

14
2i



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

"INVESTIGACION SOBRE EL USO DE ANIONES
a-CIANO-N-METIL CARBAMATOS DE ALQUILO
EN SINTESIS ORGANICA"

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 :

BLANCA CEILA FALCON SANCHEZ



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

Presidente : Prof. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL .

Vocal : Prof. JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET.

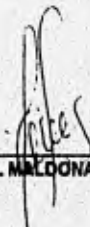
Secretario : Prof. FERNANDO LEON CEDEÑO.

1er. Suplente : Prof. ANA LUISA SILVA PORTILLO

2do. Suplente : Prof. BLAS FLORES PEREZ

**Sitio donde se desarrolló el tema :
LAB. 206 DEPg., Facultad de Química.**

Asesor del tema :



Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

Sustentante :



BLANCA CEILA FALCON SANCHEZ

DEDICATORIAS

A mi papá por su esfuerzo, apoyo y paciencia durante mis estudios y a su esposa.

A mi hermana Jasi por que juntas hemos superado adversidades y por todos aquellos momentos inolvidables que compartimos, así como por su apoyo que siempre me ha brindado.

A Fernanda por su amor y por la esperanza.

A Rafa por su cariño.

A mis abuelos Joaquina y Margarito y a mi tía Reyna por que mi niñez fue muy feliz, por todo lo que me enseñaron y por su cariño.

A mi tío Adelfo por su apoyo y confianza.

A Maribel por su valioso apoyo.

**A Angeles por su gran amistad, por nuestras aventuras, nuestros sueños
y por los grandes y tristes momentos que hemos compartido.**

A Nidia y a Martha por su amistad y su apoyo incondicional.

A mis amigas Alma, Gaby y Maru por su amistad.

A mis amigos del laboratorio 205.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que colaboraron en la realización de este trabajo.

De forma muy especial al Dr. Luis Angel Maldonado por su amable atención, así como por sus sugerencias y tiempo dedicado a esta tesis.

A Ana Luisa Silva y Margarita Romero por su ayuda y sus consejos.

A Alejandrina Acosta por la elaboración de los espectros de RMN.

A Graciela Chávez y Marisela Gutiérrez por efectuar los espectros de IR.

A Josefina Betancurt por realizar las placas preparativas.

Y a María Esther Enriquez Enriquez por su valiosa ayuda.

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

INDICE

	PAGINA
ANTECEDENTES	1
DISCUSION Y RESULTADOS	
1. Estudio de la reactividad de los aniones de α -ciano-N-metil carbamatos de alquilo	8
1a. Preparación de los sustratos	10
1b. Deprotonación-alkilación del cianocarbamato 7a (R=Et)	17
1c. Deprotonación-alkilación del cianocarbamato 7b (R=CH ₂ Φ)	31
2. Exploración de una ruta alternativa al desazacarboanálogo de la nicotina	33
PARTE EXPERIMENTAL	41
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFIA	56

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 definidas¹.

La mayoría de las reacciones y síntesis que se estudian, encierran una gran utilidad para comprender la química de 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 átomo de carbono y se pueden representar por las típicas estructuras de valencia. En otros, el átomo de carbono tiene menos de cuatro enlaces covalentes. Tales tipos estructurales normalmente son muy inestables y en consecuencia tienen sólo una existencia transitoria: Sin embargo, en ciertas circunstancias tienen suficiente estabilidad para poderse aislar y estudiar. Las cuatro clases más comunes de intermediarios con menos de cuatro enlaces covalentes en el átomo de carbono son: los carbocationes, los carbaniones, los radicales libres y los carbenos. En nuestro caso en particular, nos ocuparemos de los carbaniones¹.

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 tiene abundancia de ellos, lo que los hace una especie nucleofílica. Los carbaniones pueden variar ampliamente en estabilidad, dependiendo de la habilidad de los grupos sustituyentes para dispersar la carga negativa. En ausencia de grupos sustituyentes efectivos para la deslocalización de la carga, la abstracción del protón en el enlace C-H, es muy difícil.

Los carbaniones casi siempre están unidos 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 desempeñar también un papel muy importante en la estabilización de los carbaniones. Un grupo carbonilo (C=O), estabiliza a 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, el cual provoca un gran incremento en la acidez del enlace C-H. Entre los grupos funcionales que ejercen un mayor efecto de estabilización sobre los carbaniones, tenemos los siguientes: el grupo carbonilo, el grupo nitro, el grupo sulfonilo y el grupo ciano; dicha estabilidad puede deberse a que las moléculas adoptan una geometría planar, lo cual permite una máxima deslocalización de la carga negativa.

El grupo ciano en posición α es efectivo para la estabilización de la carga negativa sobre el átomo de 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 esto se resuelve protegiendo temporalmente uno de los grupos funcionales cambiándolo por 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, Corey⁴ 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 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 normalmente éste tipo de intercambio de heteroátomo, está el hecho de que el átomo de nitrógeno puede tener un enlace más que con el átomo de carbono ($C=O$, $C=N$), por lo que es 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 iones α -carbonilo en bajos estados de oxidación y α -carbaniones en altos estados de oxidación⁴.

Como un resultado de esta 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, ayudan a la formación de enlaces C-C. En general, las cianhidrinas protegidas de aldehídos aromáticos, producen carbaniones con bases débiles como los hidróxidos y alcóxidos, mientras que se requieren bases fuertes como el diisopropilamido de litio para generar los carbaniones de los derivados enmascarados acilos de aldehídos alifáticos⁶.

En 1974, Stork⁷ 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 utilidad de las "cianhidrinas protegidas" en la preparación de productos naturales⁸, 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 laboratorio⁹, 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 un grupo amino, 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 contra 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 deseable¹⁹. Entre los grupos que cumplían dichas funciones se encontraron los grupos alcóxicarbonilo (CO₂R), los cuales al unirse al grupo amino dan cabida a la formación de compuestos conocidos como carbamatos o uretanos (-N-C(O)O-R). Este tipo de compuestos ha sido ampliamente utilizados en la síntesis de péptidos¹¹⁻²³. Los reactivos utilizados para transferir los grupos protectores fueron los cloroformatos 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-metil amino)carbanión, se llevaron a cabo reacciones de alquilación con compuestos de fórmula general: R-CH₂-X, donde X= I ó Br. Tales agentes alquilantes fueron: el yoduro de metilo, el yoduro de bencilo, el bromuro de alilo, el 1-yodo butano, el 1-cloro-3-yodopropano, el yoduro de fenilo, el 1-cloro-3-bromo propano 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 Stork²⁴. 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 en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C.

Como una aplicación especial de éstos reactivos, que nos muestra su potencial en la síntesis de moléculas más complejas, con el α -clano- 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-fenilpentanonitrilo. Con éste compuesto se

llevó a cabo una reacción de hidrogenólisis, la cual involucra una reacción de ciclación 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), 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 de etilo bajo diferentes condiciones de reacción.

Durante el transcurso de la investigación sobre la reactividad de los aniones de α -aril- α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo, nos pudimos dar cuenta que como una extensión lógica de los estudios anteriores y otros factores que se mencionan en la parte teórica, que también sería de interés investigar ahora la reactividad de los aniones de α -alquil- α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo, con el objeto de evaluar su potencialidad sintética y compararla con la de los α -aril- α -ciano-N-metil carbamatos de alquilo.

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

Por lo tanto, el objetivo primordial de este trabajo consistió en preparar algún α -ciano-N-metilcarbamato de alquilo y estudiar las reacciones de alquilación de su correspondiente carbanión. Aunque en esta tesis solo se reportan las reacciones con algunos derivados halogenados, quedando pendientes de investigarse el uso de otros electrófilos, consideramos que lo más importante de estos resultados es que deben dar la pauta a continuar con el presente estudio.

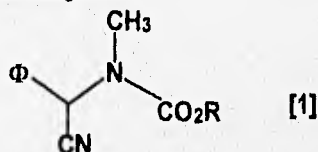
que desde un principio se consideró que por su extensión no podría ser cubierto en su totalidad en una sola tesis.

También dentro de los mismos estudios que estamos realizando, esta tesis se reportan los experimentos iniciales en la exploración de una ruta nueva y original para el desazacarboanálogo de la nicotina **22**. Aunque por diversas razones (no del todo químicas) no se pudo concluir, esperamos que la información reunida en esta exploración le facilite parcialmente el trabajo a quienes continúen en esta investigación.

DISCUSION Y RESULTADOS

1. Estudio de la reactividad de los aniones de α -ciano-N-metil carbamatos de alquilo.

La reactividad de los carbaniones derivados de los α -fenil- α -ciano-N-metil carbamatos de alquilo hacia diferentes electrófilos ya han sido extensamente estudiados en nuestro laboratorio^{9,26}. Los sustratos empleados quedaron incluidos dentro de la siguiente fórmula general:

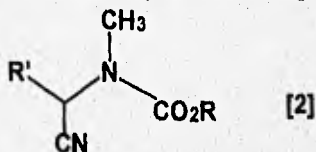


donde la única diferencia entre ellos fué el grupo R del éster carbámico que incluyo los casos en que $R=CH_3$, C_2H_5 , $CH_2C_6H_5$ y $C(CH_3)_3$. La razón de estas modificaciones se debió a la inesperada resistencia del grupo carbamato para ser removido, lo que hizo necesaria la preparación de varios esteres de naturaleza diferente, sobre los cuales se fueran probando las distintas condiciones de reacción que de acuerdo a la literatura y a nuestras expectativas, esperábamos que se lograría la remoción buscada.

Por otro lado, la elección del grupo CH_3 como sustituyente inerte del átomo de nitrógeno, fué el resultado de nuestro análisis inicial sobre la estructura general de estos sustratos ya que nos aseguraba un mínimo de efectos estéricos. Adicionalmente desde un principio, nuestro proyecto inicial contempló la síntesis de alcaloides pirrolidínicos y piperidínicos con el sustituyente CH_3 sobre el átomo de nitrógeno lo que en cierta medida forzó el continuar con este sustituyente.

Sin embargo, un estudio que siempre nos intrigó de realizar sobre los reactivos que estábamos estudiando, fué acerca del efecto que tendría algún sustituyente

diferente al grupo fenilo sobre la formación y reactividad hacia distintos electrófilos del carbanión generado. En particular nos interesaba conocer la influencia de algún grupo saturado sobre ese centro, ya que algunas de nuestras metas de síntesis de alcaloides a futuro, poseen sustituyentes alquílicos α al átomo de nitrógeno en su estructura y por lo tanto por esta metodología se les podría preparar. Habiendo ya reunido la suficiente información sobre los carbaniones de α -fenil- α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo, pareció apropiado iniciar ahora un estudio sobre sus parientes cercanos, los carbaniones de α -alquil- α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo de fórmula general:



y los primeros resultados obtenidos dentro de este estudio, los que se presentan a continuación en esta sección, constituyen la parte medular de esta tesis.

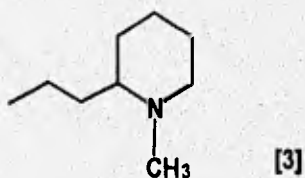
Es importante hacer notar que si bien la presente extensión al estudio original se puede considerar como lógica dentro de la secuencia de la investigación, a priori no es tan trivial el predecir los resultados por la importante diferencia que origina el cambio de sustituyente en el centro carbaniónico. Así, es conocido que cualquier grupo insaturado unido directamente a un carbanión (como el fenilo utilizado hasta entonces en nuestros reactivos) tiene un efecto estabilizador sobre el mismo, mientras que grupos alquilo saturados como los que se pretendían en esta investigación tienen el efecto contrario. Por lo tanto, el presente estudio era importante por la amplitud y versatilidad que alcanzaría el método bajo estudio, en caso de tener éxito.

1a. Preparación de los sustratos.

En un principio resultó tentador utilizar como sustrato de α -alquil- α -ciano-N-metil carbamato de alquilo el caso más simple posible, esto es, aquel compuesto con la fórmula 2 ($R'=CH_3$). De esta forma, la materia prima necesaria para su síntesis sería el acetaldehído, compuesto disponible en nuestro laboratorio en cantidades suficientes. Sin embargo, la volatilidad de esta sustancia que dificulta su manejo, pero sobre todo la escasa información que se obtendría de la influencia estérica sobre el centro carbaniónico nos hicieron cambiar de opinión.

En efecto, siendo el grupo CH_3 el grupo alquilo saturado más pequeño posible, los resultados que se obtuvieran de este estudio quizás dieran la impresión errónea de que cualquier otro grupo alquilo saturado reaccionaría igualmente bien. Por lo tanto preferimos usar como grupo R' algún otro grupo de mayor tamaño, ya que estaríamos evaluando simultáneamente a la reactividad la influencia estérica del mismo (en forma parcial).

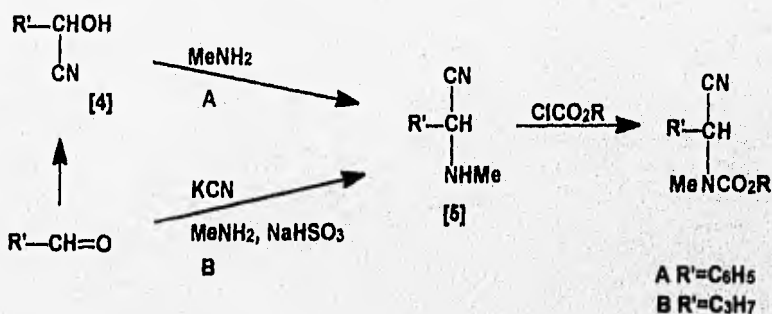
De las diferentes posibilidades que se consideraron nos decidimos por usar el grupo n-propilo como sustituyente (2, $R'=n\text{-Pr}$) ya que además de estar disponible el aldehído que se necesitaba como materia prima (el n-butiraldehído), este mismo sustrato es el que se requiere para una síntesis eventual de la N-metilcoína 3.



El uso del compuesto (2, R'=n-Pr) como sustrato nos permitirá por lo tanto estudiar simultáneamente la reactividad de los carbaniones derivados de α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo, la influencia estérica de un grupo de tamaño mediano y mediante el empleo del agente alquilante apropiado, se podría iniciar la construcción del esqueleto del alcaloide 3.

Para la preparación de los carbamatos necesarios se usó la misma secuencia de dos pasos, empleada para el caso de los α -fenil- α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo: 1) Formación del α -(N-metilamino) nitrilo y 2) Acilación con el cloroformiato apropiado (Esquema I).

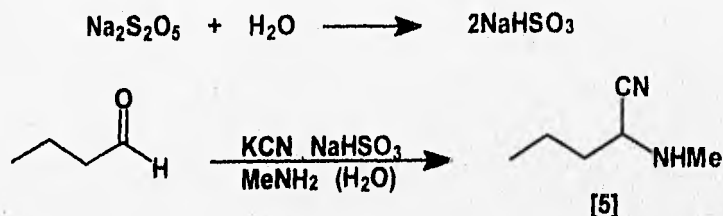
ESQUEMA I



Sin embargo, a diferencia del caso de los α -fenil- α -ciano-N-metil carbamatos de alquilo previamente preparados, en los que se disponía del mandelonitrilo 4 (R'=C₆H₅) como materia prima comercial, se usó el método A para preparar el α -(N-metilamino) nitrilo correspondiente. En nuestro caso se utilizó el método B, ya que disponíamos del aldehído y no de la cianhidrina como reactivo de partida.

El α -(N-metilamino)nitrilo necesario para nuestros estudios (5, R'=n-Pr, el α -(N-metilamino) pentanonitrilo) es un compuesto conocido y se preparó siguiendo

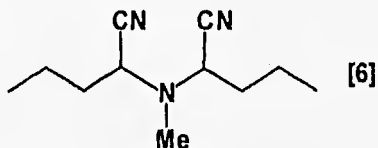
la técnica de Cook²⁴ que usa butiraldehído, metilamina acuosa, KCN y NaHSO₃. En nuestro caso se usó como fuente del NaHSO₃ al Na₂S₂O₅ (pirosulfito de sodio):



Este compuesto es un aceite incoloro espeso, con un punto de ebullición de 85 °C (25 mmHg) y cuyo espectro en la región infrarroja (IR) presenta bandas de absorción en 3300-3400 cm⁻¹ del grupo NH y en 2245 cm⁻¹ del grupo CN. Su espectro de resonancia magnética protónica (RMN de ¹H) muestra en δ 1.2-1.4 ppm un triplete (5H) del metilo y un metileno de la cadena propílica; en δ 1.7-1.9 ppm un multiplete (2H) del metileno unido al metilo; en δ 2.3 ppm un singulete (1H) del NH, el cual desaparece con agua deuterada (D₂O); en δ 2.9 ppm un singulete (3H) de N-CH₃ y en δ 5.0-5.3 ppm un triplete (1H) del metino¹.

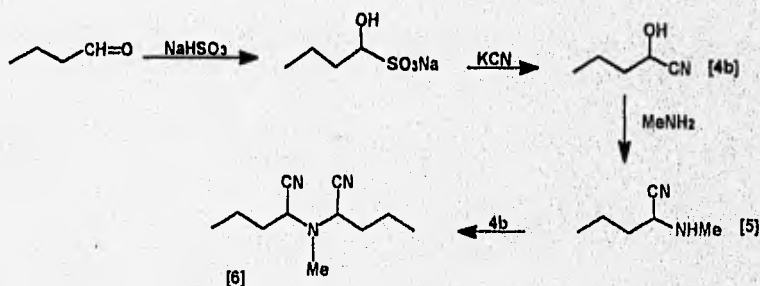
De acuerdo con Cook, en esta reacción se observa también la formación de un subproducto al que nos referiremos como el dímero (6)

¹ A través de toda esta tesis los espectros en la región infrarroja se indicarán como "espectros de IR" y los de resonancia magnética protónica como "espectros de RMN-de ¹H". Las unidades de frecuencia en los espectros de IR son de cm⁻¹ y los desplazamientos químicos en los espectros de RMN-de ¹H son dadas en ppm usando el parámetro δ. Estas unidades no se volverán a indicar en las discusiones referentes a estas técnicas espectroscópicas.



Dada la gran diferencia en los pesos moleculares de los 2 productos de reacción que hace que sus puntos de ebullición sean muy distintos, su separación se hizo por una destilación fraccionada a presión reducida, lo más lento y cuidadoso que se pudiera. A pesar de estas precauciones en algunos casos el α -(N-metilamino)nitrilo **5** mostró estar contaminado con cantidades variables del dímero **6**, por lo que aparentemente (y a pesar de la gran diferencia en los puntos de ebullición) el dímero es arrastrado durante la destilación de **5**.

A fin de conseguir una separación más segura de **5** y **6** se realizaron algunos experimentos con ésta intención. Inicialmente nos pareció que quizás el problema se pudiera resolver si se cambiaban las condiciones de reacción de manera que disminuyera (ó idealmente se evitara) la formación del dímero. Como este dímero se debe formar por la reacción lateral entre **5** y la cianhidrina intermedia **4b**:



se nos ocurrió que usando un exceso de CH_3NH_2 , la rapidez de formación de **5** a partir de la cianhidrina **4b** se vería incrementada, disminuyendo en consecuencia la generación de dímero (al no encontrar **5** a la cianhidrina **4b** que requiere).

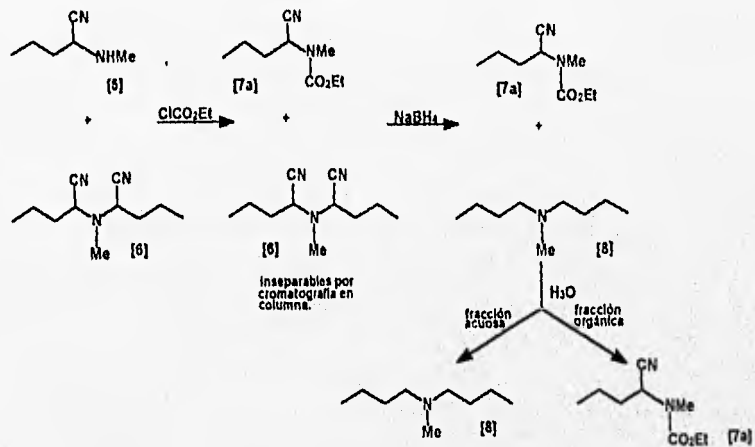
Sin embargo, aún y cuando se duplicó la cantidad teórica de CH_3NH_2 necesaria en la reacción, no se pudo evitar la formación total del dímero aunque sí se logró reducir el valor de 3% que es lo mínimo que nosotros pudimos alcanzar (en los experimentos iniciales la obtención de dímero fué aún mayor).

En otro grupo de experimentos consideramos que puesto que el dímero ya no puede reaccionar con el cloroformiato eléigido en la siguiente etapa de protección, pero sí el α -(N-metilamino) nitrilo **5** que daría el carbamato correspondiente, se podría intentar esta acilación sobre el crudo de reección y quizás ahore ya fuera posible la separación cromatográfica o por destilación del carbamato formado (obtenido de **5**) y el dímero **6** inalterado.

Desafortunadamente hecha esta reacción con ClCO_2Et como agente acilante, resultó en una mezcla inseperable cromatográficamente de **7a** y **6**, al coincidir los R_f de ambos compuestos en crometografie en cepa fine (cpf) en distintos eluyentes. Además cuando se intentaron separar por destilleción freccionada a presión reducida, si blén se logró enriquecer el carbamato **7a** más volátil, no se pudo liberarlo completamente del dímero **6** que siguió siendo erresirado durante la destilación.

Finalmente, el último intento de separeción que se hizo utilizó la mezcla anterior obtenida despues de la reección de ecilación con el ClCO_2Et . En este caso nuestra expectetive era que al trater esta mezcla con un reductor epropiado sería posible convertir el dímero **6** e la amina terciarie **8**, quedando inalterado el carbamato **7a**, lo que permitiría separarlos mediante una seperación base-neutro convencional (Esquema II):

ESQUEMA II



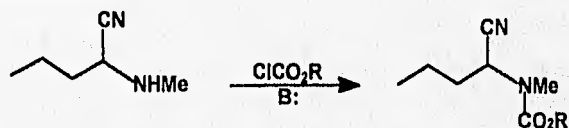
Como muestra el esquema anterior, se usó NaBH_4 para efectuar la decianación reductora del dímero **6**, por ser uno de los reactivos más simples, eficientes y comunes con el que se logra esta conversión. Aunque solo se hizo un experimento con una muestra pequeña, se comprobó que sí es factible esta separación aunque con un éxito solo parcial pues el rendimiento obtenido estuvo lejos de ser ideal (35 % para el carbamato **7a** crudo).

En resumen nuestra sugerencia de como preparar **5**, así como de su separación del dímero **6** y como purificarlo, involucra las siguientes etapas. Primero se recomienda usar no menos de 2 equivalentes de CH_3NH_2 para la obtención del aminonitrilo **5**, e intentar su separación del dímero **6** también formado, por una destilación fraccionada a presión reducida muy cuidadosa. En nuestra experiencia, con no más de 2 destilaciones es suficiente para obtener **5** puro.

El residuo de la destilación fraccionada (que todavía contiene cantidades apreciables del aminonitrilo **5**, así como al dímero **6**) se acila con el cloroformiato

apropiado lo que lo convierte al carbamato **7a** que es separado del dímero **6** por la reacción de decianación reductora y extracción base-neutro.

Para completar la obtención de los 2-(n-propil)-2-ciano(N-metil) carbamatos necesarios para el presente estudio, el aminonitrilo **5** se aciló con los cloroformatos correspondientes que en este caso fueron el de etilo y el de bencilo. La razón de haber escogido estos 2 agentes acilantes se debió a que por un lado se mantenía la homogeneidad en el grupo carbamato con los estudios precedentes (R=Et) y por otro lado el usar el grupo bencilo (R=CH₂Φ) nos daba la confianza de poder remover el grupo carbamato cuando fuera necesario ya que este grupo protector es el único (de los varios que se han probado) que ha podido ser removido:



7a, R=Et , 69.42 % de rendimiento
7b, R=CH₂Φ , 68.23 % de rendimiento

De acuerdo con nuestras observaciones previas, para el caso del derivado del carbamato de etilo la base que se utilizó fue el NaHCO₃ sólido, mientras que para el derivado del carbamato de bencilo se usó la Et₃N.

Los carbamatos **7a** y **7b** así preparados muestran en sus espectros de IR una banda en 1700 del CO y en ~2240 una banda de CN característica de este grupo funcional. En RMN-¹H muestra señal de N-Me como un singulete en 2.9 (3H), a 5.1-5.3 (1H) un singulete del metino. Como es de esperar estos espectros de RMN-¹H solo difieren en la parte alquímica del carbamato (R), siendo

prácticamente iguales en el resto de las señales. Las diferencias en la parte alquílica se resumen en la tabla 1.

Los rendimientos con los que se obtuvieron los carbamatos fueron de 69.42 % para el carbamato de etilo (después de purificar por destilación) y de 68.23 % del carbamato de bencilo (después de purificar por cromatografía en columna). En este caso se obtuvo una cantidad importante de un subproducto, lo que hizo necesaria la purificación cromatográfica. Este subproducto no se pudo caracterizar.

TABLA 1

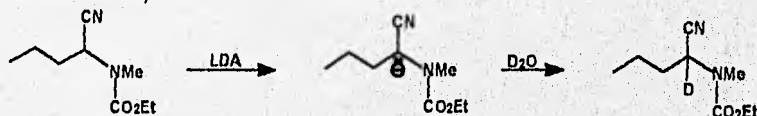
CARBAMATO	GRUPO R	SEÑALES EN RMP	RENDIMIENTO
7a	CH ₂ CH ₃	4.1 (c) y 0.8-1.1 (t)	69.42 %
7b	CH ₂ C ₆ H ₅	5.1 (s) y 7.3 (s)	68.23 %

1b. Deprotonación-alquilación del cianocarbamato 7a (R=Et)

Al inicio de esta investigación una de nuestras mayores preocupaciones era el saber si la reacción de deprotonación en los α -alquil- α -cianocarbamatos ocurriría con la misma facilidad con que se había dado para los α -fenil- α -ciano-N-metil carbamatos de alquilo 1. Aunque es conocido que tanto los α -alquil como los α -arilciano compuestos convencionales, son deprotonados rápidamente si se usa la base orgánica fuerte apropiada (como por ejemplo, la sal de litio de la diisopropilamina (LDA) ó la sal de litio del hexametildisilazano (LHMDS), la presencia del grupo carbamato en nuestros reactivos sumado al efecto inductivo +I del grupo alquilo podría resultar en un efecto disminuidor de la acidez tal, que

las bases comunes usadas con el propósito de deprotonarlas ya no fueron eficaces.

Por lo tanto antes de intentar reacciones de deprotonación-alkilación consecutivas, primero quisimos obtener evidencia de que la reacción de deprotonación estaba ocurriendo y a que grado de conversión. Esto se hizo de la manera usual que consiste en atrapar el carbanión formado con D_2O y aprovechar que el deuterio así incorporado no da señal en el espectro de RMN- 1H para determinar por integración la relación de material deuterado y no deuterado, que es una medida del porcentaje de carbanión formado. Con este fin, el compuesto **7a** se trató con 1,2 equivalentes de LDA en tetrahidrofurano (THF) seco a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, bajo atmósfera inerte (N_2) y después de 30 min. la reacción se interrumpió por la adición de D_2O . El aislamiento del compuesto recuperado y su análisis por RMN- 1H mostró que la incorporación del deuterio había sido completa (ausencia de la señal en δ 5.15).



Este experimento mostró de una forma inequívoca que independientemente de los efectos que ejercen los grupos alquilo y carbamatos sobre el centro por deprotonar, la LDA como base sigue siendo ideal para generar los carbaniones cuya reactividad ante electrófilos deseábamos estudiar.

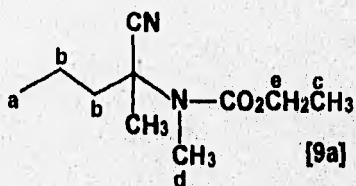
Haciendo uso de las condiciones de reacción anteriores para deprotonar (1,2 equivalentes de LDA, THF como disolvente, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, atmósfera de N_2 , 30 min.) y atrapando el carbanión resultante con distintos halogenuros de alquilo como electrófilos (de -40 hasta temperatura ambiente), se obtuvieron los productos alkilados correspondientes, los cuales se describen a continuación.

REACCION GENERAL DE ALQUILACION



- 9a R=CH₃
- 9b R=CH₂CH=CH₂
- 9c R=CH₂C₆H₅
- 9d R=CH₂CH₃
- 9e R=CH₂CH₂CH₂CH₂Cl
- 9f R=CH₂CH₂CH₂CH₂I
- 9g R=CH₂CH₂CH₂I

Así por ejemplo con 5 equivalente de MeI se obtuvo 9a en 87 % de rendimiento.

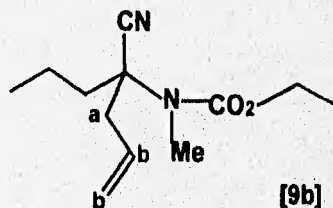


El compuesto 9a muestra en el espectro de IR bandas en 2238 y 1706 debidas a los grupos CN y C=O de ester respectivamente. Como todos los productos alquilados que se prepararon muestran las mismas bandas en casi las mismas posiciones, estas no se volverán a mencionar, excepto en el caso de alguna

diferencia importante en su posición ó bién porque el grupo introducido posea alguna característica especial que se manifieste en su espectro de IR.

Su espectro de RMN-¹H presenta un triplete en 0.95 (3H) debido al metilo del extremo de la cadena propilica (a) así como un multiplete entre 1.1-1.60 (7H) que incluye a los 2 metilenos de la cadena propilica (b) y al triplete del metilo de la porción etílica (c). También se observa el singulete (3H) en 3.00 debido al N-CH₃ (d) y el cuarteto en 4.20 debido al CH₂ de la porción etílica del éster (e). Todas estas señales caracterizan a la porción de la molécula que permanece constante en los productos de alquilación y con pequeñas variaciones en los desplazamientos químicos prácticamente no cambia entre un espectro y otro. Por lo tanto en la descripción de los espectros de RMN-¹H de los diferentes productos de alquilación solo nos referiremos a las señales que caracterizan al grupo introducido. Así por ejemplo, para el caso del compuesto 9a el grupo CH₃ que se introdujo aparece como un singulete en 1.75.

Cuando se utilizó como agente alquilante el bromuro de alilo se obtuvo en 57 % de rendimiento el producto 9b después de purificarlo por ccf preparativa:

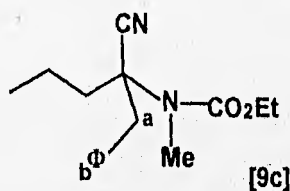


En su espectro de IR muestra bandas en 2225 del grupo CN y en 1700 de CO.

Su espectro de RMN-¹H presenta un triplete en 0.8-1.1 (3H) del metilo de la cadena propilica; en 1.2-1.4 (7H) de dos tripletes de dos metilenos y un metilo, las señales del grupo alilo introducido aparecen como una señal; en 2.10-2.60 (2H) para el metileno alílico (a); en 3.1 un singulete (3H) de N-CH₃; en 4.0 (2H) un

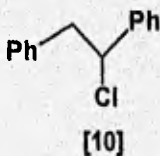
cuadruplete de un metileno y multipletes en 5.15, 5.30 y 5.65-6.00 (1H cada uno) para los hidrógenos vinílicos (b). Apparently los hidrógenos del metileno alílico no son magnéticamente equivalentes lo que ocasiona la señal multiplete observada en lugar del doblete que se esperaba.

Para nuestra sorpresa, cuando se usó como agente alquilante al cloruro de bencilo, que al igual que el yoduro de metilo y el bromuro de alilo, son de los llamados buenos agentes alquilantes el rendimiento de producto 9c fué de solo 28 %.



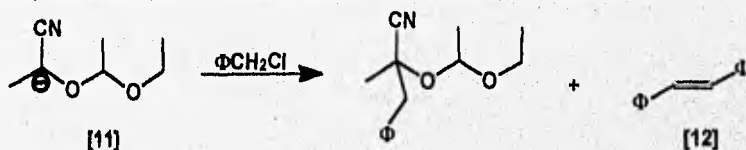
La caracterización del grupo bencilo introducido se hizo por su espectro de IR que muestra las bandas en 768 y 704 debidas al grupo fenilo ("benceno monosustituido"), en 2240 presenta bandas pertenecientes al grupo CN y en 1702 al CO y por su espectro de RMN-¹H que presenta un triplete a 0.8-0.9 (3H) del metilo de la cadena alifática; en 1.1-1.4 un multiplete (6H) de los metilenos de la cadena alifática, un sistema AB en 3.10 y 3.50 debido al CH₂ bencilico (a) y un singulete en 7.30 para los hidrógenos aromáticos del fenilo (b).

La razón de que el rendimiento no haya sido alto en esta reacción se debe a la formación de varios subproductos, uno de los cuales (el más importante de acuerdo a la cantidad obtenida) se pudo caracterizar mediante sus espectros de IR y RMN ¹H como el compuesto.



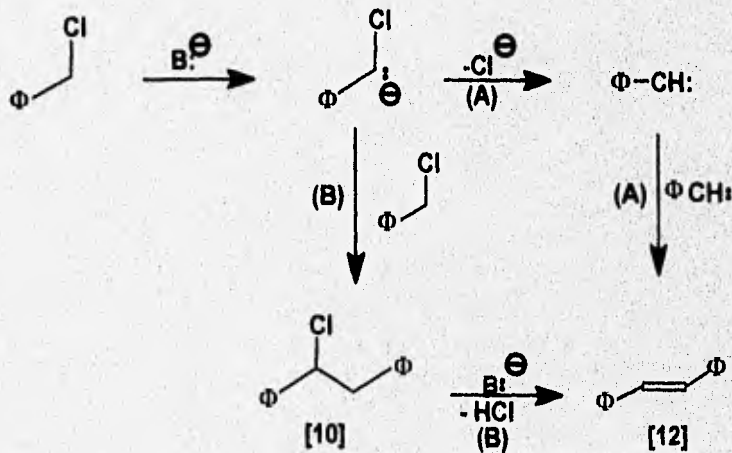
Este producto es un aceite viscoso que muestra en su espectro de IR bandas de absorción en 1804-1948 de sobretonos de aromáticos monosustituídos y en su espectro de RMN-¹H se observa un doblete en 3.0 (2H) del metileno unido al anillo aromático; en 5.0 un triplete del metino unido al cloro (1H) y en 7.1-7.4 un multiplete (10H) correspondiente a los hidrógenos de los 2 grupos fenilo.

La obtención de subproductos durante la alquilación de carbaniones muy básicos (por ejemplo 11) con cloruro de bencilo es conocido⁹, aunque el principal subproducto de esta reacción se identificó como el trans-estilbena 12:



La formación de este subproducto se racionalizó como consecuencia de la dimerización del fenilcarbeno de acuerdo al Esquema III (ruta A):

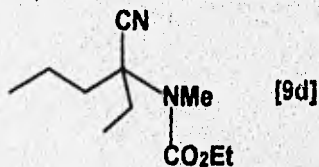
ESQUEMA III



Sin embargo, el hecho que en nuestro caso se haya aislado el derivado clorado **10** como subproducto, abre la interesante posibilidad de un mecanismo de reacción alternativo para explicar la obtención de ese trans-estilbeno, en la cual primero se formaría el derivado clorado **10** cuya dehidrocloración produciría el trans-estilbeno **12** (ruta B).

Aunque todavía no se realiza experimentalmente, las rutas A ó B del Esquema III sugieren también como evitar (ó minimizar) esta reacción lateral y en consecuencia incrementar el rendimiento del producto de alquilación "normal" **9c**. En efecto, si el problema reside en que el agente alquilante está siendo deprotonado, quizás si se usara un halógeno menos electronegativo que el cloro, como lo son el bromo y el yodo se pudiera retardar esa deprotonación. Lo que es más, el uso de un éster sulfónico (bencensulfonato ó tosilato de bencilo) podría ser el caso ideal para probarse experimentalmente.

Continuando con las reacciones de alquilación del carbanión derivado de **7a**, cuando éste se trató con yoduro de etilo se siguió obteniendo un excelente rendimiento de producto alquilado, en este caso de un 73 %.



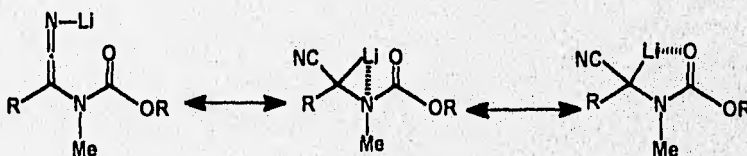
En este caso la identificación por RMN-¹H del grupo etilo introducido resulto más difícil de establecer por sobreponerse las señales que lo componen con las del grupo n-propilo. Sin embargo, por la ausencia de la señal del ciano de la materia prima y por la integración del mismo espectro, se pudo establecer que se había obtenido el producto de etilación esperado.

Por otro lado y no del todo inesperado por los antecedentes de que disponíamos, el rendimiento de producto etilado 9d decrece notablemente si se usa como agente alquilante bromuro de etilo en lugar de yoduro etilo (8 % de rendimiento).

La reacción de etilación del carbanión derivado de 7a con bromuro de etilo también se hizo en presencia de hexametilfosforicotriamida (HMFA) por un procedimiento que llamaremos método de alquilación B (ver parte experimental). La HMFA es un disolvente de elevada polaridad que aumenta la reactividad de los aniones presentes en el medio en reacciones de alquilación. Este disolvente facilita la separación del catión contraiónico del carbanión, haciendo a este una especie más "desnuda" para reaccionar, lo que se manifiesta en una mayor reactividad nucleofílica.

Sin embargo, aunque el rendimiento se incrementó hasta 18 %, el efecto benéfico de la HMFA no fué suficiente para hacer práctico el rendimiento de la reacción de alquilación del carbanión derivado de 7a con el bromuro de etilo.

Aparentemente los carbaniones que estamos estudiando son especies muy estabilizadas (poco reactivas) en las que además de las contribuciones de estabilización normales por participación electrónica delocalizante del grupo CN, también recibe estabilizaciones adicionales por parte del nitrógeno y del carbonilo del carbamato:



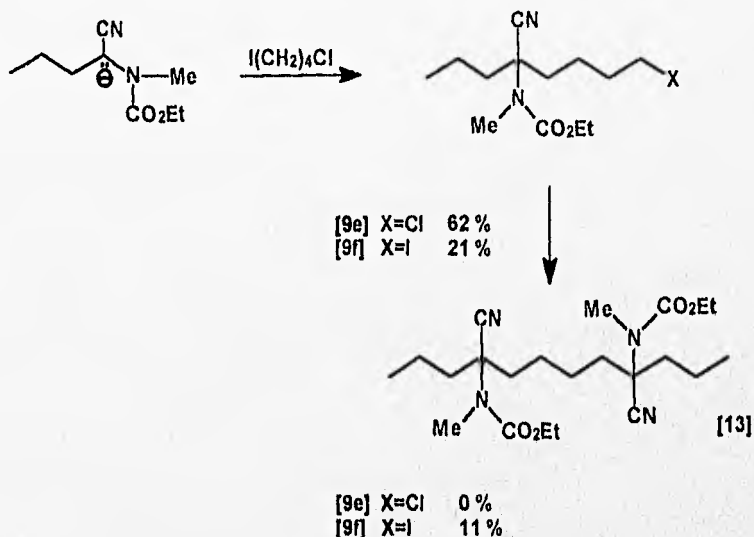
Precisamente la función de la HMFA sería la de separar al litio de estas especies que están contribuyendo a la estabilidad del carbanión, pero al menos

con las proporciones de HMFA que nosotros utilizamos, esto no fué suficiente para incrementar la reactividad del carbanión.

También queremos hacer notar que esta baja reactividad del carbanión hacia los derivados bromados en presencia ó ausencia de HMFA ya se había observado durante el estudio de la reactividad del carbanión derivado del α -fenil- α -ciano-N-metil carbamato **1²⁶**. Sin embargo, como en el caso actual se estaba dando el cambio de sustituyente en α estabilizador ($R=C_6H_5$) a desestabilizador ($R=C_3H_7$) del carbanión, nuestra expectativa era que ahora la reactividad de éste hacia los derivados bromados sería mayor. Como no fué éste el caso, debemos concluir que la naturaleza misma de los carbaniones de α -cianocarbamatos es la causante de su baja reactividad y es independiente del sustituyente en α (sea arilo ó alquilo)

Con todo y el que no se puedan usar derivados bromados representa una limitación del método, esta diferencia de reactividades hacia derivados yodados y bromados podría ser útil en aquellos casos en que se pudiera utilizar como agente alquilante un derivado dihalogenado monoyodado. Esto podría permitir un control regioquímico mediante la funcionalización con el α -ciano-N-metilcarbamato carbenión en el carbono del derivado yodado, mientras queda disponible el otro halógeno para otro tipo de transformación.

Lo anterior queda ejemplificado en la preparación del derivado clorado **9e** por la alquilación del carbanión derivado de **7a** con 1-cloro-4-yodobutano en un aceptable 62 % de rendimiento:



En contraste, si la alquilación del carbanión derivado de **7a** se hace con el 1,4-diyodobutano el rendimiento de producto monoalquilado **9f** X=I es de solo 21 %. La notable diferencia entre ambos rendimientos se debe a que en el primer caso la reacción se detiene en el paso de la monoalquilación, ya que el derivado clorado así obtenido **9e** (R=Cl) es totalmente inerte al carbanión derivado de **7a**. Por el contrario, en el segundo caso el producto de monoalquilación **9f** (R=I) siendo reactivo hacia el carbanión derivado de **7a** puede reaccionar de nuevo para dar como subproducto el compuesto dialquilado **13**. La acumulación de este subproducto a expensas de **9f** (R=I) es el responsable del bajo rendimiento obtenido cuando se usa como agente alquilante el 1,4-diyodobutano.

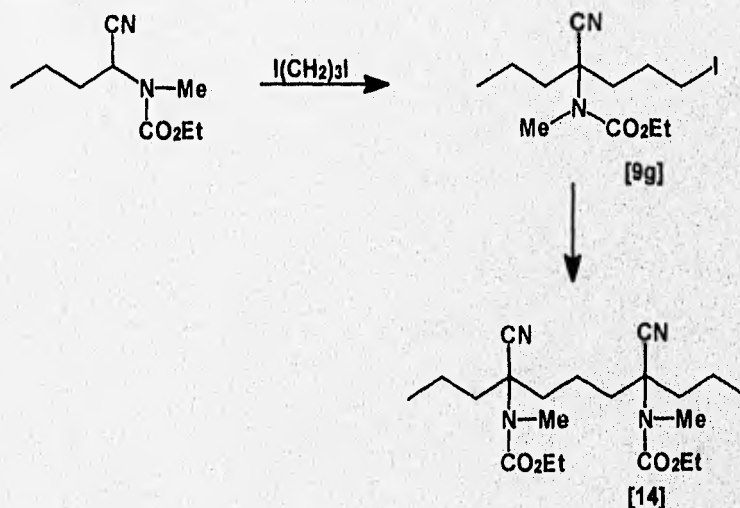
En su espectro de IR de **9e** (X=Cl) muestra bandas en 2237 del grupo CN y en 1704 del grupo CO. En el espectro de RMN-¹H se observa un triplete en 0.9-1.0 (3H) del metilo de la cadena alifática; en 1.1-2.2 (13H) un multiplete de un metilo y cinco metilenos; en 3.0 (3H) un singulete del grupo Nme; en 3.50 un triplete que

se ha asignado al metileno unido al cloro y en 3.9-4.2 (2H) un cuadruplete de un metileno.

Para el caso del derivado monoalquilado **9f** (X=I), en su espectro de RMN-¹H el triplete asignado al metileno unido al yodo, se encuentra desplazado a mayor campo (3.15) debido a la menor electronegatividad del yodo con respecto al cloro.

Por su parte el subproducto dialquilado **13** presenta en su espectro de RMN-¹H señales de 0.8-1.0 (6H) de un triplete de los metilos de las cadenas *n*-propilicas; en 1.1-1.3 (22H) de un multiplete debido a todos los metilenos y a los dos metilos de los etilos; en 2.7-3.0 (6H) un singulete de los grupos Nme y en 4.0-4.3 (4H) de un cuadruplete del grupo -CO₂CH₂.

Un resultado similar al anterior, se obtuvo cuando se hizo la alquilación del carbanión derivado de **7a** con 1,3-diyodopropano como agente alquilante; en este caso los rendimientos de producto mono y dialquilado (**9g**, X=I) y **14** respectivamente) fueron de 6 y 21.29 %.



En este caso no se hizo la reacción con 1-halo-3-yodopropano como agente alquilante, con propósito de comparación.

En su espectro de IR presenta bandas en 2238 del grupo CN y en 1704 del grupo CO. En el espectro de RMN-¹H de 9g (X=I), se observa en 0.9-1.1 (3H) de un triplete del metilo de la cadena n-propilica, en 1.6-2.5 (10H) de un multiplete de los metilenos; en 3.1 (3H) de un singulete del NMe; en 3.1-3.3 (2H) de un triplete del metileno unido al yodo; en 4.0-4.3 (2H) de un cuadruplete de un metileno.

Para el subproducto dialquilado 14 presenta en su espectro de RMN-¹H muestra señales de 0.8-1.1 (6H) de un triplete de los metilenos de las cadenas n-propilicas; en 1.2-2.0 (20H) de un multiplete debido a todos los metilenos y a los dos metilos de los etilos; en 3.1 (6H) un singulete de los grupos NMe y en 4.0-4.3 (4H) de un cuadruplete del grupo CO₂CH₂.

Como tampoco se puede descartar que en algunos casos esté mas disponible un derivado diyodado sobre el correspondiente monoyodo halocompuesto, se realizaron algunos experimentos con el objeto de suprimir ó al menos disminuir la cantidad de producto dialquilado en aquellos casos en que se vea uno forzado a usar un derivado diyodado como agente alquilante. En la forma normal, de realizar estas alquilaciones, el derivado halogenado se agrega a la solución fría del carbanión formado, lo que significa que para el caso de derivados dihalogenados reactivos, estos se encuentran desde el principio de la reacción en un medio donde existe proporcionalmente un exceso del carbanión el cual tiene la oportunidad de alquilar doblemente al derivado dihalogenado presente. Si se pudiera usar un medio en donde se invirtieran las proporciones relativas de carbanión y derivado dihalogenado, esto es, que dicho compuesto estuviera en exceso con respecto al carbanión, habría la posibilidad de suprimir o al menos reducir la formación del subproducto dialquilado. Estas nuevas condiciones se

podrían alcanzar si ahora el carbanión fuera el que se adicionará al compuesto dihalogenado ("adición inversa", método C).

Los rendimientos que se obtuvieron al realizar las alquilaciones del carbanión derivado de 7a con 1,3-diyodopropano y con 1,4-diyodobutano por el método de "adición inversa" fueron de 32.06 % para 9g y 34 % para 9f, lo que representa un incremento importante particularmente para el caso de 9g. Aunque con este método de "adición inversa" no se pudo evitar totalmente la formación de producto dialquilado, este procedimiento representa la mejor opción cuando se tienen que usar derivados diyodados, como agentes alquilantes.

Las distintas reacciones de alquilación del carbanión 7a con halogenuros de alquilo se resumen en la tabla 2:

TABLA 2

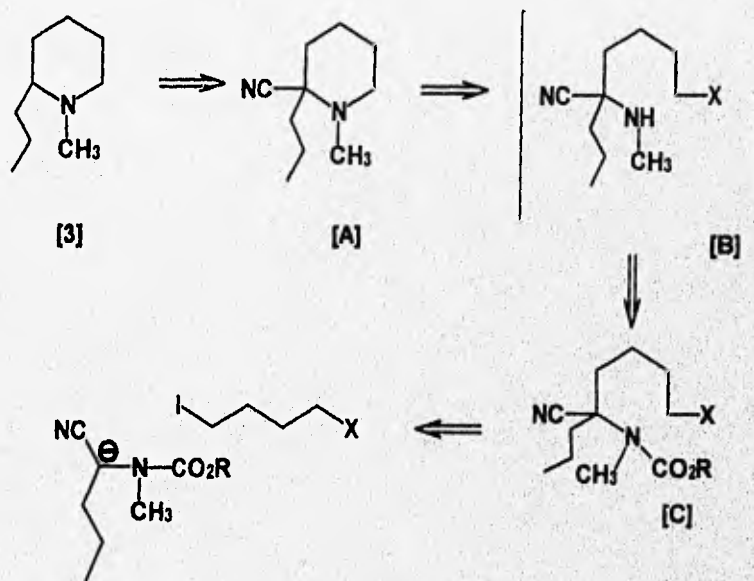
HALOGENURO DE ALQUILO R-X	METODO DE ALQUILACION	RENDIMIENTO (%)	REFERENCIA (%)
CH ₃ I	A	87.0	75.0*
CH ₂ =CHCH ₂ Br	A	57.0	94.0*
ΦCH ₂ Cl	A	28.0	-----
CH ₃ CH ₂ I	A	73.0	-----
I-(CH ₂) ₄ -I	A	21.0	20.96**
I-(CH ₂) ₄ -I	C	34.5	68.01**
I-(CH ₂) ₄ -Cl	A	62.0	73.41**
CH ₃ CH ₂ Br	A	8.0	-----
CH ₃ CH ₂ Br	B	18.0	-----
I-(CH ₂) ₃ -I	A	6.0	-----
I-(CH ₂) ₃ -I	C	32.1	40.8**

*Ver referencia 9.

**Ver referencia 25.

Como se mencionó en la página 10 una de las finalidades (a mediano ó largo plazo) del estudio que estamos realizando sobre los carbaniones de α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo, es la posibilidad de utilizarlos en la síntesis de algunos alcaloides de estructuras relativamente sencillas, como por ejemplo la N-metilcoína **3** que forma parte de los alcaloides de la cicuta. Un análisis retrosintético para este alcaloide que sigue el mismo patrón que se usó para el desazacarboanálogo de la nicotina²⁶ se muestra en el esquema IV:

ESQUEMA IV



El intermediario **C** corresponde precisamente a los productos de monoalquilación **9e** y **9f**, cuya preparación se discutió en las páginas 26 y 27. Lo que se necesita para completar la síntesis de este alcaloide a partir de **C** es : 1)

Remover el grupo carbamato para liberar la haloamina **B** que muy probablemente se ciclaría a la 2-cianopiperidina **A** y 2) Una decianación reductora de **A**.

De acuerdo con los antecedentes de que disponemos, se esperan problemas durante la remoción del grupo carbamato por resultar este grupo más resistente al ataque de diferentes reactivos, de lo que inicialmente se pensó. Sin embargo, y a fin de estar preparados para cuando nos tengamos que enfrentar a esta inminente situación, fué que decidimos preparar también aquellos compuestos análogos a **C**, pero con el grupo bencilo en lugar de etilo en el carbamato. Esta preparación se discute en la siguiente sección.

1c. Deprotonación-alquilación del cianocarbamato **7b** ($R=CH_2\Phi$).

El uso del grupo benciloxicarbonilo (ó carbobenciloxi) para la protección del grupo amino, ha sido de mayor contribución para 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 puntos de ebullición relativamente bajos (por ejemplo tolueno, bromuro de bencilo).

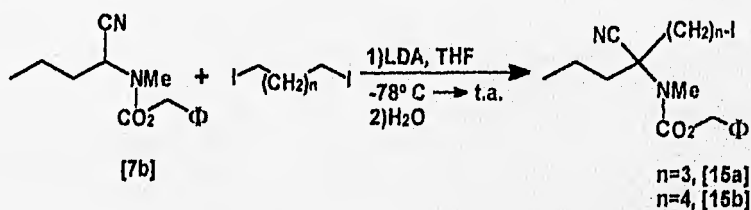
El empleo de este grupo protector para el α -fenil- α -ciano-N-metilcarbamato de alquilo ya fue descrito en el trabajo previo, así como algunas reacciones de alquilación. En aquel estudio se demostró que este grupo carbobenciloxi es el único que se ha podido remover, sin afectar las demás funcionalidades presentes de todos los derivados similares con los que se ha trabajado. Una aplicación del uso de este grupo protector fué durante la síntesis del desazacarboanálogo de la nicotina.

Como en el caso anterior, también se usó este grupo protector en el 2-(n-propil)-2-ciano-(N-metil)carbamato de bencilo **7b**, aunque solo se intentaron reacciones de alquilación con aquellos derivados diiodados que consideramos

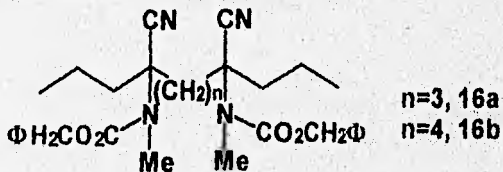
podrían ser útiles para sintetizar la N-metilcoína como son el 1,3-diyodopropanoⁱⁱ y el 1,4-diyodobutano.

Por las razones que ya se discutieron estas alquilaciones se realizaron por el método C ("adición inversa").

Los rendimientos obtenidos fueron de 34.97 % para el compuesto **15a** después de purificarlo por cromatografía en columna pero de solo 3.90 % para el compuesto **15b** después de purificarlo por ccf.



La razón de haber obtenido rendimientos bajos, se debe a que como es normal en estas reacciones, también se obtuvieron los correspondientes productos dialquilados **16a** y **16b** como subproductos. De cualquier forma, el rendimiento obtenido de **15b** es anormalmente bajo por lo que será necesario repetir este experimento para confirmar, ó no, el valor obtenido.



ⁱⁱ La síntesis de la N-metilcoína usando como intermediarios los compuestos **9g** y / ó **15a** no se menciona en el texto pero es otra posibilidad que esperamos explorar posteriormente.

El espectro de IR de **15a** presenta bandas en 2234 del grupo CN y en 1704 del grupo CO. En los espectros de RMN-¹H de se observa en 0.9-1.1 (3H) un triplete del metilo de la cadena propilica; en 1.2-2.6 (8H) un multiplete de los metilenos, en 2.9-3.1 (5H) un singulete del metileno unido al yodo y de los grupos NMe; en 5.1-5.2 (2H) un singulete de CO_2CH_2 y en 7.3 (5H) un singulete del anillo aromático.

El espectro de RMN-¹H de **15b** es similar al de **15a**, unicamente presenta en 1.3-2.3 (10H) un multiplete de los metilenos.

El espectro de RMN-¹H del compuesto dialquilado **16a** presenta en 0.9-1.1 (6H) un triplete de los metilos de las cadenas n-propilicas; en 1.2-2.3 (14H) un multiplete de los metilenos; en 3.1 (6H) un singulete de los grupos NMe; en 4.7 (2H) un singulete de $-\text{CH}_2\text{-}\Phi$; en 5.2 (2H) un singulete de $-\text{CH}_2\text{-}\Phi$ y en 7.3 (10H) un singulete de los grupos $-\text{CH}_2\text{-}\Phi$. Para el compuesto **16b** su espectro de RMN-¹H es similar al del compuesto **16a**, presentando en 1.0-2.0 (16H) un multiplete de los metilenos.

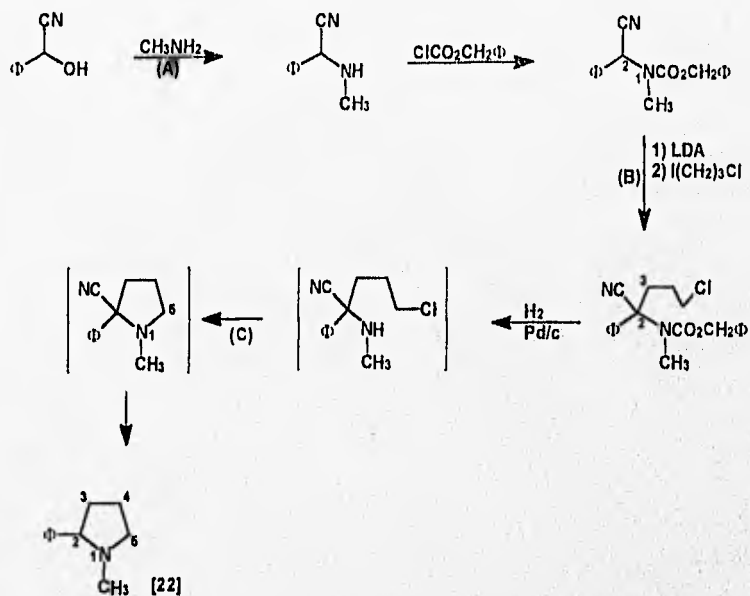
El uso de los compuestos ya mencionados en esta tesis como intermediarios potenciales para sintetizar la N-metilcoiina se encuentran actualmente en estudio en nuestro laboratorio y los resultados que se deriven de él se presentarán en su oportunidad.

2. Exploración de una ruta alternativa al desazacarboanálogo de la nicotina

22

En la sección 1 en varias partes del texto se ha hecho mención de la síntesis de un desazacarboanálogo de la nicotina **22** haciendo uso de los reactivos de α -ciano-N-metilcarbamatos de arilo y a la fecha esta preparación representa lo más cercano a la síntesis de un alcaloide que hemos podido realizar. Esta ruta de síntesis se muestra en el esquema V.

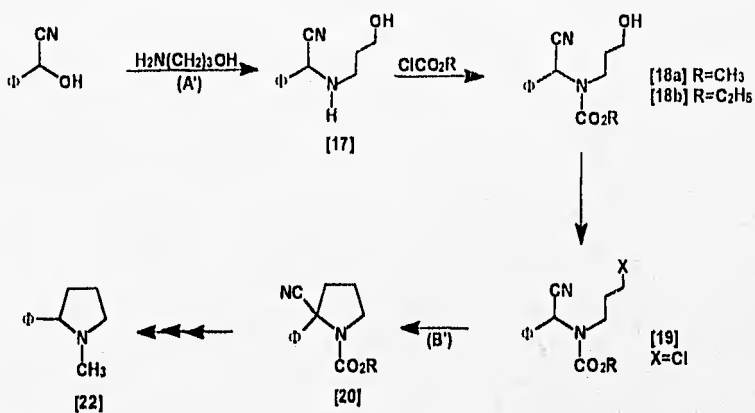
ESQUEMA V



En esta síntesis, la secuencia de construcción del anillo de pirrolidina involucra las etapas de formación de las uniones N-C₂ (paso A), C₂-C₃ (paso B) y N-C₅ (paso C) (según la numeración del anillo de la pirrolidina).

Como una alternativa a la ruta anterior, se nos ocurrió que se podría lograr alguna simplificación si la amina que se utilizara para formar el aminonitrilo inicial ya trajera incorporados los carbonos faltantes (3) para formar la pirrolidina y además un grupo funcional en el extremo de la cadena que permitiera la ciclación final con el carbanión del α-clano-N-metilcarbamato presente. Esta posibilidad se muestra en el siguiente esquema de síntesis:

ESQUEMA VI

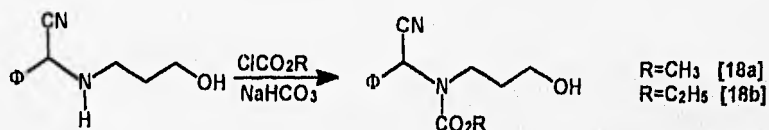


En esta nueva ruta, el anillo de pirrolidina sería construido en solo 2 etapas via la formación de las uniones N-C₂ (paso A) y C₂-C₃ (paso B). Por lo tanto, y dada la disponibilidad del 1-amino-3-propanol, nos pareció de interés evaluar experimentalmente esta ruta ya que en caso de concretarse dispondríamos de 2 rutas para decidir cual de ellas es la mejor para intentar la síntesis del alcaloide mismo (la nicotina).

El primer paso de la secuencia (la formación del α -aminonitrilo-alcohol) se hizo a partir del mandelonitrilo y el 1-amino-3-propanol, utilizando las mismas condiciones que habían sido empleadas previamente por nosotros con otras aminas, solución en metanol a temperatura ambiente. Después de 8 hrs. se obtuvo el α -aminonitrilo deseado **17** en 93 % de rendimiento, como un aceite amarillo viscoso y que se usó crudo para la siguiente reacción (la formación del carbamato).

También para esta reacción se utilizaron condiciones ya establecidas previamente, con sustratos análogos que en este caso fué el usar NaHCO₃ sólido

como base para neutralizar el ácido que se forma en el seno de la reacción y CH_2Cl_2 como disolvente. Los carbamatos que se prepararon fueron el de metilo y el de etilo **18a** y **18b**, los que se obtuvieron en rendimientos de $\approx 65\%$ usando excesos del cloroformiato correspondiente (2.1 equivalentes para el caso del ClCO_2Me y 1.5 equivalentes para el ClCO_2Et). Con cantidades menores de agente acilante, los rendimientos disminuyen y así por ejemplo para el caso del carbamato de etilo **18b** con 1.2 equivalentes de ClCO_2Et el rendimiento es de solo 42 %.



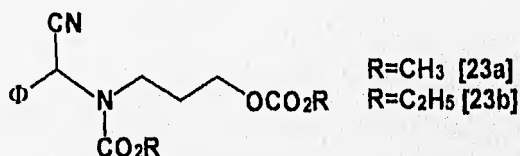
Los espectros de IR presentan bandas en 730 y 770 de anillo aromático monosustituído; en 1710 una banda característica del grupo CO, en 2240 la absorbancia correspondiente a CN; y en 3400 la banda debida a las vibraciones de alargamiento de OH.

En $\text{RMN-}^1\text{H}$ se observa una señal ancha en 2.20 (1H) debido al OH la cual intercambia con D_2O ; en 1.35 un triplete (3H) del metilo del grupo etilo; en 1.6 un quintuplete (2H) del metileno central de la cadena; en 3.30 un triplete dobleteado (2H) para el CH_2 vecino al nitrógeno; en 3.5 un triplete para el CH_2 vecino al oxígeno; en 4.2 un cuarteto para el CH_2 del ester; en 6.4 ppm un singulete (1H) del metino, y en 7.4 ppm un siugulete (5H) del anillo aromático.

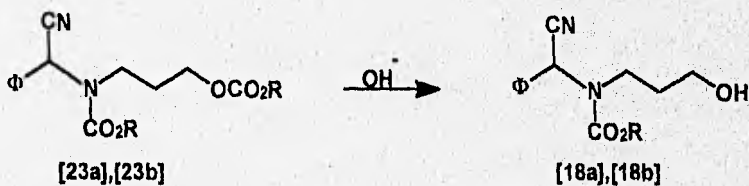
En su espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ se observa en 1.6 un quintuplete (2H) del metileno central; en 2.8 una señal ancha (1H) del grupo OH que intercambia con D_2O ; en 3.50 un triplete debido al CH_2 vecino al OH y en 3.30 un triplete dobleteado para

el CH₂ vecino al nitrógeno; en 3.8 un singulete (3H) del metilo; en 6.35 un singulete (1H) del metino, y en 7.35 un singulete (5H) del anillo aromático.

Los rendimientos moderados de **18a** y **18b** en la reacción de acilación se deben a la formación simultánea de subproductos menos polares, separados de los productos principales por cromatografía en columna de sílice. La obtención de estos subproductos identificados como los carbamatos-ésteres **23a** y **23b**, se puede considerar como normal, ya que según se mencionó antes se usaron excesos del agente acilante.

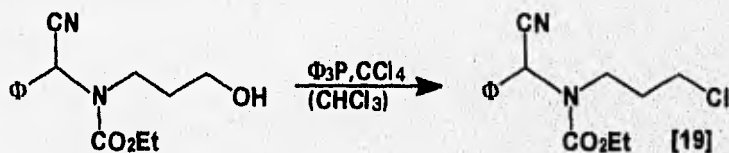


Hay que tener en cuenta que si bien la formación de estos subproductos hizo necesaria su separación cromatográfica de los productos principales, desde el punto de vista del rendimiento éste no es afectado mayormente y de hecho se ve incrementado por la posibilidad de convertir los subproductos en carbamatos-alcoholes correspondientes por saponificación:



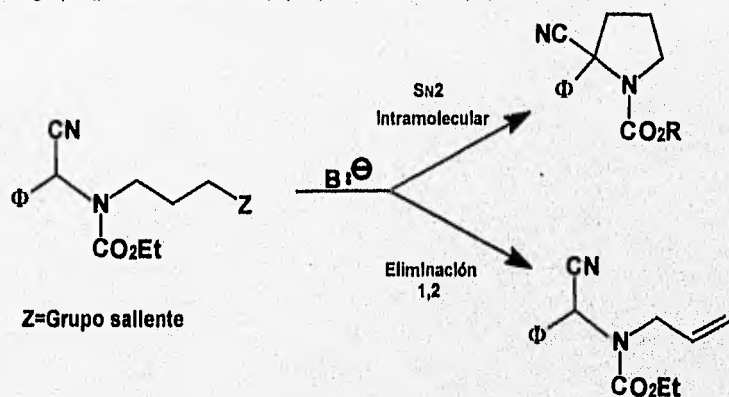
Una posibilidad interesante, que sin embargo no se ha probado experimentalmente, sería darle un tratamiento básico al crudo de la reacción de acilación con el cloroformiato, a fin de convertir el subproducto menos polar en el carbamato-alcohol. Hecho así, probablemente se evitara la purificación cromatográfica con la consecuente simplificación del proceso de preparación de **18a** y **18b**.

Para intentar la reacción de ciclación, primero es necesario convertir el grupo OH de **18a** y / ó **18b** en un buen grupo saliente, el cual nos pareció que podría ser el derivado clorado. Para el caso de **18b**, la obtención del derivado clorado **19** se hizo por el método de la trifenílfosfina y el CCl_4 , obteniéndose un 42 % de rendimiento de producto como un aceite amarillo viscoso después de purificarlo por cromatografía en columna de SiO_2 .



En su espectro de IR presenta bandas en 1700 características del grupo CO, en 2240 la absorbancia corresponde a CN. En su espectro de RMN- ^1H se observan en 1.25 un triplete (3H) del metilo del grupo etilo; en 1.5-1.2 un multiplete (2H) del metileno central; en 3.2-3.4 el triplete y el triplete dobleteado de los metilenos vecinos al Cl y al nitrógeno respectivamente; en 4.2 un cuadruplete (2H) del metileno del ester; en 6.4 un singulete (1H) del metino, y en 7.4 un singulete (5H) del anillo aromático.

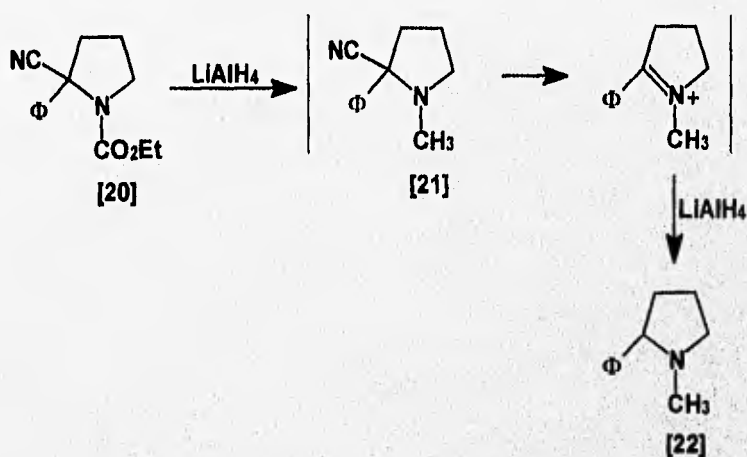
Puesto que se conocen varios grupos con mejor capacidad saliente que el cloro (por ejemplo el yodo ó el tosilato), la elección hecha por nosotros merece una explicación. En primer lugar nos pareció que tratándose de una reacción de ciclación intramolecular, lo que se pretendía realizar con 19, para que ésta ocurriera satisfactoriamente, la capacidad saliente del grupo usado era de importancia secundaria. Pero además, al usar un grupo con capacidad saliente de mediana reactividad probablemente se evitaría la reacción de eliminación-1,2 de ese grupo (para dar la olefina) que potencialmente podría ocurrir:



Aunque no se ha estudiado extensamente esta reacción de ciclación, hasta ahora no se ha podido aislar algún producto en cantidad suficiente que permita su identificación como la pirrolidina buscada. Los 2 intentos que se probaron utilizaron NaH como base, en dimetilformamida (DMF) seca como disolvente a temperatura ambiente por varias horas.

En un primer intento se trataron de aislar los productos de ciclación iniciales, pero la escasa cantidad de producto crudo y su complejidad no permitió aislar ningún compuesto puro.

En el segundo intento, el crudo de la reacción se redujo con LiAlH_4 , con la intención de convertir el supuesto carbamato cíclico obtenido en el aminonitrilo **21**, el cual podría ser decianado reductoramente por el exceso de LiAlH_4 al desazacarboanálogo de la nicotina **22**.



En este caso se obtuvo un compuesto sólido en 2 % de rendimiento, cuyo espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ es muy complejo y no pudimos interpretarlo. Cabe recordar que el desazacarboanálogo de la nicotina **22** es un líquido.

Aunque no fué posible concluir satisfactoriamente esta investigación, creemos que el haber desarrollado una ruta sintética simple y conveniente para obtener el sustrato por ciclar **19**, lo que debe de facilitar la tarea a quién (ó quienes) sean capaces de completar las reacciones faltantes del esquema VI.

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-¹H fueron registrados en un espectrofotómetro Varian EM-390 de 90 MHz., utilizando como disolvente CDCl₃ 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, c=cuadruplete, q=quintuplete, m=multiplete, tbu=terbutilo y ArH=aromático monosustituido. 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 valnillina al 2% en etanol-ácido sulfúrico (1:1), seguido de calentamiento.

α -(N-metilamino)-pentanonitrilo (5)

A una solución fría (baño de hielo) de piro-sulfito de sodio en agua (5.5 g / 15 ml), bajo agitación magnética, se adicionaron 5 g. (1.0 eq., 44.6 mmol) de butiraldehído recién destilado. Pasados 30 min se agregó rápidamente metilamina acuosa al 33% (7.54 ml, 2.0 eq., 80.22 mmol) y después de 30 min se adiciono KCN finamente pulverizado (4.5g, 1.0 eq., 69.23 mmol). Se continuó la agitación una hora más, se separó la capa aceitosa y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 15). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó al vacío, obteniéndose 7.1583 g. de producto crudo, el cual

se purificó por destilación a presión reducida (65 °C / 25 mmHg). Se obtuvieron 4.46 g. (51 % de rendimiento) de producto puro el cual es un aceite incoloro.

IR (película, cm^{-1}): 3300-3400, 2245, 1380.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.2-1.4 (t,5H), 1.7-1.9 (m,2H), 2.5 (s,1H), 2.9 (s,3H), 5.0 (t,1H,).

Intento de separación de monomero (7a) y dimer (6)

En un matraz de fondo redondo, provisto de un agitador magnético se disolvieron (0.3g,1 eq., 1.6mmol) de la mezcla de 7a y 6 en 5ml. de isopropanol. Se añadieron (0.070g, 1eq., 1.84mmol) de NaBH_4 . La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C, durante 3 hrs. Después de 24 hrs. de reacción, se adicionó otro equivalente de NaBH_4 y se dejó reaccionar 4hrs. mas. Se adicionó acetona y se eliminó el disolvente a presión reducida. A la mezcla resultante se adicionó HCl al 5 % hasta un pH ácido. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10) el disolvente se eliminó por evaporación al vacío. Se obtuvieron 0.105g (35 % de rendimiento de carbamato), el cual se purificó por CC utilizando Hexano-Acetato de etilo 90:10, obteniéndose 0.087g (29 % de rendimiento de carbamato puro). A la sal de amina se le adicionó NaOH hasta pH básico, se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 10 ml), se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvieron 0.02g de amina.

α -(N-carbetoil-N-metilamino)-pentanonitrilo (7a)

En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético, se colocaron 4.46 g (1.0 eq, 39.82 mmol) de 5, disueltos en 10 ml de CH_2Cl_2 ; se enfrió en un baño de hielo y se añadieron poco a poco en un lapso de 15 min., 12.092 g (3.6 eq, 147.46 mmol) de NaHCO_3 sólido. Posteriormente se

adicionaron, gota a gota, durante 15 min, 13.83 g (3.2 eq, 127.44 mmol) de cloroformiato de etilo. El progreso de la reacción se siguió por ccf (Hexano-acetato de etilo, 85:15), finalizando ésta en 4 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 por evaporación al vacío y se extrajo con AcOEt (3 x 15ml); la fase orgánica se lavó con agua (3 x 5ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, obteniéndose 7.6888 g de producto crudo, el cual se purificó por destilación a presión reducida (70 °C / 3.3 mmHg) obteniéndose 5.0876 g de producto puro (69% de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 2960-2870, 2245, 1700-1710 1470, 1390-1380 y 700.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.8-1.1 (t,3H), 1.2-1.4 (t,5H), 1.7-1.9 (m,2H), 2.9 (s,3H), 4.1 (c,2H), 5.0-5,3 (t,1H).

α-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)-pentanonitrilo (7b)

En un matraz redondo, provisto de un agitador magnético se colocaron 2.4585g (1.0 eq., 21.95 mmol) de **5** disueltos en 10 ml de CH₂Cl₂, se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota, 5.8335g (2.6 eq., 57.65 mmol) de trietilamina al 99 %. Posteriormente se adicionaron gota a gota, en un lapso de 15 min 8.6417g (2.2 eq., 50.83 mmol) de cloroformiato de bencilo al 95%. Siguiendo el curso de la reacción, por ccf (Hexano-Acetato de etilo, 95:5), finalizando ésta en 24 h. Al término de la reacción se le adicionaron 10g de hielo y se dejó una hora a temperatura ambiente; se eliminó el disolvente al vacío, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml); la fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de evaporar el disolvente al vacío, obtuvieron 7.1658 g. de producto crudo, cuya purificación se efectuó por cromatografía en

columna (SiO₂ flash, Hexano-acetato de etilo, 95:5). Se obtuvieron 3.7239 g (68.23% de rendimiento de producto puro).

IR (película, cm⁻¹): 3000-3100, 2948-3000, 2240, 1706, 1456-1470, 1398-1380, 710 y 690.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.8-1.0 (t,3H), 1.1-1.8 (m,4H), 2.9 (s,3H), 5.1 (s,3H) y 7.3 (s,5H).

**Deprotonación y alquilación de los α -(N-carboalcoxi-N-metilamino)-
pentanonitrilos 7a y 7b.**

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

METODO "A" DE ALQUILACION

En un matr az de fondo redondo, provisto con dos bocas 14/20 de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se colocaron 2 ml de THF anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno, y se enfr o en baño de hielo seco-acetona. Después de 10 min. de estar en éstas condiciones, se adicionaron 1.5 eq. de n-butilitio 1M en hexano y posteriormente se agregaron 1.5 eq. de diisopropilamina anhidra. Después de 10 min, se agregaron 0.5 g (1.0 eq.) del carbamato correspondiente en 5 ml de THF y se dejó por 30 min a -78 C. Se cambi  el baño de enfriamiento por uno de hielo seco-clorobenceno y por último se adicionó el electrófilo correspondiente (las cantidades agregadas de electrófilo se especifican en cada caso en particular). Se dejó que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y se dejó en estas condiciones por una hora más. Terminado el tiempo de reacción, se adicionaron 10 ml de agua, se agitó durante 10 min. y el disolvente se evaporó al vacío. Se extrajo con AcOEt (3x15 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x5 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, eliminándose posteriormente el disolvente al vacío. Las técnicas de purificación fueron cromatografía en capa fina preparativa (ccf)   cromatografía en columna (cc), usando como eluyente mezclas Hexano-Acetato de etilo en diferentes proporciones, según el caso específico.

METODO "B" DE ALQUILACION

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

METODO "C" DE ALQUILACION (ADICION INVERSA)

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 atmósfera inerte (N_2) del primer matraz, se pone el derivado halogenado correspondiente disuelto en 2 ml. de THF anhidro y se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez que el carbanión se ha formado en el matraz 1, con ayuda de una aguja de doble punta y bajo 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".

EXPERIMENTO DE DEUTERACION

Se siguió la misma técnica descrita en la alquilación del método "A" de alquilación, hasta la parte en la cual se deja reaccionar por 30 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se utilizaron 1.2 eq. de n-butilitio 1M en hexano, 1.2 eq. de diisopropilamina y 0.5g (1eq., 2.72 mmol) de 7a.

Después la reacción se interrumpió por la adición 0.4 ml de D_2O . La mezcla de reacción resultante se trabaja de la misma forma que la descrita en el método "A" de alquilación. Se obtuvieron 0.48g de producto deuterado.

α -(N-carbetoxi-N-metilamino)- α -metil-pentanonitrilo (9a)

Se preparó por el método "A" de alquilación, utilizando como sustrato al compuesto **7a**, 0.5 g (1.0 eq., 2.72 mmol) y como electrófilo el yodometano 2.0 g (5.0 eq., 14.09 mmol). El producto resultante se purificó por cc (SiO₂ flash, Hexano-Acetato de etilo 85:15). Se obtuvieron 0.5018 g. (86.5% de rendimiento) de un aceite viscoso de color café.

IR (película, cm⁻¹): 2238, 1706.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 7H), 3.0 (s, 3H), 4.20 (c, 2H).

α -(N-carbetoxi-N-metilamino)- α -alil-pentanonitrilo (9b)

Este compuesto se preparó por el método "A" de alquilación. Como carbamato se utilizó el compuesto **7a**, 0.5 g (1.0 eq, 2.72 mmol) y como electrófilo el bromuro de alilo 1.6426 g (5.0 eq, 15.38 mmol). El producto se purificó por ccf (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo, 90:10). Se obtuvo un aceite de color amarillo claro como producto puro (0.3439 g, 56.50% de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 3000-3060, 2960-2870, 2225, 1700, 1450-1470, 1380-1360, 1330,1050, 690,900.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.8-1.11 (t,3H), 1.2-1.4 (2t,7H), 2.10-2.6 (2H), 3.1 (s,3H), 4.0-4.3 (c,2H), 5.15,5.30,5.65-6.0 (m,3H).

α -(N-carbetoxi-N-metilamino)- α -bencil pentanonitrilo (9c)

Se preparó por el método "A" de alquilación, utilizando como carbamato al compuesto **7a**, 0.5 g (1.0 eq., 2.72 mmol) y como electrófilo al cloruro de bencilo 0.6848 g (2.0 eq., 5.43 mmol). El producto se purificó por ccf (SiO₂ Hexano-Acetato de etilo 90:10). Se obtuvo un aceite de color amarillo intenso (0.2083 g,

28% de rendimiento) y como subproducto se obtuvieron 0.0783 g (6.69% de rendimiento) de 1,2-difenilcloroetano.

α -(N-carbetoxi-N-metilamino)- α -bencil pentanonitrilo (9c)

IR (película, cm^{-1}): 3030, 2876-2966, 2240, 1702, 1458, 1378, 704 y 768.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.8-0.9 (t,3H), 1.1-1.4 (t,7H), 2.6 (s,3H), 3.10-3.50 (2H), 3.90-4.20 (c,2H), 7.30 (s,5H).

1,2-Difenilcloroetano (10)

IR (película, cm^{-1}): 3030-3262, 2854-2926, 1804-1948, 1452, 698 y 762.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3.3 (d,2H), 5.0 (t,1H), 7.1-7.4 (m,10H).

α -(N-carbetoxi-N-metilamino)- α -etil pentanonitrilo (9d)

Esta reacción se llevó a cabo por el método "A" de alquilación. Como carbamato se utilizó el compuesto 7a, 0.5 g (1.0 eq., 2.72 mmol) y como electrófilo el 1-yodoetano 2.14 g (5.0 eq., 13.72 mmol). Se obtuvieron 0.4231 g de producto crudo (73 % de rendimiento de 7). El mismo compuesto también se obtuvo a partir del carbamato 7a (0.5g, 1.0 eq., 2.72 mmol) y bromuro de etilo como agente alquilante (1.51g, 5.0 eq., 13.86 mmol) usando los métodos de alquilación A y B. En ambos casos se purificaron los productos crudos por ccf (SiO_2 , Hexano-Acetato de etilo 60:40) obteniéndose 9d en 7.5 % y 18 % de rendimiento respectivamente y recuperándose el carbamato 7a en 37.5 % y 8 % respectivamente.

IR (película, cm^{-1}): 2878-2966, 2238, 1706, 1464, 1376 y 772.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.8-2.5 (m,15H), 3.1 (s,3H), 4.0-4.3 (c,2H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-2-propil-6-cloro hexanonitrilo (9e)

Se llevó a cabo por el método "A" de alquilación, usando como carbamato al compuesto **7a**, 0.5 g. (1.0 eq., 2.72 mmol) y como electrófilo al 1-cloro-4-yodobutano 0.594 g. (1.0 eq., 2.71 mmol). Se obtuvieron 0.5677 g de producto crudo, los cuales se purificaron por cc, (SiO₂ flash, Hexano-Acetato de etilo 80:20), para dar 0.4662 g de producto puro (62% de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 2874-2962, 2237, 1704, 1466, 1376, 774.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.9-1.0 (t,3H), 1.1-2.2 (m,13H), 3.0 (s,3H), 3.5 (t,2H), 3.9-4.2 (c,2H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-2-propil-6-yodo hexanonitrilo (9f)

Se preparó por los métodos "A" y "C" de alquilación, usando en ambos casos como carbamato el compuesto **7a**, 0.5 g (1.0 eq., 2.74 mmol) y como electrófilo el 1,4-diyodobutano, 0.8504 g (1.0 eq., 2.74 mmol) para el primer caso y 1.1785 g (1.4 eq., 3.80 mmol) para el segundo. En las dos experiencias el producto se purificó por ccf (Hexano-Acetato de etilo 85:15), obteniéndose 6 % y 34.51 % de rendimiento del producto deseado y 11.33% y 21.29% de rendimiento de producto dialquilado para los casos "A" y "C" respectivamente.

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-2-propil-6-yodo hexanonitrilo (9f)

IR (película, cm⁻¹): 2874-2934, 2238, 1706, 1464, 774.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.9-1.1 (t,3H), 1.2-2.3 (m,15H), 3.1 (s,3H), 3.1-3.3 (t,2H), 4.1-4.3 (c,2H).

2,7-di(N-carbetoxi-N-metilamino)-2,7-dipropil-1,8-octanonitrilo (13)

IR (película, cm^{-1}): 2244, 1704.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.8-1.0 (t,6H), 1.1-1.3 (m,22H), 2.7-3.0 (s,6H), 4.0-4.3 (c,4H).

2-(N-carbetoxi-N-metilamino)-2-propil-5-yodo pentanonitrilo (9g)

Se preparó por los métodos "A" y "C" de alquilación. En ambos casos se utilizó como carbamato el compuesto 7a, 0.5 g. (1.0 eq., 2.72 mmol) y el 1,3-diyodopropano como electrófilo: 3.91 g (5.0 eq., 13.22 mmol). Las purificaciones se hicieron por cc, (SiO_2 flash, Hexano-Acetato de etilo 85:15), obteniéndose 0.2046 g (21.39%) y 0.3067 g. (32.06%) de rendimiento del producto deseado y 0.1265 g (21.29%) y 0.1304 g (11.33%) de producto dialquilado para los casos "A" Y "C" respectivamente.

IR (película, cm^{-1}): 2874-2964, 2238, 1704, 1466, 1376, 772.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.9-1.1 (t,3H), 1.2-1.4 (t,3H), 1.6-2.5 (m,10H), 3.1 (s,3H), 3.1-3.34 (t,2H), 4.0-4.3 (c,2H).

2,6-(N-carbetoxi-N-metilamino)-2,6-dipropil-1,7-heptanonitrilo (14)

IR (película, cm^{-1}): 2876-2966, 2238, 1706, 1466, 1376, 772.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.8-1.0 (t, 6H), 1.2-2.0 (m, 20H), 3.1 (s, 6H), 4.0-4.3 (c,4H).

2-(N-carbebenziloxi-N-metilamino)-2-propil-5-yodo pentanonitrilo (15a)

La reacción se llevó a cabo el método "C" de alquilación, usando como sustrato al carbamato 7b 0.5 g (1.0 eq., 2.03 mmol) y como electrófilo el 1,3-diyodopropano

3.0061 g (5.0 eq., 10.16 mmol). La mezcla de reacción se purificó por el método de cc, (SiO₂ flash, Hexano-Acetato de etilo 85:15), obteniéndose 0.2943 g de 3a (35 % de rendimiento) y 0.0446 g de compuesto dialquilado (4.12% de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 2874-2962, 2234, 1704, 1454, 700, 768.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.9-1.1 (t,3H), 1.2-2.6 (m,8H), 2.9-3.1 (s,5H), 5.1-5.2 (s,2H), 7.30 (s,5H).

2,6-di(N-carbobenziloxi-N-metilamino)-2,6-dipropil-1,7-heptanonitrilo (16a)

IR (película, cm⁻¹): 2874, 2240, 1702, 1466, 1344.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.9-1.1 (t, 6H), 1.2-2.3 (m, 14H), 3.1 (s, 6H), 4.7 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (s, 10H).

2-(N-carbebenziloxi-N-metilamino)-2-propil-6-yodo hexanonitrilo (15b)

La reacción se llevó a cabo por el método "C" de alquilación, utilizando como carbamato el compuesto 7b, 0.5 g. (1.0 eq., 2.03 mmol) y al 1,4-diyodobutano como agente alquilante: 0.8815 g (1.4 eq., 2.85 mmol). El producto se purificó por cc, utilizando como eluyente Hexano-Acetato de etilo (85:15), obteniéndose 0.0339 g del compuesto 15b (3.90% de rendimiento) y 0.0291 g de producto dialquilado (2.62% de rendimiento)

IR (película, cm⁻¹): 2872-2960, 2234, 1704, 1456 y 1386.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.8-1.0 (t,3H), 1.3-2.3 (m,10H), 3.1 (s,5H), 5.2 (s,2H), 7.4 (s,5H)

2,7-di(N-carbobenziloxi-N-metilamino)-2,7-dipropil-1,8octanonitrilo (16b)

IR (película, cm^{-1}): 2874, 2240, 1706, 1458, 1388.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.8-1.0 (t,6H), 1.0-2.0 (m,16H), 2.9 (s,6H), 4.8 (s,2H), 5.1 (s,2H), 7.3 (s,10H)

α -(N-1-hidroxi)propilamino)-fenilacetónitrilo (17)

Se colocaron 5.0 g (1 eq, 37.59 mmol) de mandelonitrilo disueltos en 30 ml de metanol y 2.89g (1 eq, 38.48 mmol) de 1-amino-3-propano.

Después de 8 hrs se dió por terminada la reacción, se agregaron 10 ml de agua, se separó la capa aceitosa, se quitó el exceso de metanol y se hicieron extracciones con éter (4 x 150 ml). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose 6.8268 g de un aceite café viscoso (93 % de rendimiento de producto crudo).

α -(N-carbometoxi-N-1-hidroxi)propilamino)-fenilacetónitrilo (18a)

Se siguió el mismo procedimiento que el compuesto posterior utilizando 5.0 g (1 eq, 26.32 mmol) de **17** disueltos en 15 ml de CH_2Cl_2 , 3.98 g (1.8 eq, 47.37 mmol) de NaHCO_3 , 0.5222 g (2.1 eq, 5.52 mmol) de ClCO_2Me . Se obtuvieron 0.562 g de producto crudo

IR (película, cm^{-1}): 3400, 2240, 1700, 1470.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.6 (q,2H), 2.8 (s,1H), 3.3 (t,2H), 3.8 (s,3H), 6.35 (s,1H) y 7.35 (s,5H).

α -(N-carbetoxi-N-3-hidroxi)propilamino)-fenilacetónitrilo (18b)

En un matraz de fondo redondo, provisto de un agitador magnético, se colocaron 3.8296 g (1 eq, mmol) de **17** disueltos en 15 ml de CH_2Cl_2 . Se enfrió en

un baño de hielo y se añadieron poco a poco 3.05 g (1.8 eq, mmol) de NaHCO₃. Posteriormente se adicionaron gota a gota, en un lapso de 15 min 3.281g (1.5 eq, mmol) de ClCO₂Et. Se siguió el progreso de la reacción por cc (SiO₂,Hexano-Acetato de etilo,90:10).

Al término de la reacción, se agregaron 2 g de hielo y se dejó agitando una hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío y se hicieron extracciones con CHCl₃ (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose 4.8120 g de producto crudo el cual se purificó por cc utilizando SiO₂ flash y como eluyente una mezcla de Hexano-Acetato de etilo 90:10 y 60:40, obteniéndose 3.4885 g de producto puro (66 % de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 3400, 3000-3100, 2900-3000, 2240, 1700, 1470), 1380 y 730 y 770.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.35 (t,3H), 1.6 (t,2H),2.20 (s,1H), 3.3 (t,4H), 3.50 (t,2H), 4.20 (c,2H), 6.40 (s,1H) y 7.40 (s,5H).

α-(N-carbetoxi-N-3-cloropropilamino)-fenilacetnitrilo (19)

En un matraz de fondo redondo de una boca, equipado con un agitador magnético y un tubo de cloruro de calcio anhidro, se disolvieron 3.4885 g (1 eq, 0.889 mmol) de 18b en 27 ml de CHCl₃. A esta solución se le adicionaron 5.3826 g (1.385 mmol) de trifetilfosfina disueltos en 30 ml de CCl₄. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs y después se calentó a 55 °C por dos horas más. Se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación al vacío. Se agregaron 10 ml de éter, se filtró y el sólido se lavó con éter (4 x 10 ml); el disolvente se eliminó al vacío obteniéndose 10.4887 g de producto crudo el

cual se purificó por cc usando SiO₂ flash y Hexano-Acetato de etilo 95:5. Se obtuvieron 1.5795 g de producto puro (42.22 % de rendimiento).

IR (película, cm⁻¹): 2240, 1700, 1470.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t,3H), 1.5-2.2 (m,2H), 3.2-3.4 (2t,4H), 4.2 (q,2H), 6.4 (s,1H) y 7.4 (s,5H).

Intentos de ciclación del α-(N-carbetoxy)-N-3-cloro propilamino/fenilacetónitrilo (20)

En un matraz de fondo redondo con dos bocas se suspendieron 0.1035 g (3 eq, 4.31 mmol) de NaH, (libre de aceite mineral) en 3 ml de DMF seca. Bajo una atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se adicionaron 0.4 g (1 eq, 1.42 mmol) de **19**. La reacción se siguió por ccf. Después de 24 hrs se dió por terminada la reacción. Se evaporó el disolvente por evaporación al vacío y se adicionaron 10 ml de agua. Se separó la capa aceitosa y la fase acuosa se extrajo con éter (3x10 ml). El disolvente se eliminó al vacío, obteniéndose 0.125 g de producto crudo.

Al crudo de reacción obtenido se le adicionaron LiAlH₄, 0.0169 g (1 eq, 1.45 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo a una temperatura de 50 °C en un baño de aceite.

El tiempo de reacción fue de 48 hrs; el disolvente se evaporó al vacío, se colocó la mezcla en baño de hielo y se adicionaron 10 ml de agua para quitar el hidruro remanente. Se separó la capa aceitosa y se realizaron extracciones con éter (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose un sólido el cual se recrystalizó con eter:hexano. Se obtuvieron 0.0075 g de producto (2.16 % de rendimiento).

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.8-1.3 (m,4H), 2.3-2.0 (m,4H), 2.9-3.1 (d,1H), 3.6-4.2 (m,4H) y 7.35 (s,5H).

CONCLUSIONES

1. Se prepararon 4 nuevos α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo y arilo en rendimientos aceptables. De estos, los marcados como **7a** y **7b** son los primeros con un sustituyente α -alquílico que se estudian en nuestro laboratorio.
2. Se comprobó por experimentos de deuteración que el carbanión derivado de **7a** se forma completamente en las mismas condiciones que cuando el sustituyente en α es arilo.
3. En la alquilación del carbanión **7a** con los diferentes halogenuros de alquilo como electrófilo, se encontró que los mejores rendimientos fueron cuando los electrófilos fueron yoduros de alquilo.
4. Se confirmó el efecto benéfico que tiene la HMFA cuando se usa como codisolvente, en aquellas reacciones que usan como electrofilos a derivados bromados. Sin embargo los rendimientos, siguen siendo inferiores al de los experimentos en que se usan derivados yodados.
5. Para el caso en el que se utilizan electrófilos diyodados, las condiciones óptimas de reacción son cuando se utiliza la técnica de adición inversa (ver parte experimental).
6. No se encontraron diferencias sustanciales en los rendimientos de las reacciones de alquilación del carbanión derivado de **7a** con respecto a las mismas reacciones pero de los carbaniones similares con grupo α -fenilo. Los resultados aquí obtenidos confirman la baja nucleofiliidad del carbanión bajo estudio.
7. Algunos de los compuestos preparados en este trabajo tienen la utilidad potencial de ser usados como intermediarios en las síntesis de desazacarboanálogo de la nicotina y de la N-metilcoina.

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. Quím. Mex. 1972, 16, 200.
5. Seebach, D.; Angew Chem. Int. Ed. 1979, 18, 239.
6. Albright, J.D.; Tetrahedron. 1983, 39, 3207- 3233.
7. Stork, G.; Maldonado, L.; J.Am.Chem.Soc. 1974, 96, 5272.
8. Stork, G.; Maldonado, L.; J.Am.Chem.Soc. 1971, 93, 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 Posgrado, 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.; Spiewak, J.W.; J.Org.Chem. 1970, 35, 3291.
12. Rapoport, H.; J.Org.Chem. 1990, 55, 5025.
13. Albertson, N.F.; Mackay, F.C.; J.Am.Chem.Soc. 1957, 79, 4686.
14. Carpino, L.A.; J.Am.Chem.Soc. 1957, 79, 98.
15. McGregor, A.C.; Anderson, G.W.; J.Am.Chem.Soc. 1957, 79, 6180.
16. Beringer, M.; Galton, S.A.; J.Chem.Soc. 1967, 2630.
17. Chamberlin, J.W.; J.Org.Chem. 1966, 31, 1658.

18. Corey, J.; Suggs, J.W.; J.Org.Chem. 1973, 38, 3223.
19. Kunita, K.; Matsumara, T.; Iwakura, Y.; J.Org.Chem. 1976, 41, 2070.
20. Veber, D.F.; Paleveda, W.J.; Lee, Y.C.; Hirschman, R.; J.Am.Chem. Soc. 1977, 42, 3286.
21. Stevens, C.M., Watanabe, R.; J.Am. Chem.Soc. 1950, 72, 725.
22. Stekhan, E.B.; Ginzal, K.D.; Brungs, P.; Tetrahedron 1989, 45, 1691.
23. Anderson, G.W.; McGregor, A.C.; J.Am.Chem.Soc. 1957, 79, 6180.
24. Cook, A.H.; S.F.; Chem. Soc. (1949) 2334.
25. Pérez Vázquez, A.; Investigación sobre el uso de aniones α -ciano-N-metilcarbamatos de alquilo en síntesis orgánica (compuestos aromáticos), Tesis grado Licenciado en Ciencias Químicas, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M., México D.F. 1995.