

00573

A
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE QUIMICA

"CICLACION OXIDATIVA INTRAMOLECULAR VIA
RADICALES LIBRES EN PIRROLES, INDOLES
Y SISTEMAS BENCENOIDES"

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

P R E S E N T A :

SAUL JAIME FIGUEROA



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.

La mayor parte de este trabajo se realizó en el Institute of Organic Chemistry, Syntex Research, Palo Alto, California. La parte final se desarrolló en la División de Investigación de Syntex S.A. de C.V., bajo la dirección del Dr. Joseph M. Muchowski.

A mis padres

A Tere, Rosario Berenice, Verónica y con amor

A mis hermanos y tíos, especialmente a tía Tita

INDICE

Resumen	1
Abstract	2
Antecedentes	3
Discusión de Resultados	7
Conclusiones	30
Parte Experimental	31
Bibliografía	73

RESUMEN

La adición de peróxido de Hidrógeno (10eq) a una solución de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1eq) en DMSO conteniendo los N-(3-yodoalquil)-3-carboxiindoles (2b), (2d) y (2e) produjo sus correspondientes compuestos de ciclación oxidativa vía radicales libres; las benzopirrolizinas (3a), (3b) y (3e) respectivamente.

Bajo condiciones similares los ω -yodoalquilpirroles (4b), (6d) y (30b) dieron exclusivamente los productos de ciclación en C-2, (5), (7) y (31) respectivamente.

La cetona bicíclica enantioméricamente pura (33), preparada del Yododerivado (32a) y empleando la metodología previamente descrita, fue convertida al compuesto (34), el cual a su vez por reducción catalítica ($\text{H}_2/\text{Rh}-\text{Al}_2\text{O}_3$) dio una mezcla de (-)-*Monomorina* (35d) y sus 3 diastereoisómeros (35b), (35c) y (35d). Paralelamente, la reducción directa ($\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$) de (33), dio exclusivamente (-)-*Monomorina* (35d) y su isómero (35c).

Por otro lado, la adición de una cantidad catalítica de *Perclorato Ferroso* a una solución de *Peróxido de Benzoilo*, en acetonitrilo, conteniendo los ω -yodoalquilbencenos (9c), (11a), (11c), (11e), (11g), (11k), (11n), (11p), (13a), (13c), (13g), seguido de calentamiento a temperatura de reflujo durante 5 hrs., produjo los correspondientes productos de ciclación en rendimientos aceptables (35-65%). En el caso de sistemas bencenoides, esta metodología demostró ser un proceso regioselectivo en el cual, por lo general, se favorece la ciclación en la posición *para* al grupo electroatrayente.

ABSTRACT

Addition of excess hydrogen peroxide (10 equiv) to a sonicated solution of $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1 equiv) in DMSO containing the N-(3-iodoalkyl)-3-carboxyindoles (2b), (2d) y (2e) effected oxidative radical cyclization to (3a), (3b) y (3e), respectively. The (ω -iodoalkyl)pyrroles (4b), (6d) y (30d) underwent analogous cyclization reactions to (5), (7) y (31) respectively.

The enantiomerically pure bicyclic ketone (33), prepared by the above technique from the iodide (32a), was converted into (34) which, on catalytic reduction ($\text{H}_2/\text{Rh}-\text{Al}_2\text{O}_3$), gave a mixture of (-)-*monomarine* (35d) and three of its diastereomers (35b), (35c), and (35d). However, direct catalytic reduction ($\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$) of the ketone (33), afforded exclusively (-)-*monomarine* and its isomer (35c).

In the other hand, heating of a solution of catalytic amount of iron perchlorate, benzoyl peroxide and the (ω -iodoalkyl)benzenes (9c), (11a), (11c), (11e), (11g), (11k), (11n), (11p), (13a), (13c) in acetonitrile gave the corresponding cyclization products in acceptable yields (35-65%). Although this cyclization gave mixtures of *ortho* and *para* products, the major addition occurred at the position *para*.

ANTECEDENTES

Desde la década pasada ha habido un crecimiento explosivo en las síntesis de moléculas orgánicas vía intermediarios que involucran radicales libres¹. Mecanismos, ventajas y limitaciones de este tipo de procesos han sido, recientemente, tema de diversas revisiones bibliográficas² y libros³. Merece mención especial la sustitución aromática a través de radicales, la cual desempeñó un papel importante en la historia de la química de radicales⁴. En particular, los sistemas aromáticos se han empleado como sustratos en reacciones de sustitución aromática intramolecular vía radicales libres, produciendo el correspondiente producto de anillación; los antecedentes de este tipo de procesos oxidativos son aislados y generalmente se llevaron a cabo sobre sistemas bencenoides^{4,5,6,7} y piridínicos. En estos sistemas, se ha observado que el ataque del radical puede ocurrir en las posiciones adyacentes⁶ al sustituyente (posición orto generalmente) o el ataque a la posición ipso⁵ del mismo. Sin embargo, existen pocos antecedentes de este tipo de anillaciones en sistemas heteroaromáticos, como Indol⁸ o Pirrol, lo cual, debido a la importancia de estos heterociclos en síntesis orgánica, podría ser de sumo interés.

Cabe señalar, que la adición de un radical alquilo a un núcleo heteroaromático, puede producir un producto de adición no aromatizado⁹, o bien el producto que recupera la aromaticidad siguiendo una secuencia oxidativa mediada por algún metal tal como: Mn(III)⁹, Fe(III)⁹, Cu(II)¹⁰ y Ce(IV)⁹.

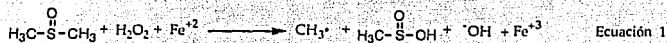
En el presente trabajo, fue de particular interés estudiar este

último tipo de adición intramolecular, es decir, el proceso oxidativo que regenera el sistema aromático padre con el concomitante producto de ciclación.

De esta forma, la investigación se dividió básicamente en dos partes:

- 1) El estudio y desarrollo de una metodología de ciclación oxidativa aromática vía radicales alquilo, en sistemas heteroaromáticos y aromáticos, que ofrezca eficiencia, bajo costo y versatilidad.
- 2) Demostrar la utilidad de esta metodología en la síntesis de algún producto natural, que en este caso particular fue la síntesis de la (-)-*Monomorina*, la cual es un alcaloide del tipo de las Indolizidinas, compuestos que juegan un papel importante en la comunicación entre hormigas¹¹.

Por otro lado, es bien conocido que hay numerosas maneras de generar radicales libres en reacciones orgánicas, sin embargo, de acuerdo a las necesidades de este estudio, las condiciones reportadas por Torsell y colaboradores¹², para la generación de radicales metilo, se ajustaron perfectamente a los objetivos de nuestro trabajo. En esta reacción (ecuación 1) como se sabe, la descomposición de dimetilsulfóxido bajo



condiciones de Fenton, produce radicales metilo en alto grado de eficiencia. Estos autores emplearon este proceso para metilar sistemas aromáticos y heteroaromáticos en rendimientos discretos. Sin embargo, los resultados más interesantes para nosotros, fueron los obtenidos por Minisci y colaboradores¹³, quienes aprovechando las ventajas que ofrece

el equilibrio de la reacción representado en la ecuación 2¹⁴, demostraron

Ecuación 2



R	K
Et	20.1
i-Pr	468
t-Bu	1.7×10^4

que el proceso de Torsell tenía la versatilidad de generar prácticamente cualquier radical alquilo y efectuar por lo tanto la adición de este tipo de radicales a bases heteroaromáticas con eficiencia. Más recientemente, Bacchiochi y colaboradores¹⁵, utilizaron esta metodología para efectuar sustituciones en indoles y pirroles con especies electrofílicas como malonil, metilmalonil, metoxicarbonilmetil, cianometil y perfluoroalquilradicales. Para nosotros fue sorprendente que la versión intramolecular del procedimiento de Minisci no hubiera sido investigada, por lo que se decidió examinar la factibilidad de este proceso, aplicado a la anillación sobre indoles, pirroles y algunos sistemas bencenoides, aprovechando las ventajas que en términos de entropía ofrece un proceso intramolecular cíclico.

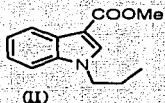
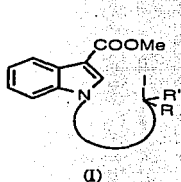
En términos generales los objetivos fueron en primer término, mostrar si este proceso de adición vía radicales representa una buena alternativa en síntesis orgánica, así como estudiar la regioquímica que sigue la anillación cuando hay más de una alternativa para efectuarse. En segundo término, demostrar la utilidad de esta metodología en la síntesis de (-)-*Monomorina*¹⁶, la cual es el enantiómero, no natural, de la feromona

utilizada por las hormigas Faraón (*Monomorium pharaonis*) para marcar su camino y las cuales son una plaga en muchos lugares de clima cálido¹¹.

DISCUSION DE RESULTADOS

I.-Ciclación oxidativa vía radicales en indoles.

El primer paso en este trabajo consistió en probar que era factible la ciclación intramolecular vía radicales en sistemas heteroaromáticos, sin importar la naturaleza del radical alquilo formado, por lo cual se escogió a los esteres carboxílicos de N-(ω -yodoalquil)indoles del tipo (I) como sustratos idóneos para probar dichas expectativas; esta elección se debió al hecho de que los cálculos teóricos de los coeficientes HOMO-LUMO^{17,3a} utilizando la teoría de orbitales moleculares frontera en N-Propil-3-carbometoxiindol (II), mostraron que tales compuestos tenían un valor



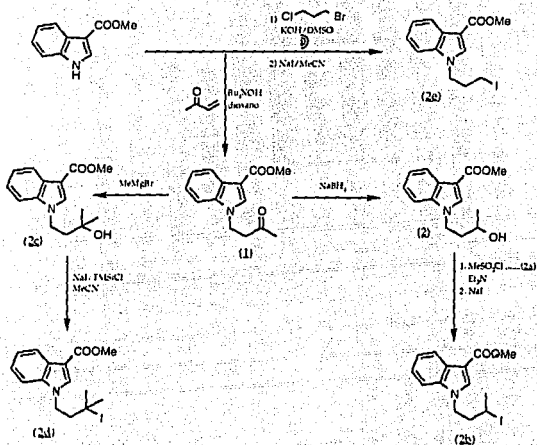
Posición	HOMO	LUMO
2	0.082	0.3322
7	0.1552	0.1302

LUMO en la posición C-2 (una de las dos únicas posiciones propensas a la ciclación) que ofrecía atractivas posibilidades a la adición nucleofílica de un radical, por lo que la reacción de anillación a este punto debería ser particularmente favorable^{3a}.

Por tal motivo, se decidió llevar a cabo la preparación de los N-(3-Yodoalquil)indoles (2b) y (2d), la cual fue realizada siguiendo la secuencia

de síntesis mostrada en el esquema 1 para la preparación del indol (2e), ver referencia [9d].

ESQUEMA 1

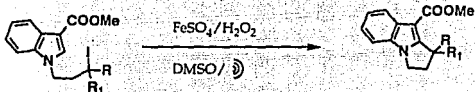


El uso del procedimiento de ciclación vía radicales libres (Método A) empleando ultrasonido* y condiciones oxidativas similares a las reportadas por Minisci¹³ para la generación de radicales alquilo (DMSO, FeSO_4 , H_2O_2 y $\text{R}\cdot$) de los compuestos yodados (2b), (2d) y (2e), produjo exitosamente los productos de anillación (3a) y (3e) en buenos

*El uso de ultrasonido es fundamental para la obtención de productos

rendimientos (esquema II), excepto para el caso de (3b), en el cual se observó la formación de el alcohol (2c) y las olefinas isoméricas (2f) y (2g) que, sin embargo, son sugerentes de un mecanismo iónico (formación de un carbocatión terciario), el cual compite con el proceso homolítico debido a que es un yoduro terciario, particularmente sensible bajo estas condiciones de reacción; este hecho se comprobó cuando la mezcla de (2c), (2f) y (2g) fue formada disolviendo (3b) en DMSO y en ausencia de Fe(II) y peróxidos.

ESQUEMA II



1) R = R₁ = H.....(2e)

2) R = Me, R₁ = H.....(2b)

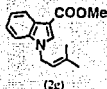
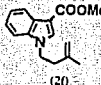
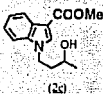
3) R = R₁ = Me.....(2d)

R = R₁ = H (85%).....(3e)

R = Me, R₁ = H (85%).....(3a)

R = R₁ = Me (35%).....(3b) *

*En este caso se obtuvieron como subproductos los correspondientes compuestos de eliminación:

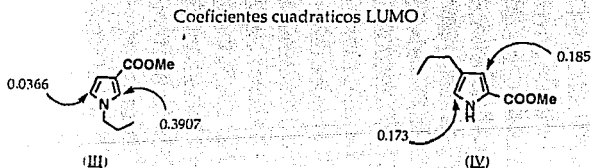


Con estos resultados, se concluyó que la naturaleza del radical alquilo no afecta sustancialmente la naturaleza de este proceso de anulación ya que funciona indistintamente para radicales primarios, secundarios y eventualmente terciarios.

II.- Ciclación Oxidativa vía radicales libres en pirroles.

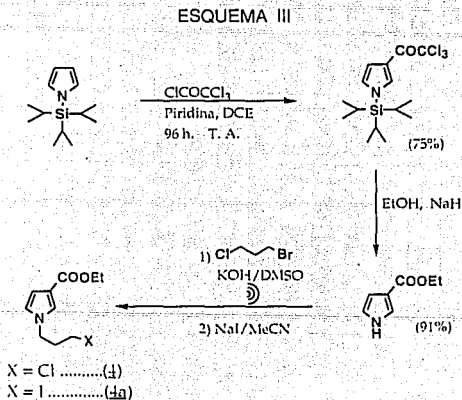
Por antecedentes que existen en la literatura ^{12b,15}, es conocido que la adición de radicales a núcleos de pirrol bajo condiciones oxidativas produce el concomitante producto de adición, en rendimientos bastante discretos; sin embargo, en estudios realizados recientemente en los laboratorios SYNTEX (Institute of Organic Chemistry) en Palo Alto, California, por el Dr. J. Muchowski y colaboradores ^{9a,9d}, demostraron que la versión intramolecular (ciclación) vía radicales en pirroles 2-sustituídos es un proceso eficiente y que ofrece amplias perspectivas en síntesis orgánica, por lo que se decidió estudiar con más detalle la química de este proceso de anillación y eventualmente aplicar esta metodología en la síntesis de ciertos alcaloides del tipo de las indolizidinas.

Para comprender la regioquímica de este proceso en pirroles disustituídos, se optó por analizar los resultados de los cálculos teóricos por la teoría de orbitales moleculares frontera¹⁷, para *N-Propil-3-carbometoxipirrol (III)* y *3-Propil-2-carbometoxipirrol (IV)*.

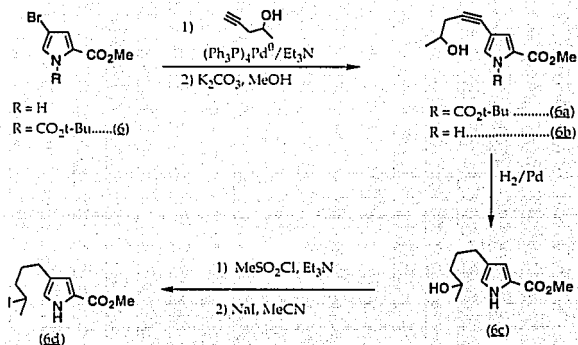


Los valores sugieren que para el caso de (III), la posición más favorecida, durante un eventual ataque de un radical alquilo, sería hacia la posición C-2, ($LUMO_{C-2}=0.3907$) y que para el caso de (IV) cabría la posibilidad de la obtención de dos productos de ciclación, es decir, la anulación en C-2 y en C-4, debido a que las magnitudes de los coeficientes cuadráticos $LUMO$ ($LUMO_{C-2}=0.185$ y $LUMO_{C-4}=0.173$) son similares.

Para comprobar esta evidencias teóricas, se decidió que los yodoalquilpirroles (4a) y (6d) eran los sustratos idóneos para efectuar este estudio, por lo que se prepararon siguiendo la secuencia de síntesis mostrada en los esquemas III y IV.

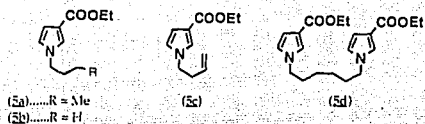
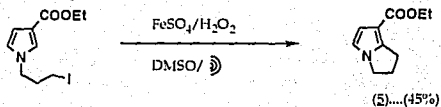


ESQUEMA IV



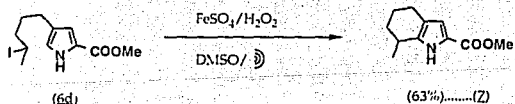
Cuando el compuesto (4a) se sometió al proceso de ciclación intramolecular oxidativa (Método A) se confirmó la predicción teórica de obtener exclusivamente la dihidropirrolizina (5) en rendimientos aceptables (esquema V). Además, fueron detectados como subproductos los compuestos (5a)(14%), (5b)(7%), (5c)(3%) y (5d)(10%), los cuales podrían ser considerados normales en un proceso vía radicales, siendo productos de desproporción ((5b) y (5c)), heteroacoplamiento (5a) y homoacoplamiento (5d).

ESQUEMA V



Por el contrario, el yodoalquilpirrol (5d) produjo regioespecíficamente el tetrahidroindol (Z) en buenos rendimientos y no se detectó el producto de anillación en la posición 3, como lo sugerían los cálculos teóricos preliminares (esquema VI).

ESQUEMA VI



III.-Ciclación intramolecular oxidativa vía radicales en sistemas bencenoides.

Como se mencionó anteriormente, existen pocos antecedentes en la literatura de adición de radicales alquilo en núcleos aromáticos de tipo bencenoide 4,10,12,12b, y de éstos, algunos son más bien procesos laterales en una reacción vía radicales 61,69,7. Por tal motivo, decidimos explorar la naturaleza y la regioquímica que sigue este proceso de ciclación intramolecular en sistemas di y trisustituídos de benceno. La primera elección fue sobre derivados del ácido isoftálico trisustituídos, es decir, sustratos en los cuales la eventual ciclación del radical alquilo no diera posibilidad de obtener productos isoméricos (orto y para).

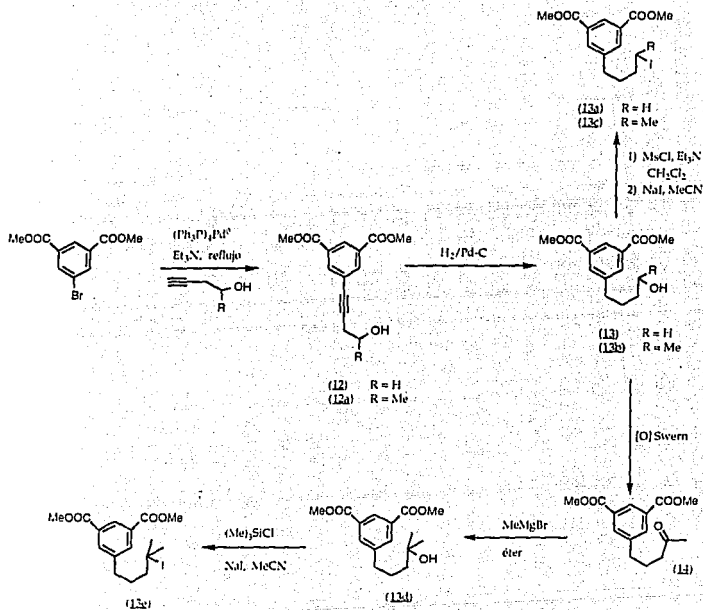


Para tal efecto, se decidió preparar los compuestos yodados derivados del ácido isoftálico (13a), (13c), (13e) y (13g) siguiendo la secuencia de síntesis descrita en los esquemas VII y VIII.

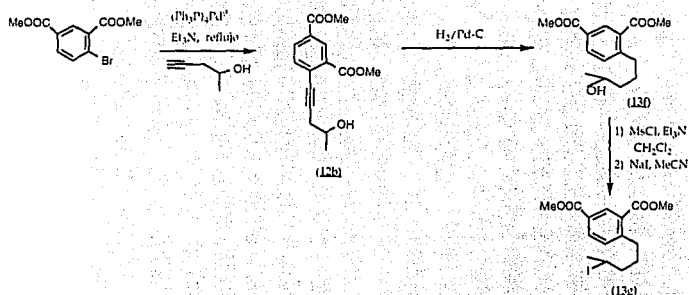
Contrariamente a los resultados obtenidos sobre núcleos de pirrol e indol, cuando se intentó la ciclación intramolecular sobre el yododerivado (13a) empleando las condiciones previamente descritas (DMSO, H₂O₂, FeSO₄) (Método A), solo se logró, como mejor resultado, un rendimiento del 35% y se recuperó el 46% de la materia prima. Por tal motivo, se decidió

probar otra metodología para la generación de radicales alquilo que ofreciera mejores perspectivas para el estudio de este proceso de anelación en sistemas bencenoides.

ESQUEMA VII

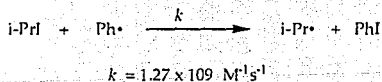


ESQUEMA VIII



Es conocido en la literatura que el radical fenilo generado por descomposición de peróxido de benzilo¹⁸, es particularmente reactivo con yoduros de alquilo, dando el radical alquilo correspondiente y yodobenceno. Un ejemplo de este proceso¹⁸ es el mostrado en la ecuación 3, además como se puede observar en este mismo ejemplo, la constante de velocidad de esta reacción es cerca de tres ordenes de magnitud más alta que la reportada para la adición de radicales fenilo a derivados aromáticos y

Ecuación 3

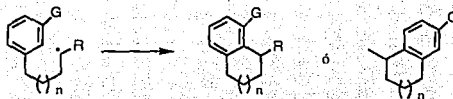


heteroaromáticos¹⁸, este antecedente garantizaría que la generación del radical alquilo se llevaría a cabo preferentemente sobre una eventual adición de radical fenilo a nuestros sustratos. Aunado a esto, existe la versatilidad de generar el radical fenilo bajo condiciones oxidativas (presencia de sales redox), lo cual, es característica esencial en el proceso de anillación que se intenta estudiar.

Cuando los sustratos yodados (13a), (13c), (13e) y (13g) se sometieron al proceso de ciclación intramolecular mediado por radicales fenilo (*peróxido de benzol*, *perclorato ferroso* y a temperatura de reflujo de *acetonitrilo*)(Método B) se obtuvieron los correspondientes productos de ciclación en rendimientos aceptables (60-65%) excepto para el caso de (13e) el cual, por ser un yoduro terciario bastante inestable bajo estas condiciones de reacción, solo dio sus correspondientes subproductos de eliminación, los cuales podrían no ser considerados productos de un proceso homolítico (ver ESQUEMA IX).

Quizás valga la pena hacer notar que, la contraparte iónica de este proceso (substitución electrofílica aromática) sería particularmente desfavorable en estos sustratos, por tratarse de sistemas aromáticos completamente desactivados, por lo que los rendimientos obtenidos son relativamente significantes.

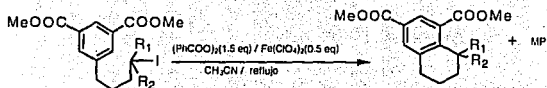
Los resultados alentadores obtenidos en estos sistemas trisustituídos, llevaron a intentar aplicar esta misma metodología de anillación en sistemas disustituídos en los cuales la eventual ciclación del radical alquilo tendría dos opciones de ciclación (*orto* ó *para*). Para tal



efecto, se decidió estudiar derivados *meta* y *orto*-sustituidos del *ácido benzoico*, *benzonitrilo*, *nitrobeneno*, *acetofenona*, *anisol* y *metilfenilsulfona*. Por tal motivo se decidió preparar los compuestos yodados (9a), (9c), (10b), (11a), (11c), (11e), (11g), (11k), (11n) y (11p) usando *m*-bromobenzoato de metilo, *m*-bromoacetofenona, *m*-bromobenzonitrilo, *m*-bromoanisól, metil(*m*-bromofenil)sulfona, *m*-bromonitrobeneno y *o*-bromobenzoato de metilo como materias primas. Estos sustratos se acoplaron con el acetileno correspondiente en presencia de Pd⁰ para darnos los alquinos deseados en rendimientos aceptables (31%-93%) (Ver esquema X). La reducción catalítica (H₂-Pd/C 10%, MeOH) de estos alquinos produjo, en excelentes rendimientos los correspondientes productos saturados (79-96%)(Ver esquema XI). En el caso particular del alquino (10f), como era de esperar, se obtuvo el producto de reducción del grupo nitro, por lo que fue necesario la posterior oxidación (NaBO₃·4H₂O/AcOH) de esta anilina (11l) al nitro derivado (11m). La conversión de todos estos hidroxi-derivados a sus correspondientes yoduros, se hizo a través del mesilato correspondiente y posterior desplazamiento con *yoduro de sodio* con buenos resultados(51-93%)(Ver esquema XII). Estos yodoalquibencenos, como se mencionó previamente

fueron materias primas cruciales para intentar su posterior ciclación intramolecular oxidativa vía radicales libres.

ESQUEMA IX

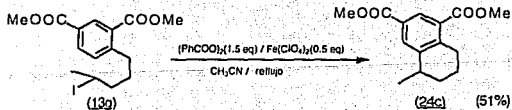


Substrato	% rendimiento	% MP*	Producto
(13a) R ₁ =R ₂ =H	46(60)	23	(24)
(13c) R ₁ =CH ₃ , R ₂ =H	53(63)	20	(24a)
(13e) R ₁ =R ₂ =CH ₃	-----	-----	-----

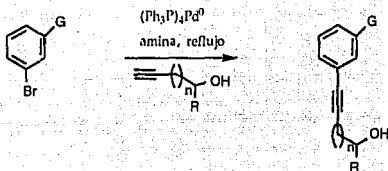
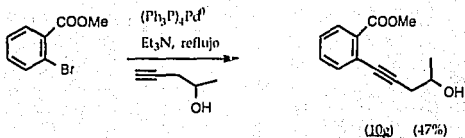
** solo se obtuvieron los correspondientes productos de eliminación

* MP=materia prima recuperada.

Nota.- Los rendimientos entre paréntesis son los rendimientos obtenidos al considerar la materia prima recuperada

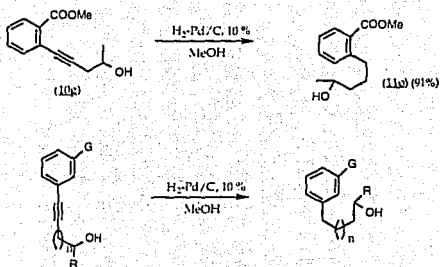


ESQUEMA X



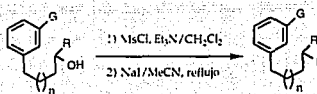
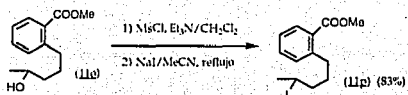
Producto		Rendimiento	
(8)	n=0	G=-COOMe, R=-H,	(48%)
(8a)	n=0	G=-COOMe, R=-Me,	(31%)
(10)	n=1	G=-COOMe, R=-H,	(41%)
(10a)	n=1	G=-COOMe, R=-Me,	(31%)
(10b)	n=1	G=-COOMe, R=-Me,	(33%)
(10c)	n=1	G=-CN, R=-Me,	(90%)
(10d)	n=1	G=-OMe, R=-Me,	(93%)
(10e)	n=1	G=-SO ₂ Me, R=-Me,	(92%)
(10f)	n=1	G=-NO ₂ , R=-Me,	(30%)

ESQUEMA XI



Producto		Rendimiento		
(9)	n=0	G=-COOMe,	R=-H,	(96%)
(9b)	n=0	G=-COOMe,	R=-Me,	(79%)
(10)	n=1	G=-NH ₂ ,	R=-Me,	(85%)
(11)	n=1	G=-COOMe,	R=-H,	(83%)
(11b)	n=1	G=-COOMe,	R=-Me,	(87%)
(11d)	n=1	G=-COMe,	R=-Me,	(87%)
(11f)	n=1	G=-CN,	R=-Me,	(94%)
(11h)	n=1	G=-OMe,	R=-Me,	(83%)
(11l)	n=1	G=-SO ₂ Me,	R=-Me,	(91%)

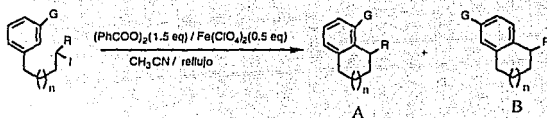
ESQUEMA XII



Producto		Rendimiento		
(9a)	n=0	G=-COOMe,	R=-H,	(71 %)
(9c)	n=0	G=-COOMe,	R=-Me,	(65 %)
(11a)	n=1	G=-COOMe,	R=-H,	(87 %)
(11c)	n=1	G=-COOMe,	R=-Me,	(75 %)
(11e)	n=1	G=-COMe,	R=-Me,	(51 %)
(11g)	n=1	G=-CN,	R=-Me,	(60 %)
(11i)	n=1	G=-OMe,	R=-Me,	(47 %)
(11k)	n=1	G=-SO ₂ Me,	R=-Me,	(93 %)
(11n)	n=1	G=-NO ₂ ,	R=-Me,	(82 %)

Finalmente, la ciclación intramolecular vía radicales (Método B) de los yodoalquilbencenos preparados dio una mezcla de productos de ciclación en rendimientos aceptables (35-67%), siendo el producto predominante en la mayoría de los casos aquel en la posición *para*, excepto para el caso de (9c) en el cual el producto predominante fue el de la ciclación en la posición *orto* al grupo sustituyente. Extrañamente, en el caso de los sustratos (9a) y (11j), solo se detectaron productos de descomposición (Ver esquema XIII). Una vez más, es conveniente resaltar que los rendimientos deben ser considerados alentadores debido a que para la contraparte iónica de este proceso (substitución electrofílica aromática) estos sistemas bencenoides pueden ser catalogados como desactivados.

ESQUEMA XIII



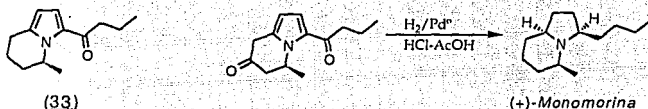
Sustrato	G	R	n	A (%)	B (%)	MP (%)	Producto
(9a)	-COOMe	-H	0	0	0	15	...
(9c)	-COOMe	-Me	0	17 (25)	7 (10)	33	(16)
(11a)	-COOMe	-H	1	14 (16)	18 (21)	12	(17)
(11c)	-COOMe	-Me	1	15 (17)	45 (50)	10	(18)
(11e)	-COMe	-Me	1	12 (14)	26 (29)	10	(19)
(11g)	-CN	-Me	1	22 (22)	34 (34)	1	(20)
(11i)	-OMe	-Me	1	0	0	0	...
(11k)	-SO ₂ Me	-Me	1	8 (10)	37 (48)	23	(22)
(11n)	-NO ₂	-Me	1	17 (17)	28 (28)	0	(23)

**Los rendimientos entre paréntesis son considerando la materia prima recuperada

IV.- Síntesis de (-)-*Monomorina*.

La *monomorina* es un alcaloide producido por las hormigas *Faraón* para marcar su camino¹¹. La síntesis total de esta sustancia ha sido reportada para sus formas racémica¹⁹, dextro-20,^{11a} y levorrotatorias¹⁶, siendo el (+)-enantiómero el de abundancia natural.

El pirrol-bicíclico (33) fue escogido como primer objetivo sintético. Esta decisión fue motivada por dos recientes publicaciones científicas; primeramente, el antecedente descrito por Jefford y colaboradores^{11b},

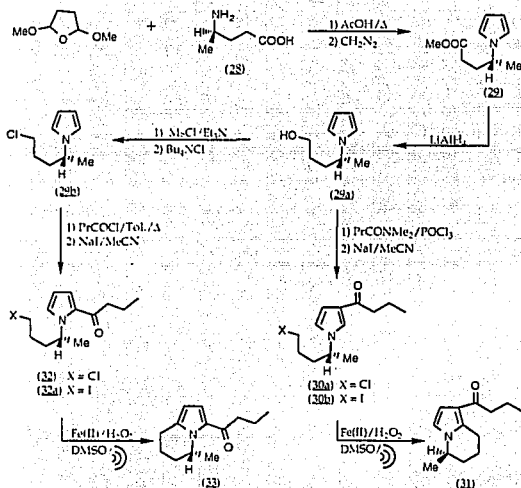


J. Am Chem. Soc., **113**, Nº 9, 3513(1991)

quienes efectuaron la reducción catalítica de un sistema similar bajo condiciones extremadamente drásticas (HCl-AcOH, 6N 10:1) produciendo (+)-*monomorina* como producto principal. En segundo término, el antecedente recientemente descrito en la literatura de una eficiente síntesis del ácido (R)-4-aminopentanoico²¹, el cual sería la materia prima fundamental en esta síntesis, ya que se introduciría de este modo el centro quiral necesario en la posición C-5. Teniendo esto en mente y dado que el pirrol bicíclico (33) sería fácilmente sintetizado empleando la metodología de ciclación vía radicales previamente discutida, se procedió a preparar dicho compuesto partiendo del ya mencionado ácido (R)-4-aminopentanoico (el cual es a su vez preparado de ac. L-glutámico) y

sintetizando el núcleo de pirrol a través de una síntesis tipo Clauson-Kaas²² (Ver ESQUEMA XIV). La condensación del ácido (R)-4-aminopentanoico (**28**) con dimetoxitetrahidrofurano y la subsiguiente

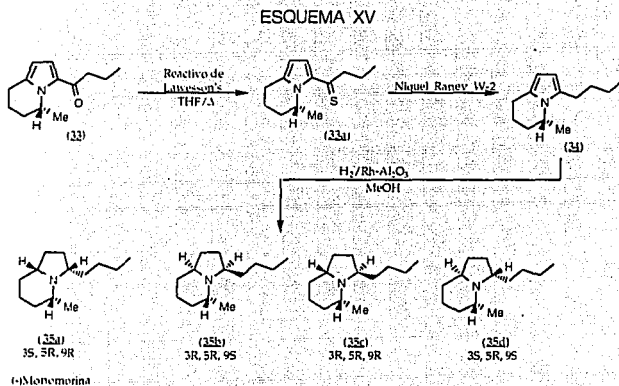
ESQUEMA XIV



esterificación con diazometano dio el pirrol (**29**) en 68% de rendimiento para las dos etapas. La reducción del éster (**29**) con *hidruro de litioaluminio*, produjo el alcohol primario (**29a**) (93%) y el cual mostró

poseer un exceso enantiomérico mayor del 95% (que fue determinado por RMN de ^1H , preparando sus correspondientes esteres de Mosher²³). La reacción de Vilsmeier-Haack (N,N-dimetilbutiramida y oxocloruro de fósforo) sobre el pirrol (**29a**) dio el correspondiente producto de acilación y además la conversión del grupo hidroxilo a su correspondiente cloro derivado (**30a**). La conversión del cloruro (**30a**) al yoduro (**30b**) y su posterior ciclación bajo las condiciones usuales dio un solo producto de ciclación en 71% de rendimiento. La inesperada pequeña magnitud de la constante de acoplamiento en los protones pirrólicos en este producto de ciclación ($J=3.2$ Hz), indicó inequívocamente que el sistema bicíclico obtenido era el compuesto (**31**). Este problema fue fácilmente explicado como una transposición del producto cinético (**32**), lo cual, es una consecuencia de las condiciones ácidas de la reacción de Vilsmeier-Haack, fenómeno previamente detectado por otros autores^{11b} en la literatura. En vista de que nuestro objetivo de síntesis era el biciclo (**33**), se decidió cambiar las condiciones de acilación y de este modo obtener el producto cinético (**32**). La acilación del pirrol (**29b**) con exceso de *cloruro de butirilo* en tolueno dio el producto de acilación esperado (**32**) en 63% de rendimiento. La transformación de (**32**) al yoduro correspondiente y posterior ciclación vía radicales dio el esperado pirrol-bicíclico (**33**)(78%) el cual mostró tener una constante de acoplamiento congruente ($J=4.1$ Hz) para los protones pirrólicos de este sistema. Se pretendía que esta pirrolina fuese el sustrato ideal para intentar las mismas condiciones de reducción reportadas por Jefford et. al., sin embargo, las condiciones extremadamente ahí descritas (9:1, 6N HCl-AcOH) solo dieron lugar a productos de descomposición, aun, en condiciones máximas de

ausencia de oxígeno. En vista de los nulos resultados obtenidos en la reducción de este sistema, nos avocamos a la tarea de eliminar el grupo cetónico presente en (33) y de este modo intentar la reducción catalítica posterior del sistema pirrólico aun considerando que el efecto director del centro quiral en C-5 sería minimizado (ver ESQUEMA XV). Por tal motivo, la cetona (33) se transformó a su extremadamente inestable tiocetona correspondiente (33a) siguiendo el procedimiento descrito por



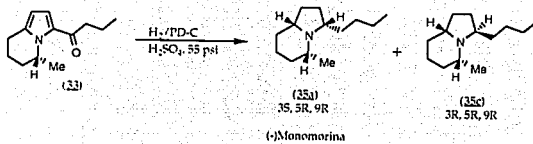
Murase et.al.³⁰. La desulfuración de (33a) con Niquel Raney W-2 dio la indolizina (34), la cual por hidrogenación catalítica ($Rh-Al_2O_3/55psi$, MeOH) produjo una mezcla (78% de rendimiento), que por cromatografía de gases (GLPC) mostró cuatro picos con áreas relativas de 33:40:23:3 en

orden creciente de tiempos de retención. Pequeñas cantidades de cada compuesto fueron purificadas por cromatografía en columna de alúmina, y de esta manera fueron completamente caracterizados cada uno de estos compuestos, comparando sus datos espectroscópicos (especialmente RMN de ^{13}C y ^1H), con los reportados en la literatura para sus análogos racémicos y ópticamente puros^{11c,11d}. En el caso particular de (35c), este compuesto mostró tener una rotación óptica* de signo contrario y un espectro de RMN de ^{13}C idéntico al reportado por Royer y Husson¹⁶ para el alcaloide 195B el cual es una sustancia extremadamente venenosa aislada de cierta variedad de ranas; dicho compuesto también fue obtenido como subproducto minoritario por estos autores en la síntesis de (-)-Monomorina. Los compuestos (35b) y (35d) no han sido descritos en la literatura en su forma enantioméricamente pura, pero sí sus correspondientes racematos, que fueron sintetizados por Sonnet y Oliver^{11c,11d}.

Cuando este trabajo estaba casi concluido, se publicaron³¹ otras condiciones de reacción para la reducción catalítica de sistemas pirrólicos análogos a (33) ($\text{H}_2/\text{Pd-C}$, gotas de H_2SO_4 , 55 psi), reproduciendo estas condiciones se obtuvo una mezcla de solo dos compuestos (35c) y (35a) en 9 y 60% de rendimiento respectivamente (cuantificado por cromatografía de gases)(ver ESQUEMA XVI).

*Este dato mostró una rotación óptica ligeramente más bajo al descrito en la literatura, lo que sugiere ligero grado de racemización en algún punto de la síntesis (probablemente en la etapa de hidrogenación)

ESQUEMA XVI



CONCLUSIONES

La ciclación oxidativa vía radicales libres de los N-(ω -iodoalquil)pirroles (**2e**), (**2b**) y (**2d**) ocurre regioespecíficamente en la posición 2 del mismo, sin importar la naturaleza del radical alquilo generado durante este proceso de anillación. Para el caso de (**2d**) en donde la materia prima es un yoduro de alquilo terciario, el proceso homolítico compite con su contraparte iónica, generando con esto los correspondientes subproductos de reacción.

En el caso de los N-yodoalquilpirroles (**4a**) y (**6d**), la ciclación ocurre en las posiciones 2 y 5 respectivamente, confirmando con ello las predicciones teóricas (FOM), con la excepción de que, para el caso de (**6d**), no se obtuvo el correspondiente producto de anillación en la posición 3, que de acuerdo a dichas especulaciones podría ser obtenido.

En sistemas bencenoides trisustituídos del tipo de (**13a**), (**13c**), (**13e**) y (**13g**), el proceso de ciclación sucede con buenos rendimientos, pudiendo ser calificados de excelentes si se considera que el anillo aromático está desactivado para una eventual sustitución vía SEA. En sistemas disustituídos de benceno como (**9a**), (**9c**), (**11a**), (**11c**), (**11e**), (**11g**), (**11i**), (**11k**) y (**11n**), la ciclación ocurre en rendimientos discretos, produciendo además una mezcla *orto-para* de productos de ciclación, siendo mayoritario el producto de ciclación en la posición *para* al sustituyente.

Finalmente, fué demostrada la utilidad de esta metodología de ciclación vía radicales, por medio de la síntesis total de (-)-*Monomorina* y sus cuatro enantiómeros, empleando como intermediario el pirrol-bicíclico (**33**), el cual es fácilmente sintetizado usando este proceso oxidativo de anillación.

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos Generales

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (ccf) usando como adsorbente gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck. Se usaron como reveladores radiación ultravioleta, solución reveladora de cerio-molibdeno y/o vapores de yodo.

Las separaciones y purificaciones de los productos se realizaron por cromatografía en placa preparativa usando como adsorbente gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck, en columna empleando gel de sílice de 230-400 mallas o bien de 70-230 mallas de Merck, algunos productos sólidos se purificaron por recristalización.

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Melting-Point 510 Büchi, están dados en grados centígrados y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en espectrómetros Perkin-Elmer 1720-X, Perkin-Elmer 1420 y Nicolet 5 PC FT.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro analítico Varian Gemini-200 (200 Mhz) y Bruker WM-300 (300 Mz) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está dado en partes por millón (δ). La terminología empleada es la siguiente: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete.

Los espectros de masas fueron analizados en aparatos MATCH-7, MAT 1125 y Finnigan MAT 311A. Se da el valor del ión molecular M^+ (m/z) y su abundancia relativa (%).

INDOLES Y PIRROLES

1-(3'-Oxobutil)-3-carbometoxiindol (1).

A una solución de 500 mg (2.85 mmol) de 3-carbometoxiindol y 600mg (8.85 mmol) de metilvinilcetona en 50 ml de 1,4-dioxano bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética, se le agregaron 5 gotas de hidróxido de tetra-*n*-butilamonio a temperatura ambiente, la mezcla se agitó 45 min. a la misma temperatura. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 230-400 mallas, 30 g; hexano-AcOEt, 80:20). Se obtuvieron 525 mg (75%) de producto como un aceite incoloro: IR (película) 1699,1534,1382,1097 cm^{-1} ; ^1H RMN(CDCl_3) δ 2.11(s,3H, CH_3), 2.97(t,2H,H-2'), 3.89(s,3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.42(t,2H,H-1'), 7.23-7.36(m,3H,H-5,6,7), 7.85(s,1H,H-2), 8.14-8.20(m,1H,H-4); EM m/z 245(M^+)(100); Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C,68.55; H,6.16; N,5.71. Encontrado: C, 68.59; H,6.27; N,5.59.

1-(3'-Hidroxibutil)-3-carbometoxiindol (2).

A una solución de 245 mg (1mmol) de (1) en 10 ml de metanol, se le añadieron 38 mg (1mmol) de NaBH_4 a temperatura ambiente manteniendo agitación magnética constante durante 15 min. La reacción fue vertida en 100 ml de sol. acuosa al 10% de HCl, y el producto fue extraído con CH_2Cl_2 (3x100ml). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron y evaporaron a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 25g; Hexano:AcOEt, 70:30). Se obtuvieron 224 mg (90%) de producto como un aceite incoloro: IR (película) 3446, 2949, 1699, 1533 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.2(d,3H,J=6.32,H'-4'), 1.81-2.06(m,2H,H-2'), 3.65-3.72 (m,1H,H-3), 3.90(s,3H,-OMe), 4.24-4.39(m,2H,H-1'), 7.23-7.36(m,3H,H-5,6,7), 7.85(s,1H,H-

2), 8.14-8.2(m,1H,H-4); EM m/z 247(M⁺), 130(100); Anal.Calc.para C₁₄H₁₇O₃N: C,67.99; H,6.94; N,5.66; Encontrado: C,68.00; H,6.95; N,5.66.

1-(3'-Mesiloxibutil)-3-carbometoxiindol (2a).

A una solución del alcohol (2) (247 mg, 1mmol) y *trietilamina* (1.67 ml, 1.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10ml) bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética se añadieron 92 ml (1.2 mmol) de *cloruro de metansulfonilo* a 0°. La mezcla de reacción fue mantenida a la misma temperatura por 30 min., al cabo de los cuales se vertió en 20 ml de agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (NaSO₄, 500 mg) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10g ; AcOEt-hexano, 60:40). Se obtuvieron 292 mg (91%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3000, 1699, 1382, 1352, 1174 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.44(d,3H,H-4',J=6.39 Hz), 2.16-2.23(m,2H,H-2'), 3.00(s,3H,-COOMe), 3.90(s,3H,-SO₂Me), 4.22-4.36(m,2H,H-1'), 4.84-4.94(m,1H,H-3'), 7.23-7.36(m,3H,H-5,6,7), 7.85(s,1H,H-2), 8.14-8.20(m,1H,H-4); EM m/z 325(M⁺)(100).

1-(3'-Yodobutil)-3-carbometoxiindol (2b).

A una solución del mesilato (2a) (255mg, 0.78mmol) en 10 ml de CH₃CN, se adicionaron 325 mg (2.35mmol) de NaI anhidro; la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 24 hrs. al cabo de las cuales se vertió en 50 ml de agua y el producto se extrajo con *cloruro de metileno* (3x50ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con soln. sat. de Na₂SO₃ (20ml), se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por

C.C. (gel de sílice, 20 g; hexano-AcOEt,90:10), se obtuvieron 240 mg (85%) de (2b) como un aceite transparente IR (película) 3000, 1701, 1535, 1381 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.92(d,3H,CH₃,J=6.3Hz), 2.05-2.32(m,2H,H-2'), 3.92(s,3H,-COOMe), 3.93-4.00(m,1H,H-3'), 4.20-4.42(m,2H,H-1'), 7.23-7.36(m,3H,H-5,6,7), 7.85(s,1H,H-2), 8.14-8.20(m,1H,H-4); EM m/z 357(M⁺)(100); EM Alt. Res. Calc. para C₁₄H₁₆NO₂: 357.022401. Encontrado: 357.022551.

1-(3'-Hidroxi-3'-metilbutil)-3-carbometoxiindol (2c).

A una solución de la cetona (1) (490 mg, 2 mmol) en 20 ml de THF anhidro se adicionaron gota a gota 0.740 ml (2mmol) de una solución 2.7 M de *bromuro de metilmagnesio* en éter, a 0° C y se agitó durante 15 min. a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de una solución acuosa de NH₄Cl (10%) y el producto fue extraído con *cloruro de metileno* (3x50 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30 g; hexano-AcOEt, 70:30). Se obtuvieron 351 mg de producto (67%) como un sólido blanco, mp=79-80.5° (AcOEt-hexano): IR(KBr) 3444, 1684, 1538 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.32(s,6H,dimetilo), 1.99-2.04(m,2H,H-2'), 3.90(s,3H,-COOMe), 4.28-4.34(m,2H,H-1'), 7.24-7.30(m,2H,H-5,6), 7.37-7.42(m,1H,H-7), 7.85(s,1H,H-2), 8.14-8.20(m,1H,H-4); EM m/z 261(M⁺)(100); Anal.Calc. para C₁₅H₂₀NO₃: C,68.67;H,7.68;N,5.33. Encontrado: C,68.31;H,7.37;N,5.25.

1-(3'-Yodo-3'-metilbutil)-3-carbometoxiindol (2d)²⁵.

A una solución de (2c) (262 mg, 1 mmol) y NaI (299.7 mg, 2 mmol) en *acetonitrilo anhidro* (10 ml) se adicionaron lentamente 253 ml (2 mmol) de

cloruro de trimetilsilano. La mezcla de reacción se agitó durante 6 hrs a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución al 10% de Na_2SO_3 en agua (100ml), el producto se extrajo con *cloruro de metileno* (3x50ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10g; hexano-AcOEt, 90:10), se obtuvieron 320 mg (86%) de (2d) como un sólido amarillento: mp=113-115^o (AcOEt-hexano); IR (KBr) 1686,1535 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl_3) δ 2.00(s,6H,dimetilo), 2.06-2.11(m,2H,H-2'), 3.91(s,3H,-COOMe) 4.41-4.46(m,2H,H-1'), 7.27-7.34(m,2H,H-5,6), 7.44-7.47(m,1H,H-7), 7.86(s,1H,H-2), 8.16-8.19(m,1H,H-4); EM m/z 371(M⁺), 188(100); Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: C,48.53; H,4.88; N,3.77. Encontrado: C,48.86; H,4.89; N,3.66.

Procedimiento general para las reacciones de ciclación a través de radicales libres usando peróxido de hidrógeno, sulfato ferroso y dimetil sulfóxido. (Método A)

3-Carbometoxi-3'-metilpirrolidin [1',2'-alinda] (3a).²⁶

A una suspensión del yoduro (2b) (500 mg, 1.39 mmol), *sulfato ferroso* heptahidratado (389 mg, 1.39 mmol) en 20 ml de DMSO, se añadieron lentamente (durante 30 min) y con radiación ultrasónica 1.90 ml (13.9 mmol) de solución de peróxido de hidrógeno al 30% manteniendo la temperatura abajo de 40^oC. Una vez terminada la adición se retiró el baño de ultrasonido y la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua. El producto se extrajo con *cloruro de metileno* (10x100 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con solución acuosa al 10% de Na_2SO_3 (300 ml), se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 g; hexano-AcOEt, 80:20) obteniéndose 251 mg (80%) de producto como aceite transparente: IR (película) 3016, 2950, 1699, 1546, 1378 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.42(d,3H,CH₃,J=7.0Hz), 2.22-2.30(m,1H,H-4'), 2.80-2.90(m,1H,H-4'), 3.68-3.89(m,1H,H-3'), 3.90(s,3H,-COOMe), 4.07-4.15(m,2H,H-5'), 7.18-7.25(m,3H,H-5,6,7), 8.09-8.12(m,1H,H-4); EM m/z 229(M⁺)(100); Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C,73.33; H,6.59; N,6.11. Encontrado: C,73.39; H,6.57; N,6.15.

3-Carbometoxi-3',3'-dimetilpirrolidin [1',2'-a] indol (3b).

Siguiendo el procedimiento descrito previamente (Método A) y partiendo de 300 mg (0.8 mmol) de materia prima (2d), se obtuvieron 58 mg (30%) de (3b) como un sólido blanco: mp=112-113^o (MeOH); IR (KBr) 2963, 1684, 1535 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.57(s,6H,dimetilo), 2.44-2.51(m,2H,H-4'), 3.92(s,3H,-COOMe), 4.08-4.16(m,2H,H-5'), 7.19-7.26(m,3H,H-5,6,7), 8.10-8.15(m,1H,H-4); EM m/z 243(M⁺)(100); Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C,74.04;H,7.04;N,5.75. Encontrado: C,73.72;H,6.96;N,5.41.

1-(3'-Yodopropil)-3-carboetoxipirrol (4a).

A una solución de 1-(3'-Cloropropil)-3-carboetoxipirrol (4) (7 g,32 mmol) en 200 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron 19.45 g (129 mmol) de NaI. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 24 hrs., al cabo de las cuales se vertió en 300 ml de una solución saturada de Na_2SO_3 y el producto se extrajo con cloruro de metileno (3x300 ml), los extractos orgánicos fueron lavados con agua (3x300ml). secados (Na_2SO_4) y concentrados al alto vacío. El residuo se purificó por C.C. (gel de sílice. 100 g;hexano-AcOEt, 70:30) y se obtuvieron 7.5 g (75%) de un aceite transparente: IR(película) 2978, 1700, 1542 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ

1.32(t,3H,CH₃), 2.21(q,2H,H-2',J=6.4Hz), 3.05(t,2H,H-3',J=6.4Hz), 4.01(t,2H,H-1',J=6.4Hz), 4.25(c,2H,CH₂-O), 6.59(m,2H,H-4,5), 7.28(m,1H,H-2); EM m/z 307(M⁺)(100), 262(60), 107(60); Anal. Calc. para C₁₀H₁₄O₂Nl: C,39.10; H,4.59; N,4.56. Encontrado: C,39.29; H,4.67; N,4.30.

7-Carboetoxi-1H-2,3-dihidropirrolizina (5)

Utilizando el procedimiento de ciclación descrito previamente (Método A) y empleando 680 mg (2.21mmol) de (4a), se obtuvieron 175 mg (45%) del producto de ciclación (5), como un aceite transparente : IR (película) 3015, 1691, 1565, 1371 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.31(t,3H,CH₃), 2.50(q,2H,H-2), 3.03(t,2H,H-1), 3.91(t,2H,H-3), 4.23(c,2H,CH₂-O), 6.51(d,1H,H-6,J=2.9Hz), 6.59(d,1H,H-5,J=2.9Hz); EM m/z 179(M⁺), 150(100), 134(95), 106(70); E.M. All. Res. calc. para C₁₀H₁₃NO₂: 179.094629. Encontrado: 179.094705.

1-Carboterit-butoxi-2-carbometoxi-4-bromopirrol (6)

A una solución de 4-bromo-2-carbometoxipirrol²⁶ (204 mg,1 mmol) y 12 mg (0.1 mmol) de 4-DMAP en 10 ml de acetonitrilo se añadieron 262 mg (1.2 mmol) de diterbutildicarbonato a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 hrs a la misma temperatura y después se vertió sobre 100 ml de agua, el producto se extrajo con cloruro de metileno (3x50 ml) se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con soln. sat. de NaCl (50ml), se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 20 g;hexano-AcOEt,90:10) y se obtuvieron 212 mg (70%) de un aceite transparente: IR (película) 2984, 1809, 1757, 1458, 1372 cm⁻¹; ¹H RMN(CDCl₃) δ 1.52(s,9H,t-Bu), 3.84(s,3H,-COOMe), 6.79(d,1H,H-3,J=1.9Hz), 7.30(d,1H,H-5,J=1.9Hz); EM m/z 303(M⁺), 57(100), 203(35), 205(35).

4-(4'-Hidroxipentilidin)-1-carboterbutoxi-2-carbometoxipirrol (6a).

A una solución de (6) (100 mg, 0.32 mmol) y 41 mg (0.49 mmol) de 4-pentil-2-ol en 5 ml de *trietilamina*, se adicionaron bajo atmósfera de argón 183 mg (0.032 mmol) de *tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)*. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 5 hrs. después de las cuales se vertió sobre 50 ml de agua y el producto se extrajo con *cloruro de metileno* (3x50 ml) se juntaron los extractos orgánicos, se secaron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 10 g; hexano-AcOEt, 90:10) y se obtuvieron 35 mg (35%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3250, 2979, 1755, 1733 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.29(d, 3H, H-5'), 1.57(s, 9H, t-Bu), 2.45-2.61(m, 2H, H-3'), 3.83(s, 3H, -COOMe), 3.96-4.06(m, 1H, H-4'), 6.80(d, 1H, H-3, J=1.7 Hz), 7.39(d, 1H, H-5, J=1.7 Hz); EM m/z 307(M⁺), 207(40), 163(100), 57(60); EM Alt. Res. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$: 307.141974. Encontrado: 307.142004.

4-(4'-Hidroxipentilidin)-2-carbometoxipirrol (6b).

A una solución de (6a) (1.54 g, 5 mmol) en 50 ml de *metanol* se le adicionaron 138 mg (1 mmol) de *carbonato de potasio*. La mezcla de reacción se agitó por 12 hrs. a temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua. El producto se extrajo con *cloruro de metileno* (3x200 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron y evaporaron a presión reducida, el residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 60 g; hexano-AcOEt, 70:30) y se obtuvieron 770 mg (77%) del producto (6b) como un sólido blanco: mp=90-91.5° (hexano-AcOEt); IR (KBr) 3431, 2968, 1687, 1568, 1385 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ 1.30(d, 3H, H-5'), 2.46-2.63(m, 2H, H-3), 3.85(s, 3H, -COOMe), 3.96-4.04(m, 1H, H-4'), 6.91(d, 1H, H-3, J=1.4 Hz), 7.06(d, 1H, H-5, J=1.4 Hz); EM m/z 207(M⁺), 163(100), 131(75), 104(30); Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 63.75; H, 6.32; N, 6.75. Encontrado: C, 63.79; H, 6.42; N, 6.37.

4-(4'-Hidroxipentil)-2-carbometoxipirrol (6c).

A una solución del alquino (6b) (1 g, 4.8 mmol) en 50 ml de *acetato de etilo* se le añadieron 100 mg de *paladio* sobre carbon al 10%, la suspensión se agitó bajo atmósfera de hidrógeno hasta que consumió 215 ml de hidrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada sobre cella y el filtrado fue evaporado a sequedad, el residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 200 g; hexano-AcOEt, 60:40). Se obtuvieron 970 mg (96%) de (6c) como un aceite transparente: IR (película) 3320, 3049, 1685, 1575, 1397 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.19(d,3H,H-5'), 1.44-1.77(m,5H,H-2',3',OH), 2.49(t,2H,H-1'), 3.78-3.98(m,1H,H-4'), 3.83(s,3H,-COOMe), 6.73-6.75(m,2H,H-3,5), 8.95(señal ancha,1H); EM m/z 211(M⁺), 151(60), 138(65), 126(60), 106(100); EM Alt. Res. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 211.120844. Encontrado: 211.120871.

4-(4'-Yodopentil)-2-carbometoxipirrol (6d).

A una solución del alcohol (6c) (650 mg, 3.07 mmol) y *trietilamina* (0.64 ml, 4.61 mmol) en *cloruro de metileno* se le adicionaron 0.26 ml (3.38 mmol) de *Cloruro de metánsulfonilo* a 0°. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 10 min., al cabo de los cuales se vertió en 100 ml de agua, la fase orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4) y evaporada al vacío. El residuo se redisolvió en *acetoneitrilo* (100 ml) y a esta solución se añadieron 1.38 g (9.23 mmol) de *yoduro de sodio*, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de rellujo durante 2 hrs. e inmediatamente después se vertió en una solución acuosa de *Sulfito de sodio* al 20% (200 ml). El producto se extrajo con *cloruro de metileno* (3x150 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C. (Gel de sílice, 10 g; Hex-AcOEt, 90:10), obteniéndose 811 mg (82%) de (6d) como un aceite amarillento: IR (película) 3316, 2980, 1685 1484, 1214 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$)

δ 1.58-1.87(m,4H,H-2',3'), 1.91(d,3H,H-5'), 2.40-2.52(m,2H,H-1'), 3.83(s,3H,-COOMe), 4.16-4.24(m,1H,H-4'), 6.75(s,2H,H-3,5); EM m/z 321(M⁺)(40), 194(40), 138(100), 106(50); Anal. Calc. para C₁₁H₁₆NO₂: C,41.13; H,5.02; N,4.36. Encontrado: C,41.39; H,5.13; N,4.24.

2-Carbometoxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidroindol (Z).

Usando el procedimiento de ciclación descrito previamente (Método A) y empleando 1.35 g del compuesto yodado (6d), se obtuvieron 521 mg (63%) del producto de ciclación (Z), como un sólido blanco: p.f.= 93-95°(MeOH); IR (KBr) 2950, 1684, 1502, 1464, 1324 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.24(d,3H,Me), 1.34-1.45(m,1H,H-6), 1.57-1.69(m,1H,H-6), 1.83-1.99(m,2H,H-4), 2.78-2.85(m,1H,H-7), 3.81(s,3H,-COOMe), 6.63(d,1H,H-3,J=2.39Hz); EM m/z 193(M⁺)(100), 178(95), 146(30); Anal. Calc. para C₁₁H₁₅NO₂: C,68.36; H,7.82; N,7.24. Encontrado: C, 68.24; H,7.97; N,7.12.

SISTEMAS BENCENOIDES

3-(3'-Hidroxipropinil)benzoato de metilo (B)²⁸.

A una solución de 21.75 g (100 mmol) de 3-Bromobenzoato de metilo y 2-Propinol (7.65 ml, 100 mmol) en 100 ml de *n*-Butilamina se le adicionó 1g de Tetraquitrifenilfosfina de paladio (0) bajo atmósfera de nitrógeno; la mezcla de

reacción se calentó a 78° durante 1 hr., manteniendo la agitación constante y atmósfera inerte. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua y el producto se extrajo con éter (4x200 ml). Se juntaron los extractos, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión reducida, el residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 400g; Hex-AcOEt,60:40). Se obtuvieron 9.21g (48%) de (**8**) como un sólido blanco: p.f.=67° (AcOEt-Hex); IR (KBr) 3609,2954,1723,1304 cm^{-1} ; ^1H RMN(CDCl_3) δ 1.90(t,1H,-OH), 3.90 (s,3H, CH_3 -O), 4.49(d,2H,H-1'), 7.35 (t,1H,H-5), 7.59(m,1H,H-4), 7.97(m,1H,H-6), 8.08(m,1H,H-2); EM m/z 190(M^+)(95), 159(35), 131(100), 103(30); Anal. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C,69.46; H,5.29. Encontrado: C,69.32; H,5.31.

3-(3-Hidroxibutiril)benzoato de metilo (8a).

Usando el mismo procedimiento de acoplamiento descrito previamente para la preparación de (**8a**) y empleando 25 g (116 mmol) de 3-Bromobenzoato de metilo, 8.96 g (127mmol) de 3-Butin-2-ol y 671 mg de catalizador, se obtuvieron 7.35 g (31%) del producto (**8a**) como un aceite amarillento: IR (película) 3427, 3072, 1724, 1300 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.56(d,3H,H-4'), 1.74(señal ancha, 1H,-OH), 3.92(s,3H,O- CH_3), 4.76(c,1H,H3'), 7.35(t,1H,H-5,J=7.7Hz), 7.59(m,1H,H-4), 7.97(m,1H,H-6), 8.10(m,1H,H-2); EM m/z 204(M^+)(45), 189(100), 157(85), 145(75); Anal.Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C,70.57; H,5.92. Encontrado: C,70.32; H,6.05.

3-(3-Hidroxipropil)benzoato de metilo (9).

Empleando el método de hidrogenación descrito previamente [preparación de (**6c**)] y empleando 2.75 g (14.45 mmol) del alquino (**8**) se obtuvieron 2.69 g (96%) de (**9**) como un aceite transparente: IR(película) 3426, 3002, 1718, 1606, 1283 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.89(m,2H,H-2'), 2.76(t,2H,H-1'), 3.65(t,2H,H-3'),

3.89(s,3H,-OMe), 4.76(señal ancha,1H,-OH), 7.30-7.41(m,2H,H-4,5), 7.83-7.89(m,2H,H-2,6); EM m/z 194(M⁺)(55), 176(100), 162(60), 117(75), 91(45); Anal. Calc. para C₁₁H₁₄O₃: C,68.02; H,7.26. Encontrado: C, 68.08; H,7.35.

3-(3'-Yodopropil)benzoato de metilo (9a).

Utilizando el procedimiento de halogenación mencionado con anterioridad [preparación de (6d)] y empleando 2.25g (11.58mmol) del alcohol (9) se obtuvieron 2.5g (71%) de producto como un aceite amarillento: IR (película) 2998, 1721, 1605, 1283 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.10-2.21(q,2H,H-2'), 2.74-2.80(t,2H,H-1'). 3.15-3.19(t,2H,H-3'), 3.91(s,3H,-OMe), 7.30-7.41(m,2H,H-4,5), 7.83-7.89(m,2H,H-2,6); EM m/z 304, 305 (M⁺)(75)(10), 273(10), 177(30), 149(100); Anal. Calc. para C₁₁H₁₃O₂I: C,43.44; H,4.30. Encontrado: C,43.53; H,4.37.

3-(3'-Hidroxibutil) benzoato de metilo (9b).

Usando el método de hidrogenación descrito previamente [preparación de (6c)] y empleando 2.04g (10mmol) del alquino (8a) se obtuvieron 1.65g (79%) del compuesto (9b) como un aceite transparente: IR (película) 3426, 2953, 1720, 1587, 1286 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃+D₂O) δ 1.24(d,3H,H-4'), 1.74-1.82(m,2H,H-2'), 2.67-2.87(m,2H,H-1'), 3.79-3.85(m,1H,H-3'), 3.91(s,3H,-OMe), 7.30-7.43(m,2H,H-4,5), 7.84-7.91(m,2H,H-2,6); EM m/z 208(M⁺)(10), 190(60), 131(100), 91(50).

3-(3'-Yodobutil) benzoato de metilo (9c).

Empleando el método de halogenación mencionado con anterioridad [preparación de(6d)] y empleando 208 mg (1mmol) del alcohol (9b) como

material de partida, se obtuvieron 202 mg (65%) del compuesto yodado (**9c**) como un aceite amarillento: IR (película) 2982, 1722, 1606, 1285 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.84-1.93(m,1H,H-2'), 1.95(d,3H,H-4'), 2.09-2.21(m,1H,H-2'), 2.69-2.79(m,1H,H-1'), 2.85-2.95(m,1H,H-1'), 3.91(s,3H,-OMe), 4.04-4.16(m,1H,H-3'), 7.33-7.43(m,2H,H-4,5), 7.86-7.89(m,2H,H-2,6); EM m/z 318(M^+)(15), 191(75), 149(100); Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{I}$: C,45.30; H,4.75. Encontrado C,45.69; H,4.71.

3-(4'-Hidroxitinil) benzoato de metilo (10).

Empleando el mismo procedimiento de acoplamiento descrito con anterioridad [preparación de (**8**)] y partiendo de 7.08g (100mmol) de *3-Butin-1-ol*, se obtuvieron 8.53g (41%) del producto (**10**), como un aceite transparente: IR (película) 3610, 3010, 1715, 1300 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 2.08(señal ancha,1H,-OH), 2.68(t,2H,H-3'), 3.81(t,2H,H-4'), 3.89(s,3H,-OMe), 7.35(t,1H,H-4), 7.55-7.58(m,1H,H-5), 7.92-7.95(m,1H,H-6), 8.06-8.07(m,1H,H-2); EM m/z 204(M^+)(100), 174(75), 173(70), 115(45); Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C,70.57; H,5.92; Encontrado: C,70.77; H,5.98.

3-(4'-Hidroxiptinil) benzoato de metilo (10a).

Empleando el procedimiento de acoplamiento descrito previamente [preparación de (**8a**)] y empleando 19.13g (88.9mmol) de *4-Pentin-2-ol*, se obtuvieron 6.1g de (**10a**) (31%), como un aceite transparente: IR (película) 3435, 2970, 2190, 1724, 1377 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) 1.33(d,3H,H-5'), 1.93(d,1H,-OH), 2.52-2.68(m,2H,H-3'), 3.92(s,3H,-OMe), 4.02-4.08(m,1H,H-4'), 7.35(t,1H,H-4), 7.57-7.60(m,1H,H-5), 7.94-7.97(m,1H,H-6), 8.08-8.09(m,1H,H-2); EM m/z 218(M^+), 174(100); EM Alt. Res: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 218.094295. Encontrado 218.094386.

1-Acetil-3-(4'-hidroxipentilil) benceno (10b).

Usando el método de acoplamiento descrito con anterioridad [preparación de (6a)] y usando como materias primas 3-Bromoacetofenona (19,9g, 0.1mol) y 4-pentil-2-ol (8.41g,0.1mol), se obtuvieron 6.8g (33%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3421, 2210, 1685, 1574, 1359 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.34(d,3H,H-5'), 1.65-1.90(señal ancha,1H,-OH), 2.53-2.69(m,5H,H-3'-COCH₃), 4.02-4.12(m,1H,H-4'); 7.40(t,1H,H-5), 7.58-7.61(m,1H,H-4), 7.86-7.89(m,1H,H-6), 7.98-7.99 (m,1H,H-2); EM m/z 202(M⁺)(15), 158(75),43(100).

3-(4'-Hidroxipentilil) benzonitrilo (10c).

A una solución de 3-Bromobenzonitrilo (10g,54.9mmol) y 4-Pentil-2-ol (4.62,54.9mmol) en 200 ml de *n*-Butilamina se añadieron 317mg (0.2mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0). La mezcla de reacción fué calentada a reflujo por 5 hrs., manteniendo atmósfera de argón, al cabo de las cuales se vertió en 500 ml de agua y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3X500ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C.(gel de sílice,300g; Hex-AcOEt,80:20) y se obtuvieron 9.2g (90%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3419, 2232, 1571, 1351 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.34(d,3H,H-5'), 1.65-1.70(señal ancha,1H,OH), 2.53-2.68(m,2H,H-3'), 4.02-4.13(m,1H,H-4'), 7.41(t,1H,H-5), 7.55-7.63(m,2H,H-4,6), 7.68(m,1H,H-2); EM Alt. Res. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$: 185.084064. Encontrado: 185.084069; EM m/z 185 (M⁺)(5), 141(100), 114(20).

3-(4'-Hidroxipentilil) anisol (10d).

Efectuando la misma reacción de acoplamiento antes mencionada

[preparación de (10c)] y partiendo de 25g (0.13mol) de 3-Bromoanisol y 11g (0.13mol) de 4-Pentil-2-ol se obtuvieron 23.9g (93%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3383, 2220, 1604, 1490, 1318 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.33(d,3H,H-5'), 1.55-2.10(señal ancha,1H,OH), 2.48-2.67(m,2H,H-3'), 3.70(s,3H,OMe), 4.00-4.12(m,1H,H-4'), 6.82-6.88(m,1H,H-6), 6.92-6.96(m,1H,H-2), 6.99-7.03(m,1H,H-4), 7.17-7.22(m,1H,H-5); EM Alt. Res. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 190.099380. Encontrado: 190.099451, m/z 190(M⁺)(45), 146(100), 115(20).

1-Metansulfonil-3-(4'-hidroxipentilil) benceno (10e).

Realizando el mismo método de acoplamiento usado en la preparación de (10c) y partiendo de 3-Bromo-1-metansulfonilbenceno (16.06g, 68.3mmol) y 4-Pentil-2-ol (6.89g, 81.97mmol), se obtuvieron 15.1g (92%) de producto como un aceite: IR (película) 3505, 2215, 1472, 1314; $^1\text{H RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ 1.34(d,3H,H-5'), 2.51-2.69(m,2H,H-3'), 3.05(s,3H,-SO₂CH₃), 4.04-4.11(m,1H,H-4'), 7.51(t,1H,H-5), 7.65-7.68(m,1H,H-4), 7.84-7.87(m,1H,H-6), 7.98-8.00(m,1H,H-2); EM Alt. Res. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$: 238.066368. Encontrado: 238.066521, m/z 238(M⁺)(5); 194(100), 115(52).

3-(4'-Hidroxipentilil) nitrobenceno (10f).

Usando el mismo procedimiento de acoplamiento para la preparación de (10c) y empleando 16.4g(81.18mmol) de 3-bromonitrobenceno y 6.82g (81.18mmol) de 4-Pentil-2-ol se obtuvieron 4.99g (30%) del producto deseado como un aceite amarillento: IR (película) 3406, 2210, 1530, 1353 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.35(d,3H,H-5'), 1.80-1.90(señal ancha,1H,-OH), 2.55-2.70(m,1H,H-3'), 4.06-4.11(m,1H,H-4'), 7.47(t,1H,H-5), 7.69-7.72(m,1H,H-4), 8.13-8.16(m,1H,H-6), 8.25-8.26(m,1H,H-2); EM Alt. Res. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205.073894. Encontrado: 205.074182, m/z 205(M⁺)(5), 161(100), 144(45), 45(95).

2-(4'-Hidroxipentilil) benzoato de metilo (10g).

Empleando el procedimiento de acoplamiento descrito para la preparación de (8), y partiendo de *2-Bromobenzoato de metilo* (24.85g, 0.11mol) y *4-Pentiln-2-ol* (9.72g, 0.11mol) se obtuvieron 12g (47%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3509, 2210, 1716, 1567 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.32(d,3H,H-5'), 2.47-2.70(m,2H,H-3'), 3.90(s,3H,-OMe), 4.01-4.15(m,1H,H-4'), 7.30-7.36(m,1H,H-5), 7.42-7.53(m,2H,H-3,4), 7.94-7.97(m,1H,H-6); EM m/z 218(M+)(4), 174(100), 142(20); Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C,71.54; H,6.46. Encontrado: C,71.38; H,6.54.

Procedimiento general para la reducción de alquinos a su correspondiente alcano empleando Paladio sobre carbono al 10% e Hidrógeno.

3-(4'-Hidroxibutilil) benzoato de metilo (11).

Una suspensión de 2.64g (13mmol) de *3-(4'-Hidroxibutilil) benzoato de metilo* y 264mg de Paladio sobre carbono al (10% en peso), se agitó bajo atmósfera de Hidrógeno hasta que 100 cm^3 de Hidrógeno fueron consumidos. La mezcla de reacción se filtró al vacío sobre celita y el filtrado se evaporó en rotavapor, el residuo se purificó por C.C. (gel de sílice,150g; hex-AcOEt,6:4), se obtuvieron 2.25g (83%) de producto como un aceite transparente: IR (película) 3372, 1722, 1605, 1588 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.41(señal ancha,1H,-OH), 1.56-1.78(m,4H,H-2',3'), 2.69(t,2H,H-1'), 3.65(t,2H,H-4'), 3.90(s,3H,-OMe), 7.28-7.40(m,2H,H-4,5), 7.82-7.84(m,2H,H-2,6); EM m/z 208(M+)(25), 176(100), 162(50), 131(65); Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C,69.20; H,7.74. Encontrado: C,68.87; H,7.86.

3-(4'-Yodobutil)benzoato de metilo (11a).

Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación de (6d) y empleando 193 mg. (0.92 mmol) del alcohol (11) como materia prima, se obtuvieron 230 mg. (87%) del producto yodado (11a) como un aceite: IR (película) 2999, 1721, 1283 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.69-1.90(m,4H,H-2',3'), 2.69(t,2H,H-1'), 3.00(t,2H,H-4'), 3.91(s,3H,-COOMe), 7.31-7.38(m,2H,H-4,5), 7.83-7.89(m,2H,H-2,6); EM m/z 318(M⁺), 287(10), 191(100); Anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$: C,45.30; H,4.75. Encontrado: C,45.62; H,4.87.

3-(4'-Hidroxipentil)benzoato de metilo (11b).

Empleando el procedimiento de reducción descrito previamente [preparación de (11)] y usando 4.2 g (19.2 mmol) del alquino (10a), 400 mg de catalizador, dieron 3.7 g (87%) del producto (11b) como un aceite: IR (CHCl_3) 3422, 1723, 1589, 1374 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.18(d,3H,H-5'), 1.39-1.82(m,5H,H-2',3',-OH), 2.67(t,2H,H-1'), 3.65-3.89(m,1H,H-4'), 3.90(s,3H,-COOMe), 7.33-7.39(m,2H,H-4,5), 7.83-7.86(m,2H,H-2,6); EM m/z 222(M⁺)(5), 162(100), 131(40).

3-(4'-Yodopentil)benzoato de metilo (11c).

Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación de (6d) y empleando 1.61 g (7.2 mmol) del alcohol (11b) como materia prima, se obtuvieron 1.8 g (75%) del producto yodado (11c) como un aceite: IR (película) 2999, 1721, 1283 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.58-1.90(m,4H,H-2',3'), 1.90(d,3H,H-5'), 2.60-2.71(m,2H,H-1'), 3.91(s,3H,-COOMe), 4.13-4.24(m,1H,H-4'), 7.33-7.40(m,2H,H-4,5), 7.83-7.88(m,2H,H-2,6); EM m/z 332(M⁺), 301(20), 205(45), 148(100); EM All. Res. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$: 332.027152. Encontrado: 332.027750.

3-(4'-Hidroxipentil)acetofenona (11d).

Empleando el procedimiento de reducción descrito previamente [preparación de (11)] y usando 5.7 g (28.18 mmol) del alquino (10b) y 570 mg. de catalizador, se obtuvieron 5.05 g. (87%) del producto (11d) como un aceite: IR (película) 3418, 1683, 1662, 1584 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.19(d,3H,H-5'), 1.39-1.86(m,4H,H-2',3'), 2.60(s,3H,-COMe), 2.71(t,2H,H-1'), 3.83(m,1H,H-4'), 7.37-7.43(m,2H,H-4,5), 7.77-7.81(m,2H,H-2,6); EM m/z 206(M^+), 188(25), 146(75), 131(100).

3-(4'-Yodopentil)acetofenona (11e)²⁵.

A una solución de 412 mg. (2 mmol) del alcohol (11d) y 599 mg. (4 mmol) de yoduro de sodio en acetonitrilo (50 ml), se le adicionaron 434 mg. (4 mmol) de cloruro de trimetilsilano, la reacción se agitó vigorosamente durante 6 h. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml. de solución acuosa de Na_2SO_3 (20%) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x200 ml.), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 50 g; Hex-AcOEt, 90:10), se obtuvieron 322 mg. (51%) del producto yodado (11e) como un aceite: IR (película) 2923, 1682, 1269 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.61-1.92(m,4H,H-2',3'), 1.94(d,3H,H-5'), 2.64(s,3H,-COMe), 2.64-2.76(m,2H,H-1'), 4.14-4.25(m,1H,H-4'), 7.38-7.42(m,2H,H-2,6), 7.75-7.83(m,2H,H-4,5); EM m/z 316(M^+), 189(40), 133(45), 43(100); Anal. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{OI}$: C, 49.38; H, 5.42. Encontrado: C, 49.28; H, 5.53.

3-(4'-Hidroxipentil)benzonitrilo (11f).

Empleando el procedimiento de reducción descrito previamente [preparación de (11)] y usando 8.7 g (46.9 mmol) del alquino (10c) y 800 mg. de catalizador, se obtuvieron 8.41 g (94%) del producto (11f) como un aceite: IR (película) 3383, 2966, 2230, 1373 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.92(d,3H,H-5'), 1.43-1.80(m,5H,H-2',3',-OH), 2.67(t,2H,H-1'), 3.80(m,1H,H-4'), 7.34-7.50(m,4H,H-2,4,5,6); EM m/z 189(M^+), 171(20), 129(100); EM Alt. Res. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$: 189.115364; Encontrado: 189.115596.

3-(4'-Yodopentil)benzonitrilo (11g).

Siguiendo el mismo procedimiento para la preparación de (6d) y empleando 8.41 g (44 mmol) del alcohol (11f) como materia prima, se obtuvieron 7.9 g (60%) del producto yodado (11g) como un aceite: IR (película) 2980, 2229, 690 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.58-1.87(m,4H,H-2',3'), 1.92(d,3H,H-5'), 2.59-2.73(m,2H,H-1'), 4.12-4.23(m,1H,H-4'), 7.36-7.51(m,4H,H-2,4,5,6); EM m/z 299(M^+), 172(100), 130(45), 116(85); Anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NI}$: C,48.17; H,4.71; N,4.68. Encontrado: C,47.93; H,4.71; N,4.61.

3-(4'-Hidroxipentil) anisol (11h).

Empleando el procedimiento de reducción descrito previamente [preparación de (11)] y usando 18.4g (96mmol) del alquino (10d) y 1.84 de catalizador se obtuvieron 15g (83%) del producto (11h) como un aceite: IR (película) 3380, 2964, 1261 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.18(d,3H,H-5') 1.39-1.82(m,5H,H-2',3',-OH), 2.60(t,2H,H-1') 3.79(s,3H,-OMe), 3.73-3.84(m,1H,H-4'), 6.71-6.78(m,2H,H-2,6), 7.16-7.22(m,2H,H-4,5); EM m/z 194(M^+), 176(30), 147(60), 134(100), 91(85);

Anal. calculado para $C_{12}H_{18}O_2$: C,74.18;H,9.85. Encontrado: C,73.80; H,9.48.

3-(4'-Hidroxi)pentil)-1-metansulfonil benceno (11j).

Empleando el método de reducción descrito previamente [preparación de(11)] y usando 14.92g (62.6mmol) del alquino (10e) y 1.49g de catalizador, se obtuvieron 13.93 (91%) del producto (11j) como un aceite: IR (película) 3406, 2965, 1315, 1144 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.19 (d,3H,H-5'), 1.39-1.87(m,5H,H-2',3',-OH) 2.73(t,2H,H-1'), 3.05(s,3H,-SO₂CH₃), 3.82(s,1H,H-4'), 7.45-7.48(m,2H,H-4,5), 7.73-7.77(m,2H,H-2,5); EM m/z 242(M⁺), 227(5), 224(10), 182(100), 91(20); Anal. calc. para $C_{12}H_{18}O_2S$: C;59.47; H,7.48. Encontrado: C,59.75; H,7.62.

3-(4'-Yodopentil)-1-metansulfonil benceno (11k).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (6d) y empleando 13.93g (57.4mmol) del alcohol (11j) como materia prima, se obtuvieron 18.87g (93%) del producto (11k) como un aceite: IR (película) 2926, 1300, 1144 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.60-1.89(m,4H,H-2',3'), 1.92(d,3H,H-5'), 2.65-2.77(m,2H,H-1'), 3.06(s,3H,-SO₂CH₃), 4.13-4.22(m,1H,H-4'), 7.46-7.53(m,2H,H-4,5), 7.76-7.80(m,2H,H-2,6); EM m/z 722(2M+NH₄)⁺; Anal. Calc. para $C_{12}H_{17}O_2IS$: C,40.91; H,4.86. Encontrado: C,41.01; H,5.02.

3-(4'-Hidroxi)pentil) anilina (11l).

Empleando el método de reducción descrito previamente [preparación de(11)] y usando 2.8g (13.6 mmol) del alquino (10l) y 280 mg de catalizador se obtuvieron 2.1g (85%) del producto (11l), como un aceite : IR (película) 3349,

2964, 1605 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.18(d,3H,H-5'), 1.43-1.77(m,5H,H-2',3',-OH), 2.17(s,2H,-NH₂), 2.54(t,2H,H-1'), 3.80(s,2H,H-4') 6.50-6.53(m,2H,H-2,6), 6.58(m,1H,H-4), 7.06(m,1H,H-5); EM m/z 179(M⁺), 106(45), 94(100); EM Alt. Res. calc. para C₁₁H₁₇NO: 179.131014. Encontrado: 179.131207.

3-(4'-Hidroxipentil)nitrobenceno (11m).

A una solución de 179 mg. (1 mmol) de la amina (11j) en 5 ml. de ácido acético, se le añadieron 1.53 g (10 mmol) de NaSO₃·4H₂O a 55°C, la mezcla de reacción fue agitada durante 6 h a la misma temperatura, posteriormente la mezcla se vertió en 100 ml. de una solución acuosa de NaOH (10%) y el producto fue extraído con CH₂Cl₂ (3x50 ml.). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (Gel de sílice, 30 g ; Hex-AcOEt, 70:30), se obtuvieron 152 mg. (73%) del producto (11m) como un aceite: IR (película): 3377, 2966, 1525, 1352 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.20(d,3H,H-5'), 1.45-1.89(m,5H,H-2',3',-OH), 2.75(t,2H,H-1'), 3.83(s,1H,H-5'), 7.41-7.53(m,2H,H-4,5), 8.03-8.06(m,2H,H-2,6); EM m/z 209(M⁺), 191(20), 149(100); Anal. Calculado para C₁₁H₁₅NO₃: C,63.13; H,7.22; N,6.69. Encontrado: C,63.16; H,7.33; N,6.53.

3-(4'-Yodopentil)nitrobenceno (11n).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (6d) y empleando 1.41 g (6.7 mmol) del alcohol (11m) como materia prima, se obtuvieron 1.76 g (82%) del producto (11n) como un aceite: IR (película) 2936, 1525, 1350 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.64-1.98(m,4H,H-2',3'), 1.92(d,3H,H-5'), 2.72-2.78(m,2H,H-2,6); EM m/z 656(2M+NH₄)⁺, 337(M+NH₄)⁺(100), 192(30);

Anal. calculado para $C_{11}H_{14}NO_2$: C,41.39; H,4.42; N,4.38. Encontrado: C,41.77; H,4.55; N,4.31.

2-(4'-Hidroxipentil)benzoato de metilo (11o).

Empleando el método de reducción descrito previamente [preparación de (11)] y usando 7.1 g (32.5 mmol) del alquino (10g) y 700 mg. de catalizador se obtuvieron 6.58 g (91%) del producto (11o) como un aceite: IR (película) 3400, 2966, 1720, 1373 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.20(d,3H,H-5'), 1.49-1.76(m,5H,H-2',3',-OH), 2.79-3.12(m,2H,H-1'), 3.89(s,3H,-COOMe), 3.81-4.95(m,1H,H-4'), 7.21-7.27(m,2H,H-3,5), 7.39-7.45(m,1H,H-4), 7.87-7.90(m,1H,H-6); EM m/z 222(M⁺), 204(10), 190(40), 162(100), 91(45); Anal. calculado para $C_{13}H_{18}O_3$: C,70.24; H,8.16.

2-(4'-Yodopentil)benzoato de metilo (11p).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (6d) y empleando 5 g (22.5 mmol) del alcohol (11o) como materia prima, se obtuvieron 6.23 g (83%) del producto (11p) como un aceite: IR (película) 2949, 1722, 1290 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.56-1.98(m,4H,H-2',3'), 1.92(d,3H,H-5'), 2.94-3.01(m,2H,H-1'), 3.89(s,3H,-COOMe), 4.14-4.26(m,1H,H-4'), 7.21-7.30(m,2H,H-3,5), 7.30-7.45(m,1H,H-4), 7.85-7.89(m,1H,H-6); EM m/z 301(M-OMe)⁺, 205(100), 173(90), 149(95).

5-(4'-Hidroxi-1'-butinil)isofalato de dimetilo (12).

Empleando el mismo procedimiento de acoplamiento usado para la preparación de (5a) y empleando 18.5 g (67 mmol) de 5-Bromoisofalato de metilo²⁴, 5.19 g (81 mmol) de 3-Butinol y 782 mg de catalizador, se obtuvieron 14.61 g (85%) de producto como un sólido blanco p.f. = 91^o(AcOEt-Hex); IR (KBr) 3433, 2220, 1731, 1251 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.70(t,2H,H-3'), 3.83(t,2H,H-4'), 3.93(s,6H,-COOMe), 1.94(banda ancha,1H,-OH), 8.22(d,2H,H-4,6), 8.55(t,1H,H-2); EM m/z 262(M⁺), 232(100), 201(50), 173(35); Anal. Calculado para C₁₁H₁₄O₅: C,64.11; H,5.38. Encontrado: C, 63.90; H,5.47.

5-(4'-Hidroxi-1'-pentinil)isofalato de dimetilo (12a).

Usando el mismo procedimiento de acoplamiento descrito para la preparación de (6a) y empleando 5 g (18 mmol) de 5-Bromoisofalato de dimetilo, 1.8 g (21 mmol) de 4-Pentin-2-ol y 264 mg. de catalizador, se obtuvieron 4.78 g (45%) del producto (12a) como un aceite: IR (película) 5508, 2955, 2205, 1731, 1249 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.33(d,3H,H-5'), 1.79(señal ancha,1H,-OH), 2.62(t,2H,H-3'), 3.95(s,6H,-COOMe), 4.08(s,1H,H-4'), 8.25(d,2H,H-4,6)9, 8.58(t,1H,H-2); EM m/z 276(M⁺), 245(15), 232(100); Anal. calculado para C₁₅H₁₆O₅: C, 65.20; H, 5.83. Encontrado: C, 65.26; H, 5.90.

4-(4'-Hidroxi-1'-pentinil)isofalato de dimetilo (12b).

Usando el mismo procedimiento de acoplamiento descrito para la preparación de (8a) y empleando 22.46 g (82 mmol) de 4-Bromoisofalato de dimetilo, 6.91 g (62 mmol) de 4-Pentin-2-ol y 458 mg. de catalizador, se obtuvieron 22.1 g (97%) del producto (12b) como un sólido, p.f.= 46-48^o(AcOEt-

Hex): IR (KBr) 3518, 2210, 1726, 1314 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.33(d,3H,H-5'), 2.63(m,2H,H-3'), 3.94(s,6H,-COOMe), 4.06-4.18(m,1H,H-4'), 7.57(d,1H,H-5), 8.10(dd,1H,H-6), 8.61(d,1H,H-2); EM m/z : 259(M-OH) $^+$, 232(100), 201(30); Anal. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 65.20; H, 5.83. Encontrado: C, 64.80; H, 5.85.

5-(4'-Hidroxibutil)isofalato de dimetilo (13).

Empleando el método de reducción de alquinos descrito previamente [preparación de(11)] y usando 12.5 g (47.6 mmol) del alquino (12) y 1.2 g de catalizador, se obtuvieron 11.9 g (93%) del producto (13) como un aceite: IR (película) 3431, 2951, 1726 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.54-1.77(m,5H,H-2',3',-OH), 2.74(t,2H,H-1'), 3.67(t,2H,H-4'), 3.93(s,6H,-COOMe), 8.05(d,2H,H-4,6), 8.50(t,1H,H-2); EM m/z 266(M $^+$), 248(5), 234(100); Anal. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C,63.14; H,6.81. Encontrado: C,63.00; H,6.80.

5-(4'-Yodobutil)isofalato de dimetilo (13a).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (6d) y empleando 3.3g (12.4mmol) del alcohol (13) como materia prima, se obtuvieron 3.29 g (70%) del producto yodado (13a) como un sólido p.f.= 58-59 $^{\circ}$ (MeOH): IR (KBr) 2998, 1725, 1244 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.72-1.90(m,4H,H-2',3'), 2.73(t,2H,H-1'), 3.19(t,2H,H-4'), 3.93(s,6H,-COOMe), 8.04(d,2H,H-4,6), 8.50(t,1H,H-2); EM m/z 376(M $^+$)(10), 345(20), 249(50), 205(100), 119(60); Anal. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{I}$: C,44.69; H,4.55. Encontrado: C,44.67; H,4.67.

5-(4'-Hidroxipentil)isofalato de dimetilo (13b).

Empleando el método de reducción descrito previamente [preparación de (11)] y usando 2.76 g (10 mmol) del alquino (12a) y 250 mg. de catalizador, se obtuvieron 2.62 g (95%) del producto (13b) como un aceite: IR (película) 3630, 2953, 1726, 1246 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.19(d,3H,H-5'), 1.43-1.85(m,5H,H-2',3',-OH), 2.74(t,2H,H-1'), 3.8(s,1H,H-4'), 3.94(s,6H,-COOMe), 8.05(d,2H,H-4,6), 8.51(t,1H,H-2); EM m/z 280(M^+), 262(20), 220(100).

5-(4'-Yodopentil)isofalato de dimetilo (13c).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (6d) y empleando 3.0g (10.7 mmol) del alcohol (13b) como materia prima, se obtuvieron 4.07 g (95%) del producto yodado (13c) como un aceite: IR (película) 2983, 1721, 1244 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.66-1.88(m,4H,H-2',3'), 1.91(d,3H,H-5'), 2.68-2.77(m,2H,H-1'), 3.94(s,6H,-COOMe), 8.05(d,2H,H-4,6), 8.52(t,1H,H-2); EM m/z 390(M^+)(4), 359(10), 263(100), 207(80); Anal. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$: C,46.16; H,4.90. Encontrado: C,46.03; H,4.96.

5-(4'-Hidroxi-4'-metilpentil)isofalato de dimetilo (13d).

A una solución de 278 mg.(1mmol) de la cetona (14) en 10 ml. de THF anhidro se añadieron 0.37 ml. (1 mmol) de Bromuro de metilmagnesio (2.7 M) a 0°. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5' min., al cabo de los cuales se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl al 10% (50 ml.) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml.). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión reducida, el residuo se purificó por C.C.(gel de sílice, 50 g : Hex-AcOEt,70:30) y se obtuvieron 209 mg. (71%) del producto (13d)

como un sólido p.f.= 69-70° (Hex-AcOEt); IR (KBr) 3545, 2964, 1727, 1259 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.21(s,6H,gem dimetilo), 1.42-1.53(m,2H,H-3'), 1.68-1.79(m,2H,H-2'), 2.72(t,2H,H-1'), 3.94(s,6H,-COOMe), 8.06(d,2H,H-4,6), 8.51(t,1H,H-2); EM m/z 276(M-H₂O)⁺, 247(25), 220(100); Anal. Calculado para C₁₆H₂₃O₅: C,65.07; H,7.84. Encontrado: C,65.05; H,7.86.

5-(4'-Yodo-4'-metilpentil)isofalato de dimetilo (13e).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (11e) y empleando 2.3 g (7.78 mmol) del alcohol (13d) como materia prima, se obtuvieron 1.6 g (51%) del producto yodado (13e) como un sólido, p.f.= 92-94°(Eter-Hexano); IR (KBr) 2992, 1725, 1240 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.62-1.67(m,2H,H-2'), 1.85-1.95(m,2H,H-3'), 1.91(s,6H, gem dimetilo), 2.77(t,2H,H-1'), 3.95(s,6H,-COOMe), 8.07(d,2H,H-4,6), 8.52(t,1H,H-2); EM m/z 422(M+NH₄)⁺(35), 294(100).

4-(4'-Hidroxipentil)isofalato de dimetilo (13i).

Empleando el método de reducción descrito previamente [preparación de (11i)] y usando 2.8 g (10 mmol) del alquino (12b) y 500 mg. de catalizador, se obtuvieron 2.64 g (95%) del producto (13b) como un aceite; IR (película) 3518, 3412, 2953, 1724, 1238 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.20(d,3H,H-5'), 1.50-1.57(m,2H,H-3'), 1.65-1.76(m,2H,H-2'), 1.87(s ancho,1H,-OH), 2.80-3.17(m,2H,H-1'), 3.83-3.96(m,1H,H-4'), 3.91(s,3H,-COOMe), 3.93(s,3H,-COOMe), 7.34(d,1H,H-5), 8.07(dd,1H,H-6), 8.55(d,1H, H-2); EM m/z 280(M⁺), 248(40), 220(100), 205(45); Anal. Calculado para C₁₅H₂₀O₅: C,64.26; H,7.19. Encontrado: C,63.90; H,7.31.

4-(4'-Yodopentil)isofalato de dimetilo (13g).

Usando el mismo procedimiento descrito para la preparación de (6d) y empleando 5.0g (17.83 mmol) del alcohol (13i) como materia prima, se obtuvieron 5.95 g (85%) del producto yodado (13g) como un aceite: IR (película) 2951, 1724, 1377 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.62-1.98(m,4H,H-2',3'), 1.92(d,3H,H-5'), 3.03(t,2H,H-1'), 3.92(s,3H,-COOMe), 3.93(s,3H,-COOMe), 4.17-4.23(m,1H,H-4'), 7.35(d,1H,H-5,J=7.9), 8.08(dd,1H,H-6,J1=7.9, J2=1.8), 8.54(d,1H,H-2,J=1.8); EM m/z 359(M-OMe)+ (6), 263(100); Anal. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_4$: C,46.16; H,4.90. Encontrado: C,46.51; H,4.96.

5-(4'-Oxopentil)isofalato de dimetilo (14).

A una solución de *Cloruro de Oxalilo* (2.33ml, 26.75mmol) en *cloruro de metileno* (200ml) se añadieron lentamente 3.79 ml (53.51mmol) de DMSO anhidro a -78° y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura y se procedió a adicionar 5g (17.8mmol) del alcohol (13b) disueltos en 50 ml de *cloruro de metileno* a -78° . Posteriormente se adicionaron 12.43ml (89.1mmol) de *Trietilamina* y se dejó subir la temperatura a la ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con *cloruro de metileno* (3X100ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida, el residuo se purificó por C.C. (gel de sílice, 400g; Hex-AcOEt., 70:30), se obtuvieron 4.08g (81%) del producto puro (14) como un sólido blanco: $\text{p}f = 52-40$ (MeOH frío); IR (película) 3000, 1725, 1603 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.94(q,2H,H-2'), 2.13(s,3H,H-5'), 2.45(t,2H,H-3'), 2.72(t,2H,H-1'), 3.94(s,6H,-OMe), 8.04(d,2H,H-4,6,J=1.6Hz), 8.52(t,1H,H-2,J=1.6Hz); EM m/z 278(M+), 221(100), 189(45); Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.29): C,64.73; H,6.51. Encontrado: C,64.51; H,6.56.

Procedimiento general para las reacciones de ciclación a través de radicales libres usando peróxido de benzoílo y perclorato ferroso en acetonitrilo. (Método B)

7-Carbometoxi-1-metilindano (16a).

5-Carbometoxi-1-metilindano (16b).

A una solución del compuesto yodado (9c) (318 mg, 1 mmol) y *perclorato ferroso* (14 mg, 0.05 mmol) en 20 ml. de *acetonitrilo*, se le añadieron 363 mg. (1.5 mmol) de peróxido de benzoílo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a temperatura de reflujo durante 5 h., al cabo de las cuales se vertió en una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (50 ml.), el producto se extrajo con *cloruro de metileno* (3x100 ml.). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10%, finalmente la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y evaporó a presión ambiental. El residuo (125 mg) mostró ser por ¹H RMN una mezcla de (16a)(25%), (16b)(11%) y (9c)(51%), el resto fueron varios subproductos no identificados. Para obtener muestras puras, la mezcla fue purificada por C.C.F.P.(Gel de sílice, Hex-AcOEt,98:2).

(16a)(25%) aceite ; IR (película) 2952, 1721, 1286 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.18(d,3H,Me), 1.77-1.85(m,1H,H-2), 2.15-2.25(m,1H,H-2), 2.63-2.85(m,1H,H-3), 2.99-3.10(m,1H,H-3), 3.84-3.94(m,1H,H-3), 3.89(s,3H,-COOMe), 7.19(t,1H,H-5,J=7.6 Hz), 7.38(d,1H,H-4,J=7.6 Hz), 7.80(d,1H,H-6); EM m/z 190(M⁺), 175(100); EM Alt. Res. calculado para C₁₂H₁₄O₂: 190.099380. Encontrado: 190.099270.

(16b)(11%) aceite; IR (película) 2954, 1721, 1297 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.29(d,3H,Me), 1.59-1.7(m,1H,H-2), 2.29-2.41(m,1H,H-2), 2.79-3.01(m,2H,H-3), 3.12-3.25(m,1H,H-1), 3.89(s,3H,-COOMe), 7.21-7.26(m,1H,H-7), 7.83-7.88(m,2H,H-4,6); EM m/z 190(M⁺), 175(90), 131(100); EM Alt. Res. calculado para C₁₂H₁₄O₂: 190.099380. Encontrado: 190.099451.

5.6.7.8-Tetrahidro-1-carbometoxinaftaleno (17a) ²⁷.

5.6.7.8-Tetrahidro-2-carbometoxinaftaleno (17b) ^{27,28,29}.

Usando el procedimiento de ciclación descrito previamente (Método B) y partiendo de 260 mg. (0.81 mmol) del compuesto yodado (11a), se obtuvieron 22 mg. (14%) de (17a), 29 mg. (18%) de (17b) y se recuperaron 38 mg. (12%) de materia prima: (17a)(16%) aceite; IR (película) 2934, 1722, 1264 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.76-1.80(m,4H,H-6,7), 2.62-2.81(m,2H,H-5), 2.99-3.10(m,1H,H-3), 3.02-3.08(m,2H,H-8), 3.86(s,3H,-COOMe), 7.12(t,1H,H-2,J=7.6Hz), 7.21(m,1H,H-4), 7.64(m,1H,H-3); EM m/z 190(M⁺), 45(100); EM Alt. Res. calculado para C₁₂H₁₄O₂: 190.09938. Encontrado: 190.099451.

(17b)(21%) aceite; IR (película) 2933, 1720, 1274 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.76-1.82(m,4H,H-6,7), 2.77-2.82(m,4H,H-5,8), 3.88(s,3H,-COOMe), 7.13(t,1H,H-4,J=7.5Hz), 7.71-7.74(m,2H,H-1,3); EM m/z 190(M⁺)(25%), 159(30), 131(100); Anal. calculado para C₁₂H₁₄O₂: C,75.76; H,7.41. Encontrado: C,75.56; H,7.71.

5.6.7.8-Tetrahidro-8-metil-1-carbometoxinaftaleno (18a).

5.6.7.8-Tetrahidro-5-metil-2-carbometoxinaftaleno (18b) ²⁸.

Empleando el procedimiento de ciclación descrito previamente (Método B) y partiendo de 664 mg. (2 mmol) del compuesto yodado (11c), se obtuvieron 58 mg. (15%) de (18a), 182 mg. (45%) de (18b) y se recuperaron 60 mg. (10%) de materia prima: (18a)(17%) aceite; IR (película) 2935, 1724, 1260 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.17(d,3H,-Me) 1.68-1.97(m,4H,H-6,7), 2.72-2.86(m,2H,H-5), 3.62-3.93(m,1H,H-8), 3.88(s,3H,-COOMe), 7.11(t,1H,H-2,J=7.4Hz), 7.18(m,1H,H-4), 7.55(m,1H,H-3); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 17.87, 23.41, 28.89, 30.14, 30.20, 52.11, 125.16, 128.07, 130.67, 133.13, 137.63, 143.32, 169.35 ppm.; EM m/z 204(M⁺)(25), 172(55), 45(100); EM Alt. Res. calculado para C₁₃H₁₆O₂: 204.115030. Encontrado: 204.114834.

(18b)(50%) aceite: IR (película) 2932, 1720, 1286 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.29(d,3H,-Me) 1.53-1.95(m,4H,H-6,7), 2.76-2.82(m,2H,H-8), 2.83-2.95(m,1H,H-5), 3.89(s,3H,-COOMe), 7.24(d,1H,H-4, $J=7.27\text{Hz}$), 7.74-7.78(m,2H,H-1,3); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.01, 22.52, 29.69, 30.92, 32.6, 51.77, 126.53, 128.04, 130.17, 136.91, 143.4, 147.62, 167.25 ppm.; EM m/z 204(M^+)(25), 189(45), 145(100).

1-Acetil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (19a)

2-Acetil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (19b)

Empleando el procedimiento de ciclación descrito previamente (Método B) y partiendo de 1.2 g. (3.8mmól) del compuesto yodado (11e), se obtuvieron 93 mg. (13%) de (19a), 190 mg. (26%) de (19b) y se recuperaron 120 mg. (10%) de materia prima: (19a)(14%) aceite; IR (película) 2933, 1688, 1353, 1257 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.13(d,3H,-Me) 1.64-1.92(m,4H,H-6,7), 2.57(s,3H,COME), 3.66-3.73(m,1H,H-8), 7.09-7.17(m,2H,H-3,4), 7.32-7.35(m,1H,H-2); EM m/z 188(M^+)(90), 173(90), 43(100); EM Alt. Res. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: 188.120115. Encontrado: 188.119976.

(19b)(29%) aceite: IR (película) 2959, 1684, 1357, 1269 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.51-1.99(m,4H,H-6,7), 2.56(s,3H,-COME), 2.74-2.89(m,2H,H-8), 2.91-2.97(s,1H,H-5), 3.30(d,3H,-Me), 7.27(d,1H,H-4, $J=8.58\text{Hz}$), 7.66-7.72(m,2H,H-1,3); EM m/z 188(M^+)(100), 173(90), 43(90); EM Alt. Res. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: 188.120115. Encontrado: 188.119795.

1-Ciano-8-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (20a).

2-Ciano-5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (20b).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método

B) y empleando como materia prima 2.99 g. (10mmol) del compuesto yodado (11g), se obtuvieron 955 mg de una mezcla de los productos (20a) y (20b) en una relación de 3:2 respectivamente, determinada por ¹H RMN. Además se recuperaron 24 mg. (1%) de materia prima. Para obtener muestras puras, la mezcla se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (SiO₂, Hex-AcOEt, 95:5): (20a)(22%) sólido p.f.= 42-43^o(hexano frío); IR (película, masa fundida) 2937, 2224, 1464, 1293 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.35(d,3H,Me) 1.74-1.98(m,4H,H-6,7), 2.60-2.95(m,2H,H-5), 3.30-3.34(m,1H,H-8), 7.15(t,1H,H-3,J=7.6Hz), 7.27(d,1H,H-3,J=7.5Hz), 7.44(d,1H,H-2,J=7.5Hz); EM m/z 171(M⁺)(50), 156(100), 129(20); EM Alt. Res. calculado para C₁₂H₁₃N: 171.104799. Encontrado: 171.104744.

(20b)(34%) aceite: IR (película) 2935, 2228, 1495, 1376 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.29(d,3H,Me), 1.5-2.0(m,4H,H-6,7), 2.72-2.82(m,2H,H-8), 2.82-2.96(m,1H,H-5), 7.27(d,1H,H-4,J=7.9Hz), 7.34-7.41(m,2H,H-1,3); EM m/z 187(M⁺)(30%), 156(100), 129(20); EM Alt. Res. calculado para C₁₂H₁₃N: 171.104799. Encontrado: 171.104744.

1-Metansulfonil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (22a).

2-Metansulfonil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (22b).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método B) y empleando como materia prima 5.39 g. (15.3 mmol) del compuesto yodado (11k), se obtuvieron 1.57 g (45%) de una mezcla de los productos (22a) y (22b) en una relación de 4.6:1 respectivamente, determinada por ¹H RMN. Además se recuperaron 1.27 g (23%) de materia prima. Para obtener muestras puras, la mezcla se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (SiO₂, Hex-AcOEt, 80:20): (22a)(8%) aceite; IR (película) 3058, 1306, 1155, 1125 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.33(d,3H,-Me) 1.76-2.10(m,4H,H-6,7), 2.78-3.05(m,2H,H-5), 3.06(s,3H,-SO₂Me) 3.76-3.87(m,1H,H-8), 7.23-7.34(m,2H,H-3,4), 7.86-

7.88(m,1H,H-2); EM m/z 224(M⁺)(45), 209(20), 144(100), 129(75); Anal. calculado para C₁₂H₁₆O₂S (224.214): C,64.56; H,7.19. Encontrado: C,64.56; H,7.37.

(22b)(37%) aceite: IR (película) 2931, 1311, 1147, 1130 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 3.31(d,3H,-Me), 1.51-2.01(m,4H,H-6,7), 2.75-3.01(m,3H,H-5,8), 3.03(s,3H,-SO₂Me), 7.36(d,1H,H-4), 7.61-7.68(m,2H,H-1,3); EM m/z 224(M⁺)(30), 209(70), 145(100), 130(85); Anal. calculado para C₁₂H₁₆O₂S (224.214): C,64.24; H,7.19. Encontrado: C,63.99; H,7.29.

1-Nitro-8-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (23a).

2-Nitro-5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (23b).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método B) y empleando como materia prima 319 mg. (1 mmol) del compuesto yodado (11a), se obtuvieron 88 mg. (45%) de una mezcla de los productos (23a) y (23b) en una relación de 5:3 respectivamente, determinada por ¹H RMN. En este caso no se recuperó materia prima. Para obtener muestras puras, la mezcla se purificó por C.C. (SiO₂, Hex-AcOEt,95:5): (23a)(27%) aceite: IR (película) 2936, 1525, 1466, 1352 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.80(d,3H,-Me) 1.64-1.91(m,4H,H-6,7), 2.77-2.92(m,2H,H-5), 3.58-3.70(m,1H,H-8) 7.15-7.31(m,2H,H-3,4), 7.47-7.53(m,1H,H-2); EM m/z 191(M⁺)(15), 174(65), 146(90), 128(95), 115(100).

(23b)(28%) aceite: IR (película) 2936, 1525, 1466, 1352 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.31(d,3H,-Me), 1.54-1.92(m,4H,H-6,7), 2.77-3.00(m,3H,H-5,8), 7.32(d,1H,H-4), 7.95(d,3H,H-1,3); EM m/z 191(M⁺)(40), 176(65), 145(70), 130(70), 115(100).

1,3-Dicarbometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (24).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método

B) y empleando como materia prima 400 mg. (1.06 mmol) del compuesto yodado (**13a**), se obtuvieron 122 mg. (46%) del producto de ciclación (**24**) y se recuperaron 92 mg. (23%) de materia prima. El producto (**24**) se obtuvo como un sólido $pf = 78-79^{\circ}(\text{MeOH})$; IR (KBr) 2949, 1724, 1313, 1252 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.78-1.82(m,4H,H-6,7), 2.82-2.88(m,2H,H-5), 3.05-3.12(m,2H,H-8), 3.91(s,3H,-COOMe), 7.88(d,1H,H-4,J=1.9Hz), 8.29(d,1H,H-2,J=1.9Hz); EM m/z 248(M^+)(45), 216(100); Anal. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (248): C,67.72; H,6.49. Encontrado: C,67.54; H,6.64.

1,3-Dicarbometoxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (24a)

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método B) y empleando como materia prima 390 mg. (1mmol) del compuesto yodado (**13c**), se obtuvieron 141 mg. (53%) del producto de ciclación (**24a**) y se recuperaron 90 mg. (20%) de materia prima. El producto (**24a**) se obtuvo como un aceite: IR (película) 2951, 1725, 1234 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.18(d,3H,-Me), 1.60-1.93(m,4H,H-6,7), 2.70-2.94(m,2H,H-5), 3.89-3.94(m,2H,H-8), 3.91(s,6H,-COOMe), 7.86(d,1H,H-4), 8.21(d,1H,H-2); EM m/z 262(M^+)(50), 230(100), 215(30); EM de Alt. Res. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 262.120510. Encontrado: 262.120143.

1,3-Dicarbometoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (24c)

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método B) y empleando como materia prima 4.8 g. (12.25 mmol) del compuesto yodado (**13g**), se obtuvieron 1.63 g (51%) del producto de ciclación (**24c**) y en este caso no se recuperó materia prima. El producto (**24c**) se obtuvo como un aceite: IR (película) 2951, 1724, 1232 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1.32(d,3H,-Me), 1.52-

1.95(m,4H,H-6,7), 2.96-3.20(m,3H,H-5,8), 3.89(s,3H,-COOMe), 3.92(s,3H,-COOMe), 8.01(d,1H,H-4,J=1.7Hz), 8.27(d,1H,H-2,J=1.7Hz); EM m/z 262(M⁺)(45), 230(100), 215(35); EM de Alt. Res. calculado para C₁₅H₁₈O₄: 262.120510. Encontrado: 262.120520.

1-Carbometoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (24d).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método B) y empleando como materia prima 5 g. (21.53 mmol) del compuesto yodado (11p), se obtuvieron 1.2 g (39%) del producto de ciclación (24d) y en este caso no se recuperó materia prima. El producto (24d) se obtuvo como un aceite: IR (película) 2928, 1724, 1261 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.29(d,3H,-Me) 1.50-1.92(m,4H,H-6,7), 2.92-3.89(m,3H,H-5,8), 3.86(s,3H,-COOMe), 7.16(t,1H,H-3), 7.35(d,1H,H-4), 7.62(d,1H,H-2); EM m/z 204(M⁺)(75), 172(100), 145(100); EM Alt. Res. calculado para C₁₃H₁₆O₂: 204.115030. Encontrado: 204.115220.

Síntesis total de la (-)-Monomorina

(2R)-4-(1H-Pirrol-1-il) pentanoato de metilo (29).

A una solución de ácido (R)-4-Aminopentanoico²¹ (4R-APA) (28)₂₈ (1.3 g, 11.06 mmol) y *Acetato de sodio* (5.46 g, 66.58 mmol) en *Acido acético* (10 ml), se le añadieron 1.83 ml (14.16 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano a temperatura de reflujo, la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 45 min. al cabo de los cuales se vertió en 250 ml de una solución acuosa de *Carbonato de potasio* al 20%, se extrajeron sustancias neutras con AcOEt (2x100 ml) y la fase acuosa se aciduló con HCl conc. hasta pH=4, el producto se

extrajo con AcOEt (3x100 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión reducida. El residuo se trató con solución etérea de *Diazometano* (11.06 mmol), se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por C.C. (Gel de sílice, 40 g; Hex-AcOEt, 70:30), se obtuvieron 1.37 g (40%) de un aceite transparente: $[\alpha]_D^{20} = +34.23$ (c 1.02, MeOH); IR (CHCl_3) 3003, 1733, 1439, 1216 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 1.48(d,3H,H-5), 1.90-2.20(m,4H,H-2,3), 3.65(s,3H,-COOMe), 4.01-4.20(m,1H,H-4), 6.15(m,2H,H-3',4'), 6.67(m,2H,H-2',5'); EM m/z 181(M^+)(100), 150(55), 95(60), 94(70); Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C,66.27; H,8.34; N,7.72. Encontrado: C,66.12; H,8.31; N,7.67.

(2R)-(1H-Pirrol-1'-il)pentanol (29a)

A una suspensión de *Hidruro de Lillo y aluminio* (153 mg, 4.02 mmol) en 50 ml de éter se le añadieron 730 mg (4.02 mmol) del éster (29) disueltos en 10 ml de éter a 10° . La mezcla de reacción se agitó durante 10 min., al cabo de las cuales se adicionaron lentamente 0.2 ml de agua, se dejó subir la temperatura a la ambiente y se mantuvo a esta misma temperatura hasta que la suspensión se tornó de color blanco, se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por C.C. (Gel de sílice, 50 g; Hex-AcOEt, 70:30), se obtuvieron 573 mg (93%) del alcohol como un aceite transparente: $[\alpha]_D^{20} = -21.45$ (c 1.10, MeOH); IR (CHCl_3) 3624, 3484, 3002, 1491, 1217 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 1.10-1.60(m,2H,H-2), 1.47(s,3H,H-5), 1.75-1.86(c,2H,H-3), 3.58(t,2H,H-1), 3.95-4.15(m,1H,H-4), 6.16(m,2H,H-3,4), 6.70(m,2H,H-2,5); EM m/z 153(M^+), 94(70), 67(100); EM Alt. Res. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$: 153.115364. Encontrado: 153.115288.

2(R)-4-(1H-Pirrol-1'-il)5-cloropentano (29b)

A una solución del alcohol (29a) (1.2 g , 7.8 mmol) y *triethylamina* (1.63 ml , 11.75 mmol) en *cloruro de metileno*, se le añadieron 0.72 ml(9.4 mmol) de *cloruro de mesilo* a 0°, la mezcla de reacción se agitó durante 20', a la misma temperatura y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en *acetonitrilo* anhidro y se adicionaron 6.53 g(23.5 mmol) de *cloruro de tetra-n-butilamonio*, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. a temperatura ambiente, al cabo de lo cual se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por C.C. (gel de sílice, 200 g. ; Hex-AcOEt, 90:10), se obtuvieron 1.17 g. de producto puro (87%) como un aceite amarillento: $[\alpha]_D^{20} = -20.63$ (c 1.04, MeOH); IR (CHCl₃) 3019, 1491, 1381 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.47(d,3H,H-1), 1.49-2.02(m,4H,H-3,4), 3.95-4.12(m,1H,H-2), 6.14(m,1H,H-3',4'), 6.68(m,1H, H-2',5').

(2R)-2-(3'-Butiril-1H-pirrol-1'-il)-5-cloropentano (30).

A una solución de *N,N-Dimetilbutiramida* (2.91 ml, 22.8 mmol) en 1,2-Dicloroetano (5 ml) se le añadieron lentamente 1.94 ml (20.8 mmol) de *Oxicloruro de fósforo* a 0°, una vez terminada la adición se dejó subir la temperatura de reacción a temperatura ambiente y se agitó por 30 min. bajo atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla resultante se enfrió a 0° y se adicionaron 1.52 g (9.9 mmol) de (29a), se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente y se calentó a reflujo por 30 min. . La mezcla de reacción se enfrió a 10° y se añadieron 22 g de *Acetato de sodio* disueltos en 30 ml de agua, la emulsión se calentó a reflujo durante 20 min., se vertió en 20 g de hielo, el producto se extrajo con éter (3x50 ml), los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C.(Gel de sílice, 50 g; Hex-AcOEt, 80:20) y se obtuvieron 1.57 g (64%) de producto, como un aceite transparente: $[\alpha]_D^{20} = -20.10$ (c 1.01,

MeOH); IR (Película) 3012, 2965 1652, 1529, 1180 cm^{-1} ; ^1H RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.97(t,3H,H-4"), 1.48(d,3H,H-1), 1.52-2.01(m,6H,H-3,3",4), 2.69(t,2H,H-2"), 3.35-3.59(m,2H,H-5), 3.95-4.15(m,1H,H-2), 6.58(m,1H,H-4'), 6.64(m,1H,H-5'), 7.31(m,1H,H-2'); Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}$: C,64.58; H,8.33; N,5.79. Encontrado: C,64.23; H,8.32; N,5.75.

(2R)-2-(3'-Butiril-1H-pirrol-1'-il)-5-yodopentano (30a).

A una solución de 1.75 g (7.23 mmol) del cloruro (30) en 100 ml de acetonitrilo se le adicionaron 3.25 g (21.71 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla de reacción fue calentada a temperatura de reflujo durante 12 hrs. bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en 200 ml. de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x200 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con solución acuosa de Na_2SO_3 (20%), se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por C.C. (Gel de sílice, 150 g; Hex-AcOEt, 80:20) y se obtuvieron 2.09 g (86%) de producto, como un aceite amarillento: IR (CHCl_3) 3015, 2967, 1652, 1529, 1411 cm^{-1} ; ^1H RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.00(t,3H,H-4"), 1.51(d,3H,H-1), 1.52-2.01(m,6H,H-3,3",4), 2.72(t,2H,H-2"), 3.13(t,2H,H-5), 4.09(m,1H,H-2), 6.61(m,1H,H-4'), 6.66(m,1H,H-5'), 7.33(m,1H,H-2'); Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOI}$: C,46.85; H,6.05; N,4.20. Encontrado: C,46.81; H,6.08; N,4.18.

5(R)-1-nButiril-5-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina (31).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método A) y usando 1 g (4.87 mmol) del yodado (30a) como materia prima, se obtuvieron 437 mg (71%) de producto como una aceite transparente: $[\alpha]_D^{20}$ = -13.83(c 1.05, MeOH); IR (CHCl_3) 3011, 1642, 1531, 1381 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.97(t,3H,H-4'), 1.47(d,3H,CH-Me), 1.55-2.15(m,6H,H-6,7,3'), 2.69(t,2H,H-2').

2.90-3.30(m,2H,H-8), 4.01-4.20(m,1H,H-5), 6.53(d,1H,J=3.01,H-2 ó H-3), 6.58(d,1H,J=3.01.H-3 ó H-2); EM m/z 205(M⁺)(20), 162(100). Anal. calc. para C₁₃H₁₉NO: C,76.05; H,9.33; N,6.82. Encontrado: C,75.96; H,9.16; N,6.63.

(2R)-2-(2'-Butiril-1H-pirrol-1'-il)-5-cloropentano (32).

A una solución del pirrol (29b) (1.1 g, 6.4 mmol) en 25 ml. de *tolueno* anhidro se añadieron 3.32 ml. (32 mmol) de *cloruro de isobutirilo*, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 72 h., el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por C.C.(gel de sílice, 50 g.; Hex-AcOEt, 95:5). Se obtuvieron 975 mg. (63%) de producto, como un aceite amarillento: $[\alpha]_D^{20} = + 16.3$ (c 1.3, MeOH); IR (CHCl₃) 3018, 1644, 1523, 1413 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.98(t,3H,H-4'), 1.43(d,3H,H-1), 1.52-2.0(m,6H,H-3,4,3'), 2.77(t,2H,H-2'), 3.35-3.59(m,2H,H-5), 5.65(sex,1H,H-2), 6.12-6.30(m,1H,H-4'), 6.95-7.01(m,1H,H-5'), 7.07-7.12(m,1H,H-2'); EM m/z 241(M⁺), 198(45), 94(100).

(2R)-2-(2'-Butiril-1H-pirrol-1'-il)-5-yodopentano (32a).

A una solución de 166 mg.(0.68 mmol) del compuesto clorado (32) en 10 ml. de acetonitrilo se adicionaron 308 mg.(2.05 mmol) de yoduro de sodio, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h., al cabo de las cuales se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en *cloruro de metileno* (30 ml.) y se lavó con solución acuosa de *tiosulfato de sodio* (15%)(30 ml.), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y evaporó a presión reducida, el producto crudo se purificó por C.C.(gel de sílice,10g ; Hex-AcOEt, 90:10). Se obtuvieron 210 mg. de producto (92%) como un aceite amarillento: $[\alpha]_D^{20} = + 51.32$ (c 1.3, MeOH); IR (CHCl₃) 3011, 1644, 1523, 1414 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.99(t,3H,H-4'), 1.42(d,3H,H-1), 1.52-1.95(m,6H,H-3,4,3'), 2.77(t,2H,H-2'), 3.13(t,2H,H-5).

5.63(sex,1H,H-2), 6.20(dd, J1=2.85,J2=3.83, 1H,H-4'), 6.98(dd,J1=2.85,J2=3.83,1H,H-3'), 7.08(m,1H,H-5'); EM Alt. Res: Calc. para C₁₃H₂₀NOI : 333.058786. Encontrado: 333.058805; m/z 333(M⁺)(100), 206(100).

5(R)-3-Butiril-5-metilindolizina (33).

Empleando el procedimiento de ciclación descrito con anterioridad (Método A) y usando 865 mg (2.59 mmol) del yodado (32a), se obtuvieron 415 mg (78%) de producto como un aceite transparente: $[\alpha]_D^{20} = -176$ (c 5.0, MeOH); IR (CHCl₃) 3017, 1633, 1484, 1443, 1381 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.97(t,3H,H-4'), 1.34(d,3H,Me), 1.60-2.10(m,6H,H-3',6,7), 2.67-3.01(m,4H,H-2',8), 5.12-5.39(m,1H,H-5), 5.87(d,J=4.1, 1H,H-1), 6.99(d,J=4.1,1H,H-2); EM Alt. Res. calc. para C₁₃H₁₉NO: 205.146664. Encontrado: 205.146553.

5(R)-3-Tiobutiril-5-metilindolizina (33a).

A una solución de 100 mg (0.44 mmol) de (33) en 5 ml de THF anhidro, se añadieron 236 mg (0.6 mmol) de *Reactivo de Lawesson*³⁰, la solución se calentó a temperatura de reflujo por 4 h al cabo de las cuales se añadieron 10 ml de hexano, se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por C.C.(SiO₂, 5 g; Hex-AcOEt, 95:5), se obtuvieron 99 mg (93%) de producto puro, como un aceite transparente, extremadamente inestable: IR (CHCl₃) 2964,1486,1434 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.99(t,3H,H-4'), 1.32(d,3H,Me), 1.70-2.19(m,6H,H-3',6,7), 2.62-3.01(m,2H,H-8), 3.18(t,2H,2'), 5.96(d,J=4.2,1H,H-1),6.15(m,1H,H-5), 7.19(d,J=4.2,1H,H-2).

5(R)-3-Butil-5-metilindolizina (34).

A una solución de (33a) (90mg,0.4mmol) en *metanol* (5ml) se le añadieron aproximadamente 300 mg de *Niquel-Raney W-2* suspendidos en 3 ml de *metanol*, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la materia prima desapareció completamente (cromatoplaça,Hex-AcOEt,98:2). La reacción se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por C.C.(Alúmina Actv-III,5g:Hexano100%), se obtuvieron 68mg (87%) de un producto inestable como un acete: $[\alpha]^{20}_D = -15.56$ (c 1.1, MeOH); IR(CHCl₃) 2967, 2937, 1422 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.95(t,3H,H-4'), 1.31(d,3H,H-Me), 1.38-2.10(m,8H,H-2',3',6,7), 2.52(t,3H,H-1'), 2.59-2.93(m,2H,H-8), 4.27(m,1H,H-5), 5.75 (d,J=3.3Hz), 5.84(d,J=3.3Hz); EM m/z 191(M⁺)(45), 162(50), 148(100).

Hidrogenación catalítica de la indolizina (34) para obtener las indolizidinas (35a), (35b),(35c) y (35d).

A una solución de 95 mg (0.5mmol) de la indolizina (34) en *metanol* (5ml) se añadieron 45mg de *Rodio* sobre *alúmina* al 5% bajo atmósfera de nitrógeno , posteriormente la suspensión se agitó bajo atmósfera de *Hidrógeno* a 55 lbs de presión durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a presión reducida, el residuo se filtró sobre un lecho de alúmina (Actv-III, 500mg) usando Hex-AcOEt (70:30) como disolvente, el cuál se evaporó posteriormente para dar (75mg) (76%) de producto crudo, el cuál mostró ser una mezcla de (35a) (33%), (35b) (40%), (35c) (24%) y (35d) (3%) por cromatografía de gases. La separación de estos productos se realizó por C.C. (Alúmina Actv-II, 5g; Hex-AcOEt, 98:2), se obtuvieron 9 mg (9%) de (35a), 11 mg (11%) de (35b), 7 mg (7%) de (35c), y 2 mg (3%) de (35d). Además se obtuvieron 21 mg de mezcla de (35a) y (35b) (22%), y 18 mg de mezcla de (35b) y (35c)(19%).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

(35a)(-)-Monomorine][3*S*,5*R*,9*R*]acelle; $[\alpha]_D^{20} = -26.4$ ($c=1.0$, Hexano); IR (CHCl₃) 3006, 2798 y 2700 (Bohlmann bands), 1455 cm⁻¹; ¹³C RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 14.1(Me), 22.8, 22.9(Me), 24.8, 29.4, 29.7, 30.3, 30.8, 35.8, 37.7, 60.2, 62.9, 67.1; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.88(t, 3H, J=6.8Hz, H-4'), 1.13(d, 3H, J=6.4Hz, Me), 1.13-1.95(m, 16H, H-1, 2, 6, 7, 8, 1', 2', 3'), 2.0-2.35(m, 2H), 2.5(m, 1H); EM m/z 195 (M⁺)(0.38), 194(0.91), 180(3), 139(12), 138(100); EM Alt. Res. calc. para C₁₃H₂₅N: 195.198699. Encontrado: 195.198171.

(35b)[3*R*,5*R*,9*S*]acelle; $[\alpha]_D^{20} = -24.52$ ($c=0.29$, Hexano); IR (CHCl₃) 3021, 2933, 1520, 1462, 1377 cm⁻¹; ¹³C RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.5(Me), 14.09(Me), 19.3, 23.1, 28.1, 28.7, 29.2, 31.5, 32.3, 32.4, 47.3, 55.3, 59.1 ppm; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.85-0.98(m, 6H, H-4', Me), 1.15-1.85(m, 16H, H-1, 2, 6, 7, 8, 1', 2', 3'), 2.32-2.53(m, 2H), 3.30-3.45(m, 1H); EM m/z 195(M⁺)(4), 180(12), 138(100); EM Alt. Res. calc. para C₁₃H₂₅N: 195.198699. Encontrado: 195.198171.

(35c)[Alcaloide (-)-195B][3*R*,5*R*,9*R*]acelle; $[\alpha]_D^{20} = -85.01$ ($c=0.2$, MeOH); IR (CHCl₃) 2931, 1454, 1379 cm⁻¹; ¹³C RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 14.2(Me), 20.4(Me), 23.0, 24.7, 24.8, 26.3, 29.1, 30.0, 32.3, 34.5, 52.0, 58.7, 58.9 ppm; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.88(t, 3H, H-4'), 1.08(d, 3H, Me), 1.0-1.98(m, 16H, H-1, 2, 6, 7, 8, 1', 2', 3'), 2.25-2.60(m, 2H), 3.22(m, 1H); EM m/z 195(M⁺)(4), 180(12), 138(100); EM Alt. Res. calc. para C₁₃H₂₅N: 195.198699. Encontrado: 195.198364.

(35d)[3*R*,5*R*,9*S*]acelle; $[\alpha]_D^{20} = 33.10$ ($c=0.1$, MeOH); IR (CHCl₃) 2930, 1726, 1459, 1378 cm⁻¹; ¹³C RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 14.1(Me), 19.02, 20.5(Me), 23.03, 26.8, 26.9, 28.5, 28.9, 29.09, 36.1, 48.6, 55.2, 59.6; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.92(t, 3H, H-4'), 1.16(d, 3H, Me), 1.1-2.09(m, 16H, H-1, 2, 6, 7, 8, 1', 2', 3'), 2.19-3.0(m, 2H), 3.2-3.36(m, 1H); EM m/z 195(M⁺)(5), 180(10), 138(100); EM Alt. Res. calc. para C₁₃H₂₅N: 195.198699. Encontrado: 195.198364.

Hidrogenación catalítica de la indolizina (33) para producir los alcaloides (35c) y (35d)³¹.

A una solución de la indolizina (33) (100 mg, 0.48 mmol) en 50 ml. de metanol anhidro se le añadieron 4 gotas de ac. sulfúrico concentrado y 100 mg. de Paladio sobre carbón (10%), la mezcla de reacción se hidrogenó (250, 55 psi) durante siete días. La suspensión resultante se filtró al vacío sobre celita y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en agua 50 ml. y se aciduló hasta pH=1-2(H₂SO₄), se lavó con éter(3x50 ml) y se procedió a basificar el extracto acuoso hasta pH=9-10(Na₂CO₃), posteriormente el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml.). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron a presión reducida. El producto crudo obtenido (98 mg.) fue filtrado a través de una columna corta empacada con Alúmina (Act. III) usando CH₂Cl₂ como disolvente. El filtrado fue evaporado al vacío, obteniéndose 70 mg. de una mezcla de (35c)(13%) y (35a)(86%) lo cual fue cuantificado por cromatografía de gases y espectrometría de masas. Considerando esta proporción el rendimiento real es de 60% para (35a) y 9% para (35c). No se detectó la presencia de los otros dos productos diastereoisoméricos.

(35a)[(-)Monomorfine][3S,5R,9R]aceite; $[\alpha]_D^{20} = -34.10$ (c=0.1, hexano).

(35c)[Alcaloide (-)195B][3R,5R,9R]aceite; $[\alpha]_D^{20} = -85.01$ (c=0.2, MeOH).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- a) G. A. Molander, J.A. McKie, *J. Org. Chem.* **57**, 3132 (1992).
b) S. Hanessian, R. Léger, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 3115 (1992).
c) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **25**, 188 (1992). y referencia 1 ahí mencionada.
d) D.P. Curran, C.P. Jasperse, T.L. Feuig, *Chem. Rev.* **91**, 1237 (1991).
e) A.L. Beckwith, M.D. Cliff, C.H. Schiesser, *Tetrahedron*, **48**, 4641 (1992).
- 2.- a) M. Newcomb, *Tetrahedron*, **49** (6), 1151-1176 (1993).
b) W.P. Newmann, *Synthesis*, 665 (1987).
c) D.P. Curran, *Synthesis*, 417 y 489 (1988).
- 3.- a) B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon Press: Oxford, (1986).
b) J.E. Leffler, "An Introduction to Free Radicals". John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. (1993).
- 4.- M.J. Perkins, J.K. Kochi, "Free Radicals", John Wiley and Sons, Inc., New York, vol. 2, pp 231-271 (1973).
- 5.- a) M. Tiecco, *Acc. Chem. Res.* **13**, 51-57 (1980).
b) E. Lee, C. Lee, J. Sung Tae, Ho Sung Whang, Kap Sok Li, *Tetrahedron Lett.* **34** (14), 2343-46 (1993).
- 6.- a) H. Togo, O. Kikuchi, *Tetrahedron Lett.* **29**, 4133 (1988).
b) V. Snieckus, J.C. Cuevas, C.P. Sloan, H. Liu, D.P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 896 (1990).
c) A.M. Rosa, S. Prabhakar, A.M. Lobo, *Tetrahedron Lett.* **31**, 1881 (1990).
d) J.C. Estévez, M.C. Villaverde, R.J. Estévez, L. Castelo, *Tetrahedron Lett.* **32**, 529, (1991).
e) W.R. Bowman, H. Heaney, B.M. Jordan, *Tetrahedron.* **47**, 10119 (1991).
f) P. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **31**, 4601 (1990).
g) M.D. Bachi, D. Denenmark, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 1886 (1989).
h) R. Leardini, D. Nanni, A. Tundo, G. Zanardi, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 757. (1989).
- 7.- J.W. Wilt, J.K. Kochi, "Free Radicals", John Wiley and Sons, Inc.,

- New York, Vol.1; pp 367-377 (1973).
- 8.- F.E. Ziegler, L.O. Jeroncic, *J. Org. Chem.* **56**, 3479 (1991).
 - 9.- a) J.M. Muchowski, In-Seop Cho, R.D. Artis, *Can. J. Chem.* **70**, 1838 (1992).
 b) A. Citterio, R. Sebastiano, A. Marion, *J. Org. Chem.* **56**, 5328 (1991).
 c) A. Citterio, R. Sebastiano, M. Caceres, *J. Org. Chem.* **56**, 5335 (1991).
 d) J.M. Muchowski, In-Seop Cho, S. Jaime-Figueroa, R.D. Artis, *J. Org. Chem.* **59**, 2456 (1994).
 - 10.- a) B.B. Snider, T. Kwon, *J. Org. Chem.* **55**, 4786 (1990).
 b) B.B. Snider, R. Mohan, S.A. Kates, *Tetrahedron Lett.* **28**, 841, (1987).
 c) A. Citterio, A. Cerati, R. Sebastiano, C. Finzi, *Tetrahedron Lett.* **30**, 1289 (1989).
 d) A. Citterio, D. Fancelli, C. Finzi, L. Pesce, *J. Org. Chem.* **54**, 2713 (1989).
 - 11.- a) S.R. Angle, G. Breitenbucher, *Tetrahedron Lett.* **34**, 3985 (1993).
 b) C.W. Jefford, Q. Tang, A. Zastona, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 3513 (1991).
 c) P.E. Sonnet, J.E. Oliver, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 289 (1975).
 d) P.E. Sonnet, D.A. Netzel y R.Mendoza, *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 1041(1979).
 - 12.- a) K. Torsell, B.M. Bertilsson, B. Gustafsson, I. Kuhn, *Acta Chem. Scand.* **24**, 3590 (1970).
 b) K. Torsell, U. Rudquist, *ibid*, **25**, 2183 (1971).
 c) K. Torsell, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **11**, 241 (1972).
 - 13.- a) F. Minisci, F. Fontana, G. Pianese, Yong Ming Yan, *J. Org. Chem.* **58**, 4207 (1993).
 b) F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *J. Org. Chem.* **54**, 5224 (1989).
 - 14.- D.D. Wayner, D. Griller, "Advances in Free Radical Chemistry", vol 1:Ed. D.E. Tanner, Jai Press Inc., Greenwich C.T. England, 161-163 (1990).
 - 15.- a) E. Bacciochi, E. Muraglia, G. Sleiter, *J. Org. Chem.* **57**, 6817. (1992)
 b) E. Bacciochi, E. Muraglia, *Tetrahedron Lett.* **34**, 3799 (1993).
 - 16.- H.P. Husson, J. Royer, *J. Org. Chem.* **50**, 670-673 (1985).

- 17.- Estos cálculos fueron realizados por el Dr. Rick Artis de: Institute of Organic Chemistry, Syntex Research, Palo Alto, California, para lo cual se usó el AM1 Hamiltonian como se implementa en MOPAC 5.0. Las Z-matrices fueron construidas con Sybyl versiones 5.41 y 5.5 (Tripos Assoc., St. Louis, MO). MOPAC fue usado como distribuidor con estos programas. Las Geometrías fueron completamente optimizadas usando el comando PRECISE .
- 18.- F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, G. Morini y M. Serravalle, *J. Org. Chem.* **51**, 4411(1986).
- 19.- a) Para una lista de referencias de la síntesis de (\pm)-*Monomorina* publicadas antes de 1992, ver referencia 5 en M. Ito y C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **47**, 9329(1991).
b) P. McGrane y T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **57**, 1323(1992).
- 20.- a) Para una lista de referencias de la síntesis de (+)-*Monomorina*, ver citas 7 y 8 en Ito y Kibayashi^{19a}.
- 21.- M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 838-45 (1990).
- 22.- a) N. Clauson-Kass y Z. Tyle, *Acta. Chem. Scand.*, **5**, 667(1952).
b) N. Clauson-Kass y N. Elming, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 867(1952).
- 23.- H.S. Mosher, J.A. Dale y D.L. Dull, *J. Org. Chem.* **34**, 9, 2543(1969).
- 24.- E.W. Crandall, L. Harris, *Organic Preparations and Procedures* **1**(3), 147-156 (1969).
- 25.- G.A. Olah, S.C. Nárang, B.G. Balaram, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **44**, 8, 1247-1251 (1979).
- 26.- a) H.J. Anderson, S.F. Lee, *Can. J. Chem.* **43**, 409-14 (1965).
b) P. Hodge, W. Rickards, *J. Chem. Soc.* 459 (1965).
- 27.- J.H. Markgraf, E. W. Greeno, M.D. Miller, W.J. Zaks, *Tetrahedron Lett.* **24**(3), 241-4 (1983).
- 28.- R. H. Snowden, S.M. Linder, M. Wüst, *Helv. Chim. Acta.* **72**, 892-905 (1989).
- 29.- a) D.L. Boger, M.D. Mullican, *J. Org. Chem.* **49**, 4033-44 (1984).
b) R.L. Snowden, M. Wüst, *Tetrahedron Lett.* **27**(6), 703-4 (1986).
c) T.H. Chan and C.V.C. Prasad, *J. Org. Chem.* **51**, 3012-16 (1986).
d) J. B. Dickenson and W. Reusch, *Synthetic Communications*, **13**(14), 303-9(1983).
- 30.- M. Murase, S. Yoshida, T. Hosaki y S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 489(1991).

31.- P. C. Taylor, T.J. Bond, R. Jenkins y A.C. Ridley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2241(1993).

Así es la vida,, no te fijes..
P.F.B.