

00573  
5  
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE LOS ANIONES  
DERIVADOS DE  $\alpha$ -CIANOCARBAMATOS AROMATICOS

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para Obtener el Grado de :  
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS  
(QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A :

Q. MARGARITA ROMERO AVILA



## **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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**JURADO ASIGNADO**

Presidente	Dra. Elvira Santos Santos
Primera Vocal	Dra. Martha Albores Velasco
Secretario	Dr. Eduardo Díaz Torres
Primer Suplente	Dr. Francisco Talamás Murra
Segundo Suplente	M. en C. José Manuel Méndez Stívalet

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA**

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química,  
Universidad Nacional Autónoma de México.

**SUSTENTANTE**

Margarita Romero A.  
Q. Margarita Romero Avila

**ASESOR DEL TEMA**

Dr. Luis Angel Valdonado Graniel

Este trabajo se realizó en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Angel Maldonado Granlel.

### **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. Luis Angel Maldonado Granlel por su ayuda y valiosa dirección.

A las Profesoras Alejandrina Acosta H., Maricela Gutiérrez F. y Graciela Chávez B. por la espectroscopia.

A la DGAPA por la beca tesis otorgada.

A los M. en C. José Manuel Méndez S y Blas Flores P. por su ayuda.

A mis padres y hermanos con cariño.

A mis amigos y compañeros.

A Blas por el presente y futuro.

A Víctor por estar con nosotros.

## INDICE

Resumen .....	1
Introducción .....	2
<b>Parte Teórica</b>	
1. Antecedentes .....	5
<b>Discusión y Resultados</b>	
2. Preparación de los $\alpha$ -cianocarbamatos de partida .....	8
3. Deprotonación-alkilación de los $\alpha$ -cianocarbamatos .....	16
3.a. Reacción con halogenuros de alquilo .....	18
3.b. Reacciones con compuestos carbonilo como electrófilos .....	23
3.c. Otros electrófilos .....	29
4. Aplicación sintética .....	30
5. Síntesis alternativa de 39 .....	41
Parte Experimental .....	49
Conclusiones .....	72
Bibliografía .....	73

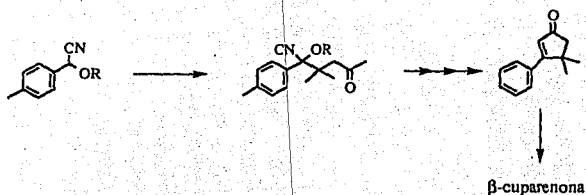
## INTRODUCCION

La química de los carbaniones en sus diferentes variantes (no estabilizados, mono y destabilizados, etc.)<sup>1</sup> constituyen a la fecha el método más poderoso con que cuentan los químicos orgánicos dedicados a la síntesis, para la construcción de los esqueletos carbonados de sus compuestos de interés. Aunque en los últimos años se han incrementado los métodos sintéticamente útiles para formar uniones C-C por procedimientos homolíticos<sup>2</sup>, estos se encuentran todavía en clara desventaja sobre los heterolíticos.

No es de extrañar por lo tanto que cualquier adición dentro del campo de los carbaniones, por pequeña que sea la aportación, es siempre bienvenida dentro del arsenal químico orgánico sintético y que constantemente se estén reportando nuevos reactivos carbaniónicos con características propias que los hacen útiles para algún fin particular.

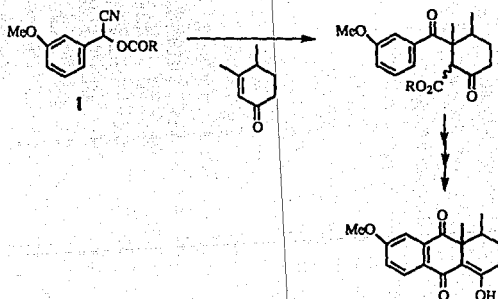
La generación de los carbaniones de  $\alpha$ -heteronitrilos, su alquilación con diferentes electrófilos, así como su aplicación en la síntesis de productos naturales, es un tema de investigación en constante estudio en nuestros laboratorios<sup>3</sup>. Nuestros estudios iniciales partieron de los aniones de cianhidrinas protegidas en los que el grupo protector alcohólico es inerte a las condiciones de reacción de formación de las especies carbaniónicas. Una vez formada la unión C-C resultante de la alquilación del carbanión con el electrófilo apropiado, ese grupo protector es liberado en la etapa más conveniente, completándose la síntesis por el uso de las reacciones adecuadas. Lo anterior se ilustra para el caso de la síntesis del sesquiterpeno  $\beta$ -cuparenona (Esquema I)<sup>3a</sup>.

ESQUEMA I



Posteriormente encontramos que usando grupos protectores especiales (por ejemplo el carbonato **1**) estos podrían hacerse partícipes en la reacción de deprotonación-alkilación, lográndose con ello la construcción rápida y eficiente de sistemas policíclicos de utilidad potencial en la síntesis de productos naturales de mediana complejidad<sup>4</sup>. Esto se muestra en el Esquema II para la síntesis de la diona tricíclica indicada:

ESQUEMA II





Como una extensión lógica de los estudios anteriores y a otros factores que se mencionan en la parte teórica, nos pareció que sería de interés investigar ahora las reacciones correspondientes de los aniones de los  $\alpha$ -cianocarbamatos **2** con el objeto de evaluar su potencialidad sintética y compararla con la de los  $\alpha$ -cianocarbonatos **3** que aún continuamos estudiando<sup>5(a-d)</sup>.



**2**



**3**

De particular interés en estos estudios resulta el hecho de que la presencia del átomo de nitrógeno en estos reactivos abre la posibilidad de su incorporación dentro del esqueleto carbonado que se esté contruyendo, lo que permitiría el acceso a productos naturales nitrogenados dentro de los cuales destacan por su importancia farmacológica los alcaloides.

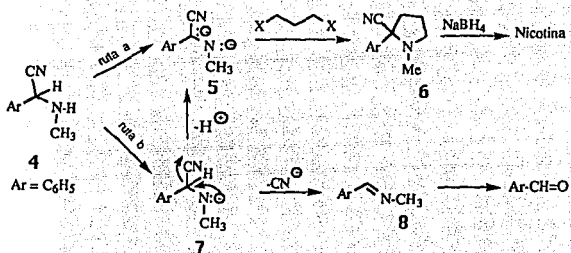
En esta tesis queremos presentar los resultados preliminares obtenidos en el estudio de la formación y alquilación de los aniones de  $\alpha$ -fenil-N-metil pirrolidina, compuestos que se pueden considerar como un desaza carboanálogo del principal alcaloide del tabaco, la nicotina.

## PARTE TEORICA

### 1. ANTECEDENTES.

En principio, una posible síntesis del alcaloide nicotina se podría realizar por la doble alquilación del dianión **5** con un 1,3-dihalopropano, seguido de la reducción del amino nitrilo cíclico resultante **6** con  $\text{NaBH}_4$  (Esquema III, ruta a).

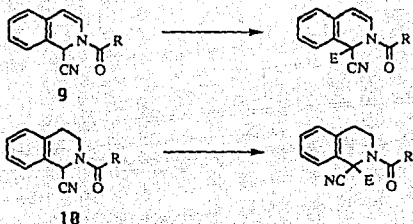
#### ESQUEMA III



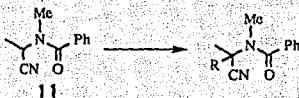
Sin embargo, cuando esta reacción se intentó en diversas condiciones con el compuesto modelo **4** (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) el único producto que se aisló fué el benzaldehído recuperándose el 1,3- dihalopropano inicial. Apparently, the amino anion **7** se forma inicialmente (ruta b) and es rápidamente decianado a la N-metilimina **8** antes de que pueda ser deprotonado al dianión **5**. El aislamiento del benzaldehído sería una consecuencia de la hidrólisis de la imina **8** durante el trabajo de reacción.

Una forma lógica de evitar esta dehidrocianación sería bloqueando el grupo NH con algún grupo protector adecuado y dadas las investigaciones que simultáneamente realizábamos sobre los  $\alpha$ -cianocarbonatos, el grupo carbamato pareció ser la mejor elección tanto por su simplicidad de formación como por su aparente facilidad de remoción.

La deprotonación-alkilación de  $\alpha$ -cianoamidas ya se encuentra descrita en la literatura, aunque para sustratos con estructuras especiales como los compuestos de Reissert **9** y dihidrocompuestos de Reissert<sup>6</sup> **10**.



Asimismo, aunque muy superficialmente, Stork ha descrito la alkilación del anión de la N-( $\alpha$ -cianoetil)-N-metilbenzamida **11**.



La remoción del grupo amido en estos compuestos generalmente se lleva a cabo en condiciones básicas energéticas con eliminación simultánea del grupo CN; p. ej:



Sin embargo, lo vigoroso de las condiciones conduce en muchas ocasiones a la hidrólisis simultánea del grupo CN en cuyo caso los grupos CONH<sub>2</sub> ó CO<sub>2</sub>H resultantes se conservan en el producto<sup>6</sup>.



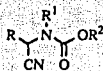
Por su parte la deprotonación-alkilación de  $\alpha$ -cianocarbamatos no parece haberse descrito en la literatura (excepto para los compuestos de Reissert con el grupo funcional carbamato<sup>7</sup>) de manera que aún considerando a los carbamatos como un caso especial de amidas, la escasa información al respecto nos pareció que merecía la pena de ser estudiada de una forma más metódica y racional a fin de mostrar su verdadera generalidad como reactivos útiles en síntesis orgánica.

Los antecedentes anteriores nos llevaron por lo tanto a considerar como material de estudio a los reactivos que en esta tesis llamaremos como " $\alpha$ -cianocarbamatos", investigación que por otro lado además de servir para resolver el problema de la síntesis de la nicotina planeada, permitiría complementar los estudios que simultáneamente realizábamos con los  $\alpha$ -cianocarbonatos. En este punto deseamos reafirmar que al iniciar esta investigación nuestras expectativas con respecto al grupo carbamato es que este podría ser removido con mayor facilidad que una amida convencional, por alguno de los muchos métodos descritos en la literatura. Como veremos más adelante en la discusión, esta expectativa no se ha cumplido todavía y a la fecha representa el mayor problema para una verdadera utilidad de estos reactivos.

## DISCUSION Y RESULTADOS

### 2. PREPARACION DE LOS $\alpha$ -CIANOCARBAMATOS DE PARTIDA.

A fin de incluir la mayor variabilidad posible en los  $\alpha$ -cianocarbamatos resulta conveniente hacer algunas consideraciones sobre ellos. Utilizando la fórmula general 12.



12

Se puede notar que el grupo  $\text{R}^1$  (sobre el nitrógeno) no debe tener ninguna influencia especial (excepto estérica) sobre el lugar de deprotonación. De hecho su elección dependerá de las necesidades propias del compuesto que se está pretendiendo sintetizar, por lo que en estos estudios iniciales (a fin de minimizar el problema estérico) se mantuvo constante e igual a  $\text{CH}_3^*$ .

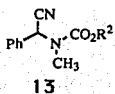
El grupo  $\text{R}^2$  en el carbamato, también sin influencia en el lugar de deprotonación, deberá ser de una naturaleza tal que sea estable a las condiciones de deprotonación-alkilación y de preferencia que facilite la remoción del grupo carbamato. Como al inicio de esta investigación se desconocía de las dificultades que se podrían presentar para remover el grupo carbamato, se prepararon una serie de sustratos que contuvieran diferentes grupos  $\text{R}^2$ , cada uno de los cuales permitiría probar distintos métodos de remoción del grupo carbamato. Estos fueron  $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{t-C}_4\text{H}_9 \text{ y } \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

\* Incidentalmente este grupo es el que se necesita para una síntesis de la nicotina.

Finalmente y por estar unido directamente al centro de deprotonación, el grupo R nos pareció el de mayor importancia para facilitar o dificultar la formación del carbanión. Los casos generales que cubren el mayor número de posibilidades son: 1) Grupos alquilo que por su efecto donador +I deben dificultar la deprotonación; 2) Grupos arilo y alifáticos insaturados que pueden estabilizar por delocalización resonante al carbanión resultante y por lo tanto facilitarían la deprotonación; 3) Grupos funcionales con capacidad para deslocalizar por resonancia el carbanión resultante ( $\text{NO}_2$ , CN, R-C=O, etc.) que también deben facilitar la deprotonación; 4) Heteroátomos (O, N, S, halógenos, etc.) cuyo efecto a favor o en contra en la etapa de deprotonación no siempre son fáciles de determinar\*.

Lógicamente para iniciar este estudio, de los cuatro casos antes mencionados nos decidimos por el caso (2) que maneja grupos que deben facilitar la deprotonación y de las dos posibilidades incluidas en este caso, el grupo fenilo pareció ideal tanto por la facilidad de preparación del sustrato a partir de materias primas disponibles en el laboratorio (ver adelante) como por el hecho de que con él se tendría un sustrato apropiado para intentar la síntesis de un compuesto modelo de la nicotina. Por lo tanto, los resultados que se presentan en esta tesis utilizaron a los  $\alpha$ -cianocarbamatos 13(a-d) N-( $\alpha$ -cianobencil)-N-metil carbamatos de metilo, etilo, t-butilo y bencilo como precursores de los carbaniones correspondientes y se fueron variando los distintos electrófilos a fin de conocer el poder nucleofílico de estas especies. Creemos que con los resultados obtenidos que se presentarán más adelante, vale la pena continuar este estudio con los otros casos de grupos R antes mencionados.

\* Los heteroátomos poseen pares electrónicos libres que pueden ejercer efectos repulsivos sobre el carbanión resultante y/o orbitales de vacíos en los cuales delocalizar al carbanión, el balance preciso de estos efectos para cada caso será diferente, por lo tanto no es prudente intentar una generalización.



13 (a, b, c y d)

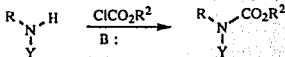
a: R<sup>2</sup> = Me

b: R<sup>2</sup> = Et

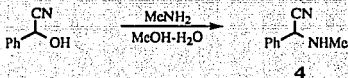
c: R<sup>2</sup> = t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

d: R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph

El método más generalmente usado para preparar un carbamato consiste en hacer reaccionar una amina primaria o secundaria con un clorocarbonato (cloroformiato) de alquilo en presencia de una base (usualmente una amina terciaria como Et<sub>3</sub>N o pirdina):



Para nuestro caso particular esto necesitó como materias primas del N-metilaminofenilacetnitrilo **4** preparado a su vez en 76% de rendimiento de mandelonitrilo comercial y metilamina acuosa:

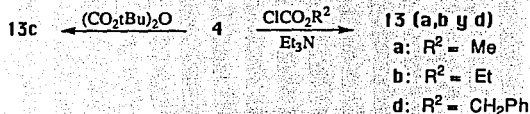


El aminonitrilo **4** es un aceite amarillo pálido destilable a presión reducida (p eb. 95-97° C/2.5 mmHg). Su espectro en el infrarrojo muestra bandas de absorción en 3350 cm<sup>-1</sup> característica de amina secundaria, y en 2225 cm<sup>-1</sup> de un grupo nitrilo.

Su espectro de rmn de <sup>1</sup>H presenta un singlete en 2.42 ppm (3H) del grupo metilo unido a la amina, un singlete a 4.65 ppm (1H) asignado al metino y una señal múltiple de 7.2 a 7.55 ppm (5H) para el grupo fenilo.

Desde el punto de vista práctico el amino nitrilo **4** crudo se trató con el reactivo acilante apropiado para producir el carbamato

correspondiente. Para el caso de los carbamatos **13 (a,b y d)** se usaron los clorocarbonatos (cloroformatos) de metilo, etilo y bencilo respectivamente y  $\text{Et}_3\text{N}$  como base, mientras que para el carbamato de t-butilo **13c** se usó el dicarbonato de diterbutilo:



Los cuatro carbamatos así preparados muestran todos ellos en sus espectros de infrarrojo ( $\text{Ir}^*$ ) una banda en  $1700 \text{ cm}^{-1}$  característica de este grupo funcional. Como es de esperar sus espectros de resonancia magnética protónica ( $\text{rmp}$ ) difieren en la parte alquímica del carbamato ( $\text{R}^2$ ), siendo prácticamente iguales en el resto de las señales. Así todos ellos muestran señales sencillas en  $\delta^*$  de 7.4 a 7.56 ppm para el grupo fenilo, en 2.76 ppm para el grupo  $\text{N-CH}_3$  y en 6.56 ppm para el  $\text{CH}$  bencilico. Las señales y asignaciones para los diferentes grupos  $\text{R}^2$  en cada carbamato se dan en la **Tabla I**

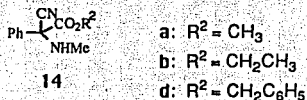
**TABLA I**

Carbamato	Grupo $\text{R}^2$	Señales en $\text{rmp}$
<b>13a</b>	$\text{CH}_3$	3.80 (s)
<b>13b</b>	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	4.25 (c) y 1.3 (t) (7Hz)
<b>13c</b>	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1.5 (s)
<b>13d</b>	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	5.18 (s) y 7.40 (s)

\* En esta tesis las frecuencias de las bandas de absorción en el infrarrojo se darán siempre en  $\text{cm}^{-1}$  y los desplazamientos químicos en resonancia magnética protónica en ppm usando el parámetro  $\delta$ . Asimismo, para este último caso, las unidades de las constantes de acoplamiento (J) se darán en Herzios (Hz). Hechas estas aclaraciones, a partir de este momento no se volverán a indicar las unidades empleadas.



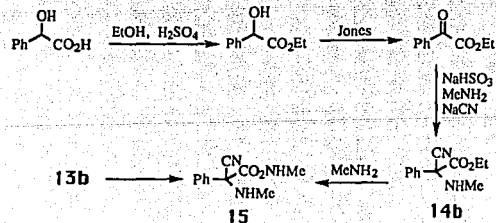
Los rendimientos con que se obtuvieron los carbamatos fueron de 70, 60, 59 y 25% respectivamente. La razón de haberse obtenido rendimientos moderados en esta reacción se debe a que en cada caso el correspondiente carbamato se vió acompañado de un subproducto (14 a, b y d) separado por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> y obtenido en rendimientos de 20, 36 y 55% respectivamente.



Todos estos subproductos presentan en sus espectros de ir absorciones en 3350 debido al grupo NH, en 2250 para el grupo CN y en 1760 debido al carbonilo del grupo éster. En sus espectros de rmp destaca la ausencia de la señal del CH bencílico que en los carbamatos se encuentra en 6.56. Por otro lado todos ellos muestran una señal simple en 2.45, 2.39 y 2.41 del metilo vecino al nitrógeno y dos señales múltiples de 7.3 a 7.55 y 7.6 a 7.80; 7.23 a 7.43 y 7.5 a 7.7; 6.96 a 7.40 y 7.43 a 7.66 del grupo fenilo respectivamente.

La estructura de estos compuestos se pudo confirmar (al menos para el caso del carbamato 14 b) por la síntesis inequívoca de la N-metil amida derivada 15 por la ruta que se muestra en el Esquema IV.

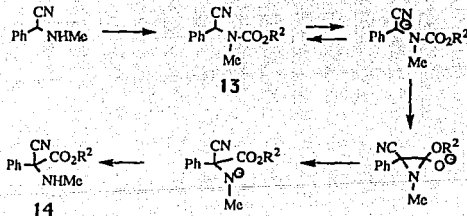
#### ESQUEMA IV



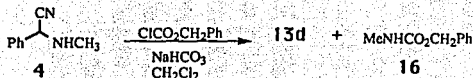
La esterificación del ácido mandélico con EtOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la oxidación del mandelato de etilo resultante con reactivo de Jones produjo en 90% de rendimiento el benzoilformato de etilo cuyos espectros de ir y rmp concordaron con los reportados en la literatura. Aunque nuestros propósitos originales consistían en la preparación de **14b** por la introducción de la funcionalidad de amino nitrilo en el benzoilformato de etilo, la reacción de éste con NaHSO<sub>3</sub>, MeNH<sub>2</sub> y NaCN acuoso dieron en lugar de **14b** la amida **15**, en la que el grupo éster etílico fue convertido en la N-metilamida indicada por el exceso de MeNH<sub>2</sub>. De cualquier forma, esta misma N-metilamida se pudo preparar de **13b** auténtico por reacción con MeNH<sub>2</sub> en MeOH. La N-metilamida **15** es un sólido blanco pf 137-138°C. Su espectro en el ir muestra bandas de absorción en 3350 característica de amina secundaria, en 2240 de un grupo nitrilo y en 1680 de un grupo carbonilo. Su espectro de rmp presenta 1.8-2.33 (s, br 1H, NH), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.8 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.5-6.86 (s, br, 1H, NH), 7.26-7.43 (m, 3H, 2Hm, 1Hp) y 7.50-7.66 (m, 2H, Ho).

La formación de los subproductos **14a**, **b** y **d** aparentemente involucra la deprotonación de los carbamatos **13a**, **b** y **d** inicialmente formados, por la Et<sub>3</sub>N usada como base, para introducir una migración N→C del grupo éster (Esquema U)

#### ESQUEMA U

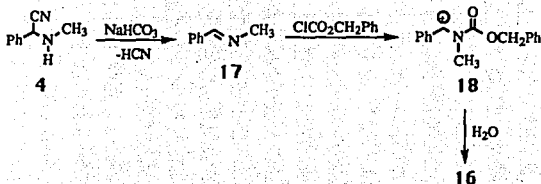


El que los subproductos 14 a, b y c no sean acilados en el nitrógeno; por el exceso del  $\text{ClCO}_2\text{R}^2$  empleado, se puede deber tanto a efectos estéricos como a una disminución de la basicidad del nitrógeno en estos compuestos debido al efecto inductivo de los grupos vecinos. La proposición anterior no explica, sin embargo, el porqué parece haber una dependencia entre el tamaño del grupo  $\text{R}^2$  en el carbamato y la proporción del subproducto obtenido. Sea cual sea la explicación precisa de la formación de estos subproductos, nos pareció que la relación de producto/subproducto se podía alterar cambiando la naturaleza de la base en esta reacción por otra más débil como el  $\text{NaHCO}_3$ . De hecho cuando se probaron estas condiciones con el cloroformiato de bencilo que había sido el agente acilante con el que se había obtenido el rendimiento más bajo con  $\text{Et}_3\text{N}$ , se obtuvo una importante mejora en el rendimiento que se incremento en más del doble (52%) aunque ahora se aisló como subproducto 16 el N-metilcarbamato de bencilo en 37% de rendimiento. En el ir muestra una banda en 3330 de amida y en 1690 una banda intensa de carbonilo de amida, por rmp muestra un doblete en 2.76 de metilo vecino al nitrógeno, una señal simple en 5.12 del metileno bencílico y una señal simple en 7.36 del fenilo.



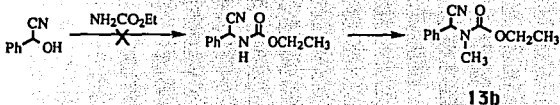
La formación del nuevo subproducto 16 se puede racionalizar como debida a la dehidrocianación inicial de 4 a la imina 17 seguido de acilación para dar el catión bencílico 18 hidrolizado al subproducto 16 durante el trabajo de reacción (Esquema II).

ESQUEMA VI



Con la modificación anterior y puesto que la aclilación de **4** con dicarbonato de dierbutilo para dar el carbamato **13c** procedió en 52% de rendimiento, los rendimientos de los carbamatos preparados en esta tesis fueron de 50-70% para los diferentes sustratos, valores que de momento parecieron suficientes para disponer de material necesario para iniciar el estudio de las reacciones de deprotonación-alquilación.

En un intento final por evitar la formación de los subproductos antes descritos también se investigó brevemente un método alternativo de preparación del carbamato **13b** por reacción del mandelonitrilo con carbamato de etilo, seguido de N-metilación.

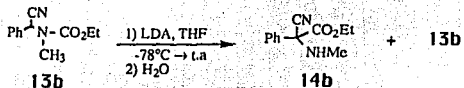


Desafortunadamente la primera reacción no procedió por lo que de momento seguirá pendiente el encontrar un método que evite la formación de subproductos.

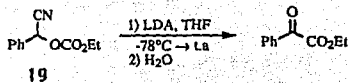
### 3. DEPROTONACION-ALQUILACION DE LOS $\alpha$ -CIANOCARBAMATOS.

En la sección anterior se describió la preparación de los cuatro  $\alpha$ -cianocarbamatos (13 a-d). De ellos por su mayor disponibilidad fue el  $\alpha$ -cianocarbamato de etilo 13b el que se eligió para probar la reacción de deprotonación y sobre cuyo anión se efectuaron la mayoría de las alquilaciones que se reportan.

De acuerdo con nuestra experiencia en este tipo de deprotonaciones, la metalación de 13b se realizó utilizando como base el diisopropilamido de litio (LDA) en tetrahidrofurano (THF) a  $-78^{\circ}\text{C}$  produciendo una solución roja del carbanión correspondiente. La confirmación de la aparición de color correspondía a la formación del carbanión correspondiente se hizo por alquilación con MeI que produjo el derivado metilado 20 en buen rendimiento como se indica más adelante. El carbanión de 13b es una especie razonablemente estable aun a temperatura ambiente ya que si una vez formado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se deja llevar a temperatura ambiente antes de protonarlo con agua se puede recuperar en 90% de rendimiento el  $\alpha$ -cianocarbamato de partida, junto con pequeña cantidad del compuesto 14b.



Como ya se indicó antes (pag. 13) la formación de 14b se debe a una migración N $\rightarrow$ C del grupo acilo después de la formación del anión deseado. Una transposición similar también ha sido observada en el  $\alpha$ -cianocarbonato 19 el cual bajo las mismas condiciones da lugar a la migración O $\rightarrow$ C para dar el benzoin formiato de etilo como único compuesto presente en la reacción<sup>9</sup>.

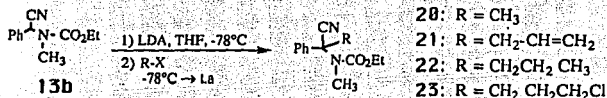


Aunque la migración N→C del grupo CO<sub>2</sub>Et observada para el α-cianocarbamato de etilo en las condiciones anteriores se podría tomar como apoyo mecanístico de la formación del subproducto durante la preparación de **13b**, no deja de ser extraña la mucho mayor eficiencia de la Et<sub>3</sub>N como base para inducir esta transposición que la sal de litio misma. Por lo tanto habrá que tomar con reservas la proposición mecanística hecha por nosotros para explicar la formación del subproducto **14b**.

### 3.a. REACCION CON HALOGENUROS DE ALQUILO.

Con la formación satisfactoria del carbanión **13b** se procedió entonces a estudiar la reacción de alquilación para lo cual se le adicionó el halogenuro primario (1.5 eq) y se dejó subir la temperatura a 20°C (Método A).

Cuando se utilizaron como electrófilos derivados halogenados muy reactivos como el yoduro de metilo y el bromuro de alilo. Se obtuvieron los correspondientes compuestos alquilados **20** y **21** en 75 y 94% de rendimiento respectivamente.



Debido a que los espectros de ir de ambos productos de alquilación no proporcionan la información adecuada para su caracterización precisa, estos espectros no se discutirán. Por el contrario sus espectros de rmp muestran ambos la desaparición del CH bencilo y para **20** se observa un sigulete en 1.95 debido al CH<sub>3</sub> introducido. Por su parte el producto alilado **21** presenta un sistema ABCX<sub>2</sub>. Estas señales son típicas de un grupo alilo y confirman que este sustituyente fue introducido en **13b**. El resto de las señales debidas a los grupos fenilo, N-metilo y etilo del carbamato concuerdan con las estructuras asignadas.

Cuando se utilizó el 1-yodopropano como electrófilo bajo las mismas condiciones descritas anteriormente se obtuvo el compuesto **22** en solo 11% de rendimiento recuperándose la mayor parte de la materia prima. Puesto que el electrófilo empleado ahora es mucho menos reactivo que el yoduro de metilo o el bromuro de alilo, la disminución en el rendimiento del producto alquilado ha de ser el resultado de este cambio de reactividad. Bajos rendimientos

se obtuvieron también al utilizar el 1-cloro-3-bromopropano y el 1-cloro-3-yodopropano; como electrófilos dando el compuesto 23 en 17 y 29% de rendimiento respectivamente. El derivado alquilado 22 muestra en su espectro de rmp un triplete en 0.9 debido al metilo de la cadena de alquilo y dos señales múltiples en 1.03 a 1.75 y 1.9 a 2.8 de los dos grupos metílenos de la cadena de alquilo.

Por su parte el compuesto 23 muestra una señal múltiple de 1.6 a 2.9 debida a la sobreposición de las señales correspondientes a los dos grupos metílenos de la cadena y en 3.53 un triplete ( $J=7$ ) debido a los dos protones del metileno vecino al cloro.

De estos resultados iniciales se puede concluir por lo tanto que el carbanión bajo estudio no es una especie muy reactiva, resultado que era de esperar dada la estabilidad mostrada en los experimentos de deprotonación-protonación a temperatura ambiente.\*

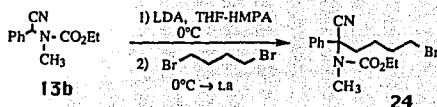
Es un hecho bien conocido en la actualidad que ciertos disolventes de elevada polaridad como la hexametilfosfórico triamida (HMPA), la dimetilformamida (DMF) o el dimetilsulfóxido (DMSO) aumenta la reactividad de los aniones presentes en el medio, hacia reacciones de alquilación. Estos disolventes facilitan la separación del catión contraionico del carbanión, haciendo a este una especie más desnuda para reaccionar lo que se manifiesta en una mayor reactividad nucleofílica. Con estos antecedentes resultó lógico y atractivo intentar el uso de alguno de los disolventes polares antes mencionados para acelerar las reacciones de alquilación del carbanión bajo estudio. Después de alguna experimentación se encontró que los mejores resultados se obtuvieron cuando se usaba HMPA (1.2 eq) como codisolvente del THF. Para ello el  $\alpha$ -cianocarbamato de etilo 13b se trató con LDA en HMPA-THF a 0°C seguido de la adición del electrófilo a esta temperatura y se dejó a t.a. por una hora (Método B). Bajo estas condiciones de reacción el 1-yodopropano produjo el compuesto 22 en

\* Adicionalmente uno puede esperar que el ambiente en los alrededores del carbanión sea muy congestionado por lo que el efecto estérico debe ser otro factor en contra para que la reacción de alquilación ocurra satisfactoriamente.



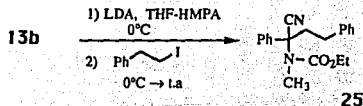
94% de rendimiento, mientras que con 1-cloro-3-bromopropano y 1-cloro-3-yodopropano como electrófilos se obtuvo 23 en 92% y 98% de rendimiento respectivamente.

De igual forma, la reacción con el 1,4-dibromobutano dió el derivado alquilado 24 en 41%. Posteriormente el rendimiento de esta reacción se pudo mejorar ligeramente (54%) si la reacción de alquilación se prolongaba por 16 hr. a temperatura ambiente o bien se dejaba 2 hr a 45°C.



El espectro de rmp de 24 presenta una señal múltiple de 1.13 a 2.9 debida a los seis protones de la cadena de alquilo y un triplete (J=8) en 3.3 debido al metileno vecino al bromo.

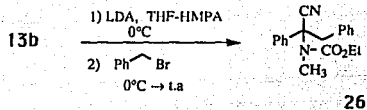
Como es de esperar la naturaleza del derivado halogenado también es un factor importante en esta reacción. Por ejemplo, si en lugar de usar el yoduro de n-propilo que dió 94% de rendimiento en presencia de HMPA se usa bromuro de n-propilo el rendimiento disminuye al 48%. De igual forma, usando las condiciones del Método B y el bromuro de fenetilo como electrófilo solo se recuperó materia prima, mientras que con el yoduro de fenetilo se obtuvo el compuesto alquilado 25 en sólo 15% de rendimiento. De este rendimiento no se pudo mejorar aumentando la temperatura de alquilación a 60°C por dos horas.



El compuesto 25 fué caracterizado por espectroscopía, el espectro de ir presenta una banda en 2220 del grupo nitrilo, en 1700

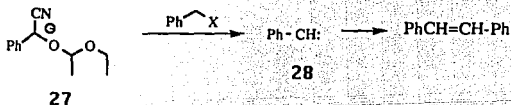
una banda del grupo carbonilo del carbamato. El espectro de rmp presenta una señal múltiple en 2.16-2.93 de los dos grupos metilenos unidos al fenilo y dos señales múltiples de los diez protones aromáticos en 6.8 a 7.03 y 7.1 a 7.23. El bajo rendimiento de esta reacción se debe probablemente a una competencia entre reacciones de eliminación y alquilación como ya se ha observado con este electrófilo y otros carbaniones como los  $\alpha$ -sililoxinitrilos<sup>B</sup>.

Como era de esperar, electrófilos muy reactivos como el bromuro de bencilo alquilan al carbanión **13b** usando las condiciones del Método B en excelente rendimiento (89%) de **26**.



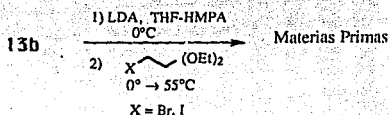
**26** fué identificado por su banda de absorción en ir a 2250 del grupo nitrilo y una banda en 1680 para el grupo carbonilo del carbamato. El espectro de rmp presenta un sistema AB para el grupo metileno unido al fenilo en forma de dos dobletes en 3.33 y 3.90 para cada hidrógeno con una  $J=12$  y una señal simple en 7.33 para los diez hidrógenos aromáticos.

Este resultado es interesante si tomamos en cuenta que la misma reacción pero con el carbanión de la cianhidrina protegida **27** produce trans-estilbeno debido a que el carbanión de **27** actúa como base y no como nucleófilo.



A pesar del enorme aumento en reactividad del carbanión **13b** en presencia de HMPA, ésta es insuficiente para alquilar electrófilos

poco reactivos como los dietilacetales del bromoacetaldehído y del yodoacetaldehído que no reaccionan en las condiciones del Método B aún y cuando la reacción de alquilación se intentó a temperaturas tan altas como las de reflujo del disolvente (55°C).



Las distintas reacciones de alquilación del carbanión **13b** con haluros de alquilo se resumen en la Tabla II.

**TABLA II**

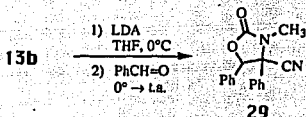
Halogenuro de alquilo R-X	Método de alquilación	Rendimiento
CH <sub>3</sub> I	A	75%
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> Br	A	94%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	B	89%
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	B	48%
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	A	11%
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	B	94%
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	A	17%
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	B	92%
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	A	29%
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	B	96%
BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	B	41%, 54%*
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -Br	B	89%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	B	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	B	15%
BrCH <sub>2</sub> CH(OEt) <sub>2</sub>	B	-
ICH <sub>2</sub> CH(OEt) <sub>2</sub>	B	-

\* 16 hr a t.a. ó 2 h a 45°C

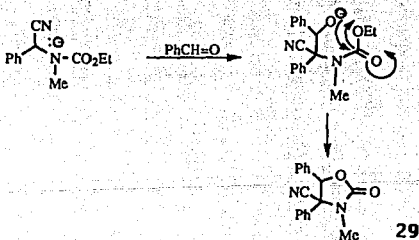
### 3.b. REACCIONES CON COMPUESTOS CARBONILICOS COMO ELECTROFILOS.

Además de los halogenuros de alquilo, el grupo carbonilo en sus distintas variantes (aldehído, cetona, éster, etc.) representa otro ejemplo excelente de electrófilo, por lo que fué considerado como otro sustrato potencial para el carbanión bajo estudio.

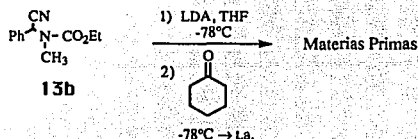
El carbanión del compuesto **13b** fué generado con LDA (1.5 eq) en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C y a esta solución se le adicionó el benzaldehído, dejándose subir la temperatura a 25°C (Método C) antes de trabajar la reacción, obteniéndose el interesante carbamato cíclico **29** en 70% de rendimiento.



La formación del compuesto **29** involucra la adición del carbanión al grupo aldehído, seguida de la ciclización intramolecular del alcóxido resultante al carbonilo del carbamato y expulsión del grupo etóxido dando **29**.



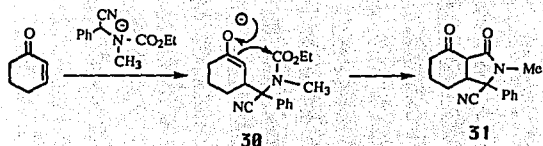
El compuesto **29** es un sólido blanco con  $p_f$  130-132°C. Su espectro de ir presenta absorciones en 2225 características para un grupo nitrilo y en 1780 para un carbamato cíclico. Su espectro de rmp presenta señales simples en 2.86 para el metilo vecino al nitrógeno, en 5.36 para el hidrógeno benílico y en 7.55 cinco hidrógenos aromáticos, además muestra una señal múltiple en 7.06 a 7.5 para otros cinco protones aromáticos. Aunque con dos centros asimétricos el compuesto **29** puede existir como dos diastereoisómeros, la espectroscopía del producto obtenido parece corresponder a un solo diastereoisómero, muy probablemente aquel con los grupos fenilo trans. Desafortunadamente esta reacción parece estar limitada a aquellos carbonilos que no contengan hidrógenos en  $\alpha$  puesto que cuando se utilizó ciclohexanona (1.5 eq) como electrófilo (Método A), se recuperaron las materias primas. Este resultado parece indicar que el carbanión **13b** actúa como base enolizando a la ciclohexanona que se recupera durante el trabajo de reacción.



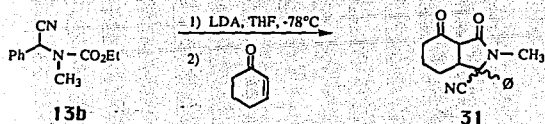
La 2-ciclohexenona es otro sustrato que valía la pena de ser probado como electrófilo contra el carbanión **13b** debido a las posibilidades que tiene de poder dar productos de adición 1,2 ó 1,4. Además, si a lo anterior le sumamos la posibilidad de que sólo ocurriera enolización como fué el caso de la ciclohexanona, esto lo hacía todavía más interesante como sustrato.

La adición de la ciclohexenona (1.1 eq) al carbanión a -78°C, seguido de 30 min a esta temperatura y 30 min a 0°C (Método A) antes de trabajar la reacción produjo el compuesto **31** en 71% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros. La formación de **31** es el resultado de la adición (1,4) del carbanión **13b** a la

ciclohexenona seguida de ataque intramolecular del enolato **30** resultante el carbonilo del carbamato.



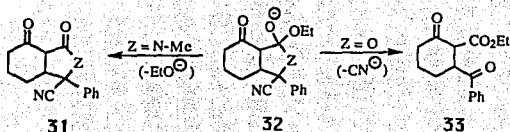
El compuesto **31** muestra en su espectro de ir una banda en 3450 característica de enol, en 1720 y 1640 bandas característica de cetona de seis miembros y de lactama, por rmp presenta una señal simple en 2.76 metilo unido el nitrógeno, también se observan señales múltiples de los metilenos, una señal ancha en 3.1 a 3.76 que desaparece con D<sub>2</sub>O, y en 7.46 una señal simple de los hidrógenos aromáticos, por espectrometría de masas presenta M<sup>+</sup> 268.



El compuesto **31** sí parece corresponder a una mezcla de diastereoisómeros y tautómeros ceto-enol debido al amplio intervalo de su pf y a lo complejo de su espectro de rmp. Desafortunadamente la inestabilidad del compuesto no nos permitió la separación de los diastereoisómeros presentes, por lo que serán necesarios experimentos adicionales para confirmar inequívocamente la estructura propuesta.

Por otro lado, resulta interesante comparar la estructura del producto anterior con el obtenido de la reacción de la ciclohexenona con el carbanión proveniente de  $\alpha$ -cianocarbamato **13b**. En este

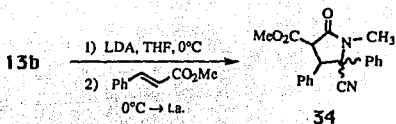
último caso el producto obtenido fué el  $\beta$ -ceto éster **33** resultante de la fragmentación heterolítica del intermediario **32**:



De momento no es posible determinar si esta diferencia se debe a un efecto estereoelectrónico inadecuado para el intermediario con  $Z=N-Me$ , que hace que no pueda ocurrir la fragmentación heterolítica o bien se deba a algún otro factor que escapa a nuestra atención. Hay que hacer notar, sin embargo, que la etanolisis básica de un éster (que pasa por un intermediario como **32** con  $Z=O$ ) es un proceso mucho más fácilmente realizable que la etanolisis básica de una amida (que debe de pasar por un intermediario como **32** con  $Z=N-Me$ ) lo que podría ser una explicación de la diferencia observada.

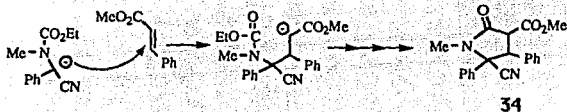
Los aniones de las cianhidrinas protegidas con diferentes grupos protectores dan reacciones de adición (1,4) con ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. Debido a este antecedente se pensó realizar esta misma reacción con nuestro carbanión bajo estudio **13b** lo que permitiría comparar tanto las características de nuestro carbanión con las de otros carbaniones similares en esta reacción, así como la de los dos electrófilos insaturados (la ciclohexenona y un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado) frente al carbanión **13b**.

El primer éster  $\alpha,\beta$ -insaturado que se probó fué el acrilato de etilo que no resultó muy afortunada ya que en las condiciones del Método B solo ocurrió la polimerización del electrófilo. Como es bien conocida la facilidad de polimerización de ésteres acrílicos en medios carbaniónicos, se cambió la naturaleza del éster  $\alpha,\beta$ -insaturado por otro que careciera de esta propiedad. Así bajo las condiciones del Método B sin HMPA el cinamato de metilo después de 16 h de reacción a temperatura ambiente produjo la lactama **34** en 20% de rendimiento.



El compuesto **34** presenta por ir bandas de absorción en 2240 de un grupo nitrilo y en 1735 y 1700 asignadas a grupos carbonilo de éster y amida respectivamente. Por rmp presenta una señal simple en 2.93 del metilo vecino al nitrógeno, una señal simple en 3.63 del metilo del éster, dos señales dobles en 3.76 y 4.56 de los metinos vecinos al fenilo y a la amida.

La formación de la lactama **34** se puede racionalizar como debida a una adición 1,4 del carbanión **13b** al cinamato de metilo, seguida de una condensación tipo Dieckmann del enolato de éster resultante con el éster del carbamato:

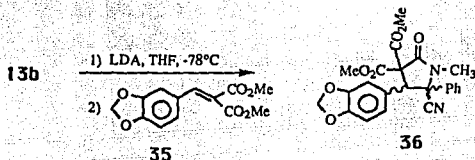


La relativa simplicidad del espectro de rmp del producto aislado parece indicar que sólo se obtuvo un diastereoisómero en esta reacción.

Puesto que el rendimiento de la reacción anterior no se pudo incrementar al variar las condiciones experimentales (e incluso no se pudo aislar ningún producto cuando se usó el Método A) se pensó que si aumentaba la reactividad del electrófilo habría posibilidades de mejorarlo. Con este fin se usó como electrófilo el piperoliden malonato de dimetilo **35** quien por el Método A produjo la nueva lactama **36** estructuralmente similar a **34**. Se aisló como una mezcla



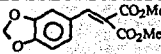


de diastereoisómeros, los cuales no se separaron, por r<sub>m</sub>n se observan señales simples 2.20 y 3.05 para metilos vecinos a los nitrógenos, dos señales simples 3.80 y 4.06 de los metilos de los ésteres y dos singuletes en 4.5 y 4.65 del metino. Por ir se observa absorciones 1700 y 1720 de éster y lactama. Desafortunadamente el incremento en el rendimiento de producto fué tan pequeño (20 vs 22%) que será necesario insistir en cambios experimentales para hacer sintéticamente útil esta transformación.



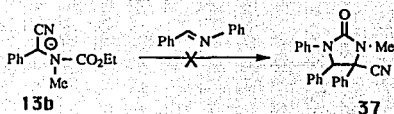
En la Tabla III se resumen los resultados obtenidos con los compuestos carbonílicos empleados en esta sección:

**TABLA III**

Electrófilo	Método de Alquilación	Rendimiento
PhCH=O	C	70%
	A	-
	A	71%
Ph-CH=CH-CO <sub>2</sub> Me	B	20%
	A	22%

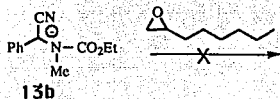
### 3.c. OTROS ELECTROFILOS.

Por analogía con la reacción entre el carbanión **13b** y el benzaldehído que produjo el carbamato cíclico **29** (pag. 23), se intentó la reacción similar con la benzalanilina con la esperanza de obtener la urea ciclíca **37**.



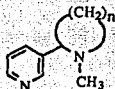
Sin embargo, esta reacción no procedió recuperándose los reactantes en alto rendimiento. La menor electrofilicidad de la imina con respecto a la del aldehído debe ser la razón de esta diferencia de comportamiento.

Finalmente, se probó también sin éxito, la reacción entre el carbanión **13b** y el 1-epoxioctano como electrófilo lo que confirma una vez más la baja nucleofilicidad del carbanión bajo estudio.



#### 4. APLICACION SINTETICA.

Una vez terminado nuestro estudio sobre las reacciones del  $\alpha$ -(N-carbetoxi-N-metilamino)fenilacetoni-trilo **13b**, nuestro siguiente objetivo fue hacer uso de estos reactivos en la síntesis de algún producto natural. Para ello los alcaloides del tabaco como la nicotina **38a** o la N-metil anabasina **38b** parecieron ser objetivos adecuados dada su simplicidad estructural que en principio requeriría de un número relativamente corto de operaciones sintéticas para prepararlos a partir de un  $\alpha$ -cianocarbamato como el estudiado en la sección anterior.

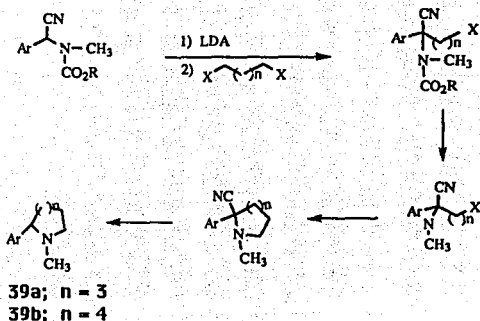


**38a; n = 3 Nicotina**  
**38b; n = 4 N-metil anabasina**

**38**

Nuestro plan original aplicable a los dos alcaloides antes mencionados se muestran en el Esquema **III**, el cual consiste esencialmente de las tres siguientes operaciones: a) introducción de la cadena de extensión apropiada en el  $\alpha$ -cianocarbamato de partida usando las condiciones ya encontradas en la sección anterior; b) remoción del grupo carbamato para liberar el grupo N-metilamino, donde probablemente ocurriría simultáneamente la ciclización al anillo de pirrolidina o piperidina; y c) intercambio del grupo nitrilo por hidrógeno para dar el análogo alcaloidal deseado.

ESQUEMA VII



Como para el caso particular de los alcaloides del tabaco se necesitaría un  $\alpha$ -cianocarbamato especial conteniendo el anillo de piridina **38** Ar= 3-piridilo, del cual no disponíamos, decidimos investigar inicialmente esta ruta con el  $\alpha$ -cianocarbamato **13** Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> estudiado en la sección anterior. En caso de proceder la ruta como estaba planeado nos permitiría obtener los compuestos modelo **39a** y **39b** (desazacarbanálogos) de la nicotina y N-metilanasina respectivamente. En esta tesis solo se estudió la síntesis del compuesto modelo **39** (la 2-fenil-N-metilpirrolidina o desazacarbanálogo de la nicotina), dejando para algún futuro próximo el estudio de la síntesis del otro compuesto modelo **39** (la 2-fenil-N-metil-piperidina o desazacarbanálogo de la N-metilanasina).

La preparación de los  $\alpha$ -cianocarbamatos de partida **13** (a-d) y su desprotonación-alkilación con 1,3-dihalopropanos se hizo de acuerdo con lo indicado en las secciones anteriores de esta tesis. Los rendimientos obtenidos en la reacción de alquilación se indican en la **Tabla IV**.

TABLA IU

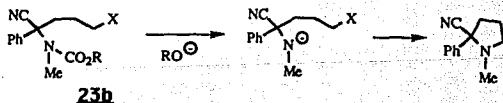
$\alpha$ -cianocarbamato	Rendimiento del producto de alquilación
$R^2 = Et$	94%
$R^2 = Me$	83%
$R^2 = t-Bu$	93%
$R^2 = CH_2C_6H_5$	87%

La espectroscopía del compuesto **13b** se discutió en la pag. 11 mientras que la de los compuestos análogos **13a**, **13c** y **13d** se mencionaran en la parte experimental.

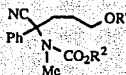
Hay que hacer la aclaración que aunque cronológicamente no se hicieron todas las alquilaciones anteriores de una forma simultánea, sino que fueron el resultado de ir cambiando un grupo carbamato por otros según se fueron encontrando problemas para su remoción, nos pareció adecuado discutir los resultados en bloque para una mayor claridad en la presentación:

Ya preparados nuestros compuestos alquilados **23 (a-d)** el siguiente paso del Esquema VII consistió en la remoción del grupo carbamato. Para ello se inició el estudio con los carbamatos **23a** y **23b** disponibles en mayor cantidad, utilizando distintas condiciones de reacción como se indica a continuación.

Considerando al grupo funcional carbamato como un caso especial de éster se nos ocurrió primero que en condiciones de transesterificación se podría descarboxilar un carbamato en medio alcalino al aminonitrilo intermedio deseado, que se podría ciclicizar intramolecularmente a los  $\alpha$ -cianopirrolidinas buscadas:

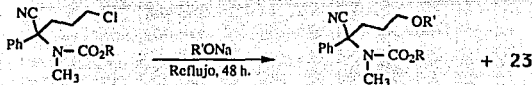


Sin embargo con el carbamato **23b** esta reacción no procedió en condiciones de baja concentración de etóxido ( $K_2CO_3$  anh en EtOH seco a temperatura ambiente o a reflujo) y en condiciones de alta concentración de etóxido (EtONa en EtOH a reflujo por 48 h) sólo se observó en bajo rendimiento (23%) la formación del éter etílico mixto **40b**.



**40**

En ambas condiciones de reacción el grupo carbamato resultó estable.



**23a**; R = Me

**23b**; R = Et

**40a**; R = R' = Me

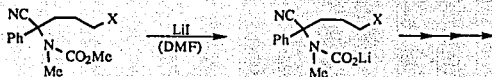
**40b**; R = R' = Et

Una transformación similar ocurrió para el carbamato **23a** cuando se usó  $CH_3ONa$  en MeOH a t.a. por 10 h obteniéndose el éter metílico **40a** en 27% de rendimiento.

El éter etílico **40b** se obtuvo también en 23% de rendimiento a partir del carbamato **13b** en condiciones de hidrólisis alcalina cuando se usó EtOH como disolvente (KOH, EtOH-Agua, reflujo, 16 h). Para el compuesto **40a** y **40b** se observa en el ir bandas para el grupo carbonilo en 1700 y las resonancias características de éteres en la rmp; se observa para **40a** tres singuletes en  $\delta$ : 3.06, 3.26 y 3.56 de los tres metilos, N-Me, éter y el correspondiente al éster. Las demás señales concuerdan con la estructura propuesta; para **40b** se observan

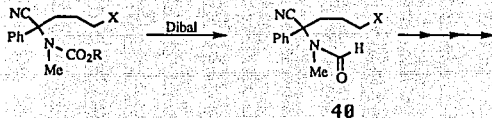
dos tripletes en 1.06 y 1.2 de los metilos del éter y del carboxi vecinos y un multiplete en 3.2-3.5 de los dos metilenos (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) unidos al oxígeno del éter.

Las condiciones de hidrólisis anhidra de ésteres metílicos de ácidos carboxílicos impedidos, por ruptura O-alquilo con nucleófilos como LiI anhidro en un disolvente polar como la DMF<sup>10</sup> se intentó sin éxito sobre el carbamato 23a.



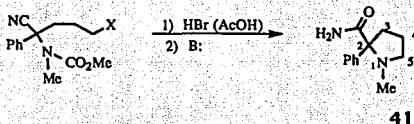
La remoción del grupo carbamato con Me<sub>3</sub>SiI en condiciones muy suaves fue descrita por Jung<sup>11</sup> como un excelente método para desproteger aminas protegidas con este grupo funcional. Esta reacción practicada sobre el carbamato 23a no fué exitosa aún cuando se intentaron adicionalmente condiciones vigorosas (no probadas por aquel investigador) como por ejemplo Me<sub>3</sub>SiI neto recién destilado a reflujo.

La reducción de ésteres a aldehidos es una transformación sintéticamente útil y que sólo puede ser realizada con reductores especiales como el hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL). Esta reducción se probó sobre el carbamato 23a pretendiendo obtener la formamida 40, pero la reacción no se efectuó.



La recuperación de la materia prima en las condiciones anteriores es todavía más notable si tomamos en cuenta que el grupo CN presente en el sustrato, es un grupo funcional descrito como fácilmente atacado por el DIBAL.

Habiendo fallado las condiciones de remoción del carbamato en medios básicos o neutros, pasamos a intentar ahora los métodos en condiciones ácidas. Aunque el carbamato **23a** resultó estable a ácidos minerales acuosos como el  $H_2SO_4$  o  $HClO_4$  en diferentes condiciones de concentración y temperatura, con HBr anhidro en AcOH el carbamato **23a** fué convertido en la pirrolidín amida **41** con punto de fusión 112-114°C en 68% de rendimiento.



El compuesto **41** presenta en el espectro de ir bandas características en 3400 y 1680 que corresponden a una amida primaria y de carbonilo de amida.

En la rmp se observa una señal simple en 2.0 del metilo, una señal múltiple en 2.4 a 2.66 para los protones de las posiciones 4 y 5, en 2.96 y 3.06 se observa dos tripletes de un sistema AB para los protones de la posición 3.

La misma amida se pudo obtener también del carbamato bencílico **23d** usando condiciones similares.

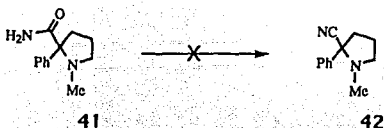
Dadas las condiciones ácidas con que ocurre la desprotección del carbamato, la amina liberada debe encontrarse inicialmente como la sal de amonio correspondiente (bromohidrato), por lo que la ciclización debe haber ocurrido probablemente durante la alcalinización de la reacción para aislar los productos

Aunque en este punto resultó satisfactorio comprobar que nuestras expectativas de construcción del sistema pirrolidínico habían sido correctas, la hidrólisis concurrente del grupo CN a la amida nos alejaba de nuestra meta. Razonando que en la etapa inicial de la reacción el grupo CN en el medio fuertemente ácido debe encontrarse protonado, deja como posibilidades que la hidrólisis

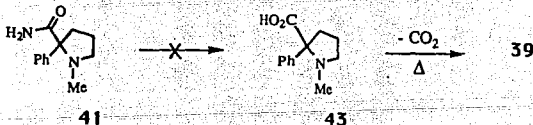


ocurra por: 1) La presencia involuntaria de humedad en esta etapa\* o 2) Durante la etapa hidrolítica de la misma. Por lo tanto se realizaron experimentos en condiciones rigurosamente anhidras (exceso de  $\text{Ac}_2\text{O}$  para evitar la presencia de humedad) y la mezcla de la reacción se vertió en solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  con la idea de reconvertir la forma protonada del nitrilo al nitrilo libre antes del ataque del agua para generar la amida. Sin embargo, aún con estas precauciones no se pudo evitar la hidrólisis del CN a la amida.

A fin de aprovechar la amida **41** en la síntesis del compuesto modelo **39** se intentó primero reconvertir al amino nitrilo **42** por deshidratación con diferentes reactivos. Sin embargo, la amida **41** se recuperó inalterada (TosCl en piridina, dicitohexilcarbodiimida (DCC) en THF o piridina a reflujo, MsCl en piridina a  $50^\circ\text{C}$ ) o bien dio lugar a mezclas complejas ( $\text{SOCl}_2$  en  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{POCl}_3$  en piridina, anhídrido trifluoroacético).



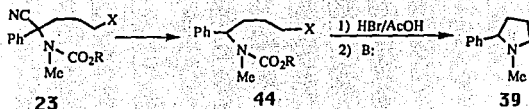
También se intentó convertir la amida **41** en el amino ácido **43** por hidrólisis ( $\text{NaOH}$  en  $\text{EtOH}$ -Agua o etilenglicol-agua) o por nitrosación ( $\text{NaNO}_2$  en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso) recuperándose la materia prima.



- \* Puesto que la solución de  $\text{HBr}$  en  $\text{AcOH}$  se prepara de  $\text{HBr}$  acuoso y  $\text{Ac}_2\text{O}$ , una deficiencia de este último explicaría la presencia de humedad en esta etapa

Una forma de emplear el método de la ruptura del carbamato con HBr-AcOH y ciclización básica de la amina resultante al anillo de pirrolidina para la preparación del compuesto modelo **39**, sin que ocurra la hidrólisis del grupo CN a la amida, podría ser si se invirtieran las etapas de la ruta del Esquema VIII.

#### ESQUEMA VIII

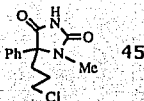


Esto es, si primero se eliminara reductoramente el grupo CN en el intermediario **23 a o b** se llegaría al carbamato **44** que ya no tendría grupos funcionales sensibles a las condiciones de HBr-AcOH.

Usando como guía el conocimiento que los  $\alpha$ -aminonitrilos se pueden decianar reductoramente con  $\text{NaBH}_4$  en disolventes alcohólicos, se intentó la misma reacción sobre el  $\alpha$ -cianocarbamato alquilado **23b** con  $\text{NaBH}_4$  en EtOH, pero la reacción no procedió a t.a. A reflujo sólo se pudo aislar en 19% de rendimiento el éter etílico **40b** ya descrito con anterioridad. Evidentemente a altas temperaturas el  $\text{NaBH}_4$  es descompuesto por el disolvente (EtOH) para dar EtONa que lleva a cabo la eterificación de Williamson antes mencionada (pag 33).

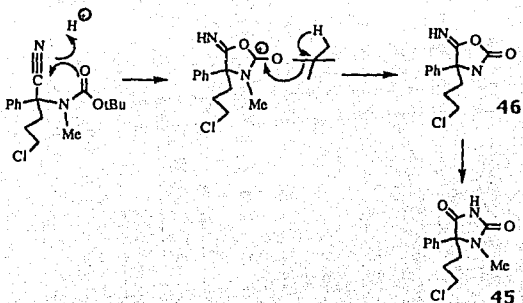
Con todos los intentos fallidos de desprotección de los carbamatos alquilados de metilo y etilo (**23 a y b**) para dar productos sintéticamente útiles para nuestros fines, nuestra atención se centró en los carbamatos alquilados restantes de t-butilo y de bencilo (**23c y 23d**). Es conocido que un éster t-butílico aunque estable en condiciones de hidrólisis básica, puede ser convertido al ácido correspondiente en medios ácidos próticos. Cuando se intentó la desprotección de **23c** en las condiciones descritas en la literatura<sup>12</sup> (ácido trifluoroacético (TFA), t.a.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se obtuvo en 36% de

rendimiento un sólido blanco, cuyos datos espectroscópicos corresponden a la hidantoína 45.



Su espectro de ir muestra bandas en 1845 y 1780 características de este sistema heterocíclico, mientras que por rmp se observan señales múltiples en 1.74-1.90, 2.3-2.75 y 3.55-3.78 asignados a los tres metilenos de la cadena, un singulete en 2.85 para el N-CH<sub>3</sub> y una señal múltiple en 7.3-7.52 de los protones aromáticos.

La formación de esta hidantoína se puede deber (una vez más) a la participación de la forma protonada del nitrilo que es atacada intramolecularmente por el carbamato para dar previa eliminación de isobuteno, el correspondiente imino anhídrido cíclico 46, y posteriormente isomerización del grupo imino éter cíclico lactona<sup>13</sup>.



Finalmente, el cianocarbamato alquilado que resultó satisfactorio para la preparación del desazacarbonyl de la nicotina fué el carbamato bencilico **23d**. Los ésteres bencilicos se han usado ampliamente como grupos protectores de ácidos carboxílicos, siendo su principal ventaja las condiciones neutras y relativamente suaves con que ocurre la desprotección (hidrogenación catalítica).

Para el caso del carbamato bencilico **23d** se necesitó primero de algunos experimentos fallidos a presión y temperatura ordinarias, antes de comprender que estos parámetros eran factores críticos para que ocurriera la hidrogenólisis. Estos experimentos iniciales fallidos incluyeron Pd/C al 5% y 10% en varios disolventes (MeOH, AcOEt-AcOH, etc.) y formiato de amonio con Pd/C al 10% como catalizador.

Finalmente las condiciones satisfactorias fueron cuando se utilizaron H<sub>2</sub>, Pd/C al 10% como catalizador, 60lb/pg<sup>2</sup> de presión y 50°C de temperatura en MeOH como disolvente por 18 h. Después de filtrar el catalizador, la solución resultante mostró por ccf la presencia de un producto más polar que la materia prima. Este intermediario se redujo con NaBH<sub>4</sub> obteniéndose **39** en 36% de rendimiento junto con materia prima en 30%.

El compuesto **39** es un aceite amarillo pálido con fuerte olor de amina que en espectro de ir presenta absorciones en 2960, 2850 y 1445 de metilenos y dos bandas en 750 y 695 de aromático monosustituido.

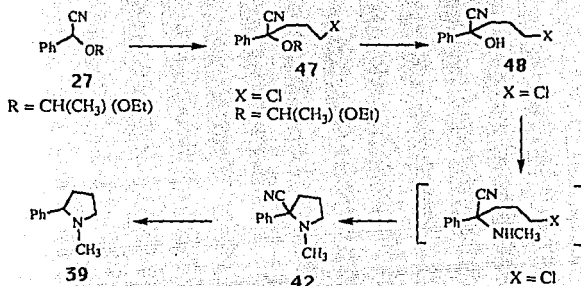
Por rmp se observa una señal múltiple entre 1.5 y 3.26 de los metilenos y del metino de la pirrolidina, una señal simple en 2.13 del N-metilo y una señal simple en 7.23 de los protones aromáticos.

El compuesto **39** es una sustancia conocida ya descrita en la literatura cuya preparación data de más de 60 años<sup>14</sup>. Ante la necesidad de disponer de una muestra de comparación y puesto que muchas de estas preparaciones antiguas se encuentran plagadas de errores experimentales preferimos mejor preparar nuestra propia muestra usando las secuencias que se indican en la siguiente sección.

## 5. SINTESIS ALTERNATIVA DE 39.

Dada nuestra experiencia en el uso de las cianhidras protegidas, no resulta raro que nuestro esquema de síntesis alternativo 39 usara estos reactivos (Esquema IX).

### ESQUEMA IX

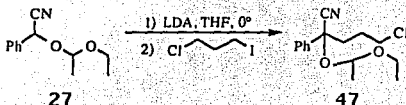


Este esquema es muy parecido al que usa los  $\alpha$ -cianocarbamatos 13 (a-d) como reactivos de partida (comparar los Esquemas VIII y IX); la principal diferencia se encuentra en que ahora la materia prima (la cianhidrina protegida 27) al carecer del sustituyente nitrogenado requerirá de reacciones que permitan la incorporación de este elemento. Por lo demás ambos esquemas coinciden en el intermediario 42.

La preparación y metalación de 47 se hizo siguiendo técnicas de uso común en nuestro laboratorio. A partir del mandelonitrilo por reacción del éter vinil éflico y catálisis ácida a t.a produjo en 95 % de rendimiento la cianhidrina protegida 27 como una mezcla de diastereoisómeros cuya espectroscopia de ir y rmp estuvo de acuerdo con la reportada por Casares<sup>15</sup>. Para evitar la hidrólisis del grupo

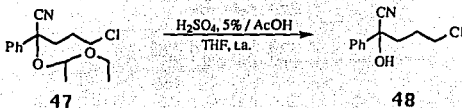
protector el cual es muy sensible a los ácidos, este se almacenó sobre  $K_2CO_3$  anh. a  $0^\circ-5^\circ C$ .

El compuesto 27 se metaló (LDA, THF,  $0^\circ C$ ) seguido de la adición del 1-cloro-3-yodopropano para obtener el compuesto 47 en 91% de rendimiento.



El compuesto 47 presenta en el ir bandas de absorción características en 2225 del grupo nitrilo y en 1150 a 1070 bandas asignadas a éteres. Por rmp (señales centradas para cada diastereoisómero) se observan dos señales triples en 0.86 y 1.16 (3H,  $J=7$ ) del metilo vecino al metileno, dos señales dobles en 1.23 y 1.36 (3H,  $J=5$ ) del metilo vecino al metino, una señal múltiple en 1.63 a 2.46 de los dos metilenos de la cadena alquílica una señal múltiple entre 2.91 a 3.56 asignada al metileno vecino al cloro y del metileno vecino al oxígeno y una señal múltiple en 7.2 a 7.65 de los protones aromáticos.

La hidrólisis ácida del grupo protector de 47 condujo entonces a la cianhidrina 48 en 95% de rendimiento.

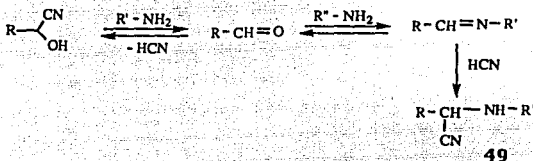


El compuesto 48 presenta por espectroscopía de ir una banda ancha característica de 3420 del alcohol, en 2250 la banda asignada al grupo nitrilo. Por rmp se observa una señal múltiple entre 1.66 a 2.23 de los dos grupos metilenos de la cadena de alquilo, triplete en 3.46

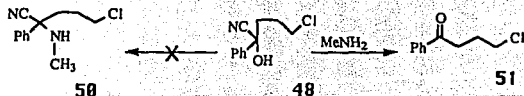
J=7 del grupo metileno vecino al cloro, una señal ancha simple en 3.66 a 4.23 del protón del alcohol que intercambia con D<sub>2</sub>O y una señal múltiple en 7.23 a 7.53 de los protones aromáticos.

La reacción de cianhidrinas de aldehídos con aminas es un método muy general para preparar α-aminonitrilos (por ejemplo la preparación de 4, pag 10). Ya que es bien sabido que el grupo hidroxilo no presenta un buen ejemplo de grupo saliente para ser desplazado por el grupo amino, la conversión OH → NH<sub>2</sub> debe involucrar la conversión inicial de la cianhidrina en el aldehído catalizada por la amina, seguido de la formación de la imina correspondiente y reacción de HCN a esta última para dar el amino nitrilo 49 (Esquema H)

#### Esquema H



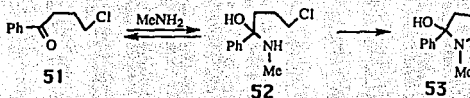
Acorde con esta proposición mecanística no resultó raro (aunque sí decepcionante) que el intento de formación del aminonitrilo 51 por reacción de 48 con MeNH<sub>2</sub> solo produjera al clorocetona 52 cuyas propiedades espectroscópicas estuvieron de acuerdo con las indicadas en el catálogo Aldrich correspondiente.



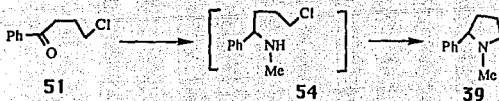
Evidentemente la reacción se detiene en la etapa de formación del compuesto carbonílico, debido a la imposibilidad de la amina para



formar la imina necesaria en esas condiciones, evitando así el proseguir en el mecanismo indicado en el Esquema K. La remota posibilidad de que el hemiaminal intermediario 52 (presente posiblemente en baja concentración) se pudiera ciclicizar intramolecularmente a 53, e ir desplazando el equilibrio de la reacción, no ocurrió.



A pesar del resultado anterior, el que el hemiaminal 52 si se encuentra presente en el medio de reacción se pudo demostrar porque en las condiciones de aminación reductora de Borch<sup>16</sup> (MeNH<sub>2</sub>-HCl y NaCNBH<sub>3</sub> en MeOH) la cloroacetona 51\* dió lugar al producto buscado 39 15% de rendimiento. Posteriormente este rendimiento se pudo incrementar a 41% variando ligeramente las condiciones de reacción (CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> acuosa y NaCNBH<sub>3</sub> en CH<sub>3</sub>CN/AcOH).



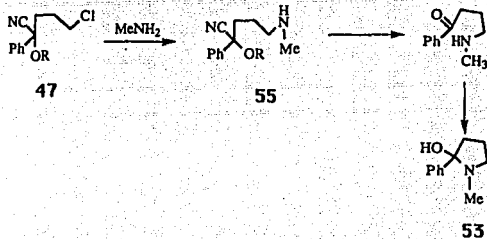
Condiciones	Rendimiento
NaCNBH <sub>3</sub> , MeNH <sub>2</sub> -HCl (MeOH)	15%
NaCNBH <sub>3</sub> , MeNH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN-AcOH-H <sub>2</sub> O)	41%

- \* Aunque la cloroacetona 51 se aisló inicialmente de la reacción entre la clanhidrina 47 y MeNH<sub>2</sub> (Pag 41), con fines preparativos resultó mejor (71% de rendimiento) usar K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base en esta transformación (ver parte experimental).

La formación de **39** se puede explicar por la formación inicial de la amina secundaria **54** seguido de ciclización a **39**. Por otro lado puesto que se sabe que se sabe que la aminación reductora de Borch procede a través de la formación sucesiva del hemiaminal, la imina y la sal de iminio el cual es el intermediario reducido por el  $\text{NaCNBH}_3$ . El aislamiento de **39** es una evidencia indirecta de la presencia de estas especies.

En principio otra forma de poder alcanzar la estructura del hemiaminal cíclico **53** podría ser por la conversión del derivado halogenado **47** a la amina secundaria **55** seguido de desprotección del grupo carbonilo (**Esquema XI**).

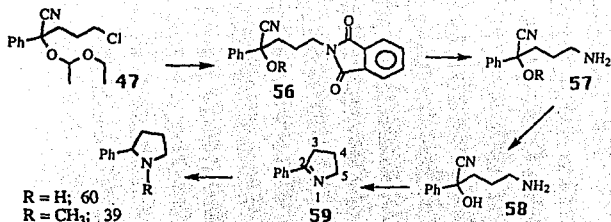
#### ESQUEMA XI



El método más directo que sería el desplazamiento del cloro en **47** con  $\text{MeNH}_2$  no se pudo realizar ya que no se encontraron las condiciones de reacción necesarias para lograrlo, ni aún en presencia de KI como catalizador.

Se probaron entonces las condiciones de aminación de Gabriel que es un método de amplio reconocimiento sintético (**ESQUEMA XII**).

### ESQUEMA III



La alquilación de **47** en DMF a 78°C con ftalimida de potasio adicionada como tal o generada insitu (ftalimida,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en presencia de catalisis de KI procedió en buen rendimiento (78-90%) para dar **56**.

El compuesto **56** presenta en el espectro de ir absorciones características en 2225 del grupo nitrilo y dos bandas intensas de carbonilo en 1770 y 1715 de imida, bandas anchas en 1170 a 1050 características de éteres. El espectro de rmp presenta un triplete en 3.66 del metileno amida vecino, una señal múltiple en 7.56 a 7.2 de los protones aromáticos del fenilo y una señal múltiple de 7.86 a 7.58 de los protones aromáticos de la ftalimida, las demás señales concuerdan con la estructura asignada.

La hidrazinólisis de **56** ( $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 50°C, 18 hr) produjo entonces la amina primaria **57** en 84% de rendimiento.

Por ir el compuesto **57** presenta absorciones características en 3750 a 3300 una banda ancha de amina primaria, en 2232 banda del grupo nitrilo, una banda ancha de 1139 a 1050 de éteres. Por rmp se observa una señal simple ancha de 3.8 a 4.46 (2H) de la amina la cual desararece con  $\text{D}_2\text{O}$  las demás señales concuerdan con la estructura asignada.

La hidrólisis ácida de **57** seguida del tratamiento de la aminocianhidrina intermedia **58** con  $K_2CO_3$  produjo no el hemiaminal **53** sino la imina cíclica **59** en 46% de rendimiento.

El **ir** presenta absorciones características del grupo imino en 1687. Por rmp se observa un quintuplete en 1.98 del metileno en posición 4 una señal triple en 2.91 del metileno en posición 3 una señal triple en 4.03 del metileno en posición 5, una señal múltiple de 7.23 a 7.46 (3H) de los protones en posición meta y en para, una señal múltiple de 7.66 a 7.96 (2H) de los protones en posición orto.

La reducción de **59** con  $NaBH_4$  en MeOH produjo entonces **60** (78% de rendimiento). En **ir** presenta una banda de absorción en 3350 característica de amina secundaria cíclica. Por rmp se observa una señal simple en 2.86 del amino que desaparece con  $D_2O$ , las demás señales concuerdan con la estructura asignada.

Finalmente la metilación de **60** en las condiciones de Borch<sup>16</sup> ( $CH_2=O$  al 37%,  $NaBH_3CN$ ,  $CH_3CN$ ) produjo **39** en 90% de rendimientos. Los datos espectroscópicos son idénticos al descrito anteriormente.

En base al rendimiento total de los métodos mencionados para la obtención del carboanálogo de la nicotina **39**, la ruta más adecuada es la que parte de la 4-clorobutirofenona con metilamina acuosa,  $NaBH_3CN$  con un rendimiento global de 25.16. La segunda mejor ruta es la que utiliza el método clásico de Gabriel Esquema III, siendo el rendimiento global de 21.1. Esta ruta involucra sin embargo siete pasos para la obtención del producto deseado **39** siendo la más larga de las tres descritas.

Aunque la ruta que utiliza el  $\alpha$ -cianocarbamato de bencilo **23d** produjo **39** en un rendimiento global de solo 10.2% hay que hacer notar que en realidad este rendimiento es mayor pues parte del  $\alpha$ -cianocarbamato de bencilo alquilado **23d** se recupera durante la hidrogenólisis. Por otra parte, esta ruta es la más corta de las tres y potencialmente tiene más posibilidades de ser mejorada en diversas etapas (como la carbobencilación para preparar la materia prima y la hidrogenólisis). Sea cual fuera el lugar que le corresponde a esta ruta con respecto a las otras dos, el objetivo de buscarle una aplicación

sintética (aunque de momento sólo a un modelo de producto natural) a los reactivos de  $\alpha$ -cianocarbamatos aquí estudiados, consideramos que fué alcanzado.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Jones y no fueron corregidos. Los espectros de infrarrojo (ir) se determinaron en instrumentos Perkin-Elmer 599B y 399. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ( $^1\text{H}$  rmp) se efectuaron en un Espectrómetro Analítico Varian EM-390 de 90 MHz. y se empleo como referencia interna el tetrametilsilano. Se utilizan las abreviaturas siguientes para las señales de rmp: s= singulete, d= doblete, t=tripleto, c= cuarteto, q= quinteto y m= múltiplete. Para la cromatografía en capa fina ya sea preparativas o cualitativas se usó gel de sílice GF-254 de Merck. El revelado de las placas se hizo usando una lámpara de luz ultravioleta Mineralight UVSL-25, vapores de yodo o bien rocío de vainillina al 2% en etanol-ácido sulfúrico (1:1) seguido de calentamiento. Para las purificaciones en columna cromatográfica se utilizó gel de sílice 70-230 mallas de Merck.

### $\alpha$ -(N-metilamino)-fenilacetnitrilo (4).

En un matraz redondo provisto de agitador magnético y rodeado de hielo, se colocaron 5 g (0.0375 moles) de mandelonitrilo disueltos en 20 ml de metanol y se fueron agregando gota a gota 3 ml (0.0375 moles) de N-metilamina al 40% en agua en un lapso de 15 min. El curso de la reacción se siguió por ccf ( $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 85:15) finalizando ésta en 4 hr.

Al término de la reacción se añadieron 10 ml de agua, se eliminó el disolvente al vacío, y se extrajo con éter etílico (3 X 25 ml). La fase etérea se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose 5.5 g de producto crudo el cual se purificó por destilación a presión reducida (95-97°C/2.5

mm/Hg) obteniéndose 4.2 g de un aceite transparente (77% de rendimiento).

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330 (N-H), 2225 (CN), 780, 700 (aromático monosustituido).

rmp: ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.75-3.18 (s, 1H, NH), 4.65 (s, 1H, CH), 7.2-7.55 (m, 5H, ArH).

$\alpha$ -(N-carbometoxi-N-metilamino)-fenilacetnitrilo [13a]

En un matraz redondo provisto de agitador magnético se colocaron 4 g (27.3 mmol) de **4** disueltos en 25 ml de diclorometano, se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota 2.77 g (3.82 ml, 43.7 mmol) de trietilamina. Posteriormente se adicionó gota a gota en un lapso de 15 min. 2.87 g (2.35 ml, 41 mmoles) de cloroformiato de metilo siguiendo el curso de la reacción por ccf (Hex-AcOEt, 85:15), finalizando ésta en 4 hr. Al término de la reacción se le adicionó 10 g de hielo y se dejó una hora a temperatura ambiente; se eliminó el disolvente al vacío, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), la fase éterea se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de evaporar el disolvente al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (85:15). Se obtuvieron 3.92 g (70% de rendimiento) de **13a** y 1.18 g (20% de rendimiento) del subproducto  $\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -carbometoxifenilacetnitrilo **14a** como aceites amarillos.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2250 (CN), 1710 (-O-C-O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.56 (s, 1H, CH), 7.43 (s, 5H, ArH).

$\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -carbometoxifenilacetoniitrilo (14a)

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (N-H), 2250 (CN), 1760 (O-C=O)

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13-2.5 (s, 1H, NH), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.7 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) 7.23-7.43 (m, 2H m, 1Hp, ArH), 7.50-7.70 (m, 2Ho, ArH).

$\alpha$ -(N-carbometoxi-N-metilamino)-fenilacetoniitrilo (13b)

Se siguió la misma técnica que para el carbometoxi derivado usando 2.5 g (17.1 mmol) de 4 en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.43 g (6.10 ml, 27.36 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 3.88 g (3.20 ml, 25.6 mmol) de cloroformiato de metilo. El producto crudo (6.33 g) se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (8:2), obteniéndose del compuesto 13b, 2.23 g (60% de rendimiento) y 1.34 g (36% de rendimiento) del subproducto  $\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -carboetoxifenil-acetoniitrilo 14b como aceites amarillos.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1700 (-O-C-O), 1300-1050 (C-O-C), 760, 700 (aromático monosustituído).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.3 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.26 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.56 (s, 1H, CH), 7.56 (s, 5H, ArH)

$\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -carbetoifenilacetoniitrilo (14b)

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (N-H), 2250 (CN), 1760 (-O-C-O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.2 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.0-2.3 (s, 1H, NH), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.3-7.55 (m, 3H, 1CHp, 2CHm), 7.6-7.80 (m, 2H, CHo).



$\alpha$ -(N-carboterbutoxi-N-metilamino)-fenilacetoniitrilo (13c).

En un matraz redondo provisto de agitador magnético se colocaron 2.5 g (10.1 mmol) de **4** disueltos en 30 ml de metanol, se adicionó el dicarbonato de dierbutilo 3.75 g (17 mmol) se dejó agitando 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (2 x 15 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de evaporar el disolvente al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (85:15). Se obtuvieron 2.05 g (52% de rendimiento) de 13c.

ir (película, cm<sup>-1</sup>): 1680 (-O-C=O), 1300-1050 (C-O-C) 760, 700 (aromático monosustituido).

<sup>1</sup>H rmp (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.5 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 2.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.43 (s, 1H, CH), 7.33 (s, 5H, CH).

$\alpha$ -(N-carbobenciloxi-N-metilamino)fenilacetoniitrilo (13d).

Método A: Se siguió la misma técnica empleada para los dos casos anteriores 13 a y b, usando 5 g (34.2 mmol) de **4**, 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5.5 g (7.6 ml, 54.7 mmol) de Et<sub>3</sub>N y 9.23 g (7.70 ml, 51.3 mmol) de cloroformiato de bencilo de 95% de pureza (Aldrich). En este caso la reacción se completo en 3 h y después del trabajo usual se obtuvo 10.23 g de un líquido amarillo viscoso el cual se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (85:15), obteniéndose 5.3198 g (55% de rendimiento del  $\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -carbobenciloxifenilacetoniitrilo y 2.572 g (25% de rendimiento del  $\alpha$ -(N-carbobenciloxi-N-metilamino)fenilacetoniitrilo como líquidos amarillos.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1700 (-O-C-O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.56 (s, 1H, CH) 7.36 (s, 5H, ArH), 7.40 (s, 5H, ArH)

$\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -carbobenciloxifenilacetoniitrilo [14d]

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (N-H), 2225 (CN), 1750 (-O-C-O)

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.96 (s, 1H, NH), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.96-7.40 (m, 2Hm, 1Hp, ArH), 7.43-7.66 (m, 2Ho, ArH).

Método B: En un matraz redondo provisto de agitador magnético se colocaron 0.250 g (1.71 mmol) de **4** disueltos en 10 ml de diclometano y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente 0.2589 g (3.078 mmol) de bicarbonato de sodio sólido, se dejó agitando cinco minutos, después de un lapso de 15 min se agregó 0.46124 g (0.386 ml, 2.565 mmol) de cloroforniato de bencilo al 95%. El progreso de la reacción se siguió por ccf utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (95:5), finalizando en 3 h. Al término de este tiempo a la solución amarillo limón se le añadió 15 ml de agua, se dejó una hora a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente al vacío y se extrajo con éter etílico (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 X 10 ml), la fase orgánica se dejó reposando sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose 0.550 g los cuales se purificaron por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (95:5) obteniendo 0.2512 g de **13d** y 0.1106 g de (N-carbobenciloxi-N-metilamina) **16** como líquidos amarillos en 52% y 37% de rendimiento respectivamente.

### N-carbobenciloxi-N-metilamina (16).

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330 (N-H), 1690 (-O-C=O).

$^1\text{H}$ , rmp ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.76 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.65-5.06 (s, 1H, NH), 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.36 (s, 3H, ArH).

### $\alpha$ -(N-metilamino)- $\alpha$ -(N-metilcarboxamida)fenilacetónitrilo (15).

Método A: En un matraz redondo provisto de agitador magnético y refrigerante se colocaron 10 g (65 mmol) de ácido mandélico disueltos en una mezcla de benceno-etanol (2:1) (150 ml), ácido sulfúrico en cantidades catalíticas y se colocó a reflujo por 14 h, terminada la reacción se diluyó con éter, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  al 10% hasta pH neutro y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de evaporar el disolvente al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (7:3). Se obtuvieron 10.98 g de éster en 93% de rendimiento. La espectroscopía concordó con la reportada en la literatura<sup>17</sup>.

En un matraz redondo provisto de agitador magnético se agregaron 3 g (16 mmol) del mandelato de etilo disueltos en 100 ml de acetona, se colocaron en un baño de hielo y se adicionó gota a gota 11 ml de reactivo de Jones, se dejó agitando por 3 h a  $0^\circ\text{C}$  y después de dejó llegar a temperatura ambiente, observándose la desaparición de materia prima por ccf Hex-AcOEt (85:15) en un lapso de 1 h. Terminada la reacción se adicionó 50 ml de isopropanol, se evaporó el disolvente a sequedad, se añadió agua y se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml) y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de evaporar el disolvente al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente Hex-AcOEt (9:1). Se obtuvieron 2.68 g de peso (90% de rendimiento). La espectroscopía concordó con la reportada en la literatura<sup>18</sup>.

En un matraz redondo provisto de agitador magnético se colocaron 1 g de cetóéster (5.61 mmol), se adicionaron gota a gota a una solución de  $\text{NaHSO}_3$  0.585 g (5.61 mmol) disueltos en 3 ml de agua, se dejó agitando por 10 min. más, posteriormente se separaron las fases, y la fase etérea se adicionó 1.08 ml de  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  al 40% disuelta en 5 ml de MeOH, se enfrió la solución y se adicionó NaCN 0.2753 g (5.61 mmol) en un lapso de 10 min., terminada la adición se diluyó con éter, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente al vacío observando formación de un sólido blanco el cual es recristalizado con AcOEt obteniéndose 0.316 g (28% de rendimiento) con  $\text{p}f$  137-138°C.

ir ( $\text{KBr cm}^{-1}$ ) 3350 (N-H), 1680 (-C=O-NH).

$^1\text{H rmp}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98-2.43 (s, br, 1H, NH), 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.5-6.9 (s, br, 1H, NH), 7.26-7.46 (m, 3H, 2H<sub>m</sub>, 1H<sub>p</sub>), 7.5-7.73 (m, 2H, Ho).

Método B: En un matraz redondo provisto de agitador magnético se colocaron 1 g (4.9 mmol) de 14b disueltos en 25 ml de metanol, se adicionó gota a gota  $\text{MeNH}_2$  al 40% (0.15 ml, 4.83 mmol) dejándose por 14 h a temperatura ambiente, se adicionó agua, se evaporó al vacío y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose un sólido blanco el cual se recristalizó de AcOEt con  $\text{p}f$  137-138°C. Su espectroscopía concordó con la anterior.

#### DEPROTONACION Y ALQUILACION DE LOS $\alpha$ -(N-CARBOETOXI-N-METILAMINO)FENILACETONITRILLOS.

Todas estas reacciones se hicieron en condiciones rigurosamente anhidras usando material de vidrio previamente secado en una estufa a 100-120°C por aproximadamente 15 horas.

#### METODO "A" DE ALQUILACION

En un matraz de dos bocas de 25 ml, provisto de agitador magnético, se colocaron en atmósfera de nitrógeno 2 ml de THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. A esta solución se le adicionó 2.78 mmol de una solución hexánica 1M de n-butilitio y enseguida 2.75 mmol de diisopropilamina seca. Después de 10 minutos se agregó 0.400 g (1.83 mmol) del carbamato adquiriendo la solución color amarillo huevo; pasados 10 minutos se agregó 2.75 mmol del electrófilo observándose disminución en el color de la solución. Se dejó que la solución llegara a temperatura ambiente, permaneciendo la agitación por un hora más; se adicionó 5 ml de agua, se eliminó el disolvente al vacío y se extrajo con éter etílico (3 X 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 5 ml) el extracto se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se separó por cromatografía en capa fina o cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla Hex-AcOEt en diferentes proporciones según el caso particular.

#### METODO "B" DE ALQUILACION

Se siguió exactamente al método "A" de alquilación pero la temperatura a la que se inició la reacción fue de 0-5°C (baño de hielo) en lugar de -78°C (baño de hielo seco-acetona).

#### METODO "C" DE ALQUILACION

Se siguió el método "B" de alquilación excepto que el  $\alpha$ -cianocarbamato (0.4 g, 1.83 mmol) se agregó disuelto en 0.4 g (2.20 mmol) de HMPA. El resto del procedimiento fué idéntico al método "A".

2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-2-fenilpropanonitrilo (20).

Se preparó utilizando los métodos "A" y "B" de alquilación empleando como carbamato el compuesto 13b y como electrófilo el yoduro de metilo, el producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (5:1) como eluyente, obteniéndose 20 como un líquido amarillo en 75% y 95% de rendimiento respectivamente.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2220 (CN), 1700 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.10 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.03 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23-7.46 (m, 5H, ArH).

2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-2-fenil-4-pentenitrilo (21).

Se utilizó el método "A" de alquilación, empleando como carbamato el compuesto 13b y como electrófilo el bromuro de vinilo recién destilado. Al término de la reacción se trabajó de la forma usual, el producto se purificó por cromatografía en capa fina utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (5:1) como eluyente, obteniéndose un aceite amarillo con 94% de rendimiento.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1700 (-O-C=O), 1645 (C=C).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.10 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66-3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.95 (m, 1H, CH), 5.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 (s, 5H, ArH).

2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-2-fenilpentanonitrilo (22).

Se preparó por los métodos "A" y "B" de alquilación utilizando como carbamato el compuesto 13b y como electrófilo el 1-

yodopropano. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina empleando una mezcla de Hex-AcOEt (9:1) como eluyente, obteniéndose 22 como un líquido amarillo en 11% y 94% de rendimiento respectivamente. Cuando se utilizó como electrófilo el 1-bromopropano empleando el método "C" de alquilación se obtuvo 22 en 48% de rendimiento.

ir (película  $\text{cm}^{-1}$ ): 2250 (CN), 1700 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.9 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13-1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-2.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.03 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.4 (s, 5H, ArH).

### 2-(N-carbometoxi-N-metil-amino)-5-cloro-2-fenilpentanonitrilo (23a).

Siguiendo el método "B" se utilizó como carbamato el compuesto 13a y como electrófilo el 1-cloro-3-yodopropano. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de Hex-AcOEt (85:15) como eluyente, obteniéndose 0.9244 g de un sólido blanco con punto de fusión 43-45°C (84% rendimiento).

ir (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2245 (CN), 1700 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.53-2.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.36 (s, 3H, ArH).

### 2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-5-cloro-2-fenilpentanonitrilo (23b).

Se preparó por los métodos "A" y "B" de alquilación utilizando como carbamato el  $\alpha$ -(N-carbetoxi-N-metilamino)-fenilacetnitrilo y como electrófilos el 1-cloro-3-yodopropano y el 1-cloro-3-

bromopropano, se purificaron los productos por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (85:15) como eluyente. El compuesto **23b** se obtuvo en forma de aceite amarillo por el método "A" en 17% y 29% respectivamente y por el método "B" en 96% y 92% de rendimiento respectivamente.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1700 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.6-2.9 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.53 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.33-7.6 (m, 5H, ArH)

#### 2-(N-carbobenciloxi-N-metil-amino)-5-cloro-2-fenilpentanonitrilo (23d).

Se preparó el compuesto **23d** usando los métodos B y C empleando el carbamato  $\alpha$ -(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-fenilacetnitrilo y como electrófilo el 1-cloro-3-yodopropano. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex-AcOEt 95-5, obteniéndose un aceite amarillo en 73% y 25% de rendimiento, respectivamente.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1705 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.5-2.80 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.45 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.2 (s, 5H, ArH), 7.35 (s, 5H, ArH).

#### 2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-6-bromo-2-fenilhexanonitrilo (24).

Para preparar el compuesto **24** se utilizó el método "B" de alquilación, como carbamato el compuesto **13b** y como electrófilo el 1,4-dibromobutano, obteniéndose aquel como un aceite amarillo con rendimiento del 41%. Como modificaciones a la técnica anterior se



dejó: a) una hora a 0°C y seis horas a temperatura ambiente, y b) una hora a 0°C y dos horas a 45°C utilizando un baño de aceite. Las reacciones se trabajaron en la forma usual y se purificaron por cromatografía en capa fina utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (85:15) como eluyente, obteniéndose 24 con rendimientos del 56 y 54% respectivamente.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1700 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13-2.9 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 3.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.30 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.43 (s, 5H, ArH).

#### 2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-2,4-difenilbutanonitrilo [25].

Se preparó por el método "B" de alquilación utilizando como carbamato el compuesto 13b y como electrófilo yoduro de fenetilo, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en capa fina utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (85:15) como eluyente, obteniéndose 25 como un líquido amarillo con 15% de rendimiento. También se hizo la misma reacción adicionando los sustratos en la forma usual, dejándose por una hora a 0°C y después se calentó la mezcla de reacción a 60°C en un baño de aceite por un lapso de dos horas, posteriormente se trabajó siguiendo el mismo procedimiento, obteniéndose el compuesto 25 en 15% de rendimiento. Cuando se utilizó como electrófilo el bromuro de fenetilo se observó recuperación de los sustratos.

ir (película  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1700 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16-2.9 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.16-7.36 (m, 10H, ArH).

### 2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-2,3-difenilpropanonitrilo (26).

Se siguió la técnica "B" de alquilación, utilizando como carbamato el compuesto **13b** y como electrófilo el bromuro de bencilo. Se trabajó de la forma usual, dando una mezcla sólida la cual se purificó por recristalización por par de disolventes empleando éter etílico-hexano obteniéndose unos cristales blancos con punto de fusión 90-92°C en 89% de rendimiento que correspondieron al compuesto 26.

ir (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2250 (CN) 1680 (C-C=O).

$^1\text{H}$ , rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.0 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.33 (d, 1H,  $\text{CH}_2$ ) (sistema AB), 3.90 (d, 1H,  $\text{CH}_2$ ) (sistema AB), 3.96 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.33 (s, 10H, ArH).

### éter- $\alpha$ -etoxi-etílico del 2-hidroxi-fenilacetónitrilo (27).

En un matraz bola de 50 ml provisto de agitador magnético se colocaron 1 g (0.0065 moles) de mandelonitrilo y se aciduló con una gota de ácido clorhídrico concentrado. Enseguida se agregó gota a gota aproximadamente 4 ml de éter etil vinílico y se continuó la agitación hasta que la reacción mostró por placa que había terminado, utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (95:5) como eluyente. Se adicionó 25 ml de éter etílico y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 X 5 ml), después con agua hasta pH = 7. El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se pasó por una columna de sílice utilizando una mezcla de eluyente Hex-AcOEt (99:1), obteniéndose un líquido transparente en un 95% de rendimiento. El producto se almacenó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro, para evitar la hidrólisis del grupo protector.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1200-1050 (C-O-C).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (señal centrada para cada diastereoisómero) 1.15 y 1.18 (t, 3H,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 y 1.36 (d, 3H,  $J=5$ Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 y 3.54 (c, 2H,  $J=7$ Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.78 y 4.93 (c, 1H,  $J= 5$ Hz, CH), 5.26 y 5.4 (s, 1H, CH), 7.3 (s, 5H, ArH).

#### 4,5-difenil-4-ciano-3-metil-2-oxazolidinona (29).

Empleando la técnica de alquilación "C" se preparó el compuesto **29** utilizando como carbamato el compuesto **13b** y como electrófilo el benzaldehído, se obtuvo un sólido el cual se recrystalizó por par de disolventes utilizando AcOEt-Hex, obteniéndose **29** como cristales blancos con puntos de fusión 130-132°C con 70% de rendimiento.

ir (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1780 (-O-C=O).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.36 (s, 1H, CH), 7.06-7.5 (m, 5H, ArH), 7.55 (s, 5H, ArH).

#### 7-ciano-7-fenil-8-metil-8-aza-biciclo [4.3.0] nonano-2-9-diona (31).

Se utilizó el método "A" de alquilación modificado, empleando como carbamato el  $\alpha$ -(N-carboxi-N-metilamino)-fenilacetoniitrilo (1eq), como electrófilo la 2-ciclohexen-1-ona (1.1 eq) y como base LDA (2.2 eq). La mezcla se mantuvo en baño de hielo seco-acetona 30 min, después se cambió por un baño de hielo agitándose por 30 min más; se adicionaron 1.21 ml de ácido acético al 20% y se dejó agitando por 10 minutos en el baño de hielo. Se eliminó el disolvente al vacío, se extrajo con éter etílico (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se dejó secando sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó el disolvente observándose la formación de un líquido viscoso el cual se recrystalizó de AcOEt- Hex, obteniéndose

**31** como una mezcla de diastereoisómeros en forma de cristales amarillos con  $pf$  95-105°C en 71% de rendimiento.

ir (película,  $cm^{-1}$ ): 3450 (OH), 1720, 1640 (C=O).

$^1H$  rmp ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33-2.45 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.73-2.93 (t, 1H, CH), 3.1-3.73 (s, 1H, OH), 7.45 (s, 5H, ArH).

ms, 268 (M<sup>+</sup>).

### 3-carbometoxi-5-ciano-4,5-difenil-1-metil-2-pirrolidiona (34).

Se preparó usando un método "B" de alquilación modificado en ausencia de HMPA empleando como carbamato el compuesto **13b**, (1 eq), como electrófilo el cinamato de metilo (1.1 eq) y como base LDA (2.2 eq). El matraz de reacción se dejó por una hora en baño de hielo y finalmente por 16 h a temperatura ambiente; terminado el tiempo de reacción se le adicionó 1.2 ml de ácido acético al 20%, dejándose 10 minutos más con agitación y se trabajó de la forma usual. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (9:1) como eluyente, obteniéndose un sólido blanco con  $pf$  165-175°C, los cuales al ser recrystalizados de éter etílico-hexano tuvieron  $pf$  172-175°C (20% de rendimiento).

ir (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2240 (CN), 1735 (-O-C=O), 1700 (-N-C=O), 1300-1050 (C-O-C), 1165 (-CO-O-CH<sub>3</sub>).

$^1H$  rmp, ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (d, 1H, CH), 4.56 (d, 1H, CH), 6.60-6.86 (m, 5H, ArH), 6.93-7.26 (m, 5H, ArH).

### 3,3-dicarbometoxi-5-ciano-5-fenil-1-metil-4-piperonyl-2-pirrolidinona (36).

Se preparó usando las mismas condiciones de 31, empleando como carbamato el compuesto 13b (1 eq), como electrófilo el piperoliniden malonato de dimetilo 35 (1.1 eq) y como base LDA (1.5 eq). Se trabajó de la forma usual obteniéndose un sólido blanco, el cual se recrystalizó de AcOEt, los cristales tuvieron  $\text{pf}$  176-178°C (22% de rendimiento).

ir ( $\text{KBr cm}^{-1}$ ): 2240 (CN), 1735 (-O-C=O) 1700 (-N-C=O).

$^1\text{H rmp}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.53-2.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.36 (s, 3H, ArH).

### 1-metil -2-fenilpirrolidina (39).

Método 1: En un matraz bola de 25 ml provisto de agitación magnética se colocaron 0.108 g (5 mmoles) de 2-fenilpirrolidina 61 y 0.297 g (0.2742 ml, 25 mmoles) de formaldehído al 37% disueltos en 2.4 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se le añadió 0.07387 g (8 mmoles) de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , notándose un ligero incremento de la temperatura y turbidez en la solución. La mezcla de reacción se dejó agitando 15 minutos, posteriormente se le adicionó gota a gota ácido acético glacial hasta un pH cercano a la neutralidad y la solución se dejó agitando 45 minutos más. El disolvente se eliminó al vacío, al residuo se le adicionó 2.4 ml de KOH 2N y la mezcla resultante se extrajo con éter etílico (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos fueron lavados primero con 2.4 ml de KOH 0.5 N y posteriormente con HCl 1N (5 x 2 ml). La fase acuosa ácida se neutralizó con KOH sólida y se extrajo con éter etílico (3 x 15 ml) se secó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y después de eliminar el disolvente se obtuvo 39 en 0.1076 g de un aceite amarillo claro (91% de rendimiento).

Método 2: A 0.1822 g (10 mmoles) de clorhidrato de metilamina disueltos en 10 ml de metanol, colocados en un matraz bola de 25 ml provisto de agitación magnética, se le añadió 0.100 g (2 mmoles) del compuesto 52. La mezcla se dejó agitando por 15 minutos, se adicionó 0.0344 g (2 mmoles) de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  disueltos en 1 ml de metanol y la mezcla se colocó en un baño de aceite a  $50^\circ\text{C}$  por 48 hr. Terminado el tiempo se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se lavó con solución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 X 5 ml) y se extrajo con éter etílico (3 X 20 ml). La fase etérea se lavo con  $\text{HCl}$  6M (3 X 5 ml), se reunieron las fases acuosas ácidas, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se le adicionó  $\text{KOH}$  sólida hasta  $\text{pH}=9$  se agitó por 15 min y después se extrajo secando sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro, se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó por ccf utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH (80:20:1), obteniéndose 0.0136 g del compuesto 39 en 15% de rendimiento. De la fase etérea se recuperó 0.037 g del compuesto 52.

Método 3: En un matraz bola de 25 ml provisto de agitación magnética se colocaron 0.100 g (1eq) del compuesto 52 disueltos en 10 ml de acetonitrilo, se le adicionó 0.025 g (0.067 ml, 1.5 eq) de metilamina al 40% y posteriormente gota a gota 0.048 g (0.05 ml, 1.5 eq) de ácido acético. Se dejó la mezcla de reacción con agitación por toda la noche y se agregó 0.0684 g (2eq) de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  tornándose la solución lechosa. El progreso de la reacción se siguió por ccf, utilizando como eluyente  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$  (10:0.5:0.2) y después de 16 hr se le eliminó el disolvente a presión reducida. Se le adicionó 2.4 ml  $\text{KOH}/2\text{N}$ , se extrajo con éter etílico (3 X 20 ml), los extractos orgánicos se lavaron primero con solución 0.5 N de  $\text{KOH}$  (3 X 5 ml) y después con  $\text{HCl}$  2N (3 X 5 ml). A la fase acuosa ácida se le adicionó  $\text{KOH}$  sólido hasta  $\text{pH}=9$  y se completó el trabajo de reacción como en el método 2a, obteniéndose 0.0367 g del compuesto 39 en 41% de rendimiento.

Método 4: En un matraz de hidrógenación se colocaron 0.180 g del compuesto **23d** disueltos en 20 ml de metanol y 0.040 g de Pd/C al 10% utilizando una presión de 60 lb y una temperatura de 50°C. Después de 18 hr de reacción, la mezcla se filtró al vacío a través de celita, el filtrado se evaporó a la mitad de su volumen y se le adicionó 0.027 g (1.4 eq) de NaBH<sub>4</sub>, agitándose por 2 hr a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente al vacío, el residuo se aciduló con HCl 2N hasta un pH=4.5, se extrajo con éter etílico (3 X 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl al 5% (3 X 5 ml). A los extractos acuosos ácidos reunidos se les adicionó KOH sólido hasta pH=9, se extrajo con éter etílico (3 X 20 ml), la fase orgánica básica se dejó secando sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose 0.029 g de producto **39** (36 % de rendimiento). De la fase etérea lavada con ácido se obtuvo después del trabajo usual 0.054 g del compuesto **23d** recuperado.

2-(N-carbetoxi-N-metil-amino)-5-etoxi-2-fenilpentanonitrilo (40b).

En un matraz bola de 10 ml se colocaron 0.50 g (1.7 mmol) del compuesto **23b** disueltos en 2 ml de etanol, se adicionó 0.0858 g (3.73 mol) de sodio, se dejó a temperatura ambiente hasta disolución total del sodio, después se colocó a reflujo por 48 h, observándose por ccf Hex-AcOEt (85:15), formación de un producto más polar, se enfrió la mezcla de reacción, se evaporó, y se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml), los extractos orgánicos, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó, el residuo se purificó por ccf Hex-AcOEt (85:15) obteniéndose un aceite amarillento de **40b** 0.118 g (23% de rendimiento).

ir (película, cm<sup>-1</sup>): 2237 (CN), 1708 (C=O).

<sup>1</sup>H rmp (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.06 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.2 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.3-2.8 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.2-3.5 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.06 (c, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.5 (s, 5H, CH).

N-metil-2-carboxamida-2-fenilpirrolidina (41).

El compuesto 23d (0.712 g, 2.41 mmol) es disuelto en 5.4 ml de 1N HBr/AcOH, se agitó por 14 h a temperatura ambiente hasta desaparición de materia prima ccf Hex-AcOEt (85:15) se diluyó con éter etílico, se lavó con agua (3 x 20 ml), el extracto acuoso se enfrió y se adicionó KOH en lenteja hasta pH=9, se extrajo con éter etílico (5 x 20 ml), se reunieron los extractos orgánicos, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó obteniéndose un sólido blanco 267.9 mg (65% de rendimiento) con pf 112-114°C (éter-hexano).

ir (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3400 (NH<sub>2</sub>), 1670 (C=O).

<sup>1</sup>H rmp (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.4-2.66 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.96 (t; 1H, CH<sub>2</sub>) (sistema AB), 3.06 (t, 1H, CH<sub>2</sub>) (sistema AB), 6.26 (sbr, 2H, NH<sub>2</sub>) desaparece al agregar D<sub>2</sub>O, 7.26 (s, 5H, CH).

5-(3-cloropropil)-5-fenil-1-metil-1,3-diazolan-2,4-diona (45).

El compuesto 23c (0.5 g, 0.864 mmol) disueltos en 23 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, se adicionó gota a gota 6.43 g (4.35 ml, 56.4 mmol) de trifluoroacético, se dejó agitando a temperatura ambiente por 14 h, hasta desaparición de materia prima ccf Hex-AcOEt (85:15), terminada la reacción se evaporó a sequedad el crudo es disuelto en 10 ml de salmuera, se ajustó el pH=10 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrajo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH (3:1) (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido blanco 82.9 mg (36% de rendimiento).

ir (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1845-1780 (sistema heterocíclico).



$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74-1.9 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.3-2.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55-3.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.3-7.52 (m, 5H, CH).

5-cloro-2-( $\alpha$ -etoxi-etoxi)-2-fenilpentanonitrilo (47).

El compuesto 47 se preparó por los métodos A y B de alquilación utilizando la cianhidrina protegida 27 y como electrófilo el 1-cloro-3-yodopropano. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de Hex-AcOEt (95:5) como eluyente, obteniéndose un aceite amarillo en 61 y 91% de rendimiento. El producto puro se almacenó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1150-1070 (C-O-C).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (señales centradas para cada diastereoisómero): 0.86 y 1.16 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 y 1.43 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63-2.46 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.91-3.56 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 y 3.56 (c,  $J=5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 y 4.86 (c,  $J=5\text{Hz}$ , 1H, CH), 7.2-7.63 (m, 5H, ArH).

5-cloro-2-hidroxi-2-fenilpentanonitrilo (48).

El compuesto 47 0.6237 g, (2.21 mmol) son disueltos en 5 ml de THF, se adicionó a temperatura ambiente 0.5 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5%, la solución se tornó turbia, se adicionó gota a gota ácido acético hasta quitar turbidez, posteriormente se diluyó con 50 ml de éter etílico, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  hasta pH neutro, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite ligeramente amarillento 0.445 g (95% de rendimiento).

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (OH), 2250 (CN).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.6-2.23 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.66-4.23 (s, br, 1H, OH), 7.23-7.53 (m, 5H, CH).

N-(4-ciano-4-( $\alpha$ -etoxi-etoxi)-4-fenilbutil)ftalimida [56].

En una matraz bola de 50 ml provisto de agitación magnética se colocaron 0.510 g (1 eq) del compuesto 48 disueltos en 15 ml de DMF anhidra después se adicionó 0.503 g (1.5 eq) de ftalimida de potasio y una cantidad catalítica de KI; la solución se colocó en un baño de aceite a  $75^\circ\text{C}$  por 25 h. Terminado el tiempo de reacción se eliminó el disolvente al vacío, se agregó agua y se extrajo con éter etílico (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 10 ml), se dejó secando sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por columna utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (70:30), obteniéndose 0.5393 g de un sólido blanco en 78% de rendimiento.

ir (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2225 (CN), 1772, 1713 ( $-\text{CO}-\text{N}=\text{O}$ ), 1137-1045 (C-O-C).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (señal centrada para cada diastereoisómero): 1.16 y 1.23 (2t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 y 1.30 (2d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.93-2.33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90-3.76 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 y 4.86 (2c,  $J=5\text{Hz}$ , 1H, CH), 7.2-7.56 (m, 5H, ArH), 7.58-7.86 (m, 3H, ArH).

5-amino-2-( $\alpha$ -etoxi-etoxi)-2-fenilpentanonitrilo [57].

En un matraz bola de 50 ml provisto de agitación magnética se colocaron 1 g (1eq) del compuesto N-(4-ciano-4-( $\alpha$ -etoxi-etoxi)-4-fenilbutil)ftalimida 57 disueltos en 20 ml de metanol, después se añadió 1.2775 g (10 eq) de  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y se colocaron en un baño de

aceite a 50°C por 17 horas. Terminado el tiempo de reacción el disolvente se eliminó al vacío hasta sequedad, se adicionó 15 ml de cloruro de metileno y se dejó una hora agitando a temperatura ambiente observándose la formación de un precipitado blanco el cual se filtró al vacío y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Al filtrado se le eliminó el disolvente al vacío obteniéndose 0.5347 g de **59** (80% de rendimiento) como un aceite amarillo.

ir (película, cm<sup>-1</sup>): 3750-3300 (NH<sub>2</sub>), 2232 (CN), 1139,1050 (C-O-C).

<sup>1</sup>H rmp (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) (señal centrada para cada diastereoisómero): 1.16-1.23 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 y 1.36 (d, J=5Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93-2.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.90-3.7 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73-5.0 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.66 y 4.86 (c, J=5Hz, 1H, CH), 7.26-7.66 (m, 5H, ArH).

#### **Δ<sup>1</sup>-2-fenilpirrolina (59).**

A una solución de 0.3946 g (1 eq) del compuesto **59** disueltos en 10 ml de THF se adicionaron gota a gota 7.4 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%, la solución se enturbió, añadiéndose ácido acético hasta que la solución se tornó transparente (aproximadamente 3 ml). El progreso de la reacción se siguió por ccf utilizando como eluyente una mezcla de Hex-AcOEt (65:35), terminándose ésta en un lapso de 16 horas. A la solución color cereza se le adicionó NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH=9, se eliminó el disolvente al vacío y se extrajo con éter etílico (3 x 15 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 5 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se evaporó el disolvente, la mezcla de reacción se purificó por ccf utilizando una mezcla de eluyentes Hex-AcOEt-NH<sub>4</sub>COH (65:35:3), obteniéndose un aceite amarillo del producto 0.1005 g (46% de rendimiento).

ir (película, cm<sup>-1</sup>): 1687 (C=N).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.0 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.9 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23-7.5 (m, 2Hm, 1Hp, ArH), 7.63-7.93 (m, 2Ho, ArH).

### 2-fenilpirrolidina (60)

En un matraz bola de 25 ml provisto con agitación magnética se disolvieron 0.150 g (1 eq) del compuesto 60 en 10 ml de metanol y se adicionó  $\text{NaBH}_4$  en pequeñas porciones mientras se seguía el curso de la reacción por ccf utilizando como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ - $\text{MeOH-NH}_4\text{OH}$  (9.5:0.5:0.1) (16 horas). Se eliminó el disolvente al vacío, el residuo se aciduló a  $\text{pH}=3$ , se extrajo con éter etílico (3 x 15 ml) y se lavó con  $\text{HCl}$  al 5% (3 x 5 ml). La fase acuosa ácida se llevó a  $\text{pH}=9$  y se extrajo con éter etílico (4 x 20 ml), la fase orgánica se dejó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente obteniéndose 0.1187 g (78% de rendimiento) de 61.

ir (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400-3200 (N-H).

$^1\text{H}$  rmp ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.5-2.26 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.86 (s, 1H, NH), 2.86-3.26 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (t, 1H, CH), 7.3 (s, 5H, ArH).

## CONCLUSIONES

- 1) La reacción de acilación del aminonitrilo **4**, para obtener los carbamatos **13(a, b y d)**, depende de la naturaleza de la base utilizada.
- 2) El estudio de la reactividad de los diferentes carbaniones de los  $\alpha$ -cianocarbamatos **13 a-d**, sobre varios electrófilos, demostró su baja nucleofilia.
- 3) La alquilación del carbanión de **13b** con diferentes halogenuros de alquilo como electrófilos, mostró mejores resultados cuando se utilizó HMPA como codisolvente del THF.
- 4) La alquilación del carbanión de **13b**, con diferentes compuestos carbonílicos como electrólitos, condujo a productos de ciclación.
- 5) Una aplicación sintética importante de este estudio, fue la obtención del desazacarboanálogo de la nicotina **39**.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lever, William. Jr., *Tetrahedron*, **32**, 1943 (1976).
- 2.- Albright, Donald., *Tetrahedron* **39**, 3207 (1983).
- 3.- Casares, A. and Maldonado, L.A., *Synthetic Communication* 6(1), 11-16 (1976).
- 4.- Méndez, S.J. y Maldonado, L.A., XXII Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, Veracruz, Ver., septiembre 1987, *Rev.Soc. Quím. Mex.*, **31**, 179 (1987), Resumen 249.
- 5.- a. Au, Andrew. T., *Synthetic Communication*, **14** (8), 743-48, (1984).  
b. Au, Andrew. T., *Synthetic Communication* **14** (8), 749-53, (1984).  
c. Stork, G. and Maldonado, L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5272 (1974).  
d. Torres, D.H. y Maldonado, L.A., XX Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, Tlaxcala, Tlax., agosto 1985, *Rev. Soc. Quím. Mex.*, **29**, 215 (1985), Resumen 68.
- 6.- Popp, F.D., *Heterocycles* **1**, 165 (1973).
- 7.- Popp, F.D., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **24**, 187-214 (1979).
- 8.- Druchert, K., Hertenstein, U. and Hunig, S., *Synthesis*, 777 (1973).

- 9.- Observaciones hechas por Torres, D.H. en el laboratorio.
- 10.- Olah, George. A. and Husain, Altaf., J. Org. Chem., **48**, 3667, (1983).
- 11.- Jung, Michael., J.C.S. Chem. Comm., 315 (1978).
- 12.- Howard, Michael H., J. Org. Chem., **55**, 2829 (1990).
- 13.- Avendaño, López. C., Advances in Heterocyclic Chemistry, **38**, 177 (1985).
- 14.- La Forge, J. Am. Chem. Soc., **50**, 2471 (1928).
- 15.- Cásares, A., Una síntesis total de  $\beta$ -cuperenona. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM (1974).
- 16.- Borch, Richard and Hassid, Aviv. I., J. Org. Chem., **37**, 1673 (1972).
- 17.- Catalog Handbook of Fine Chemicals, Aldrich, 577 (1992-1993).
- 18.- Ibid, pag 598 (1992-1993).