43
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

"Investigación sobre el uso de aniones alfa-ciano-N-metil carbamatos de alquilo en Síntesis Orgánica (compuestos aromáticos)"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C A

P R E S E N T A

MARIA DE LOS ANGELES PEREZ VAZQUEZ

MEXICO, D. F. 1996

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado

Presidende : Prof. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL .

Vocal : Prof. JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET.

Secretario : Prof. FERNANDO LEON CEDEÑO.

1er. Suplente : Prof. BLAS FLORES PEREZ.

2do. Suplente : Prof. RUBEN LUIS GAVIÑO RAMIREZ.

Sitio donde se dasarrolló el tema :
LAB. 205 DEPg., Facultad de Química.

Asesor del tema :

Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

Sustentante :

MARIA DE LOS ANGELES PEREZ VAZQUEZ

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Angel Maldonado por su valiosa ayuda y estímulos recibidos, así como por su paciencia y consejos durante el desarrollo de la tesis.

A Ana Luisa Silva y Margarita Romero por sus enseñanzas así como por su amistad y consejos recibidos durante el tiempo que he estado en el laboratorio. Así como a mis compañeros y amigos del laboratorio 205: Reyna Cortée, Gustavo Guevara y Gustavo Avila.

Por otro lado quiero dar las gracias a Alejandrina Acosta por hacer los espectros de RMN, a Graciela Chávez y Marisela Gutiérrez por efectuar los espectros de IR, a Josefina Betancurt por hacer las placas preparativas y a María Esther Enríquez Enríquez pos su valiosa ayuda.

Se agradece a la IOCD (International Organization for Chemical Sciences in Development) por la ayuda económica parcial para la realización de éste trabajo.

DEDICATORIAS

LE DEDICO MUY ESPECIALMENTE ÉSTA TESIS A MI PAPÁ (DANIEL PÉREZ) Y A MI MAMÁ (HORTENCIA VÁZQUEZ) POR SU APOYO MORAL Y ECONÓMICO RECIBIDO DESDE SIEMPRE, ASÍ COMO POR SU PACIENCIA.

A MIS HERMANOS: DANIEL, NÉRIDA, MARTHA Y LALO Y A MI CUÑADA EDITH. A MIS SOBRINOS: DANY, MARCO, CARMEN Y ADIEL Y A MI ABUELITA (LEONA VAZQUEZ).

A MI AMIGA GRAN CEILA POR SU COMPAÑÍA Y SU AMISTAD INCONDICIONAL RECIBIDA DURANTE ÉSTOS AÑOS, ASÍ COMO POR LOS BUENOS (Y MALOS) MOMENTOS VIVIDOS JUNTAS.

A NIDIA POR SU AMISTAD, ASÍ COMO A MIS DEMÁS AMIGAS DEL OCTETO: ALMA, GABY, MARTHA, REYNA Y MARU.

A JUAN GARCÍA POR SU GRAN AMISTAD Y COMPAÑÍA QUE ME HA BRINDADO DURANTE EL TIEMPO EN QUE ESCRIBÍ LA TESIS (ASÍ COMO POR LOS BUENOS MOMENTOS QUE PASAMOS JUNTOS).

INDICE

	PAGINA
ANTECEDENTES	1
DISCUSION Y RESULTADOS	7
I. Preparación de materias primas	8
II. Experimentos con el derivado de carbamato de etilo	24
III. Experimentos con el derivado de carbamato de bencilo	37
VI. Experimentos con el derivado del carbamato de t-butilo y la trifluoroacetamida	42
PARTE EXPERIMENTAL	48
CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFIA	67

ANTECEDENTES

La síntesis orgánica consiste en la preparación de un compuesto orgánico deseado, el cual se obtiene a partir de material comercial disponible, casi siempre a través de un procedimiento de múltiples etapas. Se trata de un aspecto importante de la química orgánica y representa la piedra fundamental en la que descansa la industria de la química orgánica.

El desafío de la síntesis orgánica consiste principalmente, en desarrollar transformaciones efectivas en varias etapas de compuestos polifuncionales y en la construcción de estructuras carbonadas complejas de configuración específica y de grupos funcionales en posiciones definidas[1].

La mayoría de las reacciones y síntesis que se estudian, son de gran utilidad para comprender la química de las diferentes clases de grupos funcionales así como la preparación de varios compuestos en el laboratorio.

Existe una gran variedad de moléculas orgánicas que con mucha frecuencia no se presentan como compuestos estables, sino como intermediarios transitorios de las reacciones químicas. Algunos intermediarios conservan el tipo de enlace convencional en el carbono y se pueden representar por las típicas estructuras de valencia. En otros, el carbono tiene menos de cuatro enlaces covalentes. Estos intermediarios son ordinariamente muy inestables y en consecuencia tienen solo una existencia transitoria. Sin embargo, en ciertas circunstancias tienen la suficiente estabilidad para poderse aislar y estudiar. Las cuatro clases más comunes de intermediarios con menos de cuatro enlaces covalentes en el carbono son: los carbocationes, los carbaniones, los radicales libres y los carbenos. En nuestro caso en particular, nos ocuparemos de los carbaniones[2].

Los carbaniones son las bases conjugadas de moléculas orgánicas que son formadas por la deprotonación de un átomo de carbono. Por lo tanto son especies

químicas que poseen una carga negativa sobre dicho átomo, alrededor del cual hay ocho electrones (tres pares de electrones compartidos y un par aislado), de modo que no son especies deficientes en electrones, sino que por el contrario tienen abundancia de ellos, lo que los hacen una especie nucleofílica. Los carbaniones pueden variar ampliamente en estabilidad, dependiendo de la habilidad de los grupos sustituyentes para localizar la carga negativa. En ausencia de grupos sustituyentes efectivos para la deslocalización de la carga, la abstracción del protón del enlace C-H, es muy difícil.

Los carbaniones casi siempre están enlazados a grupos estabilizadores que deslocalizan la carga, ya sea por factores inductivos o de resonancia. Por ejemplo, los átomos de hidrógeno tienen la capacidad de atraer los electrones y estabilizan los carbaniones mediante la atracción por efecto inductivo de la densidad electrónica. La resonancia puede jugar también un papel muy importante en la estabilización de los carbaniones. Un grupo carbonilo (C=O), estabiliza un carbanión adyacente por el traslape de sus enlaces π con los electrones no compartidos del carbanión. La carga negativa se deslocaliza en el átomo electronegativo del grupo funcional carbonilo (es decir el oxígeno).

Los grupos funcionales que permiten la deslocalización de la carga negativa en un carbanión, son aquellos grupos que poseen átomos muy electronegativos en su estructura, tales como el oxígeno, los cuales provocan un gran incremento en la acidez del enlace C-C. Entre los grupos funcionales que ejercen un mayor efecto de estabilización sobre los carbaniones, tenemos los siguientes: el carbonilo, el nitro, el sulfonilo y el ciano; dicha estabilidad puede deberse a que las moléculas adoptan una geometría planar, lo cual permite una máxima deslocalización de la carga negativa[3].

El grupo ciano en α es efectivo para la estabilización de la carga negativa sobre el carbono. Esto ha originado que para muchos trabajos de síntesis de derivados hidrocarbonados, dichos grupos hayan sido ampliamente utilizados.

Durante el diseño de una síntesis, a menudo se presenta el caso de que se desea efectuar la transformación de un grupo funcional en presencia de otros que potencialmente podrían ser transformados simultáneamente. Con frecuencia ésto se resuelve protegiendo temporalmente uno de los grupos funcionales cambiándolo en otro grupo funcional que no reaccione con el reactivo en cuestión.

El uso de grupos funcionales enmascarantes equivalentes, ha resultado ser una poderosa estrategia en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos.

En 1965, Corey[4] hizo notar que la versatilidad en introducir cierto grupo funcional se podía incrementar, si de alguna forma se invirtiera temporalmente el tipo de reactividad característico (nucleófilo ó electrófilo) de un átomo, dentro de ése grupo funcional. Tal es el caso de la formación de las cianhidrinas, las cuales al ser convertidas en α-aminonitrilos, se lleva a cabo un intercambio de N por O. Entre las razones por las cuales se lleva a cabo muy comúnmente éste tipo de intercambio de heteroátomo, está el hecho de que el nitrógeno tiene un enlace más con el carbono (C=O, C≡N), por lo que se ha incorporado dentro del grupo de los sistemas conjugados; otra razón es la de que posee un mayor número de estados de oxidación que el oxígeno, por lo cual puede estabilizar α-carbocationes en bajos estados de oxidación y α-carbaniones en altos estados de oxidación[5].

Como un resultado de la protección, se obtienen las "cianhidrinas protegidas", cuya función principal dentro del desarrollo de la síntesis orgánica, está el que tienen una gran habilidad para formar carbaniones y siendo éstos nucleófilos reactivos, se utilizan para a la formación de enlaces C-C. En general, las

cianhidrinas protegidas de aldehídos aromáticos, producen carbaniones con bases débiles como los hidróxidos y los alcóxidos, mientras que se requieren bases fuertes como el diisopropilamiduro de litio para generar los carbaniones de los derivados acilos de aldehídos alifáticos enmascarados[6].

En 1974, Stork[7] describió que los aniones, de las en aquel entonces recién introducidas "cianhidrinas protegidas", se adicionaban en forma conjugada a enonas, siempre y cuando aquellas provinieran de aldehídos α,β-insaturados o aromáticos. La transformación de los aductos así obtenidos (con rendimientos generalmente altos) a las 1,4-dicetonas correspondientes, fué descrito también por Stork a través de una simple secuencia de reacciones.

A partir de entonces, en nuestro laboratorio se ha tratado de mostrar la reactividad de las "cianhidrinas protegidas" en la preparación de productos naturales[8], así como variantes en éstos reactivos a fin de extender su utilidad sintética. Tal es el caso de un trabajo de investigación experimental llevado a cabo recientemente en nuestro laboratorio[9], en el cual se realizaron reacciones de alquilación con carbaniones de α-aminonitrilos protegidos, para determinar su reactividad ante los diferentes sustratos utilizados durante el desarrollo experimental. En el trabajo antes mencionado se parte del compuesto comercial mandelonitrilo, el cual es la cianhidrina del benzaldehído. A dicho compuesto se le intercambia el grupo OH por el grupo amina, utilizando la metilamina, lo que da como resultado un aminonitrilo. La naturaleza altamente básica y nucleofílica de los grupos funcionales amina, hacen de ellos sitios de atracción para una variedad de reactivos electrofílicos. Además, puesto que el aminonitrilo resultante posee el grupo NH, éste puede interferir durante reacciones de deprotonación (por ejemplo para generar el α-ciano carbanión correspondiente). Por lo tanto tales funcionalidades deben ser protegidas de ataques no deseados durante las reacciones subsecuentes y por tal motivo se escogió algún grupo protector que

tuviera las siguientes características: unirse fácilmente con alto rendimiento, ser resistente a las condiciones de reacción que están promoviendo y poder removerse fácilmente o transformarse a otro estado deseable[10]. Entre los grupo que cumplían dichas funciones se encontraron los grupos alcoxicarbonilo (CO_2R), los cuales al unirse al grupo amino dan lugar a la formación de compuestos conocidos como carbamatos o uretanos (-N-COO-R). Este tipo de compuestos han sido ampliamente utilizados en la síntesis de péptidos[11-23]. Los reactivos utilizados para transferir los grupos protectores fueron los cloroformiatos de metilo, etilo y bencilo. Una vez que se obtuvieron los carbamatos, se procedió a formar los carbaniones correspondientes.

Con el α-ciano-α-fenil-α-(N-carbetoxi-N-metilamino) carbanión, se llevaron a cabo reacciones de alquilación con compuestos de fórmula general: $R\text{-}CH_2\text{-}X$, donde X= I ó Br. Tales agentes alquilantes fueron: el yoduro de metilo, el yoduro de bencilo, el bromuro de alilo, el 1-yodobutano, el 1-cloro-3-yodopropano, el yoduro de fenetilo, el 1-cloro-3-bromopropano y el 1,4-dibromobutano. También con éste carbanión se llevó a cabo la reacción de adición-1,4 a enonas, utilizando la 1-ciclohexenona como sustrato y teniendo como antecedentes los trabajos realizados por Stork[12]. Otra reacción que se realizó fué la de adición-1,2 con el benzaldehído. Todas éstas reacciones se llevaron a cabo con el fin de evaluar la reactividad de los carbaniones bajo estudio y así poder determinar su utilidad como intermediarios para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica.

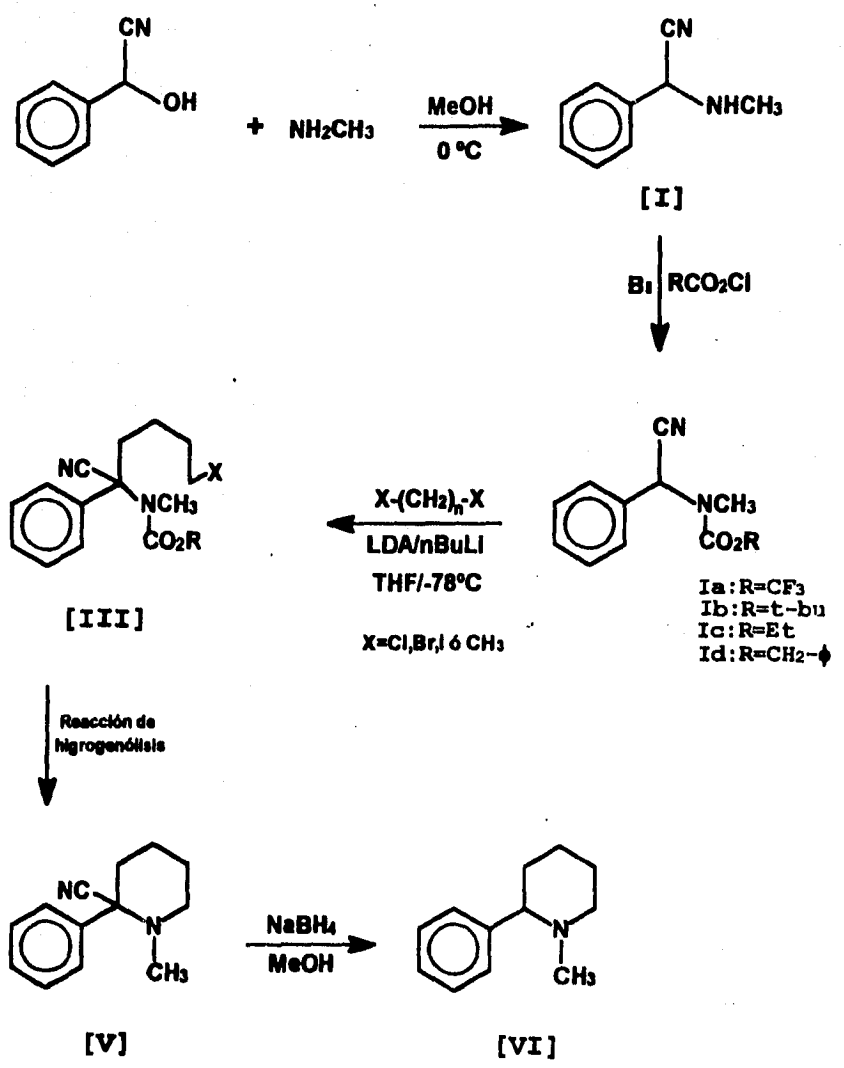
Como una aplicación especial de éstos reactivos, la cual nos muestra su potencial en la síntesis de moléculas más complejas, con el α-ciano-α-fenil-α-(N-carbobenciloxi-N-metilamino) carbanión, se llevó a cabo la reacción de alquilación con el compuesto 1-cloro-3-yodopropano, para formar el compuesto 2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-5-cloro-2-fenil pentanonitrilo. Con éste compuesto se llevó a cabo una reaccion de hidrogenólisis, la cual implicó una reacción de

ciclización dentro del mismo seno de la reacción (*in situ*) lo que dió como resultado la formación del desazanálogo de la nicotina (la 2-fenil-N-metil pirrolidina, **7**), con un rendimiento del 36.0%. Esta secuencia sintética no se pudo llevar a cabo con el α-ciano-α-fenil-α-(N-carbetoxi-N-metilamino) carbanión debido a la imposibilidad para poder remover el grupo carbamato bajo diferentes condiciones de reacción.

Durante el transcurso de la investigación sobre la ractividad de los aniones α-aril-α-ciano-N-metil carbamatos, nos pudimos dar cuenta que la cantidad de sustratos que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción con éstos carbaniones es muy grande y que los agentes alquilantes utilizados durante éste proceso experimental resultaron ser sólo una pequeña muestra de los muchos que pueden ser investigados para tener resultados más confiables acerca de la reactividad de ellos.

Por lo tanto, el objetivo primordial del presente trabajo consistió por un lado en completar en una mayor medida lo que quedó por investigar en lo que corresponde a la reactividad de los α-aril-α-ciano-α-(N-carbetoxi-N-metil amino) carbaniones y por el otro intentar la preparación de **VI** siguiendo una secuencia similar a la usada en la síntesis de **7**. En caso de tener éxito ésta secuencia con **IV**, el compuesto **VI** (la 2-fenil-N-metil piperidina), ésta sería un desazanálogo del alcaloide N-metil anabisina, por lo que ésta investigación que sería importante para estudios posteriores tendientes a la síntesis de los alcaloides mismos.

DISCUSION Y RESULTADOS

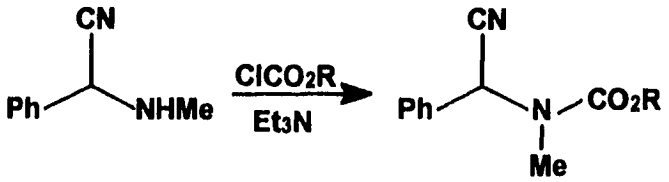


Esquema I

I. PREPARACION DE LAS MATERIAS PRIMAS

En el trabajo que sirvió de antecedente a la presente investigación, ya se discutieron las razones por las que el grupo carbamato fué elegido como grupo protector del grupo amino en los α-aminonitrilos de partida. Sin embargo, las expectativas que se tenían con respecto a la supuesta facilidad de remoción de ese grupo resultaron frustrantes, teniendo que prepararse una serie de carbamatos para probar todas aquellas condiciones de reacción que mostraran cierta posibilidad de éxito en lo que se refiere a la remoción de ese grupo.

Los carbamatos que se prepararon en aquel trabajo fueron los de metilo, etilo, t-butilo y bencilo, siendo éste último el que ofrece las mayores ventajas durante la desprotección del grupo amino, como se pudo demostrar en la síntesis de un desazacarboanálogo de la nicotina. Utilizando el α-metilamino fenilacetonitrilo como materia prima se prepararon los carbamatos de metilo, etilo y bencilo por la reacción con los cloroformiatos correspondientes en presencia de Et_3N como base en los rendimientos que se indican en la tabla 1:

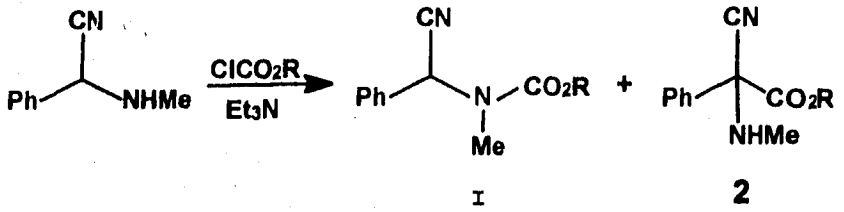


I

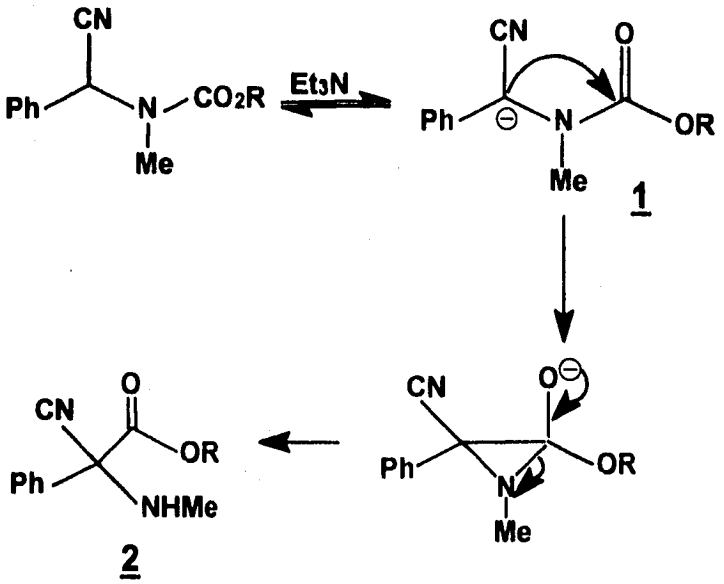
TABLA 1.-Rendimientos de los carbamatos sintetizados

GRUPO R	RENDIMIENTO
CH_3	70%
C_2H_5	60%
$CH_2\Phi$	25%

La obtención de los carbamatos anteriores con rendimientos moderados, se debe a la formación persistente de un subproducto identificado como el α-fenil-α-metilaminocianoacetato de alquilo correspondiente:



La formación de éstos subproductos, cuyas estructuras parecen ser bastante seguras, se racionalizó como una migración N→C del grupo CO_2R en los carbamatos inicialmente formados como indica el esquema II:

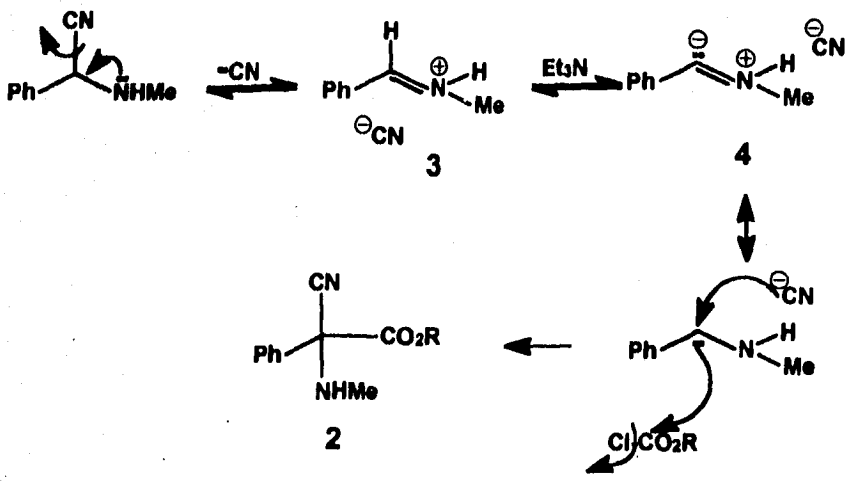


ESQUEMA II

Como la Et_3N es la única especie básica en el medio de reacción, se sugirió que sería la causante de la deprotonación inicial para generar 1 y de ahí en adelante la formación del subproducto 2 seguiría etapas más ó menos convencionales. En contra de ésta proposición mecanística está el hecho de que la Et_3N no parece ser una base los suficientemente fuerte como para deprotonar el carbamato inicial y además si se genera el carbanión 1 por una deprotonación completa con la base muy fuerte [la sal de litio de la diisopropilamina, (LDA)] y se deja que la temperatura de reacción llegue a t.a. para forzar la migración N→C del grupo CO_2R, se obtienen solo trazas del subproducto 2 recuperándose en aprox. un 90% el carbamato inicial después de detener la reacción por adición de agua.

Intrigados por el curso mecanístico de la formación de éste subproducto, ahora hemos obtenido evidencia adicional que desacredita aún más el mecanismo indicado en el esquema **II**. Se nos ocurrió que puesto que se está sugiriendo que la Et_3N deprotona en la primera etapa al carbamato, un experimento obvio que se debe intentar es tratar el carbamato con Et_3N en condiciones de reacción que se asemejen a aquellas en las que se forma el subproducto. Efectivamente, cuando se trató el carbamato **Id** en CH_2Cl_2 con un exceso (aprox. 10 equivalentes) de Et_3N primero en un baño de hielo, después a t.a. y finalmente con calentamiento a reflujo por períodos prolongados de tiempo (aprox. 24 h. cada uno) no se observó ningún cambio en el sustrato. Este experimento apoya nuestra sospecha de que la Et_3N es incapaz de deprotonar al carbamato **Id** y por lo tanto el mecanismo indicado en el esquema **II** no está operando.

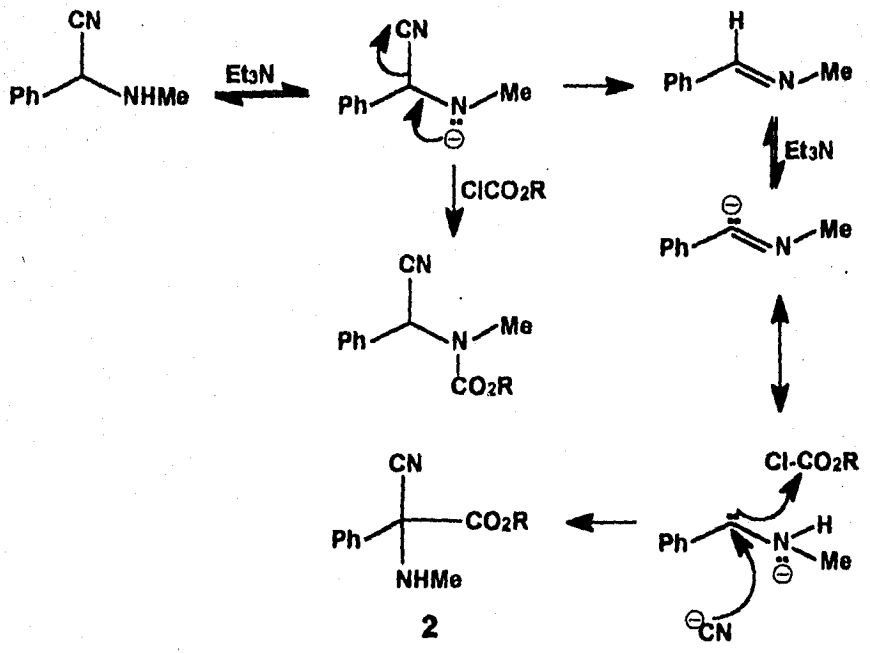
Nuestra hipótesis actual para explicar la formación del subproducto 2, aunque es apenas una idea incipiente, se muestra en el esquema **III**:



ESQUEMA III

La primera etapa consiste en el conocido equilibrio α-aminonitrilo⇔cianuro de iminio, el aval ya se ha sugerido con anterioridad para explicar el comportamiento de los α-aminonitrilos hacia nucleófilos como los reactivos de Grignard e hidruros reductores como el $NaBH_4$ y el $LiAlH_4$[36]. A continuación, sobre el cianuro de iminio la Et_3N actúa como base removiendo el protón sobre el carbono imínico para dar el zwitterión 4 el cual es en realidad una forma resonante del carbeno estabilizado 3. Este carbeno, siendo una especie deficiente en electrones, pero también nucleofílica, puede readicionar simultáneamente el ión cianuro y acilarse con el cloroformiato presente ó con alguna otra especie acilante que transfiera el grupo CO_2R (p. ej. Et_3N^+-CO_2R).

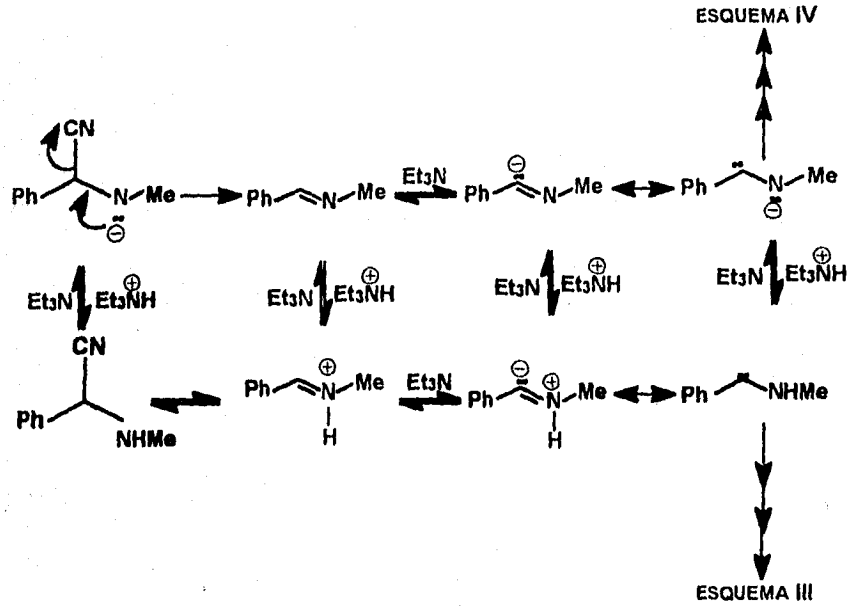
Una variante del mecanismo de reacción anterior se muestra en el esquema IV, en donde la única diferencia con el primero es que se manejan especies neutras en el grupo imino en lugar de las formas protonadas para el mismo grupo en el esquema III:



ESQUEMA IV

Con ésta variante se elimina la pregunta lógica de porqué la Et_3N deprotona al intermediario 3 del esquema III en el carbono y no en el nitrógeno.

O quizás un mecanismo de reacción que combine los dos anteriores pudiera conciliar los problemas existentes en cada uno de ellos por separado (esquema V):



ESQUEMA V

Independientemente de los detalles finos del mecanismo de reacción, nuestra proposición central es que un amino carbeno es la especie que da lugar al subproducto observado **2**. Aunque de momento no se tienen pruebas acerca del mecanismo de reacción propuesto[1] *, se espera que en un futuro próximo, se diseñen los experimentos necesarios para apoyar ó desacreditar ésta proposición.

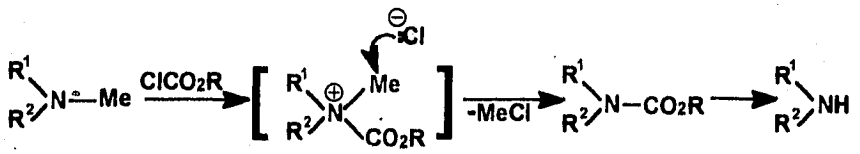
Dentro del mecanismo de formación del subproducto **2** resulta interesante también analizar la dependencia que parece existir entre el tamaño del grupo R en el carbamato y la cantidad de subproducto obtenido. Así, para el caso del derivado del carbamato de metilo, se obtiene la menor cantidad de subproducto mientras que para el caso del derivado de carbamato de bencilo se obtiene la mayor cantidad del mismo, ésto es la cantidad de subproducto aumenta con el tamaño del grupo R. Nuestra explicación es que puesto que los tres

[1] *Sin embargo véase la ref. 24

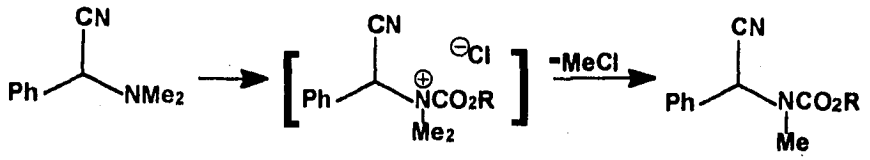
cloroformiatos poseen aproximadamente la misma reactividad, al aumentar el tamaño del grupo R en ellos se retarda la acilación en el N del α-aminonitrilo de partida (el cual debe pasar por un intermediario tetrahédrico) con lo que se dá el tiempo necesario para que compita la reacción lateral de formación del subproducto.

Siendo que los carbamatos **I(a,b,c y d)**, son las materias primas de partida para el estudio que nos ocupa, su formación eficiente y de preferencia libre de subproducto **2** nos pareció de vital importancia. Por lo tanto en éste trabajo se investigó inicialmente un método alternativo que en principio evitaría la formación del subproducto.

La dealquilación de aminas terciarias a secundarias usando cloroformiatos, es un procedimiento que se ha empleado tanto en la elucidación estructural como en la modificación química de alcaloides principalmente:

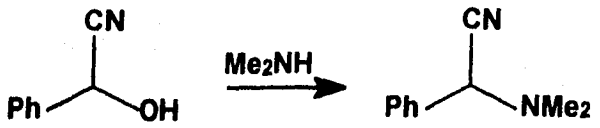


Puesto que en ésta secuencia se pasa por un carbamato como intermediario estable, se nos ocurrió que la aplicación de éste procedimiento al compuesto fácilmente disponible, el α-dimetilamino fenilacetonitrilo la cual sería una alternativa para la preparación de nuestras materias primas como indica el esquema VI:



ESQUEMA VI

El α-dimetilamino fenilacetonitrilo necesario para probar la ruta del esquema VI se preparó en con un 70% de rendimiento, siguiendo el método de Hauser y Taylor[26]:

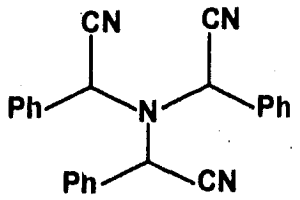


II

Este compuesto es un aceite incoloro espeso, con un p.eb. (60-64 °C / 2-3.5 mmHg) y el cual en el infrarrojo (ir) presenta bandas de absorción en 2226 cm^{-1} y en resonancia magnética protónica (rmp) se observa un singulete a 2.3 ppm (6H) de los dos metilos del grupo amino, un singulete a 4.8 ppm (1H) asignado al metino y una señal múltiple a 7.3 ppm (5H) para el grupo fenilo.

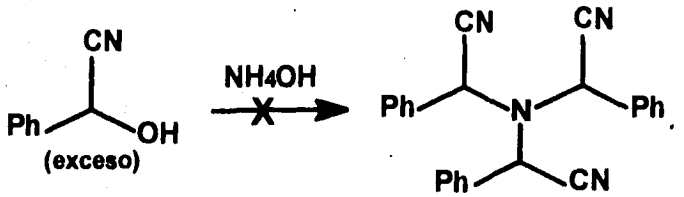
Sin embargo el tratamiento de II con 1.5 equivalentes de $ClCO_2Et$ en $CHCl_3$ con calentamiento a reflujo, procedió muy lentamente notándose la formación de un producto menos polar. Con el fin de acelerar la reacción, se llevó a cabo ésta sin disolvente, con $ClCO_2Et$ neto y con calentamiento a reflujo, completándose al cabo de 24 h. Después de aislar y purificar el crudo de la reacción se obtuvo con un 46% de rendimiento de un aceite que en ir presenta bandas de absroción en 2255 cm^{-1} y en rmp un singulete a 5.6 ppm (3H) pertenecientes a tres metinos y un multiplete a 7.5 ppm (15H) que corresponde a tres grupos fenilo.

Dada la simplicidad del espectro de rmp, la estructura asignada a éste compuesto fué el de una tris (α-cianobencil) amina:



VII

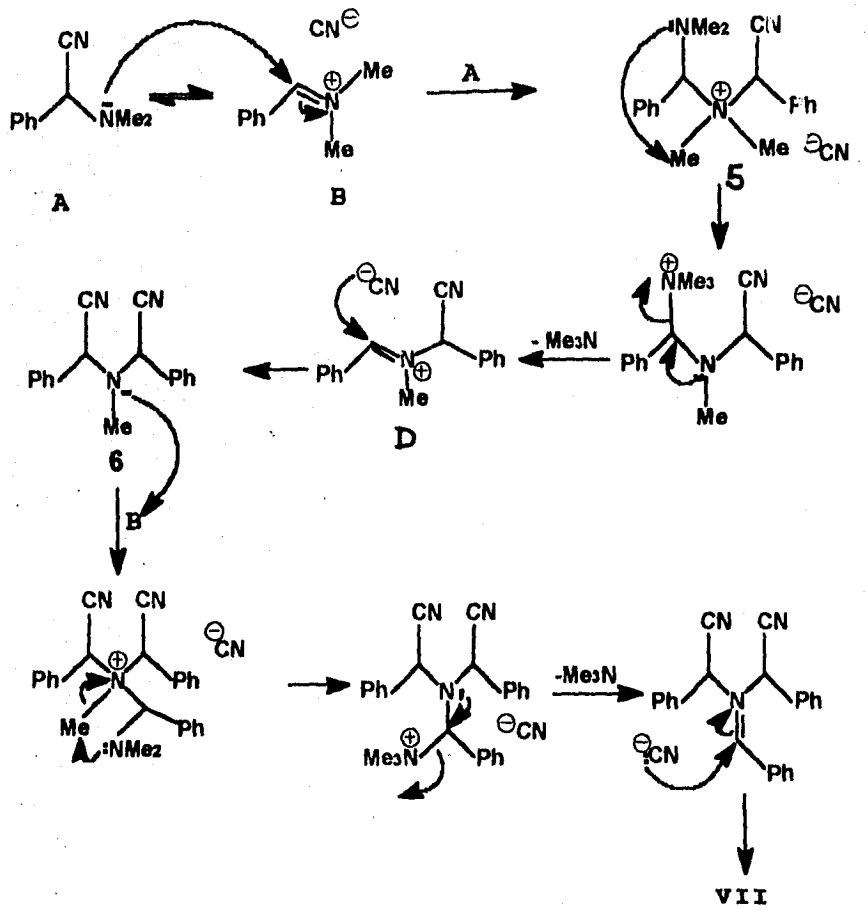
Con el fin de corroborar la estructura propuesta, se trató de prepararla por una ruta alternativa tratando el mandelonitrilo (exceso) con NH_4OH, pero no se tuvo éxito:



VII

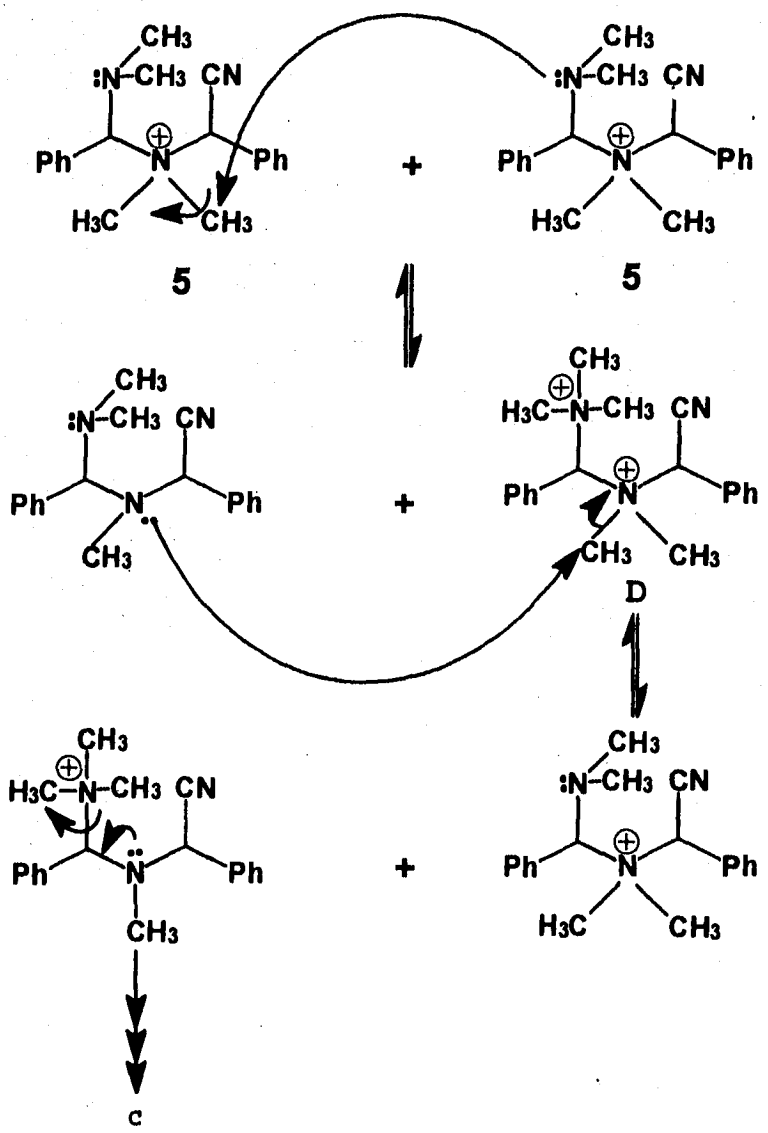
La reacción fue compleja, obteniéndose una mezcla de productos dentro de la cual no se pudo identificar a VII.

El mecanismo de reacción que proponemos para explicar la formación de VII se muestra en el esquema VII.



ESQUEMA VII

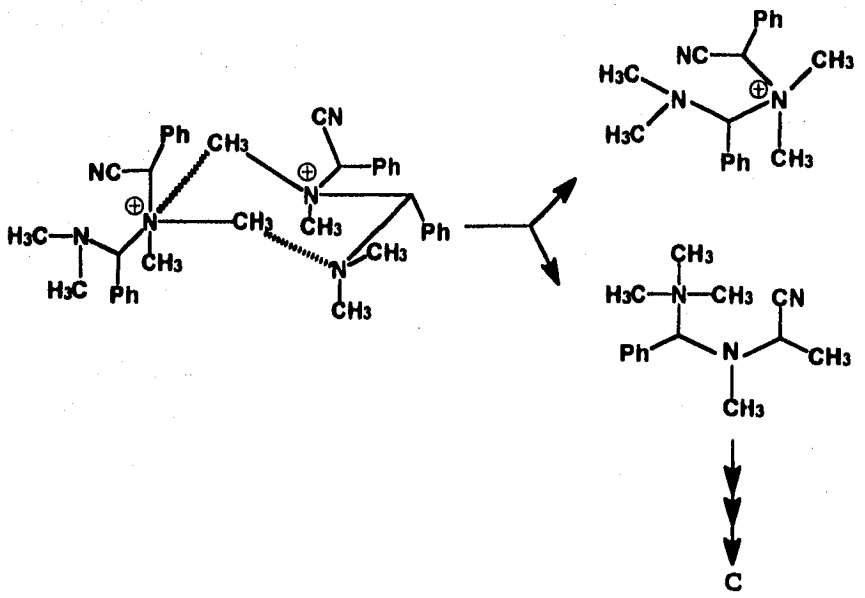
Analizando el mecanismo propuesto, se observa que en el ataque intramolecular del compuesto 5, el intermediario que se forma presenta un anillo de cuatro miembros lo que significa un alto estado de reactividad y por lo tanto lo hace una especie muy inestable. Para tratar de evitar la formación de ésta molécula, hemos sugerido lo siguiente:



ESQUEMA VIIa

es decir, se cree que el ataque que sufre la molécula **5** en lugar de ser intramolecular es intermolecular, es decir es atacada por una especie idéntica

dando lugar a la formación de un equilibrio ácido-base. Con éste mecanismo se evita la formación del anillo de cuatro miembros, sin embargo da cabida a la formación de una especie dicatiónica (D) cuyas cargas se encuentran sobre los átomos de nitrógeno, los cuales están muy cerca entre sí lo que puede provocar que ésta nueva molécula presente la posibilidad de ser una especie muy reactiva y por lo tanto muy inestable. Para tratar de evitar la formación de intermediarios inestables durante el proceso mecanístico se sugiere el siguiente mecanismo en el cual dos moléculas de 5 se condensan dando paso a la formación de una estructura de seis miembros la cual es los suficientemente estable como para poder seguir eficientemente la ruta mecanística propuesta en el esquema VII. La variacíon en el mecanismo se describe a continuación:



ESQUEMA VIIb

En esencia el mecanismo consiste en la N-alquilación del aminonitrilo de partida por el cianuro de iminio, el cual actúa como electrófilo para dar una sal de

amonio cuaternaria. Esta sal de amonio intercambia uno de los grupos CH_3 con el otro átomo de nitrógeno que pierde Me_3N fácilmente por la ayuda del nitrógeno vecino y la sal de iminio así formada acepta al contraión cianuro para dar el dinitrilo **6**. La repetición de la secuencia anterior conduce finalmente al producto aislado VII. Nótese que en el mecanismo propuesto no participa el $ClCO_2Et$, que aparentemente solo está actuando como disolvente. Por lo tanto uno debe esperar que cualquier otro disolvente inerte que alcanza la temperatura de 80-85 °C debe dar el producto obsrvado. De acuerdo con ésta proposición, cuando el α-dimetilamino fenilacetonitrilo se calentó a 80-85 °C en dioxano como disolvente dejándose reaccionar por 72 h. se observó la formación de un compuesto que es cromatográfica y espectroscópicamente igual al compuesto VII, lo cual corrobora el mecanismo propuesto, en el cual se observa que la síntesis de dicho compuesto es independiente del disolvente utilizado, lo único que influye para su formación es la temperatura y el tiempo de reacción.

No habiendo tenido éxito en nuestro intento por evitar la formación del subproducto 2, para la presente investigación se tuvieron que preparar los carbamatos necesarios usando el método descrito en la investigación original. Adicionalmente, se preparó también la trifluoroacetamida **Ia** ya que éste grupo protector, a diferencia de las amidas convencionales que requieren condiciones vigorosas para ser hidrolizadas, las trifluoroacetamidas reaccionan en medios relativamente suaves como por ejemplo por metanólisis con K_2CO_3 en MeOH a t.a.. Evidentemente el fuerte efecto electroatractor del grupo CF_3 incrementa la reactividad del grupo C=O amídico hacia los nucleófilos resultando en condiciones suaves de hidrólisis (ó alcohólisis) equivalentes a las de hidrólisis (ó alcohólisis) de un éster.

Los grupos protectores empleados en éste trabajo fueron los indicados en la tabla 2:

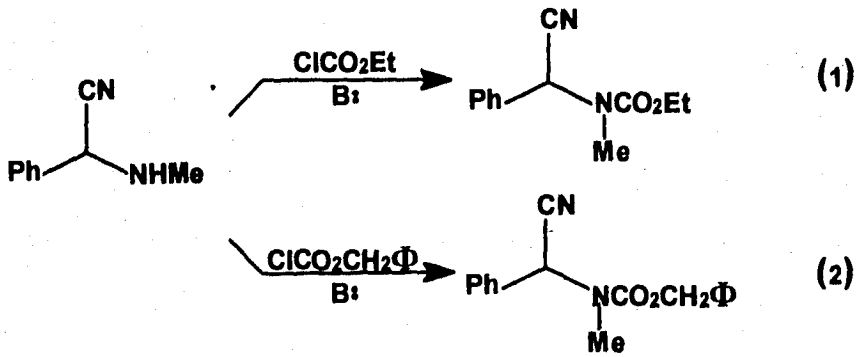
TABLA 2.-Grupos Protectores del Grupo NH
ΦCH(CN)NRMe

R	%	Método
CO_2Et	61.24	Et_3N
	72.16	$NaHCO_3$
CO_2tBu	59.34	MeOH
	33.54	CH_2Cl_2
$CO_2CH_2\Phi$	25.00	Et_3N
	59.38	$NaHCO_3$
CF_3CO_2	34.00	Et_3N
	57.17	$NaHCO_3$

El α-N-metilaminofenilacetonitrilo de partida se preparó a partir del mandelonitrilo y la metilamina, los cuales se hicieron reaccionar en solución metanólica, a 0° C durante 3 hrs. Por extracciones con acetato de etilo se obtuvo un aceite amarillo-naranja muy espeso, el cual se purificó por destilación a presión reducida (1-1.5 mmHg / 61-63 °C) obteniéndose el producto puro en 40.72% de rendimiento. Su espectro de ir presenta vibraciones de alargamiento a 3300 y 3400 cm^{-1} para el N-H; a 2225 cm^{-1} la absorbancia correspondiente a CN. En rmp se observan singuletes en 2.52 (3H), 3.45 (1H) y 4.70 (1H) asignados a los grupos N-CH_3, N-H (desaparece por intercambio con D_2O) y C-H bencílico respectivamente.

El siguiente paso consistió en la protección del grupo amino del compuesto I, para dar los carbamatos y la amida correspondientes.

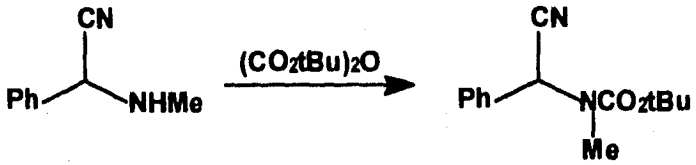
Los carbamatos de etilo y bencilo (Ic y Id) se prepararon por reacciones con los cloroformiatos correspondientes:



(1)

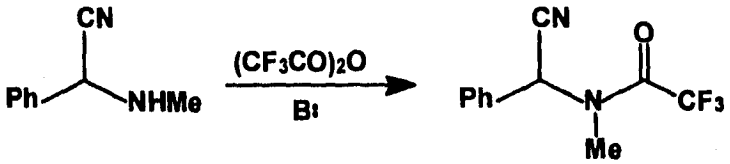
(2)

mientras que el derivado de carbamato de t-butilo se obtuvo introduciendo directamente el grupo carboterbutoxi con dicarbonato de terbutilo en MeOH ó CH_2Cl_2:



(3)

Finalmente, la trifluoroacetamida Ia se preparó por una acilación convencional con anhídrido trifluoroacético:



(4)

Como se indica enlas reacciones anteriores, con excepción de la reacción (3), todas necesitan de una base para neutralizar los ácidos que se forman como subproductos. Para el caso de los derivados de carbamato de etilo y bencilo, en el trabajo anterior ésta base fué originalmente la Et_3N. Sin embargo, como ya se mencionó (pág. 9) que en éstas condiciones se obtuvieron cantidades importantes de un subproducto, el cual al menos para el caso del derivado bencílico se pudo

evitar su formación al utilizar al $NaHCO_3$ sólido como base. Por lo tanto ahora se probó también esta base para el derivado etílico y los resultados obtenidos con los dos métodos se muestran en la tabla 2.

Los carbamatos **Ib**, **Ic** y **Id** así preparados, muestran todos ellos en sus espectros de ir una banda en 1700 cm^{-1} característica del C=O de este grupo funcional. En rmp todos muestran N-Me como singulete en 2.7 ppm (3H), a 6.5 ppm (1H) un singulete para el metino bencílico y a 7.4 ppm (5H)aparece la señal del grupo fenilo. Como es de esperar, éstos espectros difieren en la parte alquílica del carbamato (R). Las señales y asignaciones para los diferentes grupos R de cada carbamato se dan en la tabla3:

TABLA 3.-Señales de rmp de los carbamatos.

Carbamato	Grupo R	Señales en rmp
Ib	$C(CH_3)_3$	1.45 (s,9H)
Ic	CH_2CH_3	4.1 (c,2H) y 2.78 (t,3H)
Id	$CH_2C_6H_5$	5.25 (s,1H) y 7.4 (s,5H)

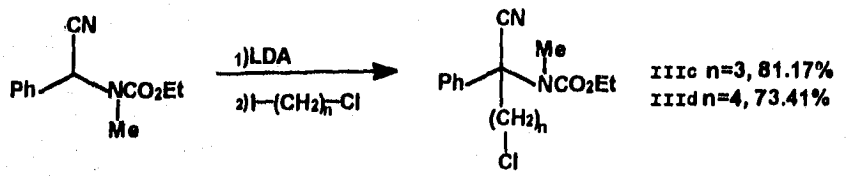
La trifluoroacetamida **Ia**, presenta en su espectro de ir banda de absorción en 1700cm^{-1}. En el espectro de rmp se observa un singulete a 3.1 ppm (3H) correspondiente al grupo N-Me, un singulete a 6.9 ppm (1H) para el metino y un singulete a 7.6 ppm (5H) para el grupo fenilo.

II. EXPERIMENTOS CON EL DERIVADO DEL CARBAMATO DE ETILO

En el trabajo anterior sobre el estudio de los reactivos que nos ocupa, la mayor parte de las reacciones de alquilación que se probaron se realizaron sobre el derivado de carbamato de etilo. La razón de haber usado éste derivado fué su disponibilidad, ya que el cloroformiato de etilo necesario para su preparación era abundante en nuestro laboratorio, además de que según reportes de la literatura la ruptura de carbamatos de alquilo en general parecía un proceso sencillo de llevarse a cabo. Con estos antecedentes se fueron preparando diferentes productos de alquilación de **Ic** hasta reunir un número apreciable de ellos y sólo hasta entonces se pretendió removerlo. Cuando se trató de llevar a cabo ésta reacción, nos dimos cuenta que ésta no era tan trivial como nos había parecido por los reportes de la literatura.

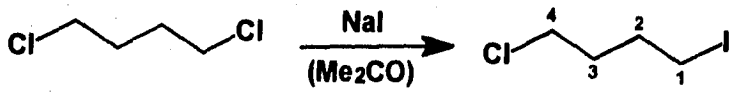
Por lo tanto y aún con el riesgo de no encontrar una forma simple de remoción del grupo carbamato, decidimos seguir utilizando este derivado para las diferentes pruebas de alquilación adicionales que se nos fueron ocurriendo. Además hay que tener en cuenta que como el grupo R en los carbamatos derivados de los α-aminonitrilos parece ser independiente de su capacidad para alquilarse en la posición α al grupo CN, las reacciones con el derivado del carbamato de etilo se pueden tomar como "modelo" de lo que uno esperaría le sucediera a los otros derivados del carbamato de alquilo.

La deprotonación de **Ic** se hizo como se describió previamente usando el diisopropilamiduro de litio (LDA) como base en THF anhidro a -78 °C y atmósfera inerte (N_2). Cuando se usó como agente alquilante el 1-yodo-3-cloropropano (preparados de 1-bromo-3-cloropropano y NaI en acetona, ver parte experimental) se obtuvo el producto alquilado **IIIc** en 81.17% de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna.



El compuesto **IIIc** muestra en el espectro de ir bandas de absorción en 2225 cm^{-1} perteneciente al grupo CN y una banda en 1700 cm^{-1} del grupo C=O. En su espectro de rmp hay un triplete a 1.16 ppm (3H) del metilo de la cadena alifática, a 1.25 ppm un multiplete(4H) de los metilenos de la cadena aliquilada, a 3.5 ppm un triplete (2H) del metileno unido al cloro, a 4 ppm un cuadruplete (2H) del grupo $\underline{CH_2}$-OCO y en 7.4 ppm un singulete (5H) correspondiente al grupo fenilo.

Siguiendo el mismo procedimiento pero con el 1-yodo-4-clorobutano como agente alquilante se obtuvo en 73.41% de rendimiento el homólogo de **IIIc**. El agente alquilante en este caso también se preparó a través de la reacción de Finkelstein entre el 1,4-diclorobutano (exceso) y NaI en acetona:



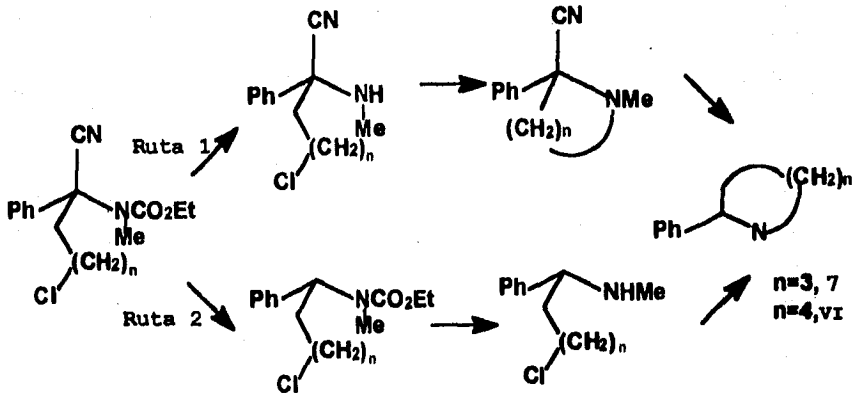
El 1-yodo-4-clorobutano es un líquido p. eb. (56-58 °C / 1.0-2.5 mmHg). Su espectro de ir presenta bandas en 1442 cm^{-1} del enlace CH de los grupos metilenos . Su espectro de rmp muestra a 1.6 ppm un multiplete (4H) de los metilenos intermedios (C-2 y C-3), un triplete a 3.1 ppm (2H) del metileno unido al cloro (C-4) y un triplete a 3.4 ppm (2H) del metileno unido al yodo (C-1).

Por su parte el homólogo **IIId** muestra en ir en 2238 cm^{-1} la señal del enlace del grupo CN y en 1704 cm^{-1} el grupo C=O. En rmp a 1.16 ppm un triplete (3H) del metilo de la cadena alifática, un singulete a 3.16 ppm (3H) del grupo NMe, un triplete a 3.5 ppm (2H) del metileno unido al cloro, a 4.0 ppm (2H) un cuadruplete del metileno unido al oxígeno y a 7.4 ppm (5H) un singulete del grupo fenilo.

Los dos compuestos IIIc y IIId resultaron interesantes para nosotros pues potencialmente podrían ser transformados al desazacarboanálogo de la nicotina **7** y al desazacarboanálogo de la N-metilanabisina VI respectivamente, como se indica el esquema VIII.

Estos dos compuestos se pueden considerar por lo tanto como modelos de los alcaloides indicados y la exploración de las rutas para convertirlos en los compuestos modelo seran de mucha utilidad para estudios futuros en el campo de la síntesis de los alcaloides del tabaco.

En principio, para la síntesis de los compuestos modelo **7** y VI se requieren de 3 operaciones: a) la remoción del grupo CN, b) la remoción del grupo carbamato y c) La alquilación intramolecular de la amina liberada en el paso b. El hecho de que forzosamente el paso (b) tenga que preceder al paso (c) nos deja sólo 2 alternativas para llevar a cabo estas secuencias según se muestra en el esquema VIII:



ESQUEMA VIII

Como se menciona en el trabajo previo sobre el que se basa la presente investigación, se han probado una gran cantidad de métodos para intentar remover los grupos carbamato en los productos de alquilación de los carbaniones

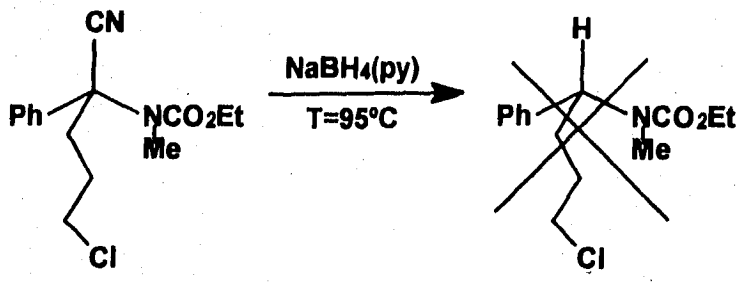
derivados de los α-ciano-N-metil carbamatos, pero con excepción del derivado bencílico, hasta ahora la remoción no ha éxito. En el presente trabajo decidimos probar el método reportado por Thurston[26], ya que las condiciones de reacción utilizadas en este procedimiento no habían sido utilizadas en el trabajo previo. Con este fin se usó como sustrato el compuesto IIIc el cual se trató con EtSH y $BF_3 \cdot Et_2O$ en CH_2Cl_2 a t.a., observándose la completa desaparición de la materia prima en 6 h. y la formación de un producto menos polar. Como en el caso de que la reacción procediera normalmente, esto es, que se hubiera removido el carbamato, se habría obtenido un α-aminonitrilo acíclico ó cíclico (este último en el supuesto que se hubiera ciclizado *in situ* la cloroamina intermediaria), decidimos tratar el crudo de reacción con $NaBH_4$ metanólico, condiciones en las que se sabe se remueven el grupo nitrilo en α-amino nitrilos. Sin embargo, aún después de períodos largos de tiempo no se observó ningún cambio, por lo que se aisló el producto obtenido. Desafortunadamente el espectro de rmp resultó muy complicado y no se pudo interpretar, dejando incluso la impresión que se trata de una mezcla de compuestos a pesar que por tlc parecía ser uno sólo.

ir(película)(cm^{-1}): 3000-3015 C-H insaturado, 1719 C=O, 1535 CN de amida, 1374 metilos y 1217 -C-O-.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.1-1.2 (t), 2.3 (m), 2.7 (s y t), 3.1 (m), 3.6 (m), 7.0-7.8 (m). Aquí no se pudo determinar la integración del espectro.

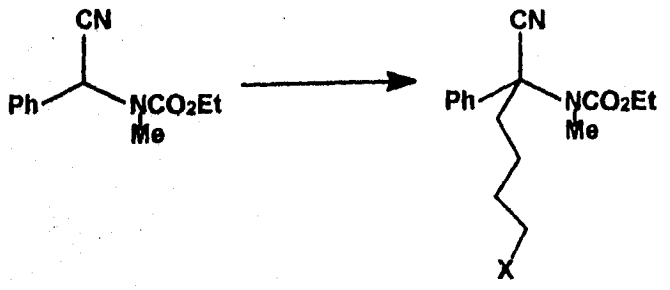
Hasta ahora todos los intentos realizados para lograr la remoción de los grupos carbamato y nitrilo habían hecho uso de la ruta 1 del esquema VIII, esto es, primero se intentaba remover el carbamato para después pasar a los intentos de hacer lo mismo con el grupo CN del α-aminonitrilo resultante, aprovechando la facilidad con que es removido ese grupo por reductores como el $NaBH_4$. Sin embargo en un trabajo reciente[27] se reportó que el $NaBH_4$ en piridina caliente es capaz de remover el grupo CN en α-amido nitrilos, reacción que nos abrió la

posibilidad de explorar la ruta 2 que hasta ahora no se había utilizado. Como sustrato se usó el compuesto **IIIc** utilizando primero la temperatura de 95°C que es la usada para éste tipo de reducciones, solo que las condiciones resultaron demasiado vigorosas destruyéndose el sustrato:



La misma reacción se repitió posteriormente con el mismo sustrato pero con un mejor control de la temperatura. Así, aunque a 45-50 °C se alcanzó a notar que estaba ocurriendo alguna conversión, esta resultó muy lenta por lo que se aumentó la temperatura a 75-80 °C. Después de 24h. el sustrato ya se había consumido totalmente, obteniéndose como producto un aceite amarillo muy espeso que desafortunadamente no mostró por ir la banda de C=O del carbamato que supuestamente debería haberse conservado. Este material presenta en ir una banda en 2350 cm^{-1}, pero lo complejo de su espectro de rmp no permitió caracterizarlo.

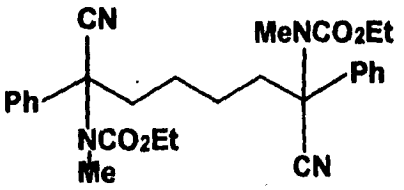
Utilizando el mismo procedimiento de alquilación mencionado antes, también se prepararon los halocompuestos alquilados **IIIg** y **IIIf** en 51.12% y 20.96% de rendimiento, usando como agentes alquilantes el 1,4-dibromobutano y el 1,4-diyodobutano respectivamente:



IIIg, X=Br
IIIf, X=I

Los espectros de rmp de éstos compuestos son muy parecidos al de **IIId** como era de esperar (el derivado clorado) siendo la principal diferencia el desplazamiento químico para el grupo CH_2-$\underline{CH_2}X$ que muestra el corrimiento esperado a mayor campo según va disminuyendo la electronegatividad del halógeno: $CH_2Cl > CH_2Br > CH_2I$.

La razón de no haberse alcanzado rendimientos altos en estas reacciones de alquilación se debe a la formación del subproducto 8, esto es, el producto de doble alquilación de los derivados dihalogenados empleados por el carbanión del α-cianocarbamato:



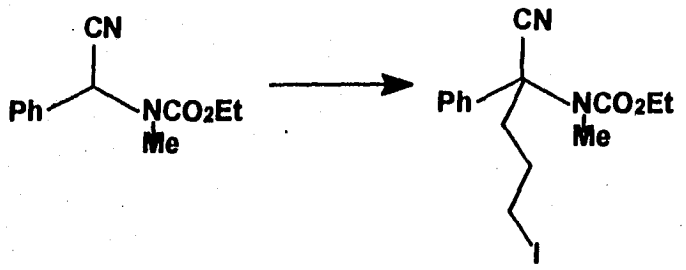
8

Esta substancia es un aceite espeso que muestra en ir bandas de absorción en 2241 cm^{-1} del grupo CN y en 1706 cm^{-1} el grupo C=O y en rmp se observa un triplete (6H) a 1.2 ppm de los metilos de la cadena alifática, a 2.6 ppm (8H) perteneciente a la cadena alquilada, en 3.0 ppm (6H) el grupo NMe y en 7.4 ppm (10H) el grupo fenilo.

Razonando que la formación de este producto se debía a la forma como se estaba llevando a cabo experimentalmente el mezclado de los reactantes, se nos ocurrió que quizás se pudiera evitar la formación del subproducto modificando las condiciones experimentales. En efecto, en la forma normal de realizar estas alquilaciones (ver parte experimental), el derivado halogenado se agrega a la solución fría del carbanión preformado lo que significa que para el caso de derivados dihalogenados reactivos, estos se encuentran desde el principio en un medio donde existe proporcionalmente un exceso de carbanión el cual alquila doblemente al derivado dihalogenado presente. Por lo tanto si se pudiera usar un medio en donde se invertieran las proporciones relativas del carbanión y del derivado dihalogenado, esto es, que el derivado dihalogenado estuviera en exceso con respecto al carbanión habría la posibilidad de suprimir ó al menos reducir la formación del subproducto dialquilado. Estas nuevas condiciones se podrían alcanzar si ahora el carbanión fuera el que se adicionara al compuesto dihalogenado ("adición inversa").

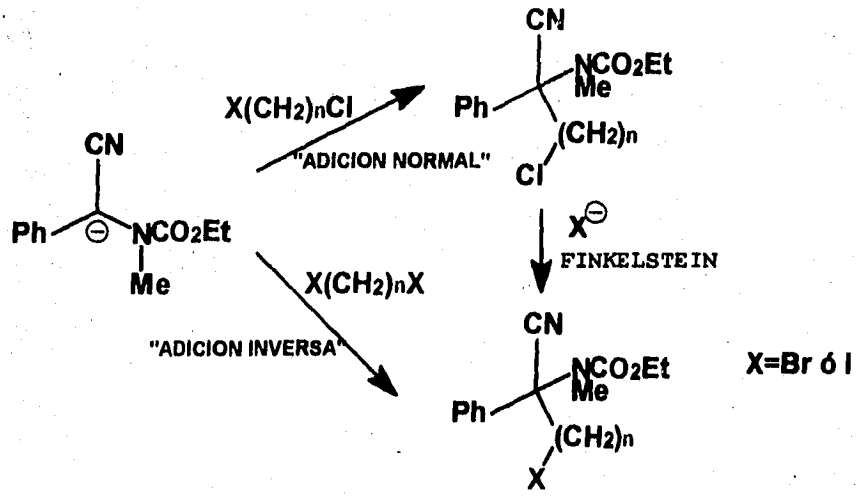
En efecto, cuando se realizaron las alquilaciones anteriores por el método de la adición inversa, los rendiminetos obtenidos para **IIIg** y **IIIf** fueron ahora de 55.52% y 68.01% respectivamente, no observándose la formación del subproducto 8 en ninguno de los casos. Es importante hacer notar que si bien con la adición inversa los rendimientos no se incrementan demasiado con respecto al método de adición normal, sí se facilitó notablemente la purificación de los crudos de reacción.

Utilizando el método de la "adición inversa" también se preparó el yodocompuesto alquilado **IIIe** en 40.8% de rendimiento, con solo trazas de lo que parace ser el producto dialquilado, aunque éste no se pudo caracterizar completamente por falta de material suficiente:



El yodocompuesto **IIIe** es un aceite que presenta en ir presenta bandas en 2238 cm^{-1} del grupo CN y en 1708 cm^{-1} el grupo C=O, en rmp se observa un triplete (3H) del metilo de la cadena alifática, a 1.7ppm (4H) un multiplete que pertenece a los metilenos de la cadena alquilada, a 3.0 ppm un singulete (3H) y un triplete(2H) traslapados que pertenecen al grupo NMe y al CH_2-I respectivamente, a 4.0 ppm (2H) un cuadruplete del metileno unido al oxígeno y en 7.4 ppm (5H) un singulete del grupo fenilo.

En resumen podemos concluir que existen dos formas de preparar compuestos haloalquilados como **IIIe**, **IIIf** y **IIIg**. El método más directo sería por la alquilación del carbanión necesario con los compuestos dihalogenados correspondientes (X = Br ó I) según el procedimiento de la adición inversa. Alternativamente, si se dispone de los cloro, halocompuestos como sustratos para la reacción de aquilación ésta se puede realizar por el procedimiento de la adición normal y posteriormente por una reacción de Finkelstein intercambiar el cloro por el halógeno que se desee en el intermediario formado en la primera reacción:



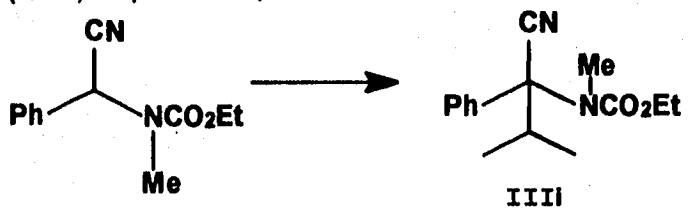
Hasta este punto, nuestras investigaciones sobre la alquilación de los aniones α-cianocarbamatos tanto en el trabajo previo como en el presente, los derivados halogenados utilizados aunque con diferentes funcionalidades y reactividades habían tenido como característica común la de ser todos ellos de naturaleza primaria. Por lo tanto, dentro de nuestra exploración de otros sustratos para el carbanión bajo estudio pareció apropiado intentar ahora el uso de derivados halogenados secundarios.

El comportamiento de los derivados halogenados secundarios hacia los nucleófilos es como se podría esperar por lógica, intermedio entre el comportamineto de los primarios y terciarios. Así, aunque se puede esperar de ellos cierta proporción de producto de substitución bimolecular de 2º orden (S_N2), como lo hacen los derivados halogenados primarios también resulta importante la formación de productos de eliminación (E_2 ó E_1) como es característico de los derivados halogenados terciarios.

La proporción en la que cada una de estas reacciones se manifiesta depende de la estructura del derivado halogenado secundario empleado, del halógeno

presente, de las características del nucleófilo y de las condiciones de reacción (temperatura, polaridad del medio, etc.).

El primer derivado halogenado secundario utilizado fué el 2-yodopropano por ser el más simple que se podía utilizar y por estar disponible en el laboratorio. Sin embargo, en las condiciones de reacción que probaron ser las óptimas para los derivados halogenados primarios, el carbanión derivado de **Ic** dió un rendimiento muy bajo (1.8 %) del producto alquilado **IIIi**:



El compuesto **IIIi** es un aceite que muestra en ir bandas de absorción en 2350 cm^{-1} del grupo CN y 1725 cm^{-1} para C=O y en 1145,1170 cm^{-1} aparecen bandas de metilos ramificados iso. En rmp presenta un multiplete a 0.8 ppm (10H) que pertenece a los metilos terminales y al metino, a 3.15 ppm (3H) un singulete del metilo de la cadena alifática, a 4.15 ppm (2H) un cuadruplete del grupo $\underline{CH_2}$-OCO y a 7.2 ppm (5H) un multiplete que corresponde al grupo fenilo.

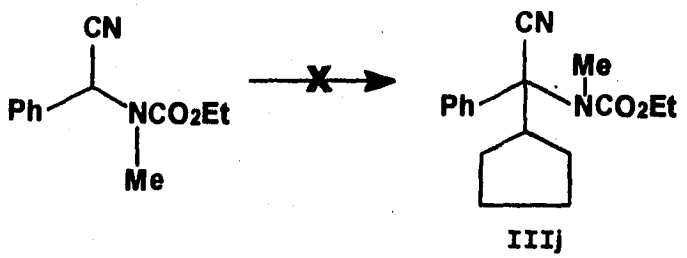
Puesto que no necesariamente las condiciones de reacción utilizadas eran las óptimas, se decidió explorar algunas variaciones con la pretensión de elevar el rendimiento. Estas variaciones consistieron en aumentar el tiempo de agitación a t.a. de 1h. a 24h. y en presencia y ausencia de hexametilfosforamida (HMFA). La función de la HMFA es la de complejar el catión litio en el carbanión, de manera que éste pueda actuar en su forma "desnuda" facilitándose así la substitución nucleofílica. Los resultados obtenidos fueron los siguiente:

TABLA 4.-Resultados de los rendimientos obtenidos de las alquilaciones realizadas con el 2-yodopropano

Experimento	Agente complejante	Agitación a t.a.	Rendimiento
1	------	1 h.	1.80 %
2	------	24 h.	20.55 %
3	HMFA	1 h.	2.40 %
4	HMFA	24 h.	6.90 %

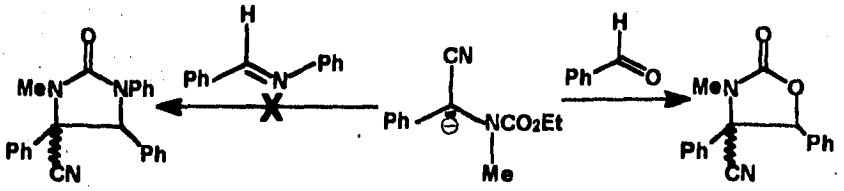
Por la función que se atribuye a la HMFA, se esperaba que en las reacciones en que se utilizó dicho agente complejante se obtuvieran los rendimientos más altos, pero esto no fue así, resultando las mejores condiciones las del experimento 2, esto es, la agitación a t.a. por 24 h. sin HMFA.

Con las condiciones óptimas de la tabla 4 se intentaron también las alquilaciones del carbanión derivado de Ic con otros derivados halogenados secundarios como el bromociclopentano y el yodociclopentano. Desafortunadamente en estas reacciones se recuperó una gran proporción del a-cianocarbamato de partida (aprox. 80 %) y solo pequeñas cantidades de material impuro que no pudieron caracterizarse plenamente como el producto esperado IIIj:

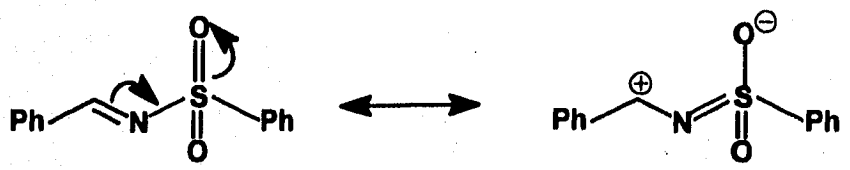


Estos resultados fueron decepcionantes ya que aunque no se esperaba un comportamiento del 100 % equivalente entre el observado para el 2-yodopropano y los nuevos derivados halogenados secundarios, nuestras expectativas si eran en el sentido que para estos últimos se obtendría también suficiente material alquilado para su caracterización. Por otro lado, nos pareció que como no era posible establecer "condiciones óptimas" para cada agente alquilante que se nos ocurriera, preferimos en su lugar intentar la alquilación con otros sustratos para tener un panorama más amplio de posibilidades y dejar para investigaciones futuras el establecimiento de las "condiciones óptimas" para cada caso particular.

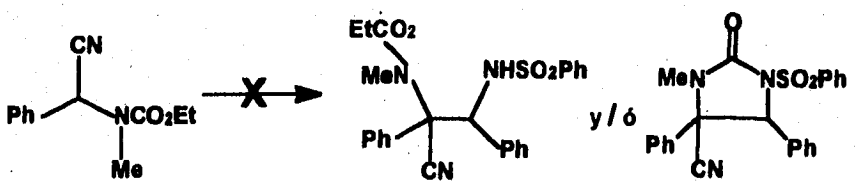
Otro de los grupos funcionales que se usaron como sustratos para el carbanión derivado de **Ic** en nuestro trabajo anterior fueron las iminas o bases de Schiff. Como se menciona en este trabajo, la reacción no procedió probablemente por la falta de electrofilicidad del grupo imino comparado con su análogo carbonílico:



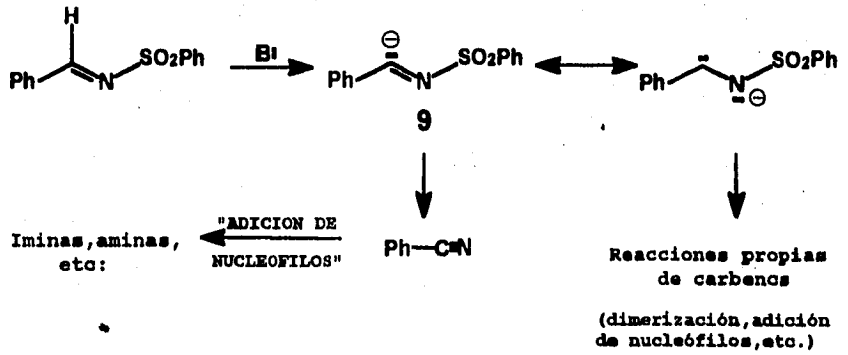
En caso de ser cierta esa explicación, nos pareció que si aumentábamos de alguna forma la electrofilicidad del carbono imínico en el sustrato tendríamos cierta posibilidad de éxito en la reacción buscada. Por lo tanto decidimos utilizar como sustrato el compuesto comercial la N-bencilidenbencensulfonamida cuyo grupo fuertemente electroatrayente se debe manifestar en un uncremento en la deficiencia electrónica en el carbono imínico:



Sin embargo, nuestras expectativas fueron más allá de lo esperado pues se obtuvo una mezcla compleja de productos difíciles de purificar:



Probablemente algunas reacciones laterales como las que se señalan en el esquema IX sean las causantes de la gran diversidad de productos obtenidos.

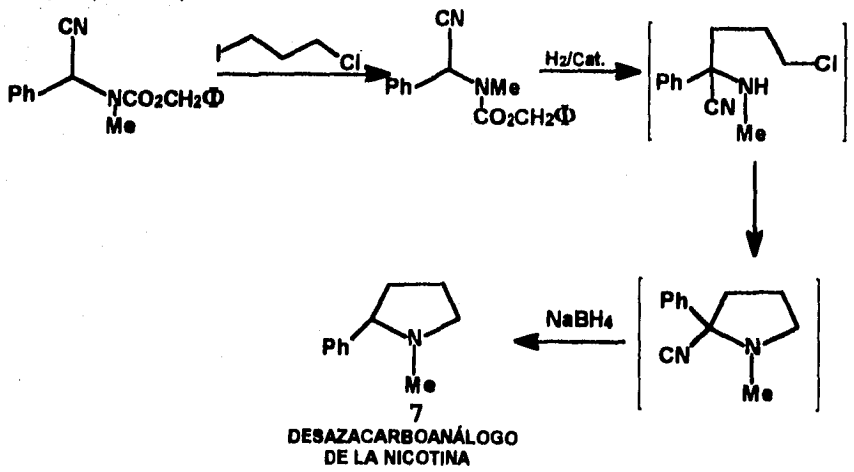


ESQUEMA IX

Como único comentario adicional al esquema IX queremos señalar que no necesariamente la eliminación del grupo bencensulfinato en **9** es del tipo energéticamente desfavorable cis como podría pensarse por la geometría de la doble ligadura del sustrato inicial, ya que a través del fenil-bencensulfonamido carbeno podría isomerizarse a la disposición energéticamente más favorable trans (no mostrado en el esquema).

III. EXPERIMENTOS CON EL DERIVADO DEL CARBAMATO DE BENCILO.

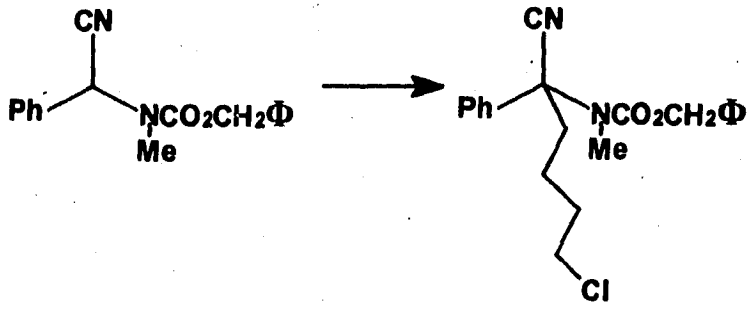
El uso del grupo benciloxicarbonilo (ó carbobenciloxi) para la protección del grupo amino, ha sido una de las mayores contribuciones que se han hecho en el área de la síntesis de péptidos. El grupo protector puede ser removido por diversos procedimientos, los cuales en general dan como subproductos gases (CO_2) y líquidos con p. eb. relativamente bajos (p. ej. tolueno, bromuro de bencilo)[29-33]. El empleo de éste grupo protector para el caso que nos ocupa ya fué descrito en el trabajo previo, así como algunas reacciones de alquilación con el carbanión derivado de **Id**, y las correspondientes reacciones de desprotección. De hecho en el estado actual de nuestras investigaciones sobre el uso de carbaniones de α-cianocarbamatos en síntesis, el grupo carbobenciloxi es el único que hemos podido remover sin afectar el resto de la funcionalidad presente de todos los derivados similares con los que se ha trabajado. Una aplicación del uso de este grupo protector al caso que nos ocupa fué durante la síntesis del desazacarboanálogo de la nicotina como ya mencionamos en otra parte de esta tesis (esquema **X**):



ESQUEMA X

La repetición de ésta secuencia pero aplicada al caso particular del homólogo 1-cloro-4-yodobutano, lógicamente nos permitiría preperar el desazacarboanálogo de la N-metilanabisina (la 2-fenil-N-metilpiperidina, VI). Esta repetición, aunque aparentemente trivial y obvia, nos parecía importante de llevarse a cabo con el fin de evaluar los posibles problemas que se podrían presentar cuando se intentara la síntesis del alcaloide mismo. En particular nos preocupaba el paso de la formación del heterociclo nitrogenado que habiendo sido una reacción espontánea para el caso de la formación del anillo de pirrolidina (azaciclopentano), no necesariamente sería así para formar el anillo de piperidina (azaciclohexano).

El primer paso de la ruta procedió sin incidente al alquilar el carbanión derivado de Id con el 1-cloro-4-yodobutano, usando las mismas condiciones de reacción utilizadas para una reacción similar pero empleando el carbanión derivado del carbamato de etilo (pág. 22). El rendimiento en éste caso fue de 72.15 %:



IVc

El compuesto alquilado IVc es un aceite que en ir presenta bandas de absorción en 2238cm^{-1} del grupo CN y en 1708 cm^{-1} perteneciente al grupo C=O y en rmp se observa un multiplete a 1.5 ppm (6H) de los metilenos de la cadena alquilada, a 3.16 ppm (3H) un singulete del grupo N-CH_3, a 3.45 ppm (2H) un

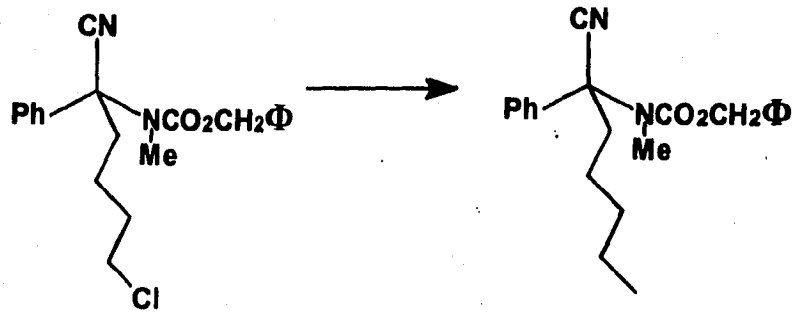
triplete del metileno unido al cloro, a 5.0 ppm (2H) un singulete del metileno bencílico y a 7.1 ppm (10H) un multiplete de los dos grupos fenilo.

Tal y como habíamos previsto, el segundo paso de la secuencia resultó ser la problemática, aunque por razones distintas a nuestras sospechas iniciales. Así, nuestra preocupación era que una vez que se hubiera removido por hidrogenólisis el grupo carbobenciloxi, la amina libre resultante no se ciclizara con facilidad. Sin embargo, nunca nos imaginamos que el problema aparecería desde antes, esto es, en la etapa de hidrogenólisis del grupo carbobenciloxi que en la mismas condiciones (disolvente, catalizador, presión del hidrógeno y la temperatura) que fueron adecuadas para el homólogo inferior el 2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-5-cloro-2-fenilpentanonitrilo (**IVe**), ahora con el 2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-6-cloro-2-fenilhexanonitrilo (**IVc**), no procedieron, recuperándose aproximadamente la mitad del material inicial después del tratamiento con $NaBH_4$. Como incluso en este caso se utilizaron los mismos reactivos que para el experimento con el homólogo inferior **IVe**, de momento resulta difícil dar alguna explicación del porqué del resultado obtenido, aunque no se podría descartar tampoco la presencia de algún contaminante en la muestra que hubiera envenenado el catalizador. La diferencia en el balance de material se perdió durante el trabajo de reacción a pesar de que se intentaron las mismas manipulaciones que en la reacción similar que sí procedió.

Con el producto recuperado del experimento anterior, se utilizaron también otras condiciones de hidrogenólisis con HCO_2NH_4 como fuente del hidrógeno y Pd/C como catalizador bajo atmósfera de N_2. La reacción se inició en MeOH a t.a. primero y después a reflujo por 72 h., para cambiar finalmente a EtOH a reflujo por 96 h., que fueron las condiciones bajo las cuales ya se había consumido totalmente la materia prima. Durante éste lapso se fueron adicionando porciones frescas de HCO_2NH_4.

Después de aislar y purificar el crudo de la reacción se obtuvo un aceite que en ir presenta bandas de absorción en 2240 cm^{-1} del grupo CN y en 1712 cm^{-1} del grupo C=O y en rmp presenta a 0.8 ppm (9H) un multiplete de los tres metilenos y un metilo de la cadena alquilada, a 3.1 ppm (3H) un singulete del grupo NCH_3, a 5.0 ppm (2H) un singulete del metileno bencílico y en 7.0 ppm (10H) un mutliplete de los dos grupos fenilo.

Por los datos espectroscópicos anteriores se pudo determinar que el grupo carbobenciloxi no se había removido conservándose la funcionalidad del α-ciano-N-metilcarbamato de bencilo en este compuesto. Las transformaciones habían ocurrido por lo tanto en la cadena alifática y como en ésta ya no se observa el grupo —CH_2Cl, pero sí un grupo CH_3 terminal, se concluyó que había ocurrido la hidrogenólisis de la unión C-Cl en lugar de la remoción del grupo carbobenciloxi:

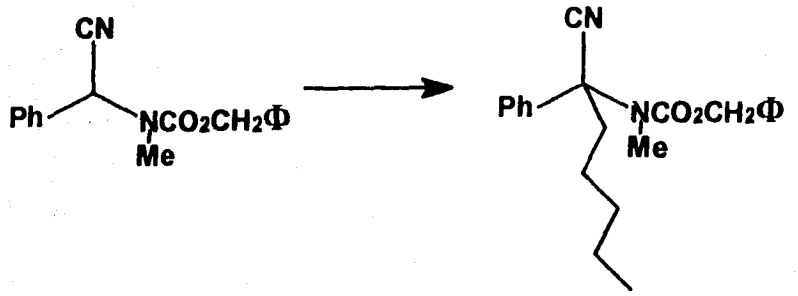


IVd

Esta reacción ya tiene antecedentes en la literatura aunque no sabemos si se ha llevado a cabo en presencia de un grupo carbobenciloxi lo que la podría hacer útil en algún proceso sintético.

Finalmente y con el objeto de asignar inequívocamente la estructura de este compuesto, se preparó una muestra auténtica por alquilación del carbanión derivado de Id con yoduro de n-butilo en las condiciones normales de

alquilación, resultando cromatográfica y espectroscópicamente idénticos ambos compuestos:



IVd

Aunque existen otros procedimientos eficientes no hidrogenolíticos para remover el grupo carbobenciloxi por ejemplo el HBr en AcOH, este método ya no se probó con **Ic** por el antecedente que disponíamos de que en estas condiciones el grupo CN es modificado a la amida correspondiente.

Para concluir esta sección hay que señalar que también se prepararon los yodocompuestos **IVa** y **IVb** por alquilación del carbanión derivado de **Id** con los correspondientes derivados diyodados, el 1,3-diyodopropano y el 1,4-diyodobutano por el método de "adición inversa" (pág.24) en rendimientos de 61.7% y 59.25% respectivamente:

IVa n=3, 61.70%
IVb n=4, 59.25%

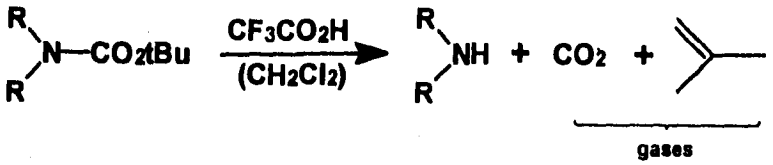
La espectroscopía de estos dos compuestos se incluye en la parte experimental. Ambos compuestos son potencialmente útiles para ser convertidos en los desazacarboanálogos de la nicotina y la N-metilanabisina, aunque por los

problemas encontrados ahora en la reacción de hidrogenólisis todavía no se utilizan con éste propósito y tendrán que esperar a que aclaremos éste punto.

IV. EXPERIMENTOS CON EL DERIVADO DE CARBAMATO DEL t-BUTILO Y LA TRIFLUOROACETAMIDA.

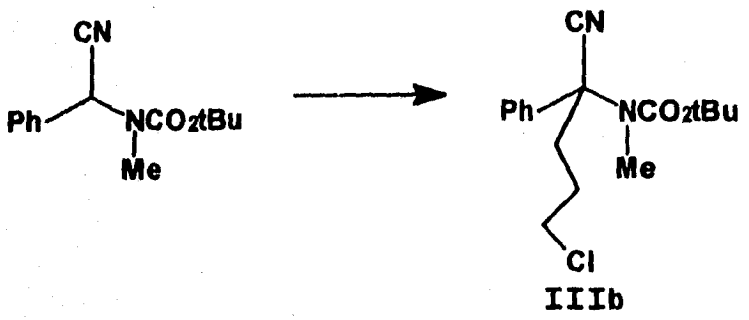
Los dos últimos grupos protectores de los α-aminonitrilos que se estudiaron en este trabajo fueron el derivado carbamato de t-butilo y la trilfuoroacetamida. Sin embargo, como estos grupos protectores se consideraron sólo brevemente, el número total de experimentos con ellos fué muy pequeño por lo que en ésta sección se mencionarán los resultados de ambos.

El grupo CO_2tbu (carboterbutoxi) junto con el $CO_2CH_2\Phi$ (carbobenciloxi) representan los grupos protectores de aminas más ampliamente utilizados con este propósito, así como en la síntesis de péptidos. Ambos grupos son removidos en condiciones extremadamente suaves; las condiciones requeridas para la remoción del grupo $CO_2CH_2\Phi$ ya se mencionaron en la sección III (pág. 35), mientras que para el grupo CO_2tbu estas condiciones consisten en un medio protónico en un disolvente inerte (generalmente CF_3CO_2H en CH_2Cl_2). Una ventaja del grupo CO_2tbu sobre el $CO_2CH_2\Phi$ es que los subproductos de la remoción son gases prácticamente inertes (CO_2 e isobuteno), lo que conduce a productos desprotegidos más limpios, facilitándose notablemente el trabajo de reacción[14]:



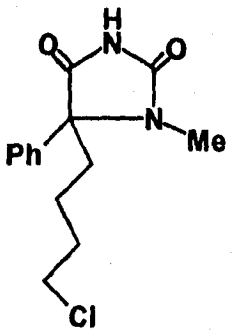
La alquilación del carbanión del derivado de carbamato de terbutilo **Ib** con el 1-cloro-3-yodopropano procedió en con 64% de rendimiento, utilizando las

condiciones de reacción normales para este propósito (LDA como base, THF como disolvente):



El producto es un aceite de color amarillo claro que en ir presenta bandas de absorción en 2360 cm^{-1} del grupo CN y en 1700 cm^{-1} se observa el grupo C=O y en rmp se ven señales que aparecen a 1.25 ppm (9H) del grupo tbu, a 1.9 ppm (4H) un multiplete de los metilenos de la cadena alquilada, a 3.1 ppm (3H) un singulete del grupo NCH_3, a 3.4 ppm (2H) un triplete del metileno unido al cloro y a 7.35 ppm (5H) un singulete del grupo fenilo.

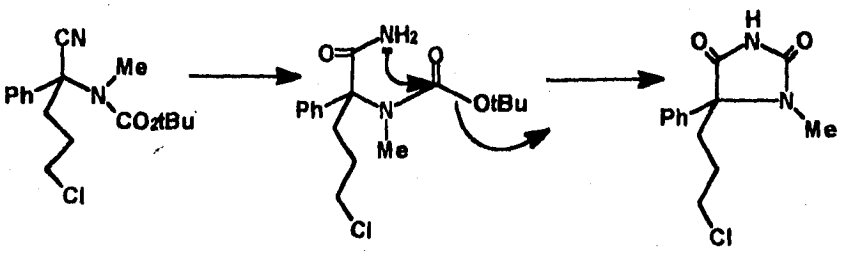
Este compuesto podría convertirse al desazacarboanálogo de la nicotina siguiendo una ruta similar a la mostrada en el esquema **X**. Por lo tanto se trató con CF_3CO_2H en CH_2Cl_2 según la técnica de Ragnarsson[35] con el objeto de remover el grupo CO_2tbu. Como ya disponíamos del antecedente que durante la desprotección del grupo carbobenciloxi ocurría la ciclización al anillo de pirrolidina (pág. 30), el crudo de ésta reacción se trató con $NaBH_4$ en MeOH-THF (1:1) con la intención de remover el grupo CN en el α-aminonitrilo cíclico intermediario. El producto aislado de estas 2 reacciones consecutivas resultó ser un sólido con p.f. el cual por sus datos espectroscópicos se le asignó la estructura de una imidazolindiona (hidantoína) 10 :



10

En su espectro de ir presenta bandas de absorción en 1845 cm^{-1} del grupo CO que se encuentra entre los grupos amino y en 1780 cm^{-1} el grupo carbonilo de la amida presente; en rmp se observa un multiplete a 1.7 ppm (4H) perteneciente a los metilenos de la cadena alquilada, a 2.8 ppm (3H) un singulete del grupo NCH_3, a 3.6 ppm (2H) un multiplete del metileno unido al cloro y en 7.3 ppm (5H) un mutliplete que pertenece al grupo fenilo.

Una forma relativamente simple de explicar la formación de la hidantoína 10 a partir de IIIa se muestra en el esquema XI:

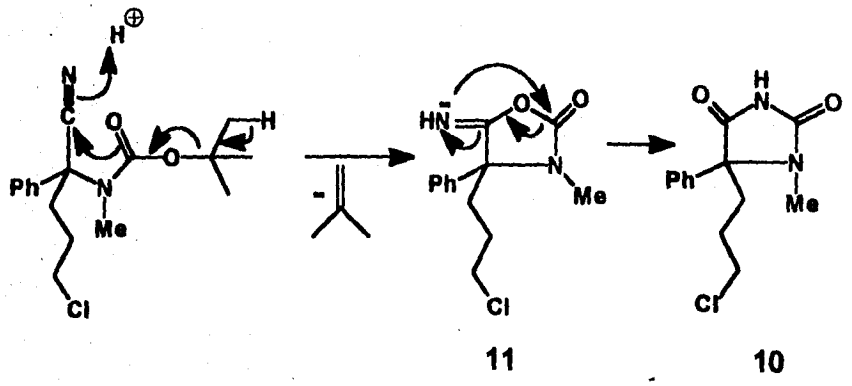


ESQUEMA XII

Los problemas con este mecanismo son que no se explicaría de donde saldría el agua necesaria para efectuar la hidrólisis del nitrilo a la amida y además el grupo CO_2tbu por su impedimento estérico no debe ser atacado fácilmente por nucleófilos y menos por uno débilmente nucleofílico como lo es el nitrógeno

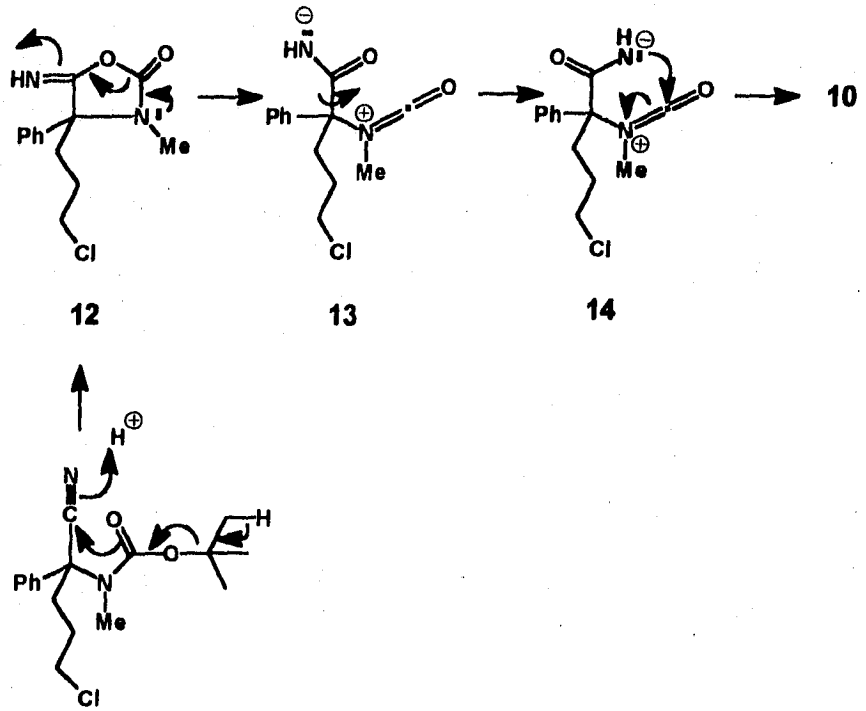
amídico. A favor de este ataque estaría el hecho de que por ser una reacción intramolecular podría haber cierta disposición por parte de la molécula para llevarse a cabo, pero pensamos que en general los contras de esta reacción son mayores que los pros.

Una alternativa de mecanismo de reacción que no requiere de la presencia de agua se muestra en el esquema XII:



ESQUEMA XII

Sin embargo, la isomerización iminoanhídrido→imida cíclica presenta la dificultad de que geométricamente es imposible que el par electrónico del nitrógeno imínico de **11** pueda atacar al carbonilo intramolecularmente, a menos que haya una participación por el N-Me como se muestra en nuestra proposición definitiva del esquema XIII:



ESQUEMA XIII

La reacción es iniciada por la protonación del nitrilo que dada su cercanía con el carbamato puede ser atrapado por el oxígeno del carbonilo lo que facilita la fragmentación del éster t-butílico en isobuteno y el iminoanhidrido **12**. Este iminoanhídrido se isomeriza al producto final vía su apertura al zwitterion **13** (un isocianato de alquilo N-alquilado), rotación de la unión sencilla C-CONH:⁻ , para acercar los centros reactivos y reciclización a **14**.

Independientemente de cual sea el mecanismo correcto para esta transformación, con la obtención de **10** resulta claro que los derivados de carbamato de t-butilo están lejos de ser la solución a nuestros problemas sobre el grupo protector a usar en nuestros α-aminonitrilos de partida. Aunque visto

optimistamente, el método quizás sea de utilidad para preparar hidantoínas substituídas con actividad biológica potencial (p. ej. como antiepilépticos).

Con respecto al grupo protector trifluoroacetamido, se intentó la alquilación del carbanión de **Ia** con el 1-cloro-3-yodopropano en las condiciones usuales, pero no se tuvo éxito en la purificación del crudo de reacción. Así, aunque durante la reacción de alquilación se observa el consumo de materia prima y la formación de algún producto de reacción, los intentos por purificar el crudo de la reacción por destilación ó por cromatografía en columna ó en capa delgada preparativa condujeron a la descomposición de la muestra.

Aunque se sabe que las trifluoroacetamidas son hidrolizadas con más facilidad que una amida convencional y esto se pudiera tomar como argumento de la inestabilidad del supuesto producto de alquilación obtenido por nosotros, el hecho de que la materia prima **Ia** sea un compuesto estable resulta contradictorio.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer-Jones y no se encuentran corregidos. Los espectros de ir se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla. Los espectros de RMN de hidrógeno (rmp) fueron registrados en un espectrofotómetro Varian EM-390 de 90 MHz. utilizando como disolvente $CDCl_3$ y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm), relativas al TMS, tomando el parámetro δ. Se utilizan las abreviaturas siguientes para las señales de RMN: s=singulete, d=doblete, t=triplete, m=multiplete, tbu=terbutilo y ArH=aromático monosustituído. Para las cromatografías 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.

α-(N-metilamino)- fenilacetonitrilo (I)

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se colocan 5 g. (1 eq. , 37.6 mmol) de mandelonitrilo disueltos en 20 ml. de metanol; se enfría en un baño de hielo y se adicionan, gota a gota, en un lapso de 15 min., 5.4 ml. (1 eq. , 56.37 mmol) de N-metilamina al 32.5 % en agua. El progreso de la reacción se sigue por ccf (Hex-AcOEt, 85:15), finalizando ésta en 3 hrs. Al término de la misma, se adicionan 10 ml. de agua y se agita durante 15 min. más. El disolvente se elimina con la trompa de agua, se hacen extracciones con AcOEt (3 x 15 ml), la fase orgánica se lava con una solución saturada de $NaHSO_3$ (3 x 15 ml), agitando vigorosamente para eliminar el benzaldehído que aparece como impureza principal. Se separan fases y la orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anh.

Se elimina el disolvente al vacío, obteniéndose 5.5 g. de producto crudo, el cual se purifica por destilación a presión reducida (61-63° C / 1.5 mmHg) obteniéndose 2.65 g. (48.48 % de rendimiento) de un aceite incoloro que se torna amarillento con el paso del tiempo.

ir (película, cm^{-1}): 3300-3400, 2225, 1380, 720 y 790.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 5H).

α-(N,N-dimetilamino)-fenilacetonitrilo (II)

Se siguió la misma técnica descrita para la preparación del compuesto I, sólo que en lugar de utilizar metilamina, se usó la dimetilamina al 25 % en agua. A partir de 10.0 g.(1.0 eq., 75.18 mmol) de mandelonitrilo y 5.08 g. (1.5 eq., 111.1 mmol, 20.5 ml) de dimetilamina, se obtuvieron 9.88 g. de producto crudo el cual se purificó por destilación a presión reducida (60-64° C / 2-3.5 mmHg), obteniéndose 8.39 g. (69.74 % de rendimiento) de un aceite incoloro muy espeso.

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2786-2984, 2226, 1450, 690 y 730.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.3 (s, 3H), 4.8 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H).

α-(N-metiltrifluoroacetamido)-fenilacetonitrilo (Ia)

En un matraz de fondo redondo de una boca provisto de agitación magnética se disuelven 2.65 g. (1.0 eq., 18.15 mmol) del compuesto I, en 20 ml de CH_2Cl_2 . A ésta mezcla, enfriada en un baño de hielo, se le adicionan en un lapso de 15 min, 2.69 g (1.5 eq., 32.05 mmol) de $NaHCO_3$ sólido y posteriormente se agregan 3.81 ml (1.5 eq., 26.97 mmol) de $(CF_3CO)_2O$ gota a gota. El curso de la reacción se siguió por ccf (Hex-AcOEt, 90:5), finalizando ésta en 4 hrs. Al término de la reacción, se adicionaron 10 g de hielo y se agitó durante 30 min. más. El disolvente se evaporó al vacío, se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se eliminó el disolvente al vacío, obteniéndose 5.40

g de producto crudo, el cual se purificó por la técnica de cromatografía en columna, (SiO_2 Aldrich 28-200 mallas, Hex-AcOEt, 95:5). Se obtienen 2.68 g. (57.57% de rendimiento) de producto puro.

ir (película, cm^{-1}): 3000-3080, 2960, 1700, 1380,1450, 690 y 730.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.1(s, 3H), 6.9 (s, 1H), 7.6 (s, 5H).

α-(N-carboterbutoxi-N-metilamino)-fenilacetonitrilo (Ib)

Se siguió la técnica de Rapoport[12]. A una solución de 0.25 g (1.0 eq., 1.71 mmol) de I en 5 ml de metanol, se le adicionan gota a gota, en un lapso de 15 min, 0.561 g (1.5 eq., 2.57 mmol) de $O[CO_2C(CH_3)2]$ y se agita a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se siguió por ccf (Hex-AcOEt, 98:2), terminando ésta en 3 hrs. Al término de la reacción, se adicionaron 25 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (3 x 5 ml), para destruir el exceso de $O[CO_2C(CH_3)2]$. Se extrajo la fase acuosa alcalina con CH_2Cl_2 (3x15 ml.) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anh. El disolvente se eliminó al vacío obteniéndose 0.75 g de producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 Aldrich 28-200 mallas, Hex-AcOEt, 98:2), obteniéndose 0.18 g (42.90 % de rendimiento) de producto puro.

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2900-2980, 1690, 1450,1380, 690 y 720.

^1H rmn ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 2.7 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.35 (s, 5H).

α-(N-carbetoxi-N-metilamino)-fenilacetonitrilo (Ic)

En un matraz de fondo redondo provisto de agitador magnético, se colocaron 2.5 g (1.0 eq., 12 mmol) de I, disueltos en 20 ml de CH_2Cl_2; se enfrió en un baño de hielo y se adicionaron, en un lapso de 15 min., 2.59 g (1.8 eq., 30.82 mmol) de $NaHCO_3$ sólido. Posteriormente se adicionó, gota a gota, durante 15 min., 2.97 g.

(1.6 eq., 2.62 ml, 27.40 mmol) de cloroformiato de etilo. El progreso de la reacción se siguió por ccf (Hex-AcOEt, 85:15), finalizando ésta en 3 hrs. Al término de la misma se adicionaron 10 g de hielo y se dejó agitando durante 1 hr. más a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente con la trompa de agua y se extrajo con AcOEt (3x15ml); la fase orgánica se lavó con agua (3x5ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anh. Se evaporó al vacío, obteniéndose 3.50 g de producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 flash, Hex-AcOEt, 85:15). Se obtuvieron 1.90 g (51.01 % de rendimiento) del producto puro (aceite amarillento espeso) y 1.34 g (36% de rendimiento) del subproducto α-(N-metilamino)-α-carbetoxifenilacetonitrilo (**Ici**) como un líquido amarillo.

α-(N-carbetoxi-N-metilamino)-fenilacetonitrilo (Ic)

ir (película, cm^{-1}): 3000-3064, 2930-2980, 2244, 1702, 1450-1474, 1300-1054, 708,768.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.2-1.5 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.1-4.4 (c, 2H), 6.56 (s,1H), 7.45 (s, 5H).

α-(N-metil amino)-α-carbetoxifenilacetonitrilo (Ici)

ir (película, cm^{-1}): 3450-3300, 2960,2870, 2965-2850, 2225, 1700, 1460,1380, 1300-1050, 750 y 700.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.2 (t, 3H), 2.0-2.3 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.25 (c, 2H), 7.3-7.55 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 2H).

Tris (α-ciano bencil amina) (IIa)

En un matráz de fondo redondo de 25 ml provisto de agitación magnética y sistema de reflujo, se disuelven 0.4 g (1.0 eq., 2.5mmol) de **II** en 5 ml. de cloroformiato de etilo. La reacción se calienta a una temperatura entre 80-85° C siguiendo el progreso de la reacción por ccf (Hex-AcOEt, 90:10), la cual termina

en 6 hrs. Durante el proceso de la reacción se forma un sólido blanco. El exceso de cloroformiato de etilo se elimina con la trompa de agua. Se separan las fases obteniéndose 54 mg de cristales blancos con p. fus. = 157-159° C insolubles en disolventes orgánicos y se obtienen 0.35 g. de producto crudo, el cual se purifica por ccf, (eluyente: Hex-AcOEt, 90:10). Se obtuvieron 0.3166 g de producto puro (45.76% de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2900-3000, 2225, 700 y 752.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 5.6 (s, 3H), 7.5 (m, 15H).

α-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-fenilacetonitrilo (Id)

El procedimiento seguido para la preparación de éste compuesto es el mismo que se describió para la formación del compuesto **Ic**. Se partió de 2.5 g (1 eq., 17.12 mmol) de **I**, 4.92 g (1.6 eq., 28.84 mmol) de cloroformiato de bencilo al 95% y 3.11 g (1.8 eq., 28.84 mmol) de trietilamina al 99%. La reacción terminó en 2 hrs.,obteniéndose 5.30 g. de producto crudo, cuya purificación se efectuó por la técnica de cromatografía en columna (SiO_2 flash, Hex-AcOEt, 95:5). Se obtuvieron 2.6599 g. (55% de rendimiento del α-(N-metilamino)-α-carbobenciloxi-fenilacetonitrilo) y 1.286 g. (25% de rendimiento del α-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-fenilacetinotrilo como líquidos amarillos.

α-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-fenilacetonitrilo (Id)

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2948-3000, 2225, 1704, 1450, 1394, 700 y 752.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.75 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.4 (s, 10H).

α-(N-metilamino)-α-carbobenciloxifenilacetonitrilo (Idi)

ir (película, cm^{-1}):3350, 2225, 1750 .

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.96-7.40 (m, $2H_m$, $1H_p$), 7.43-7.66 (m, $2H_o$).

1-yodo-4-clorobutano

Se siguió el método de Finkelstein. En un matráz bola de 25 ml provisto de agitación magnética que contiene 5 g (1.0 eq., 31.77 mmol) del 1,4 diclorobutano disueltos en 10 ml de acetona se adicionaron NaI 4.72 g (0.8 eq., 31.39 mmol) en un lapso de 15 min, la mezcla se agitó a reflujo durante 24 hrs., se filtró y el NaBr formado se lavó con acetona. Posteriormente el disolvente se eliminó con la trompa de agua. El aceite obtenido se disolvió en éter y la solución se lavó con NaS_2O_7 al 10% en agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el éter se eliminó a presión reducida sin calentar. El producto obtenido se destiló a presión reducida obteniéndose 1.81 g (21.35% de rendimiento) de un líquido incoloro con p.eb 56-58° C/1.0-2.5 mmHg.

ir (película, cm^{-1}): 2840-2954, 1442.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.6-2.2 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 2H).

DEPROTONACION Y ALQUILACION DE LOS COMPUESTOS :

α-(N-carboalcoxi-N-metilamino) fenilacetonitrilos.

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

METODO "A" DE ALQUILACION

En un matráz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, provisto de agitador magnético, se colocaron 2 ml de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió en baño de hielo seco-acetona. Después de 10 min. de estar en éstas condiciones, se adicionó 1.5 eq. de n-butilitio 1M en hexano y posteriormente se agregó 1.5 eq. de diisopropilamina anhidra. Después de 10 min, se agrega 1.0 eq. del carbamato correspondiente disuelto en THF, se esperan 30 min. y por último se adiciona 1.5 eq. del agente alquilante utilizado según el caso. Se deja que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente (el tiempo de agitación en tales condiciones, se menciona para cada caso en particular). Terminado el tiempo de rección, se adicionan 10 ml de agua, se agita durante 10 min. y el disolvente se evapora al vacío. Se extrae con AcOEt (3x15 ml), las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (2 x 5 ml) y se secan sobre Na_2SO_4 anh., eliminándose posteriormente el disolvente al vacío. Las técnicas de purificación fueron cromatografía en capa fina (ccf) ó cromatografía en columna (cc) , usando como eluyente mezclas Hex-AcOEt en diferentes proporciones, según el caso específico.

METODO "B" DE ALQUILACION

Se siguó el método "A" de alquilación, excepto que en éste caso el carbamato correspondiente va disuelto en HMFA (1:1). La mezcla de reacción resultante se trabaja de la misma forma que la descrita en el método anterior.

METODO "C" DE ALQUILACION

Se siguió la misma técnica descrita en la alquilación del método "A", hasta la parte en la cual se adiciona el carbamato. En otro matraz de dos bocas (matraz 2) y en las mismas condiciones de atmósfa inerte del primer matraz, se ponen 1.5 eq. del derivado dihalogenadonucleófilo correspondiente disuelto en 2 ml. de THF anhidro. Una vez que el carbanión se ha formado en el matraz 1, con ayuda de una aguja de doble punta y la presión ejercida por el nitrógeno de un tanque, se pasa la mezcla de reacción de dicho matraz al matraz 2. El traspase se hace gota a gota, en un lapso de 15 min. Terminado el tiempo de adición, se deja que la solución llegue a temperatura ambiente y se agita en éstas condiciones durante 2 hrs. La mezcla de reacción se trabaja de la misma forma que la del método de alquilación "A".

2-(N-metiltrifluoroacetamida)-5-cloro-2-fenil pentanonitrilo (IIIa)

Se preparó por el método "A" de alquilación, utilizando como sustrato al compuesto Ia 1.88g (1.0 eq., 7.29 mmol) y como electrófilo el 1-cloro-3-yodopropano 2.22g (1.0 eq., 10.86 mmol). Se agita 1 hr. a t.a. y el producto resultante se purificó por destilación a presión reducida (1.0-1.5 mmHg / 46-50° C). Se obtuvieron 0.2479 g. de un aceite incoloro espeso y sumamente inestable .

2-(N-carboterbutoxi-N-metilamino)-5-cloro-2-fenilpentanonitrilo (IIIb)

Este compuesto se preparó por el método "A" de alquilación; como carbamato se utilizó el compuesto **Ib**, 0.4 g (1.0 eq., 1.63 mmol), y como electrófilo el 1-cloro-3-yodopropano, 0.50 g (1.5 eq., 4.89 mmol). Se agitó durante 1 hr. a t.a. y el producto se purificó por cc, utilizando SiO_2 flash como soporte y como eluyente Hex/AcOEt (85:15). Se obtuvo un aceite amarillo de color amarillo tenue (0.518 g , 64.01% de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}): 3000-3060, 2960-2870, 2225, 1700, 1450-1470, 1380-1360, 1330,1050, 690 y 900.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (s, 9H), 1.9-2.7 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.35-3.6 (t, 2H), 7.35 (s, 5H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-5-cloro-2-fenil pentanonitrilo (IIIc)

Se preparó por el método "A" de alquilación, utilizando como carbamato al compuesto **Ic**, 0.5 g (1.0 eq., 2.29 mmol) y como electrófilo el 1-cloro-3-yodopropano, 1.07 g (1.5 eq., 5.23 mmol). El tiempo de reacción a temperatura ambiente fue de 1 hr. El producto se purificó por cc, utilizando SiO_2 flash y como eluyente Hex-AcOEt (85:15).Se obtuvo un aceite decolor amarillo intenso (0.55 g, 81.17 % de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}): 3000-3060, 2960-2870, 2225, 1700, 1450-1470, 380-1360, 1330,1050, 690 y 900.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.2-1.5 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.1-4.4 (c, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.45 (s, 5H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-6-cloro-2-fenilhexanonitrilo (IIId)

Se preparó por el método "A" de alquilación, como carbamato se utilizó el compuesto Ic, 0.86 g (1.0 eq., 3.92 mmol) y como electrófilo el 1-cloro-4-yodobutano, 1.01 g(1.5 eq., 4.61 mmol). Se deja agitando 24 hrs. a temperatura ambiente. El producto se purificó por ccf (SiO_2, Hex-AcOEt, 85:15). Se obtuvo un aceite amarillo naranja (0.89 g, 73.41% de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}): 3000-3062, 2960-2872, 2238, 1704, 1448, 1374, 700 y 766.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (t, 3H), 1.25-1.9 (m, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 4.0 (c, 2H), 7.4 (s, 5H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-5-yodo-2-fenilpentanonitrilo (IIIe)

Se llevó a cabo por el método "C" de alquilación, usando como carbamato al compuesto Ic, 0.5 g. (1.0 eq., 2.29 mmol) y como electrófilo el 1,3-diyodopropano, 1.36 g. (2.0 eq., 4.59 mmol). El producto se purificó por ccf, utilizando SiO_2 como soporte y como eluyente Hex-AcOEt (80:20). Se obtuvo un aceite espeso de color amarillo naranja (0.361 g, 40.79% de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}):3000-3100, 2978, 2238, 1708, 1450, 1374, 700 y 764.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm):1.3 (t, 3H), 1.7-2.6 (m, 4H), 3.0-3.3 (m, 5H), 4.0 (c, 2H), 7.4 (s, 5H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-6-yodo-2-fenil hexanonitrilo (IIIf)

Se preparó por los métodos "B" y "C" de alquilación.Como carbamato se utilizó el compuesto Ic, 0.5 g. (1.0 eq., 2.29 mmol) y como agente alquilante el 1,4-diyodobutano. Para cada caso se hicieron variaciones. Caso "B": 1.07 g (1.5 eq., 3.44 mmol); caso "C1": 0.71 g (1.0 eq., 2.30 mmol) y caso "C2": 1.42 g (2.0 eq., 4.6 mmol) del diyodo compuesto. En ambos experimentos se tuvo un tiempo

de reacción a temperatura ambiente de 24 hrs. La purificación se llevó a cabo por cc, como soporte se utilizó SiO_2 flash y como eluyente Hex-AcOEt (85:15). Por el método "B1", se obtuvo un rendimiento del 20.96 % (76.9 mg) del producto deseado y 2.45 % (11mg) del dímero. Por el método "C1", se obtuvo 20.61 % (189 mg) de **IIIf** y 1.80% (20.2 mg) de rendimiento del compuesto dihalogenado. Para el caso "C2" se obtuvieron 68.01 % (623.8 mg.) de **IIIf** y no se obtuvo dímero.

ir (película, cm^{-1}):3000-3100, 2936-3000, 2241 , 1706, 1450 , 1374, 700 y 764. ^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.15 (t, 3H), 1.2-2.6 (m, 6H), 2.75 (t, 2H), 3.1 (s, 3H), 4.0 (c, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-6-bromo-2-fenil hexanonitrilo (IIIg)

Se llevó a cabo por elos métodos "A" y "C" de alquilación, utilizando como electrófilo el 1,4-dibromobutano: 0.74 g (1.5 eq., 3.44 mmol) y 0.99 g (2.0 eq., 4.59 mmol) respectivamente y al compuesto **Ic** como carbamato, 0.5 g (1.0 eq., 2.29 mmol) en cada caso en ambos casos el tiempo de reacción fue de 24 hrs. La mezcla de reacción se purificó por el método de cc, usando como soporte SiO_2 flash y como eluyente Hex-AcOEt (60:40). En el primer caso se obtuvo un rendimiento del 51.12% (0.84 g) del producto deseado y 9.92% de rendimiento (0.22g) del dímero. En el segundo caso se obtuvo 55.52% de rendimiento del producto deseado y no se obtuvo dímero .

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2972-3000, 1708 , 1450, 700 y 768.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.16 (t, 3H), 1.25-2.65 (m, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 4.0 (c, 2H), 7.35-7.55 (m, 5H).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-3-metil-2-fenil-butanonitrilo (IIIi)

Se llevó a cabo por los métodos "A" y "B" de alquilación, teniendo como tiempos de reacción 1 y 24 hrs. para cada caso. Se utilizó como carbamato el compuesto **Ic**, 0.2 g. (1.0 eq., 0.92 mmol) y como electrófilo el 2-yodopropano. El producto se purificó por ccf, utilizando como eluyente Hex-AcOEt (85:15), obteniéndose por el método "A" 3.1 mg (1.79% de rendimiento) en 1 h. y 34 mg (20.55% de rendimiento) en 24 h. respectivamente. Por el método "B" de alquilación se obtuvo 53 mg (2.03% de rendimiento) en 1 h. y 16.5 mg (6.91% de rendimiento) en 24 h. respectivamente.

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2900-3000, 2350, 1725, 1450, 1380, 1170, 710.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.8-1.4 (m, 10H), 3.15 (s, 3H), 4.15 (c, 2H), 7.2-7.6 (m, 5H).

α-(N-carbetoxi-N-metilamino)-α-ciclopentil-fenilacetonitrilo (IIIj)

Se preparó por el método "A" de alquilaciòn, con 24 hrs. de tiempo de reacción, como carbamato se utilizó el compuesto **Ic**, y como electrófilos el yodociclopeno, 0.90 g (1.0 eq., 4.6 mmol) y el bromociclopentano, 0.21 g (1.5 eq., 1.4 mmol) . En éstas reacciónes se recupera la materia prima en un 80% de rendimiento y no se pudo identificar a **IIIj**.

2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-5-yodo-2-fenilpentanonitrilo (IVa)

Se preparó siguiendo el método "C" de alquilación, usando como carbamato al compuesto **Id**, 0.5 g (1.0 eq., 1.78 mmol) y como electrófilo el 1,3-diyodopropano, 1.05 g (2.0 eq., 3.56 mmol). Se agitó durante 24 hrs. a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por el método de cc, usando

como soporte SiO_2 flash y como eluyente Hex-AcOEt (80:20). Se obtuvo 0.49 g (61.70% de rendimiento) del compuesto **IVa**.

ir (película, cm^{-1}): 3000-3062, 2958-3000, 2238, 1708, 1450, 1388, 698 y 758.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.0-2.8 (m, 4H), 3.0-3.3 (m, 5H), 5.1 (s, 2H), 7.1-7.5 (m, 10H).

2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-6-yodo-2-fenil-hexanonitrilo (IVb)

Se preparó por el método "C" de alquilación, como carbamato se utilizó el compuesto **Id**, 0.5 g (1.0 eq., 1.78 mmol) y como electrófilo el 1,4-diyodobutano, 1.10 g (2.0 eq., 3.56 mmol). Se agitó durante 24 hrs a temperatura ambiente, purificándose el producto por cc, con SiO_2 flash como soporte y Hex-AcOEt (85:15) de eluyente , obteniéndose 0.49 g de **IVb** (59.25% de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}): 3032-3062, 2940-3000, 2244, 1712, 1450, 1388, 698 y 764.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.3-2.0 (m, 4H), 3.0-3.2 (m, 5H), 5.1 (s, 2H), 7.1-7.6 (m, 10H).

2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-6-cloro-2-fenil-hexanonitrilo (IVc)

Se preparó por el método "A" de alquilación, usando al compuesto **Id** como carbamato, 1.0 g (1.0 eq., 3.56 mmol) y como electrófilo el 1-cloro-4-yodobutano, 1.07 g (1.0 eq., 4.88 mmol). Se agitó 24 hrs. a temperatura ambiente. Se purificó por cc, usando como soporte SiO_2 flash y como eluyente Hex-AcOEt (85:15), obteniéndose 1.37 g (72.15% de rendimiento) del producto esperado.

ir (película, cm^{-1}): 3000-3100, 2870-3000, 2238, 1708, 1450, 1384, 700 y 764.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.5-2.3 (m, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.1-7.6 (m, 10H).

2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-2-fenil-hexanonitrilo (IVd)

Se preparó por el método "A" de alquilación, usando al compuesto **Id** como carbamato, 0.4 g (1.0 eq., 1.42 mmol) y como electrófilo el 1-yodobutano, 039 g (1.5 eq., 2.13 mmol). Se dejó reaccionar durante 24 hrs. Se purificó por ccf usando Hex-AcOEt como eluyente (90:10). Se obtuvo 0.34 g (71.31% de rendimiento) del producto esperado.

ir (película, cm^{-1}): 3032-3062, 2870-2958, 2240, 1708, 1452, 1388, , 700 y 760.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.6-1.3 (m, 9H), 3.1 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 6.9-7.4 (m, 10H).

REACCIONES DE DESPROTECCION DEL GRUPO AMINO Y REDUCCION DEL GRUPO CIANO DE LOS COMPUESTOS α-(N-METILAMINO-N-CARBOXILATOS) DE ALQUILO

METODO I (INTENTO DE REMOCIÓN DE CARBAMATOS)

Siguiendo el método de Thurston[26] se llevó a cabo el siguiente procedimiento. A una solución bajo agitación que contiene 0.59 g (1.0 eq., 1 mmol) del compuesto **IIIc**, 2 ml de CH_2Cl_2 y 4.4 ml (29 eq., 58 mmol) de EtSH, se adiciona, gota a gota, en un lapso de 15 min , 2.9 g (10 eq., 20 mmol) de BF_3-Et_2O, a temperatura ambiente. La reacción se sigue agitando hasta el término de la misma. El progreso de ésta se efectúa por el método de ccf (Hex-AcOEt, 60:40) siendo el término de la reacción en 6 hrs. Se adicionaron 5 ml. de agua, se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 anh., obteniéndose, 0.58 g de producto crudo, el cual se purificó

por cc (SiO_2 flash, Hex-AcOEt, 60:40). Se obtuvo 0.27 g. de un aceite incoloro espeso y puro .

ir(película)(cm^{-1}): 3000-3015, 1719, 1535, 1374 y 1217.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.1-1.2 (t), 2.3 (m), 2.7 (s y t), 3.1 (m), 3.6 (m), 7.0-7.8 (m).

METODO II (INTENTO DE DESCIANACION REDUCTORA)

A un matráz bola de fondo redondo de 25 ml. provisto de agitación magnética, que contiene 0.5 g. (1.0 eq., 2.29 mmol) del compuesto IIIc disuelto en 10 ml de piridina seca se agrega lentamente en un lapso de 15 min, se agregan 0.016 g. (1.0 eq., 0.42 mmol) de $NaBH_4$ sólido. La mezcla de reacción se pone en un baño de aceite a 75-80° C y el progreso de la reacción se sigue por ccf (Hex-AcOEt, 60:40), terminándose en 4 hrs. La piridina se elimina con la bomba de vacío, se adicionan 10 ml. de agua a la mezcla resultante y se hacen extracciones con cloroformo (3x20 ml). se seca sobre $NaSO_4$ anh. y el disolvente se elimina al vacío, obteniéndose 0.55 g. de producto crudo, el cual se purifica por cc (SiO_2 flsh, Hex-AcOEt, 60:40). Se obtuvieron 112.2 mg. de producto.

ir(película)(cm^{-1}): 2350 aparece una banda muy ancha e intensa.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): al parecer hay mezcla de productos.

METODO III (INTENTO DE HIDROGENOLISIS DEL CARBAMATO BENCILICO)

En un matraz de hidrogenación catalítica se colocaron 1.3653 g del compuesto IVc , disueltos en 20 ml de metanol y 0.040 g de Pd/C al 10% y se mantuvo una presión de 60 lb/pg^2 de hidrógeno a una temperatura de 50 °C por 18 hrs. La mezcla se filtró al vacío a través de celita, el filtrado se evaporó a la mitad de su volumen y se le adicionó 0.1419 g. (1.0 eq., 3.75 mmol) de $NaBH_4$, agitándose

por 24 hrs. Se eliminó el disolvente al vacío,el residuo se aciduló con HCl 2N hasta un pH = 3 , se extrajo con éter etílico (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl al 5% (3 x 2.5 ml). De la fase etérea lavada se obtuvo, después del trabajo usual, 0.6749 g. de materia prima recuperada (49.43 % del total). A las fases acuosas ácidas reunidas se les adicionó KOH sólido hasta pH = 9, se extrajo con éter etílico (3 x 10 ml), la fase orgánica básica se dejó secando sobre Na_2SO_4 anhidro, se eliminó el disolvente no obteniéndose producto.

METODO IIIa (INTENTO DE HIDROGENOLISIS DEL CARBAMATO BENCILICO)

En una solución de 300 mg (1.0 eq., 0.808 mmol) del compuesto **IVc** en 10 ml de EtOH se suspenden de 150 mg del catalizador Pd/C al 10% y se adiciona, gota a gota, una solución de HCO_2NH_4 1.0 g. (19.64 eq., 15.83 mmol) en 5 ml de etanol. La reacción se calienta a reflujo con agitación constante y bajo atmósfera de nitrógeno. El curso de la misma se sigue por ccf (Hex-AcOEt, 90:10), terminando ésta en 96 hrs. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, al filtrado se le evapora el disolvente con ayuda de la bomba de vacío, se adicionan 10 ml de agua y se extrae AcOEt (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anh. y el disolvente es eliminado con la bomba de vacío. Se obtienen 0.90 g de producto crudo, el cual es purificado por cc flash (SiO_2, Hex-AcOEt, 90:10), obteniéndose 102.4 mg. de producto puro identificado como 2-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-2-fenil hexanonitrilo (**IVd**).

ir (película, cm^{-1}): 3032-3062, 2872-2960, 2240, 1712, 1450, 1384, 1166, 692 y 762.

^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.8-1.7 (m, 9H), 3.1 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 10H).

METODO IV (INTENTO DE HIDROGENOLISIS DEL CARBAMATO TERBUTILICO)

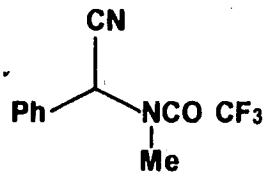
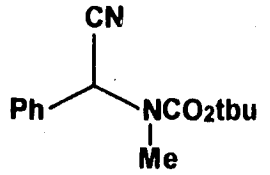
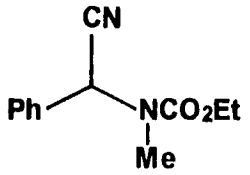
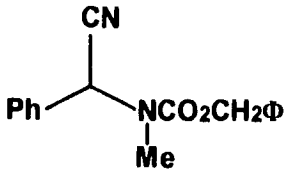
Se siguió la técnica de Ragnarsson[35]. A una solución agitada que contiene al compuesto **IIb** 0.2766 g (1.0 eq., 85.77 mmol) disuelto en 10 ml de CH_2Cl_2 seco, se le adicionó gota a gota 3.21 g. (2.2 ml, 26.2 mmol) de ácido trifluoroacético, se dejó agitando a temperatura ambiente siguiendo el progreso de la reacción por ccf (Hex-AcOEt 85:15), terminando ésta en 14 hrs. Se evaporó el disovente con la trompa de vacío, adicionando posteriormente 10 ml de salmuera, se ajustó el pH=10 con K_2CO_3 sólido, se extrajo con una mezcla de CH_2Cl_2/iPrOH (3:1) (3x20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido blanco 41.5 mg (36 % de rendimiento).

ir (película, cm^{-1}): 1845-1780 (sistema heterocíclico).
^1H rmp ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.74-1.9 (m, 2H), 2.3-2.75 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.55-3.78 (m, 2H), 7.3-7.52 (m, 5H).

CONCLUSIONES

- Los rendimientos obtenidos en la preparación de los carbamatos **I a-d** fueron moderados. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

TABLA 5.- Rendimiento de los carbamatos sintetizados

CARBAMATO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Ia		57.6%
Ib		42.9%
Ic		51.0%
Id		25.0%

- En la alquilación de Ic con diferentes halogenuros de alquilo y arilo como electrófilos, se encontró que los mejores rendimientos fueron cuando se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas.

- Para el caso en el que se utilizan electrófilos di-halogenados, las condiciones óptimas de reacción son cuando se utiliza la técnica de adición inversa (ver parte experimental).

- Con los resultados obtenidos durante el proceso experimental, se confirmó la baja nucleofilicidad del carbanión bajo estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Kemp, S.D.; Vellacio, F.; **Química Orgánica**. Ed. Omega. 2ª Edición. Barcelona, **1986**.
2. Morrison, T.R.; **Química Orgánica**. Ed. Fondo Educativo Interamericano. México, **1985**. p. 290.
3. Wade, L.G.; **Química Orgánica.** Ed. Prentice Hall Hispanoamericana, S.A. 2ª Edición. México, **1993**. p.168.
4. Maldonado Graniel, L.A.; **Rev. Soc. Quim. Mex.** ***16, (1972) 200.***
5. Seebach, D.; **Angew Chem. Int. Ed.** ***18, (1979) 239***
6. Albright, J.D.; **Tetrahedron.** ***39, (1983) 3207- 3233.***
7. Stork, G.; Maldonado, L.; **J.Am.Chem.Soc.** ***96, (1974) 5272.***
8. Stork, G.; Maldonado, L.; **J.Am.Chem.Soc.** ***93, (1971) 5286.***
9. Romero Avila, M.; **Estudio de las reacciones de los aniones derivados de α-cianocarbamatos aromáticos**. Tesis grado Maestro en Ciencias Químicas, División de Estudios de Postgrado, Facultad de Química, U.N.A.M., México **1995**, D.F.
10. Reusch, W.H.; **An Introduction to Organic Chemistry.** Ed. Holden-Day Inc. San Francisco, Cal. **1977**. p.627.
11. Carpino, L.A.; Kirkley, R.K.; **J.Org.Chem.** ***35, (1970) 3291.***
12. Rapoport, H.; **J.Org.Chem.** ***55, (1990) 5025.***
13. Albertson, N.F.; Mackay, F.C.; **J.Am.Chem.Soc.** ***79, (1957) 4686.***
14. Carpino, L.A.; **J.Am.Chem.Soc.** ***79, (1957) 98.***
15. McGrégor, A.C.; Anderson, G.W.; **J.Am.Chem.Soc.** ***79, (1957) 6180.***
16. Beringer, M.; Galton, S.A.; **J.Chem.Soc.** ***(1967) 2630.***
17. Chamberlin, J.W.; **J.Org.Chem.** ***31, (1966) 1658.***

18. Corey, J.; Suggs, J.W.; **J.Org.Chem.** ***38, (1973) 3223.***

19. Kunita, K.; Matsumara, T.; Iwakura, Y.; **J.Org.Chem.** ***41, (1976) 2070.***

20. Veber, D.F.; , W.J.; Lee, Y.C.; Hirschman, R.; **J.Am.Chem. Soc.** ***42, (1977) 3286.***

21. Stevens, C.M., Watanabe, R.; **J.Am. Chem.Soc.** ***72,(1950) 725.***

22. Stekhan, E.B.; Ginzel, K.D.; Brungs, P.; **Tetrahedron** ***45, (1989) 1691.***

23. Anderson, G.W.; McGregor, A.C.; **J.Am.Chem.Soc.** ***79, (1957) 6180.***

24. a) Gross, H.; Kloide, J.; Kunath, D.; **Tetrahedron letts** ***(1967) 4089.***

b) Knoll, F.; Krumm, U.; **Chem. Ber.** ***104, (1971) 31.***

25. Hauser, C.R.; Taylor, H.M.; **J.Am.Chem.Soc.** ***82, (1960) 1786.***

26. Thurston, D.E.; Bose, D.S.; **Tetrahedron letts** ***31, (1990) 6903.***

27. Maki, Y.; Ozeki, K.; Susuki, M.; **Chem.Pharm.Bull.** ***23, (1975) 1619.***

28. Schumann, I.; Boissonnas, R.A.; **Helv.Chem.Acta** ***35, (1952) 2237.***

29. Félix, M.A.; Heimer, E.P.; **J.Org.Chem.** ***43, (1978) 4194.***

30. Berger, A.; Ben-Ishai, D.; **J.Org.Chem.** ***17, (1952) 1564.***

31. Ben-Ishai, D.; **J.Org.Chem.** ***19, (1954) 62.***

32. Mckay, F.C.; Albertson, N.F.; **J.Am.Chem.Soc.** ***75, (1953) 5323.***

33. Johstone, R.A.W.; Jackson, A.E.; **Synthesis** ***(1976) 685.***

34. Rapoport, H.; Howard, M.H.; Sardina, F.J.; **J.Org.Chem.** ***55 (1990) 2829.***

35. Ragnarsson, U.I.F.; Grehn, L.; **J.Org.Chem.** ***46 (1981) 3492.***

36. a) Chauviere, G.; Tchoubar, B.; Welvart, Z.; **Bull. Soc. Chim. Fr.** ***(1963) 1428*** y ref. ahí citadas. b) Rajagopalan,. P.; Advani, B.G.;**Tetrahedron letts** ***(1969) 3105.*** c) Yamada, S.; Akimoto, H.; **Tetrahedron letts** ***(1969) 3105.*** Mitch, Ch. H.; **Tetrahedron letts** ***29 (1988) 6831.*** d) Taylor, H.M.; Hauser, C. R. **J.Am.Chem.Soc.** ***82 1960 (1960).***