



00573

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

S21
S22
S23

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE HIDROXIDANAL
Y SINTESIS DE NICOTINA

INFORME DE TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

(Química Organica)

PRESENTA:

Q. CARLOS FEDERICO ROMÁN GÓMEZ



277282

MEXICO, D. F.

2000.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: Dra. Gloria Pérez Cendejas.

Primer Vocal: Dra. Martha Albores Velasco

Segundo Vocal: Dr. Raymundo Cruz Almanza.

Tercer Vocal: Dr. Rafael Castillo Bocanegra.

Secretario: Dr. Francisco Yuste López.

Primer Suplente: Dr. Roberto Martínez.

Segundo Suplente: M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez.

El presente trabajo se realizó en las instalaciones del
laboratorio 201 de Química Orgánica de la
División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Química, U.N.A.M.

Sustentante:



Q. Carlos Federico Román Gómez.

Asesor:



M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

El presente informe de trabajo se llevó a cabo gracias al apoyo de las siguientes Instituciones:

FACULTAD DE QUÍMICA. U.N.A.M.

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA.

DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS DEL PERSONAL ACADÉMICO.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento a las siguientes personas por los aportes que realizaron a mi trabajo:

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

M. en C. Blas Flores Pérez.

M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Dedico este informe de trabajo:

- A mis padres y a mi hermano.
- A mi esposa Norma.
- A mi hija Melisa.
- A todos mis amigos y compañeros.

Í N D I C E

P á g i n a

1. SÍNTESIS DE HIDROXIDANAIDAL.

1.1. OBJETIVOS.....	3
1.2. RESÚMEN.....	4
1.3. INTRODUCCIÓN.....	5
1.4. ANTECEDENTES.....	6
1.5. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	20
1.6. CONCLUSIONES.....	28
1.7. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
1.8. BIBLIOGRAFIA.....	56
1.9. ESPECTROS.....	57

2. SÍNTESIS DE NICOTINA.

2.1. OBJETIVOS.....	36
2.2. RESÚMEN.....	37
2.3. INTRODUCCIÓN.....	39
2.4. ANTECEDENTES.....	40
2.5. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	44
2.6. CONCLUSIONES.....	49
2.7. PARTE EXPERIMENTAL.....	50
3. BIBLIOGRAFIA.....	56
4. ESPECTROS.....	57

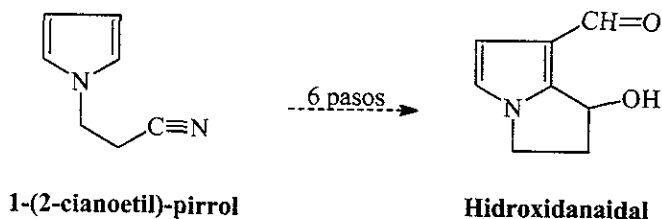
1. SÍNTESIS DE HIDROXIDANAL.

1.1. OBJETIVOS.

- a) Llevar a cabo la primera síntesis total de hidroxidanaidal que se haya reportado.
- b) .Caracterizar físicamente dicho compuesto.
- c) Utilizar este mismo esquema sintético para la síntesis de otros alcaloides relacionados estructuralmente con el hidroxidanaidal.

1.2. RESÚMEN

El primer proyecto de tesis que se emprendió lleva por título “Síntesis de hidroxidanaidal” y consistía en la síntesis y caracterización de una feromona encontrada en las palomillas “*Cretonotos transiens*” y “*Cretonotos gangis*”, así como en las mariposas del género danainae. Esta feromona tiene una estructura del tipo de las pirrolizidinas. En la ruta sintética propuesta, se pretendía obtener dicho compuesto en seis pasos a partir de 1-(2-cianoetil)-pirrol.



La síntesis consistía básicamente en:

- 1) Una reacción de Hoesch intramolecular del 1-(2-cianoetil)-pirrol para generar la cetona cíclica correspondiente.
- 2) Reducción de la cetona a un alcohol.
- 3) Protección del alcohol con clorometilmetileter.
- 4) Metalación del anillo de pirrol en la posición 3 con n-butillitio.
- 5) Formilación de la posición 3 del pirrol con N,N-dimetilformamida.
- 6) Desprotección del alcohol.

Desafortunadamente, después de numerosos intentos no pudo lograrse la protección del alcohol, motivo por el cual fue imposible continuar con la síntesis tal como se planteó originalmente. Se han diseñado rutas sintéticas alternativas que se explorarán experimentalmente una vez que se cuente con las materias primas necesarias.

1.3. INTRODUCCIÓN.

El anillo de pirrol se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y es por ello que la literatura en química orgánica es abundante en lo que se refiere al estudio y síntesis de estructuras que contienen este heterociclo. En particular los anillos fusionados del tipo [1,2-a]pirrol forman parte de los alcaloides de pirrolizidina presentes en algunas familias de plantas (por ejemplo Senecio y Petasites en la familia Compositae; Heliotropium, Trichodesma, Echium y Trachelanthus en Boraginaceae y Crotolaria en Leguminosae) y de productos del metabolismo de algunos insectos que se alimentan de aquellas.

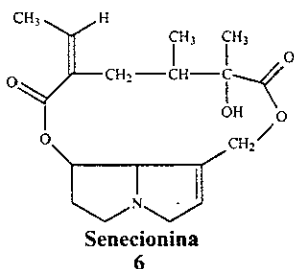
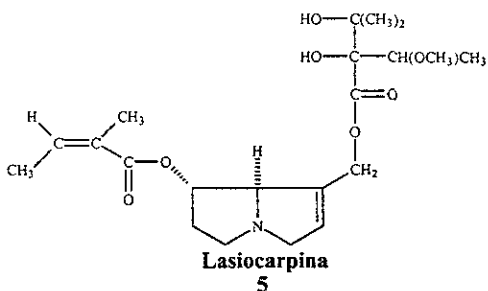
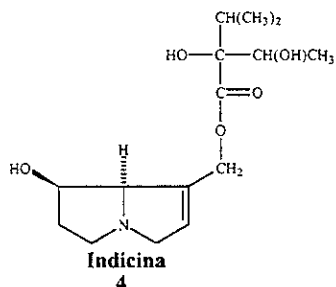
Como consecuencia del interés en la investigación de estos compuestos, se han desarrollado diversas rutas de síntesis para su obtención. Algunas de ellas se describen brevemente en los antecedentes de este trabajo y algunas otras pueden consultarse en los artículos a los que se hará referencia a lo largo del presente informe.

En el trabajo de tesis que se describe en este documento, se aprovechó una de las rutas sintéticas de 1,2 a pirroles descritas en la literatura, para intentar sintetizar el hidroxidanaidal, el cual junto con la danaidona y el danaidal constituyen un grupo interesante de compuestos secretados por machos de ciertas Lepidópteras. Estas sustancias, que como ya se mencionó anteriormente se biosintetizan a partir de diversos alcaloides de plantas, funcionan como feromonas en algunos casos y como sustancias de defensa en otros.

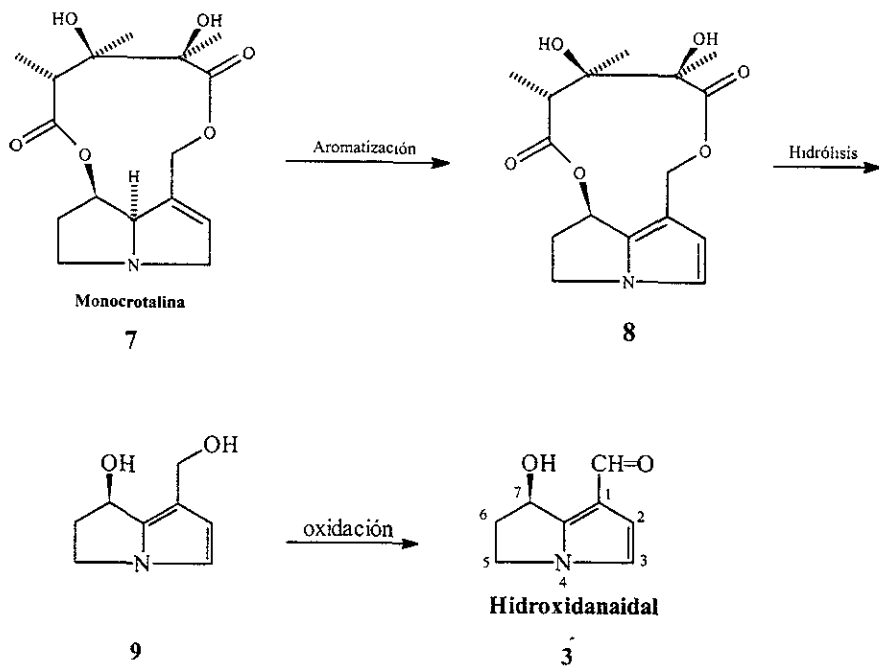
La síntesis total de estos heterociclos podría permitir la realización de estudios biológicos que aporten elementos de juicio para decifrar la ruta biosintética que da lugar a su formación. Esto constituye un ejemplo más de cómo la Síntesis Orgánica puede apoyar a otras ramas de la ciencia, en este caso a la Bioquímica.

interesante notar el cambio de estereoquímica que se da en el momento en que se reduce el carbonilo, de modo que al final de la ruta se obtiene el (7R)-hidroxidanaidal, aunque se haya partido del alcaloide de configuración opuesta. Esto lleva a los autores a pensar que posiblemente el insecto tiene una dieta en que consume alcaloides de pirrolizidina tanto con configuración (7R) como (7S) y es capaz de transformar ambos en hidroxidanaidal con configuración (7R). Sin embargo, no puede afirmarse con certeza de que este orden de pasos sintéticos sea general en la síntesis de hidroxidanaidal a partir de cualquier alcaloide de pirrolizidina. De hecho, algunos insectos como “*Utheteisa*” son incapaces de biosintetizar hidroxidanaidal a partir de heliotrina.

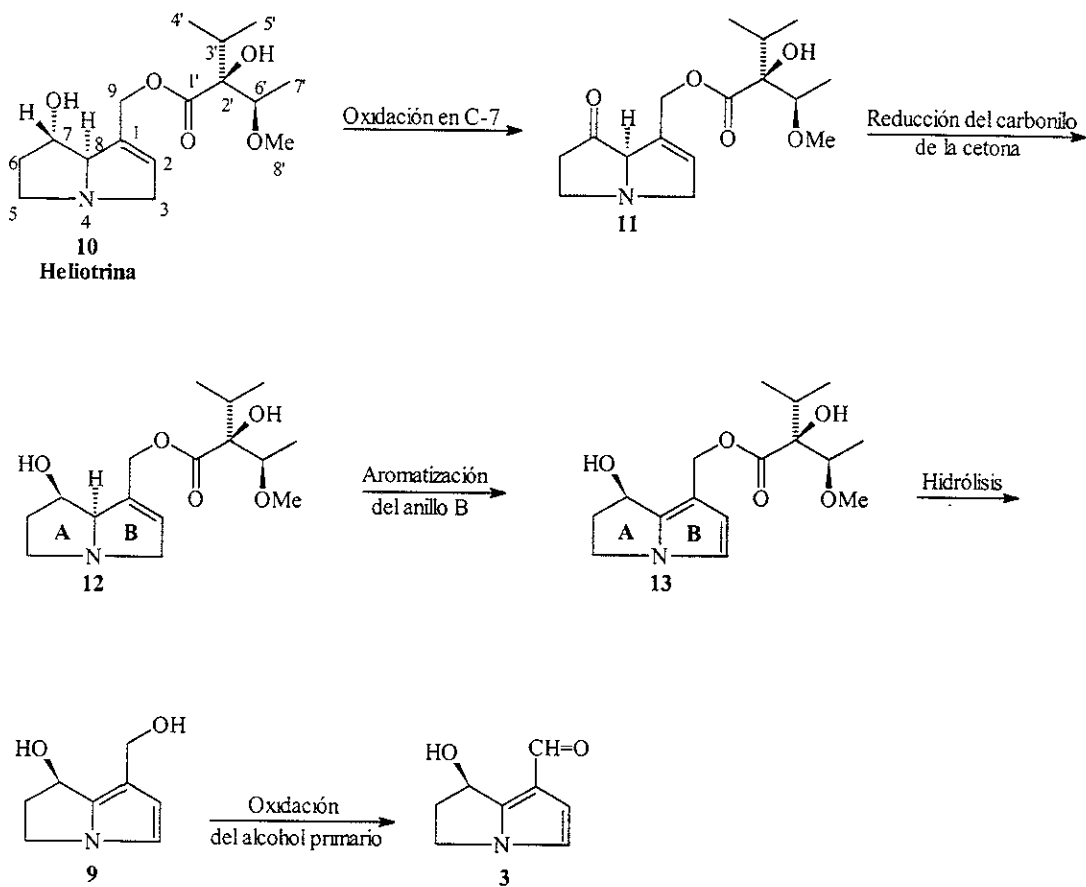
Esquema 2. Alcaloides de pirrolizidina.



Esquema 3. Posibles pasos en la síntesis de hidroxidanaidal a partir de monocrotalina.



Esquema 4. Síntesis de hidroxidanaidal a partir de heliotrina en *C. Transiens*.



1.4.2. Síntesis de pirrolizidinas descritas en la literatura.

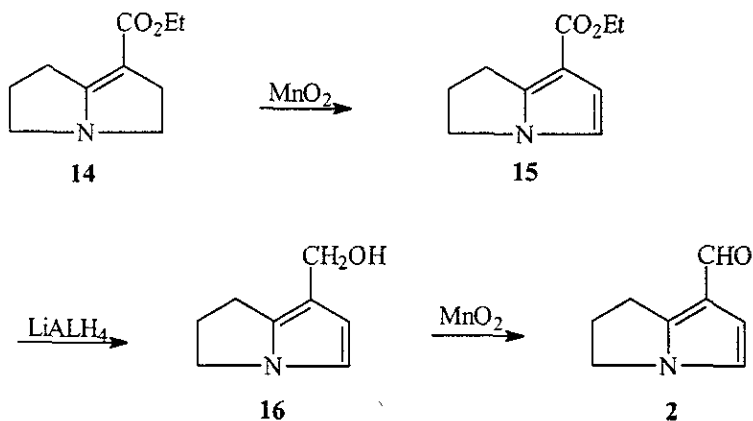
Se han empleado principalmente 5 métodos para la preparación de pirrolizidinas:

- I. Transformación de pirrolizidinas con cierta funcionalidad en otras con funcionalidad diferente
- II. Síntesis mediante ciclización por condensación.
- III. Síntesis mediante ciclización por aminación reductiva.
- IV. Reducción de lactamas bicíclicas.
- V. Ciclizaciones mediante acilación de Friedel y Crafts.

I. Transformación de pirrolizidinas con cierta funcionalidad en otras con funcionalidad diferente.

E. Röder y col han descrito una síntesis de danaidal a partir de 2,3,5,6 - tetrahidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de etilo (**14**)⁴, como lo muestra el esquema 5 :

Esquema 5. Síntesis de danaidal a partir de 2,3,5,6 - tetrahidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de etilo.

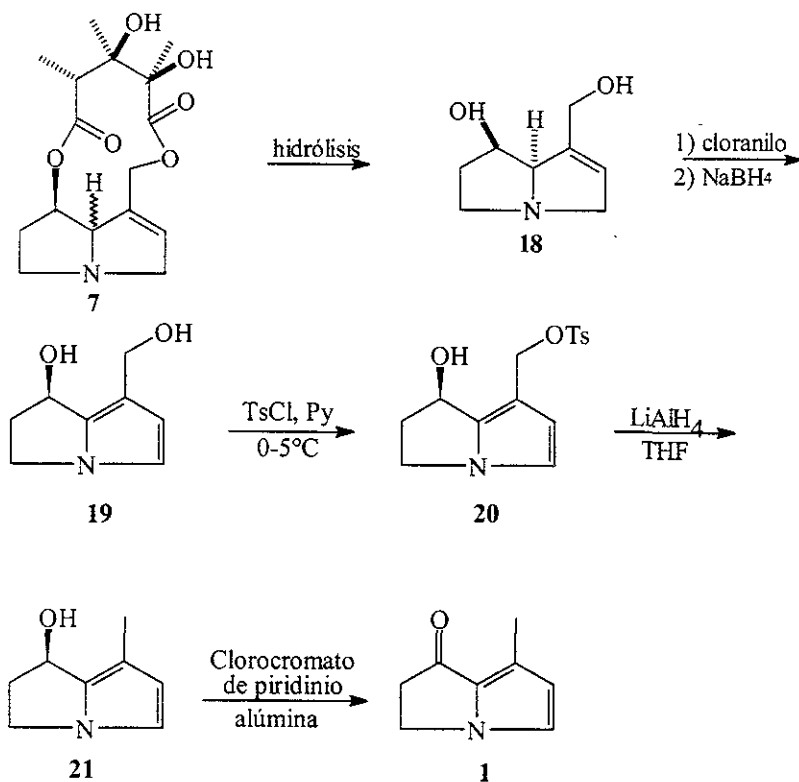


El primer paso de esta ruta sintética es la aromatización del anillo de pirrol mediante el uso de dióxido de manganeso. A continuación se reduce al grupo éster del intermediario (**15**) con hidruro de litio y aluminio. Un nuevo tratamiento con dióxido de manganeso, oxida al grupo hidroxilo de (**16**) para generar el danaidal 2. Como puede observarse en el esquema 5, en esta síntesis se ha partido de un compuesto que ya presenta el anillo de pirrolizidina, por lo que sólo ha sido necesario efectuar

modificaciones estructurales en el esqueleto de la molécula. Este tipo de esquema sintético puede ser considerado el más simple y sencillo de todos los que se han contemplado en la clasificación mencionada anteriormente. La única limitante es que se disponga de un anillo de pirrolizidina con la funcionalidad adecuada.

Otra síntesis que puede clasificarse dentro del grupo I es aquella que han propuesto Pereira y col.⁵ para la obtención de danaidona a partir de un alcaloide de pirrolizidina conocido como monocrotalina (7). Esta ruta sintética se muestra en el esquema 6 de la página 12. Al hidrolizar el alcaloide se obtiene la base necínica conocida como retronecina (18). El compuesto (18) es convertido en el intermediario (19) mediante aromatización con cloranilo. Esta aromatización también puede dar lugar a la oxidación de los grupos hidroxílicos, sobre todo del alcohol alílico de la retronecina, por lo cual es necesario emplear posteriormente una reducción con borohidruro de sodio. El siguiente paso es la formación del tosilato a partir del alcohol primario para generar el compuesto (20), el cual es reducido posteriormente hacia el intermediario (21) con hidruro de litio y aluminio. Finalmente, una oxidación con el reactivo de Corey produce el compuesto deseado. Es necesario en este caso emplear reactivos como clorocromato de piridinio para oxidar el alcohol secundario, ya que el anillo de pirrol es sensible al medio ácido. En este caso, se ha partido también de un compuesto con el anillo de pirrolizidina ya formado, el cual de hecho podría ser un precursor de la síntesis *in vivo* de la danaidona.

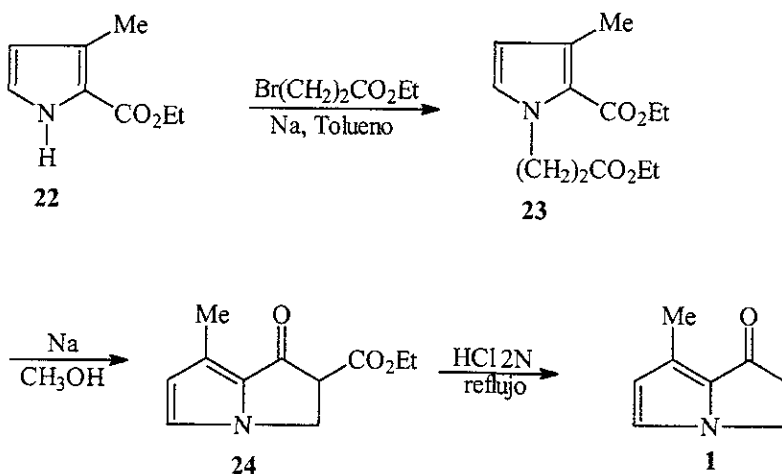
Esquema 6.



II. Síntesis mediante ciclización por condensación.

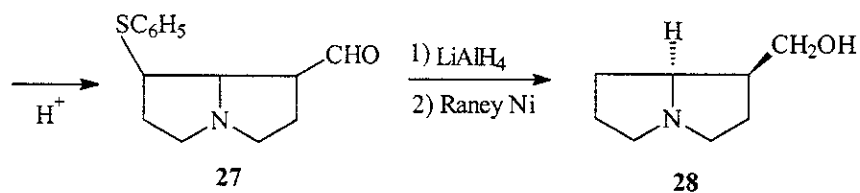
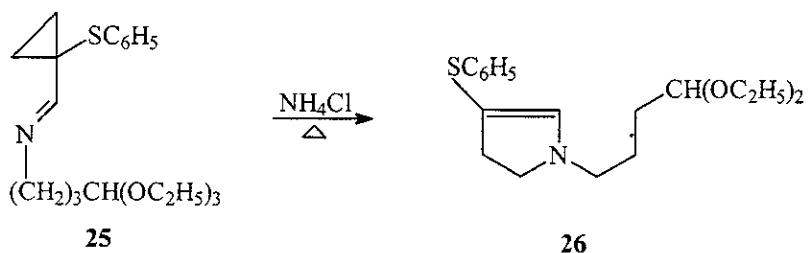
Dentro de esta clasificación, una de las reacciones más empleadas es la ciclización de Dieckmann, que es un caso especial de la condensación de Claisen. Un ejemplo en donde se hace uso de esta reacción es la síntesis de danaidona efectuada por E.Röder y col.⁶ La ruta sintética propuesta se muestra en el esquema 7. Se partió de 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (22) el cual se alquiló en el átomo de nitrógeno con 3-bromopropionato de etilo para generar el compuesto N-alkilado (23) que es el intermediario que sufrió la condensación de Dieckmann mediante reacción con metóxido de sodio (generado *in situ* a partir de sodio y metanol) para dar el cetoéster ciclizado (24), el cual se hidrolizó posteriormente con ácido clorhídrico para formar finalmente la danaidona (1). Esta ruta sintética tiene la ventaja de ser relativamente simple y corta, sin embargo también debe tenerse en cuenta que la molécula que se sintetizó no posee una gran complejidad desde el punto de vista estereoquímico.

Esquema 7. Síntesis de danaidona mediante ciclización de Dieckmann.



Un ejemplo más de una ciclización por condensación es la síntesis de isoretronecanol (28)⁷ a partir de la imina (25) la cual se transpuso mediante un tratamiento con cloruro de amonio y calor para dar lugar a la enamina (26) que fue sometida a una condensación intramolecular en medio ácido. El compuesto ciclizado (27) sufrió la reducción del grupo carbonilo con hidruro de litio y aluminio y la desulfurización con níquel Raney para dar el compuesto (28)

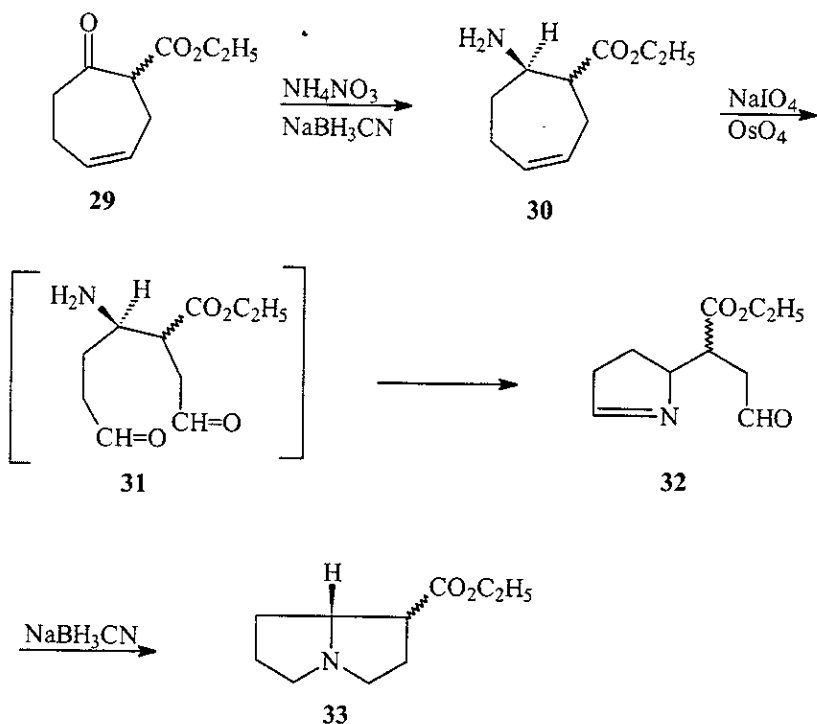
Esquema 8. Síntesis de isoretroneanol mediante una reacción de condensación.



III. Síntesis mediante ciclización por aminación reductiva.

La síntesis de la-carboxietil-pirrolizidina (**33**)⁷ (ver esquema 9) proporciona un ejemplo claro de este tipo de estrategia.

Esquema 9. Síntesis de un anillo de pirrolizidina mediante aminación reductiva.



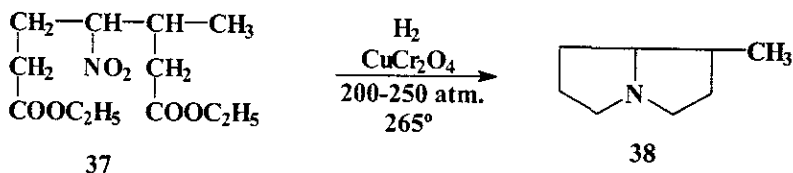
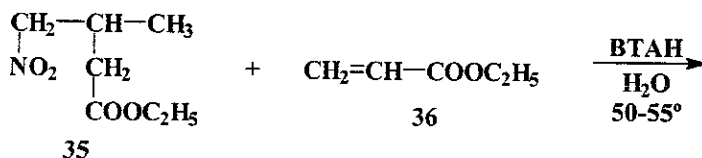
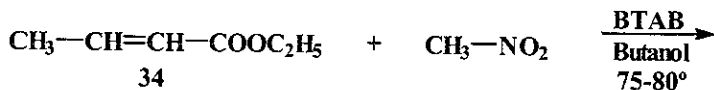
En el primer paso, la cicloheptenona (**29**) se convirtió en la amina (**30**) mediante una reacción de aminación reductiva con cianoborohidruro de sodio y nitrato de amonio. El producto de reducción se transformó en el dialdehído (**31**) con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio. El intermediario (**31**) ciclizó espontáneamente para generar el amino aldehído (**32**). En esta etapa se volvió a hacer uso de una reacción de aminación reductiva, pero esta vez para llevar a cabo la ciclización de (**32**) a (**33**).

IV. Reducción de lactamas bicíclicas.

J. Nelson y col describieron entre 1947 y 1949^{8,9,10} una síntesis general para pirrolizidinas basada en la formación de lactamas bicíclicas mediante condensación intramolecular de una amina con dos grupos éster. La posterior reducción de dichas lactamas formaba el anillo de pirrolizidina. Esta síntesis se ejemplifica para la formación de 1-metilpirrolizidina en el esquema 10. En este caso la ruta sintética comenzó con la condensación entre crotonato de etilo (**34**) y nitrometano para generar β -metil- γ -nitrobutirato de etilo (**35**). Este se hizo condensar a su vez con acrilato de etilo (**36**) para dar el β -metil- γ -nitropimelato de dietilo (**37**) el cual se

sometió a una ciclización reductiva en presencia de hidrógeno y cromito de cobre como catalizador para dar el producto final (38). Bajo estas condiciones, el grupo nitro se redujo a una amina la cual llevó a cabo una reacción de aminólisis intramolecular dando lugar a una lactama bicíclica que fue reducida *in situ* en el medio de reacción.

Esquema 10. Síntesis de 1-metilpirrolizidina por medio de una lactama bicíclica.



BTAB = **Butóxido de benciltrimetilamonio**

BTAH = **Hidróxido de benciltrimetilamonio**

Una desventaja de esta síntesis fueron las condiciones tan drásticas que debieron emplearse para llevar a cabo la ciclización de (37).

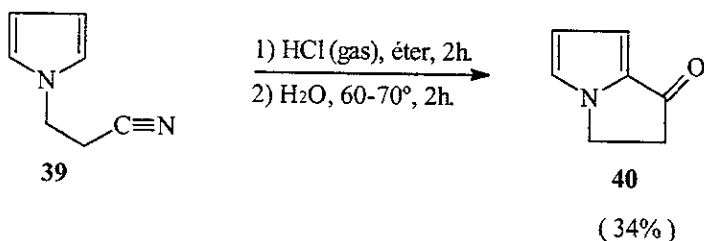
V. Ciclización mediante acilación de Friedel y Crafts.

G.R. Clemo y G.R. Ramage¹¹ describieron en 1931 una técnica para la obtención de 2,3 dihidro-1H-pirrolizin-1-ona a partir de 1-(2-cianoetilpirrol). Dicha síntesis hizo uso de una reacción de Hoesch intramolecular para formar el anillo de pirrolizidina. La reacción de Hoesch o Houben-Hoesch se considera como un caso especial de la

acilación de Friedel y Crafts con la única diferencia de que se hace uso de un nitrilo como reactivo electrofílico. El esquema sintético utilizado se muestra en el esquema 11.

Una de las fuertes desventajas de ésta síntesis fue el medio ácido que se empleó, el cual provocó que gran parte del pirrol de partida se perdiera como polímero, disminuyendo considerablemente el rendimiento del producto deseado. Sin embargo, la reacción se llevó a cabo en un solo paso lo cual compensó hasta cierto punto ésta limitante.

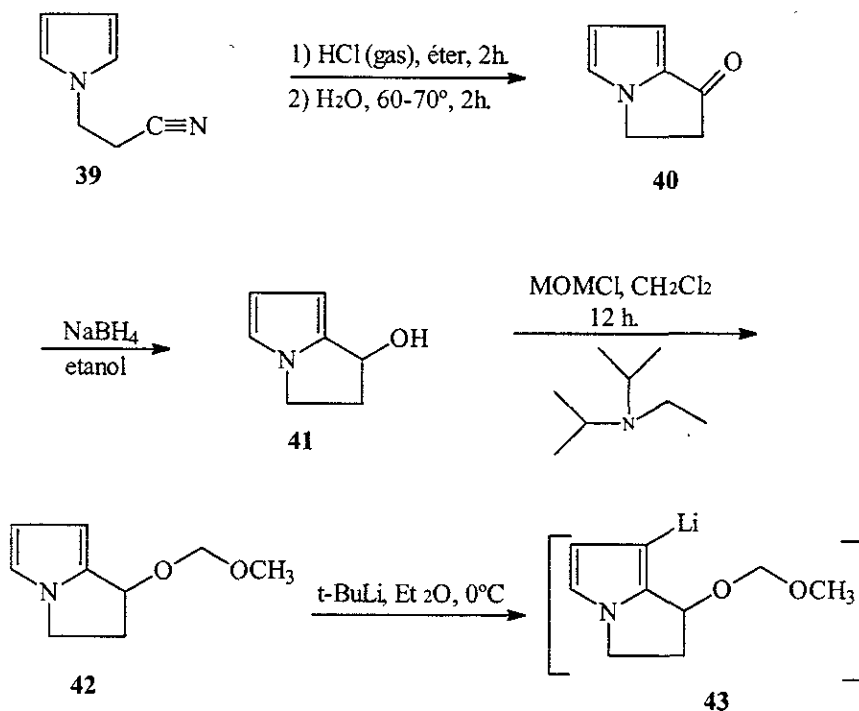
Esquema 11. Formación de un anillo de pirrolizidina mediante reacción de Hoesch.

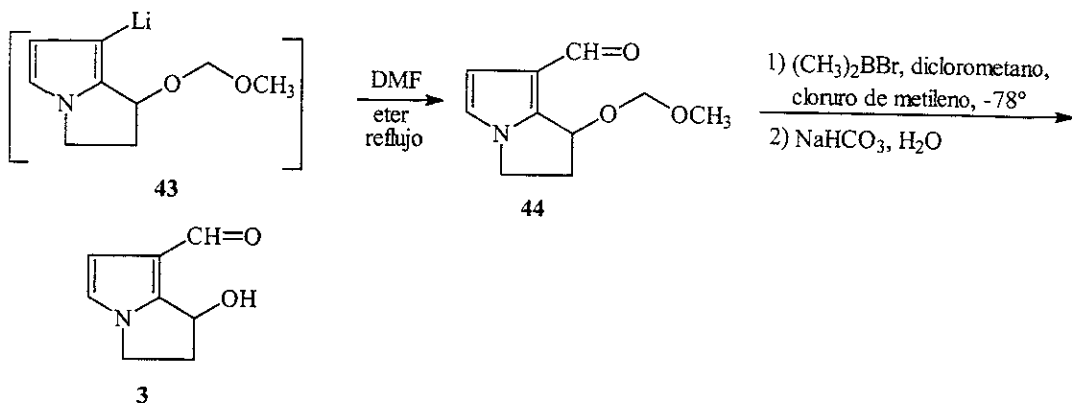


1.4.3. Estrategia de síntesis del hidroxidanaidal.

Se consideró en este trabajo que la síntesis del hidroxidanaidal planteaba un ejercicio interesante desde el punto de vista académico, así que se propuso una ruta sintética que parecía lógica dados los antecedentes que se tenían en la literatura. Dicha síntesis se muestra en el esquema 12.

Esquema 12. Ruta sintética propuesta para la obtención de hidroxidanaidal.

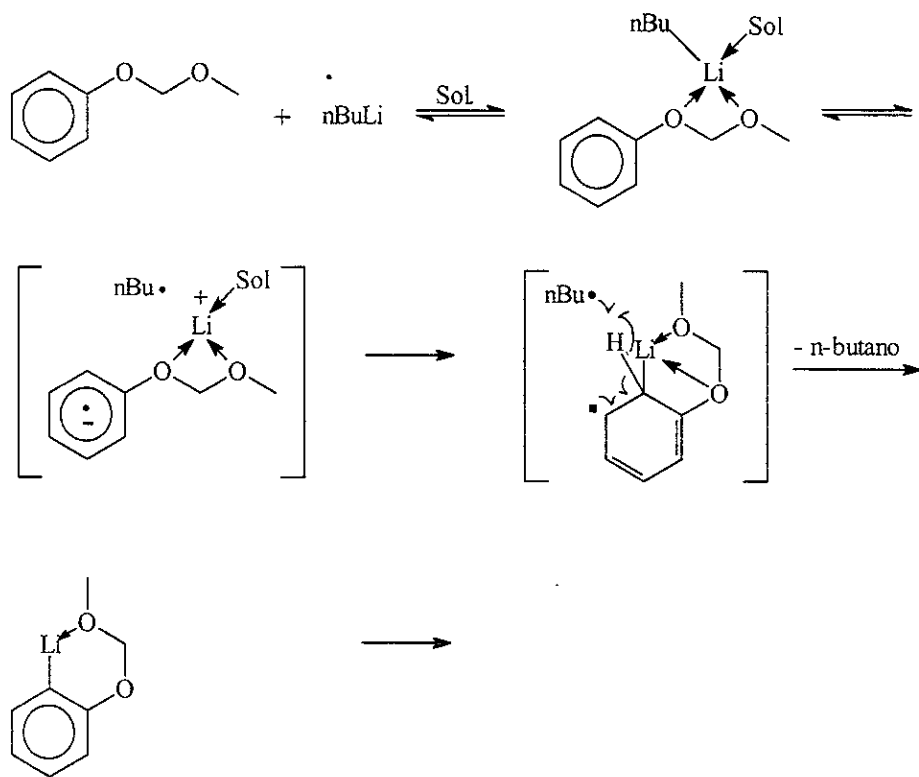




El primer paso de la síntesis haría uso de la reacción de ciclización de Houben-Hoesch descrita en el inciso V de la sección 1.4.2., para generar el anillo de 2,3-dihidro-1H-pirrolizina (40). La reducción del grupo carbonilo con borhidruro de sodio en etanol¹² generaría el 2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-ol (41). Se esperaba que una protección del grupo hidroxilo con cloruro de metoximetoxilo utilizando diisopropiletilamina como base diera lugar a la formación del éter (42)¹³. La metalación del anillo de pirrol del intermediario (42) con terbutillitio en éter¹⁴ conduciría a la formación del compuesto litiado (43) que se haría reaccionar *in situ* con N,N-dimetilformamida para dar lugar al aldehído (44). Finalmente, la remoción del grupo protector metoximetoxilo con bromuro de dimetilboro¹⁵ formaría el hidroxidanaidal (3).

El paso clave de esta propuesta de síntesis era la metalación específica del anillo de pirrol de (42) en la posición 7. Se consideró que dicha especificidad en la litiación podía lograrse si este intermediario se comportaba de manera análoga a los metoximetoxiarenos descritos por Winkle, M.R. y col.¹⁴ los cuales llevaron a cabo reacciones de metalación de manera regioselectiva en la posición orto. Estos autores consideran que la selectividad de la metalación puede explicarse mediante un mecanismo en el cual el metal se coordina en primer lugar con el grupo metoximetileno. Esta coordinación es seguida por una transferencia electrónica y un posterior colapso del par radical-radical anión en la caja de disolvente con una simultánea abstracción de hidrógeno. El mecanismo propuesto se muestra en el esquema 13:

Esquema 13. Metalación de metoximetoxiarenos.



1.5. DESCRIPCION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

El primer paso de la síntesis consistió en la ciclización de 1-(2-cianoetil)-pirrol (39) por medio de una reacción de Hoesch para formar la 2,3-dihidro-1H-pirrolizina (40). Cuando se llevó a cabo esta transformación experimentalmente, se obtuvo el producto como un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 34%. Este producto fue caracterizado mediante espectroscopía de I.R. y R.M.N. El bajo rendimiento obtenido en esta reacción se debió principalmente al medio ácido que se utilizó el cual promovió la polimerización del anillo de pirrol de (40). Este polímero apareció de manera casi instantánea al hidrolizar la sal de iminio resultante del primer paso de la reacción.

La cetona (40) se redujo con borhidruro de sodio en etanol, obteniéndose el 2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-ol (41) como un aceite amarillo claro en 80% de rendimiento después de purificar en columna de alúmina. Este producto fue caracterizado mediante espectroscopía de IR y RMN.

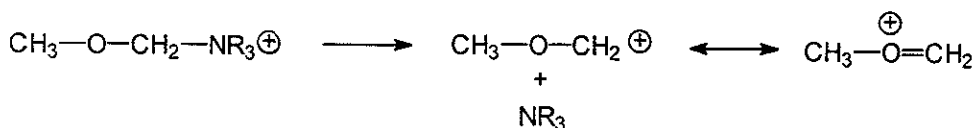
A continuación se intentó proteger el alcohol (41) mediante reacción con dos equivalentes de diisopropiletilamina y 1.5 equivalentes de cloruro de metoximetoxilo bajo las condiciones descritas por Hanessian, S., y colaboradores¹³ los cuales emplearon diclorometano como disolvente. Sin embargo, un análisis por cromatografía de capa fina y una posterior caracterización mediante espectroscopía de I.R. y R.M.N., indicaron que únicamente se había recuperado materia prima. Se intentaron entonces diferentes condiciones de reacción como se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Condiciones de reacción empleadas en la protección del alcohol (41) con cloruro de metoximetoxilo y diisopropiletilamina.

DISOLVENTE	CONDICIONES DE REACCION	RESULTADO
Diclorometano	T = 25°; t.r. = 18 h.	Negativo.
	T = 35°; t.r. = 18 h.	Negativo.
	T = 45°; t.r. = 18 h.	Negativo.
Tetrahidrofurano	T = 25°; t.r. = 18 h.	Negativo.
	T = 35°; t.r. = 18 h.	Negativo.
	T = 45°; t.r. = 18 h.	Negativo.
Eter etílico	T = 25°; t.r. = 18 h.	Negativo.
	T = reflujo; t.r. = 18 h.	Negativo.

T = temperatura de reacción; t.r. = tiempo de reacción.

El cloruro de metoximetoxilo posee una estructura en la cual se tiene un átomo de oxígeno directamente unido al carbono que porta al grupo saliente. Los compuestos que presentan este tipo de estructura generalmente reaccionan mediante sustituciones nucleofílicas del tipo S_N1 puesto que el carbocatión resultante puede estabilizarse por resonancia con el heteroátomo.



NR₃ = diisopropiletilamina

Teniendo en cuenta además, que la velocidad de las reacciones tipo SN1 con substratos cargados positivamente es mayor mientras mayor es la polaridad del disolvente, se decidió cambiar el diclorometano por otros disolventes de mayor polaridad como lo muestra la tabla 1.

Como puede observarse, no se pudo llevar a cabo la protección del alcohol ni siquiera a temperaturas cercanas al punto de ebullición del clorometilmetil éter (55-57°C) y empleando prolongados tiempos de reacción. Se pensó entonces en purificar el clorometilmetil éter por destilación y utilizarlo inmediatamente en la reacción. Una nueva serie de reacciones como las que se indican en la tabla 1, no dieron como resultado la formación del producto protegido.

También se pensó que el alcohol no era lo suficientemente nucleofílico como para llevar a cabo la reacción con la sal de amonio del metoximetoxilo. Basándose en esta suposición se decidió llevar a cabo la protección de (41) formando su alcoholato mediante reacción con hidruro de sodio siguiendo la sugerencia de Winkel y col¹⁴ y haciendo reaccionar dicho alcoholato con cloruro de metoximetoxilo. Cuando se intentó la reacción bajo estas condiciones, se obtuvo un precipitado blanco insoluble en disolventes polares (agua, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, DMF, acetona) y no polares (éter etílico, THF, benceno, hexano, tolueno, mezcla de hidrocarburos), después de adicionar el hidruro de sodio. Este precipitado no pudo hacerse reaccionar posteriormente con clorometilmetiléter bajo ninguna de las condiciones que se muestran en la tabla 2.

TABLA 2. Condiciones de reacción para la protección del alcohol (41) empleando bases fuertes.

BASE	COND. DE REACCION (FORMACION DE ALCOXIDO)	COND. DE REACCION (PROTECCION)	RESULTADO
Hidruro de sodio	Dis: THF-DMF; T= 25°; t.r.=15 min. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico;Tadición=25°; Treacción:25°; t.r.=16h.; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis: THF-DMF; T= 25°; t.r.=15 min. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico;Tadición=25°; Treacción:reflujo; t.r.=16h.; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis: THF-DMF; T= 25°; t.r.=15 min. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico;Tadición=0°; Treacción:25°; t.r.=16h.; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis: THF-DMF; T= 25°; t.r.=15 min. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico;Tadición=0°; Treacción:reflujo; t.r.=16h.; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis:THF-DMF; T=45°; t.r.=15min. Atmósfera inerte.	Dis:éter etílico; Tadición:0°; Treacción:25°; t.r.=16 h; Atmósfera inerte	Sin conversión.
Hidruro de sodio	Dis:THF-DMF; T=45°; t.r.=15 min.. Atmósfera inerte.	Dis:éter etílico; Tadición:0°; Treacción:reflujo; t.r.=16 h; Atmósfera inerte	Sin conversión.
Hidruro de sodio.	Dis: THF; T=25°; t.r.=15 min.. Atmósfera. inerte.	Dis: éter etílico; T.adición=25°; Treacción = 25°; t.r.= 16 h; Atmósfera inerte	Sin conversión.
Hidruro de sodio	Dis: THF; T= 25°;t.r.=15 min. Atmósfera inerte	Dis: THF; Tadición=0°, Treacción: 25°; t.r.=16h; Atmósfera inerte	Sin conversión.
Hidruro de sodio	Dis: THF; T= 25°;t.r.=15 min. Atmósfera inerte	Dis: THF; Tadición=0°, Treacción: 25°; t.r.=16h; Atmósfera inerte	Sin conversión.

BASE	COND. DE REACCION (FORMACION DE ALCOXIDO)	COND. DE REACCION (PROTECCION)	RESULTADO
Hidruro de sodio	Dis:THF; T=45°; t.r.=15min Atmósfera inerte.	Dis: THF; Tadición=0°, Treacción=25°; t.r.=16h; Atmósfera inerte.	Sin conversión.
Hidruro de sodio	Dis:THF; T=45°; t.r.=15 min. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico; Tadición=0°; Treacción=reflujo.; t.r.=16h.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis:THF-DMF; T=25°; t.r.=2h. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico, Tadición:0°; Treacción=25°; t.r.=16h; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis: THF-DMF; T=25°; t.r.=2h. Atmósfera inerte.	Dis: éter etílico; Tadición=0°; Treacción=reflujo; t.r.=16 h; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis: THF; T=25°; t.r.=2h. Atmósfera inerte.	Dis: THF; Tadición=0°; Treacción=25°; t.r.=16 h; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Hidruro de sodio	Dis:THF; T= 25°; t.r.=2h. Atmósfera inerte.	Dis: THF; Tadición=0°; Treacción=reflujo; t.r.=16 h; Atmósfera inerte.	Sin conversión
Sodio	Dis:THF; T=45°; t.r.=8h.	Tadición=0°; Treacción=reflujo; t.r.=16h.	Sin conversión.
n-BuLi	Dis: THF; T= -78°, después se subió a 25° por 4h.	Tadición=0°; Treacción=reflujo; t.r.=16h.	Sin conversión.

Abreviaturas: **Dis** = disolvente; **T** = temperatura en grados celsius; **t.r.** = tiempo de reacción; **Tadición** = temperatura de adición del clorometilmetiléter; **Treacción** = temperatura de reacción para la formación del alcohol protegido.

Lo que se hizo en estos experimentos fue cargar el matraz de reacción con 1.5 equivalentes de hidruro de sodio, purgando posteriormente el sistema con gas inerte (N_2). A continuación se agregaron los disolventes (secos) apropiados de acuerdo a la tabla 1 y posteriormente se adicionó lentamente el alcohol (41) disuelto en éter etílico seco (excepto para los casos en los cuales se llevó a cabo la reacción de protección a la temperatura de reflujo del THF, en donde el alcohol se adicionó disuelto en este último disolvente), a una temperatura de 25°. La reacción de formación del alcóxido se continuó bajo atmósfera inerte y de acuerdo a la temperatura y tiempo de reacción que se indican en la tabla. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó el clorometimetiléter disuelto en éter etílico o en THF según el caso, manteniendo atmósfera de nitrógeno y la temperatura indicada en la tabla a lo largo de la adición. Se mantuvo esta temperatura de reacción durante 15 minutos más y entonces se incrementó hasta la temperatura que se indica en la tabla como $T_{reacción}$. Transcurrido el tiempo de reacción (indicado en la tabla), la mezcla se virtió en agua y se extrajo con éter etílico, lo cual resultó laborioso debido a la presencia del precipitado blanco que se ha mencionado anteriormente. Al analizar la capa etérea mediante cromatografía de capa fina, se observó la presencia de un producto que corría en forma similar a la materia prima, lo cual hacía sospechar que la reacción no se había llevado a cabo. Esta sospecha fue confirmada al comprobar que los espectros de I.R. y R.M.N. del producto eran idénticos a los del alcohol de partida. Se analizó también la capa acuosa mediante cromatografía de capa fina, con el resultado de que no se observó ninguna mancha en la cromatoplaça. Se pensó entonces que el precipitado blanco que se estaba obteniendo después de adicionar el hidruro de sodio, podía ser la sal de sodio del alcohol (41), la cual era insoluble en el medio reaccional. Se efectuó un experimento comparativo adicionando hidruro de sodio a un poco de metanol, observándose de manera similar la aparición de un precipitado blanco insoluble. Sin embargo, este sólido a diferencia del primero resultó ser soluble tanto en DMF como en metanol, reflejando el comportamiento de solubilidad esperado para el metóxido de sodio.

En vista de estos resultados se decidió cambiar de base y emplear sodio metálico a la temperatura de reflujo del THF¹⁶, utilizando 8 equivalentes de alcohol por cada equivalente de sodio. Pasadas 2 horas de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó el cloruro de metoximetoxilo disuelto en THF. La reacción se continuó a temperatura ambiente por 2 horas más y se analizó mediante cromatografía en capa fina, no observándose mas que materia prima sin reaccionar. La temperatura se incrementó hasta reflujo, sin que pudiera observarse ningún cambio en cromatoplaça. Este experimento tenía el objetivo de observar cualitativamente si bajo estas condiciones drásticas podía obtenerse la sal de sodio del alcohol (42), ya que la relación tan alta de alcohol a sodio descartaba el uso de esta técnica con propósitos preparativos. Al no poder identificar otro producto por cromatografía de capa fina, se dedujo que la reacción no había procedido. Es posible que se hubiese formado de nueva cuenta el precipitado insoluble que se obtuvo en la reacción con el hidruro de sodio, pero en una cantidad tan baja (teóricamente sólo habría reaccionado 1/8 de mol del alcohol de partida) que no fue posible observarlo.

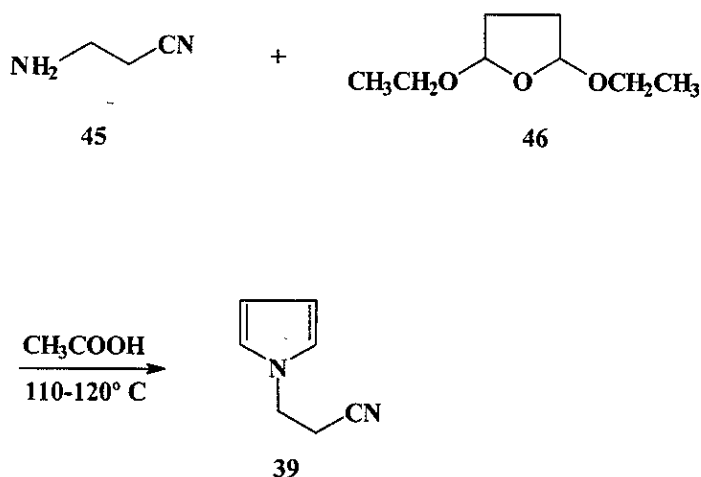
Finalmente, se decidió utilizar una cantidad estequiométrica de n-butillitio en THF (tratando de evitar que compitiera la reacción de metalación del anillo de pirrol) para

reaccionar con el alcohol. La adición del n-butillitio se llevó a cabo a una temperatura de 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se continuó agitando y entonces se adicionó la cantidad estequiométrica de cloruro de metoximetoxilo para formar el éter correspondiente. Nuevamente se tuvo el problema de la formación de un precipitado insoluble en el medio que no pudo hacerse reaccionar con el cloruro de metoximetoxilo.

Es posible que este precipitado haya sido el alcoholato de (41) y que el mismo no sea soluble en los disolventes orgánicos comunes. No se intentó disolverlo en mezclas de disolventes, lo cual podría haber constituido una buena alternativa.

La serie de experimentos mostrados en la tabla 2, agotó la existencia de 1-(2-cianoetil-pirrol) de que se disponía en el laboratorio, sin que pudiera contarse con mas materia prima de manera inmediata. Así, se decidió sintetizar este compuesto en el laboratorio mediante la siguiente ruta: ¹⁷

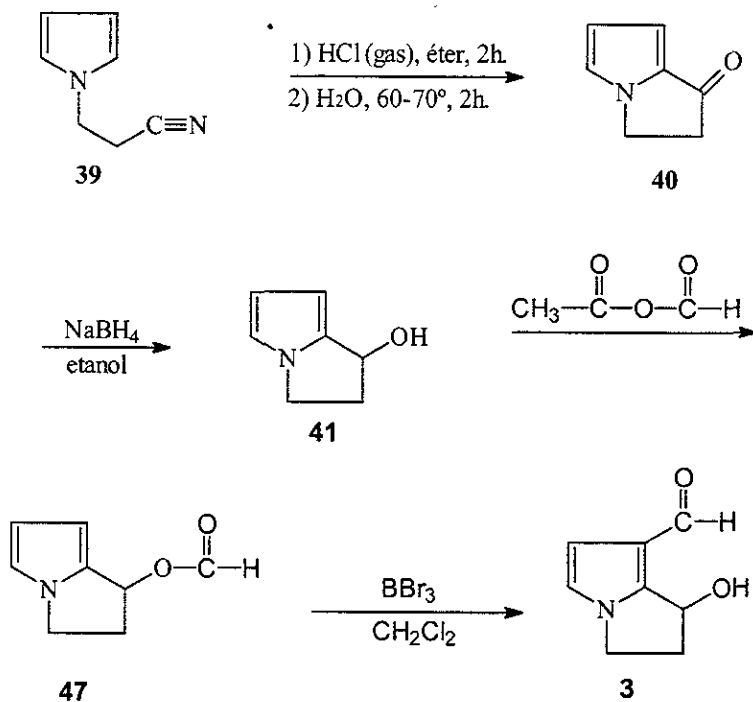
Esquema 14. Síntesis de 1-(2-cianoetil)-pirrol.



En esta síntesis, se hicieron reaccionar cantidades equimolares de 2-aminopropionitrilo y 2,5-dietoxitetrahydrofurano en presencia de ácido acético glacial. La condensación de estos dos compuestos produjo el pirrol deseado en 40% de rendimiento. No obstante, la cantidad de 2,5-dietoxitetrahydrofurano existente en el laboratorio no permitió la síntesis de mas de 7 g. del pirrol (40). Se consideró entonces que era preferible esperar a la llegada de la materia prima y trabajar en otro proyecto simultáneamente.

Asimismo, se ha pensado en modificar la estrategia de síntesis como lo muestra el esquema 15.

Esquema 15. Nueva estrategia de síntesis para la formación de hidroxidanaidal.



En esta nueva ruta se protegería el alcohol (41) con anhídrido fórmico acético¹⁸. Se menciona en la literatura que este tipo de substartos sufren una acilación intramolecular en el anillo de pirrol cuando se utiliza tribromuro de boro como catalizador¹⁹. Esto permitiría obtener el hidroxidanaidal directamente a partir del alcohol protegido (47), llevándose a cabo la síntesis en cuatro pasos en vez de los seis propuestos originalmente y se evitaría emplear al alcóxido de (41) como intermediario.

1.6 CONCLUSIONES.

El hidroxidanaidal no pudo obtenerse experimentalmente en el laboratorio partiendo de 1-(2-cianoetil)-pirrol mediante la ruta que se muestra en el esquema 12 de la página 18. La protección del alcohol (41) no pudo lograrse con ninguna de las diferentes condiciones de síntesis que se probaron. Se ha pensado que la reacción no procedió debido a un impedimento estérico para el ataque del alcohol (41) sobre la sal de trietilamonio del metoximetoxilo. Otra explicación que se ha aventurado es que dicho alcohol no es lo suficientemente nucleofílico para reaccionar con el grupo protector. Teniendo esto en mente se llevó a cabo la reacción con la sal de sodio del intermediario (41), sin embargo la reacción tampoco procedió en estas condiciones debido a la formación de un precipitado blanco durante la síntesis. Se presume que este precipitado es el alcoholato de (41), que es insoluble en el medio de reacción.

Se ha propuesto una ruta alternativa para la síntesis de hidroxidanaidal, la cual se muestra en el esquema 15 de la página 27. Dicha ruta sintética parece ser viable y se intentará en un futuro cercano. El paso crítico en esta síntesis sería la conversión del éster (47) en el hidroxidanaidal.

1.7. PARTE EXPERIMENTAL.

Síntesis de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ona (40).

Una solución de 11.5 g. (0.096 mol) de 1-(2-cianoetil)-pirrol en 75 ml. de éter anhidro se enfrió en baño de hielo, y entonces se le pasó una corriente de cloruro de hidrógeno lentamente. Después de 2 h. aparece un sólido color naranja. El matraz se tapó y se refrigeró toda la noche. El éter se decantó del sólido y este último se lavó repetidas veces con éter, para finalmente remover las últimas trazas de disolvente en un rotavapor. El sólido amarillo cristalino resultante se disolvió en 100 ml de agua y se calentó durante 1 hora a 70-75°C. La disolución se extrajo con 50 ml de benceno y entonces se calentó por 1 hora más. Después de dos extracciones de 50 ml de benceno cada una, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente dió 4 g. de producto (34%) como un aceite claro el cual se purificó a través de una columna de alúmina utilizando una mezcla eluyente compuesta por hexano/acetato de etilo 90/10. El sólido purificado tuvo un p.f. de 55°C (lit. 54°C).

Síntesis de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41).

Una disolución de 1.49 g. (12.3 mmol) de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ona (40) en 20 ml de etanol absoluto se trató gota a gota y bajo agitación con una disolución de borohidruro de sodio (0.25 g., 6.6. mmol) en hidróxido de sodio 2N (0.2 ml) diluida con agua (3 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente y la reacción se siguió por desaparición de absorción en el ultravioleta. Después de 2.5 horas, el etanol se eliminó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml), extrayéndose posteriormente con 30 ml de éter etílico. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el producto como un aceite amarillo claro (1.39 g., 90%) el cual solidifica gradualmente. Este producto se purificó en columna de alúmina empleando una mezcla eluyente compuesta por hexano/acetato de etilo 90/10.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo y diisopropiletilamina.

Se disolvieron 0.5 g.(4.06 mmol) de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol en 7.5 ml de diclorometano. A la disolución resultante se le adicionaron 1.05 ml (0.97 g., 7.51 mmol) de diisopropiletilamina y 0.43 ml (0.46 g., 5.68 mmol) de clorometilmetiléter a temperatura ambiente, agitándose la mezcla de reacción por 18 horas a 25°C. Un análisis de la mezcla de reacción por cromatografía de capa fina no mostró evidencia de otro compuesto que no fuera la materia prima. No obstante, se intentó aislar el producto, diluyendo la mezcla reaccionante con diclorometano y lavándola con solución de ácido clorhídrico al 10%, solución de bicarbonato de sodio saturada y finalmente con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente para dejar un aceite amarillo claro que fue purificado mediante columna de alúmina neutra utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10. Un análisis por IR. y RMN. del producto purificado mostró que se tenía únicamente materia prima recuperada.

Este experimento se repitió variando la temperatura de reacción en 25, 35 y 45°C, obteniéndose idénticos resultados. Posteriormente se efectuó la misma serie de reacciones utilizando tetrahidrofurano seco en vez de diclorometano como disolvente.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo y diisopropiletilamina utilizando éter etílico como disolvente.

Se disolvieron 0.5 g. (4.06 mmol) de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol en 10 ml de éter etílico. A la disolución resultante se le adicionaron 1.05 ml (0.97 g., 7.51 mmol) de diisopropiletilamina y 0.43 ml. (0.46 g., 5.68 mmol) de clorometilmetiléter a temperatura ambiente, agitándose la mezcla de reacción por 18 horas a la temperatura de reflujo del éter. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico y se trabajó de la misma manera que en el experimento anterior. Un análisis de IR. y RMN. del producto purificado mostró únicamente la presencia de la materia prima de partida.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 1.

Se equipó un matraz redondo de 3 bocas con agitación magnética, un condensador de reflujo y un embudo de adición. Se adicionaron 0.24 g. (6.09 mmol) de una dispersión al 57% de hidruro de sodio en aceite mineral. El sistema se purgó con nitrógeno seco, y posteriormente se lavó la dispersión con 5 pequeñas porciones de hexano. Se adicionaron 4 ml de THF y 10 ml de DMF secos. El alcohol (41) se disolvió en 10 ml de THF seco y se añadió lentamente (por 15 minutos) a la mezcla en agitación. La reacción se agitó por 15 minutos más a 25°C. El clorometilmetil éter (0.46 g., 0.43 ml, 5.68 mmol) se disolvió en 1.2 ml de éter etílico y se adicionó lentamente al sistema de reacción. La reacción se continuó a temperatura ambiente y se siguió por cromatografía en capa fina sin que pudiera observarse formación alguna de producto al cabo de 16 horas. Sin embargo se procedió a efectuar el aislamiento del producto para lo cual la mezcla de reacción se adicionó a 30 ml de agua. La capa acuosa se separó y se extrajo 3 veces con éter etílico. Estas extracciones etéreas se adicionaron a la capa orgánica y se lavaron 3 veces con hidróxido de sodio al 10%, agua y cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo fue purificado en columna de alúmina empleando una mezcla eluyente de hexano/acetato de etilo 80/20. El producto purificado se analizó por IR. y RMN. comprobándose que se trataba de la materia prima de partida.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 2.

Las condiciones de reacción para la formación del alcóxido fueron las mismas que en el experimento 1. La temperatura de reacción para la formación del alcohol protegido fue igual a la temperatura de ebullición del éter etílico. Después de 16 horas de reacción a esa temperatura, no se observó formación alguna de producto mediante

análisis por cromatografía de capa fina (eluyente: hexano-acetato de etilo 80-20. Reveladores: yodo, luz u.v. y vainillina). Lo único que pudo recuperarse fue materia prima sin reaccionar.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 3.

Las condiciones de reacción para la formación del alcóxido fueron las mismas que en los experimentos 1 y 2. La temperatura de adición del clorometilmetiléter al alcóxido fue de 0°C y la temperatura de reacción para la formación del alcohol protegido fue de 25°C. Después de 16 horas de reacción lo único que pudo recuperarse fue materia prima sin reaccionar.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 4.

Las condiciones de reacción para la formación del alcóxido fueron las mismas que para los experimentos 1-3. La temperatura de adición del clorometilmetiléter al alcóxido fue de 0°C y la temperatura de reacción para la formación del alcohol protegido fue de la de ebullición del éter etílico. Después de 16 horas de reacción a esa temperatura, no se observó formación de producto mediante análisis por cromatografía de capa fina. Sólo se recuperó materia prima sin reaccionar.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 5.

Se equipó un matraz bola de 3 bocas con agitación magnética, un condensador de reflujo y un embudo de adición. Se adicionaron 0.24 g. (6.09 mmol) de una dispersión al 57% de hidruro de sodio en aceite mineral. El sistema se purgó con nitrógeno seco, y posteriormente se lavó la dispersión con 5 pequeñas porciones de hexano. Se adicionaron 4 ml de THF y 10 ml de DMF secos. El alcohol (41) se disolvió en 10 ml de THF seco y se añadió lentamente (por 15 minutos) a la mezcla en agitación. La reacción se agitó por 15 minutos más a 45°C. El clorometilmetil éter (0.46 g., 0.43 ml, 5.68 mmol) se disolvió en 1.2 ml de éter etílico y se adicionó lentamente a una temperatura de 0°C al sistema de reacción. La reacción se continuó a temperatura ambiente y se siguió por cromatografía en capa fina sin que pudiera observarse formación alguna de producto al cabo de 16 horas, notándose únicamente la presencia de materia prima.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 6.

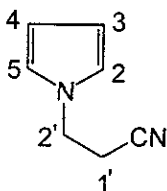
Las condiciones de reacción fueron las mismas que en el experimento 5 con la única diferencia de que la temperatura de reacción para la formación del alcohol protegido fue igual a la temperatura de reflujo del éter etílico. Al cabo de 16 horas no se observó ninguna conversión de materia prima en producto.

Protección de 2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-ol (41) con cloruro de metoximetoxilo, mediante la formación de su alcóxido con hidruro de sodio. Experimento 7.

Las condiciones de reacción para la formación del alcóxido y del alcohol protegido fueron las mismas que en el experimento 1, con la única diferencia de que se empleó THF como único disolvente. Después de 16 horas de reacción no se observó conversión de materia en producto mediante un análisis por cromatografía de capa fina.

ESPECTROSCOPÍA.

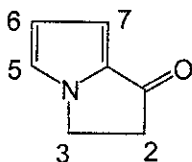
a) 1-(2-cianoetil)-pirrol.



Resonancia magnética protónica

Se observa una señal en 2.55 ppm (que integra para 2 protones), correspondiente a los protones del metileno 1', los cuales interaccionan con los protones del metileno 2' para dar lugar a un triplete. A su vez los protones en 2' interaccionan con los protones de 1' y generan el triplete (que integra para 2 protones) en 3.9 ppm. Los protones 3 y 4 del pirrol se observan en 6.15 ppm (la señal integra para 2 protones), en tanto que los protones 2 y 5 se encuentran desplazados a más bajo campo y se ubican en 6.65 ppm (la señal integra para 2 protones), lo cual genera un sistema AA'XX'.

b) 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ona.



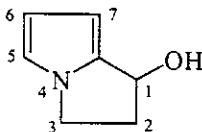
Espectroscopía de infrarrojo.

Las bandas que se observan por encima de 3000 cm^{-1} , corresponden a vibración C-H de alargamiento de dobles ligaduras. La banda en 2920 cm^{-1} corresponde a vibración C-H de alargamiento de grupos alquilo. La señal en 1692 cm^{-1} corresponde a la vibración de alargamiento C=O de cetona insaturada.

Espectroscopía de resonancia magnética protónica.

La señal en 3.1 ppm integra para 2 protones y se observa como un triplete. Esta señal corresponde a los hidrógenos del carbono 2 (α al carbono de carbonilo) los cuales interaccionan con los protones del carbono 3. Los hidrógenos del carbono 3 se observan como un triplete que se ubica en 4.3 ppm y que integra para 2 protones. A más bajo campo se encuentran las señales del sistema ABX del anillo de pirrol. La señal en 6.5 ppm corresponde al hidrógeno del carbono 6. El hidrógeno del carbono 7 da una señal en 6.7 ppm y el hidrógeno del carbono 5 produce una señal en 7.1 ppm. Los desacoplamientos de las señales para los protones del anillo de pirrol se muestran en el espectro.

c) 2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-ol (41).



Espectroscopía de infrarrojo.

Se observa una banda ancha en 3256 cm^{-1} correspondiente a la vibración de alargamiento O-H de un grupo oxhidrilo. Se observan también bandas cerca de 2890 cm^{-1} que corresponden a la vibración de alargamiento C-H de grupos alquílicos

Espectroscopia de resonancia magnética protónica.

La señal de RMN¹H en 2.1 ppm se observa como un singulete que integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno del hidroxilo sobre el carbono 1. La señal en δ 2.2-3.0 se observa como un multiplete que integra para 2 protones y corresponde a los hidrógenos del metileno en posición 2 que no son magnéticamente equivalentes y por lo tanto interaccionan entre sí y con los protones del metileno en posición 3. La señal en δ 3.7-4.3 se observa como un multiplete que integra para 2 protones y corresponde a los hidrógenos del metileno en posición 3. La señal en δ 5.15 se observa como un doble de dobles que integra para 1 hidrógeno y corresponde al hidrógeno base del alcohol que se encuentra sobre el carbono 1 el cual interacciona con los dos protones no equivalentes del metileno en posición 2. La señal en 6.1 se observa como un doble de dobles que integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno del metino en posición 6. La señal en δ 6.25 se observa como un doble de dobles que integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno del metino en posición 7. La señal en δ 6.65 se observa como un doble de dobles que integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno del metino en posición 5. El desacoplamiento de las señales del anillo pirrólico se muestra en el espectro.

2. SINTESIS DE NICOTINA

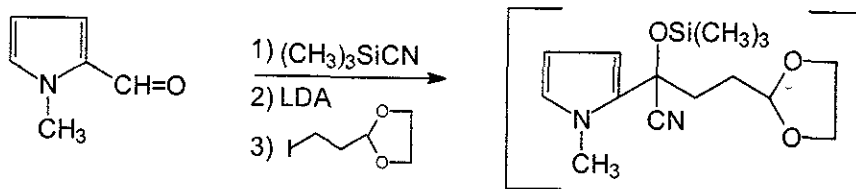
2.1. OBJETIVOS.

- a) Llevar a cabo la síntesis de la nicotina mediante una ruta novedosa.
- b) Caracterizar físicamente los intermediarios de reacción.

2.2. RESUMEN.

Se intentó la síntesis de la nicotina mediante 3 estrategias distintas las cuales se esquematizan a continuación:

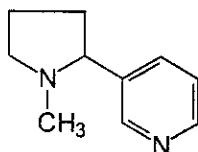
a) Primera ruta sintética.



4) DIBAL-H

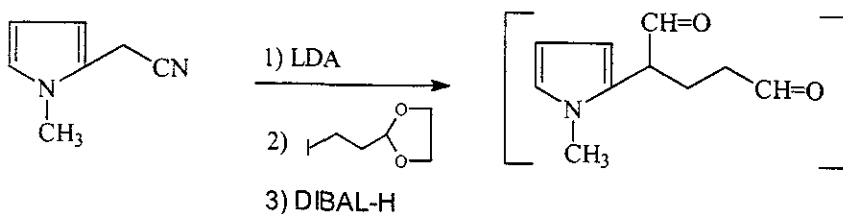
5) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

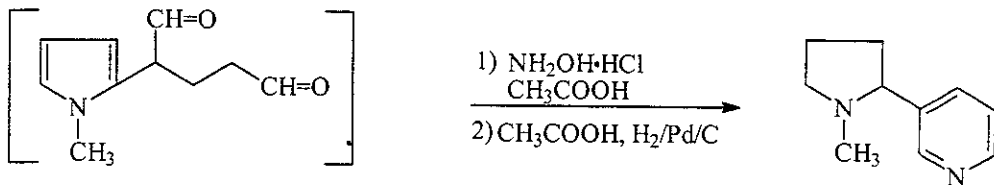
6) CH_3COOH , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$



La síntesis estaba planeada para llevarse a cabo en 4 etapas ya que los pasos (2) y (3) se pueden llevar a cabo en una sola operación lo mismo que los pasos (4) y (5).

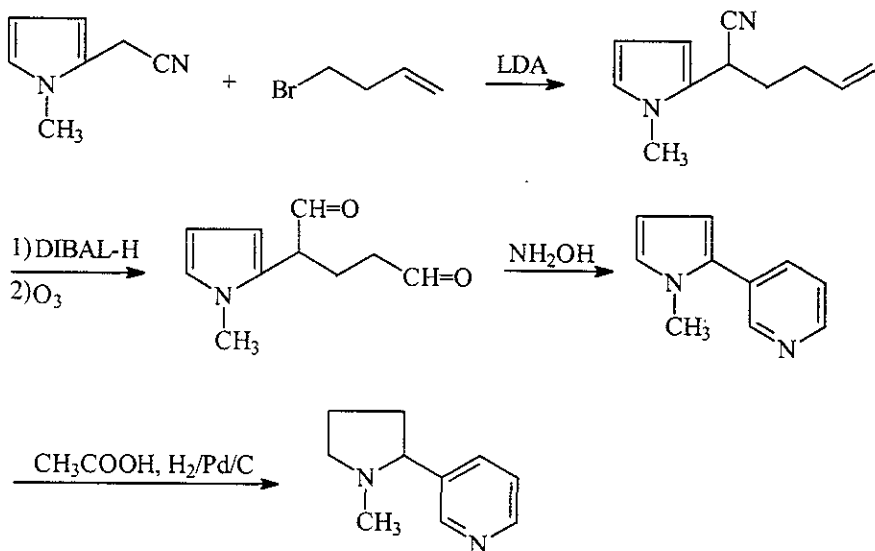
b) Segunda ruta sintética.





El paso clave en esta síntesis era lograr la alquilación del 1-(metil)-2-cianoetilpirrol con el yodoacetal, pues el resto de las reacciones son conocidas.

c) Tercera ruta sintética.

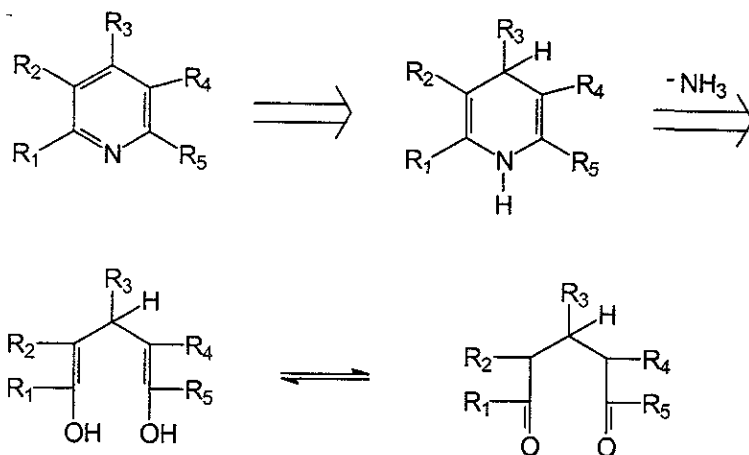


Esta ruta era la menos prometedora, pues la ozonólisis de la doble ligadura en el primer intermediario puede dar lugar a la descomposición del anillo de pirrol.

2.3. INTRODUCCION.

La piridina es la estructura base de una serie de compuestos que son importantes en el campo de la medicina, la agricultura y la química industrial. Por ejemplo, el cloruro de 1-cetilpiridinio es empleado como antiséptico, las sales cuaternarias de 2,2' y 4,4' biperidilo son potentes herbicidas, la fenazopiridina es un antiséptico, el ácido nicotínico (producto de la degradación de la nicotina) y sus derivados son utilizados por todas las células en forma de amidas e incorporados en coenzimas para llevar a cabo reacciones de óxido-reducción, el 3-piridil carbinol actúa como un vasodilatador periférico, etc.

Debido a todo lo anterior, la piridina y sus derivados han sido objeto de particular interés en el campo de la Síntesis Orgánica. La mayoría de los compuestos complejos que contienen al anillo de piridina se obtienen por transformación de piridinas más simples. Sin embargo, los homólogos estructuralmente más sencillos de la piridina se preparan mediante ciclización de compuestos alifáticos. Llevando a cabo un análisis retrosintético sobre la estructura de la piridina se llega a la conclusión de que es necesario generar compuestos de tipo 1,5 dicarbonílico para llevar a cabo esta última transformación.



Se han desarrollado muchas rutas de síntesis para la obtención de piridinas de interés particular, aunque la ruta general más conocida sigue siendo la síntesis de Hantzsch

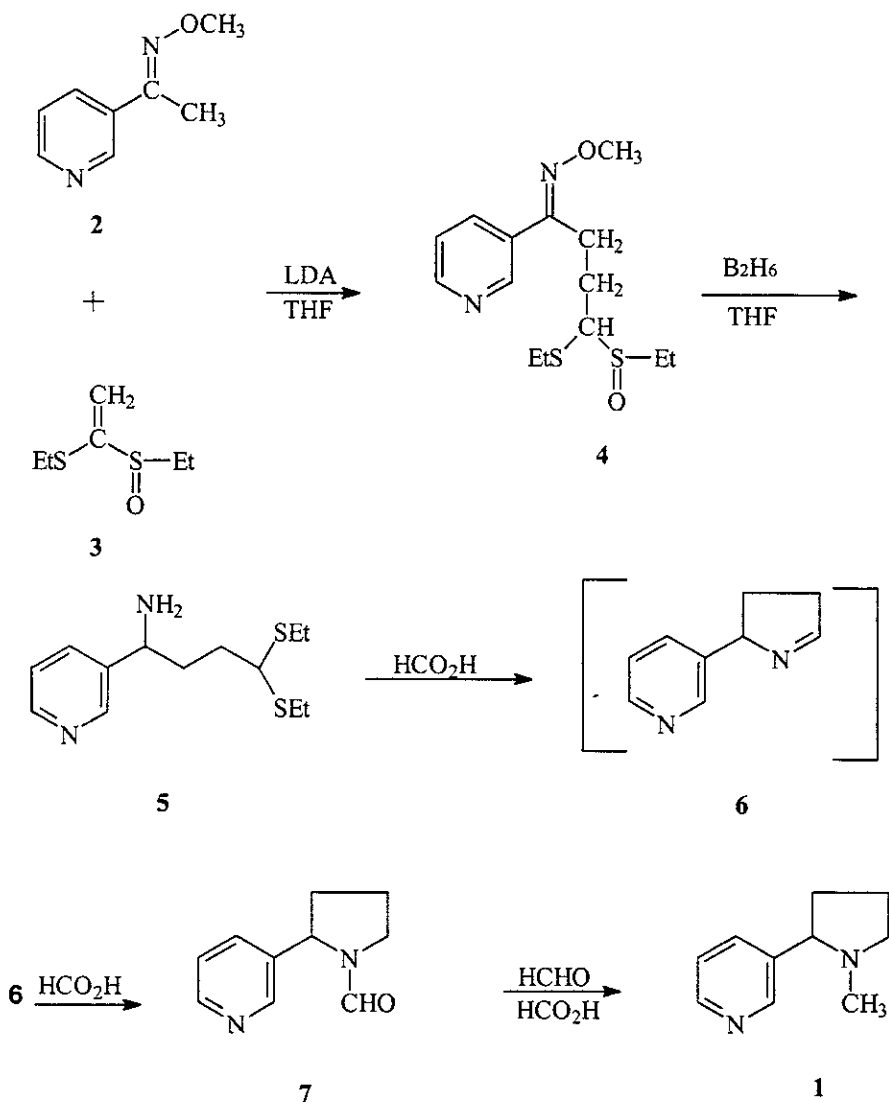
El interés primordial del presente trabajo radicaba en la búsqueda de nuevas rutas para generar compuestos 1,5-dicarbonílicos que pudieran transformarse eventualmente en productos de tipo piridínico e ilustrar el esquema sintético que se desarrollara con la obtención de una molécula de interés biológico como la nicotina.

2.4. ANTECEDENTES.

El principal alcaloide del tabaco (*nicotiana tabacum*) es la S (-) nicotina. La nicotina fue aislada en forma pura en 1828. La fórmula molecular correcta, $C_{10}H_{14}N_2$ fue determinada desde 1843.

Una síntesis moderna de nicotina efectuada por Nakane y Hutchinson²⁰ comenzó con la adición del anión del éter metílico de la oxima de la 3-acetilpiridina (2) al mono-S-óxido del dietiltioacetal de la cetena (3) para formar el éter metílico de la oxima del mono-S-óxido de la 3-piridil - (3--bis-etiltio)-propilcetona (4). De acuerdo con la conocida reducción de metoximas a aminas primarias²¹ y de sulfóxidos a tioéteres²² utilizando diborano, (4) dio el aminotioacetal (5) mediante reducción con exceso de diborano en THF. El ácido fórmico fue lo suficientemente fuerte como para efectuar la hidrólisis y ciclización interna de (5) para dar el intermediario (6) que sufrió la reducción de la imina²³ y una subsecuente formilación en el átomo de nitrógeno para dar el derivado N-formilado de la nornicotina (7). La conversión de (7) en nicotina (1) se logró mediante la metilación reductiva de Eschweiler-Clarke en 93% de rendimiento.

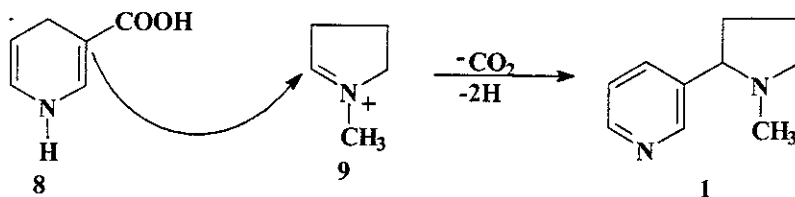
Esquema 1.



Una síntesis biomimética elegante hecha por Leete²⁴, utilizó 1,4-dihidropiridina que fue preparada in situ a partir de glutaraldehído y amoníaco, la cual se hizo reaccionar con acetato de N-metil- Δ^1 pirrolinio (9) en presencia de aire, dando como resultado la (\pm)-nicotina. Esta síntesis estaba basada en la biogénesis propuesta para el producto natural que se muestra en el esquema 2, donde el ácido 1,4-

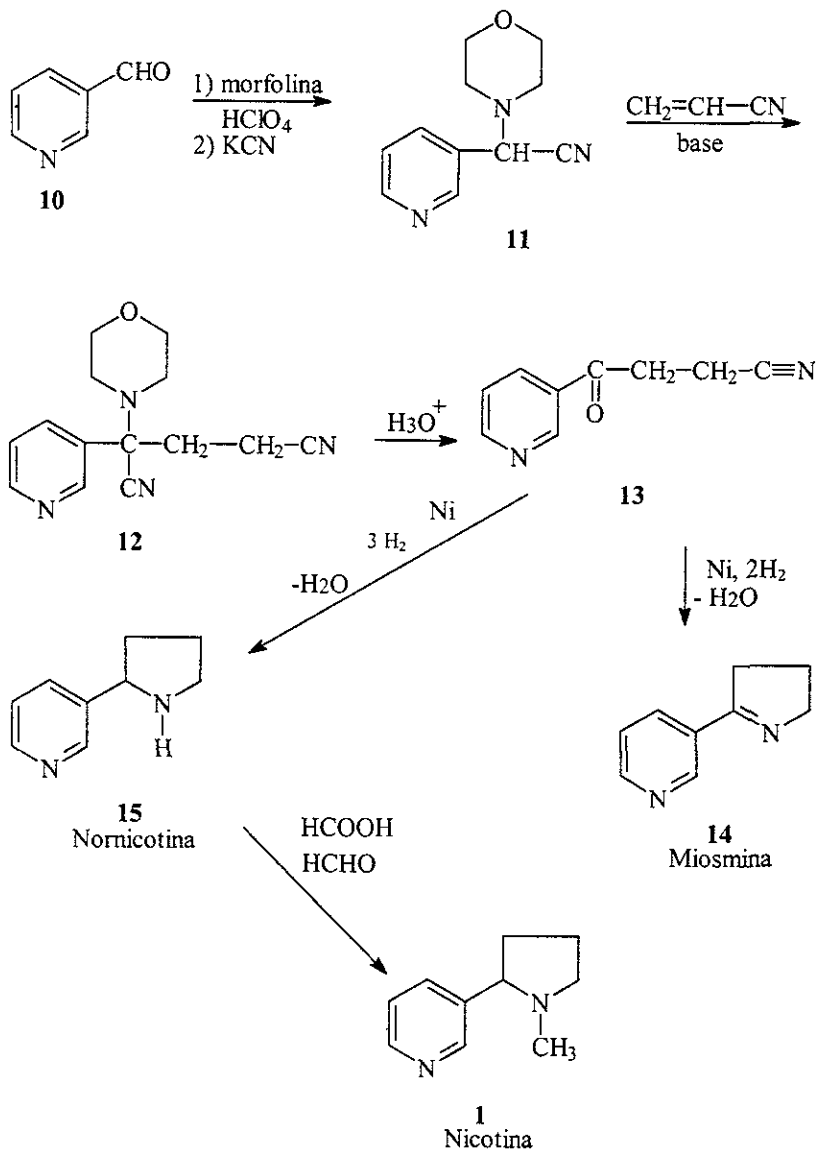
1,4-dihidronicotínico (8) reacciona con la misma sal de iminio (9) para dar la nicotina con pérdida de bióxido de carbono:

Esquema 2.



Una síntesis total de (+)-nornicotina, miosmina y nicotina publicada por Leete²⁵ hizo uso del 3-piridincarboxaldehído (10) como material de partida (esquema 3). Una adición tipo Strecker de morfolina y cianuro de potasio permitió obtener el aminonitrilo correspondiente (11) el cual se adicionó tipo Michael al acrilonitrilo para dar el compuesto (12). La liberación del grupo carbonilo produjo el cetonitrilo (13). La reducción del grupo nitrilo a la amina correspondiente seguida por una aminación reductiva intramolecular dió lugar a la miosmina (14) y a la (±)-nornicotina (15) que son interconvertibles. La nornicotina se metiló selectivamente por formaldehído y ácido fórmico y dió lugar a la (±) nicotina. Ver esquema 3:

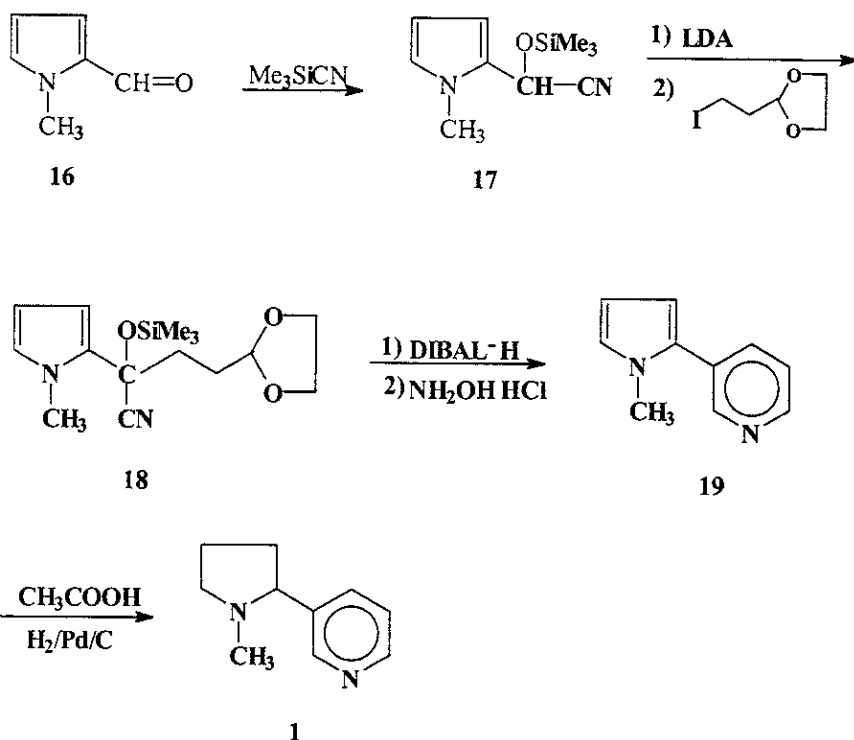
Esquema 3.



2.5. DESCRIPCION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

En la mayoría de las síntesis de nicotina descritas en la literatura, se parte de compuestos que ya poseen el anillo de piridina en su estructura y entonces se sintetiza únicamente el sistema pirrólico. Se pensó entonces que sería interesante intentar la estrategia opuesta, es decir, sintetizar el anillo de piridina, teniendo el anillo de pirrol ya formado. La primera ruta sintética que se planteó es la que se muestra en el esquema 4.

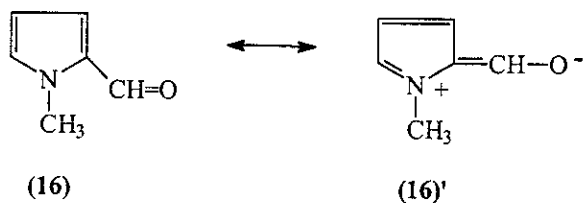
Esquema 4.



Se partiría de 1-metil-2-aldehído-pirrol (16) y se haría reaccionar con cianuro de trimetilsililo para dar el compuesto cianosililado (17). El protón α al nitrilo de (17) se removería por la base fuerte LDA para generar el anión correspondiente, el cual se alquilaría con el acetal del 3-yodo propanal formando el intermediario (18). Este último intermediario se haría reaccionar primero con DIBAL-H el cual cumpliría dos funciones: reducir al grupo nitrilo y regenerar la función aldehído. El compuesto 1,5 dicarbonílico que se formase se trataría *in situ* con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ para dar lugar a la formación del anillo de piridina. Finalmente, la 3-(1-metil-pirril)-piridina (19) se

reduciría selectivamente en el anillo de pirrol empleando el sistema hidrógeno/paladio/carbono y utilizando ácido acético como disolvente²⁶.

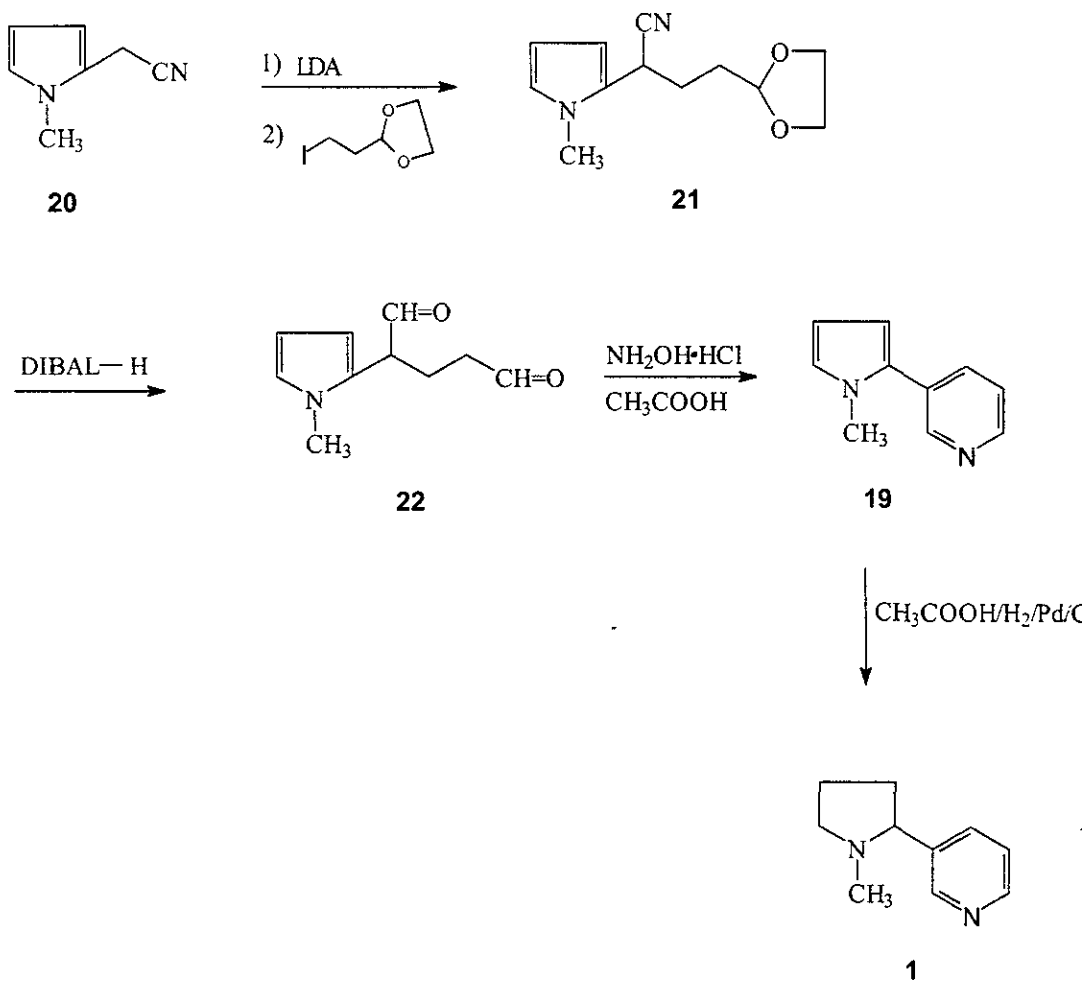
El producto (17) no pudo obtenerse en el laboratorio después de numerosos intentos. Se ha pensado que el intermediario (16) puede encontrarse en resonancia con la estructura (16)' como se muestra a continuación:



Esta estructura aumentará la densidad electrónica sobre el carbono del carbonilo, además de situar una carga negativa cerca del punto de ataque del ión cianuro (nucleófilo) también con carga negativa.

Se pensó entonces en modificar la ruta sintética para la obtención de nicotina de acuerdo al siguiente esquema:

Esquema 5.



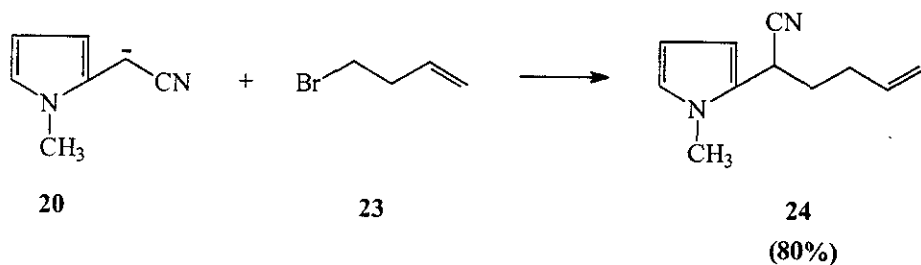
Se haría reaccionar 1-metil-2-cianoetil-pirrol (**20**) que es comercial, con LDA para formar el anión α al nitrilo correspondiente, el cual llevaría a cabo una sustitución nucleofílica sobre el acetal del 3-bromo-propanal para generar el intermediario (**21**).

Este intermediario se trataría con DIBAL-H, con lo cual se lograría la desprotección del grupo aldehído y la reducción del nitrilo dando como resultado la obtención del compuesto 1,5 dicarbonílico (**22**). Se esperaba que al hacer reaccionar este dialdehído con clorhidrato de hidroxilamina se obtendría la 3-(1-metil-pirril)-piridina (**19**). La reducción de este último intermediario empleando ácido acético, hidrógeno y paladio sobre carbono daría lugar a la formación de la nicotina (**1**).

El problema que se tuvo con esta síntesis fue la imposibilidad de alquilar el 1-2-cianoetil-pirrol con el acetal del 3-yodopropanal. Todas las veces que se intentó llevar a cabo la reacción se recuperó únicamente materia prima. Se pensó que aunque probablemente se estaba formando el carbanión, se tenía demasiado impedimento estérico en el acetal como para llevar a cabo la reacción. Una posible solución a este problema hubiera sido alquilar con el 3-bromo propanal que presenta un grupo saliente menos eficiente pero de menor volumen atómico. Sin embargo, no se disponía de los reactantes necesarios para la fabricación de dicho producto.

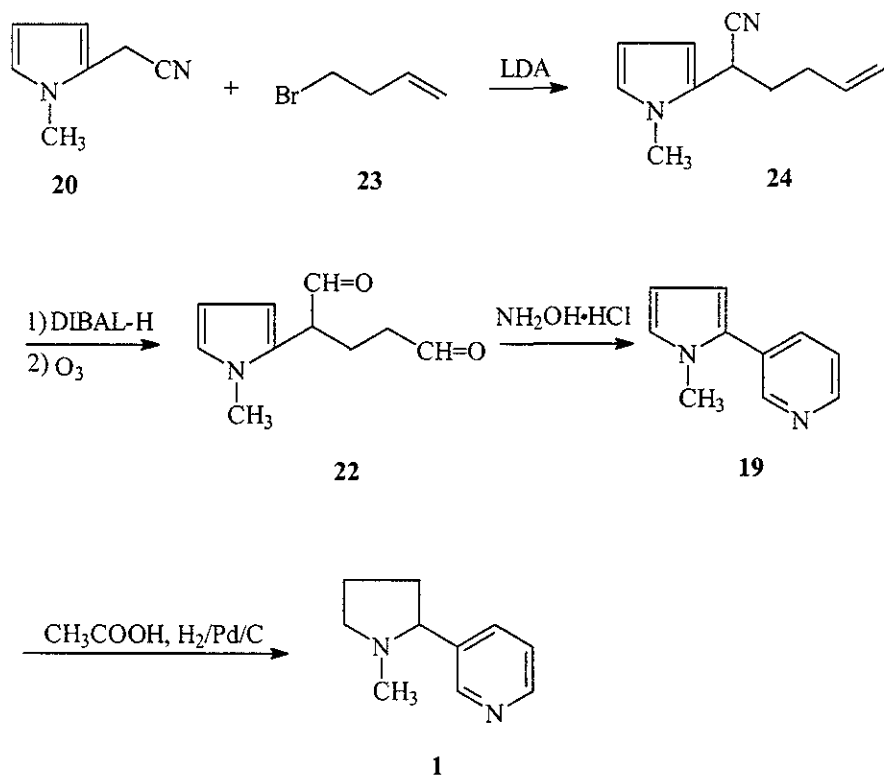
Con el objeto de verificar si se estaba formando el anión α al nitrilo del 1-2-cianoetil-pirrol, se intentó alquilar este intermediario con 4-bromo-1-buteno (ver esquema 6), obteniéndose el producto alquilado (**24**) en 80% de rendimiento.

Esquema 6.



Basándose en este resultado se diseñó una ruta alternativa de síntesis que partiera de la formación de (**24**) para la obtención de nicotina. Este esquema de síntesis es el que se muestra en la siguiente página.

Esquema 7.



Se partiría de 1-metil-2-cianometil-pirrol (**20**) el cual se alquilaría con 4-bromo-1-buteno (**23**) en presencia de diisopropilamido de litio (LDA) como base, para generar el intermediario (**24**), que sería reducido con hidruro de diisobutilaluminio y posteriormente sometido a una ozonólisis para formar el dialdehído (**22**). Este último se ciclaría con clorhidrato de hidroxilamina para dar lugar al 2-(3-piridil)-1-metil-pirrol (**19**) conocido como nicotrina, el cual se reduciría al final para obtener la nicotina.

Experimentalmente, la alquilación de (**20**) con 4-bromo-1-buteno dio un 80% de rendimiento del producto puro. La obtención de nicotrina (**19**) a partir de (**24**), se intentó sin aislar el intermediario (**22**), llevando a cabo consecutivamente la reducción con DIBAL-H, la ozonólisis y la ciclización con hidroxilamina. Sin embargo, un análisis del producto por RMN indicó únicamente la presencia de materia prima. Es posible que el anillo de pirrol haya sufrido descomposición bajo las condiciones empleadas en la ozonólisis, lo cual obligaría a buscar condiciones en las cuales esto no ocurriera.

2.6. CONCLUSIONES.

Se intentó la síntesis de nicotina en 4 pasos partiendo de 1-metil-2-aldehído-pirrol (**16**) como lo muestra el esquema 4 de la página 44. Sin embargo, no se tuvo éxito debido a que no se logró llevar a cabo el primer paso de la síntesis que consistía en alquilar a (**16**) con cianuro de trimetilsililo. Una posible explicación a este hecho es la posible contribución de la estructura resonante (**16'**) mostrada en la página 45, que le resta carácter electrofílico al carbono de carbonilo de la molécula

Se planteó entonces otro esquema sintético en el que se partiría de 1-metil-2-cianoetil-pirrol (**20**). No pudo tampoco llevarse a cabo el primer paso de la ruta sintética consistente en la alquilación de el anión de (**20**) con el acetal del 3-yodo-propanal. Se ha pensado que existe un impedimento estérico para el ataque nucleofílico del anión sobre el derivado halogenado.

Para probar la hipótesis anterior se probó la alquilación de (**20**) con 4-bromo-1-buteno. Se tuvo éxito en dicha alquilación, lo cual llevó al planteamiento de la ruta sintética que se muestra en el esquema 5 de la página 46. Se tuvo poco tiempo para explorar esta síntesis, sin embargo, con los pocos intentos que se llevaron a cabo no pudo obtenerse el compuesto deseado muy probablemente debido a que el anillo de pirrol se descompuso bajo las condiciones de la reacción de ozonólisis.

Como trabajo futuro, valdría la pena intentar nuevamente la síntesis de la nicotina utilizando la ruta sintética del esquema 5 (página 46), pero empleando el acetal de 3-bromo propanal. El grupo saliente no es tan eficiente como el yodo, pero posee un volúmen atómico menor, lo cual posiblemente ayude a disminuir el impedimento estérico para el ataque del anión del 1-metil-2-cianoetil-pirrol sobre este sustrato.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

2.7. PARTE EXPERIMENTAL

Cianosililación de 1-metil-2-aldehído-pirrol. Procedimiento 1.

El 1-metil-2-aldehído-pirrol (0.545g, 5 mmol) se adicionó a una suspensión agitada magnéticamente de KCN (0.97 g, 15 mmol) en 2 ml de disolvente, cianuro de trimetilsililo (1.06 ml, 8 mmol) y yoduro de cinc (3 mg). La mezcla se reflujo suavemente y se siguió por cromatografía de capa fina, empleando placas de sílice y hexano/acetato de etilo 90/10 como sistema eluyente. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con disolvente seco, y los filtrados combinados se concentraron al vacío. En el caso en que se empleó DMF como disolvente, los filtrados se diluyeron primero con pentano (7.5 ml) y se lavaron con porciones de bicarbonato de sodio al 5% frío (3x7.5), los lavados combinados se extrajeron con pentano (7.5 ml) y las capas combinadas de pentano se secaron (con sulfato de magnesio) y se concentraron.

El producto se purificó por cromatografía en columna de alúmina empleando hexano/acetato de etilo 90/10 como eluyente.

Los disolventes y condiciones empleadas en los diferentes experimentos se muestran en la tabla I.

TABLA I.

Disolvente	Temperatura	Resultado
Diclorometano	Reflujo	Se recupera materia prima
THF	Reflujo	Se recupera materia prima
Cloroformo	Reflujo	Se recupera materia prima
Dimetilformamida	Reflujo	Se recupera materia prima

Cianosililación de 1-metil-2-aldehído-pirrol. Procedimiento 2.

En un matraz redondo de 2 bocas equipado con agitación magnética y entrada para nitrógeno, se adicionaron 0.545 g. (5 mmol) de 1-metil-2-aldehído-pirrol disueltos en 3 ml. de disolvente. Se agregaron 50 mg de 18-corona-6 y 50 mg de cianuro de potasio. Lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 0.8 ml (6 mmol) de cianuro de trimetilsililo. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina empleando hexano/acetato de etilo 90/10 como sistema eluyente. Los reveladores utilizados fueron yodo y solución de vainillina.

Esta reacción se repitió varias veces bajo diferentes condiciones de reacción las cuales se muestran en la tabla 2.

TABLA II.

Condiciones de reacción para la cianosililación de 1-metil-2-aldehído-pirrol

Disolvente	Temperatura	Resultado
Diclorometano	25°	Se recupera materia prima.
Diclorometano	reflujo	Se recupera materia prima
THF	25°	Se recupera materia prima
THF	Reflujo	Se recupera materia prima
Cloroformo	25°	Se recupera materia prima.
Cloroformo	Reflujo	Se recupera materia prima
Dimetilformamida	25°	Se recupera materia prima
Dimetilformamida	Reflujo	Se recupera materia prima

Se repitió esta misma serie de reacciones empleando 2 equivalentes de cianuro de trimetilsililo en vez de los 1.2 originales. Los resultados que se obtuvieron fueron idénticos.

Alquilación de 1-metil-2-cianoetil-pirrol (20) con el etilenacetal del 3-yodo-propanal.

A 467 mg (0.60 ml, 4.62 mmol) de diisopropilamina en THF anhidro se adicionaron 1.85 ml (4.62 mmol) de n-butil litio 2.5 M en hexano bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de -78°C . La solución se agitó por el tiempo indicado en la tabla 3. A continuación se introdujeron 0.51 g (0.5 ml, 4.2 mmol) de 1-metil-2-cianoetil pirrol disueltos en 0.5 ml de THF y la solución se agitó por el tiempo indicado en la tabla. Posteriormente se adicionó 1g (1 ml, 4.2 mmol) del acetal del 3- yodo- propanal a -78°C . El producto se agitó a esa temperatura por el tiempo indicado en la tabla y otro tiempo más (indicado en la tabla) a temperatura ambiente.

TABLA III.

t_{LDA} (min)	t_{anion} (min)	t_{alq-78° (min)	t_{reacc} (horas)	Resultado
10	5	60	1	Se recupera únicamente materia prima
15	5	60	1	Se recupera únicamente materia prima
20	5	60	1	Se recupera únicamente materia prima
10	10	60	1	Se recupera únicamente materia prima
10	15	60	1	Se recupera únicamente materia prima
10	5	60	24	Se recupera únicamente materia prima
10	10	60	24	Se recupera únicamente materia prima
10	15	60	24	Se recupera únicamente materia prima
10	5	120	1	Se recupera únicamente materia prima
10	5	120	24	Se recupera únicamente materia prima

Abreviaturas:

t_{LDA} = tiempo requerido para la formación del LDA.

t_{anion} = tiempo requerido para la formación del anión del pirrol.

t_{alq-78° = tiempo de la reacción de alquilación a -78°C .

t_{reacc} = tiempo de reacción a temperatura ambiente (25°C)

Cada una de las reacciones anteriormente citadas se realizó por duplicado. Se llevó a cabo una serie de reacciones similares empleando el acetal del 3-yodo-propanal sin éxito.

Alquilación de 1-metil-2-cianoetil-pirrol (20) con 4-bromo-1-buteno (23).

Se disolvieron 1.39 g (1.8 ml, 13.75 mmol) de diisopropilamina en THF anhidro a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron 5.5 ml (13.75 mmol) de n-butil litio 2.5 M en hexano. La solución se agitó por 15 minutos a esa temperatura. Se introdujeron 1.5 g (1.45 ml, 12.5 mmol) de 1-metil-2-cianoetilpirrol disueltos en THF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C . Enseguida se adicionaron 1.69 g (1.23 ml, 12.5 mmol) de 4-bromo-1-buteno. Se agitó 1 hora a -78°C y después se dejó 24 horas a temperatura ambiente. Al final, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se realizaron 3 extracciones de 15 ml. de acetato de etilo. Los extractos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron en un rotavapor. El producto crudo se purificó con alúmina básica empleando hexano/acetato de etilo 80/20. El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido en 80% de rendimiento.

Conversión de (24) en (19).

A un matraz de 2 bocas de 50 ml equipado con agitación magnética y sistema de gas inerte, se adicionó 1 g de (24) (5.7 mmol) disuelto en tolueno. El matraz se enfrió a 0°C y entonces se adicionaron 3.8 ml de DIBAL-H 1.5 M en tolueno bajo atmósfera de nitrógeno. Se permitió a la reacción alcanzar la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 8 horas más al cabo de las cuales se observó conversión de materia prima en producto mediante comparación en cromatoplatea de vidrio recubierta con gel de sílice (sistema eluyente: hexano/acetato de etilo 80/20). Al término de la reacción, se adicionó una solución de HCl 2N gota a gota hasta disolución de las sales de aluminio. La mezcla se diluyó con 7 ml de agua destilada y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con tres porciones de 5 ml de solución de bicarbonato de sodio al 10%. Finalmente, el éter se evaporó en un rotavapor y el *producto crudo* se sometió a la reacción de ozonólisis.

La reacción de ozonólisis se llevó a cabo en un matraz seco apropiado para burbujear ozono. El producto crudo de la reacción anterior se disolvió en 30 ml de diclorometano. La solución se enfrió a -78°C y se burbujeeó ozono durante 2 minutos. Pasado este tiempo, se burbujeeó oxígeno durante 15 minutos para eliminar el ozono residual y después nitrógeno por otros 15 minutos. Se adicionaron a continuación 1.6 ml (11.4 mmol) de trietilamina a -78°C y se continuó burbujeeando nitrógeno por 15 minutos al cabo de los cuales se dio por finalizada la reacción. Un análisis del producto por cromatografía de capa fina (sistema eluyente: hexano/acetato de etilo 80/20) reveló una serie de puntos con distintos R_f , uno de los cuales revelaba fuertemente en ultravioleta.

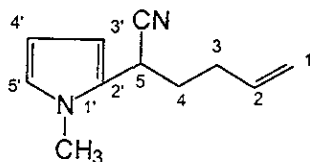
El producto crudo de la reacción de ozonólisis se disolvió en metanol (20 ml) en un matraz de dos bocas equipado con condensador de reflujo y sistema de gas inerte. A continuación se adicionaron 1.4 g de clorhidrato de hidroxilamina (20.3 mmol). La solución se reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por cinco horas. Al

finalizar este tiempo la mezcla se enfrió y el metanol se evaporó bajo presión reducida. El producto se analizó por cromatografía de capa fina observándose una serie de puntos con distintos R_f a lo largo de la cromatoplaça, uno de los caules revelaba fuertemente con luz ultravioleta. Pensando que este punto podría estar revelando la presencia de la piridina se separó la mezcla mediante cromatografía de capa fina preparativa (utilizando alúmina y una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10 como sistema eluyente) para separar dicha fracción de la mezcla de reacción. El producto así obtenido se mandó analizar por resonancia magnética protónica. Sin embargo, no se observaron las señales típicas de la piridina en el espectro, el cual únicamente muestra que se recuperó materia prima sin reaccionar.

ESPECTROSCOPIA.

a) Alquilación de 1-metil-2-cianoetil-pirrol

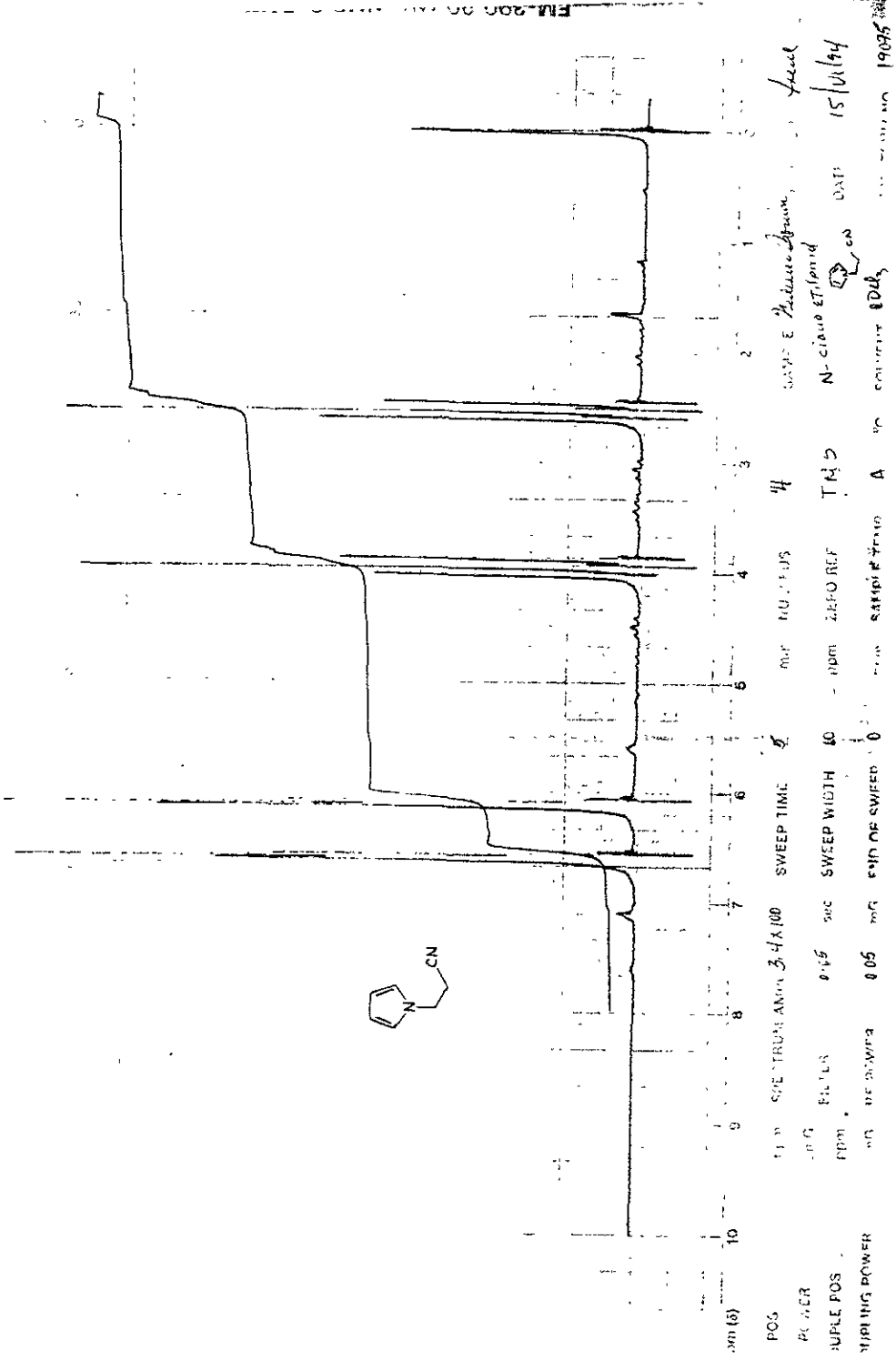
Análisis de señales:



La señal de RMN¹H en δ 1.9-2.5, se observa como un multiplete que integra para 4 protones y corresponde a los 4 hidrógenos de los metilenos en las posiciones 3 y 4. La señal en δ 3.6 ppm se observa como un singulete que integra para 3 protones y corresponde a los 3 hidrógenos del metilo que se encuentra sobre el nitrógeno del pirrol en la posición 1'. La señal en δ 3.75 ppm se observa como un triplete que integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno base del nitrilo que se encuentra sobre el carbono de la posición 5 el cual interacciona con los protones del metileno en posición 4. La señal en δ 4.90-5.25 se observa como un multiplete que integra para 2 protones y corresponde a los hidrógenos del metileno en la posición 1 que interaccionan con el hidrógeno del metino en posición 2 y con los hidrógenos del metileno en posición 3. La señal no aparece nítida en el espectro y por lo tanto no pudo llevarse a cabo el análisis de desacoplamiento. La señal en δ 5.5-6.0 ppm integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno del metino en posición 2. El desacoplamiento de la señal por interacción de este protón con los hidrógenos en el carbono 1 y en el carbono 3 se muestra en el espectro. Las dos señales del sistema AA' XX' del sistema pirrólico se observan a bajo campo. La señal en 6.05 ppm integra para 2 protones y corresponde a los hidrógenos en 3' y 4'. La señal en 6.65 ppm integra para 1 protón y corresponde al hidrógeno de la posición 5'.

4.0. BIBLIOGRAFIA:

- 1) Bell, T.W.; Boppré, M.; Schneider, D.; Meiwald, J. *Experientia*, **40**, 713 (1984).
- 2) Boppré, M.; Scneider, D. *J. Comp. Physiol. A*. **157**, 569 (1985).
- 3) Ver por ejemplo: Schulz, S.; Francke, W.; Boppré, M.; Eisner, T.; Meiwald, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **90**, 6834 (1993).
- 4) Röder, E.; Wiedenfeld, A.; Bourauel, T. *Liebigs Ann. Chem.* 1645 (1986).
- 5) Pereira, A.L.; Barreiro, E.J. *Química Nova* / Abril 1983, 74.
- 6) Röder, E.; Wiedenfeld, A.; Bourauel, T. *Liebigs Ann. Chem.* 1708 (1985).
- 7) Cordell, G.A. en "*Introduction to Alkaloids*". Ed. John Wiley and Sons. N.Y. 1981. p. 118-137.
- 8) Leonard, N.; Hrudá, L.; Long, F. *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 690 (1947).
- 9) Leonard, N.; Felley, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1758 (1949).
- 10) Leonard, N.; Shoemaker, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1760 (1949)
- 11) Clemo, G.R.; Ramage, G.R. *J. Chem. Soc.*, 49, (1931).
- 12) Adams, R.; Miyano, S.; Fies, D. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1466 (1960).
- 13) (a) Hollinshead, S.P.; Nichols, J.B.; Wilson, J.W. *J. Org. Chem.*, **59**, 6703, (1994).
(b) Hanessian, S.; Delrome, D.; Dufreone, Y. *Tet. Lett.*, **25**, 2515 (1984).
- 14) Winkle, M.R.; Ronald, R.C.; *J. Org. Chem.*, **47**, 2101 (1982).
- 15) Guindon, Y.; Morton, H.E.; Yoakim, C. *Tet. Lett.*, **24**, 37, 3969, (1983).
- 16) Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.; Tatchell, A.R. en "*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*", 5th ed. Ed. Longman Scientific and Technical. N.Y. 1989; p. 584
- 17) Josey, A.D.; Jenner, E.L. *J. Org. Chem.*, **27**, 2466 (1962)
- 18) Krimen, L.I. *Org. Syn. Coll. Vol. VI*, 8, (1988)
- 19) Jefford, C.W.; Sienkiewicz, K.; Thornton, S.R. *Tetrahedron Letters* **35**, 6271 (1994).
- 20) Nakane, M.; Hutchinson, C.R. *J. Org. Chem.*, **43**, 20, 3922 (1978).
- 21) (a) Feuer, H.; Braunstein, D.M. *J. Org. Chem.*, **34**, 1817 (1969).
(b) Hassner, A.; Catsoulacos, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 590 (1967).
- 22) Brown, H.C.; Subba Rao, B.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 681 (1960).
- 23) Moore, M.L. *Org. React.*, **5**, 301 (1949).
- 24) Leete, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1091 (1972).
- 25) Leete, E.; M..R. Chedekel.; G.B. Bodem. *J. Org. Chem.*, **37**, 4465 (1972).
- 26) Spath, E.; Kuffner, F. *Ber.*, **68**, 494 (1935).



NAME: E. H. ...
 N-cyanoethylpyrrolidine
 DATE: 15/11/64
 SOLVENT: CDCl₃

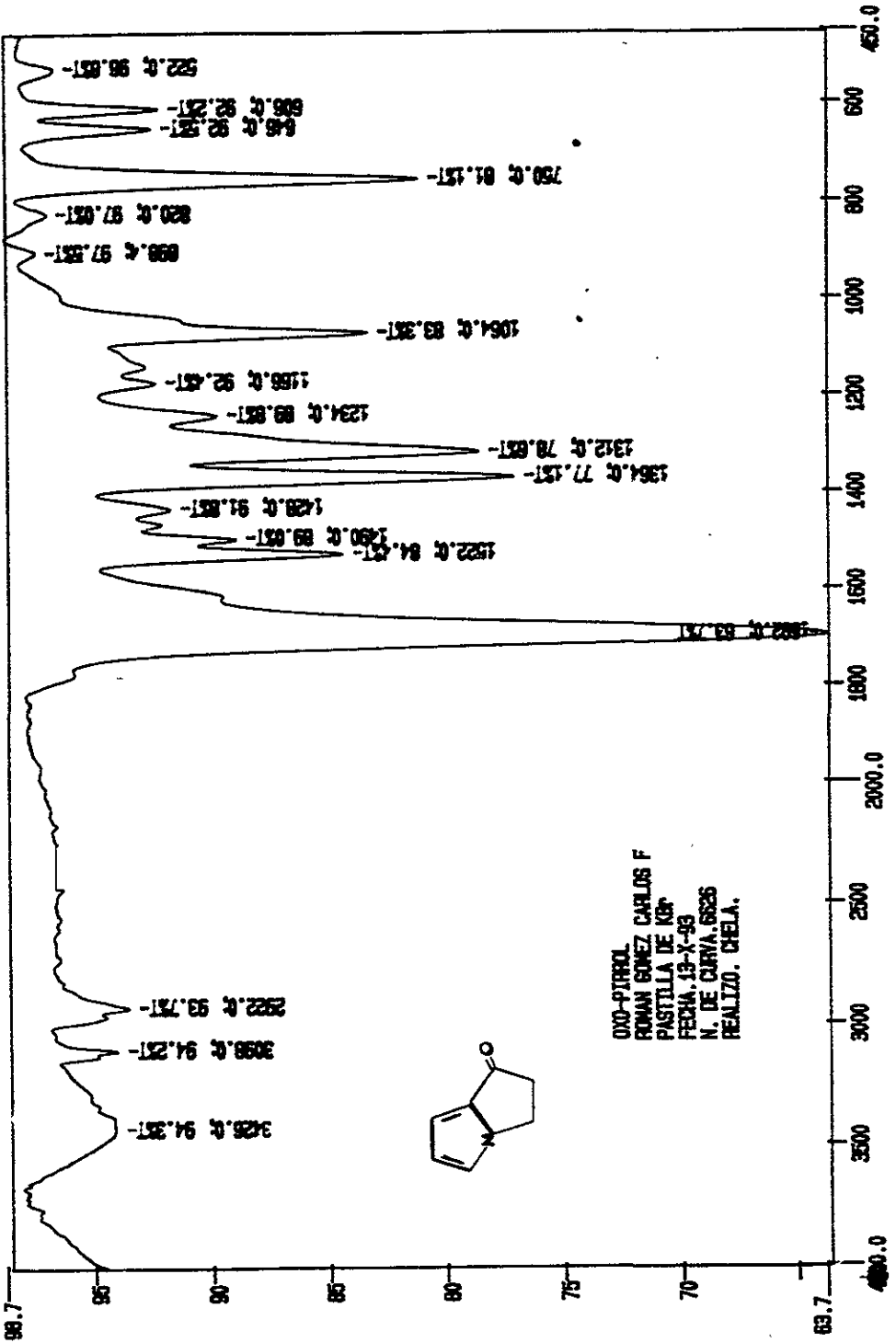
TMS
 ZERO REF
 A

SWEEP TIME: 2
 SWEEP WIDTH: 40
 EXP. OR SWEEP: 0

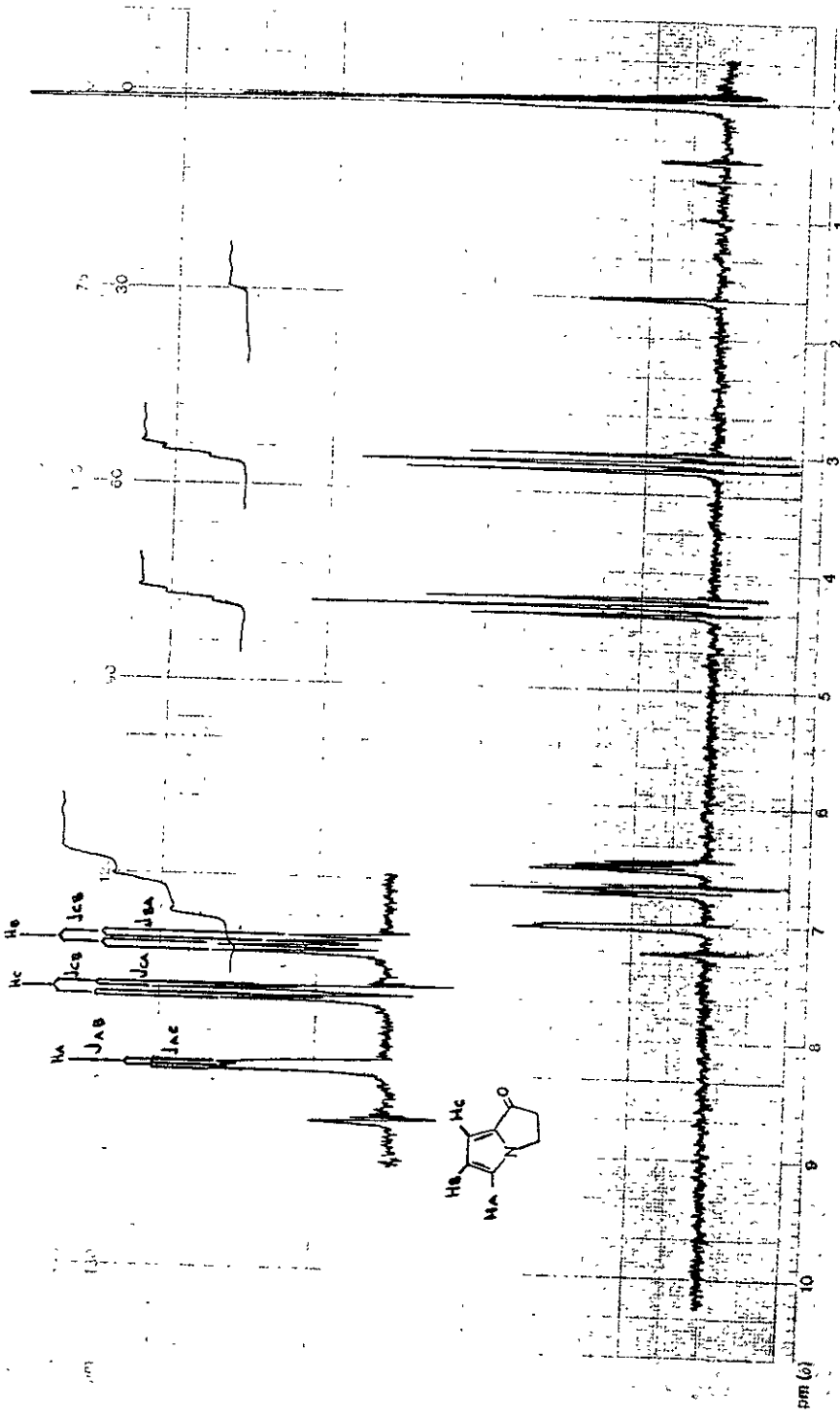
SPECTRUM NO. 3-4-100
 PULSES: 0.15
 NO. OF SWEEPS: 0.05

T1: 10
 PULSE POS: 10
 TAPPING POWER: 10

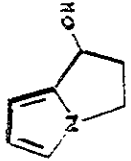
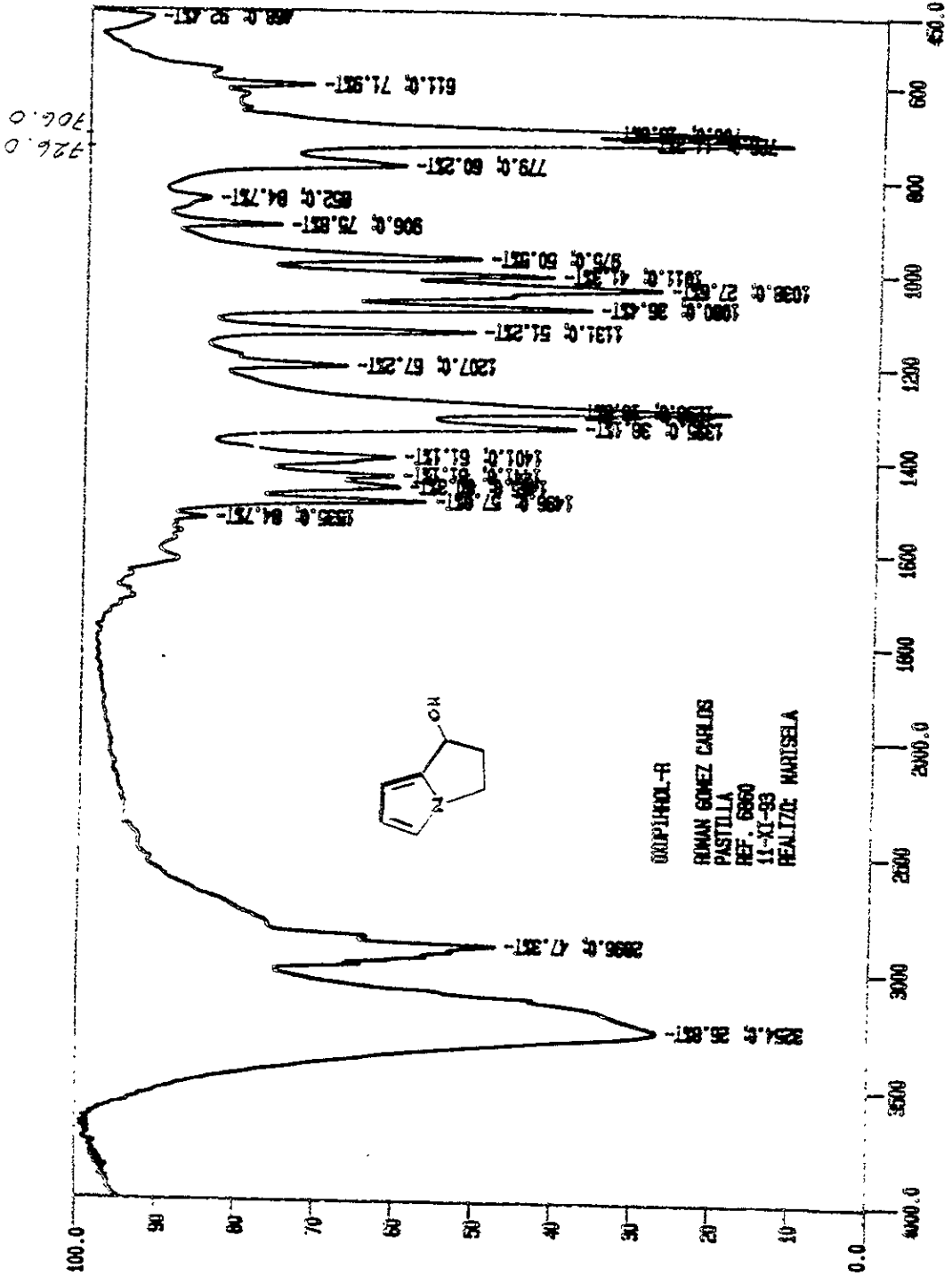
REC'D: 15/11/64
 19025



1-40

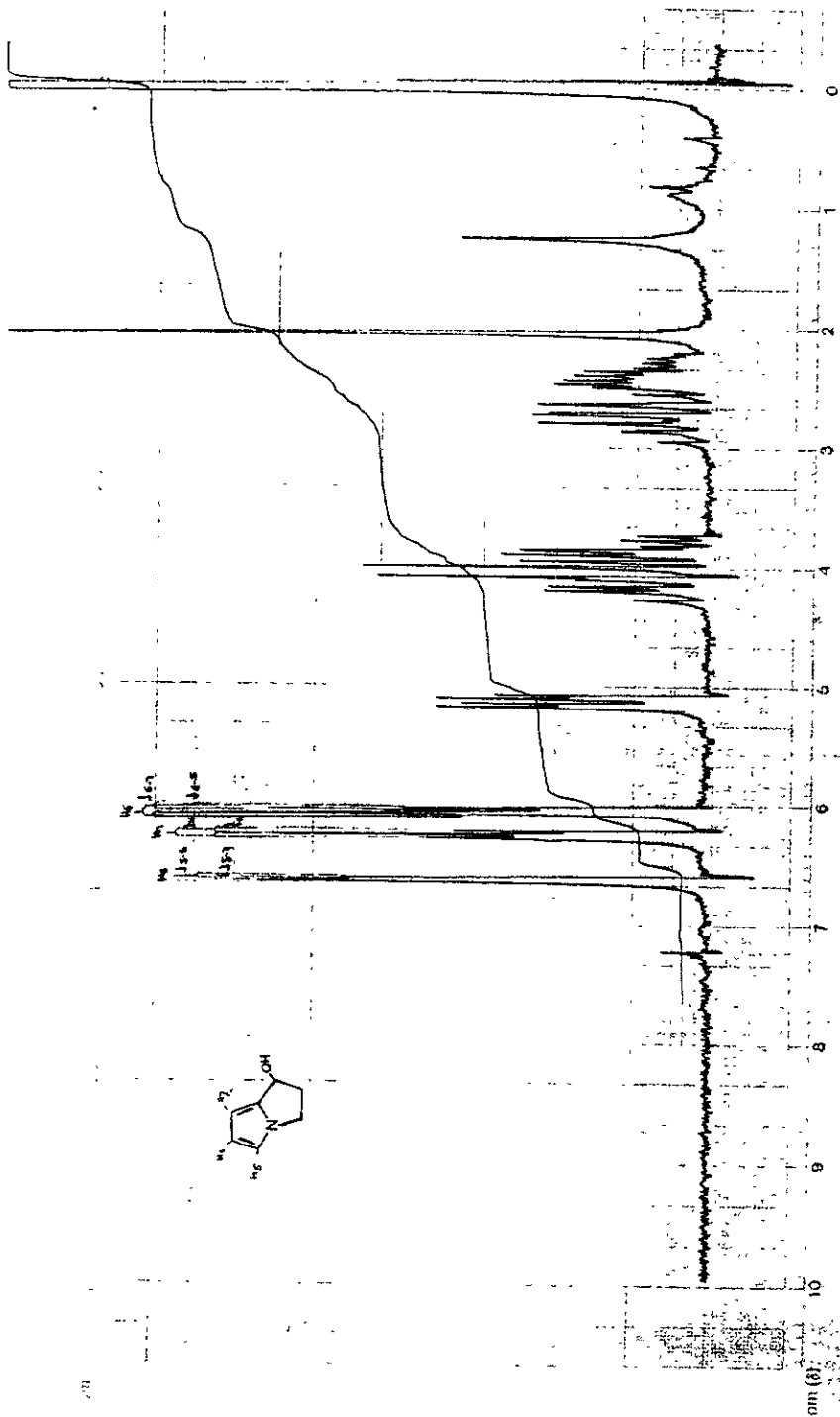


POS. ppm SPECTRUM AMPL 1/2 1000 SWEEP TIME 5
 POWER mg FILTER 0 0.5 sec SWEEP WIDTH 5
 COUPLE POS. ppm RF POWER 0 0.5 mC END 10 30
 COUPLING POWER mC
 min NUCLEUS H SAMPLE C₆H₆ C OPERATOR *W. J. ...*
 ppm ZERO REF. TMS DATE 25-11-63
 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT CCl₄ EXPERIMENT NO. 312 955



00011400L-R
 RIMAN GOMEZ CARLOS
 PASTILLA
 REF. 6860
 11-XI-83
 REALIZO MARISELA

CM-1



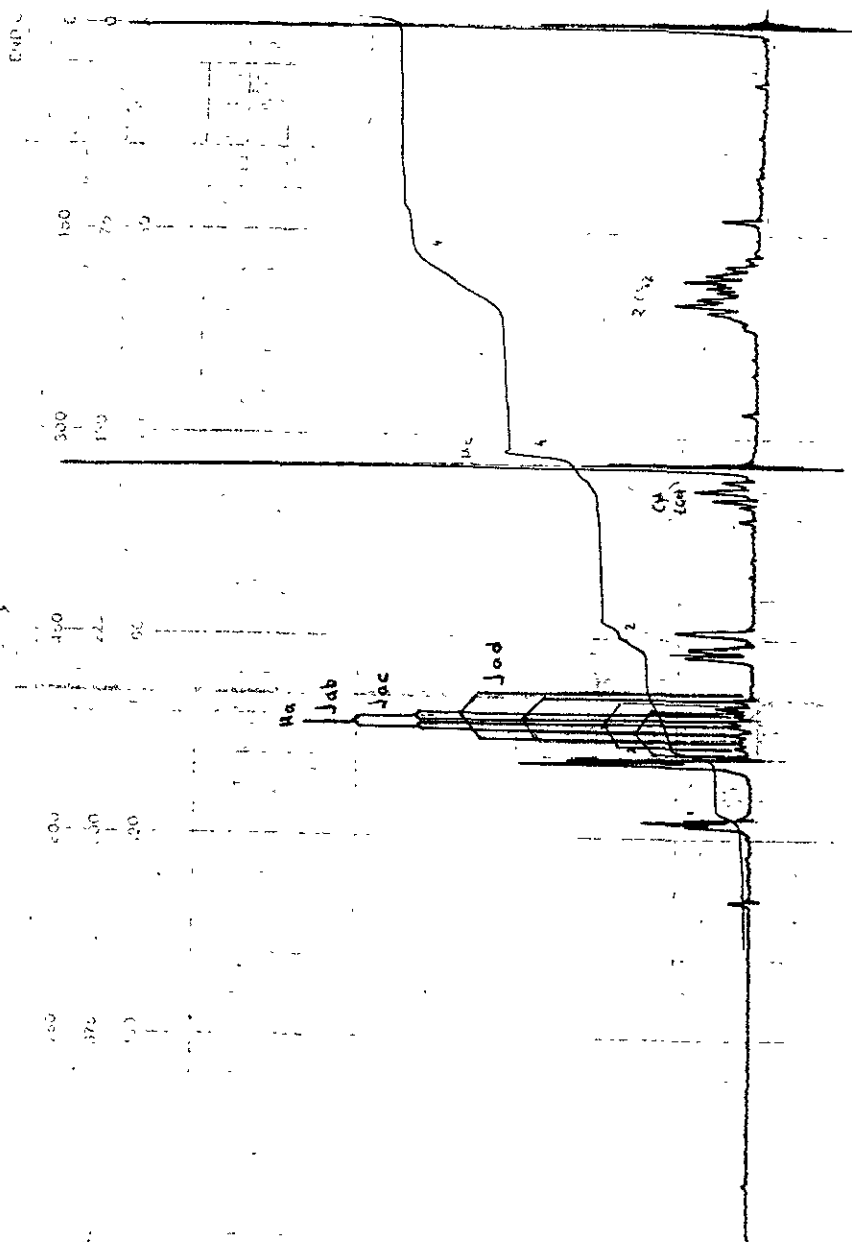


Fig. 10

