b) Un producto originado de la transposición sigmatrópica [3,3] del 5-acetil-1,4-diacetoxi-6-metilen-2-ciclohexeno y de la subsecuente eliminación de ácido acético del intermediario anterior y que correspondió a la 2-acetoximetilacetofenona 17^{34,35}.

c) El producto de cicloadición 8'c con la configuración en C-5 opuesta a la esperada, que se forma de la cicloadición Diels-Alder entre el bis[(trialquilsilil)oxi] derivado 4c y la alenilmetilcetona Z.

No fue posible aislar el cicloaducto cinético (*endo*) 8c, debido, muy probablemente, a que en las condiciones de reacción existe una disociación de ese compuesto, que se recombina posteriormente al isómero (*exo*) 8'c, el cual es termodinámicamente más estable. Esto se puede constatar con los valores de energía estérica, determinada por un programa CSC Chem 3D MM2, de 16.1578 y 13.7743 Kcal/mol para los aductos 8c y 8'c, respectivamente.

Se efectuó una comparación entre las propiedades físicas y espectroscópicas del Piquerol A natural, con las de su epímero en C-5, obtenido en este trabajo. Se observó que existen diferencias en sus propiedades físicas, en su polaridad y en su espectro de $^1\text{Hrnm}$, tal y como sucede en el caso de diastereoisómeros.

6.- APENDICE.

anh: anhidro.

AcOH: ácido acético.

AcOEt: acetato de etilo.

AcONa: acetato de sodio.

ác: ácido.

n-BuLi: n-Butil litio.

°C: grados centígrados.

ca: circa, aproximadamente.

eq: equivalente

(g): gaseoso

g: gramo

g at: átomo gramo

Hex.: hexano.

h: horas.

liq: líquido.

lit: de la literatura.

L: litro.

LDA: diisopropil amida de litio.

MeOH: metanol.

MeLi: metil litio.

MeONa: metóxido de sodio.

mg: miligramos.

min: minutos

mL: mililitro.

mol: mol.

mmol: milimol.

mm: milímetros de Hg.

pe: punto de ebullición.

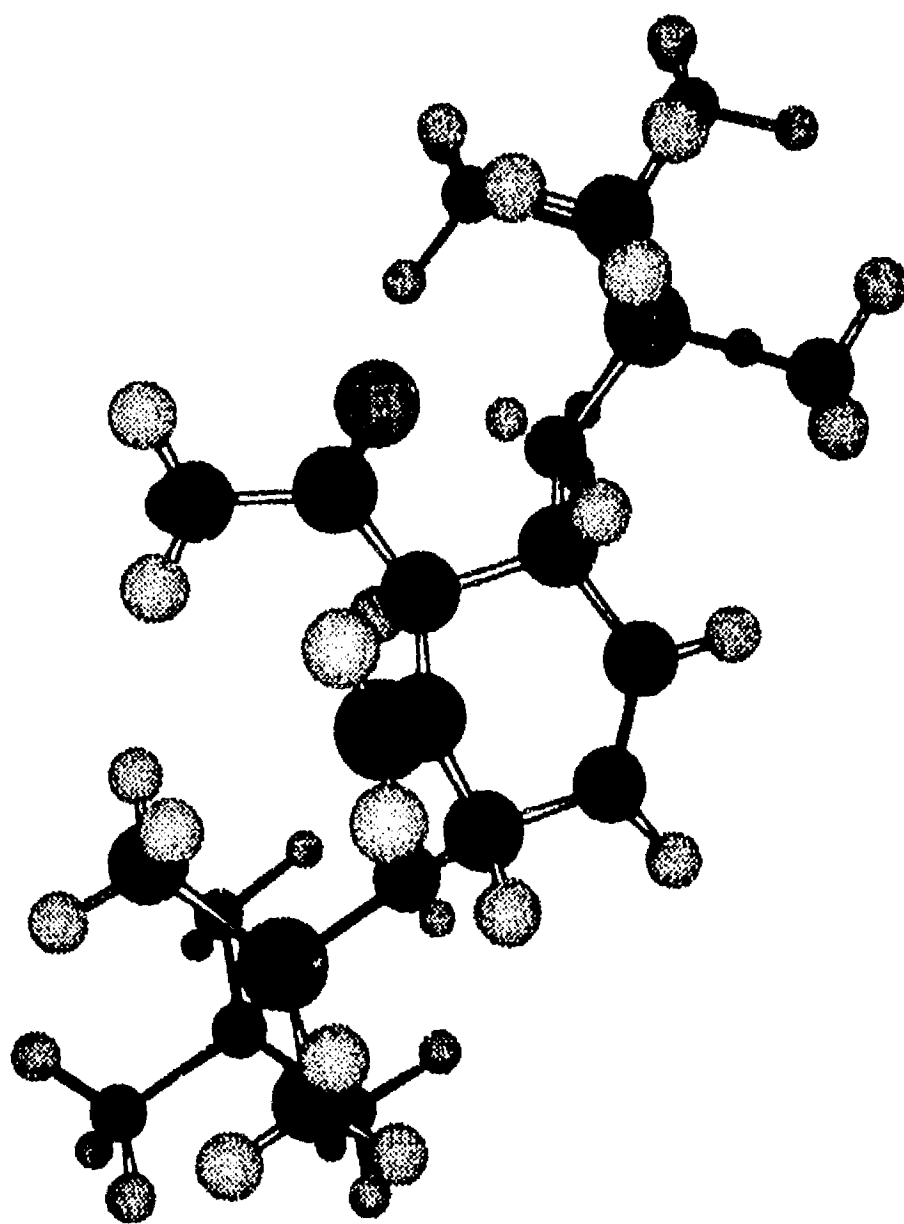
pf: punto de fusión.

rend.: rendimiento.

sol: solución.

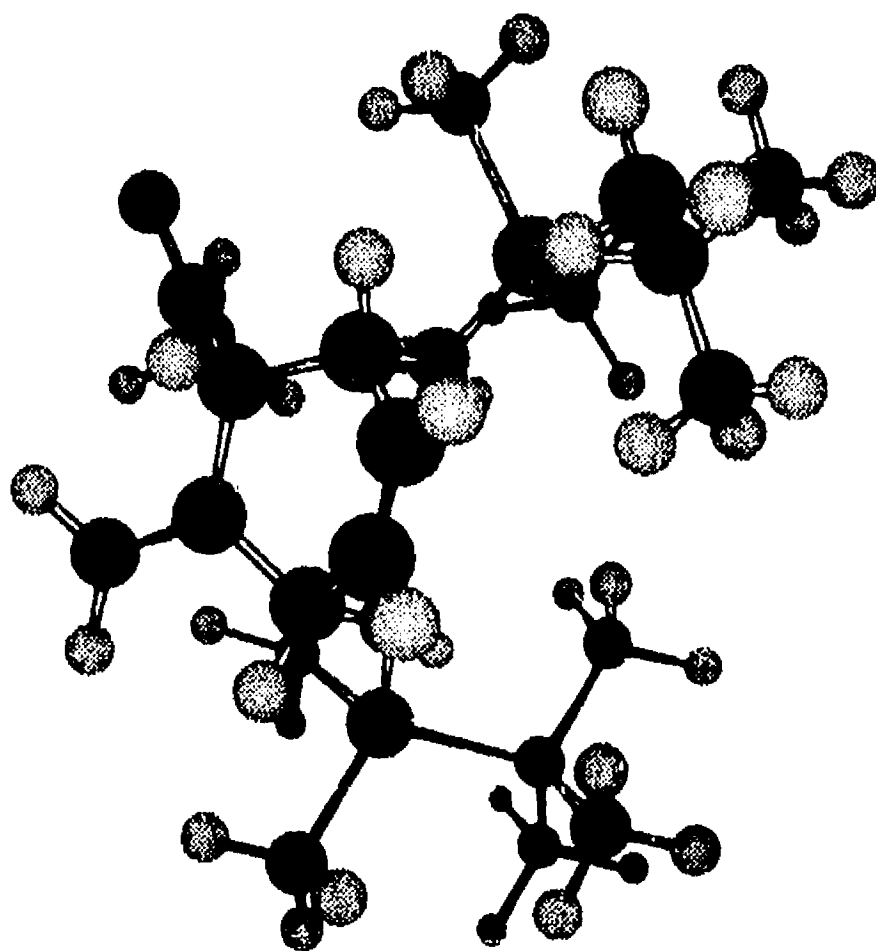
t.a.: temperatura ambiente.

cis -1,4-bis[(t-Butildimetilsilil)oxi]trans-5-acetil-
6-metilen-2-ciclohexeno 8'c
(Aducto exo).



Stretch:	1.8368
Bend:	4.8926
Stretch-Bend:	0.2766
Torsion:	4.5627
Non-1,4 VDW:	-14.6466
1,4 VDW:	12.7534
Dipole/Dipole:	4.0988
Total:	13.7743

cis -1,4-bis[(t-Butildimetilsilil)oxi]cis -5-acetil-
6-metilen-2-ciclohexeno **8c**
(Aducto endo).



Stretch:	1.8507
Bend:	5.7670
Stretch-Bend:	0.3734
Torsion:	9.5929
Non-1,4 VDW:	-19.0668
1,4 VDW:	13.2490
Dipole/Dipole:	4.3916
Total:	16.1578

7.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- M. Martínez, " Las Plantas Medicinales de México ", Ediciones Botas, 4a. Ed. México 1959, p., 179.
- 2.- J. Romo, A. Romo de Vivar, L. Quijano, T. Ríos, y E. Díaz, *Rev. Latinoam. Quím.*, 1970, 1, 72.
- 3.- M. González de la Parra, " Estudios Químicos y Biológicos de la Piqueria Trinervia y sus Componentes ", Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM, 1980.
- 4.- M. González de la Parra, A. L. Anaya, F. Espinosa, M. Jiménez, and R. Castillo, *J. Chem. Ecology*, 1981, 7, 509.
- 5.- M. Rubio, A. Vivier Bunge y M. Jiménez, *Rev. Latinoam. Quím.*, 1985, 16, 69.
- 6.- M. Soriano-García, M. Jiménez, M. González, A. Hernández, M. Schatz, and C. Campana, *Chem. Lett.*, 1983, 617.
- 7.- a) W Carruthers, " Some Modern Methods of Organic Synthesis ", Cambridge University Press, 3rd. Ed, Cambridge 1986, p.,184; b) *Idem*, pp., 198 - 200 ; c) *Idem*, p.,116 ; d) *Idem*, pp., 230 - 231 ; e) *Idem*, p., 231; f) *Idem*, p., 234 ; g) *Idem*, p., 232.
- 8.- a) S. Warren, " Organic Synthesis: The Disconnection Approach ", J. Wiley and Sons, Chichester 1984, p., 121 ; b) *Idem*, p., 132.
- 9.- R. M. Carlson, and R. K. Hill, *Org. Synth.*, 1970, 50, 24.
- 10.- R. Müller, and H. Plieninger, *Chem. Ber.*, 1959, 92, 3009.
- 11.- a) M. Bertrand, et J. Le Gras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, 2136 ; b) J. P. Pillot, B. Bennetau, J. Dunogues, et R. Calas, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 3401 ; c) G. Buono, *Synthesis*, 1981, 872.
- 12.- R. K. Duke, and R. W. Rickards, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1898.

- 13.- S. Warren, " Designing Organic Synthesis ", J. Wiley and Sons, Chichester 1978, p., 17.
- 14.- I. Fleming, " Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions ", J. Wiley and Sons, Londres 1976, p., 106.
- 15.- E. H. Huntress, T. E. Lesslie, T. E., and J. Borntein, *Org. Synth. Coll.* , 1963, 4, 329.
- 16.- E. E. Royals, and K. C. Brannock, *J. Am. Chem. Soc.* , 1953, 75, 2050.
- 17.- R. P. Mariella, *Org. Synth. Coll.* , 1963, 4, 210.
- 18.- M. Huché, *Tetrahedron* , 1980, 36 , 331.
- 19.- F. Jaffe, *J. Organometal. Chem.* , 1970, 23, 53.
- 20.- J. C. Clinet, and G. Linstrumelle, *Nouv. J. Chim.* , 1977, 1, 373.
- 21.- J. C. Masson, M. Le. Quan, et P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim Fr.* , 1967, 777.
- 22.- J. H. Wotiz, J. S. Matthews, and J. A. Lieb, *J. Am. Chem. Soc.* , 1951, 73 , 5503.
- 23.- P. Crabbé, H. Fillion, D. André, and J. L. Luche, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* , 1979, 859.
- 24.- J. H. Saunders, *Org. Synth. Coll.* , 1955, 3 , 416.
- 25.- Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en *Org. Synth. Coll.* , 1943, 2 , p., 131, utilizando NaBr como reactivo.
- 26.- R. N. Hammer, and J. Kleinberg, *Inorg. Synth.* , 1953, 4 , 12.
- 27.- E. Piers, J. R. Grierson, Ch. Kun Lau, and I. Nagakura, *Can. J. Chem.* , 1982, 60, 210.
- 28.- a) R. B. Woodward, and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 395 ; b) *Idem*, 2046 ; c) *Idem*, 2511.
- 29.- G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, and G. P. Pollini, " Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions " A. C. S. Monograph 180, Washington D. C., 1983.
- 30.- G. W. Holbert, and B. Ganem, *J. Org. Chem.* , 1976, 41, 1655.

- 31.- R. L. Frank, and R. H. Varland, *Org. Synth. Coll.* , 1955, 3, 829.
- 32.- R. Kaushal, S. Sovani, and S. S. Deshapande, *J. Indian. Chem. Soc.* , 1942, 19 , 107.
- 33.- M. Bertrand, et J. Le Gras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, 4336
- 34.- T. Mitsui, M. Kitahara, and T. Nagase, *J. Sci. Res. Inst. Tokyo* , 1956, 50, 65 ;
c.f. *Chem. Abstr.* , 1957, 51, 8658 e.
- 35.- R. Sánchez-Obregón, H. Barrios, E. Ortíz, and F. Yuste, *Rev. Roum. Chim.* ,1986, 31, 709.
- 36.- a) T. L. Gilchrist, and R. C. Storr, " Organic Reactions and Orbital Symetry " Cambridge University Press, 2nd. Ed., Cambridge, 1979, p., 265 ; b) *Idem.* , p., 280.
- 37.- E. S. Lewis, J. T Hill, and E. R. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* , 1968, 90, 662.
- 38.- K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* , 1975, 8, 361.
- 39.- K. Hayakawa, H. Nishiyama, and K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* , 1985, 50 , 512.
- 40.- H. O. House, " Modern Synthetic Reactions " W. A. Benjamin, Inc., 2nd. Ed., Menlo Park, 1972, p., 494.
- 41.- H. O. House, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* , 1971, 36, 2361.
- 42.- G. Stork, G. A. Kraus, and G. A. García, *Ibid.*, 1974, 39, 3459.
- 43.- D. J. Cram, " Fundamentals of Carbanion Chemistry, " Academic Press, New York, 1965, p., 52.
- 44.- F. Serratos, " Heuriskó Introducción a la Síntesis Orgánica," Ed. Alhambra, S. A., Madrid, 1975, p., 29.
- 45.- A. Maercker, *Org. React.* ,1965, 14 , 270.
- 46.- R. Greenwald, M. Chaykovsky, and E. J. Corey, *J. Org. Chem.* , 1963, 28, 1128.
- 47.- G. Wittig, and U. Schoellkopf, *Org. Synth.* , 1960, 40, 66.
- 48.- M. Fieser and L. F. Fieser, " Reagents for Organic Synthesis ", J. Wiley and Sons, New York, 1974, 4, 58.

- 49.- E. J. Corey, and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* , 1972, 94 , 6190.
- 50.- R. L. Shriner, R. C. Fuson, and D. Y. Curtin, " Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos ", Ed. Limusa Wiley, S. A, México, 1974, p.,142.
- 51.- F. Walls, *Microchem. J.* , 1971, 16, 684.

II. SINTESIS DE (-)-(R)-7- AZATRIPTOFANO¹.

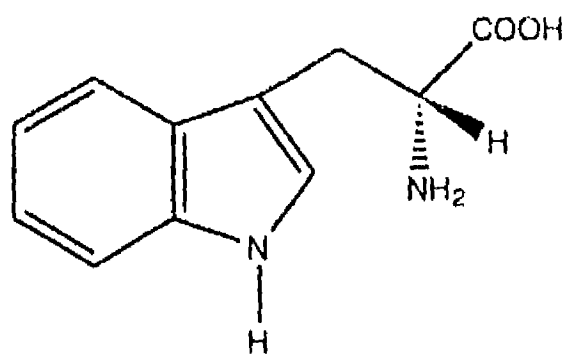
1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.

Recientemente se ha descrito el estudio del decaimiento de la fluorescencia de aminoácidos aromáticos tales como el triptofano 1 y sus derivados². Esta característica se ha aprovechado para investigar la estructura y la dinámica de algunas proteínas y péptidos³.

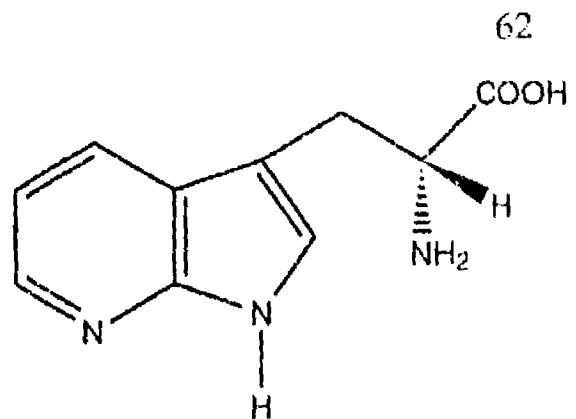
No obstante los diversos estudios relacionados con la fotofísica del triptofano, la relación entre el decaimiento de su fluorescencia y su estado basal aún no se llega a entender. De ahí que continúen apareciendo en la literatura publicaciones en donde se emplean métodos fluorescentes⁴ y técnicas espectroscópicas aplicadas a derivados del triptofano⁵.

El 7-azatriptofano 2 nos pareció ser un buen modelo para efectuar ese tipo de estudios, debido a sus propiedades espectroscópicas y al hecho de que puede ser sustituido en sistemas biológicos⁶. Desafortunadamente no se dispone de él como uno de sus enantiómeros y todos los esfuerzos encaminados a la resolución de la mezcla racémica no han tenido éxito⁷. Asimismo, el 7-azatriptofano tiene otro interés adicional debido al efecto que tiene sobre la fijación de nitrógeno en ciertas algas⁸.

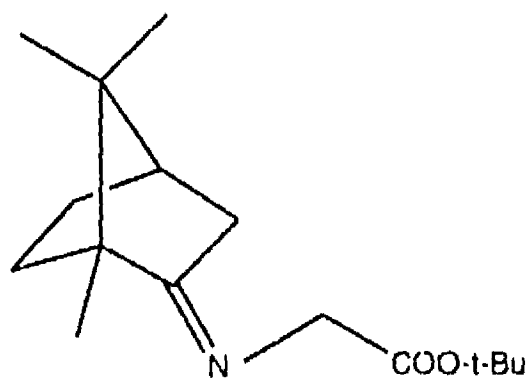
El racemato de este compuesto fue sintetizado por Robison hace ya varios años a partir de la 7-azagramina [3-(dimetilaminometil)-7-azaindol] la cual se usó en una reacción de alquilación con un éster acetamido-malónico, cuyo producto fue transformado posteriormente al (\pm)-7-Azatriptofano⁹. En el segundo capítulo de este trabajo se desea informar la primera síntesis del (-)-(R)-azatriptofano 2, vía alquilación de la (1R, 4R)-alcanforimina derivada del glicinato de terbutilo 3¹.



Triptofano 1



7-Azatriptofano 2



Acetato de[(1R,4R)-bornilidenamino]terbutilo 3

2.- PARTE TEORICA

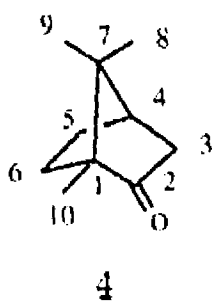
El manejo y comprensión de los métodos sintéticos para la formación asimétrica de ligaduras C-C, representa actualmente un reto para el químico orgánico sintético. Estos métodos aplicados a enolatos (por ejemplo en las reacciones de aldolización, alquilación, etc.) constituye una de las áreas más importantes en la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos.

Una de las herramientas más utilizadas en el desarrollo de esta área, ha sido el empleo de moléculas conocidas como agentes directores de la quiralidad (ADQ) o auxiliares quirales (AQ) en donde a través de una secuencia en tres pasos que implica: (a) la preparación y el aislamiento de un intermediario quiral (imina, hidrazona, etc.) derivado de un sustrato proquiral y el (ADQ), (b) la reacción propiamente dicha (p. ejm., alquilación) de dicho intermediario y (c) la eliminación del AQ en el producto de reacción, conduce a un sustrato alquilado enriquecido en uno de sus enantiómeros. La presencia de un agente director de la quiralidad en la molécula, convierte a los estados de transición del centro proquiral en estados diastereoméricos de diferente energía. Mientras más fuerte sea la interacción de las porciones quirales (en el estado de transición) con el agente alquilante, mayor será la diferencia de energía y por tanto mayor la estereodiferenciación en la reacción.

Los informes sobre la utilización de los AQs en síntesis asimétrica empezaron a finales de la década de los 60s¹⁰, sin embargo, la aplicación de estos agentes sólo ha visto sus frutos en la década pasada¹¹. A pesar de los logros obtenidos mediante este procedimiento, se tienen algunas desventajas que son inherentes al método. Como se mencionó, este procedimiento requiere de tres pasos y el uso de cantidades estequiométricas del ADQ que a menudo es necesario sintetizar. Sin embargo, la utilización de estos agentes y su gama de

aplicaciones, los hacen ser una alternativa al método catalítico utilizado también en el control asimétrico. Además, en vista de que los productos que se obtienen son diastereoisómeros y no enantiómeros como es el caso de la utilización de catalizadores quirales, se pueden efectuar la separación y purificación correspondientes, determinar el exceso diastereomérico y con ello la enantioselectividad de la reacción, directamente de los productos. Cuando los productos formados son enantiómeros, sólo se pueden separar mediante cromatografía con empaques quirales, o se requiere de una reacción adicional para formar los diastereoisómeros correspondientes, los cuales permitirán conocer la enantioselectividad del proceso¹².

El uso del (+)-alcanfor **4** como un ADQ, ha sido muy socorrido en una gran variedad de reacciones, muy probablemente porque se trata de una molécula de origen natural fácilmente asequible. El número de publicaciones recientes en donde se muestra la utilización de esta sustancia y de sus derivados en síntesis asimétrica confirman este hecho¹³.

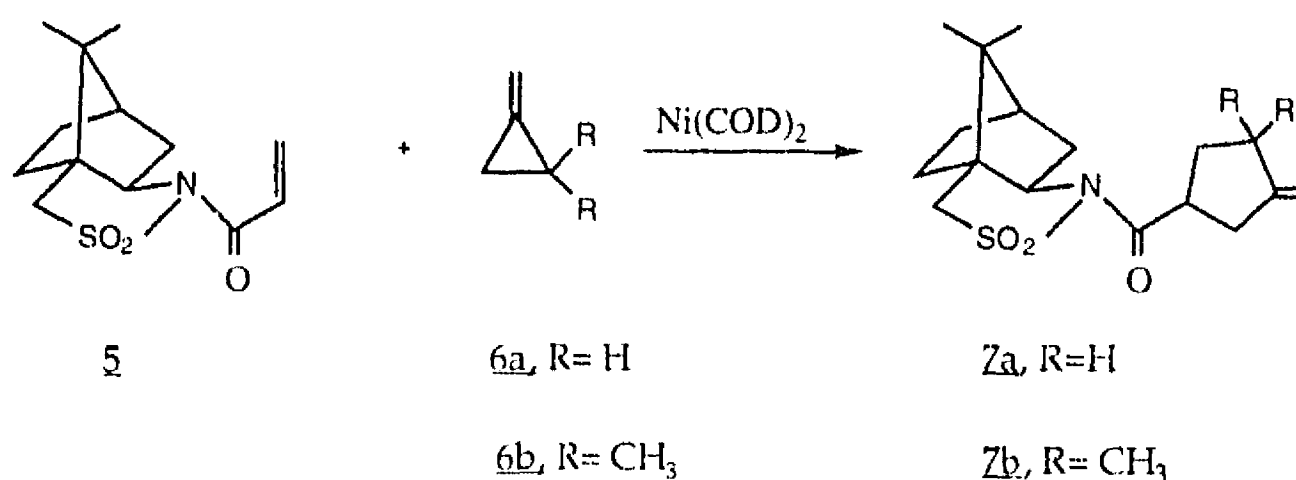


La abundancia, cristalinidad, rigidez e impedimento estérico de los grupos metilo presentes en la molécula, así como las transformaciones que se pueden efectuar tanto en el (+)-alcanfor como en el (-)-alcanfor son factores que han contribuido a su popularidad y disponibilidad como un ADQ. Más aún, los productos derivados de estas sustancias son frecuentemente cristalinos y se

pueden obtener, en forma diastereoméricamente pura, mediante recristalización.

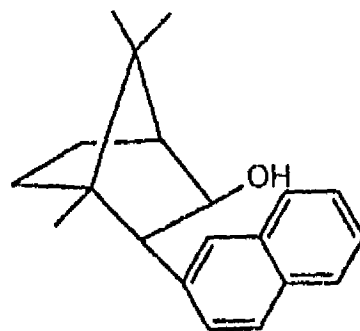
En la revisión hecha por Oppolzer sobre el uso del alcanfor, se encuentra resumida toda la información relacionada con este ADQ hasta mediados de 1986; desde entonces continúan apareciendo publicaciones en donde se hace referencia a ese trabajo¹³.

Binger ha utilizado un catalizador de Ni(0) en las cicloadiciones [3+2] del alcanforsultamacrilato **5** con el metilenciclopropano **6a** y/o el 2,2-dimetilmetilenciclopropano **6b**, para obtener las 3-metilenciclopentanamidas **7a** y **7b**¹⁴. En condiciones óptimas (-20° C, 16 h en tolueno) **7a** se obtiene con un ren

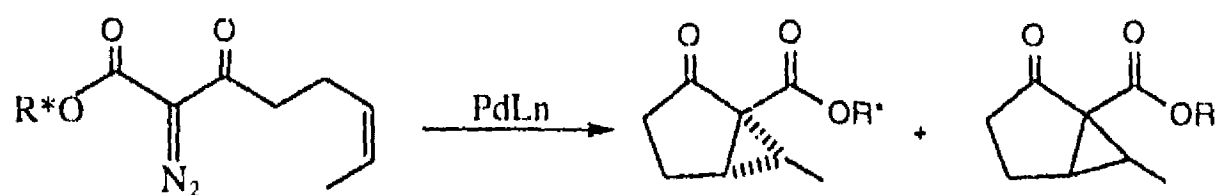


dimiento de 65 % y 91 % de ed (exceso diastereomérico) a partir de **5** y **6a**, respectivamente. El compuesto dimetilico análogo **7b**, se produce con un 85 % de rendimiento y un 98 % de ed (0° C y 20 h, también en tolueno). Con base en los resultados de Oppolzer¹³, estos autores asignan al nuevo estereocentro la configuración S¹⁴.

Taber y colaboradores emplearon en varias ocasiones el alcohol **8**, derivado del alcanfor, como un ADQ¹⁵. Describieron la reacción de ciclopropanación intramolecular, catalizada por (dppp)PdCl₂ [cloruro de Pd(II)-

8

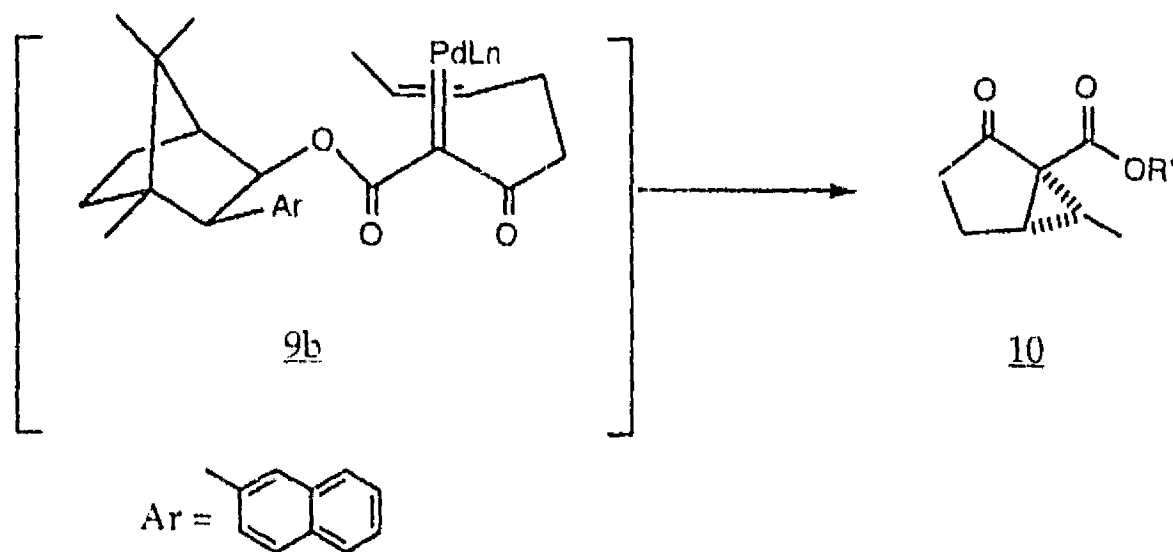
1,3 bis(difenilfosfino)propano], de 9a y dirigida por el ADQ 8. Esta reacción procede con una selectividad diastereofacial de 60 % (de ed), generando el compuesto 10 como producto principal con un rendimiento químico de 64 %^{15a}.



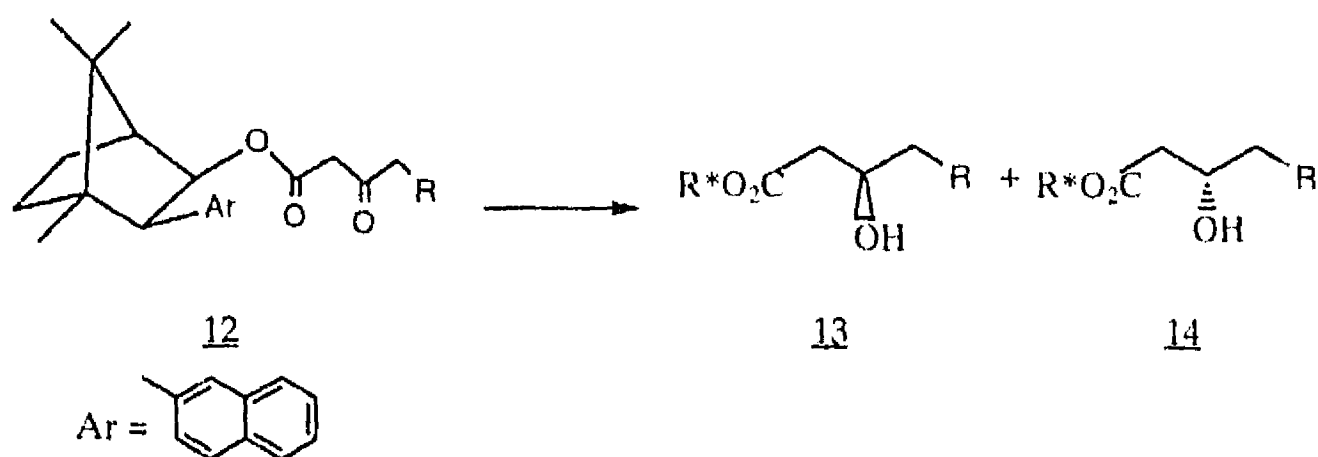
9a, R = 8 - H
(R = 8 menos H)

1011

La estereoquímica de esta reacción se puede racionalizar considerando que ocurre vía el intermediario 9b, como se observa enseguida:

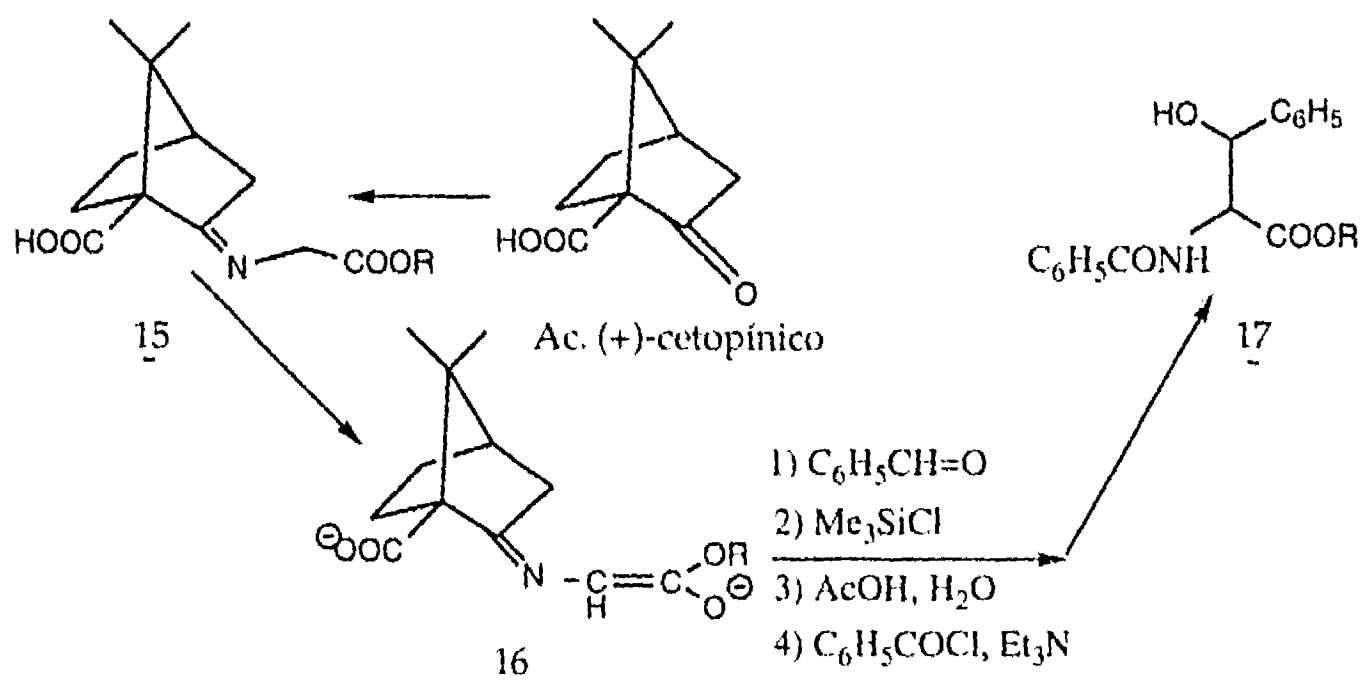


La confirmación de la estereoquímica absoluta y relativa de la ciclopropanación, se llevó a cabo mediante la transformación del compuesto **10**, a la (+)-isoneonepetalactona^{15a}. El mismo Taber, se valió también de las características estructurales del alcohol **8** en la reducción estereoselectiva de β -cetoésteres^{15b}. En este caso se considera que dicho alcohol bloquea una de las caras del carbonilo del β -cetoéster, tal como se observa en **12**. En función de las condiciones de reacción empleadas, se puede obtener un exceso de cualquiera de los diastereómeros **13** y/ó **14**. Cuando la reducción se hace con $\text{ZnCl}_2/\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$,



la reacción procede a través de un estado de transición en donde los carbonilos se encuentran *syn*, obteniéndose preferencialmente el diastereómero **13** con un 84 % de *ed*. Por el contrario, cuando se usa DIBAL-BHT (diisobutilaluminio-hidroxitoluenobutilado) se produce una orientación *anti* para los carbonilos, obteniéndose el diastereómero **14** con un 92 % de *ed*. La reducción del éster con LAH en **12**, conduce al diol quiral correspondiente que también podría utilizarse en síntesis asimétrica. Este mismo autor, ha utilizado esta metodología en la preparación estereoselectiva de la feromona de la avispa^{15b} y en la síntesis de un alcaloide biológicamente activo derivado de la piperidina^{15b}.

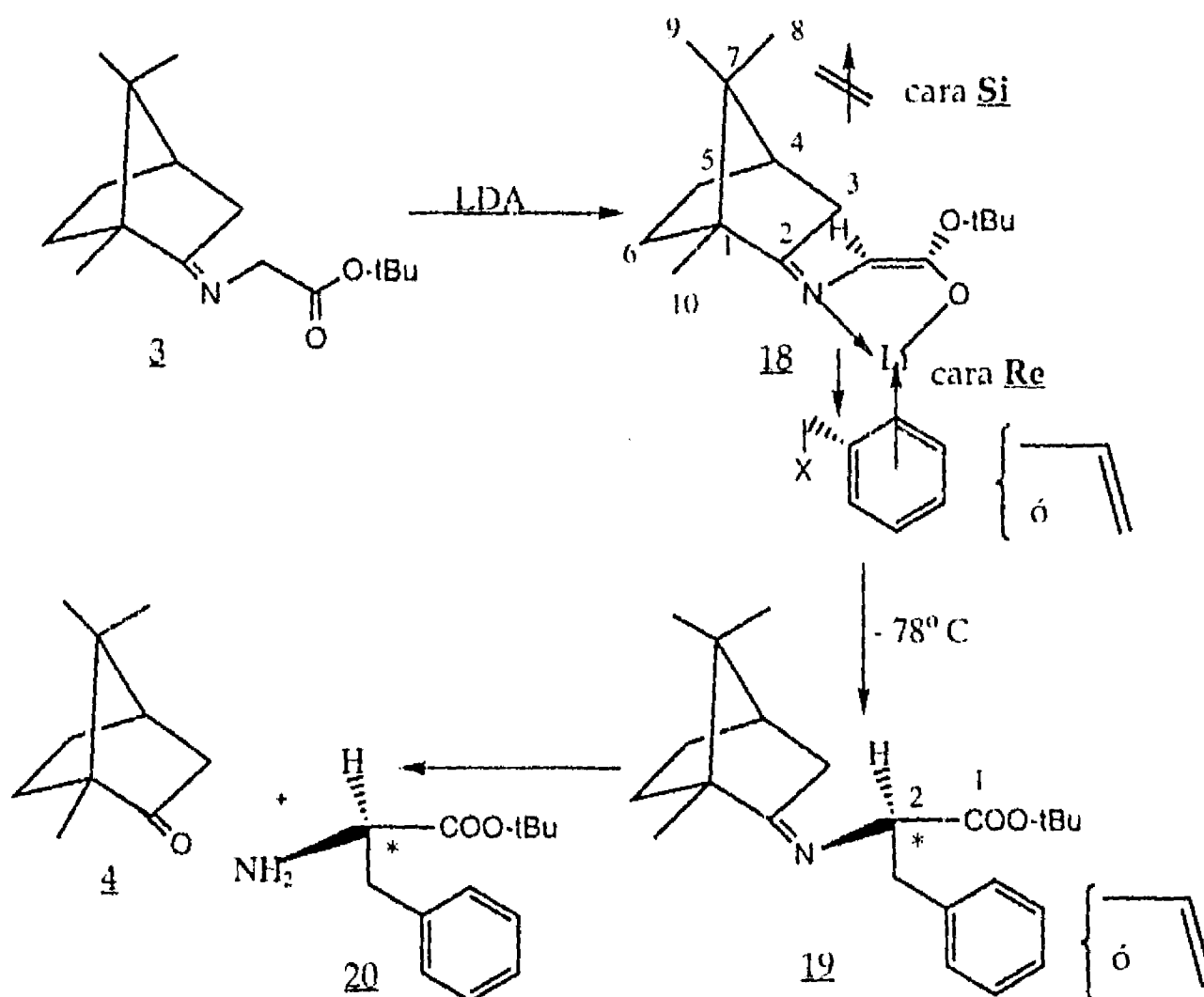
Se ha descrito la síntesis asimétrica de los aminoácidos **17** (*treo* y *eritro*- β -fenilserinas) usando el ácido (+)-cetopínico como auxiliar quiral¹⁶. En este caso el benzaldehído se condensa con el anión-enolato (de Li^+ , K^+ ó Zn^{2+}) **16** derivado de la imina quiral **15**, para dar después de hidrólisis y derivatización la β -fenilserina, con rendimientos químico y óptico que dependen del grupo éster ($\text{R} = \text{Me}$, Et , $t\text{-Bu}$) y del metal utilizado. Se encontró que cationes pequeños (Li^+ , K^+) y un grupo éster voluminoso, favorecen el enriquecimiento enantiomérico



y el rendimiento químico del isómero *treo*. Por el contrario, el catión Zn^{2+} genera un rendimiento químico similar al anterior, siendo la forma *eritro* la enantioméricamente favorecida. Las estructuras bimetálicas (Li^+ , K^+) ó monometálicas (Zn^{2+}) de los enolatos intermedios determinan la trayectoria estereoquímica de la reacción, esto es, su estereoselectividad.

Es conocido que los α -aminoácidos son compuestos biológicamente activos y miembros de importantes bloques carbonados quirales¹⁷. Recientemente, McIntosh y colaboradores han empleado el (+)-alcanfor como

ADQ, en la síntesis asimétrica de derivados de estos compuestos. La alquilación del enolato de Li^+ de la (*R*)-alcanforimina del glicinato de *tert*-butilo con diferentes agentes alquilantes conduce a los compuestos de configuración conocida y pureza óptica predecible, que depende de los haluros de alquilo utilizados¹⁸. La condensación de la *tert*-butilglicina y la alcanforona produce selectivamente la (*E*)-imina, debido a la influencia estérica del grupo metilo en C-10 del auxiliar quiral. Se ha asignado la estructura del quelato **18** al enolato formado con la imina **3** y el diisopropilamiduro de litio, en donde puede obser-

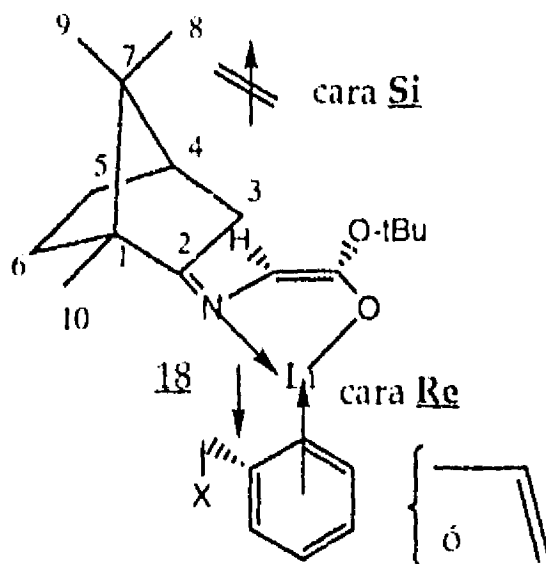


vase que la selectividad diastereofacial de la alquilación depende de la estructura y naturaleza electrónica del electrófilo. El ataque de un halogenuro alílico o bencílico por el lado estéricamente menos impedido (cara *Re*, inferior y

opuesta al metilo en C-8 del enolato), genera las iminas **19** (C-2, *R*) con eds que van de 33 a 98 %^{18c}. La transaminación de la imina bencilada **19**, produce el (*R*)-bencilglicinato **20** con ed alto, como se mencionó; sin embargo, los electrófilos alifáticos reaccionan de tal forma con dicho enolato, que sólo se obtiene una diastereodiferenciación baja y que va de 0 a 52 % de ed^{18a, c}.

Existen dos hechos que confirman el porqué en estas alquilaciones sólo se producen los compuestos cinéticos: (a) No se detectan compuestos dialquilados en la reacción, independientemente del electrófilo o de los equivalentes de base empleada. (b) La desprotonación del compuesto monobencilado y el tratamiento posterior con D₂O no produce el compuesto deuterado, indicando con esto la imposibilidad de una segunda desprotonación. Las observaciones de Seebach con relación a la ausencia de productos deuterados, cuando los enolatos se neutralizan con D₂O, están relacionadas al hecho anterior. La ausencia de deuterio en el producto (determinada por espectrometría de masas) permite pensar que una segunda desprotonación es aún menos probable¹⁹. En general, estas reacciones se efectúan a bajas temperaturas (-78° a -20° C) en THF como disolvente y en presencia de HMPA (Hexametilfosforamida). Es importante señalar que la presencia de este disolvente facilita el proceso de alquilación. No obstante que se desconoce el mecanismo de acción de la HMPA, se obtienen mejores rendimientos químicos y ópticos al agregar un eq. de este compuesto a la mezcla de reacción²⁰.

Las interacciones estereoelectrónicas entre el sistema alílico ó bencilico del electrófilo y el enolato, permiten racionalizar el incremento en la selectividad diastereofacial de la reacción, en comparación a la obtenida con electrófilos saturados. En este último caso, la selectividad se atribuye solamente a interacciones estéricas entre el electrófilo y el C-8 del metilo en el alcanfor^{18c}.



La preferencia en la alquilación por la cara **Re** se debe a que existe impedimento estérico por la cara **Si**. Si los grupos R- ó Ar- del electrófilo se acomodan dentro del sistema enolato de litio (forma eclipsada), éstos quedarán más cerca del alcanfor y las interacciones estéricas por la cara **Si** se incrementarán todavía más^{18a}.

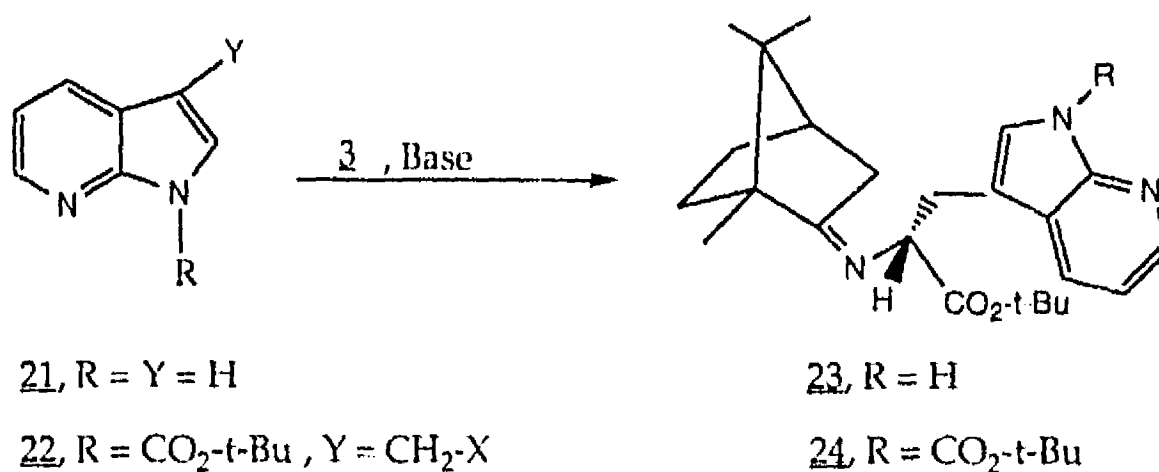
Se ha postulado que las interacciones π - π ó π -metal refuerzan la forma eclipsada, conduciendo a la reacción observada (por la cara **Re**) con una diastereoselectividad entre 69 y 98 %. Esta proposición se hace evidente al alquilar dicho enolato con 2 eq. de bromo fenil metil metano racémico y/ó 2 eq. de 3-bromo ciclohexeno. En este caso, se obtiene una buena resolución cinética del haluro y la formación de los ésteres con configuración (*R*) en C-2, los cuales contienen un segundo centro quiral C-3, diastereoméricamente puro. Se ha intentado la reacción de aldolización, utilizando el enolato de litio de la alcanforimina con algunos aldehidos, pero no se ha tenido éxito. La falta de reactividad entre el benzaldehido y el enolato **18** (por ejemplo) puede atribuirse a que éste es un enolato "suave". Este concepto enunciado primeramente por Pearson²¹ establece que: las bases "suaves" reaccionan con ácidos "suaves" y que

las bases "duras" reaccionan con ácidos "duros". Debido a que el enolato de esta alcanforimina es una base "suave" y que el carbono del carbonilo de un aldehído es un ácido "duro", teóricamente no debe esperarse ninguna reacción entre ellos. Stork aplicó este principio para explicar la preferencia observada experimentalmente, de la adición 1,4 sobre la adición 1,2 de los enolatos de iminas a cetonas conjugadas²². El principio anterior, también explica la falta de reactividad de los aldehídos con el enolato derivado del N-bencilidenglicinato de etilo. Se ha descrito la reacción de aldolización utilizando iminas tales como **15**. En este caso, la presencia del anión oxigenado en el AQ parece facilitar la reacción considerablemente¹⁶.

En realidad, se podrían seguir enumerando muchas otras aplicaciones en donde se haya utilizado el (+)-alcanfor o alguno de sus derivados como AQs, sin embargo, es necesario enfatizar que en el presente trabajo, las investigaciones de McIntosh (alquilación de la imina **3**), constituyen la base fundamental de la síntesis del (-)-(R)-7-azatriptofano **2** y que a continuación se describe.

3.- DISCUSION Y RESULTADOS

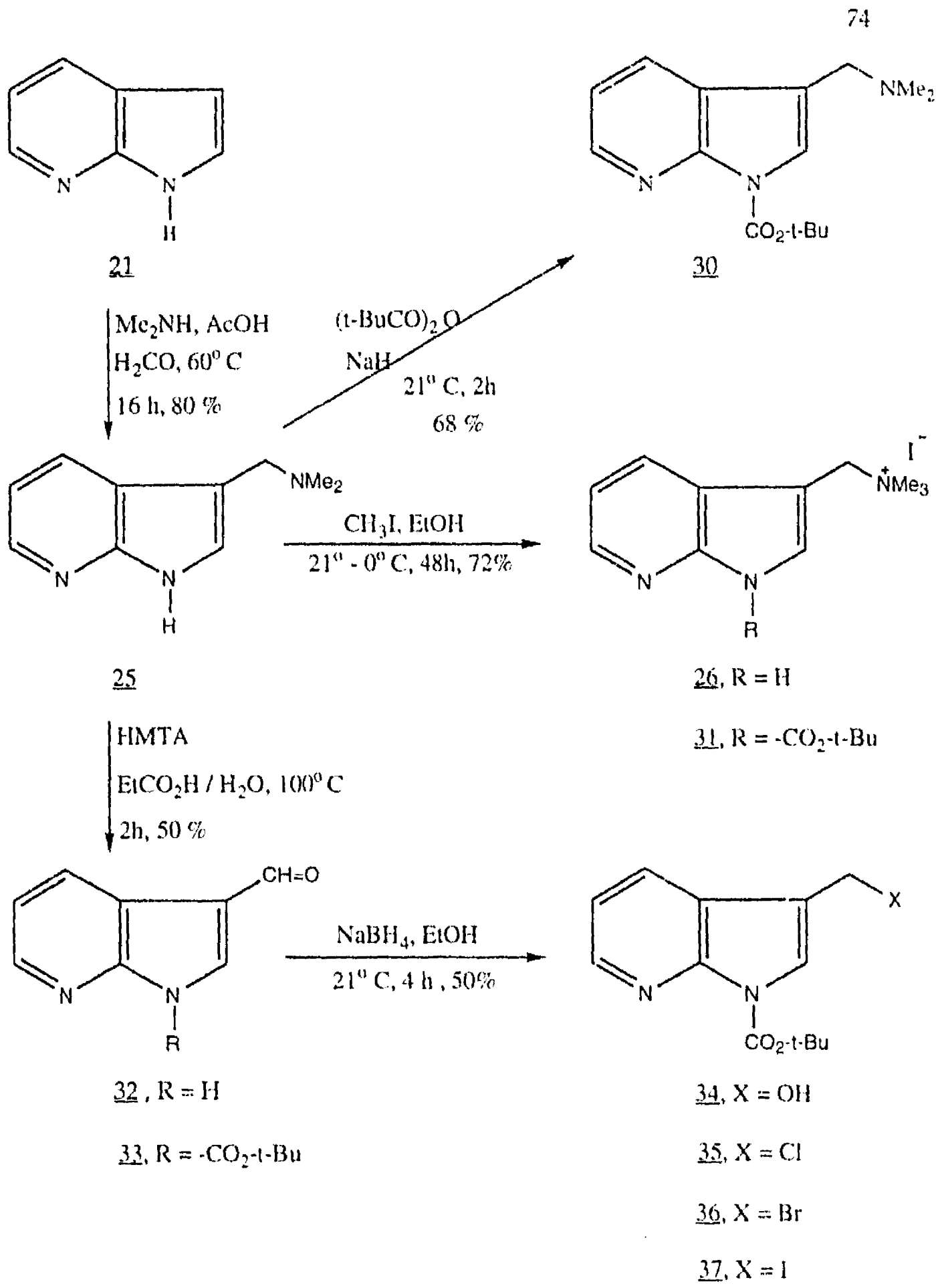
En vista de la disponibilidad comercial del 7-azaindol 21, la estrategia más directa para la síntesis de 2 era llevar a cabo la funcionalización selectiva del sistema indólico ya presente, y de esta manera evitar la construcción "ab initio" del núcleo heterocíclico. Efectuando la alquilación diastereoselectiva con especies indólicas funcionalizadas convenientemente tales como 22, se podría efectuar la preparación del (-)-(R)-7-azatriptofano (Esquema I).



Esquema I

La alquilación asimétrica de los derivados quirales de la glicina, también ha recibido considerable atención en la síntesis de aminoácidos de configuración conocida, obteniéndose los productos con una alta pureza óptica^{18c, 23}.

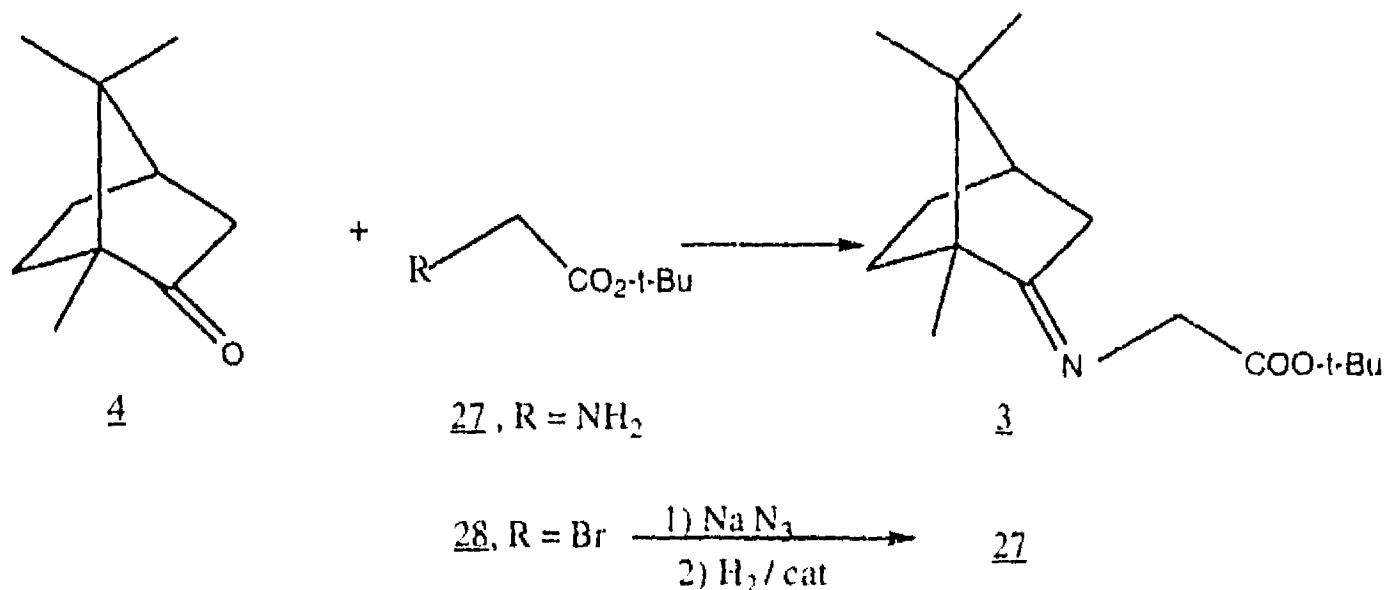
En su estudio sobre la alquilación del enolato obtenido de la (1R, 4R) alcanforimina del glicinato de terbutilo 3, McIntosh y colaboradores, determinaron que la densidad electrónica π y los efectos estéricos en el electrófilo tienen una influencia significativa sobre el exceso diastereoisomérico^{18c}. Los mejores resultados (más del 98 % de gd) se obtienen con los bromuros de bencilo, de modo que la presencia de una parte aromática en el electrófilo es crítica para conseguir una alta selectividad en la reacción.



Esquema II.

Por esto, nos pareció razonable pensar que se podría lograr un alto nivel de inducción asimétrica debido a la presencia del sistema azaindólico en nuestra molécula, puesto que también podría acomplejarse con el Li del enolato derivado de **3**. Por lo tanto, la alquilación del compuesto **3** podría conducir a especies del tipo **23** (ver Esquema I), cuya transformación posterior generaría el aminoácido deseado. Con el objeto de investigar esta posibilidad, el 7-azaindol **21** se trató en las condiciones de Mannich, para dar la 7-azagramina **25**⁹ con un rendimiento del 80 %. La transformación de **25** a su sal de amonio **26**, se logró perfectamente con un exceso de yoduro de metilo a dicho compuesto (ver Esquema II).

La (1*R*, 4*R*)-alcanforimina **3**^{18a} se preparó mediante una condensación del (+)-alcanfor natural con el glicinato de terbutilo **27**, utilizando BF₃.Et₂O como catalizador. El compuesto **27** a su vez, se preparó de acuerdo al método de

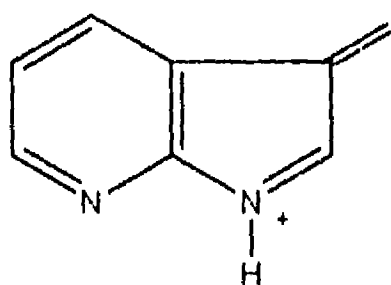


Esquema III.

Moore²⁴, a partir de bromoacetato de terbutilo **28**, seguido por una sustitución con azida de sodio y posterior hidrogenación catalítica (Esquema III). El aislamiento del aminoácido, se hizo a través de la formación de su oxalato, cuyo

tratamiento con ácido condujo al producto deseado.

En la siguiente etapa, era necesario el estudio sistemático en la alquilación de la imina 3, con el fin de lograr un nivel aceptable de exceso diastereomérico. El rendimiento del producto de alquilación 23 (Esquema I) fue de 26 % cuando se empleó la sal de amonio 26 en THF/DMF a -78°C , utilizando LDA como base. El resultado de este experimento fue decepcionante y lo fue más aún al no presentarse diastereoselectividad en la reacción. Esto pudo deberse a la tendencia que tienen estos sistemas a sufrir la reacción de eliminación de Hoffmann, de modo que el producto obtenido resulta muy probablemente, de la secuencia eliminación-adición, en donde participa el intermediario 29.



29

Debido a esto y con el objeto de impedir o al menos retardar la eliminación mencionada, se pensó en la sustitución del hidrógeno indólico por un grupo bloqueador. Así, la 7-azagramina 25, se convirtió al derivado terbutoxicarbonilo 30, mediante su tratamiento con dicarbonato de dterbutilo, en presencia de hidruro de sodio. Un exceso de yoduro de metilo sobre el compuesto 30, condujo a la sal de amonio protegida 31.

Como puede observarse en la Tabla 1 (Exp. 2, 3), aunque con la reacción de alquilación del derivado 31 no se tuvo éxito; se logró obtener a -10°C , un 33% del producto desprotegido 23, sin embargo, no se observó exceso diastereoisomérico (ed). Esto pudo deberse a que la desprotección del electrófilo

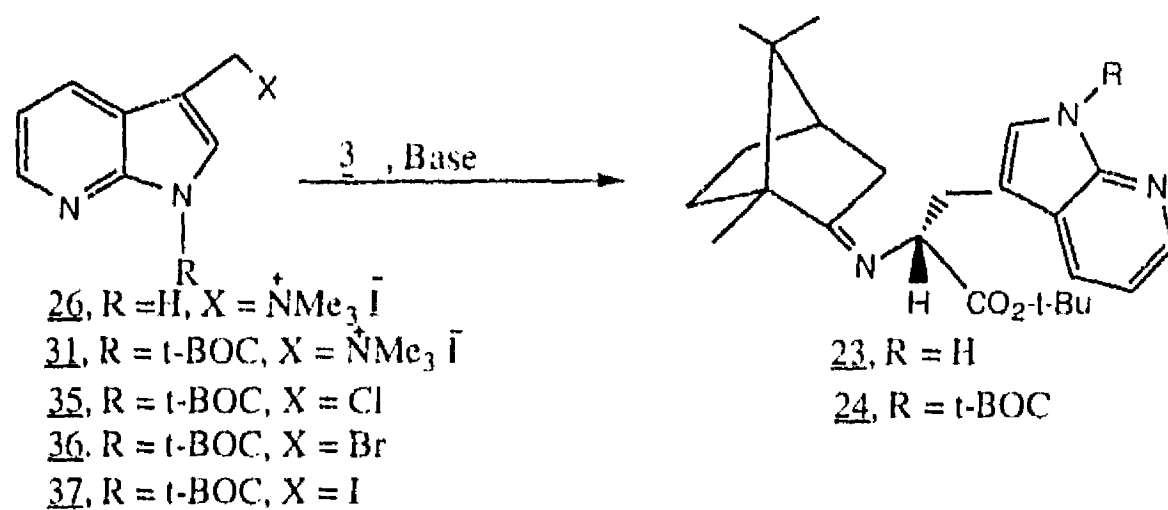


Tabla 1.- Alquilación del enolato de 3 con los derivados del 7-azaindol 26 - 37

Exp.	Alquilante	Disolvente	Base	T, °C	t. (h)	Rend. (%) ^a	(ed) ^b
1	<u>26</u>	THF/DMF	LDA	- 78	4	26	0
2	<u>31</u>	THF/DMF	LDA	- 78	3.5	--	--
3	<u>31</u>	THF/DMF	LDA	- 78	0.5	--	0
				- 10	4.2	33	
4	<u>35</u>	THF	LDA	-100	2	--	--
5	<u>35</u>	THF/HMFA	LDA	- 78	2	--	--
6	<u>35</u>	THF	LDA	- 78	3	--	--
7	<u>36</u>	THF/DMF	LDA	- 78	2.5	28	55
8	<u>36</u>	THF/DMF	LDA	- 78	1	8.5	33
				- 40	1		
9	<u>36</u>	THF	LDA	- 100	2	32	60
10	<u>37</u>	THF	LDA	- 78	2	--	--
11	<u>37</u>	THF	LDA	- 100	2	--	--
12	<u>37</u>	THF/HMPA	LDA	- 78	2.5	7.5	65
13	<u>37</u>	THF/HMPA	KNSi ₂ Me ₆	- 78	2,5	16	83
14	<u>37</u>	THF/HMPA	KNSi ₂ Me ₆	- 100	3	27	> 98

a.- Rendimiento de producto aislado.

b.-Determinado por la señal de los metilos diastereoméricos en los espectros de ¹Hrmn.

preceda a la reacción de alquilación. Por lo tanto, se pensó en la necesidad de emplear en el electrófilo un mejor grupo saliente, con el fin de lograr un aumento en la reactividad

Esto se inició con la obtención del aldehído **32**, que se preparó del compuesto **25**, siguiendo el método de Robison y Robison⁹: utilizando hexametilentetramina y ácido propiónico acuoso. Por otro lado, el derivado terbutoxicarbonilo **33** se generó de **32** en un 96 % de rendimiento, con NaH y dicarbonato de diterbutilo, posteriormente se redujo al alcohol **34** con NaBH₄ en etanol como disolvente (Esquema II). El tratamiento de **34** en forma independiente, con trifenilfosfina-tetracloruro de carbono por un lado y trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono por otro, produjo respectivamente, el cloruro **35** y el bromuro **36** correspondientes. El yoduro **37**, se preparó por sustitución del cloruro, a temperatura ambiente, con yoduro de sodio en acetona. A pesar de las condiciones tan suaves de esta reacción, el yoduro formado se iba descomponiendo lentamente. Con el bromuro también se tuvieron problemas similares, al tratar de purificarlo por cromatografía en columna de gel de sílice. Por tal motivo, fue preciso efectuar la cromatografía en columna utilizando florisil, para tratar de resolver dichos problemas.

Tomando en consideración los estudios de McIntosh *et al*^{18a,c} y las investigaciones sobre adiciones diastereoselectivas conjugadas de enolatos de Li de alcanforiminas de glicinatos de alquilo ²⁵, se estudiaron otras reacciones de alquilación, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1. Desafortunadamente en todos los casos, los rendimientos químicos fueron muy modestos y no obstante que se realizaron varios experimentos, no fue posible establecer las condiciones mediante las cuales se pudieran lograr buen rendimiento químico y alto nivel de diastereoselectividad. Por tanto, fue necesario pensar en la utilización de un mejor reactivo alquilante. A pesar de que se trataba de especies alílicas, el

cloruro **35** no reaccionaba a las temperaturas de la reacción (Exp. 4 - 6). Aún incrementando la temperatura como en el caso del bromuro **36** (Exp. 8), no se mejoraba el rendimiento químico y por el contrario la diastereoselectividad disminuía. Algunos factores que posiblemente pudieran influir en estos resultados (considerando también a electrófilos más reactivos como el yoduro **37**, Exp. 10 y 11) serían: la baja estabilidad del electrófilo y la poca solubilidad tanto de los reactivos como del enolato a la temperatura de la reacción. McIntosh y Mishra^{18a} demostraron que la adición de un equivalente de Hexametilfosforamida (HMPA) no disminuía la selectividad, pero un exceso de este disolvente resulta contraproducente. A pesar de lo anterior, en nuestro caso fue necesario agregar un exceso de dicho disolvente para lograr mejores resultados. Así, al efectuar la alquilación a -100°C en THF/HMPA como disolventes y Hexametildisilazida de potasio como base, se obtuvo el compuesto **24** con un exceso diastereoisomérico mayor a 98 % (Exp. 14). Mediante la señal de los metilos sustituyentes del alcanfor, se puede integrar la señal correspondiente a cada diastereoisómero en el espectro de $^1\text{Hrnm}$, facilitando de esta manera el análisis espectroscópico correspondiente. En el caso del experimento 14, sólo se detectan las señales pertenecientes a un diastereoisómero. Es importante señalar que en las reacciones efectuadas en condiciones equivalentes de temperatura y tiempos de reacción (Exp. 12 y 13), la base de potasio fue con la que se obtuvo el mejor rendimiento y la mayor diastereoselectividad (65 vs 83% de *ee*). Probablemente otros iones metálicos también podrían facilitar esta alquilación, sobre todo aquéllos que mejoraran la solubilidad del enolato a las bajas temperaturas requeridas en esta reacción.

De acuerdo al modelo de McIntosh, el ataque preferencial del electrófilo ocurre por la parte inferior (cara *Re* del enolato), que es la menos impedida, para dar el producto de configuración *R*. Se ha demostrado que los haluros de bencilo

presentan una interacción electrostática favorable entre el sistema bencílico y el sistema π del enolato, conduciendo a un aumento en el impedimento estérico, que se traduce en una mayor estereoselectividad de la reacción. Estas características se ilustran en la Figura 1. en donde las interacciones se refieren al sistema π del enolato con el sistema indolílico.

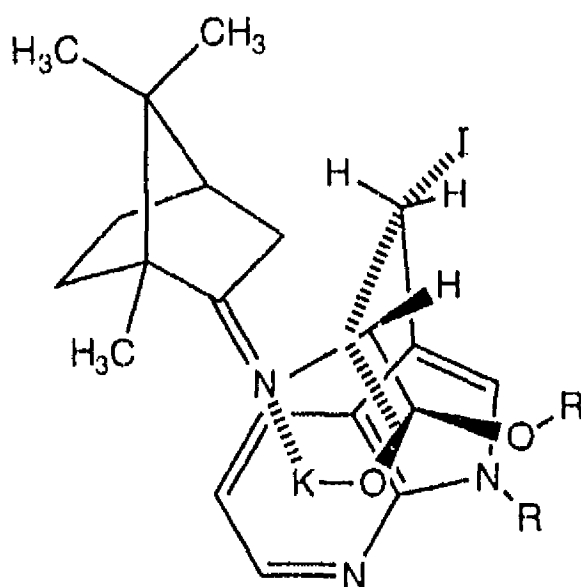
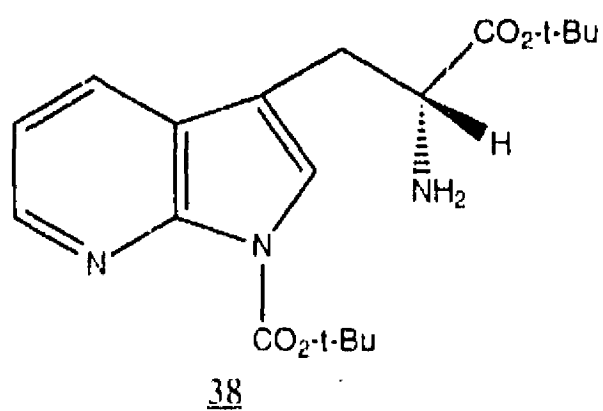


Figura 1.

Para completar la síntesis del 7-Azatriptofano **2**, fue necesario efectuar una serie de reacciones de hidrólisis. Así, el auxiliar quiral [(+)-alcanfor] se eliminó en presencia de clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, dando como resultado el aminoácido N-prottegido **38**.



Con el fin de comprobar el exceso enantiomérico de **38**, se agregó reactivo de desplazamiento ópticamente activo: tris[3-heptafluoropropil-hidroximetileno]-(+)-alcanfor]europio(III) a una muestra de ese compuesto (al determinar el espectro de $^1\text{Hrnm}$) y no se observó la presencia del otro enantiómero. Nos sorprendió el hecho de que los valores de la rotación específica $[\alpha]_D$ para estos compuestos fueran tan pequeños, sobre todo porque no se detectó (en $^1\text{Hrnm}$) el diastereoisómero de **24**. Para asegurarnos de que dichos valores eran exactos, se determinaron en forma independiente las $[\alpha]_D$ de los mismos compuestos, en un segundo polarímetro de otra institución. En esta otra determinación, los valores obtenidos para la rotación específica coincidieron exactamente con los de la primera ocasión.

A pesar de la existencia de las reglas de Brewster, establecidas desde hace varios años para estimar la rotación específica de compuestos ópticamente activos²⁶, en nuestro caso no se pudieron aplicar, debido a que no son lo suficientemente generales para poder estimar el sustituyente 7-azaindolilo.

Finalmente, la ruptura de los ésteres terbutílicos de **38** y la N-descarboxilación del diácido resultante se efectuaron simultáneamente con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Se obtuvo el (-)-(R)-7-azatriptofano **2**, en forma de un sólido cristalino (recristalizado de agua), con un rendimiento de 69 %, pf. 260 - 61°C (dec) y $[\alpha]_D -1.2$ (c=0.5, H₂O).

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato para punto de fusión de Thomas-Hoover Uni-Melt o uno Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (ir) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 783 ó en uno Bomem MB 100 FTIR. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno ($^1\text{Hrnm}$) se hicieron en un espectrómetro Varian Gemini a 200 MHz ó a 300 MHz en un espectrómetro Varian XL-300 en deuterocloroformo (CDCl_3) como disolvente, a menos que se diga otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ($^{13}\text{Crnm}$) se hicieron a 50 MHz (en el Varian Gemini) ó a 75 MHz (en el Varian XL-300). La señal residual del disolvente (CDCl_3) se usó para fijar las señales; CDCl_3 ; ^1H : δ 7.262, ^{13}C : δ 77.0. Los desplazamientos químicos se informan en ppm (partes por millón) a partir de la señal del TMS (tetrametilsilano) como estándar interno y en escala δ . La multiplicidad, número de protones, constantes de acoplamiento y las asignaciones para los protones se indican entre paréntesis. Los espectros de masa (em) se determinaron en un instrumento V. G. micromass 7070 HS usando una energía de ionización de 70 eV. Los análisis elementales fueron hechos por los Laboratorios M-H-W, en Phoenix, Ariz. EUA. La medición de las rotaciones ópticas ($[\alpha]_D$) se hizo utilizando un polarímetro Perkin-Elmer 243 usando la luz de sodio, en una celda de 10 cm y con la concentración de la muestra dada en g/100 mL. Para la cromatografía en capa fina analítica (ccf) se emplearon cromatofolios de aluminio E. Merck cubiertos con gel de sílice 60 F₂₅₄ (0.2 mm de espesor). Para la cromatografía flash en columna, se empleó gel de sílice 60 (230 - 400 mallas).

El éter de petróleo (pet) se refiere a una fracción con intervalo de pe. entre 30 - 60° C. El éter dietílico anh. (Et_2O) y la diisopropilamina anh. se obtuvieron

por destilación de LiAlH_4 y el Tetrahidrofurano (THF) anh. se obtuvo por destilación de potasio/benzofenona. El etanol absoluto (EtOH) se secó por destilación de magnesio. El benceno (B), la dimetilformamida (DMF) y el tetracloruro de carbono (CCl_4) anhidros se prepararon por destilación de pentóxido de fósforo. La hexametilfosforamida (HMPA) anh. se obtuvo por destilación de hidruro de calcio y la acetona se secó por destilación de K_2CO_3 . Las soluciones en los disolventes orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un evaporador rotatorio conectado a un aspirador de agua. A menos que se indique otra cosa, todas las reacciones de alquilación se realizaron en condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno.

Glicinato de terbutilo 27.

Este éster se preparó por el método de Moore y Rydon²⁷ a partir de bromoacetato de terbutilo. Se usó ácido oxálico para aislar el éster terbutílico de la glicina, pe. 55 - 62° C (18 Torr.); [lit²⁸ pe. 68° C (21 Torr.)]; ir (neto): 3395, 3330 (NH), 1740 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{Hrnm}$, δ : 3.28 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); em m/z : 130 ($\text{M}^+ - 1$).

Acetato de [(1R, 4R)-bornilidenamino] terbutilo 3^{18a}.

Una mezcla de (1R, 4R)-(+)-alcanfor **4** (1.52 g, 0.01 mol), glicinato de terbutilo **27** (1.31 g, 0.01 mol), benceno anh. (40 mL) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.1 mL) se calentó a ebullición por 48 h usando una trampa de Dean-Stark para eliminar azeotrópicamente el agua. Después de ese tiempo la solución se enfrió, se lavó con salmuera, luego con agua, se secó y concentró. De la cromatografía en columna (20 % AcOEt/Hex como eluyente) se pudo aislar la imina **3** (1.9 g) con

un rend. de 72 %; ir (película): 1690 (C=N), 1745 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{Hrmn}$, δ : 3.94 (AB q, 2H, $J = 16 \text{ Hz}$, N-CH₂-CO), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.95 - 1.35 (m, 5H), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 1.25 - 1.06 (m, 1H), 0.95 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me); $^{13}\text{Crmn}$ δ : 187.0, 169.3, 80.8, 54.5, 54.0, 47.2, 43.7, 35.6, 31.8, 28.0, 27.3, 19.5, 18.9, 11.2. Peso molecular exacto calculado para C₁₆H₂₇NO₂: 265.2041; encontrado: 265.2024.

3-(N-Dimetilaminometil)-7-azaindol (7-Azagramina) 25.

Se adicionó ácido acético glacial (7.2 g, 119 mol) a una solución acuosa agitada de dimetilamina al 40 % en agua (6 g, 0.054 mol) mantenida a 5° C. Luego se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37 % (4.2 g, 0.051 mol) a la solución anterior. La mezcla se vertió sobre el 7-azaindol **21** (6 g, 0.051 mol) y se agitó hasta que se homogeneizó. La reacción se calentó a 60° C por 16 h y se neutralizó con NaOH aq. (7.2 g en 50 mL de agua). El enfriamiento posterior de la mezcla dió el producto **25** (7.15 g, 80%) en forma de cristales amarillos, pf. 160 - 62° C, [lit⁹. pf. 157 - 158.5° C]; ir (CHCl₃): 3466, 3147 (N-H), 2819, 2776 (-CH-N<, -CH₂-N-) cm^{-1} ; $^1\text{Hrmn}$ δ : 11.74 (sa, 1H, N-H); 8.33 - 8.22 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.8 \text{ Hz}$), 8.07 - 7.96 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.8 \text{ Hz}$), 7.23 (sa, 1H), 7.1 - 7.0 (dd, 1H, $J = 4.8, 7.8 \text{ Hz}$), 3.58 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); $^{13}\text{Crmn}$ δ : 148.8, 142.5, 127.3, 124.9, 119.8, 115.1, 110.7, 54.5, 44.9. Peso molecular exacto calculado para C₁₀H₁₃N₃: 175.1117; encontrado: 175.1110.

1-ter-Butiloxycarbonil-3-(N-dimetilaminometil)-7-azaindol 30.

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión al 80% en aceite mineral 0.3 g, 0.01 mol,) en HMPA (10 mL) se agregó el 3-(N-dimetilaminometil)-7-azaindol **25** (1.75 g, 0.01 mol) en HMPA (15 mL). Después

de agitar durante 0.5 h, se agregó dicarbonato de dterbutilo (2.4 g, 0.011 mol) en HMPA (10 mL) y la agitación se continuó a 21° C por 2 h. La reacción se trató con agua (40 mL) y se extrajo con Et₂O (4 x 40 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y agua, se secaron y concentraron. La cromatografía en columna del residuo, utilizando MeOH y AcOEt 20/80, dió el compuesto **30** (1.87 g, 68 % de rend.); pf. 94 - 96° C (pet); ir (CHCl₃): 2820, 2790 (-CH-N<, -CH₂-N-), 1755 (C=O), 1425 (C-N) cm⁻¹; ¹Hrmn δ: 8.42 - 8.35 (dd, 1H, J = 2.5, 5 Hz), 7.92 - 7.87 (dd, 1H, J = 2.5, 5 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (dd, 1H, J = 5.0, 5.0 Hz), 3.40 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.55 (s, 9H); ¹³Crmn (DMSO-d₆), δ: 148.5, 147.2, 145.0, 128.2, 124.5, 123.1, 118.2, 115.6, 83.7, 54.6, 45.4, 28.0. Peso molecular exacto calculado para C₁₅H₂₁N₃O₂: 275.1634; encontrado: 275.1622.

Yoduro del 3-(N-dimetilaminometil)-7-azaindol amonio 26.

Se adicionó yoduro de metilo (3 g, 0.02 mol) gota a gota a una solución agitada del compuesto **25** (3 g, 0.02 mol) disuelto en EtOH anh. (60 mL). La mezcla se dejó a t. a. (21° C) por 24 h y luego otras 24 h a 0° C. La sal correspondiente (**26**, 4.8 g, 72 % de rend.) se aisló mediante filtración. Los cristales obtenidos se lavaron primero con EtOH anh. (3 x 10 mL) y luego con Et₂O anh. (3 x 30 mL); pf. 205 - 207° C (dec); ir (KBr): 3450 (NH) cm⁻¹; ¹Hrmn (DMSO-d₆), δ: 8.40 - 8.22 (m, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (s, 1H); em, m/z : 317 (M⁺).

Yoduro de 1-(*trans*-Butiloxycarbonil)-3-(N-dimetilaminometil)-7-azaindol amonio31.

El yoduro de metilo (0.5 g, 3.5 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de **30** (0.83 g, 3 mmol) en EtOH anh. (10 mL), manteniéndose la mezcla a 0 °C. La reacción se dejó a esa temperatura durante 1 h y luego a 5° C por 4 días. El producto **31** (1.06 g, 84 % de rend.) se aisló por filtración, se lavó con Et₂O anh. (3 x 3mL) y se secó al vacío; pf. 165 - 166° C (dec); ir (KBr): 1750 (C=O) cm⁻¹; ¹Hrnm, δ: 8.64 - 8.52 (dd, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 8.51 - 8.46 (dd, 1H, J = 1.5, 4.7 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.45 (s, 9H), 1.61 (s, 9H); em, m/z : 275 (M⁺ - CH₃I).

3-Formil-7-azaindol 32.

Este compuesto se preparó siguiendo el método de Robison y Robison⁹, usando una solución del 3-(N-dimetilaminometil)-7-azaindol **25** (15 g, 0.0857 mol) y hexametilentetramina (12 g, 0.0857 mol) en ác. propiónico aq. al 66 % (65 mL), el cual se agregó gota a gota, a otra solución en ebullición de hexametilentetramina (12 g, 0.0857 mol) en el mismo ácido (45 mL) durante una h. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 100° C por 2 h, se enfrió a t.a., se agregó agua (250 mL) y enseguida se enfrió a 0° C, para dar cristales blancos de **32** (6.24 g, 50 % de rend.): pf. 221 - 223° C (agua) [lit. ⁹, pf. 214 - 215° C]; ir (KBr): 2788 (C-H), 1658 (C=O) cm⁻¹; ¹Hrnm (acetona-d₆), δ: 10.03 (s, 1H, H-C=O), 8.60 - 8.47 (dd, 1H, J = 1.3, 7.8 Hz, C(6) Ar-H), 8.39 (sa, 2H, N-CH=C, C(4)Ar-H), 7.39 - 7.25 (dd, 1H, J = 4.7, 7.8 Hz, C(5) Ar-H); ¹³Crnm (DMSO-d₆), δ: 185.7, 149.5, 145.0, 138.9, 129.3, 118.5, 116.7, 116.6; em, m/z : 146 (M⁺), 145(M⁺ -1).

1-(ter-Butiloxicarbonil)-3-formil-7-azaindol 33.

Una solución del 3-formil-7-azaindol **32** (6g, 0.041 mol) en HMPA anh. (50 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de NaH (1.23 g, 0.041 mol, dispersión al 80 % en aceite mineral) en HMPA (40 mL) a 21° C. La agitación se continuó hasta obtener una solución transparente, luego se agregó una sol. de dicarbonato de diterbutilo (9.84 g, 0.045 mol) en HMPA (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 3 h más. Se diluyó con agua (200 mL), luego se agregó Et₂O y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 200 mL) y los extractos combinados se lavaron con una sol. aq. saturada de NaHCO₃ (3 x 150 mL), después con salmuera, luego con agua y finalmente se secaron, filtraron y concentraron. La recrystalización del residuo dio el compuesto **33** (9.9 g, 98 %); pf. 131 - 132° C (Hex.); ir (CHCl₃) : 1763 (N-COO-), 1678 (C=O) cm⁻¹; ¹Hrmn, δ: 10.04 (s, 1H, H-C=O), 8.64 - 8.48 (m, 2H, C(6)Ar-H, C(4)Ar-H), 8.24 (s, 1H, N-CH=C), 7.4 - 7.25 (m, 1H, C(5)Ar-H), 1.68 (s, 9H, t-Bu); ¹³Crmn δ: 185.4, 148.5, 146.9, 146.8, 136.3, 130.8, 120.3, 119.0, 118.9, 85.9, 27.9. Peso molecular exacto calculado para C₁₃H₁₄N₂O₃: 246.1004; encontrado: 246.1018.

1-(ter-Butiloxicarbonil)-3-(hidroximetil)-7-azaindol 34.

Se agitaron el 1-(ter-butiloxicarbonil)-3-formil-7-azaindol **33** (8 g, 32.5 mmol) y borohidruro de sodio (0.308 g, 8.14 mmol) en EtOH al 95 % (65 mL), a 21° C durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo oleoso se trató con una sol. aq. de NaOH, 1.0 N (98 mL). La solución alcalina se extrajo con Et₂O (1 x 200 mL) y AcOEt (1 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron, filtraron y concentraron. De la cromatografía en columna del residuo, utilizando Hex./AcOEt 50/50 como eluyente, se obtuvo el

alcohol **34** (4.85 g, 60 %); pf. 156 - 158° C (AcOEt); ir (CHCl₃): 3620 (-OH), 1752 (C=O) cm⁻¹; ¹Hrmn δ: 8.52 - 8.47 (dd, 1H, J = 1.4, 4.8 Hz, C(6)Ar-H), 7.98 - 7.92 (dd, 1H, J = 1.4, 7.5 Hz, C(4)Ar-H), 7.59 (s, 1H, N-CH=C), 7.22 - 7.14 (dd, 1H, J = 4.8, 7.58 Hz, C(5)Ar-H), 4.80 (sa, 2H, -CH₂-O), 1.64 (s, 9H, t-Bu); ¹³Crmn δ: 148.3, 147.8, 145.1, 128.0, 123.7, 121.9, 118.3, 117.9, 84.0, 56.9, 28.0; em, m/z : 248(M⁺). Análisis calculado para C₁₃H₁₆N₂O₃: C 62.89, H 6.50, N 11.28; encontrado: C 63.00, H 6.56, N 11.40.

1-(ter-Butiloxicarbonil)-3-(clorometil)-7-azaindol 35.

Se agitaron el 1-(ter-butiloxicarbonil)-3-(hidroximetil)-7-azaindol **34** (4.5 g, 0.018 mol), trifenilfosfina (4.8 g, 0.018 mol), CCl₄ anh. (110 mL) y DMF anh. (40 mL) a t.a. (21° C) durante 4.5 días. Los disolventes se eliminaron al vacío (0.5 Torr.) y a t. a. La cromatografía en columna del residuo usando Hex./AcOEt 50/50 como eluyente, dio el cloruro deseado **35** (2.19 g, 45 % de rend.); pf. 87 - 89° C; ir (CHCl₃): 1755 (C=O), 765 (C-Cl) cm⁻¹; ¹Hrmn δ: 8.57 - 8.47 (m, 1H, C(6)Ar-H), 8.02 - 7.92 (dd, 1H, J = 1.6, 7.9 Hz, C(4)Ar-H), 7.65 (s, 1H, N-CH=C), 7.26 - 7.17 (m, 1H, C(5)Ar-H), 4.71(s, 2H, -CH₂-Cl), 1.63 (s, 9H, t-Bu); ¹³Crmn δ: 148.1, 145.8, 145.7, 127.8, 125.2, 121.4, 118.6, 114.5, 84.4, 37.6, 28.0; em, m/z : 266 (M⁺), 268 (M⁺⁺²). Análisis calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂Cl: C 58.54, H 5.64, N 10.50, Cl 13.29; encontrado: C 58.73, H 5.96, N 10.46, Cl 13.46.

1-(ter-Butiloxicarbonil)-3-(bromometil)-7-azaindol 36.

Se agitaron el 1-(ter-butiloxicarbonil)-3-(hidroximetil)-7-azaindol **34** (0.124 g, 0.5 mmol), trifenilfosfina (0.137 g, 0.52 mmol) y tetrabromuro de carbono (0.175 g, 0.53 mmol) en DMF anh. (2 mL), a 21° C por 20 h. El disolvente se

eliminó al vacío y a t. a. El residuo se cromatografió en Florisil Merck (usando CH₂Cl₂/Et₂O, 50/50 como eluyente) para dar el derivado bromado **36** (0.060 g, 39 % de rend.); pf. 79 - 82° C; ir (CHCl₃): 1738 (C=O), 774 (C-Br) cm⁻¹; ¹Hrmn δ: 8.61 - 8.5 (dd, 1H, J = 1.6, 4.8 Hz, C(6)Ar-H), 8.10 - 7.98 (dd, 1H, J = 1.6, 7.9 Hz, C(4)Ar-H), 7.69 (s, 1H, N-CH=C), 7.34 - 7.22 (m, 1H, C(5)Ar-H), 4.61 (s, 2H, -CH₂-Br), 1.63 (s, 9H, t-Bu); em, m/z : 313 (M⁺ +2).

1-(ter-Butiloxicarbonil)-3-(yodometil)-7-azaindol 37.

El derivado clorado **35** (2.10 g, 7.8 mmol) se disolvió en acetona anh. (15 mL) y se agregó a esta solución agitada, NaI anh. (1.2 g, 8 mmol). La reacción se agitó a 21 ° C por 24 h y luego se filtró. De la evaporación del filtrado se obtuvo el compuesto **37** (2.7 g, 96 % de rend.); pf. 102 - 104 ° C; ir (CHCl₃): 1748 (C=O), 760 (C-I) cm⁻¹; ¹Hrmn δ: 8.54 - 8.43 (dd, 1H, J = 1.5, 4.7 Hz, C(6)Ar-H), 7.99 - 7.88 (dd, 1H, J = 1.6, 7.9 Hz, C(4)Ar-H), 7.70 (s, 1H, N-CH=C), 7.18 - 7.27 (m, 1H, C(5)Ar-H), 4.48 (s, 2H, -CH₂-I), 1.60 (s, 9H, t-Bu); ¹³Crmn δ: 145.8, 128.0, 123.9, 121.6, 118.3, 115.7, 84.4, 83.9, 28.0, 18.5; em, m/z : 231 (M⁺ -I).

Procedimiento general para la alquilación de la alcanforimina 3.

1.-Alquilación en presencia de LDA

Se preparó LDA (1.25 mmol) a 0° C en THF anh. (5 mL) en atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió a -78° C. Enseguida se agregó una solución de la imina **3** (0.265 g, 1 mmol) en THF (2 mL) y la solución se agitó a una temperatura entre -100° y -78° C por 30 min. Luego se adicionó el agente alquilante (**26**, **31**, **35**, **36** y/ó **37**) disuelto en THF, en DMF ó en HMPA (ver Tabla

1) y se agitó a una temperatura entre -100° y -10° C de 2 a 5 h. dependiendo del experimento (Tabla 1) . Después se diluyó con agua (5 mL), se dejó llegar a t. a., se le añadió éter (10 mL) y se separó. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron primero con salmuera y luego con agua, se secaron, filtraron y concentraron. El residuo se cromatografió en columna utilizando AcOEt/ Hex. 50/50 y se obtuvieron los productos 23 y/o 24.

2.- Alquilación en presencia de $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$.

La bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (7.5 mmol) se agregó a THF anh. (15 mL) en agitación y en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a una temperatura entre -100° y -78° C, luego se adicionó una sol. de la alcanforimina 3 (2 g, 7.5 mmol) en THF anh. (40 mL) y enseguida se agregó HMPA (2 a 4 eq.). La agitación se continuó por 30 min y luego se añadió el agente alquilante 37 (1 eq.) disuelto en THF anh. (40 mL). La mezcla se dejó en agitación de 2.5 a 3 h (ver Tabla 1), se diluyó con agua (60 mL), se dejó llegar a t. a. y se extrajo con éter (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y agua, se secaron, filtraron y concentraron. La cromatografía en columna, usando Hex./AcOEt 50/50 como eluyente, dio el compuesto 24.

Producto de Alquilación 23.

Pf. $155 - 157^{\circ}$ C (AcOEt/Hex.); ir (CHCl_3): 3480 (N-H), 1735 (C=O) cm^{-1} ;
 $^1\text{Hrmn}$ δ : 8.9 (a, 1H), 8.28 - 8.19 (dd, 1H, $J = 1.4, 4.7$ Hz), 8.02 - 7.92 (da, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (sa, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H) 3.41 - 3.06 (m, 2H), 2.27 - 2.07 (m, 1H), 1.83 - 1.02 (m, 6H), 1.39 y 1.37 (2s, 9H c/u: 2 isómeros), 0.92 - 0.68 (5s,

para los CH₃ del alcanfor); ¹³Crmn δ: 184.9, 171.2, 170.9, 148.6, 142.3, 142.2, 127.7, 123.6, 123.5, 120.4, 115.1, 115.0, 111.4, 111.2, 80.8, 66.2, 65.9, 54.0, 53.8, 46.9, 46.4, 43.6, 43.4, 35.6, 31.9, 28.4, 28.0, 27.3, 27.1, 19.4, 18.8, 18.7, 18.4, 11.5, 11.3; em, m/z 395 (M⁺).

Producto de Alquilación 24.

[α]_D -0.6 (c = 1, CHCl₃); ir (película): 1734 (C=O) cm⁻¹; ¹Hrmn δ: 8.48 - 8.41 (dd, 1H, J = 1.5, 4.8 Hz, C(6)Ar-H), 7.96 - 7.82 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz, C(4)Ar-H), 7.38 (s, 1H, N-CH=C), 7.19 - 7.09 (dd, 1H, J = 4.8, 7.8 Hz, C(5)Ar-H), 4.04 - 3.93 (dd, 1H, J = 4.2, 9.6 Hz =N-CH-CO), 3.33 - 3.28 (dd, 1H, J = 4.2, 9.6 Hz, HC-Ar), 3.18 - 3.01 (dd, 1H, J = 9.6, 12 Hz, HC-Ar), 2.3 - 1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 9H, t-BOC), 1.38 (s, 1H, t-Bu), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.80(s, 3H, CH₃), 0.69(s, 3H, CH₃); ¹³Crmn δ: 185.5, 170.7, 148.0, 145.0, 127.7, 124.6, 123.3, 118.1, 114.76, 83.6, 81.1, 64.8, 53.9, 47.0, 43.4, 35.8, 31.8, 28.1, 28.0, 27.2, 19.4, 18.8, 11.5; em, m/z : 495. Análisis calculado para C₂₉H₄₁N₃O₄: C 70.27, H 8.33, N 8.47; encontrado: C 70.14, H 8.23, N 8.27.

Las señales, en ¹Hrmn, para los metilos del alcanfor de una mezcla diastereomérica se observan como sigue: mayor (menor), 0.95 (0.92), 0.82 (0.79), 0.71(un hombro). Los desplazamientos químicos varían ligeramente, dependiendo de la mezcla, debido a la naturaleza anisotrópica del sistema heterocíclico.

Hidrólisis de 24 (obtención de 38).

Se adicionaron a EtOH de 95 % (8 mL) clorhidrato de hidroxilamina (0.12 g, 1.72 mmol), acetato de sodio (0.14 g, 1.7 mmol) y el compuesto **24** (0.85 g, 1.7 mmol) y se agitaron durante 3 días a 21° C. El disolvente se evaporó al vacío (0.5

Torr) a t.a. , el residuo se trituró con THF (25 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y cromatografió (usando AcOEt como eluyente), para dar el éster *ter*-butílico del ácido α -amino- β -(1-*ter*-butiloxicarbonil-7-azaindol)propiónico **38** (0.423 g , 69 % de rend.), en forma de un aceite amarillo viscoso: $[\alpha]_D -0.8$ (c = 1.24, CHCl₃); ir (película): 3392 (-NH), 1736 (C=O) cm⁻¹; ¹Hrmn δ : 8.53 - 8.42 (dd, 1H, J = 1.6, 4.8 Hz, C(6)Ar-H), 7.92 - 7.84 (dd, 1H, J = 1.6, 7.8, C(4)Ar-H), 7.44(s, 1H, N-CH=C), 7.20 - 7.10 (dd, 1H, J = 4.8, 7.8 Hz C(5)Ar-H), 3.71 - 3.59 (m, 1H, HC-CO₂), 3.16 - 3.0 (dd, 1H, J = 6, 14 Hz, HC-Ar), 3,0 - 2.82 (dd, 1H, J = 8, 14 Hz, H-C-Ar), 1.8 - 1.61 (a, 2H, NH₂), 1.60 (s, 9H, *t*-BOC), 1.36 (s, 9H, CO₂-*t*-Bu); ¹³Crmn δ : 174.1, 148.4, 147.6, 145.2, 127.6, 124.4, 123.2, 118.2, 113.7, 83.9, 81.4, 55.1, 30.4, 28.0, 27.9; em, *m/z* : 361 (M⁺). Análisis calculado para C₁₉H₂₇N₃O₄: C 63.14, H 7.53, N 11.63; encontrado: C 62.44, H 7.65, N 11.35.

Hidrólisis y Desprotección de **38** [(-)-(R)-7-Azatriptofano **2**].

El aminoéster **38** (0.210 g, 0.582 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1.33 g, 0.9 mL, 11.68 mmol) y se dejó agitando a 21° C por 2 h. La evaporación al vacío (0.5 Torr) a t. a. de la mezcla de reacción, y la adición de hidróxido de amonio dio, después de enfriar y recristalizar de agua, el (-)-(R)-7-azatriptofano **2** (0.082 g, 69 % de rend.), *pf.* 260 - 261° C (dec); $[\alpha]_D -1.2$ (c = 0.5, H₂O); ir (KBr): 3427 - 2338 (bandas de alargamiento superpuestas del -OH y NH₃⁺), 1627, 1584, 1418 (-CO₂⁻) cm⁻¹; ¹Hrmn (DMSO-d₆, D₂O) δ : 8.2 - 8.0 (m, 2H), 7.28 (sa, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.40 - 3.10 (m, 2H). Peso molecular exacto, calculado para C₁₀H₁₁N₃O₂: 205.0855; encontrado: 205.0865 .

5.- CONCLUSIONES.

Tomando como base el modelo de alquilación de McIntosh¹⁸, se efectuó una síntesis directa de **2**, via alquilación de **3**, en donde el resto alcanfor en la molécula actúa como agente director de la quiralidad (ADQ).

Se conoce que el estado de transición de los enolatos de litio puede ser alterado en su agregación y quelatación cuando se encuentra presente la HMPA. Esto se debe fundamentalmente, a que existe una coordinación competitiva del átomo de litio con este disolvente²⁸. De acuerdo a lo anterior, sería necesario un nuevo estudio con enolatos de potasio, en presencia de otras sales y otros agentes acomplejantes, con el fin de lograr una mejor comprensión de esas interacciones en el estado de transición.

Los conocimientos obtenidos de la investigación anterior, podrían conducir eventualmente a mejorar los rendimientos de la presente síntesis y a buscar nuevas aplicaciones a ejemplos más sofisticados.

La mayoría de los aminoácidos naturales posee una configuración S ó L y para obtener material que pudiera ser incorporado a algunos péptidos, sería necesario repetir la síntesis del 7-Azatriptofano, empezando con el enantiómero de **3**.

Se estableció anteriormente, que debido a la absorción en el estado basal y a las propiedades fluorescentes del 7-azatriptofano, es posible diferenciarlo del triptofano, de modo que ese compuesto puede emplearse "*in situ*", como un agente útil para determinar la estructura y dinámica de las proteínas²⁹ que lo contienen.

6.- APENDICE

a : señal ancha

AcOEt : acetato de etilo.

ác. : ácido

aq : acuoso

ADQ : agente director de la quiralidad

AQ : auxiliar quiral.

anh.: anhidro

BHT : 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (hidroxitolueno butilado)

ccf : cromatografía en capa fina

DIBAL : diisobutilaluminio

dd : doble de doble

dec : descompone

ed : exceso diastereomérico

eq : equivalente

EtOH : etanol

°C : grados centígrados

g : gramos

h : hora

Hex : hexano.

KN[Si(CH₃)₃]₂ : hexametildisilazida de potasio

HMTA : hexametilentetramina

LAH : hidruro de litio y aluminio

MeOH : metanol

m : multiplete

m/z : masa sobre carga

mL : mililitro

mmol : milimol

pe. : punto de ebullición

pf. : punto de fusión

q : cuarteto

rend : rendimiento

s : singulete

DMSO-d₆ : sulfóxido de dimetilo hexadeuterado

t.a. : temperatura ambiente.

7.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- R. Sánchez-Obregón, A. G. Fallis and A. G. Szabo, *Can. J. Chem.*, 1992, 70, 1531
- 2.- A. G. Szabo and D. M. Rayner, *J. Am. Chem Soc.*, 1980, 102, 554.
- 3.- D. Creed, *Photochem. Photobio*, 1984, 39, 537., *c.f.* *Chem. Abstr.*, 1984, 100, 205722s
- 4.- L. Tilstra, M. C. Sattler, W. R. Cherry and M. D. Barkley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 9176.
- 5.- J. Teraoka, P. A. Harmon and S. A. Asher, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 2892.
- 6.- ver por ejem.: A. B. Pardee, V. G. Shore and L. S. Prestidge, *Biochim. et Biophys. Acta*, 1956, 21, 406.; N. Sharon and F. Lipmann, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1957, 69, 219, *c.f.*, *Chem Abstr.*, 1957, 51, 15656i; A. B. Pardee and L. S. Prestidge, *Biochim. et Biophys. Acta*, 1958, 27, 330; S. Schesinger, *J. Biol. Chem.*, 1968, 243, 3877; J. Foote, D. M. Ikeda, and E. R. Kantrowitz, *J. Biol. Chem.*, 1980, 255, 5154; S. Ayakawa, J. M. Fisher and M. Rabinovitz, *Mol. Pharmacol.*, 1981, 20, 227, *c.f.*, *Chem Abstr.*, 1981, 95, 145528z;
- 7.- A. G. Szabo y A. G. Fallis. Resultados no publicados.
- 8.- H. Bothe and G. Eisbrener, *Biochem. Physiol. Pflanz.*, 1977, 171, 323.
- 9.- M. M. Robison and B. L. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 457.
- 10.- D. Mea-Jacheet and H. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 4571.
- 11.- A. I. Meyers and B. A. Lefker, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1541; A. I. Meyers and K. J. Wanner, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 2047; A. I. Meyers, R. Hanreich and K. T. Wanner, *J. Am. Chem Soc.*, 1985, 107, 7776; J. W. Kelly, N. L. Eskew and S. A. Evans, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 95; H. C. Brown and J. V. N. V. Prasad, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4526; C. Stetin, B. de Jeso and J. C. Pommier, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 3863; M. Kurth, H. Decker, H. Hope and M. Yanuck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985,

107, 443; C. Agami and F. Couty, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 5659; D. Rua, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5026; H. P. Husson, J. Querion, D. S. Grieson and J. Royer, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 3311; P. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies and R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 1103; D. Taber, E. Petty and K. Raman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 196; M. Pfau, G. Revial, A. Guingant and J d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 273; A. Meyers, D. Williams, G. Erickson, S. White and M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3081; K. Tomioka, K. Ando, Y. Tamemasa and K. Koya, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 2718.

12.- J. D. Morrison and H. S. Mosher "Asymmetric Organic Reactions ", Prentice- Hall, Inc., Englewoods Cliffs, N. J. 1971, p. 16 - 17.

13.-W. Oppolzer, *Pure and Appl. Chem.*, 1988, 60, 34; W. Oppolzer, *Tetrahedron* 1987, 43, 1969.

14.- P. Binger and B. Schafer, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 529.

15.- a) D. Taber, J. Amedio and K. Roman, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2984; b) D. Taber, P. Decker and M. Gaul. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 7488; c) D. Taber, P. Decker, H. Fales, T. Jones and H. Lloyd, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2968.

16.- L. Casella, G. Jommi, S. Montanari and M. Sisti, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2067.

17.- G. M. Coppola and H. F. Schuster "Asymmetric Synthesis" Construction of Chiral Molecules using Amino acids, J. Wiley and Sons, New York 1987.

18.- a) J. M. McIntosh and P. Mishra, *Can. J. Chem.*, 1986, 64, 726; b) J. M. McIntosh and R. K. Leavitt, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3839; c) J. M. McIntosh, R. K. Leavitt, P. Mishra, K. C. Cassidy, J. E. Drake and R. Chadha, *J. Org Chem.*, 1988, 53, 1947.

19 - T. Laube, J. D. Dunitz and D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.*, 1985, 68, 1373.

20.- J. M. McIntosh and P. Mishra, *Can J. Chem.*, 1985, 64, 726.

21.- R. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 3533.

- 22.- G. Stork, A. Leong and A. Touzin, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3493.
- 23.- D. Seebach and D. Wasmuth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 21, 654; D. Seebach, D. D. Miller, S. Muller and T. Weber, *Helv. Chim. Acta.*, 1985, 68, 949; W. Oppolzer, R. Pedrosa and R. Moretti, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 831; S. Ikegami, T. Hayama, T. Katsuki and M. Tamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3403.
- 24.- A. T. Moore and H. N. Rydon, *Org. Synth.*, 1973, coll. vol. 5, 586.
- 25.- S. Kanemasa, A. Tatsukawa and E. Wada, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 2875.
- 26.- J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5475.
- 27.- A. Vollmar and M. S. Dunn, *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 387.
- 28.- G. J. Mc Garvey and J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 435.
- 29.- M. Negreric, S. M. Bellefeuille, S. Whitman, J. W. Petric and R. W. Tornbug, *J. Am. Chem Soc.*, 1990, 112, 7419.