

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y ESTEREOQUIMICA DE LA ANISOMICINA
Y DE ALGUNOS ISOMEROS DE LA N-ACETIL DESA-
CETIL ANISOMICINA.



INSTITUTO DE QUÍMICA
BIBLIOTECA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS PRESENTA
EL QUIMICO MANUEL DE J. SALMON SALAZAR.

MEXICO, D. F.

1970



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.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN EL INSTITUTO
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO, BAJO LA DIRECCION
DEL Dr. FERNANDO WALLS ARMIJO, A QUIEN
LE EXPRESO MI AGRADECIMIENTO POR SUS ENSE
ÑANZAS.

DISCUSSION

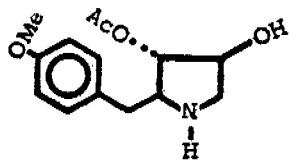
PARTE TEORICA

La anisomicina, también denominada flagecidina, es un antibiótico aislado de dos especies diferentes de *Streptomyces*¹ y que presenta gran actividad contra *Trichomonas vaginalis*,^{2, 3} *Trichomonas foetus*, *Endamoeba histolitica* y *Candida albicans*,³ aunque también se ha encontrado que inhibe la síntesis de proteínas⁴ al impedir la reacción de transferencia del amino acil-sRNA.

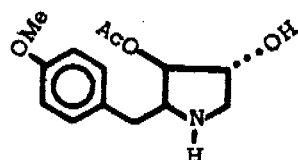
La estructura y estereoquímica de la anisomicina ha sido determinada; dos grupos de investigadores lograron su síntesis antes que el de este Instituto.

En el presente trabajo se da a conocer otro camino para lograr su síntesis; además, se describen nuevos isómeros con sustituyentes en el nitrógeno, los isómeros conformacionales que no se habían detectado antes y, basándose en los datos proporcionados por la resonancia magnética nuclear, se determina la estereoquímica de los mismos.

La estructura y estereoquímica de la anisomicina, I fue propuesta por Beereboom, Butler, Pennington y Solomons.⁵ Más adelante, utilizando rayos X en un derivado bromado Schaefer y Wheatley,⁶ corrigieron la estructura de acuerdo con la fórmula 2.

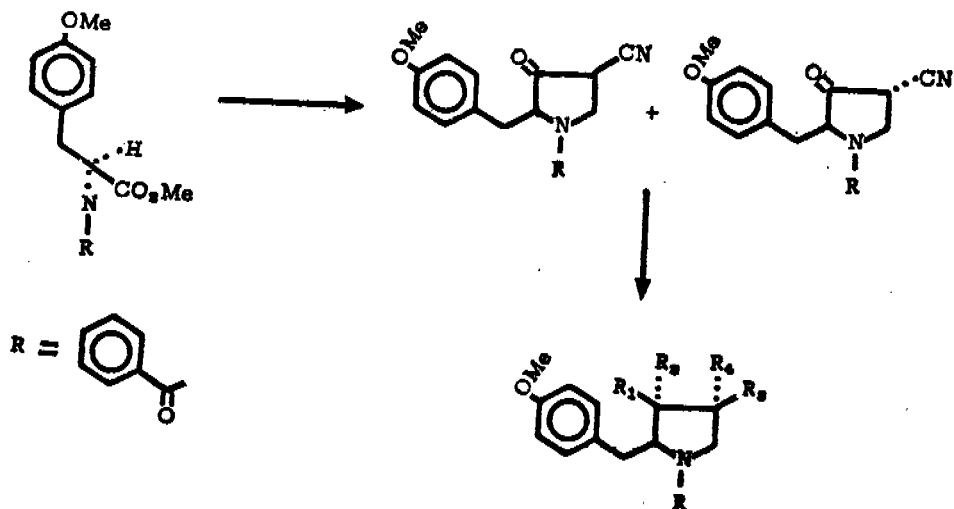


1

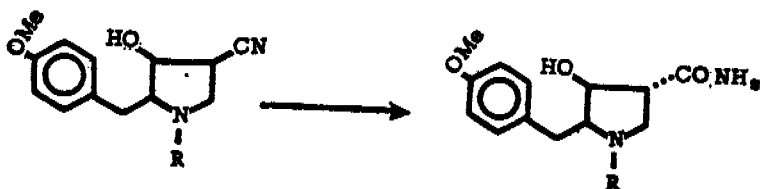


2

ESQUEMA I

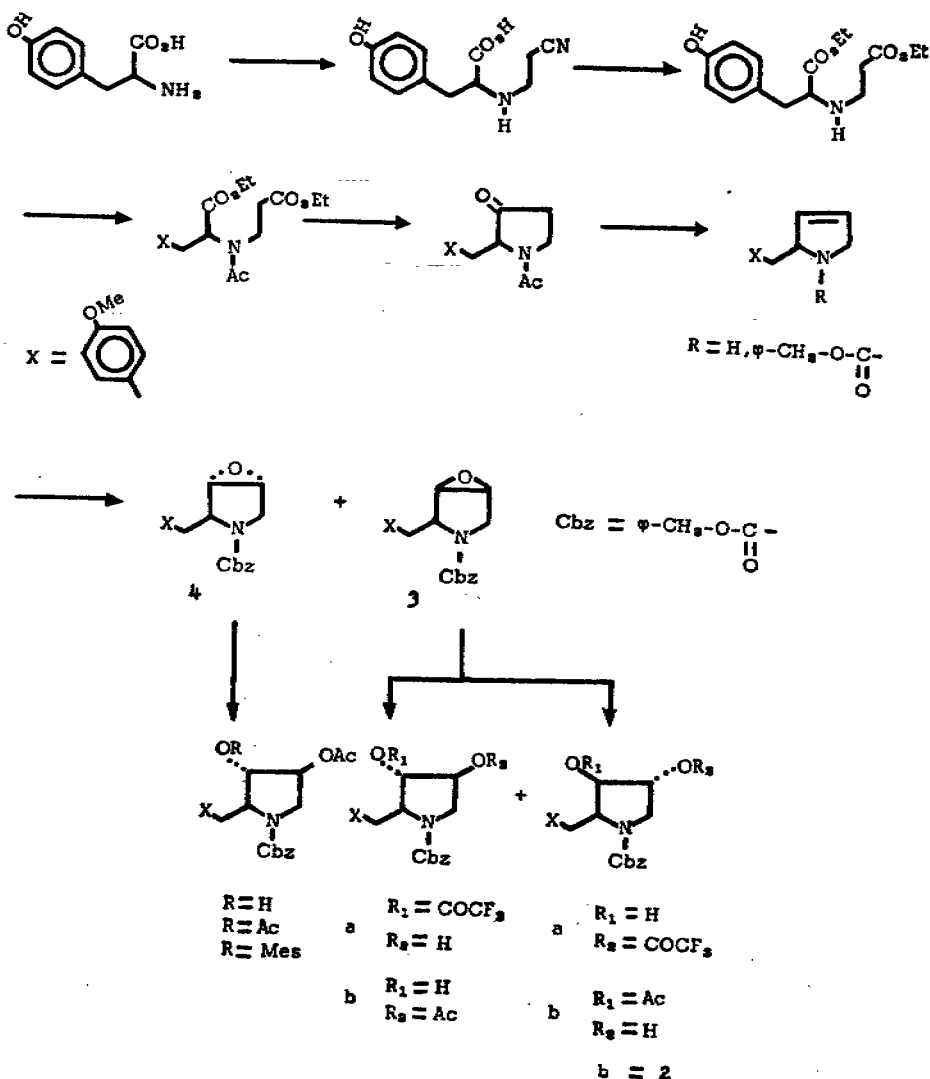


$R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = CN, R_4 = H$
 $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CN, R_4 = H$
 $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = CN$
 $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = CN$

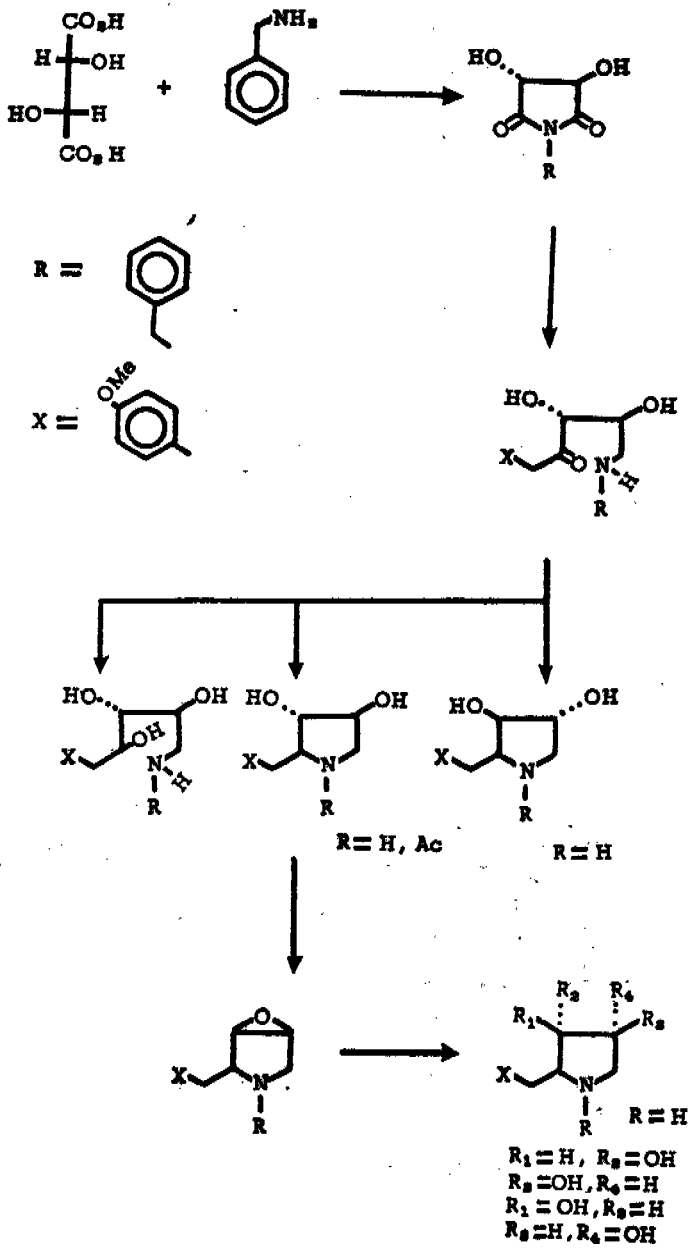


Posteriormente Wong determinó la configuración absoluta de los centros asimétricos del antibiótico, como 2R, 3S, y 4S por correlación química de un producto obtenido a partir de la L-tirosina natural.⁷

ESQUEMA II

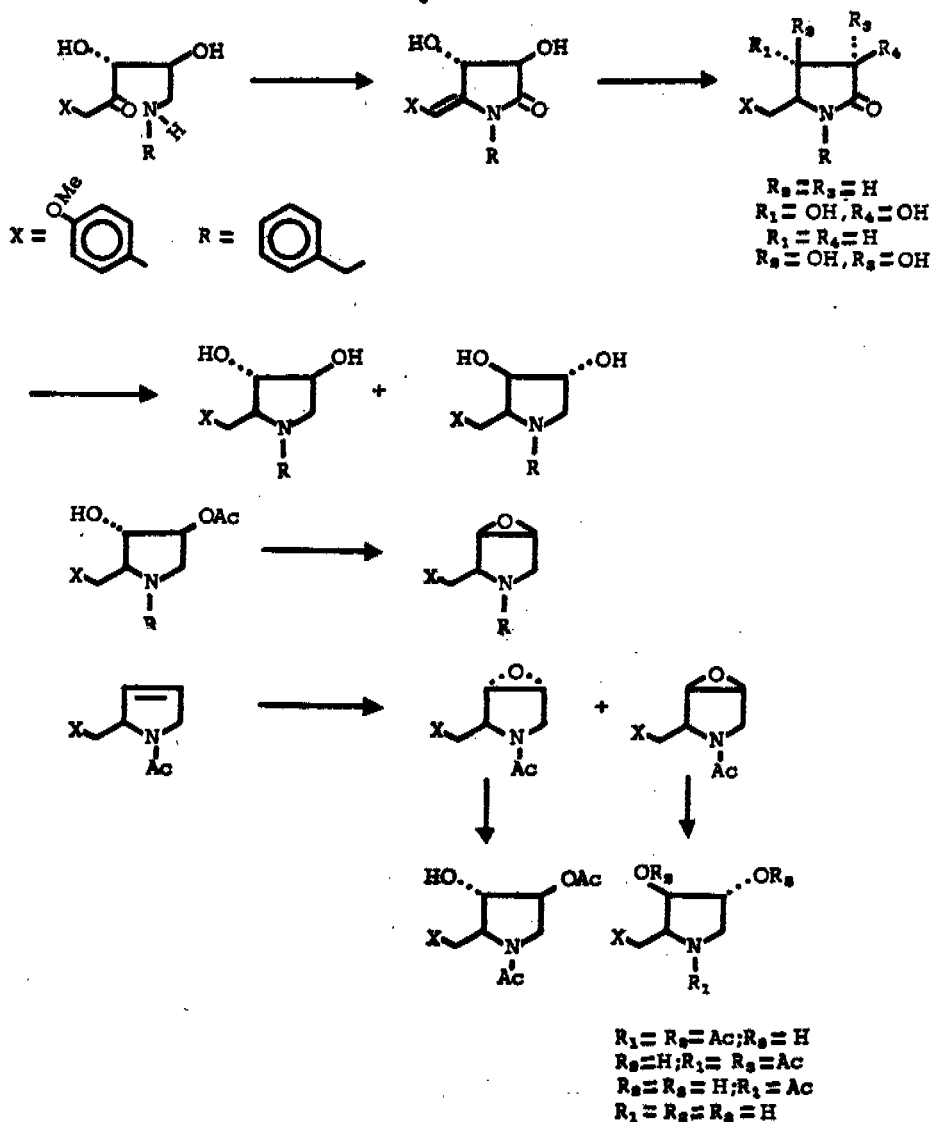


ESQUEMA III



En cuanto a la síntesis total, Wong, en el mismo artículo,⁷ da un camino, partiendo de L-tirosina, de acuerdo con el esquema I. Llega así al derivado ciano, con el que logra la configuración antes indicada.

ESQUEMA IV



Más adelante, Oida y Ohki,⁸ llegan a la di-anisomicina utilizando prácticamente el mismo camino (esquema II).

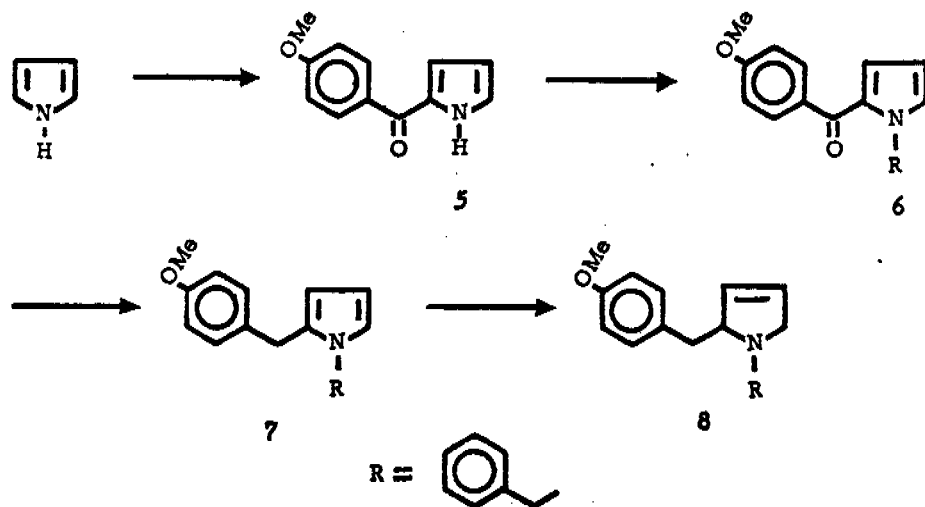
Poco tiempo después, Wong, Buccini y Te Raa, lograron la síntesis de la desacetil anisomicina ópticamente activa,⁹ a partir de ácido tártrico (+) - 2R 3R (esquema III).

Finalmente, Wong, Buccini, Chang, Te Raa y Schwenk lograron obtener la (+) anisomicina y la (-) anisomicina.¹⁰ (Esquema IV).

Mientras tanto, en este Instituto se había iniciado la síntesis de anisomicina por caminos diferentes. En el primer intento (esquema V), se partió de pirrol, el cual, por medio de una reacción de Grignard seguida de una condensación con cloruro de *p*-metoxybenzoilo, produjo el 2-anisoilpirrol 5. Se protegió el nitrógeno con cloruro de bencilo en presencia de sodamida, obteniéndose así el producto 6, que por Wolf-Kishner dio el derivado 7. Por reducción parcial se obtuvo el dihidro pirrol 8. Este no reaccionó con ácido *m*-cloro perbenzoico ni con peracético para producir el epóxido deseado, por lo que se cambió el camino de síntesis.

Primero se intentó proteger al nitrógeno en forma de N-acetilo (esquema VI) y, al obtener el dihidropirrol 10, se pudo oxidar con perhidrol al 30% y tetra-óxido de osmio, obteniéndose el isómero *cis* de la N-acetil desacetilanisomicina 11.¹¹ Es interesante hacer

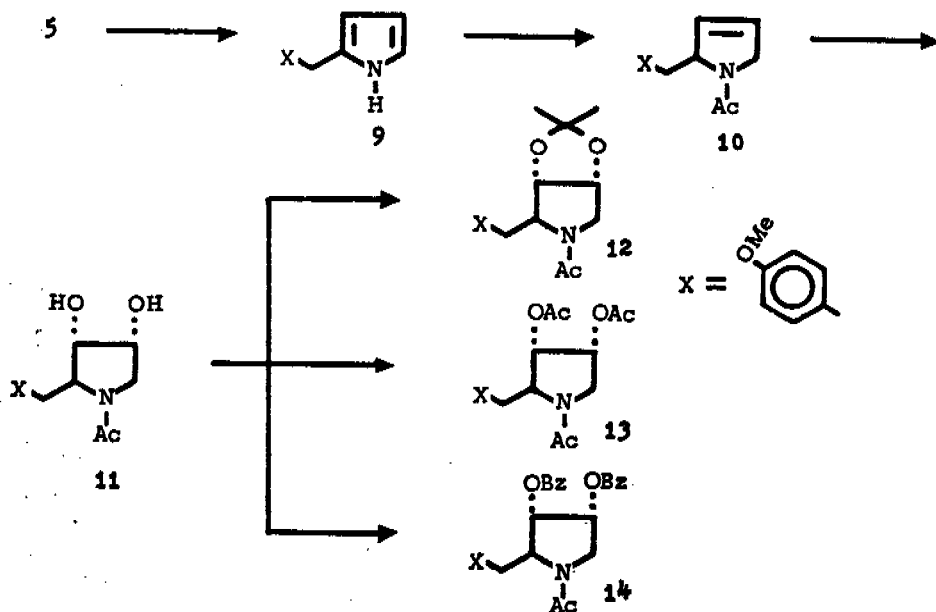
ESQUEMA V



notar que solamente se obtiene ese isómero. Como comprobación de la estructura se obtuvieron tres derivados: el acetónido 12, que se forma simplemente al tratar el diol 11 con acetona en presencia de gel de sílice; el diacetato 13 y el dibenzoato 14.

Este camino de síntesis tiene la desventaja de que posteriormente es difícil hidrolizar el grupo N-acetilo, por lo que entonces se protegió al nitrógeno con el agrupamiento carbobenciloxi, de acuerdo con el esquema VII: el 2-*p*-metoxibencilpirrol 9 se redujo con amalgama de zinc e inmediatamente, el residuo seco se trató con cloruro de carbobenciloxi,¹² obteniéndose el dihidropirrol 15, el cual, al tratarlo con ácido *m*-cloroperbenzoico, produjo los epóxidos 3 y 4, descritos por Oida y Ohki,⁸ con lo cual queda completa esta síntesis. Se preparó el epóxido 3 a partir de anisomicina* de acuerdo con el método de Bereboom *et al.*⁵, para comparar las constantes espectroscópicas. El epóxido 4 se abrió por ebullición

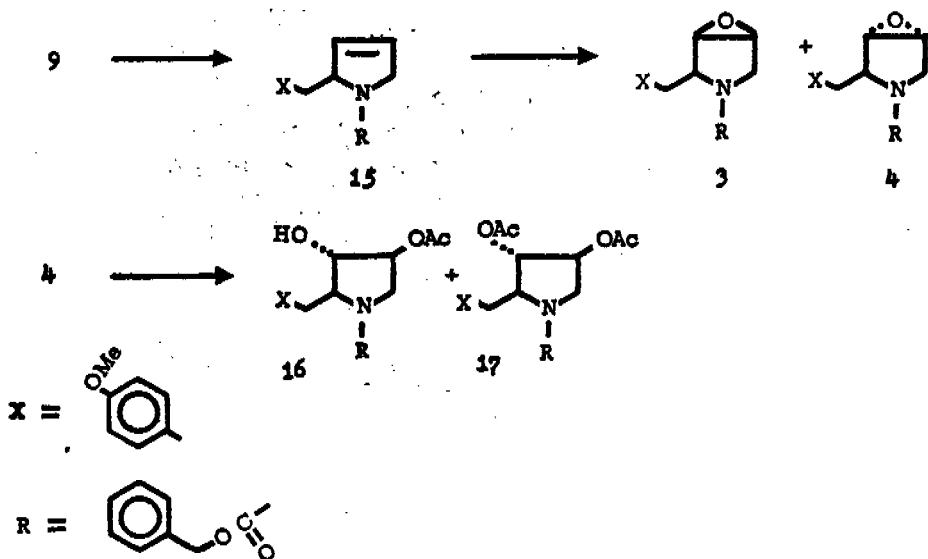
ESQUEMA VI



* Agradecemos al señor N. Belcher de Medical Research Laboratories Chas. Pfizer and Co., por su generoso donativo de la anisomicina natural, empleada en este trabajo.

con ácido acético, obteniéndose los productos 16 y 17 ya descritos y que confirman la configuración α del epóxido.

ESQUEMA VII



Interpretación de la resonancia magnética nuclear.

Se determinaron a 60 MHz los espectros de los compuestos 2 al 17. También se determinaron los espectros de estos productos a 100 MHz, empleando las técnicas de doble y triple irradiación para determinar los valores de las constantes de acoplamiento. Utilizando las fórmulas de Williamson y Johnson,¹⁸ para determinar los valores de los dos ángulos posibles entre protones vecinales y utilizando modelos de Dreiding, se construyeron las estereoquímicas más probables. Basándose en los valores así acumulados, a continuación se sugiere la estereoquímica de algunos de los compuestos estudiados.

Anisomicina natural 2.

La estructura y estereoquímica de la anisomicina, originalmente determinada por Schaefer y Wheatley mediante rayos X,⁶ se compro-

bó mediante los espectros de rmn del compuesto natural y de algunos de sus derivados. (Figuras 1-5, Tablas I al V). Con los datos obtenidos, midiendo los ángulos en los modelos de cada uno de los productos (de los que, en las tablas se subraya el ángulo probable) y con la ayuda de modelos de Dreiding, se propone la estereoquímica de cada uno de los compuestos. Butler ha llevado a cabo un estudio conformacional de la anisomicina¹⁴ el cual presenta diferencias considerables a las propuestas en este trabajo.

En la Fig. 1 y en la Tabla I se encuentra el análisis de la rmn de la anisomicina 2 determinada a 100 MHz (gráfica inferior) y la localización de los hidrógenos del NH y del OH cuya señal desaparece al intercambiarse con D₂O. En las gráficas A, B, C, D y E se muestra el cambio de las señales cuando se irradian con frecuencias externas.*

N-Carbobenciloxi anisomicina. (Tabla II).

La Fig. 2 muestra primero el espectro a 100 MHz y la ampliación de algunas de sus señales. Se debe hacer notar que la señal centrada a 2.78 de H₈, y H₉, queda perturbada por la presencia del sustituyente N-carbobenciloxi; Cooper, recientemente¹⁵ ha sugerido se debe a la imposibilidad de libre giro de ese sustituyente y, por lo tanto, la presencia de rotámeros conformacionales.¹⁶ En esa misma región se encuentra el H del OH lo cual se ve en la parte superior al agregar D₂O.

Acetato de N-carbobenciloxi anisomicina (Tabla III).

En la parte inferior de la Fig. 3 se ve el espectro normal a 100 MHz e inmediatamente después algunas de las señales amplificadas.

* Para simplificar la descripción de los cambios en el espectro, se utilizarán los siguientes símbolos: † doble irradiación, ‡ triple irradiación. Sigue luego la frecuencia y, cuando se conoce, la señal que se encontraba en ella (H₁, . . . H₈, . . . H₉, . . . etc.); → indica el efecto producido por la irradiación en el H₂, . . . H₄, . . . H₁₀, . . . etc. H₂ † H₃ significa interacción entre H₂ y H₃.

Ejemplo: † 2.75 (H₈ y H₉); 4.72 (H₁) → de múltiple pasa a doble de doble, H₂ † H₄ y H₅.

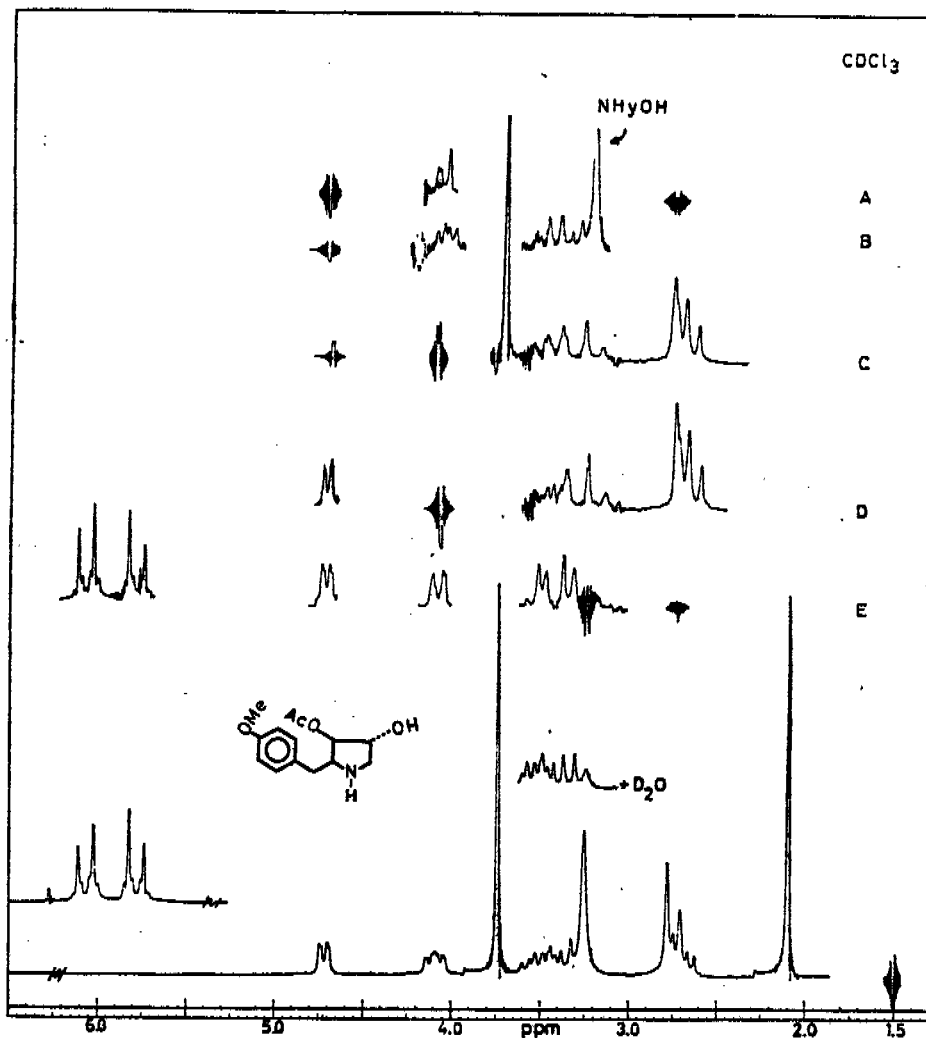
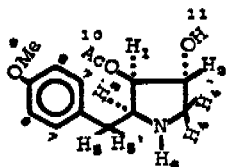


Figura 1

- A.—† 2.75 (H_5 y H_5'); 4.72 (H_1) → doble, H_2 ↓ ↑ con H_4 y H_4' .
- B.—† 4.72 (H_1) → simplifica H_3 (3.51) y H_2 (4.09). Se observa H_2 ↓ ↑ H_4 y H_4' y H_3 ↑ ↓ H_5 y H_5' .
- C.—† 4.72 (H_1); 4.09 (H_2) → H_4 ↓ ↑ H_4' a 3.4 y un pequeño cambio en 2.70 que se asigna a H_4' .
- D.—† 4.09 (H_1) → altera H_4 en 3.4 y a H_4' en 2.70
- E.—† 2.75 (H_5 , H_5' y H_4') → simplifica y permite observar H_1 ↓ ↑ H_3 , H_1 ↓ ↑ H_2 y H_2 ↓ ↑ H_4 .

TABLA I



Hidrógeno	δ^*	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \theta \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \theta \leq 180^\circ$
7 y 8	6.96	dos dobles	9		
1	4.72	doble de doble	$J_{1,2} = 1$ $J_{1,3} = 4.5$	$71^\circ 34'$ $47^\circ 52'$	$104^\circ 28'$ $122^\circ 02'$
2	4.09	doble de doble de doble	$J_{2,4} = 5.5$ $J_{2,4'} = 4$	$42^\circ 08'$ $50^\circ 46'$	$125^\circ 54'$ 120°
9	3.75	simple			
3	3.51	doble de triple	$J_{3,5} = 7.5$ $J_{3,5'} = 7.5$	30° 30°	$133^\circ 12'$ $133^\circ 12'$
4	3.4	doble de doble	$J_{4,4'} = 12$		
6 y 11	3.25	simple			
5 y 5'	2.75	doble			
4'	2.70	doble de doble			
10	2.1	simple			

* Los hidrógenos vecinos al nitrógeno sufren un desplazamiento paramagnético aproximadamente de 0.7 ppm, cuando el hidrógeno del nitrógeno es sustituido por grupos carbonílicos.¹⁵

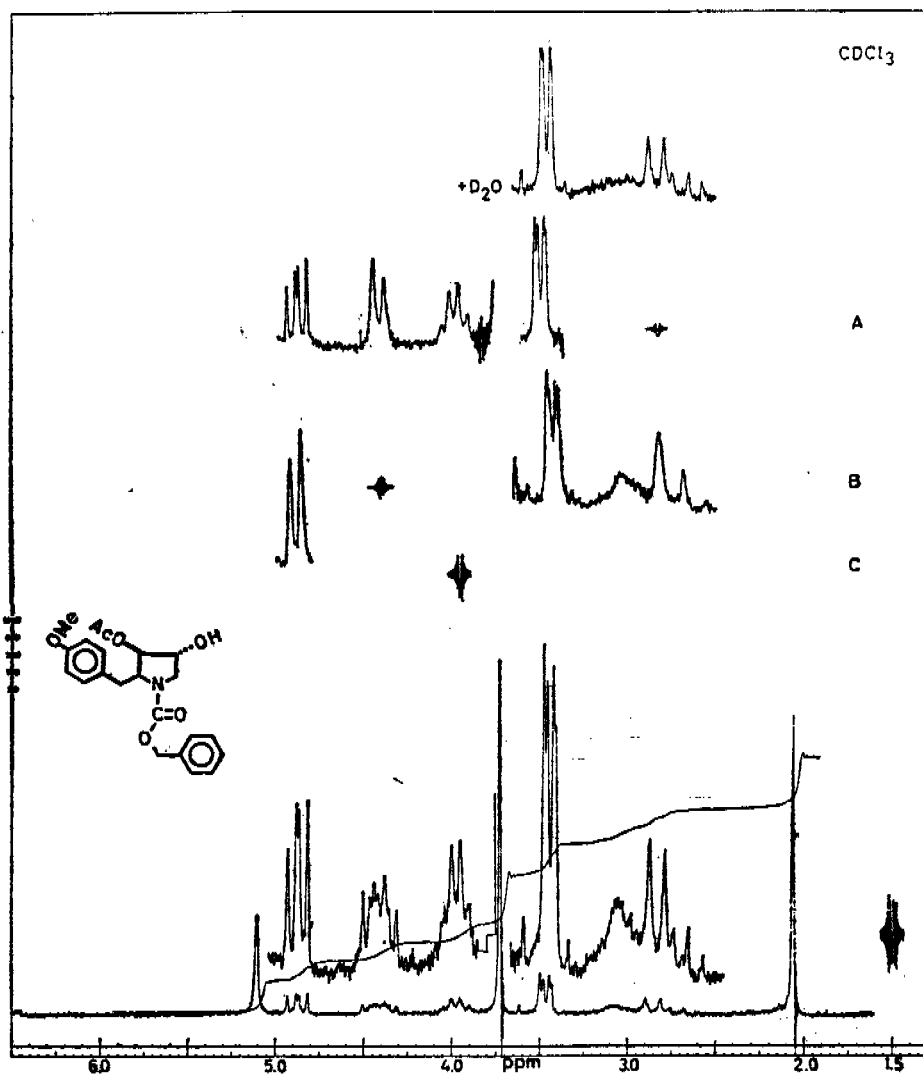
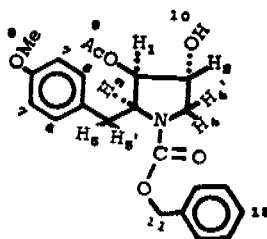


Figura 2

- A. -† 2.78 (H₅ y H_{5'}) → H₅ (4.38) H₅ ↓ ↑ H₁
- B. -† 4.38 (H₅) → (2.78) H₅ ↓ ↑ H_{5'}
- C. -† 3.96 (H₂) → H₁ ↓ ↑ H₂ a 4.87

TABLA II



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
12	7.36	simple			
6 y 7	6.90	dos dobles	9		
11	5.11	simple			
1	4.87	doble de doble	$J_{1,2} = 4.8$ $J_{1,3} = 6.3$	$46^\circ 09'$ $37^\circ 28'$	$\frac{123^\circ 13'}{128^\circ 52'}$
3	4.38	múltiple			
2	3.96	cuarteto	$J_{2,4} = 5.4$ $J_{2,4'} = 4.8$	$42^\circ 43'$ $46^\circ 09'$	$\frac{125^\circ 31'}{123^\circ 13'}$
8	3.72	simple			
4,4'	3.45	doble de doble	$J_{4,4'} = 0$		
10	3.05	ancha			
5,5'	2.78	múltiple			
9	2.06	simple			

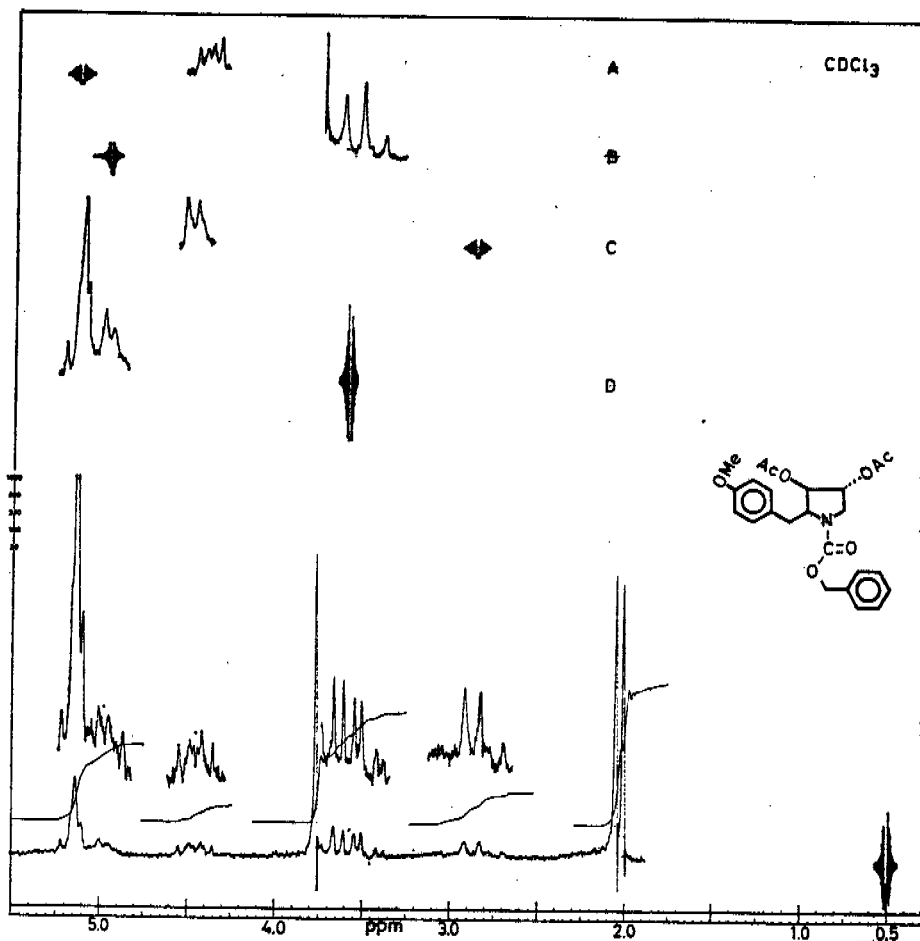
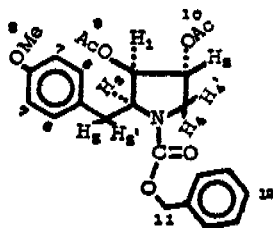


Figura 3

- A.—† 5.12 (H₁) → 4.44 (H₃) de múltiple pasa a doble de doble H₃ ↓ ↑ H₅ y H_{5'}.
- B.—† 4.98 (H₂) → simplifica la señal múltiple centrada a 3.57 haciéndola doble de doble H₄ ↓ ↑ H_{4'}.
- C.—† 2.8 (H₅ y H_{5'}) → la señal múltiple centrada a 4.44 se vuelve doble (H₃ ↓ ↑ H₁)
- D.—† 3.57 (H₄ y H_{4'}) → la señal compleja de H₂ a 4.98 se simplifica a doble (H₂ ↓ ↑ H₁)

TABLA III



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J.Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
12	7.3	simple			
6 y 7	6.91	dos dobles	9		
11	5.13	simple			
1	5.12	múltiple	$J_{1,2} = 5$	45°	$\underline{123^\circ 59'}$
2	4.98	múltiple			
3	4.44	doble de doble de doble	$J_{3,1} = 6.5$	$\underline{36^\circ 16'}$	$129^\circ 35'$
			$J_{3,5} = 4.5$	$47^\circ 52'$	$122^\circ 02'$
			$J_{3,5'} = 8$	$26^\circ 34'$	135°
8	3.76	simple			
4 y 4'	3.57	múltiple	$J_{4,2} = 4$	$50^\circ 46'$	$\underline{120^\circ}$
			$J_{4',2} = 5.5$	$\underline{42^\circ 08'}$	$125^\circ 54'$
			$J_{4,4'} = 13$		
5 y 5'	2.8	múltiple			
9 y 10	2.05	dos simples			
	2.0				

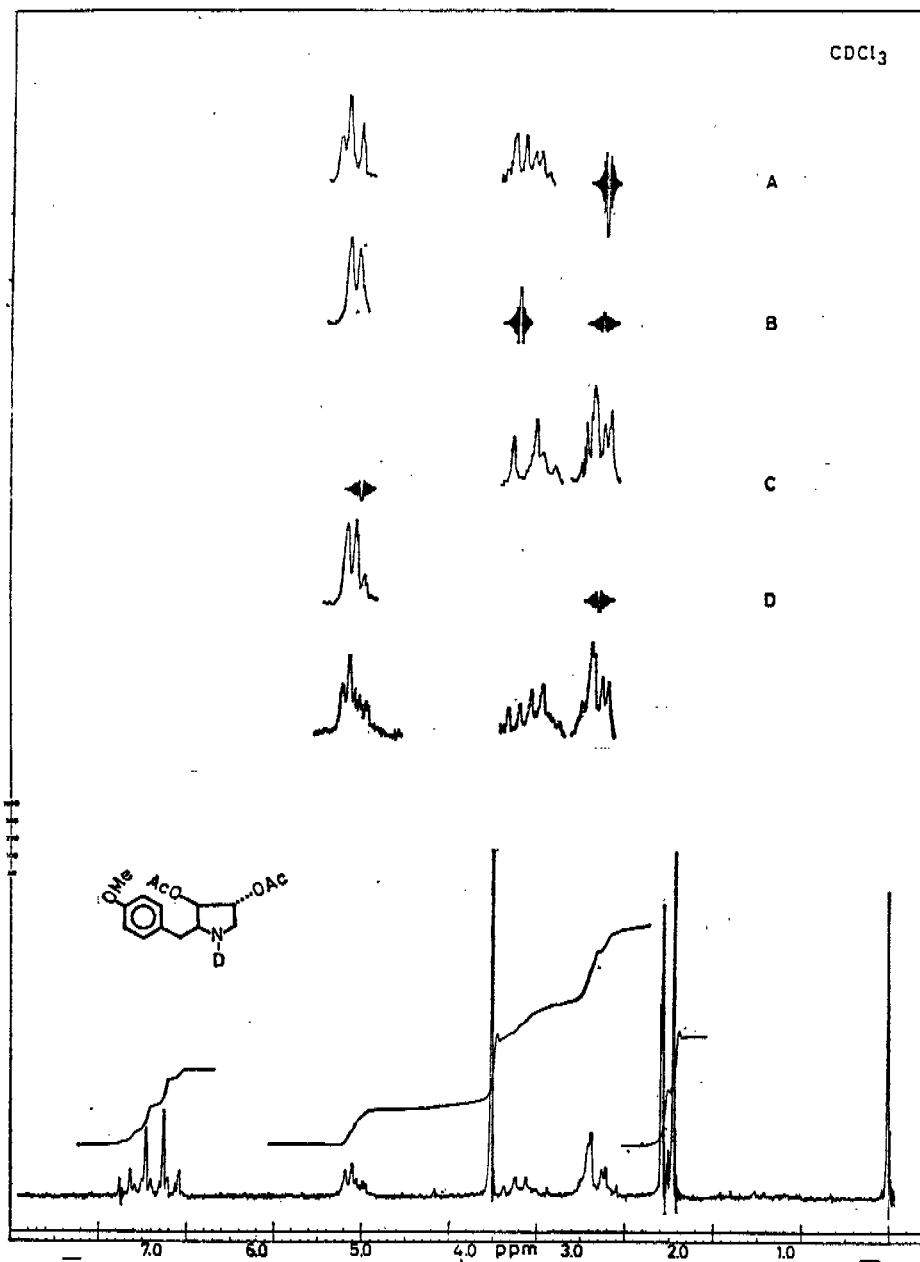
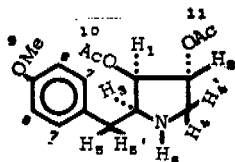
Acetato de N-D anisomicina (Tabla IV).

Figura 4

El espectro inferior en la Fig. 4 corresponde al acetato de la N-D anisomicina; en la Tabla IV se da todavía la señal a 3.01 del H del NH, antes de intercambiarlo con D₂O. Después se encuentran tres de las señales expandidas y amplificadas.

- A.—† 2.76 (H_{4'}, H₅ y H_{5'}) → simplifica la señal de H₂ a 5.04. Disminuye multiplicidad de H₃ a 3.48.
- B.—‡ 2.76 (H_{4'}, H₅ y H_{5'}) y 3.5 (H₃ y H₄) → la señal múltiple a 5.06 se convierte en doble (H₁ ↓ ↑ H₂).
- C.—† 5.06 (H₁ y H₂) → simplifica la señal múltiple a 3.57, se ve H₄ ↓ ↑ H_{4'} y se muestra un cambio a 2.76 (H_{4'}).
- D.—† 2.75 (H_{4'}, H₅ y H_{5'}) → elimina la interacción de H₄ con H₂ en 5.04.

TABLA IV.



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
7 y 8	6.96	dos, dobles	9		
1	5.12	doble de doble	$J_{1,2} = 1$ $J_{1,3} = 4$	$71^\circ 34'$ $50^\circ 46'$	$104^\circ 29'$ 120°
2	5.04	doble de doble de doble	$J_{2,4} = 6$ $J_{2,4'} = 3.5$	$39^\circ 14'$ $53^\circ 44'$	$127^\circ 45'$ $117^\circ 53'$
9	3.75	simple			
4	3.57	doble de doble	$J_{4,4'} = 13$		
3	3.48	múltiple	$J_{3,5} = 7$ $J_{3,5'} = 7$	$33^\circ 13'$ $33^\circ 13'$	$131^\circ 24'$ $131^\circ 24'$
6	3.01	simple			
4'	2.76	doble de doble			
5 y 5'	2.75	doble			
10	2.1	simple			
11	2.03	simple			

En la Tabla V y en la Fig. 5 se ve el espectro del mismo derivado utilizando C_6D_6 como disolvente, que produce el desplazamiento de las señales.

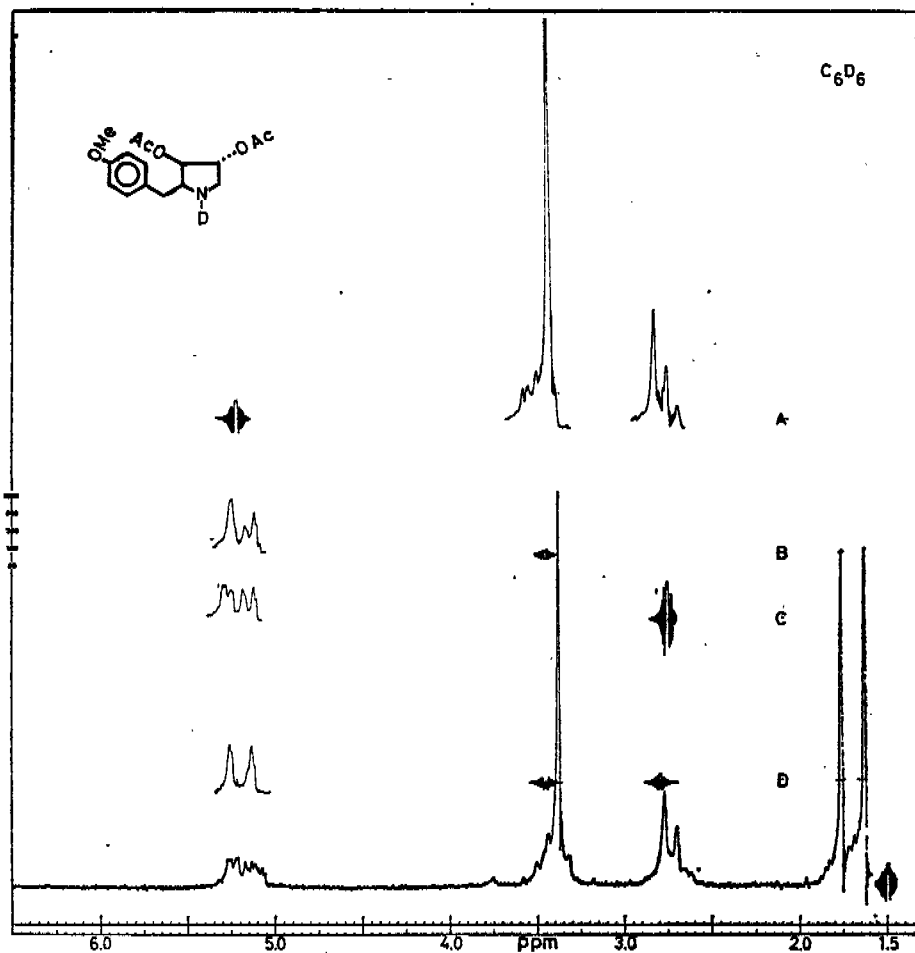
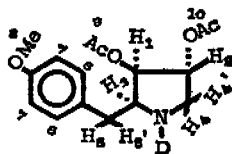


Figura 5

- A.—† 5.18 (H_1 y H_2) → cambia la señal de H_3 y H_4 a 3.4; y la de H_4' en 2.73
- B.—† 3.4 (H_3 y H_4) → señal simple a 5.24 (H_1 ↓ ↑ H_2) y señal doble a 5.13 (H_2 ↓ ↑ H_4')
- C.—† 2.77 (H_4' , H_5 y H_5') → La señal múltiple a 5.13 se vuelve doble (H_2 ↓ ↑ H_4).

D.— $\frac{1}{2}$ 2.73 ($H_{4'}$, H_5 y $H_{5'}$) y 3.4 (H_3 y H_4) \rightarrow La señal múltiple a 5.24 y 5.13 pasa a dos señales simples (H_1 y H_2).

TABLA V



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad*	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
6 y 7	6.95	dos dobles	9		
1	5.24	doble de doble	$J_{1,2} = 1.5$ $J_{1,3} = 4.5$	$67^\circ 13'$ $47^\circ 52'$	$107^\circ 49'$ $122^\circ 02'$
2	5.13	doble de doble de doble	$J_{2,4} = 6$ $J_{2,4'} = 3.5$	$39^\circ 14'$ $53^\circ 44'$	$127^\circ 45'$ $117^\circ 53'$
3 y 4	3.4	múltiple			
8	3.38	simple			
4', 5 y 5'	2.73	múltiple	$J_{3,5} = 7$ $J_{3,5'} = 7$ $J_{4,4'} = 13$	$33^\circ 13'$ $33^\circ 13'$	$131^\circ 4'$ $131^\circ 24'$
9	1.73	simple			
10	1.63	simple			

*Determinado en C_6D_6 .

N-Acetil-2-(*p*-metoxibencil)- Δ^1 -pirrolina 10. (Tabla VI).

El espectro inferior en la Fig. 6 está tomado a 60 MHz; siguen algunas de las señales a 100 MHz que están en otra escala.

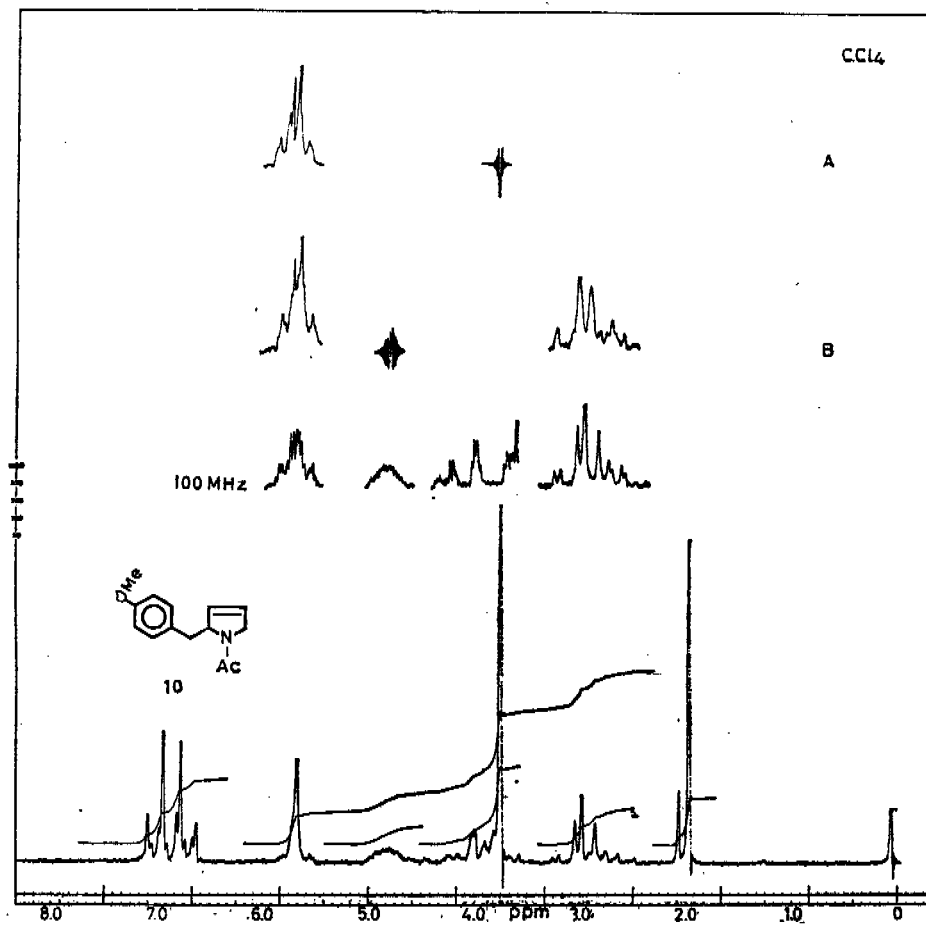
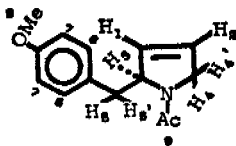


Figura 6

- A.—† 3.99 (H₄ y H_{4'}) → simplifica la múltiple a 5.60 (H₁ y H₂)
 B.—† 4.75 (H₃) → da H₅ ↓ ↑ H_{5'} en 2.90 y simplifica la múltiple a 5.60.

TABLA VI



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
6 y 7	6.96 6.63	dos dobles	9		
1 y 2	5.60	múltiple	$J_{1,2} = 6.5$ $J_{2,4} = 1.5$ $J_{2,4'} = 1.5$		
3	4.75	múltiple	$J_{3,5} = 3.5$ $J_{3,5'} = 7.5$ $J_{3,1} = 1.5$ $J_{3,2} = 1.5$	$53^\circ 44'$ 30°	$117^\circ 53'$ $133^\circ 12'$
8	3.69	simple			
4,4'	3.9	múltiple	$J_{4,4'} = 14$		
5,5'	2.90	múltiple	$J_{5,5'} = 12$		
9	2.01 1.91	dos simples*			

* Todos los productos N-acetilados tienen impedimento a la libre rotación en la ligadura $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{N}-\text{C}- \end{matrix}$ formando dos estructuras dipolares.¹⁴

N-Benzil-2-(*p*-metoxibencil)- Δ^2 -pirrolina 8. (Tabla VII).

La Fig. 7 muestra el espectro a 100 MHz y algunas señales amplificadas y expandidas. Comparando este espectro con el anterior, se ve la protección que imparte el anillo bencénico a las

señales de H_3 , H_4 , H_4' , H_5 y H_5' , desplazándolas de 0.19 hasta 1.04 ppm hacia campos más altos.

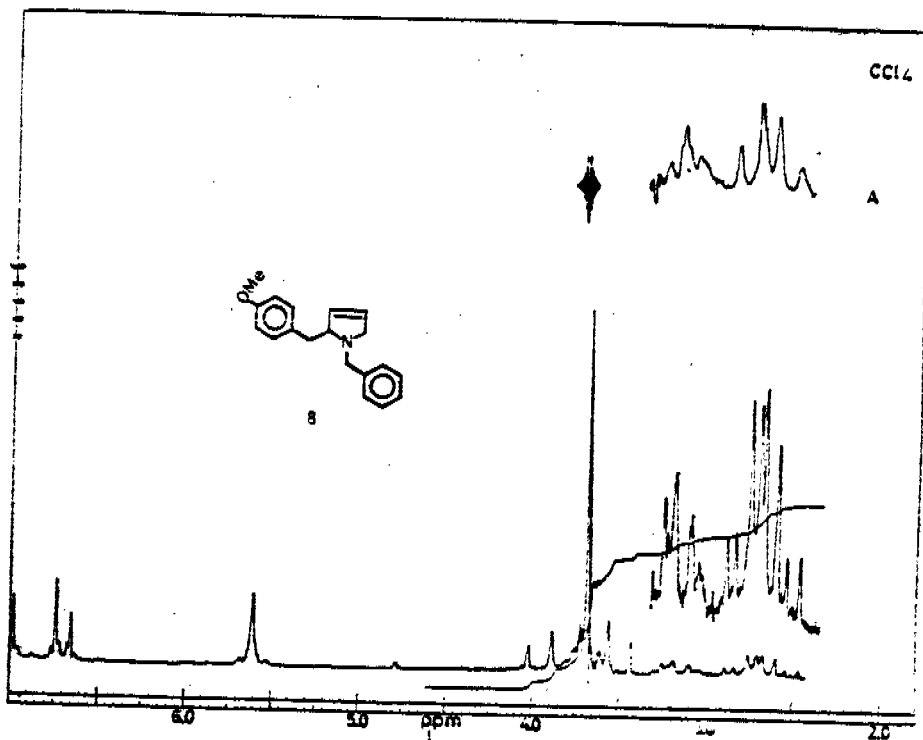
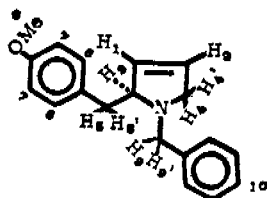


Figura 7

A.—† 3.71 (H_2 y H_4) → simplifica la señal H_4' en 3.15 y deja dos señales dobles para H_5 y H_5' .

TABLA VII



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
10	7.23	múltiple			
6 y 7	7.03 6.68	dos dobles	9		
1 y 2	5.61	simple			
9 y 9'	3.73	dos dobles	$J_{9,9'} = 13.2$		
3 y 4	3.71	múltiple			
8	3.70	simple			
4'	3.15	múltiple			
5 y 5'	2.67	múltiple*	$J_{3,5} = 5.5$	$42^\circ 08'$	$125^\circ 54'$
			$J_{3,5'} = 7.6$	$29^\circ 21'$	$133^\circ 34'$
			$J_{5,5'} = 13.5$		

* Parte AB de un sistema ABX

N-Acetil-2 β -(*p*-metoxibencil)-3 α ,4 α -dihidroxi-pirrolidina 11. (Tabla VIII).

En la Fig. 8 se ve la rmn a 100 MHz después del intercambio con D₂O.

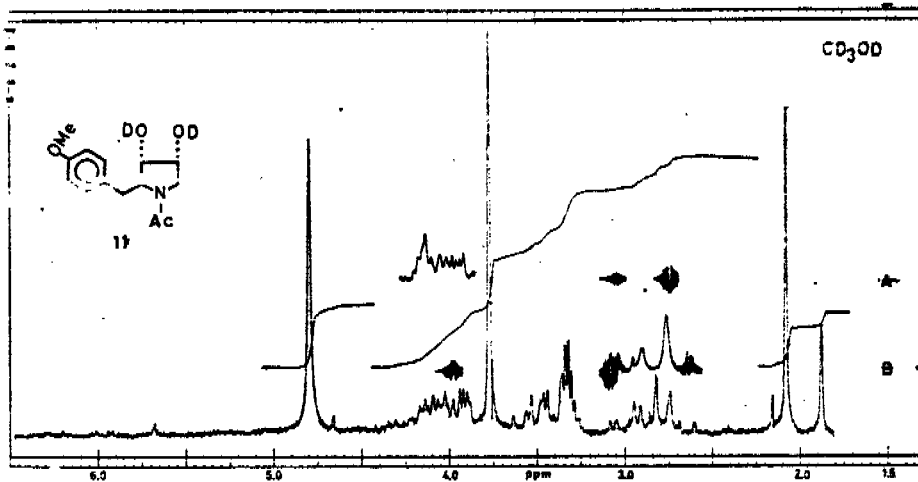
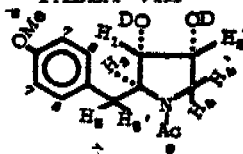


Figura 8

A.—† 2.85, 3.05 (H_5 y H_5') → cambia la señal localizándose H_5 en 4.03.

B.—† 3.9 (H_3) → varía la posición de H_3 y H_3' centrada a 2.85.

TABLA VIII



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
6 y 7	7.15 6.85	dos dobles	9		
1, 2 y 3	4.03	múltiple			
8	3.77	simple			
4 y 4'	3.47	múltiple	$J_{4,2} = 7$ $J_{4',2} = 4$ $J_{4,4'} = 10.5$	$33^\circ 13'$ $50^\circ 46'$	$131^\circ 24'$ 120°
5 y 5'	2.85	múltiple	$J_{5,3} = 3.5$ $J_{5',3} = 8.5$ $J_{5,5'} = 14$	$53^\circ 44'$ $22^\circ 48'$	$117^\circ 53'$ $136^\circ 46'$
9	2.07 1.87	dos simples			

Diacetato de N-Acetil-2β-(p-metoxibencil)-3α,4α-dihidroxipirrolidina 13. (Tabla IX).

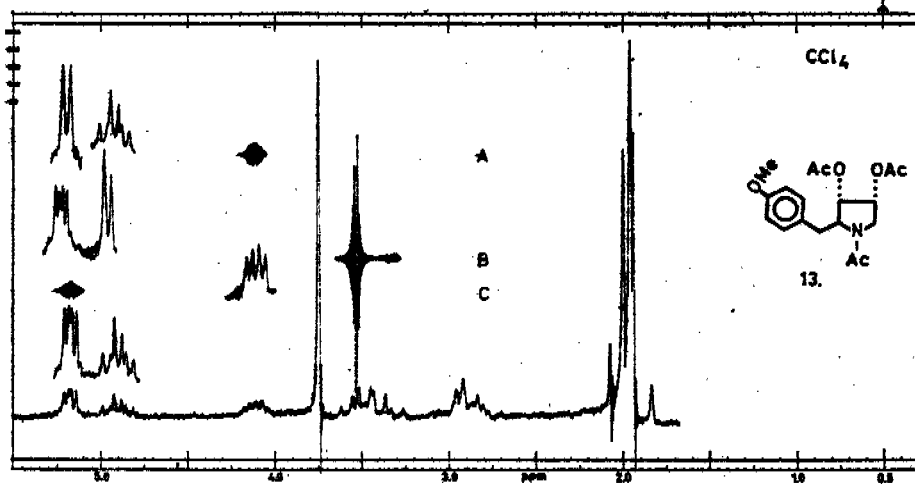


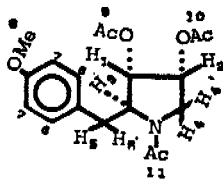
Figura 9

- A.—† 4.11 (H_2) → las dos señales dobles a 5.16 pasan a una señal doble ($H_1 \downarrow \uparrow H_2$)
 B.—† 3.44 (H_4 y H_4') → la señal doble de doble de doble pasa a doble en 4.88 ($H_2 \downarrow \uparrow H_1$).
 C.—† 5.16 (H_1) → múltiple de H_2 a 4.11 pasa a dos dobles ($H_2 \downarrow \uparrow H_3$ y H_3').

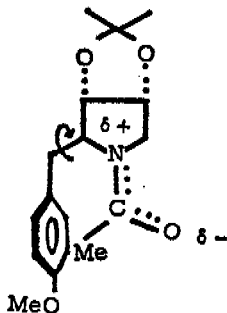
Acetónido de la N-acetil-2β-(p-metoxibencil)-3α,4α-dihidroxipirrolidina 12. (Tabla X).

La rmn de este compuesto (Fig. 10) muestra mayor complejidad que la de los casos anteriores; la doble y triple irradiación (A, B, C y D) no dan resultados satisfactorios. En el espectro se observan 4 señales simples (1.40, 1.38, 1.28 y 1.25) para los dos metilos del acetónido y dos señales de igual intensidad que corresponden al metilo del N-acetilo. Esto se debe a que este agrupamiento no tiene libre rotación, lo cual da por resultado la presencia de dos conformeros A y B.

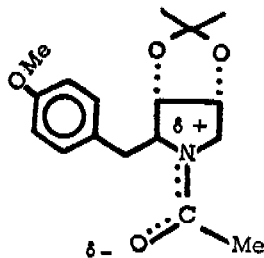
TABLA IX



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
6 y 7	6.89	dos dobles		9	
1	5.16	dos dobles	$J_{1,2} = 4.3$ $J_{1,3} = 2.5$	$49^\circ 02'$ 60°	$121^\circ 14'$ $113^\circ 17'$
2	4.88	doble de doble de doble	$J_{2,4} = 6.5$ $J_{2,4'} = 7.0$	$36^\circ 16'$ $33^\circ 13'$	$129^\circ 35'$ $131^\circ 24'$
3	4.11	múltiple	$J_{3,5} = 3.8$ $J_{3,5'} = 7.3$	$51^\circ 57'$ $31^\circ 18'$	$119^\circ 10'$ $132^\circ 29'$
8	3.73	simple			
4 y 4'	3.44	múltiple	$J_{4,4'} = 10$		
5 y 5'	2.86	múltiple	$J_{5,5'} = 13$		
11	2.05 1.93	dos simples			
9 y 10	1.99 1.95	dos simples			



A



B

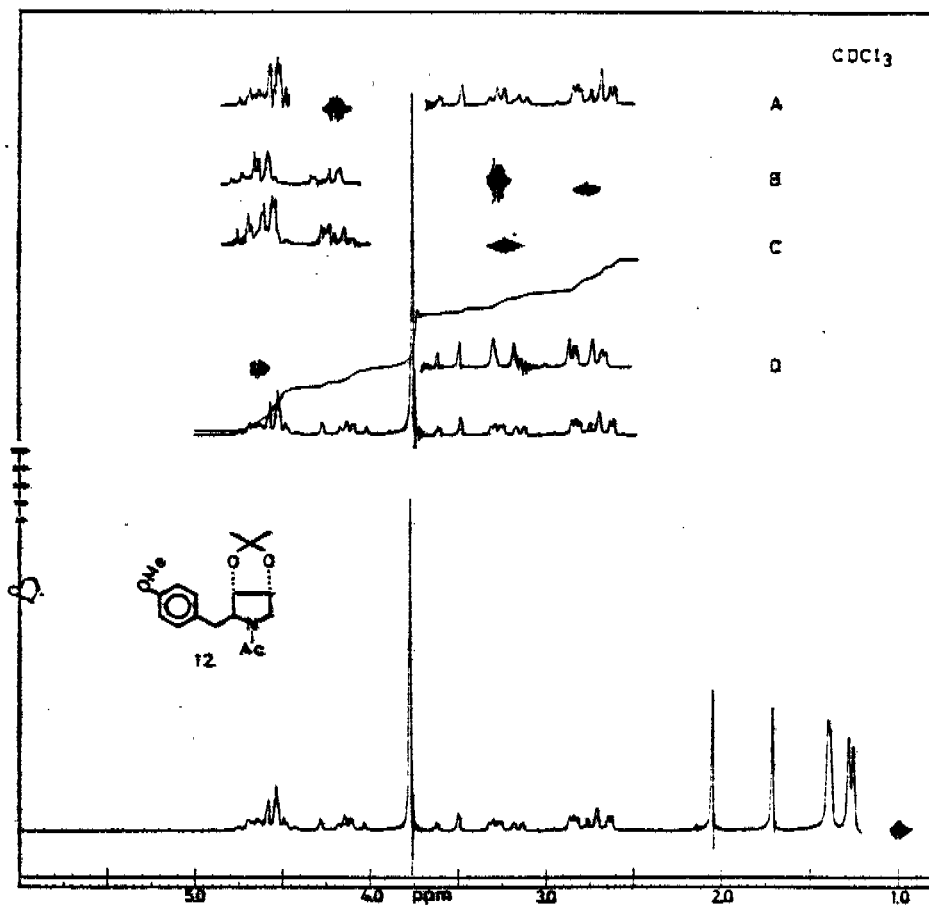
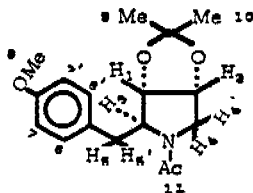


Figure 10

TABLA X



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
6,6' y 7,7'	6.97	múltiple*	$J_{6,7} = 9$ $J_{6',7'} = 9$		
2 y 3	4.58	múltiple			
1	4.15	múltiple			
8	3.77	simple			
4 y 4'	3.38	múltiple	$J_{4,2} = 4.5$ $J_{4',2} = 1$ $J_{4,4'} = 12$	<u>$47^\circ 52'$</u> <u>$71^\circ 34'$</u>	$122^\circ 02'$ $104^\circ 28'$
5 y 5'	2.75	múltiple			
11	2.05 1.71	dos simples**			
9 y 10	1.40 1.38 1.28 1.25	cuatro simples**			

* Los hidrógenos 6 y 6', parte A_2 del sistema A_2B_2 dan señales separadas produciendo una señal múltiple.

** El análisis de estas señales se encuentra en la parte teórica.

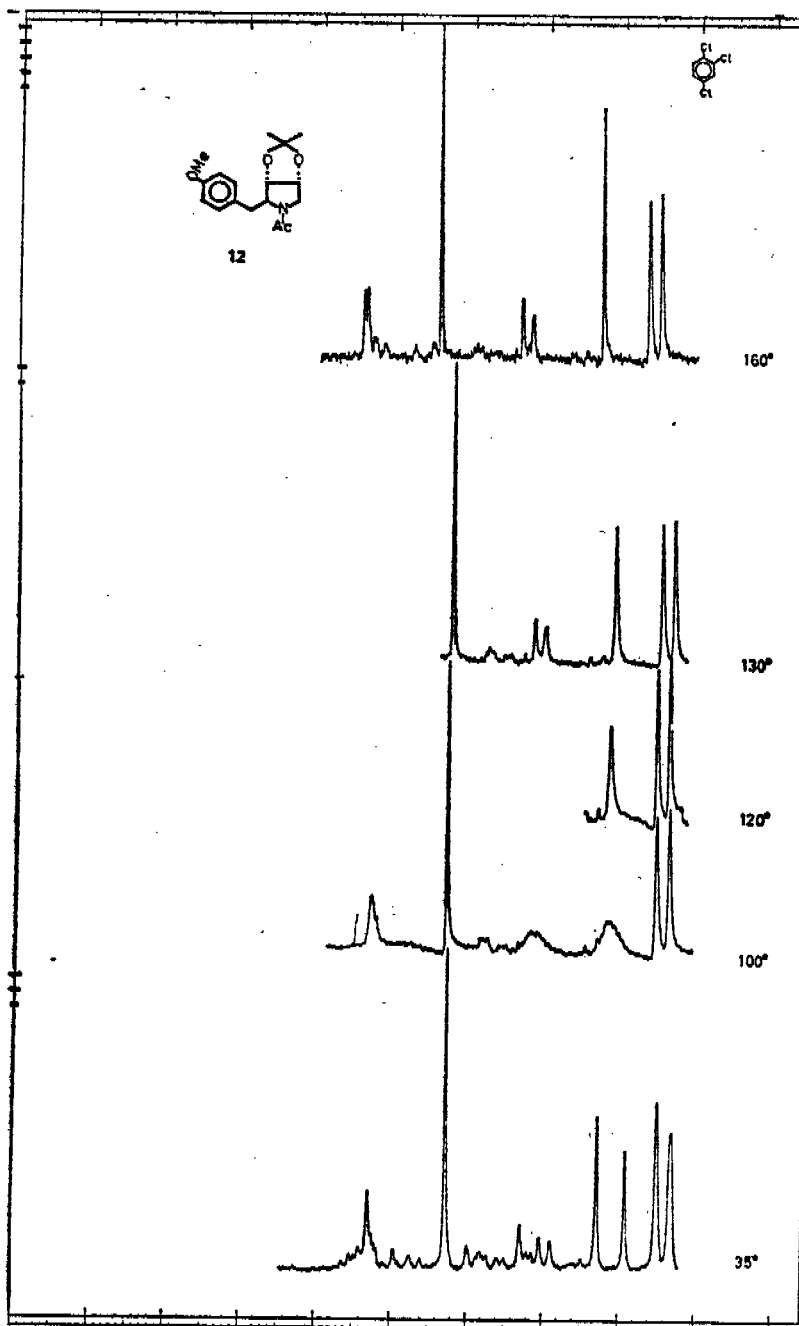


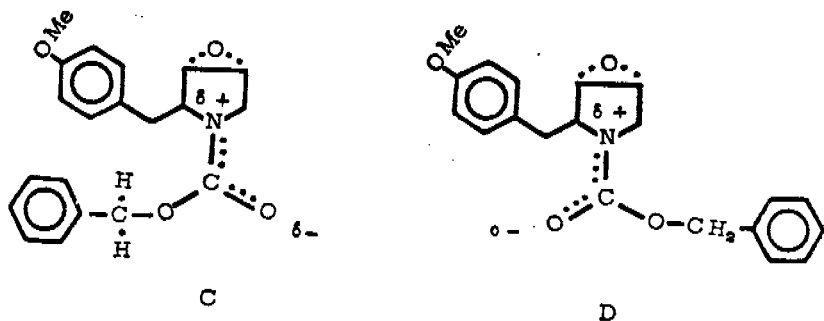
Figura 11

Se asignan a la conformación A, las señales que aparecen a campo más alto debido a la protección que ejerce el anillo aromático sobre el CH_3 del acetilo. Se confirma mediante análisis a altas temperaturas (Fig. 11) a 60 MHz (en la que no se diferencian las 4 señales para los metilos del acetónido).

Se ve como al ir aumentando la temperatura, las dos señales del metilo del N-acetilo primero pierden intensidad hasta dar una señal ancha a 100° ; a más altas temperaturas desaparece y luego se empieza a diferenciar hasta que, a 160° es una señal simple y fina que es el promedio de los estados posibles (A y B) localizada a la mitad de las dos señales de los acetilos y, al mismo tiempo, las otras señales se afinan y simplifican, indicando que al girar libremente el grupo N-acetilo se tiene ahora la rnmn de un solo producto.

N-Carbobenciloxi-2 β -(*p*-metoxibencil)-3 α ,4 α -epoxipirrolidina 4. Tabla XI).

A 100 MHz H_a y H_b dan dos señales dobles centradas a 5.1 correspondientes a un sistema AB. Garner y Watkins¹⁷ han estudiado las barreras torsionales del agrupamiento carbobenciloxi, demostrando que hay dos rotámeros,¹⁶ de los cuales C es el que predomina en este caso, ya que la señal simple del otro rotámero D no se detecta. Se observa el sistema AB antes mencionado por la proximidad del sustituyente en 2.



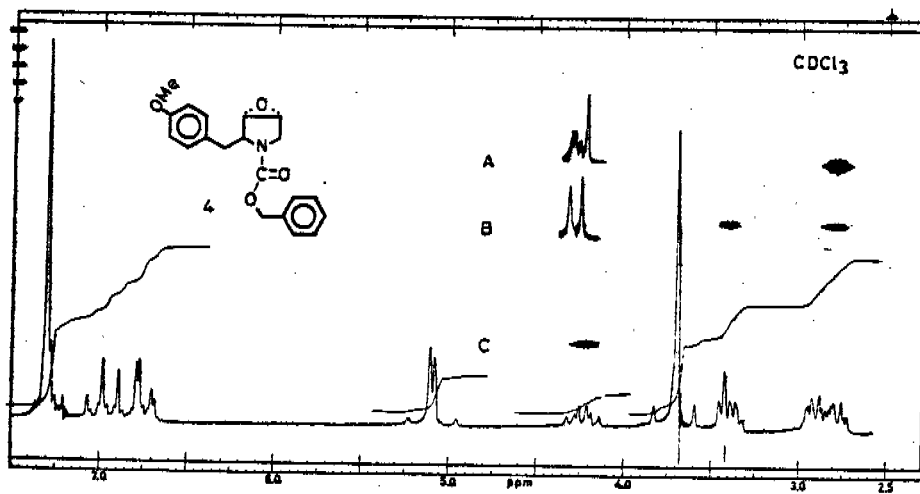
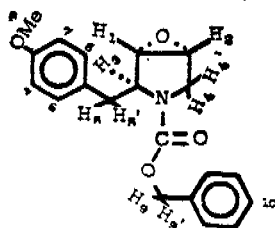


Figura 12

Al irradiar esta muestra se observa:

- A. -† 2.85 ($\text{H}_4, \text{H}_4',$ y H_5') → simplifica H_3 (4.24)
- B. -‡ 2.85 y 3.39 (H_1 y H_2) → da una señal doble a 4.24 (H_3
↓ ↑ H_1).
- C. -† 4.24 (H_3) → cambia la señal en 2.85 indicando la presencia de H_5' .

TABLA XI



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
10	7.3	simple			
6,6' y 7,7'	6.82	múltiple*	9		
9 y 9'	5.1	dos dobles**	$J_{9,9'} = 12.5$		
		tres dobles de intensidad 1,2,1	$J_{3,1} = 7$ $J_{3,5} = 7$ $J_{3,5'} = 5$	$33^\circ 13'$ $33^\circ 13'$ 45°	$131^\circ 24'$ $131^\circ 24'$ $123^\circ 59'$
3	4.24				
5	3.72	no observable	$J_{5,5'} = 13$		
8	3.7	simple			
1 y 2	3.39	múltiple			
4,4' y 5'	2.85	múltiple			

* Los hidrógenos 6,6' y 7,7' presentan pequeñas diferencias en el desplazamiento químico y deforman la multiplicidad del sistema A_2B_2 haciéndolo anormal.

** El análisis de estas señales se encuentra en la parte teórica.

Diacetato de N-carbobenciloxi-2 β -(p-metoxibencil)-3 α ,4 α -dihidro-xipirrolidina 17. (Tabla XII).

La rnmn a 100 MHz (Fig. 13) y la ampliación de algunas de las señales, muestran el mismo efecto que el señalado en la Fig. 2, la perturbación en las señales de los hidrógenos H_3 y $H_{3'}$.

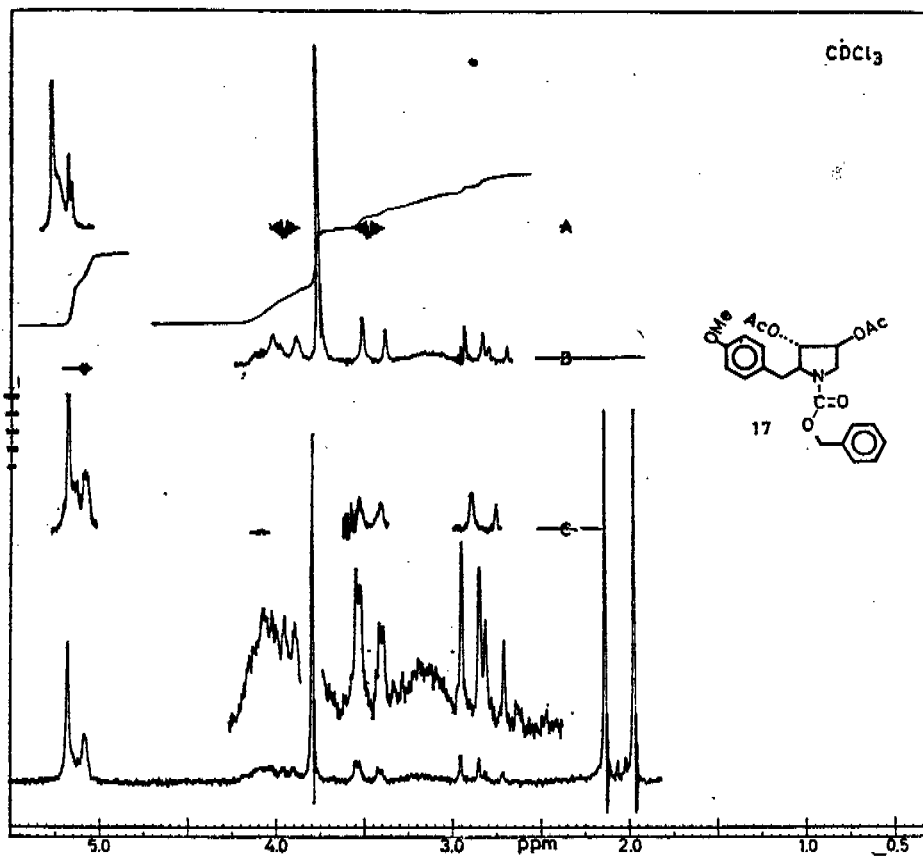
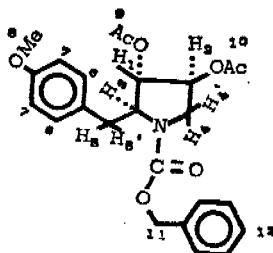


Figura 13

- A.—† 3.47 (H₄) y 3.95 (H₃ y H₄) → la señal múltiple a 5.09 pasa a doble (H₂ ↓ ↑ H₁).
- B.—† 5.09 (H₂) → la señal múltiple a 3.95 y la señal doble de doble a 3.47 pasan a dos dobles (H₄ ↓ ↑ H₄).
- C.—† 4.1 (H₃) → la señal doble de doble a 3.47 pasa a doble (H₄ ↓ ↑ H₄) y en 3.03 de múltiple pasa a doble (H₅ ↓ ↑ H₅) (parte observable).

TABLA XII



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \alpha \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$
12	7.3	simple			
6 y 7	6.86	dos dobles	9		
11	5.18	simple			
1	5.15	múltiple			
2	5.09	múltiple	$J_{1,2} = 2$	$63^\circ 26'$	<u>$110^\circ 42'$</u>
3 y 4	3.95	múltiple	$J_{4,4'} = 13$		
8	3.71	simple			
4'	3.47	doble de doble	$J_{4',2} = 2$	$63^\circ 26'$	<u>$110^\circ 42'$</u>
5 y 5'	3.03	múltiple	$J_{5,5'} = 13.5$		
9 y 10	2.12 1.98	dos simples			

PARTE EXPERIMENTAL*

2-anisoil pirrol 5. A 0.2 moles de bromuro de metil magnesio disueltos en 80 ml de éter anhidro, se les agregaron, en atmósfera de nitrógeno, 0.2 moles (13.4 g) de pirrol recién destilado, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°. Después se agregaron 0.2 moles (3.4 g) de cloruro de anisoilo disueltos en 60 ml de éter y se dejó durante

* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, al decir sílice, se entiende como gel de sílice Grace Davison grado 922; cuando se dice alúmina se debe entender alúmina Alcoa F-20 de 80-200 mallas. Para cromatoplasmas o cromatoplasmas preparativas, cuando se dice sílice se refiere a la gel de sílice G

12 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con éter. Después de proceder en la forma usual, se obtuvieron 28 g de cristales que se cromatografiaron en 500 g de alúmina. De las fracciones eluidas con benceno se obtuvieron 20 g de 2-anisoilpirrol, (rendimiento 64.5%); p. f. 111-112° (reportado, rendimiento 26%, p. f. 112-114°); λ máx. 204 (11 100), 217 (9 450), 270 (8 700) y 316 $m\mu$ (21 200); IR, Fig. 14; rnmn, Fig. 15, Tabla XIII; EM. Fig. 16, M^+ 201. Calculado para $C_{12}H_{11}NO_2$, PM 201.22.

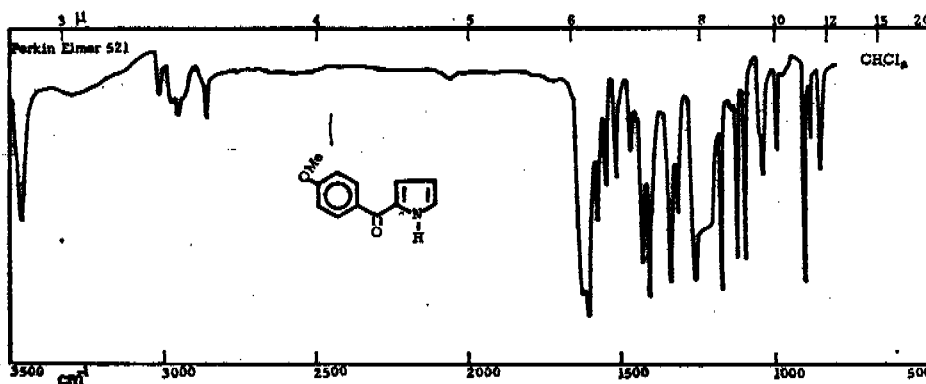


Figura 14

Merck de 10-40 micras o alúmina a la alúmina G Merck. Las cromatoplicas se revelaron con yodo o con sulfato cérico al 1% en H_2SO_4 2N o con los dos reactivos uno después del otro. Cuando se trataba de revelar compuestos cetónicos o aldehídicos se utilizó una solución alcohólica de 2,4-dinitrofenilhidrazina. Para las cromatoplicas preparativas se reveló una orilla con los reactivos antes enumerados, y se eluyeron las zonas correspondientes a las manchas que aparecen.

Las determinaciones de resonancia magnética nuclear fueron efectuadas por los químicos Eduardo Díaz, María Cristina Rock y Leovigildo Quijano en aparatos Varian A-60A y HA-100, utilizando tetrametilsilano como referencia interna. Los valores de las señales están dados en ppm (δ). Las técnicas de doble y triple irradiación se llevaron a cabo utilizando audiosciladores Hewlett-Packard 200 AB y 200 CD.

Los espectros de masas los determinaron los químicos Eduardo Cortés, Manuel Jiménez y José Calderón en el aparato Hitachi Perkin-Elmer RMU-6D.

Los químicos Rosario Villamar y Noé Rosas determinaron los espectros en el ultravioleta en EtOH, en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 450 o 202 y los espectros en el infrarrojo, en espectrofotómetros Perkin-Elmer 521, 337 o 21. Los valores de los máximos están dados en cm^{-1} . Los microanálisis los efectuó el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania. Cuando se usa la expresión "Analiza para $C_xH_yO_z$, etc." implica haber obtenido resultados congruentes.

Los disolventes están especificados por medio de letras de acuerdo con lo siguiente: B, benceno; MeOH, metanol; AcOH, ácido acético; AEt, acetato de etilo; H, hexano.

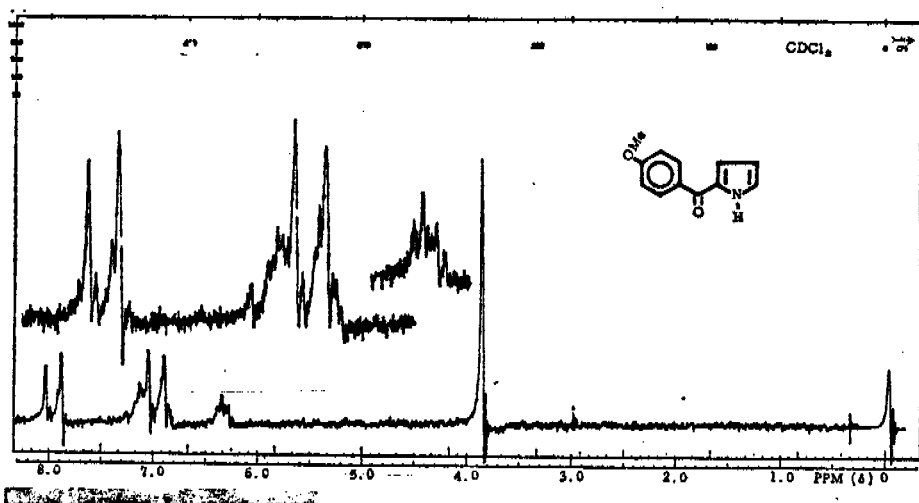
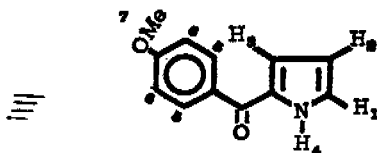


Figura 15

TABLA XIII



Hidrógeno	δ	Señal y multiplicidad	J Hz
4	9.83	ancha	
5 y 6	7.50	dos dobles	8.8
1	7.11	doble de triple	$J_{1,2} = 2.8$ $J_{1,3} = 1.8$ $J_{1,4} = 2.8$
3	6.88	múltiple	$J_{3,2} = 3.8$ $J_{3,4} = 3$
2	6.28	triple de doble	$J_{2,4} = 2.8$
7	3.86	simple	

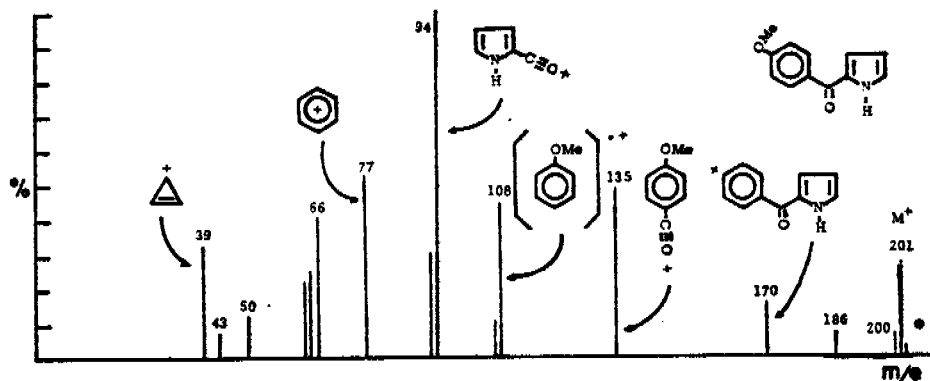


Figura 16

N-bencil-2-anisoil pirrol 6. A una suspensión de 0.02 moles (0.78 g) de amida de sodio en 15 ml de tolueno se agregaron 0.099 moles (2 g) de 2-anisoil pirrol 5. Se elevó la temperatura a 50° durante 25 minutos, adquiriendo la mezcla un aspecto de jabón. Se agregaron 0.025 moles (3 g) de cloruro de bencilo y se calentó a ebullición durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar, etc., el residuo de la fase orgánica se cromatografió en 300 g de alúmina. De las fracciones eluidas con B/H 30/70 hasta B 100, se obtuvieron 1.7 g (R, 58.5%) de *N*-bencil-2-anisoil-pirrol 6; λ máx. 208 (17 900), 270 (7 700) y 301 $m\mu$ (17 700); IR Fig. 17; rmn, Fig.

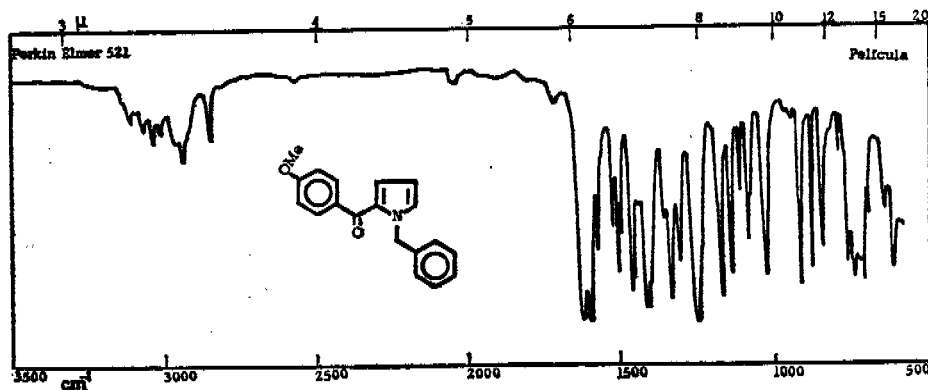


Figura 17

18, Tabla XIV; EM, Fig. 19 M⁺ 291. Calculado para C₁₉H₁₇NO₂,
PM 291.33.

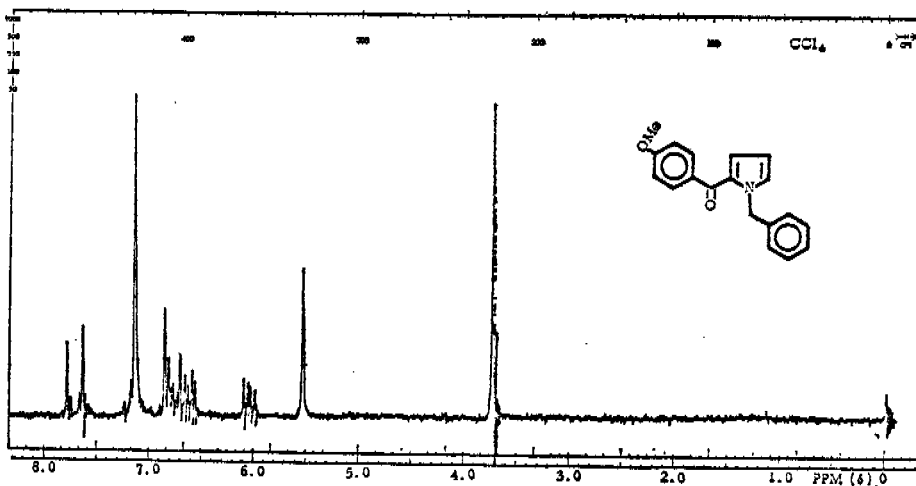
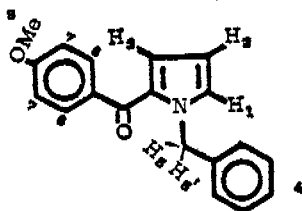


Figura 18

TABLA XIV



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz
6 y 7	7.30	dos dobles	8.8
4	7.15	simple	
1	6.80	doble de doble	$J_{1,2} = 2.5$ $J_{1,3} = 1.8$
3	6.61	doble de doble	$J_{2,3} = 4$
2	6.05	doble de doble	
5 y 5'	5.55	simple	
8	3.73	simple	

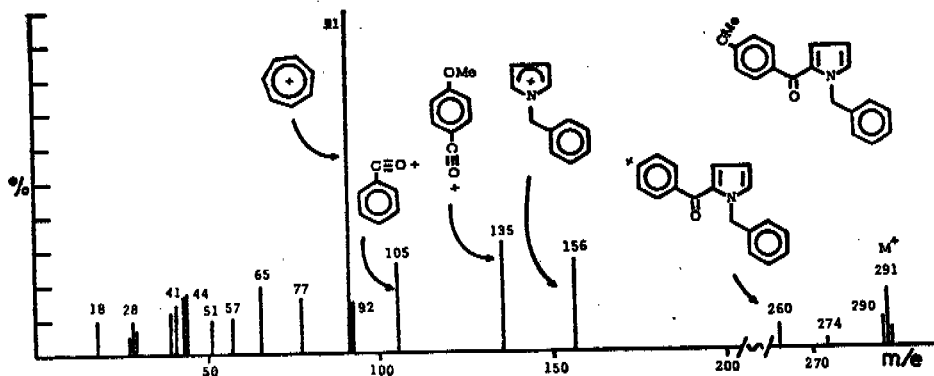


Figura 19

N-bencil-2-(*p*-metoxibencil)-pirrol 7. A 12.7 g de *N*-bencil-2-anisoil pirrol crudo, se les añadieron 15 ml de hidracina de 95%, 19 g de hidróxido de potasio y 125 ml de dipropilenglicol y se calentó a 150° durante 2 horas y 12 horas más a 200-225°. Después de enfriar se agregó agua y el residuo se cromatografió en 600 g de alúmina. De las fracciones eluidas con B 100 y B-EtOH 98-2, se obtuvieron 10 g (R, 48.3%) de *N*-bencil-2-(*p*-metoxibencil)-pirrol 7; λ máx. 207 (21 000), 222 (17 200), 269 (1 400), 277 (1 600) y 285 $m\mu$ (1 300); IR, Fig. 20; rmn. Fig. 21, Tabla XV; EM, Fig. 22, M^+ 277. Calculado para $C_{19}H_{19}NO$, PM 277.34.

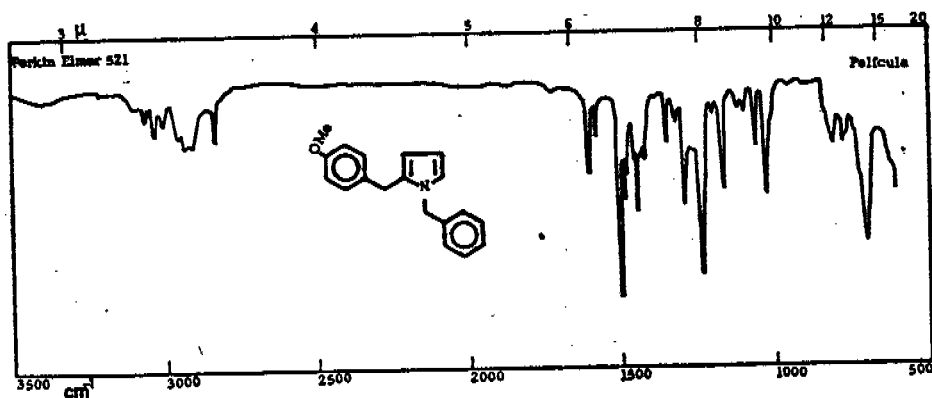


Figura 20

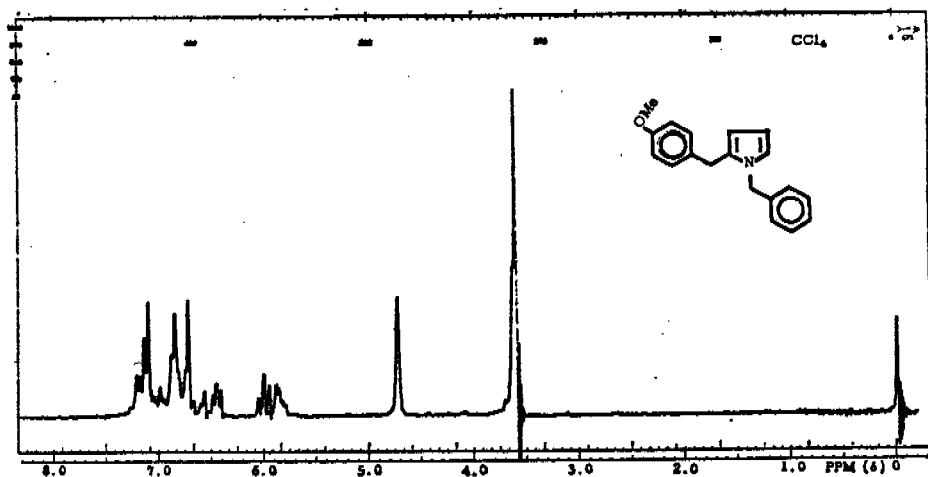


Figura 21

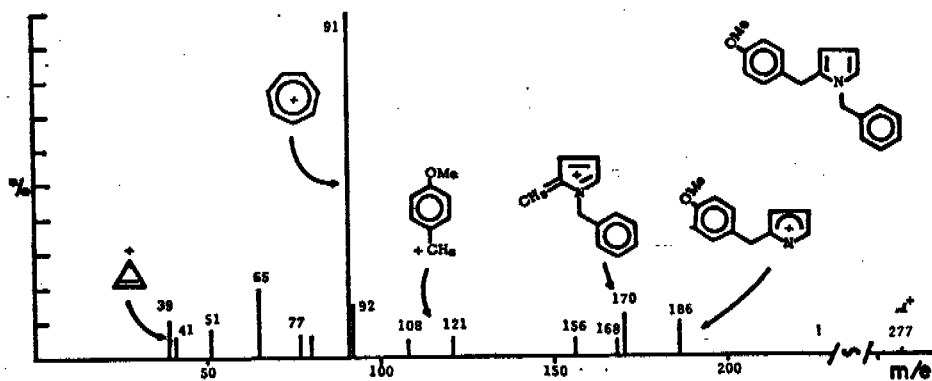
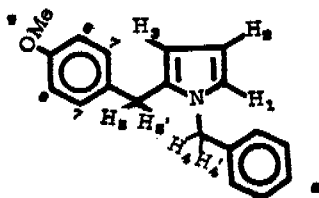


Figura 22

N-bencil-2-(*p*-metoxibencil)- Δ^2 -pirrolina 8. A 9 g (0.032 moles) del producto anterior 7, disueltos en 300 ml de MeOH, se les agregaron 40 g de granalla de zinc, 10 g de polvo de zinc (previamente amalgamado con cloruro de mercurio), 25 ml de HCl y se agitó durante 12 horas. Se decantó el líquido y se evaporó a sequedad. Se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo para eliminar la fracción neutra. La fracción acuosa se hizo alcalina con KOH al 10%, se evaporó a sequedad y se extrajo con éter y acetato de etilo. Después de evaporar los disolventes, el residuo aceitoso se cromatografió.

TABLA XV



Hidrógeno	δ	Señal y multiplicidad	J Hz
6	7.13	múltiple	
7 y 8	6.73	dos dobles	9
1	6.41	dos dobles	$J_{1,2} = 3$ $J_{1,3} = 1.5$
2	5.96	doble de doble	$J_{2,3} = 3.5$
3	5.82	múltiple*	
4 y 4'	4.73	simple	
5 y 5'	3.65	no observable	
9	3.57	simple	

* El hidrógeno 3 es la parte X de un sistema ABX acoplado alílicamente con H₅ y 5'.

lografió en cromatoplaça preparativa de sílice. Se eluyó la zona principal, se evaporó a sequedad y el residuo se destiló a 135° y 0.02 mm. Se obtuvieron 2.9 g (R, 24.2 %) de N-bencil-2-(p-metoxibencil)-pirrol 8; λ máx. 207 (17 700), 226 (13 500), 278 (1 600) y 285 m μ (1 400); IR, Fig. 23; rnm, Fig. 7, Tabla VII; EM Fig. 24, M-2H, 277. Calculado para C₁₅H₂₁NO, PM 279.37.

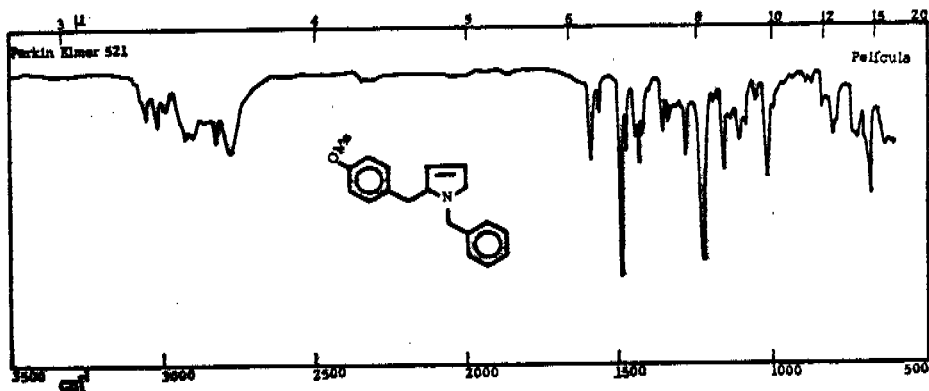


Figura 23

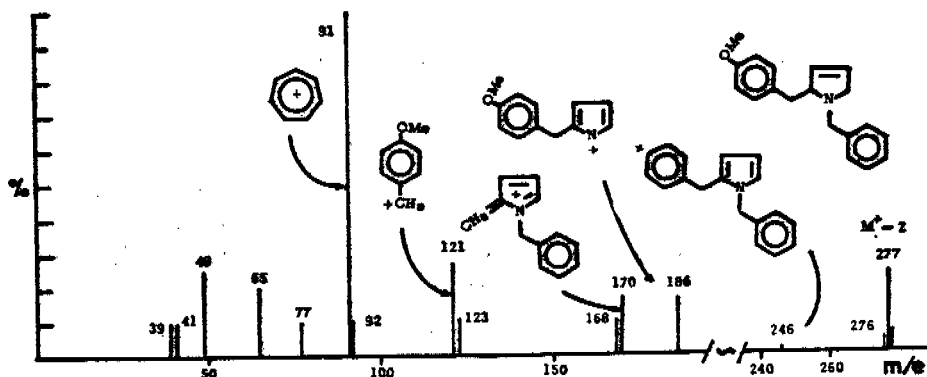


Figura 24

2-(*p*-metoxibencil)-pirrol 9. A 10 g de 2-anisoil pirrol 5, se les añadieron 80 ml de dipropilenglicol, 20 g de KOH y 20 ml de hidracina al 95% y se calentó durante 2 horas a 210°. Se extrajo con éter y el residuo de la fase orgánica se purificó por destilación a 118° y 0.05 mm. Se obtuvieron 7.7 g de 9 (R, 82.8%); IR, Fig. 25; rnmn, Fig. 26, Tabla XVI; EM, Fig. 27, M^+ 187. Calculado para $C_{12}H_{13}NO$, \overline{PM} 187.23.

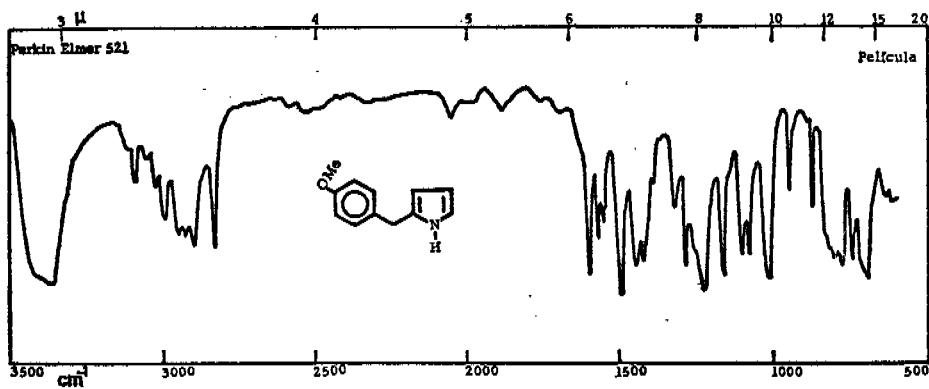


Figura 25

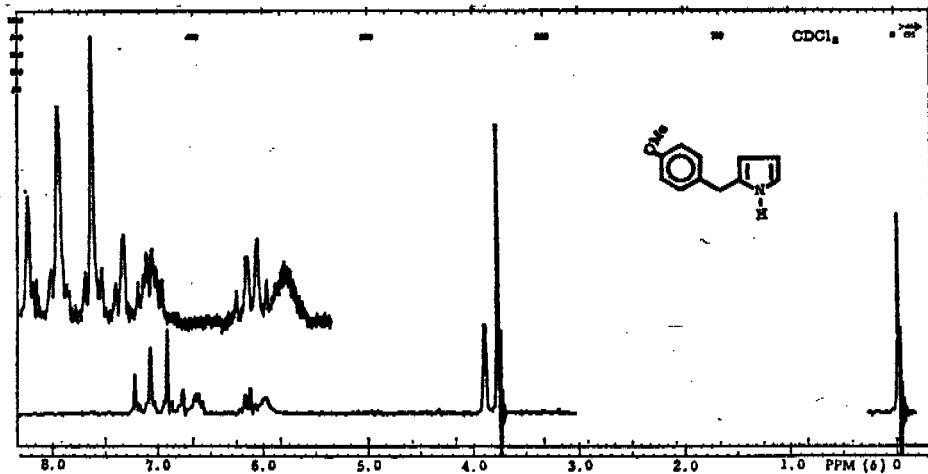


Figura 26

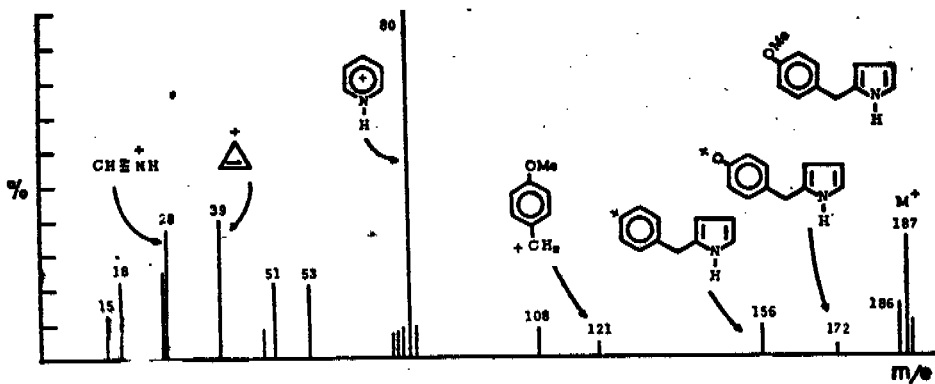
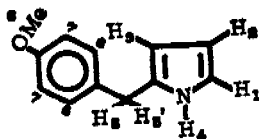


Figura 27

TABLA XVI



Hidrógeno	δ	Señal y multiplicidad	J Hz
4	7.80	ancha	
6 y 7	6.96	dos dobles	9
1	6.61	doble de triple	$J_{1,2} = 2.8$ $J_{1,3} = 1.5$ $J_{1,4} = 2.8$
2	6.11	cuarteto	$J_{2,3} = 3$ $J_{2,4} = 2.8$
3	5.96	múltiple	
5 y 5'	3.88	simple	
8	3.76	simple	

N-Acetil-2-(*p*-metoxibencil)- Δ^2 -pirrolina 10. A 6 g de 2-(*p*-metoxibencil)-pirrol 9 y 50 g de zinc amalgamado, se les agregaron 150 ml de MeOH y 15 ml de HCl conc. en porciones de 5 ml cada 30 minutos, agitando fuertemente. Se agitó una y media horas más. Se decantó el zinc y la solución, bajo presión reducida, se evaporó. Quedó un residuo amarillo aceitoso, al que se le agregaron 25 ml de piridina y 25 ml de Ac₂O. Se agitó durante 12 horas; se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se cromatografió en 350 g de alúmina. Las fracciones eluidas con B y B-AEt 90-10 se juntaron y se destilaron a 178° y 0.01 mm. Se obtuvieron 5 g de producto 10 (R, 67.5%); λ máx. 213 (8 920); 225 (11 200), 276 (1 400) y 284 $m\mu$ (1 200); IR, Fig. 28; rmn, Fig. 6 Tabla VI; EM, Fig. 29, M⁺ 231. Calculado para C₁₄H₁₇NO₂, PM 231.28.

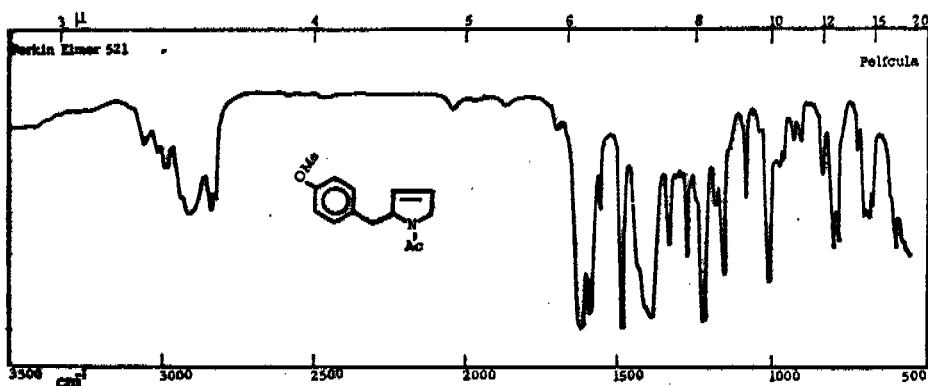


Figura 28

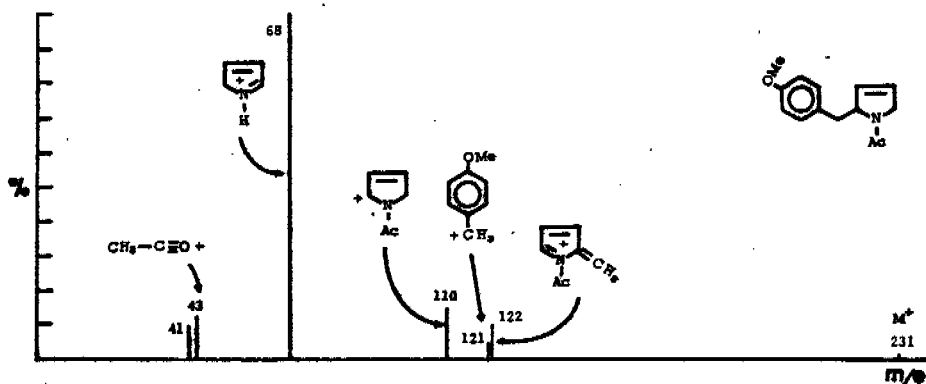


Figura 29

N-Acetil-2β-(*p*-metoxibencil)-3α,4α-dihidroxi pirrolidina 11. Se disolvieron 2.5 g de 10 (0.01 mol) en 25 ml de acetona y 25 ml de éter. Se añadieron 5 ml de H₂O₂ al 30% y 1.5 ml de catalizador.¹⁸ Se dejó la mezcla a temperatura ambiente y se fue siguiendo el curso de la reacción con cromatoplasas. Cuando terminó se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se cromatografió en cromatoplasca preparativa de sílice, desarrollando la placa con AEt MeOH 85/15. La zona adecuada se eluyó, se evaporó a sequedad (aceite espeso) y se cristalizó de acetona hexano (1.8 g, R, 63%). Cristales blancos, p. f. 135.5-136°; IR, Fig. 30; rnmn, Fig. 8, Tabla VIII. No se puede determinar M⁺ porque se descompone en el espectrómetro de masas. Analiza para C₁₄H₁₉NO₄.

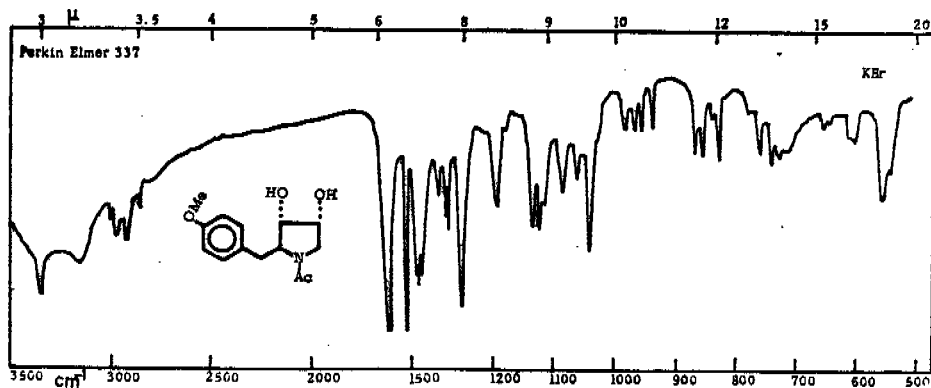


Figura 30

3 α ,4 α -Acetonido de la N-acetil-2 β -(p-metoxibencil)-3 α ,4 α -dihidropiperidina 12. A 0.314 g (0.001 mol) de 11, disueltos en 30 ml de acetona destilada de P_2O_5 , se le añadieron 1 mg de ácido p-toluen-sulfónico y un gramo de Na_2SO_4 anhidro. Después de 48 horas se filtró y la solución se evaporó a sequedad; se purificó en cromatoplaqa preparativa de sílice y se desarrolló con AEt 100. Se eluyó la zona adecuada y se cristalizó de éter-hexano, obteniéndose 0.34 g de 12 (R, 94%); p. f. 98-99°; IR, Fig. 31; rnmn, Figs. 10 y 11 Tabla X; EM, Fig. 32 M^+ 305. Análiza para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, PM 305.36.

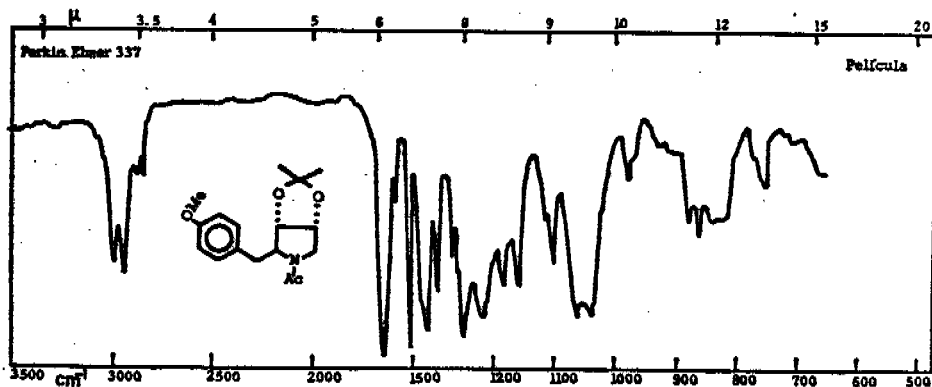


Figura 31

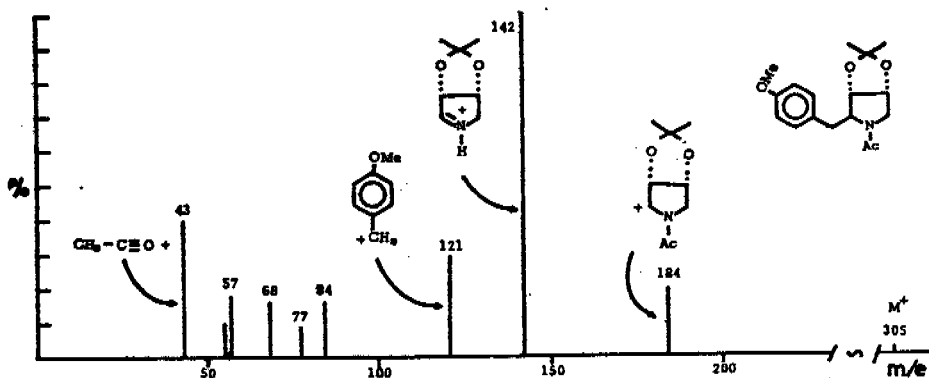


Figura 32

Diacetato de N-acetil-2β-(p-metoxibencil)-3α,4α-dihidroxipirrolidina 13. Se acetilaron 0.94 g (0.003 mol) de 11 con 2 ml de piridina y 2 ml de Ac₂O, calentando 1 hora en baño de vapor. Se purificó en cromatoplaquetas de sílice desarrollando con AEt 100. Se obtuvieron 100 mg de 13 (R, 81%); IR, Fig. 33; rnmn, Fig. 9, Tabla IX; EM, Fig. 34, M⁺ 349. Análiza para C₁₈H₂₅NO₆, PM 349.37.

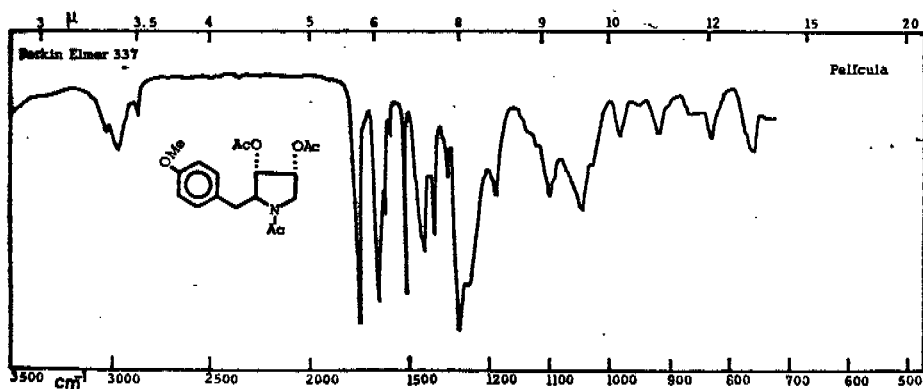


Figura 33

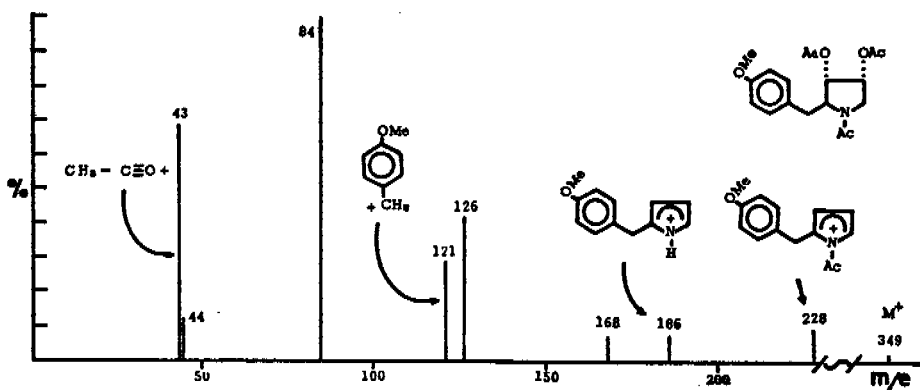


Figura 34

N-Acetil-2β-(*p*-metoxibencil)-3,4-dibenzoil-pirrolidina 14. A 0.06 g (0.0002 mol) de 11 se les agregaron 3 ml de NaOH al 20% y 2 ml de cloruro de benzollo y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se forma un sólido blanco. Se agregó agua y extrajo con éter. El residuo se purificó en cromatoplaca de sílice, desarrollando con AEt 100. Se obtuvieron 0.05 g de 14 (R, 46.7%); IR, Fig. 35; rmn, Fig. 36, Tabla XVII; EM, Fig. 37, $M-\varphi$ -COO, 352.

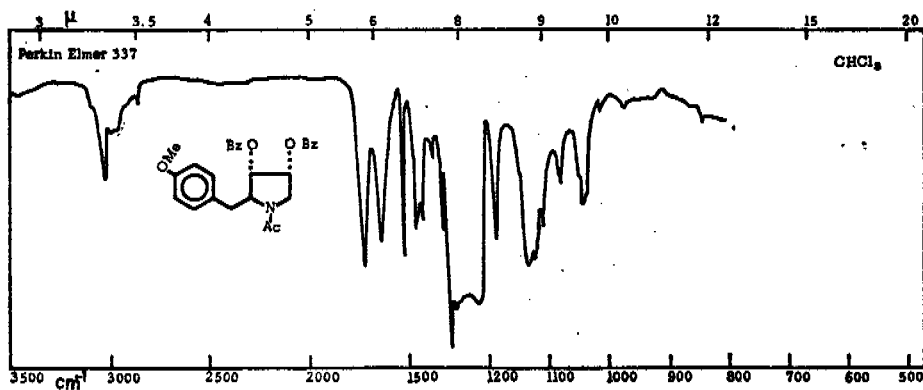


Figura 35

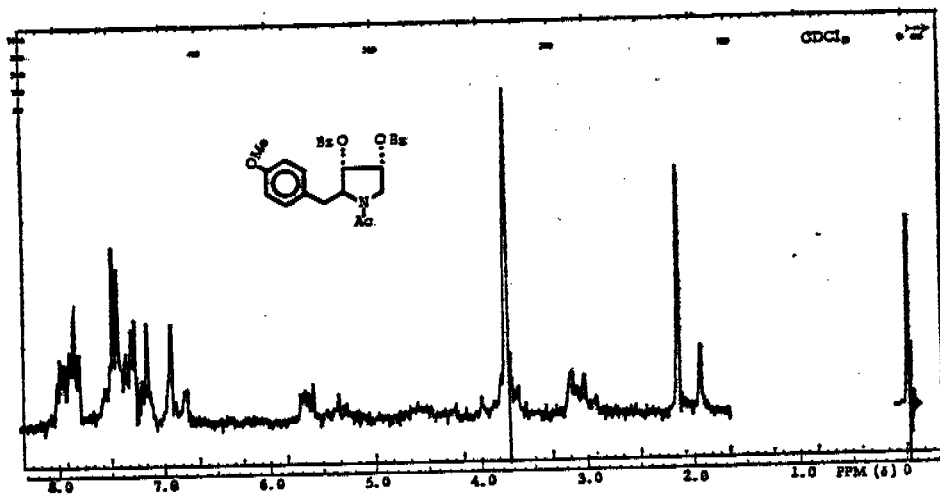
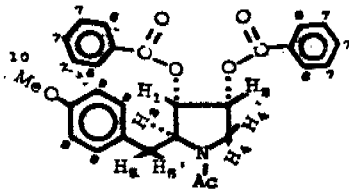


Figura 36

TABLA XVII



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
6	7.88	múltiple			
7	7.41	múltiple			
8 y 9	7.05	dos dobles	9		
1	5.65	dos dobles	$J_{1,2} = 4.5$ $J_{1,3} = 2.5$	$47^\circ 52'$ 60°	$122^\circ 02'$ $113^\circ 17'$
2	5.30	doble de triple	$J_{2,4} = 6.5$ $J_{2,4'} = 6.5$	$36^\circ 16'$ $36^\circ 16'$	$129^\circ 35'$ $129^\circ 35'$
3	4.60	múltiple			
4 y 4'	3.8	múltiple			
10	3.75	simple			
5 y 5'	3.05	múltiple			
11	2.15 1.95	dos simples			



Figura 37

N-Carbobenciloxi-2-(*p*-metoxibencil)- Δ^2 -pirrolina 15. Se redujeron 4 g de 9 (0.0213 moles) como se describió para 10 y al residuo que quedó después de evaporar a sequedad, a temperatura ambiente, se le añadieron 30 ml de piridina y 6 g de cloruro de carbobenciloxi.¹² Se agitó la mezcla durante 2:30 horas a temperatura ambiente y se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se extrajo con benceno (4.3 g) y a la parte no soluble en benceno se le añadió agua y NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo y con éter. Estos extractos se juntaron con el de benceno, que al evaporar a sequedad, dejaron un aceite (7.0 g) que se cromatografió en 300 g de alumina. Las fracciones adecuadas se juntaron y destilaron a 200° y 0.0)1

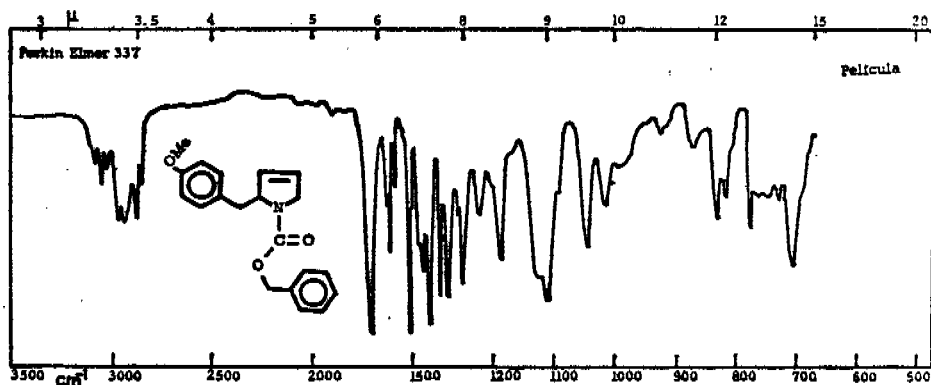


Figura 38

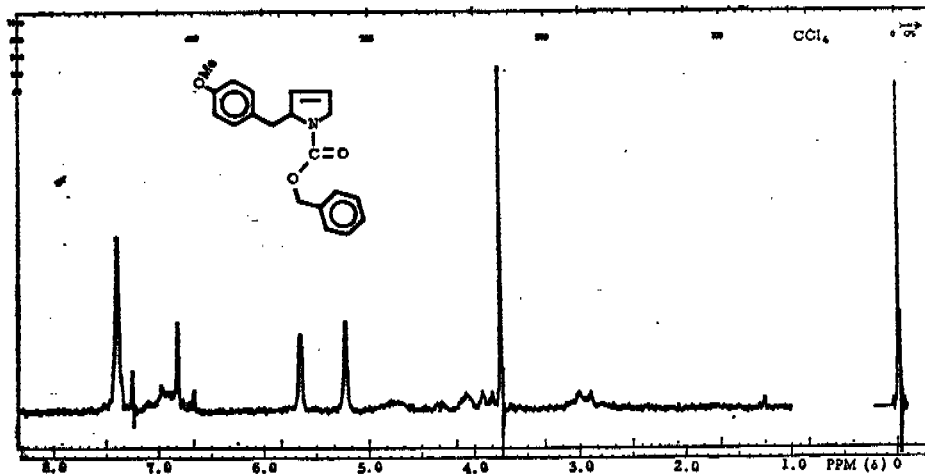
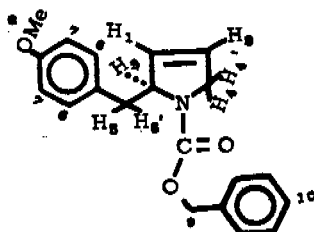


Figura 39

TABLA XVIII



Hidrógeno	δ	Señal y multiplicidad
10	7.4	simple
6 y 7	6.91	múltiple
1 y 2	5.66	simple
9	5.23	simple
3	4.76	múltiple
4 y 4'	3.96	múltiple
8	3.76	simple
5 y 5'	2.93	múltiple

mm, dando 2.34 g que se recromatografiaron en 230 g de alúmina, eluyendo con B 100. De nuevo se juntaron las fracciones adecuadas y se destilaron a 200° y 0.005 mm, obteniéndose 1.47 g de producto 15 (R, 21.3%); IR, Fig. 38; rmn. Fig. 39, Tabla XVIII; EM, Fig. 40, M-2, 321. Calculado para $C_{20}H_{21}NO_4$, PM 323.38.

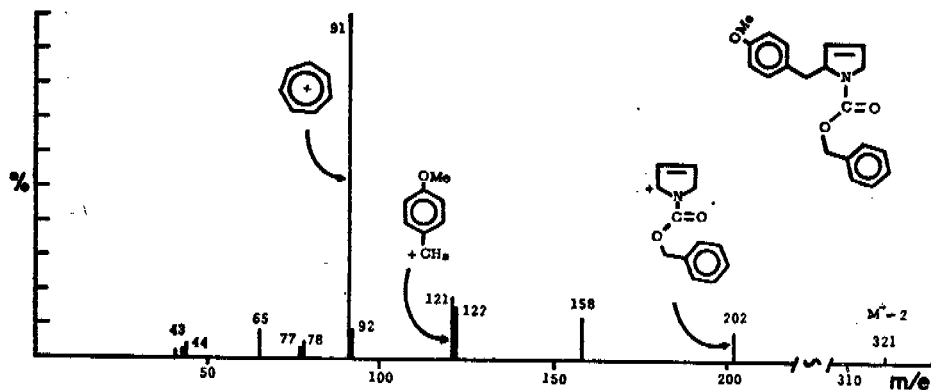


Figura 40

N-Carbobenciloxi-2β-(p-metoxibencil)3,4-β-epoxi pirrolidina 3 y 3,4-α-epoxi 4.

Se disolvieron 1.1 g de 15 en 50 ml de cloruro de metileno, se añadieron 2.6 g de ácido m-cloroperbenzoico y se dejó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió bicarbonato al 5% y se extrajo con cloroformo. Se evaporó y el residuo se cromatografió en 80 g de sílice. Las fracciones eluidas con B-AEt 85:15, conteniendo los epóxidos α y β, se juntaron y se separaron en cromatoplasas preparativas, desarrollando con B-AEt 90:10, dejando secar la placa y volviendo a desarrollarla hasta lograr la separación de los dos epóxidos: el más polar, que corresponde al α-epóxido, 4 (200 mg). [IR, Fig. 41; rmn, Figs. 12 y 42, Tabla XI; EM, Fig. 43, M+ 339. Calculado para $C_{20}H_{21}NO_4$, PM 339.38] y el menos polar, que corresponde al β-epóxido 3 (30 mg), idéntico al obtenido a partir de anisomicina natural; IR, Fig. 44; rmn, Fig. 45, Tabla XIX; EM, Fig. 46, M+ 339.

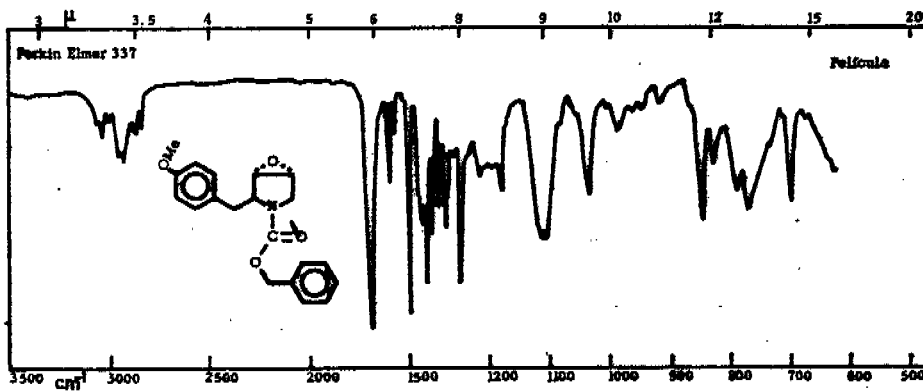


Figura 41

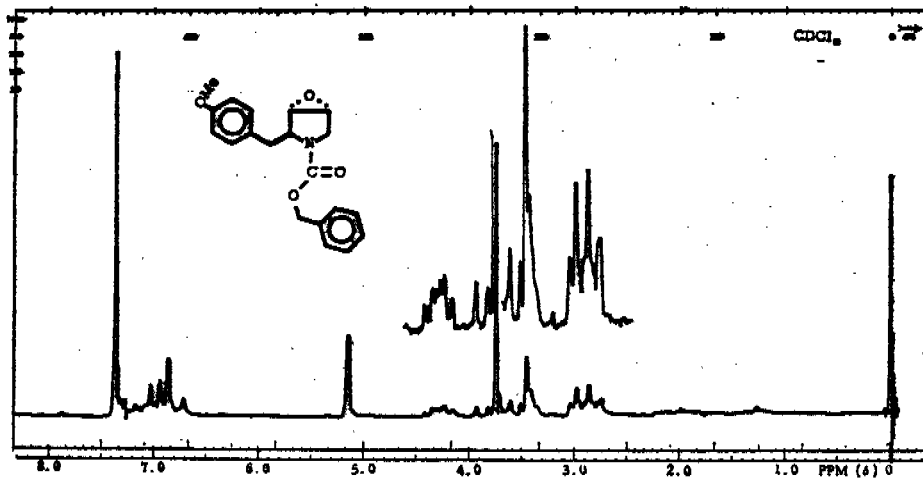


Figura 42

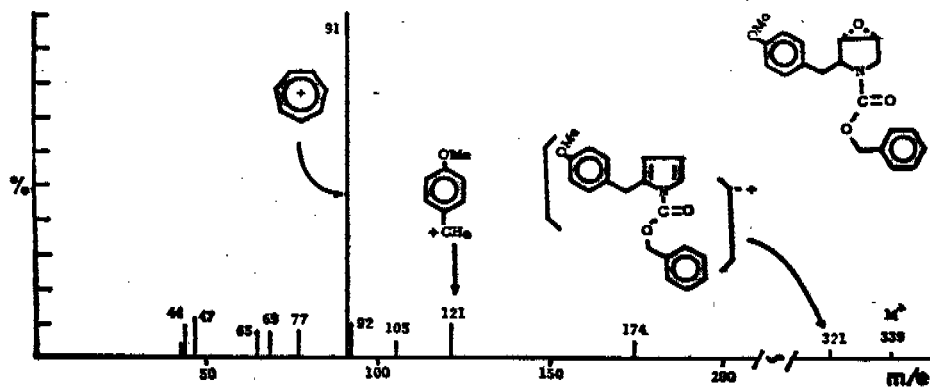


Figura 43

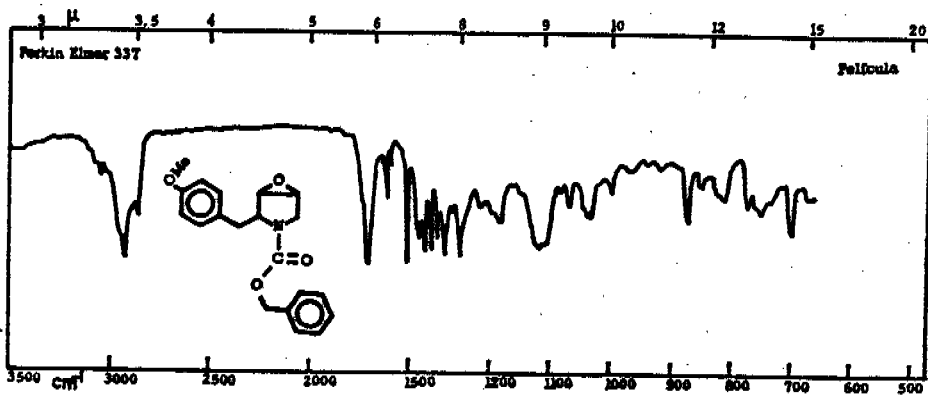


Figura 44

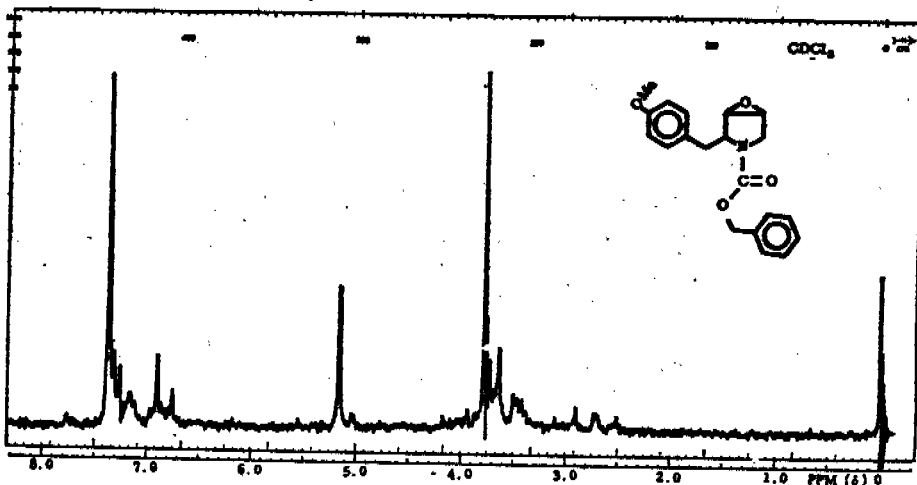


Figura 45

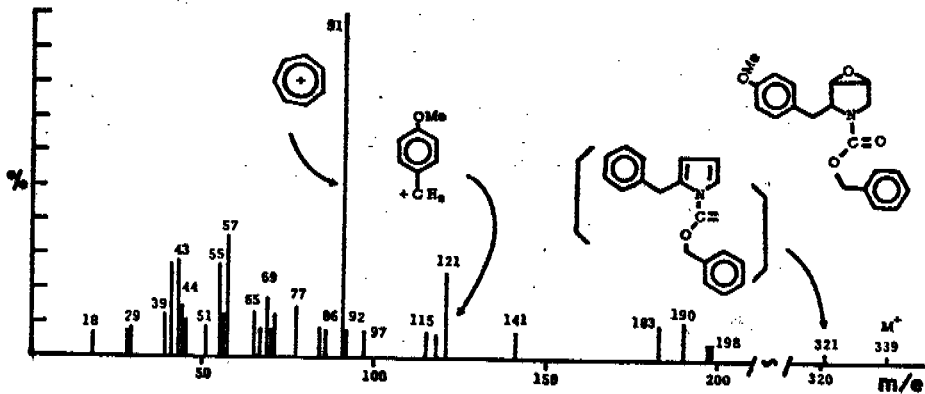
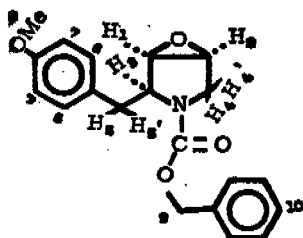


Figura 46

TABLA XIX



Hidrógeno	δ	Señal y multiplicidad	J Hz
10	7.3	simple	
6 y 7	7.0	dos dobles	8.5
9	5.1	simple	
8	3.73	simple	
3, 4, 4' y 5	3.70	múltiple	
1 y 2	3.43	múltiple	
5'	2.76	múltiple	

N-Carbobenciloxy-2 β -(*p*-metoxibencil)-3 α -hidroxi-4 β -acetoxipirrolidina 16 y 3 α ,4 β -diacetoxi 17.

Se preparó de acuerdo con las indicaciones,⁸ por ebullición durante 36 horas de 0.1 g de epóxido 4 con 10 ml de Ac₂O. El producto se purificó en cromatoplaça de sílice, separándose dos compuestos: el menos polar (0.050 g) que corresponde a 17, [IR, Fig. 47; rmn, Fig. 13, Tabla XII; EM, Fig. 48, M⁺ 441. Calculado para C₂₄H₂₇NO₇, PM 441.46] y el más polar (0.30 g), que corresponde a 16, IR, Fig. 49; rmn, Fig. 50, Tabla XX.

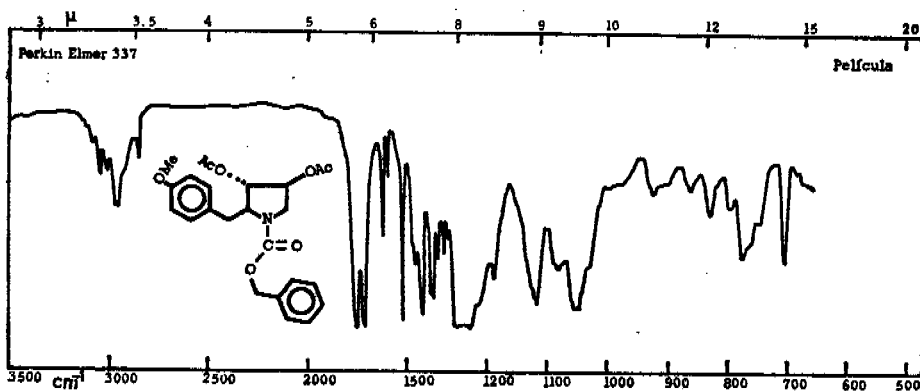


Figura 47

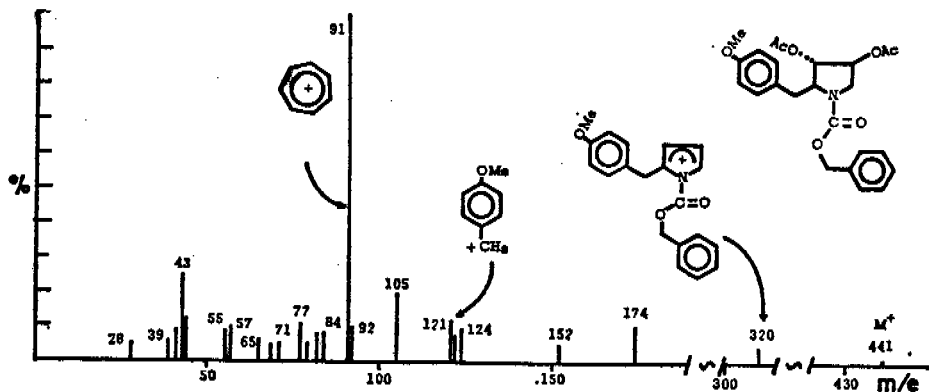


Figura 48

N-Carbobenciloxi-2β-(*p*-metoxibencil)-3,4β-epoxi pirrolidina 3, a partir de anisomicina natural.

Se preparó el epóxido en la forma descrita⁵ y luego el derivado carbobenciloxi como se indicó anteriormente. Los espectros en el IR y de *rmn* fueron idénticos a los obtenidos con el producto sintético correspondiente.

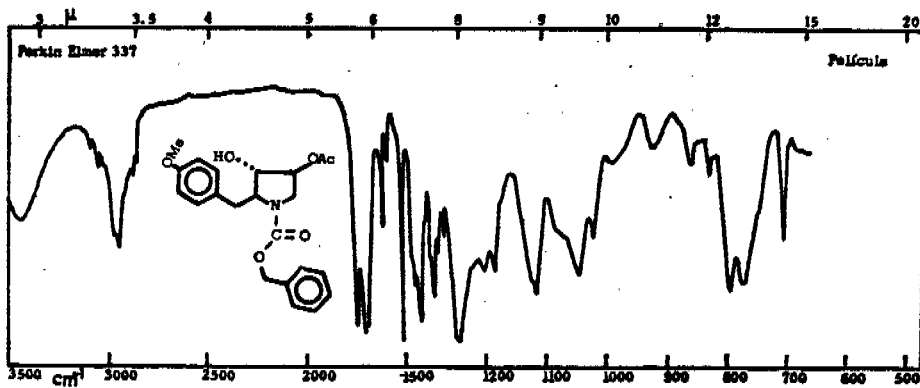


Figura 49

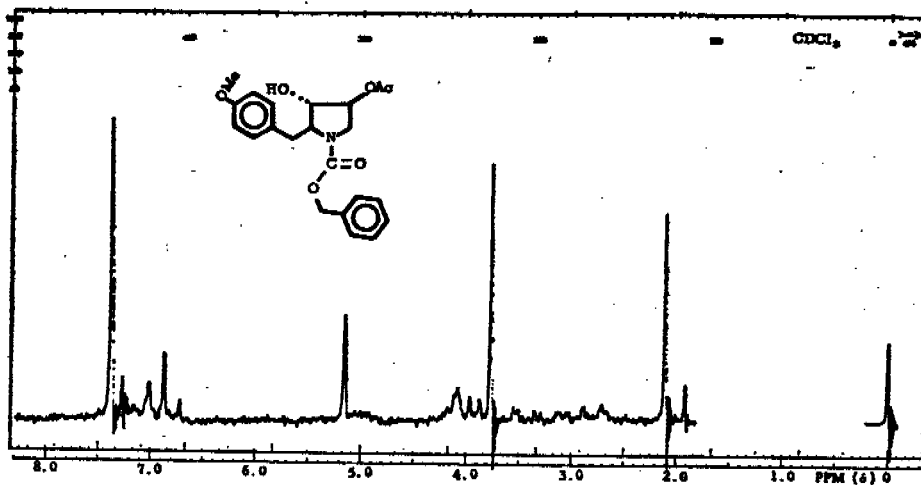
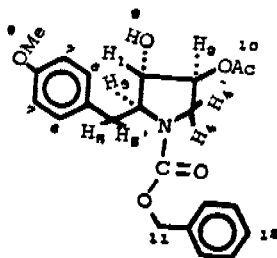


Figura 50

Derivados de la anisomicina natural.

Se prepararon a partir de la anisomicina donada por Chas. Pfizer and Co., siguiendo las indicaciones de la literatura.

TABLA XX



Hidrógeno	δ	Señal y Multiplicidad	J Hz	$0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$	$90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$
12	7.35	simple			
6 y 7	6.93	dos dobles	9		
11	5.13	simple			
2	5.0	múltiple			
1,3 y 4	4.0	múltiple	$J_{2,4} = 5.5$	<u>$42^\circ 08'$</u>	$125^\circ 54'$
8	3.75	simple			
4'	3.41	doble de doble	$J_{4',2} = 2.5$ $J_{4',4'} = 13$	60°	<u>$113^\circ 17'$</u>
9	3.05	ancha			
5 y 5'	2.66	múltiple			
10	2.10	simple			

CONCLUSIONES

Se sintetizó la anisomicina.

Se sintetizó la N-acetildesacetil anisomicina.

Se determinó la estereoquímica de la anisomicina natural por rmn.

Se determinó la estereoquímica de los derivados de la N-acetildesacetil anisomicina.

Se calcularon los ángulos que existen entre los protones vecinos de cada compuesto a partir de las constantes de acoplamiento por el método de Williamson y Johnson.

Se pusieron en evidencia rotámeros conformacionales por rmn.

BIBLIOGRAFIA

1. F. W. Tanner, J. E. Lynch y J. B. Routien, *Cf., Chem. Abstr.* 49, 1284f (1955).
2. J. E. Lynch, E. C. Holley y A. M. Salmirs, *Ibid.*, 50, 433i (1956); B. A. Sobin y F. W. Tanner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 4053 (1954).
3. J. E. Lynch, A. R. English, H. Bauck y H. Deligianis, *Cf. Chem. Abstr.* 49, 3401c (1955).
4. A. P. Grollman y M. Walsh, *J. Biol. Chem.* 242, 3226 (1967).
5. J. J. Beereboom, K. Butler, F. C. Pennington e I. A. Solomons, *J. Org. Chem.*, 30, 2334 (1965).
6. J. P. Schaefer y P. J. Wheatley, *Ibid.*, 33, 166 (1968).
7. C. M. Wong, *Can. J. Chem.*, 46, 1101 (1968).
8. S. Oida y E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 16, 2086 (1968).
9. C. M. Wong, J. Buccini y J. Te Raa, *Can. J. Chem.*, 46, 3091 (1968).
10. C. M. Wong, J. Buccini, I Chang, J. Te Raa y R. Schwenk, *Ibid.*, 47, 2421 (1969).
11. M. Salmón y F. Walls, *Chem. Commun.*, 63 (1969).
12. *Organic Syntheses*, Vol. 3, 167 (1955).
13. K. L. Williamson y W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 4623 (1961).
14. K. Butler, *J. Org. Chem.* 33, 2136 (1968).
15. G. H. Cooper, *Chem. Ind. (London)* 1304 (1969).
16. J. A. Pople, W. G. Schneider and H. J. Bernstein. High-resolution Nuclear Magnetic Resonance, Capítulo 13, pág. 365. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, 1959. W. A. Szarek, S. Wolfe y J. K. N. Jones, *Tetrahedron Lett.*, 2743 (1964). K. Nagarajan, M. D. Nair y P. M. Pillai, *Tetrahedron*, 23, 1683 (1967).
17. R. Garner y W. B. Watkins, *Chem. Commun.* 386 (1969).
18. N. A. Milas y S. Sussman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 58, 1502 (1936); R. Daniels y J. L. Fischer, *J. Org. Chem.*, 28, 320 (1963).