



Universidad Nacional Autónoma de México

**FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ESTUDIOS TENDIENTES A LA SINTESIS
DE 5, 11-METANOMORFANTRIDINAS Y DERIVADOS.**

**SINTESIS DE 3-ARIL INDOLES, INDOLINAS Y
OCTAHIDROINDOLES SUBSTITUIDOS**

T E S I S

Que para obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)**

Presenta la Química

IRMA ROJAS OVIEDO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado originalmente

PRESIDENTE:	Dr. Luis Angel Maldonado Graniel
VOCAL:	Dra. Rocío Pozas Horcasitas
SECRETARIO:	Dr. José Antonio Noguez Amaya
1er. SUPLENTE:	Dr. Carlos Rius Alonso
2o. SUPLENTE:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

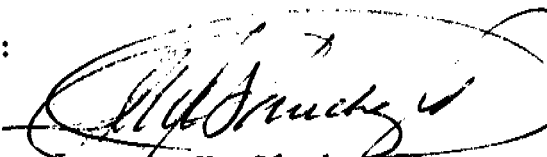
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

SUSTENTANTE:

Irma Rojas Oviedo
Quim. Irma Rojas Oviedo

ASESOR DEL TEMA:


Dr. Ignacio H. Sánchez Flores

A Llalla[†]

Por quien guardo múltiples recuerdos y tantas cosas que no supe a tiempo agradecer.

A mis padres

Rubén Rojas Sánchez
Elvira Oviedo de Rojas

quienes son merecedores
de toda mi gratitud.

A mis hermanos, amigos y maestros

cuya confianza ha sido un apoyo
inestimable y definitivo

Dios me permita reeditar algo a cada uno de ustedes.

RESUMEN

El presente trabajo consta de dos partes:

- A. Los estudios realizados con orientación a la formación del esqueleto de las 5,11-metanomorfantridinas vía intermediarios del tipo 3-aril oxindólico y 3-aril indolínico.
- B. Síntesis del sistema tipo 3-aril octahidroindol, visualizado como un sintón avanzado en la obtención del esqueleto básico del montanano.

En la primera parte se describe la formación del 3(3-,4--metilendioxfenil)-5-metoxiindol-2-ona (15) por ciclización intramolecular de una N-(3'-bromo-4'-metoxifenil)-2-(3,4-metilendioxfenil)acetamida (11) vía intermediarios de tipo bencino, así como la formación del 1-bencil-3-fenil-5-metoxiindol (20) a través de la ciclización intramolecular con ácidos de Lewis de la 1-fenil-2-(N,N-(bencil)(4'-metoxifenil))aminoetanona (19).

En la segunda parte se informa de una síntesis corta del 1-(carboxietil)-3-(3,' 4' -metilendioxfenil)-ctahidroindól (54) obtenido a través de la secuencia siguiente: adición 1,4 del homopiperonitrilo (4) al 1-nitrociclohexeno (28), el aducto se trata bajo condiciones tipo Nef y por último el producto resultante, una cianocetona (32) se somete a un proceso de hidrogenación con Níquel-Raney.

- - - - -

The present work consisted of two parts:

- A. A study in which the main objective was the construction of the 5,11-methanomorphanthridine skeleton by use of 3-arylindolic intermediates.
- B. The synthesis of a 3-aryloctahydroindole system as an advanced synthon which could be used to build the basic skeleton of montanane.

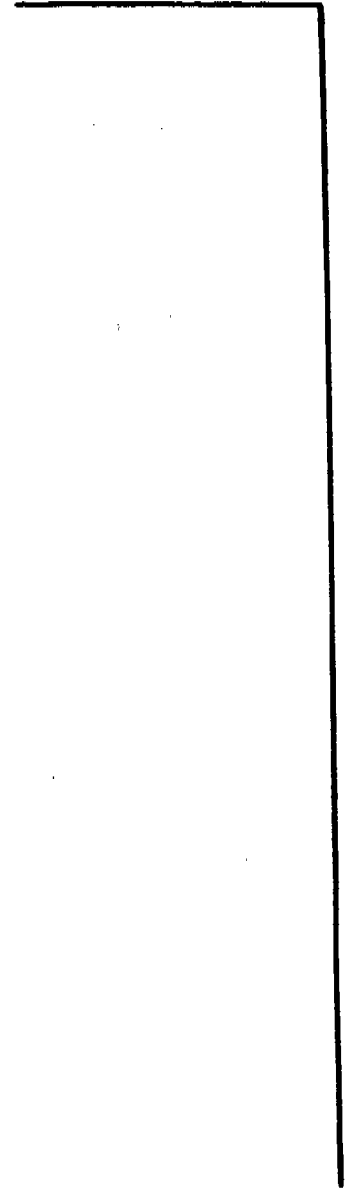
In the first part we report the formation of 3(3',4'-methylenedioxyphenyl)octahydroindole (15) by intramolecular cyclization of N-(3-bromo-4'-methoxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamide (11) by means of a benzyne intermediate as well as the formation of 1-benzyl-3-phenyl-5-methoxyindole (20) through intramolecular cyclization with a Lewis acid of 1-phenyl-2-(N,N-benzyl),(4'-methoxyphenyl)amineetanoate (19) .

The second part is concerned with the short synthesis of 1-(carboxyethyl)-3-(3'-4' -methylenedioxyphenyl)octahydroindole (54) through the following sequence: 1,4-adition of homopiperonitrile (4) to 1-nitrocyclohexene (28), the aduct is treated under Nef type conditions and the product is subjected to a hydrogenation process with Ni-Ra.

I N D I C E

1. INTRODUCCION
2. DISCUSION
3. PARTE EXPERIMENTAL
4. CONCLUSIONES
5. APENDICE
6. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION



La inquietud del investigador que persigue la obtención de algún compuesto químico se ve alimentada tanto por la novedad del tema a desarrollar como por el reto que implícito lleva toda síntesis. Los obstáculos que van surgiendo, son acicates a la perspicacia y capacidad analítica del científico además de ser elementos que coadyuvan a la formación o reestructuración de criterios. Por lo tanto la síntesis de productos naturales, como los alcaloides, representan un ámbito propicio para el desenvolvimiento de esta inquietud creadora.

Los alcaloides de la familia de las Amarilidáceas han sido ya objeto de estudios sintéticos por parte de diversos investigadores y la bibliografía al respecto es extensa y variada, salvo en el caso de los alcaloides que presentan el esqueleto del tipo 5,11-metanomorfantridinas. Este constituye por lo tanto un campo joven para emprender la excitante tarea que implica la búsqueda de una ruta sintética que conduzca eventualmente a la obtención de este tipo de molécula y en esta tesis se presentan nuestros esfuerzos tendientes a la preparación del esqueleto que caracteriza a estos alcaloides.

GENERALIDADES

Los alcaloides de la familia de las Amarilidáceas han sido aislados y estudiados estructuralmente desde 1953 y su importancia radica, como en el caso de otros productos naturales, en su actividad farmacológica y su posible aplicación a la terapéutica. A algunos alcaloides de esta familia se les ha determinado actividad como analgésicos, otros inhiben el crecimiento y germinación de los vegetales y también los hay quienes actúan sobre el sistema nervioso central y cardiovascular de mamíferos, así como los que provocan el descenso en la presión sanguínea.¹

Los miembros que conforman el subgrupo derivado del sistema de la 5,11-metanomorfantridina, una de las clases en que están divididos los alcaloides de la familia de las Amarilidáceas y que son

mostradas en el Esquema 1, exhiben cierta actividad antimitótica e hipotensora² y han sido localizados en plantas de los siguientes géneros: *H. amarylloides*, *H. coccineus*², *H. tigrinus*^{3a}, *Hippeastrum auliculum* her.^{3b}, *Haemanthus multiflorus*^{3c}, *Pancratium maritimum* y *Rhodophiala bífida*^{3d}.

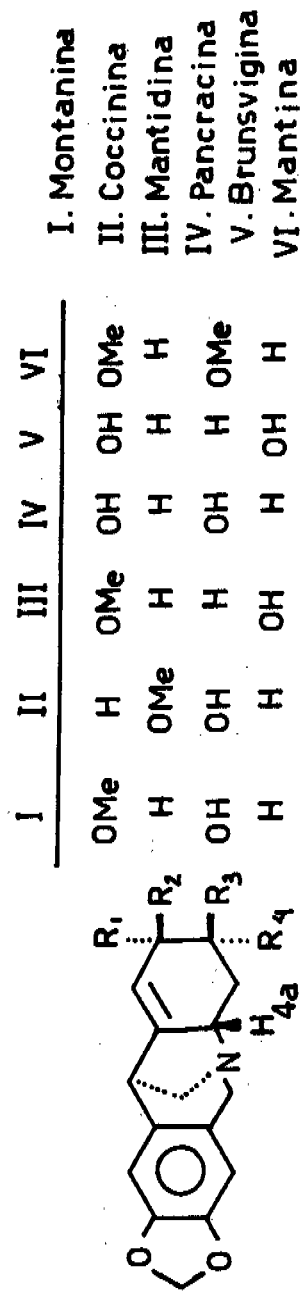
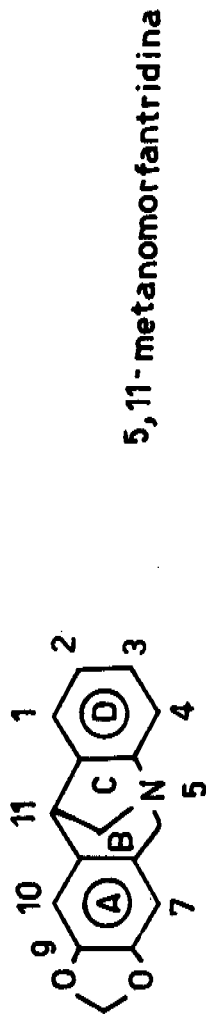
Las características estructurales mas generales de estos alcaloides, conocidos también como alcaloides de la clase montanano, son:

- Presentan actividad óptica.
- La presencia de un grupo metilendioxi unido al anillo aromático A.
- El átomo de nitrógeno como cabeza de puente en un sistema de anillos bicíclico y
- La relación anti que guardan el hidrógeno del carbono 4a y el metileno del carbono 12.

El presente trabajo consta de dos partes:

- A. Los estudios realizados con orientación a la formación del esqueleto de las 5,11-metanomorfantridinas vía intermediarios del tipo 3-aril oxindólico y 3-aril indolínico.
- B. Síntesis del sistema tipo 3-aril octahidroindol, visualizado como un síntón avanzado en la obtención del esqueleto básico del montanano.

Esquema 1



DISCUSSION



PARTE A

Un estudio cuidadoso y comparativo entre la estructura de la 5,11-metanomorfantridina y la de los alcaloides que presentan este sistema anillado, condujo a pensar en una molécula del tipo I (Esquema 2), que fuera susceptible de experimentar transformaciones químicas, que nos permitieran obtener cualesquiera de los alcaloides de esta clase.

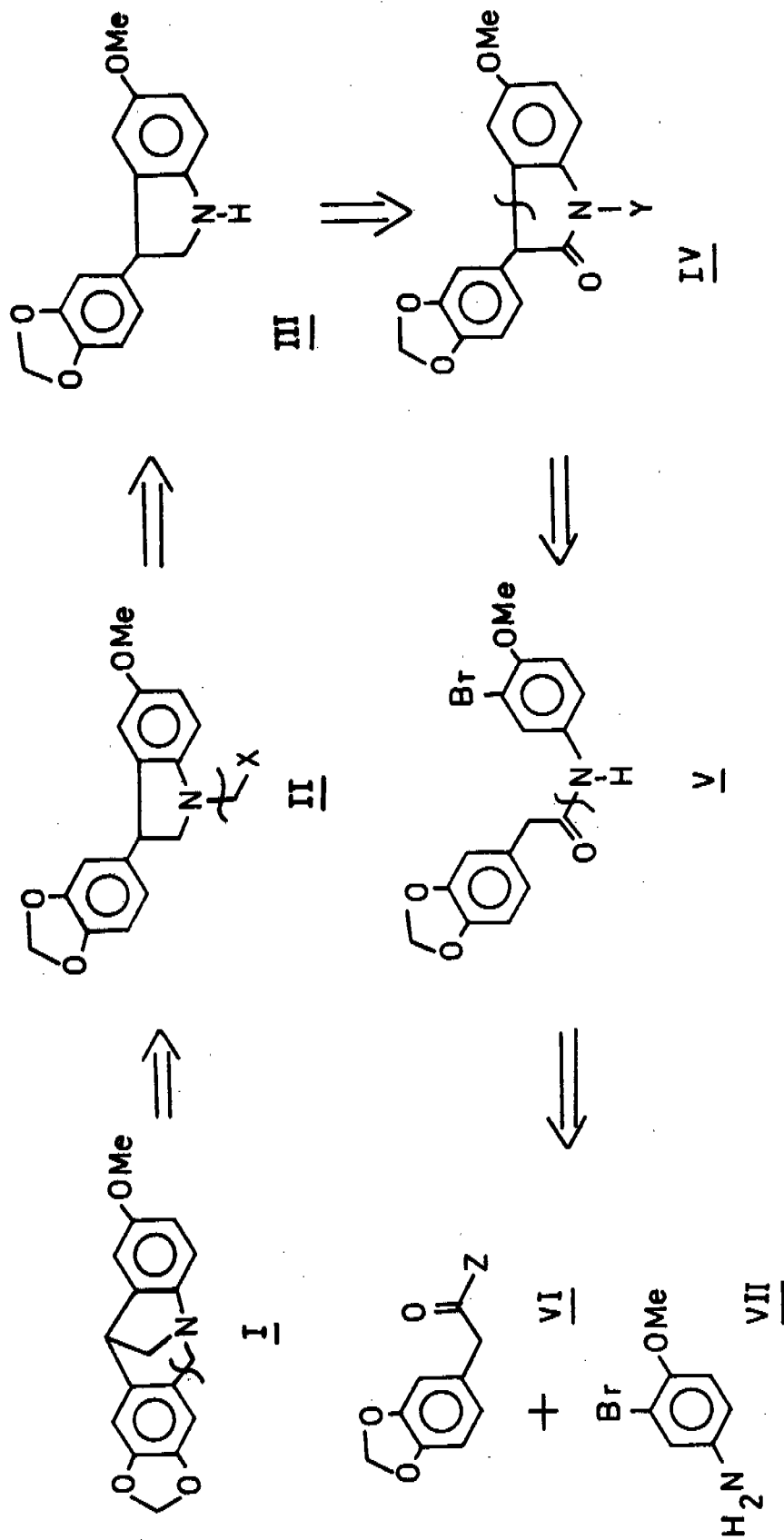
Pensando de esta manera, se desarrolló el análisis antitético mostrado en el Esquema 2, en el que primeramente se propone la ruptura del enlace entre los carbonos 6 y 6a lo que nos pone de manifiesto un compuesto de tipo 3-aril indolínico II, substituído con un grupo saliente adecuado, sobre el metileno unido al átomo de nitrógeno y que mediante una reacción tipo Pictet-Spengler o algún equivalente de ella se cerráse generando el anillo de siete miembros.

El compuesto II podría formarse a partir de una 3-aril indolina III la cual se generaría por la reducción de un 3-aril-2-oxindol IV; éste a su vez se obtendría de una ciclización intramolecular vía ben-cinos⁴ de la N-aril amida V y ésta producirse de la condensación, bajo condiciones de Schotten-Baumann, del haluro de ácido correspondiente VI y la amina aromática apropiada VII.

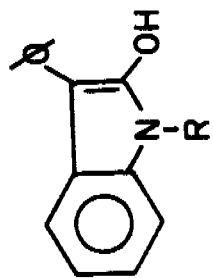
Basándonos en los datos que Bunnett y colaboradores^{5a,b} informan acerca de la obtención de oxindoles a partir de amidas del tipo VIII (Esquema 3) en presencia de amiduro de potasio, de manera semejante en nuestro caso se planeó generar en el mismo medio de reacción, dos entidades reactivas como son: el enolato de la amida y el bencino IX éste último, siendo una entidad bastante electrofílica, sería atacado por el enolato adyacente formando así el oxindol IV buscado.

La ruta a seguir fue la que se muestra en los Esquemas 4 y 5. Se partió del piperonaldehído 1 reduciendolo al alcohol bencílico correspondiente 2, empleando un ligero exceso de NaBH_4 en solución

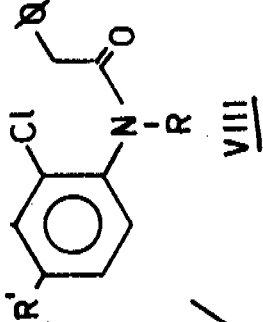
Esquema 2



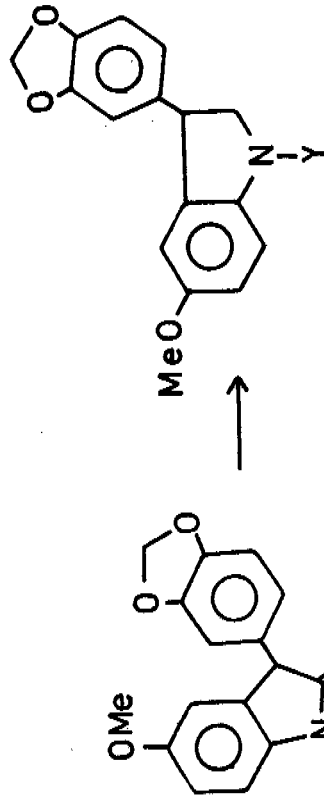
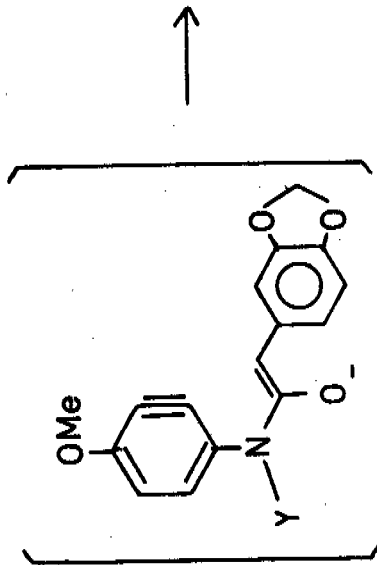
Esquema 3



base



base



R' = H, -OMe
R = Y = grupo protector

metanólica.

Los datos espectroscópicos indican en i.r.* la presencia de las bandas en 2840 y 2720 cm^{-1} del grupo aldehído, en 1685 se localiza la banda del grupo carbonilo y se observa la banda en 3450 cm^{-1} del OH. En r.m.p.* se observa la señal en 4.50 ppm del protón del oxhidrilo y en 3.40 ppm un singulete para dos protones del metileno bencílico.

Mediante el tratamiento del alcohol 2 con ácido clorhídrico concentrado en THF (tetrahidrofurano) se logró la transformación al cloruro bencílico respectivo 3, que dada su inestabilidad se hizo reaccionar inmediatamente con yoduro de potasio y cianuro de potasio en acetona anhidra, obteniéndose el producto 4 con un 97% de rendimiento.

El análisis espectroscópico nos muestra como características en i.r. la aparición de la banda en 2240 cm^{-1} debida a la función nitrilo y desaparece la banda ancha en la zona de 3450 cm^{-1} perteneciente al grupo oxhidrilo. En r.m.p. se observa la señal en 3.65 del metileno α al nitrilo y la desaparición de la señal en 3.40 ppm del metileno bencílico unido al oxhidrilo.

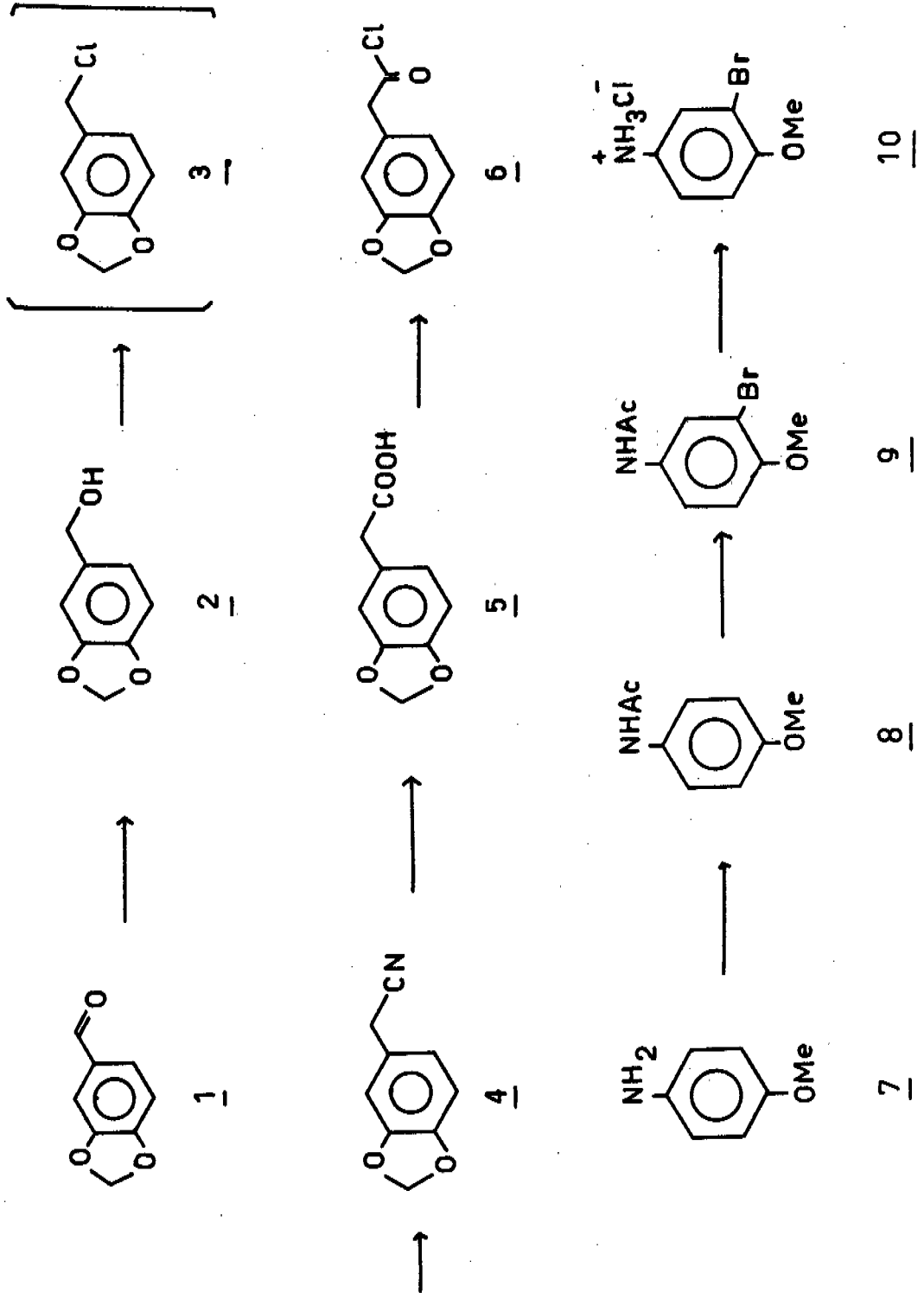
La hidrólisis del fenilacetónitrilo 4 con NaOH al 40% en etanol bajo condiciones de reflujo produjo, después del tratamiento ácido, el ácido carboxílico 5 en un 99% de rendimiento. La comparación de datos espectroscópicos nos permite observar en i.r. que desaparece la banda en 2240 cm^{-1} del nitrilo, y se observan las bandas típicas del grupo -COOH en 3450 y 1705 cm^{-1} . En r.m.p. aparece la señal en 9.55 ppm del protón de la función carboxílica y el desplazamiento diamagnético de la señal del metileno α al arilo en 3.55 ppm.

Antes de transformar el ácido homopiperonílico 5 en su cloruro, era necesario preparar el otro componente con el que se iba a condensar, por lo que se procedió a preparar el clorhidrato de la 3-bromo-

* i.r. = infrarrojo

r.m.p. = resonancia magnética protónica

Esquema 4



4-metoxianilina (10).

Se comenzó por hacer la acetilación del grupo amino de la p-anisidina (7), haciéndola reaccionar con anhídrido acético y ácido acético⁶, para obtener con un 70% de rendimiento el compuesto 8 que nos permitiría efectuar la monobromación requerida.

El análisis espectroscópico del compuesto 8 muestra en i.r. la banda en 1650 cm^{-1} debida al carbonilo de la amida formada y en r.m.p. aparece la señal del metilo del N-acetilo en 2.13 ppm.

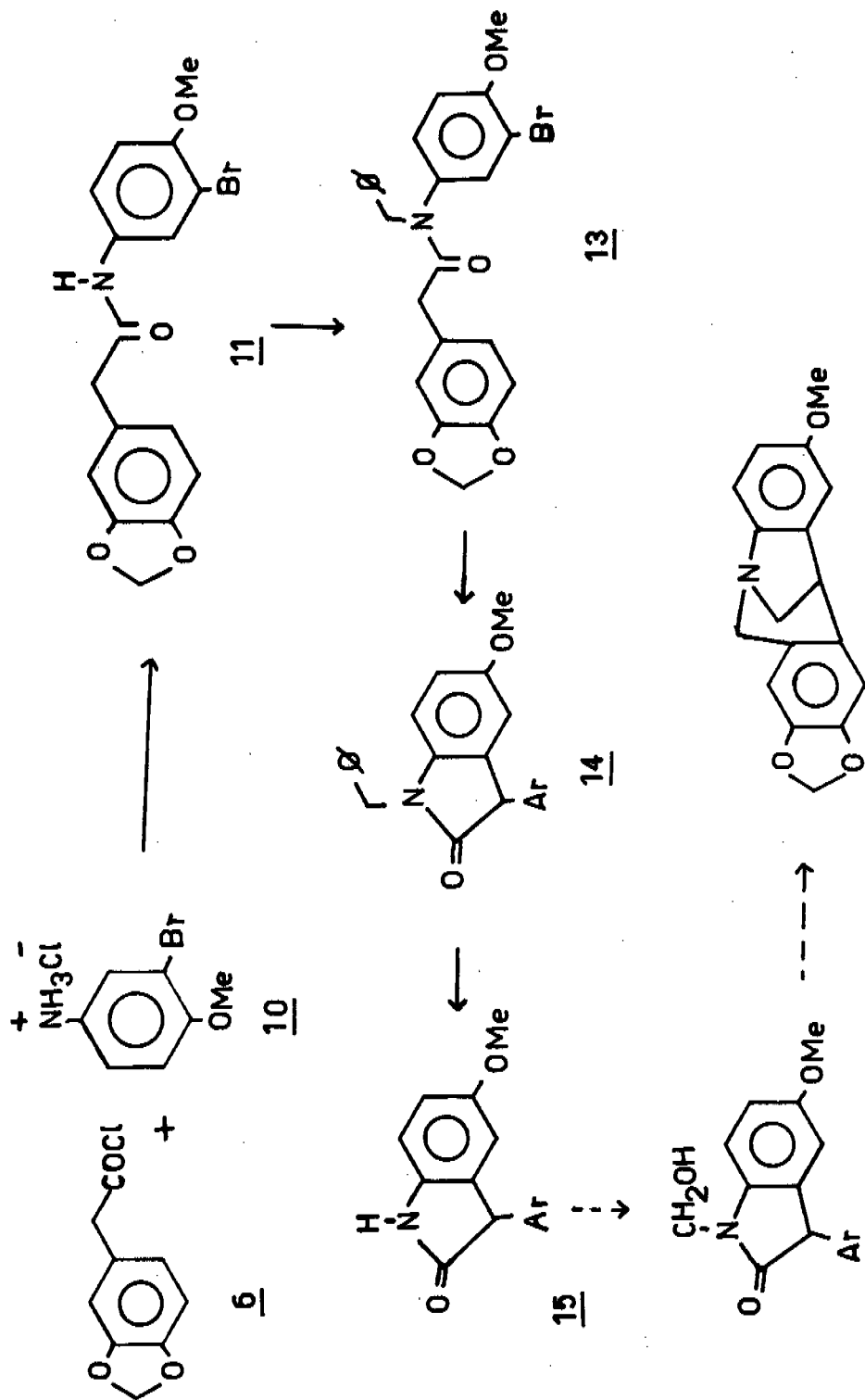
La bromación de la p-acetanisidina⁷ con bromo en ácido acético, en baño de hielo, condujo a un 51% de rendimiento del producto 9 cuyo espectro de i.r. indica que posee la sustitución 1,2,4 por las bandas en 875 y 815 cm^{-1} . En r.m.p. las señales dobleteadas con $J = 9.5\text{ Hz}$ de los hidrógenos aromáticos de la materia prima desaparecen dejando en su lugar un doblete ($J = 9.7\text{ Hz}$) en 7.65 ppm generado por el protón que se encuentra orto al bromo, un doblete centrado en 7.35 ppm con $J = 9.7$ y 2.6 Hz , originado por el hidrógeno orto al grupo acetamida y un doblete con $J = 9.7\text{ Hz}$ del hidrógeno orto al grupo metoxilo.

La preparación del clorhidrato 10 se llevó a cabo disolviendo el compuesto 9 en una solución de ácido clorhídrico etanólico al 18%, calentándola a reflujo por dos horas y luego dejándola enfriar hasta temperatura ambiente; el producto cristalizó en un 92% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos señalan en i.r. una banda ancha de 3000 a 2820 cm^{-1} propia de una sal caaternaria de amonio, ya no se localiza la banda en 1650 cm^{-1} del carbonilo de amida y en r.m.p. desaparece la señal en 2.13 ppm del N-acetilo.

Hecho el compuesto anterior se procedió a obtener el cloruro del ácido homopiperonílico haciendo reaccionar el ácido homopiperonílico (5) con cloruro de oxalilo en benceno a temperatura ambiente y en condiciones anhidras. Mientras el cloruro de ácido se formaba, en

Esquema 5



Ar = 3,4-metilendioxiifenilo
 β = fenilo

otro matraz enfriado a 0°C se disolvía y liberaba a la 3-bromo-4-metoxi anilina por la adición de trietilamina sobre el clorhidrato 10. Inmediatamente que se tuvo al cloruro de ácido listo, se disolvió en diclorometano y se gotéó sobre la amina libre; al terminar la adición se dejó agitando a 0°C y cuando finalizó la reacción se obtuvo en 95% del rendimiento el compuesto 11, su análisis espectroscópico indica en i.r. la presencia de una banda ancha en 3280 cm^{-1} perteneciente a un grupo -NH y la banda en 1660 cm^{-1} propia de un carbonilo de amida. En r.m.p. se distingue el patrón de señales características del anillo substituído con bromo así como un singulete ancho centrado en 6.78 ppm generado por los protones aromáticos del anillo que posee el grupo metilendioxilo. Se localiza la señal ancha en 6.97 ppm del -NH- y en 3.65 ppm un singulete para los protones del metileno α al carbonilo.

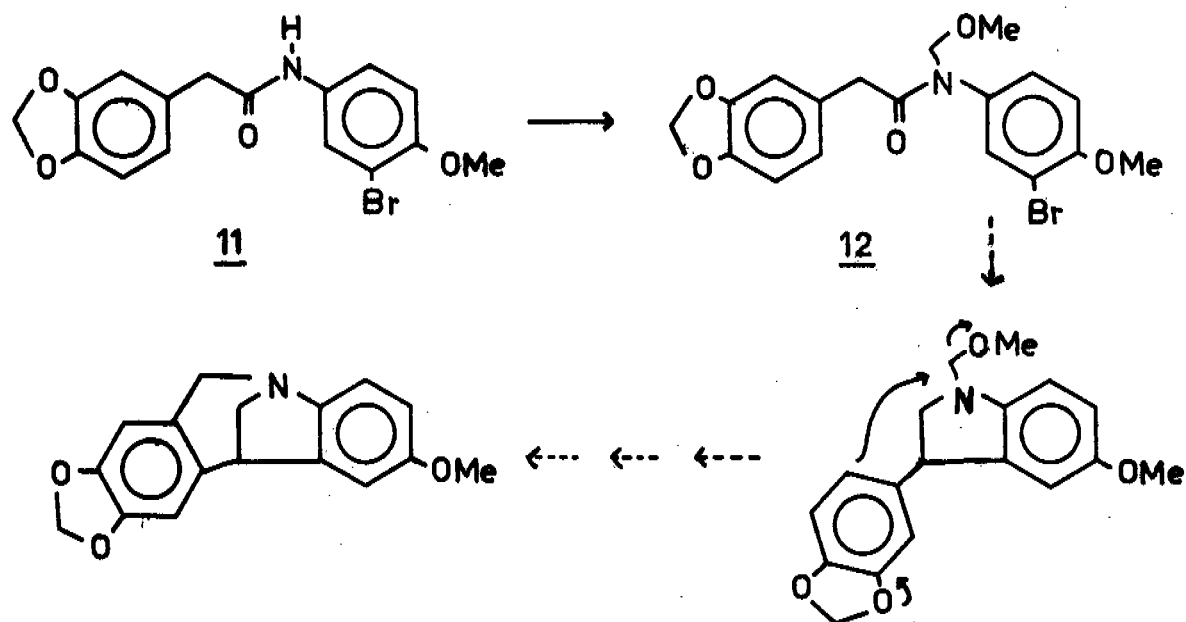
El siguiente paso en nuestro plan original consistía en introducir en el átomo de nitrógeno de la arilamida 11, una unidad metoximetilílica⁸ que tendría dos funciones: serviría como grupo protector del NH durante la reacción de ciclización (entre el bencino y el enolato), además de permitirnos introducir el metileno del carbono-6 para formar el anillo de 7 miembros, como se muestra en el Esquema 6.

Sin embargo, a pesar de las diferentes condiciones experimentales probadas solo se logró una transformación de poco más del 50% del producto 12, utilizando amiduro de sodio y éter clorometilmetílico en THF anhidro para efectuar la reacción.

Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto son que en i.r. ya no se observa la banda en 3280 del -NH y en r.m.p. tampoco se localiza la señal en 6.97 ppm del protón del nitrógeno, en cambio se localiza un singulete en 3.40 ppm que integra para los protones del metileno bencílico y los protones del metoxilo alifático así como se observa un singulete en 4.95 ppm para el metileno unido al nitrógeno.

Debido al bajo rendimiento con que se obtuvo 12 se decidió cambiar

Esquema 6



el grupo protector por otro que aunque no tuviera las ventajas del metoximetilo pudiera ser introducido en mejor rendimiento.

De tal suerte se efectuó la bencilación^{9,49} de la amida 11 con bromuro de bencilo y amiduro de sodio en tetrahidrofurano seco, lo que nos condujo en un 99% de rendimiento al producto 13. En i.r. se nota la desaparición de la banda en 3280 cm^{-1} del grupo -NH- de la amida, y aparecen bien definidas las bandas en 690 y 750 cm^{-1} propias de un patrón de monosustitución sobre un anillo aromático. En r.m.p. desaparece la señal en 6.97 ppm del protón del nitrógeno, entre 7.20 y 7.0 ppm se observa un multiplete donde se localizan los protones del fenilo y en 4.80 ppm aparece una señal para el metileno bencílico.

La reacción siguiente fué la de formar el oxindol 14 mediante una anillación intramolecular para lo cual se probaron las condicio

nes de Bunnett⁵ con KNH_2 en amoníaco líquido, que inesperadamente no ofrecieron resultados positivos. El uso de NaNH_2 ya en amoníaco¹⁰ en tetrahidrofurano¹¹ o con terbutanol^{12a,b} tampoco mostraron formación de producto.

Consultando la literatura, a fin de buscar alternativas para realizar esta reacción, fueron localizados los artículos de Wittig,^{13a} Sauer^{13b} y Huisgen^{13c} donde se hacen estudios comparativos de la reactividad de diversos haluros de naftaleno y haluros de arilo sustituidos frente a bases de litio de aminas secundarias.

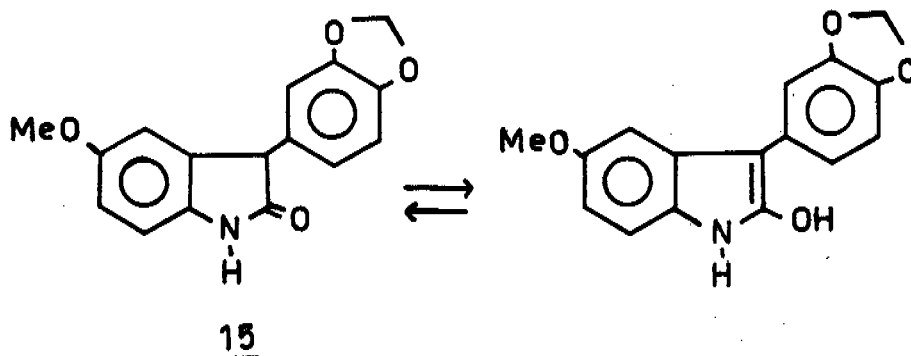
De las bases probadas se reporta que el piperiduro de litio es la más apropiada para la generación del bencino en las condiciones experimentales que los autores indican. Así pues, fueron probadas las condiciones de Huisgen,^{13c} lográndose la formación del producto deseado, pero en rendimientos poco aceptables. Afortunadamente el hallazgo del reciente artículo de Prager¹⁴ en el que utilizan la sal de litio del hexametildisilazano como la base para la formación de bencinos resultó satisfactoria sobre nuestro sistema obteniéndose un mejor rendimiento del producto buscado 14 (64% de rendimiento).

Así como lo propone Prager, suponemos que en nuestro caso, el hexametildisilazuro de litio actúa como base que genera la entidad bencínica y el hexametildisilazano actúa como agente sililante del enolato de la amida, de modo que se favorece el ataque a través de la doble ligadura del enolato hacia el arino.

El oxindol 14 es un aceite de color amarillo y cuyos datos espectroscópicos son los siguientes: en i.r. se observa la banda de carbonilo en 1654 cm^{-1} ; en r.m.p. desaparece la señal en 3.35 ppm del metileno bencílico α al carbonilo apareciendo en su lugar un singulete en 4.80 ppm para el -CH- presente. El corrimiento a menor campo para esta señal está de acuerdo con su nueva naturaleza doblemente bencílica, además de encontrarse en un anillo de 5 miembros. Por otra parte, el singulete en 4.80 ppm que integraba para 2 protones pertenecientes al metileno bencílico adyacente al nitrógeno, aparece ahora como un sistema AB ($J = 14 \text{ Hz}$) con dobletes centrados en

5.00 y 4.64 ppm.

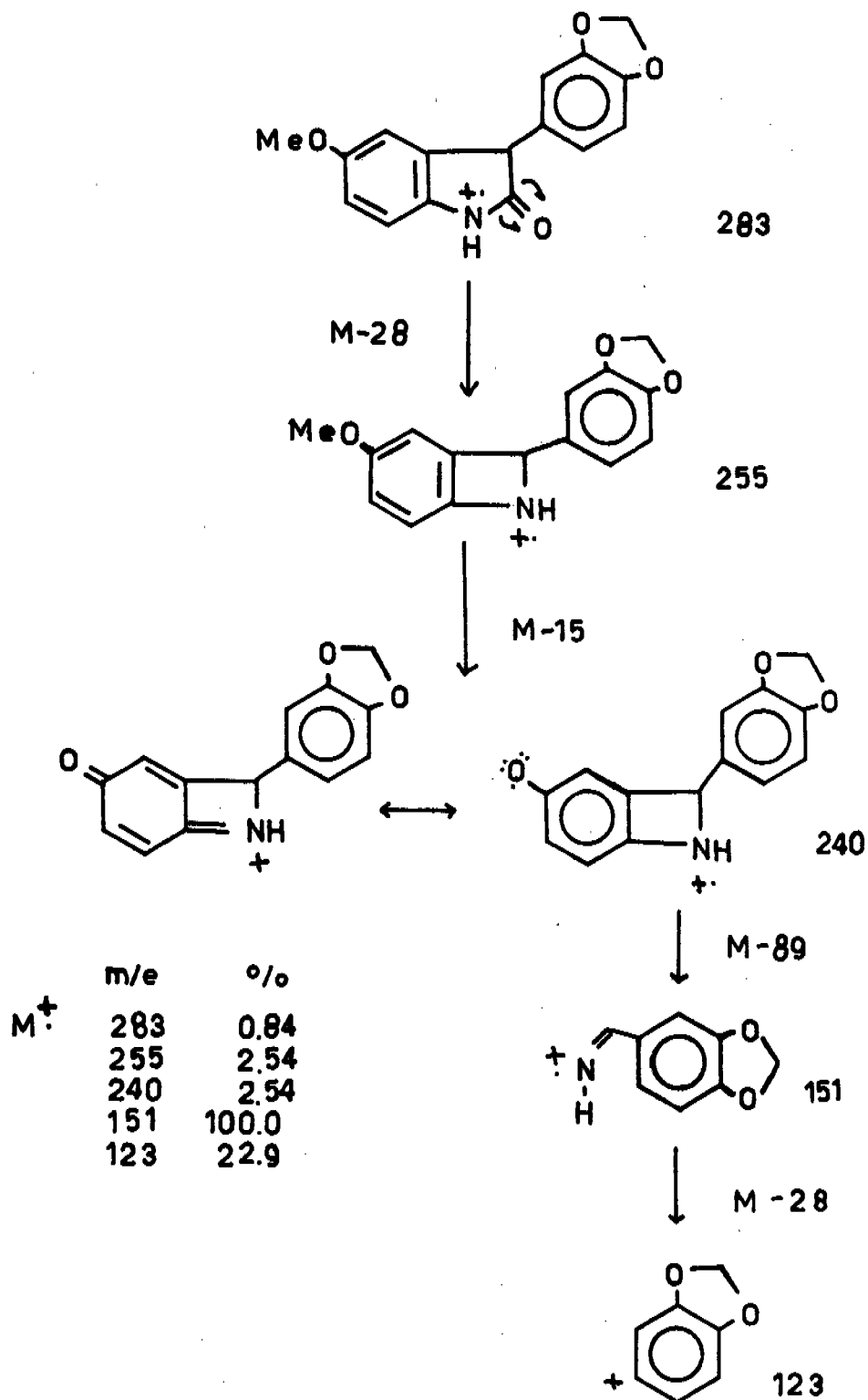
A continuación era necesario introducir el carbono que nos permitiría efectuar la ciclización final al anillo de 7-miembros (Esquema 5), para lo cual fué necesario desproteger primero al nitrógeno del grupo bencílico^{15a}, lo cual se efectuó por una hidrogenación con hidróxido de paladio en etanol a 35 Lb/plg² y 55°C de temperatura externa.^{15b} El producto 15 obtenido, como un sólido amarillo en un 52% de rendimiento parece estar en equilibrio tautomérico como lo indican sus características espectroscópicas que muestran en i.r. un par de señales a 3359 y 3334 cm⁻¹ asignables a grupos oxhidrilo y amina secundaria, en 1512 cm⁻¹ la banda de flexión del enlace N-H y en 1245 los alargamiento del enlace C-N. Por otra parte se observa también la señal del carbonilo de amida en 1658 cm⁻¹. En r.m.p. aparece en 8.09 ppm una señal ancha debida al protón del nitrógeno, ya no se observa el sistema AB debido al metileno bencílico y se localiza otra señal ancha que desaparece con D₂O en 3.78 ppm que integra para un protón asignable al oxhidrilo de la forma enólica.



El patrón de fragmentación en espectroscopía de masas podría explicarse como se muestra en el Esquema 7.

Finalmente, con el compuesto 15 se hicieron diversos intentos para introducir el grupo hidroximetilénico con formaldehído en medio básico^{16a-e}, pero ninguno de ellos nos condujo al producto deseado.

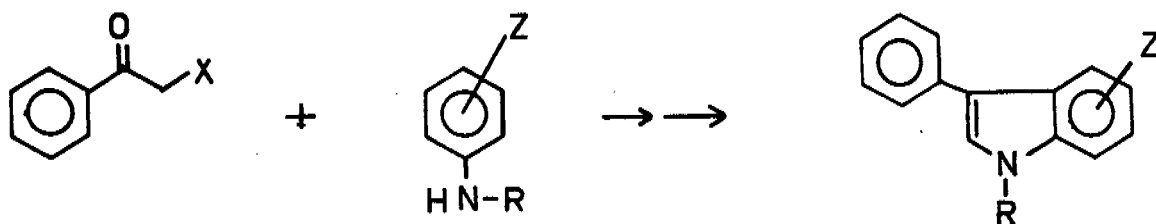
Esquma 7



Este resultado podría explicarse pensando en la baja nucleofilia de esta amida que vendría a ser de tipo indólico (forma enólica) donde puede pensarse que el par de electrones del nitrógeno se halla demasiado deslocalizado entre el anillo aromático y el grupo carbonilo de tal suerte que el nitrógeno no alcanza a reaccionar adecuadamente con las moléculas de formaldehído.

En virtud de la imposibilidad para introducir este último carbono al sistema 3-aril oxindólico, se optó por buscar una ruta sintética alterna hacia el esqueleto de tipo indólico.

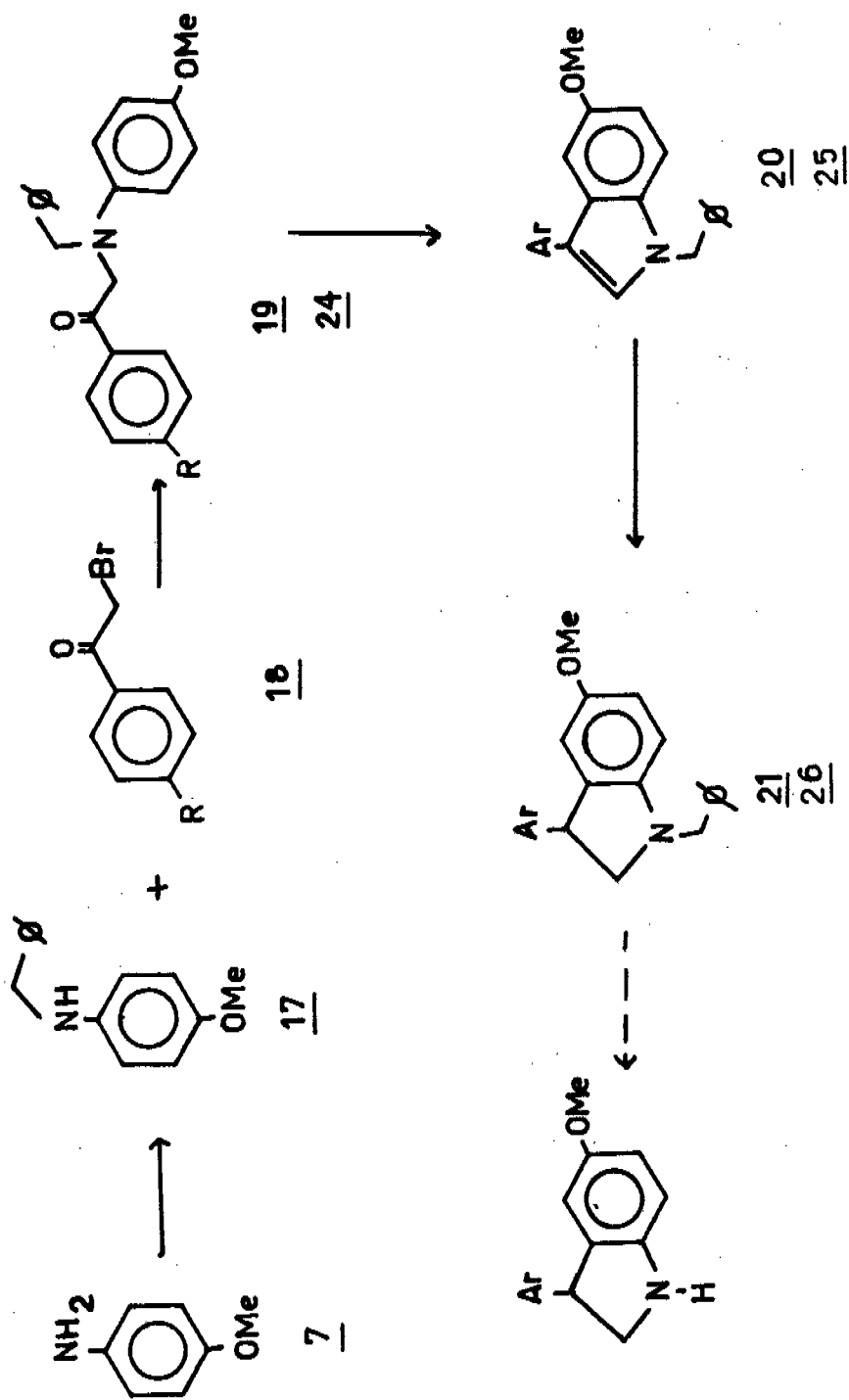
En un primer intento, se probó la síntesis de indoles de Fischer¹⁸ entre la 4-metoxifenilhidrazona¹⁷ y el 3,4-metilendioxfenilacetaldehído pero la rápida descomposición de este último impidió que continuáramos sobre esta dirección. Buscando otra alternativa, se encontró el artículo presentado por Crowther y sus colaboradores¹⁹, en el que describen la síntesis de 3-aril indoles por ciclización intramolecular de las fenacilaminas obtenidas por condensación de haluros de fenacilo y arilaminas secundarias.



X = halógeno
R = alquilo

A fin de establecer las condiciones experimentales del método de Crowther se decidió utilizar primero una molécula modelo como el bromuro de fenacilo con la N-bencil-4-metoxianilina (Esquema 8) y posteriormente, en caso de tener éxito, hacerla extensiva hacia un bromuro de fenacilo que contara con el sustituyente metilendioxi que sería el adecuado para nuestros propósitos sintéticos. Puesto que en este método es necesario usar una amina aromática secundaria, la elección de la N-bencil-p-metoxianilina²⁰ (17) se hizo en base a

Esquema 8



18,19,20,21 Ar = ϕ = fenilo R=H
 22,24,25,26... Ar = 4-metoxifenilo ϕ = fenilo R=OMe

que el grupo bencilo es un grupo protector sencillo de formar, estable y de fácil remoción.

Para la preparación de 17 se hizo entonces reaccionar 2 moles de p-anisidina (7) con una mol de cloruro de bencilo a 80°C en ausencia de disolvente, obteniéndose 17 como un sólido con p.f.=51°C, en un 79% de rendimiento.

Los espectros del producto comparados con los espectros de la materia prima muestran las siguientes diferencias: en i.r. aparecen 2 bandas en 690 y 740 cm^{-1} que indican un patrón de monosustitución en anillos aromáticos y en 3400 cm^{-1} una sola banda propia de amina secundaria. En r.m.p. se observan las señales en 7.30 ppm de los protones aromáticos del grupo fenilo introducido y en 4.27 ppm un singulete para los protones bencílicos alfa al nitrógeno.

La condensación entre el compuesto 17 y el bromuro de fenacilo en etanol a reflujo, en presencia de CaCO_3 produjo en 79% de rendimiento el compuesto 19 con p.f. = 94-95°C (etanol).

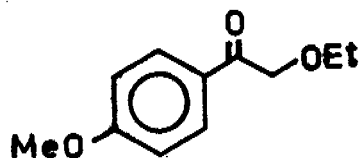
El análisis espectroscópico del producto permite observar en i.r. la banda en 1690 cm^{-1} debida a las vibraciones del grupo carbonilo cetónico y en cambio ya no se observa la banda en 3400 cm^{-1} de la amina secundaria. En r.m.p. ya no se observa la señal en 3.58 ppm del protón de la amina y se detecta un singulete que integra para 2H en 4.65 ppm debido al metileno que se encuentra entre el carbonilo y el átomo de nitrógeno, además de que aumenta el número de señales en la zona de los protones aromáticos.

Aunque la ciclización de la fenacilamina 19 al 3-aril indol (20) con ZnCl_2 en etanol a reflujo no ocurrió en estas condiciones, el cambio de disolvente por n-propanol, permitió elevar 25°C más la temperatura de la reacción, favoreciéndose así la transformación a producto en un 71 % de rendimiento .

El 3-aril indol 20 es un sólido amarillo con p.f.=85-87°C (etanol) y su estructura se confirma por los datos espectroscópicos de

i.r. en el que se observa la desaparición de la banda del carbonilo en 1690 cm^{-1} y en r.m.p. desaparece el singulete en 4.65 ppm del metileno α al carbonilo.

En forma análoga, aunque con rendimientos algo inferiores, se preparó también por el método de Crowther el 3-aril indol 25 (Esquema 8) aunque fué necesario hacer variaciones experimentales en alguno de los pasos. Así por ejemplo, la fenacilamina 24 se preparó en t-butanol como disolvente para evitar la formación del subproducto:



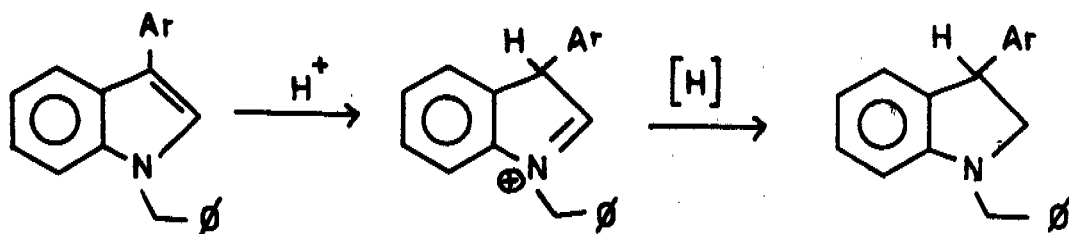
que resultaba cuando se usó etanol como disolvente. Los datos espectroscópicos de 24 se dan en la parte experimental.

A diferencia de su análogo 20 que fué cristalino, el 3-aril indol 25 resultó un aceite amarillo en un 63% de rendimiento. Los datos espectroscópicos que corroboran su estructura son la ausencia de grupo carbonilo en i.r. y del singulete en 4.60 ppm debido a los protones del metileno que une al grupo carbonilo con el nitrógeno que presentaba la fenacilamina precursora 24. La señal del metileno bencílico se desplaza de 4.65 a 5.27 ppm y las señales de los metoxilos aromáticos se fusionan en una sola señal que integra para 6H en 3.85 ppm. Por último, se detecta un aumento de un protón en la integración de la zona de aromáticos lo que nos sugiere la presencia del protón indólico del carbono 2.

A fin de obtener las 3-aril indolinas 21 ó 26 se intentó indistintamente la reducción de los 3-aril indoles 20 ó 25 con los diferentes sistemas reductores descritos con este propósito aunque con poco éxito. Así, se obtuvieron rendimientos tan bajos como del 10% en el caso de PtO_2 (etanol/ HClO_4)^{21a,b} y con otros como Pd/C, H_2 ²²,

Zn/HCl/H₃PO₄²³, NaBH₃CN/AcOH^{24a,b} y Me₃NBH₃/HCl/dioxano²⁵, el resultado fué nulo.

A pesar de estos resultados negativos, el que se obtuviera la indolina deseada en bajo rendimiento sólo en condiciones de reducción ácida (H₂, PtO₂, HClO₄) nos permitió proponer un posible mecanismo de esta reducción y de ahí derivar las condiciones de reducción necesarias. De acuerdo con lo anterior, aparentemente, la reducción a la indolina ocurre sobre el catión 3H-indolinio formado por protonación en C-3 del 3-aryl indol:



Esto nos llevó por lo tanto a considerar el uso de todo aquel agente reductor que pudiera subsistir en medios lo más ácidos posibles (para facilitar la protonación del indol).

Entre los agentes reductores que cumplían esta condición los reportados por Berger²⁵ y Maryanoff²⁷ parecieron particularmente interesantes. En el primero se describe la utilización del complejo trimetilamina-borano en ácido clorhídrico y el segundo emplea complejos de boro y ácido trifluoroacético del tipo (CF₃COO)₂BH·THF.

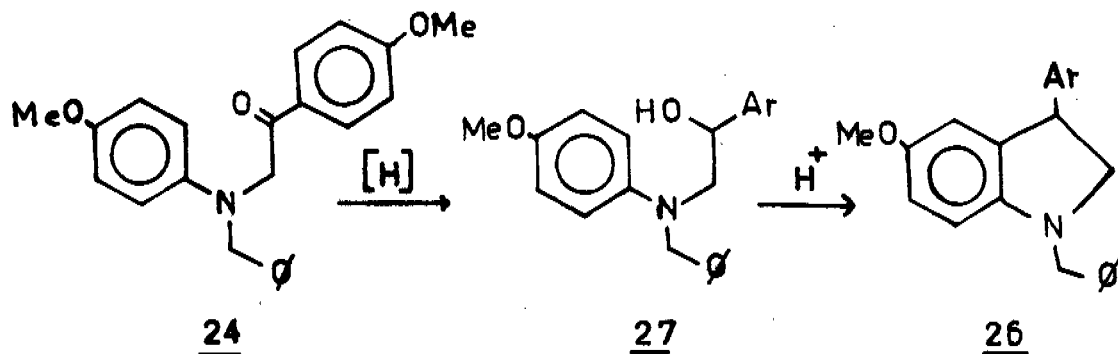
Aunque en las condiciones informadas por Berger no se obtuvieron resultados positivos, la reducción del 3-aryl indol 20 con ácido trifluoroacético y trimetilamina-borano, produjo la 3-aryl indolina 21 en un 78% de rendimiento. Los datos espectroscópicos de esta substancia son los siguientes: en 2850 cm⁻¹ se observa que la señal de los metoxilos aromáticos se conserva así como la banda en 1600 que caracteriza a las dobles ligaduras aromáticas, en r.m.p. se observa que el singulete en 5.30 ppm debido al metileno bencílico cambia a un sis

tema AB con dobletes en 4.65 y 4.30 ppm con $J=15$ Hz; también aparece un triplete centrado en 3.33 ppm con $J=10$ Hz debida al protón del C-3 y en 4.02 y 4.56 dos dobles dobles ($J=16$ y 10 Hz) superpuestos sobre las señales del metileno bencílico y el metilendioxi, para los protones del C-2.

La 3-aril indolina 26 (Esquema 8) se preparó de la misma forma que el compuesto 21, obteniéndose como un aceite amarillo en un 55% de rendimiento y cuyos datos espectroscópicos son: en i.r. no se detectan cambios apreciables, en r.m.p. el metileno bencílico de 5.27 ppm desaparece para dar lugar a un sistema AB para estos protones; dos dobletes centrados en 4.35 y 3.65 ppm con $J=9$ Hz para cada uno y observándose un triplete centrado en 3.09 ppm con $J=9$ Hz para el protón del C-3; en 3.75 y 3.65 ppm aparecen los singuletes debidos a los metoxilos aromáticos.

Puesto que el método de Crowther es un ejemplo de sustitución electrofílica aromática intramolecular, en un intento por simplificar la preparación de las indolinas sin tener que pasar por los indoles correspondientes, se pensó en realizar la secuencia que muestra el Esquema 9.

Esquema 9



Ar = 4-metoxifenilo

En esta ruta, se consideró que el alcohol 27, proveniente de la reducción de la fenacilamina 24, podría generar en condiciones apropiadas un catión bencílico que a través de una sustitución electro-

fílica aromática intramolecular conduciría directamente a la indolina buscada 26. El método pareció particularmente útil para preparar 26 ya que la presencia del grupo metoxilo en para al grupo -OH bencílico facilitaría la formación del catión bencílico y por lo tanto de la indolina 26.

Así pues, se procedió a la reducción con NaBH_4 del compuesto 24 resultando el alcohol 27 en un 85% de rendimiento como un aceite amarillo con los siguientes datos espectroscópicos:

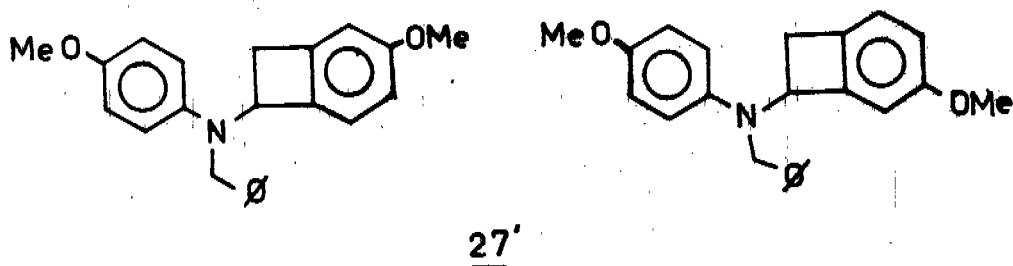
En i.r. se observa una señal ancha centrada en 3450 cm^{-1} originada por las vibraciones del grupo oxhidrilo y la señal debida al enlace C-O, se hace más fuerte localizándose en 1040 cm^{-1} . Por supuesto, la señal en 1675 cm^{-1} del carbonilo aromático presente en el precursor 24 ya no se observa. En r.m.p. se observa en 3.40 ppm un doblete con $J = 6.4\text{ Hz}$ para dos hidrógenos que se asigna al metileno unido al nitrógeno, también aparece una señal tripleteada con $J = 6.4\text{ Hz}$ que integra para 1H en 4.83 ppm que se asigna al metino bencílico que soporta al oxhidrilo y aparece en 3.50 ppm un singulete que integra para 1H, que desaparece con D_2O y que se debe al protón del grupo oxhidrilo.

El compuesto 27 se disolvió en ácido trifluoroacético, catalizando la reacción con unas gotas de ácido metansulfónico a 0°C y después de la adición se dejó con agitación a esta temperatura.

Después de trabajar y purificar el crudo de reacción, se obtuvo en 43% de rendimiento un aceite el cual presentó los siguientes datos espectroscópicos: en i.r. ya no se observa la banda en 3450 cm^{-1} , permaneciendo la de 1615 debidas a las vibraciones C=C. En r.m.p. la zona de los aromáticos se hace más compleja lo que indica que algún anillo aromático ha cambiado su patrón de substitución. La señal del grupo metilénico del bencilo se conserva como un singulete en 4.37 ppm. De 4.50 a 4.10 ppm aparece una señal en forma de multiplete que esta sobrepuesta con la señal de los protones bencílicos, en 3.34 se observa una de las ramas de un sistema AB dobleteado con $J = 12$ y 7 Hz , en tanto que la otra rama se halla traslapada en 3.69

ppm con la señal de los metoxilos aromáticos.

Los datos de desplazamiento químico en r.m.p. para esos protones, se encuentran en el intervalo de los protones de ciclobutanos adyacentes a un anillo aromático como lo informan Jackman y Sternhall²⁶. Por lo anterior se han propuesto para este compuesto 27' las estructuras que a continuación se muestran, de las cuales no nos es posible discriminar entre una u otra en base a los datos obtenidos y cuya formación podría proponerse mecanísticamente de la manera como se muestra en el Esquema 10.

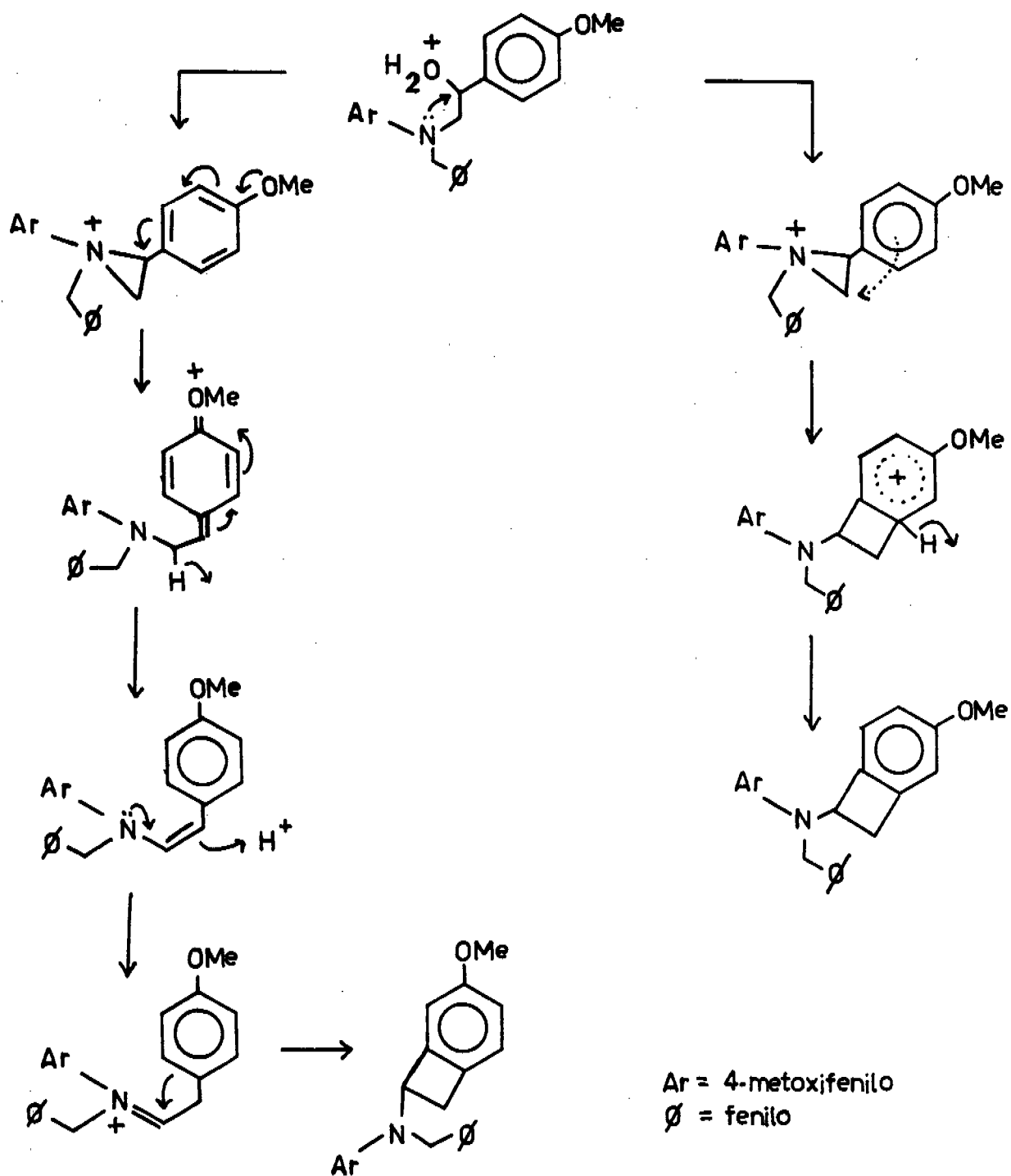


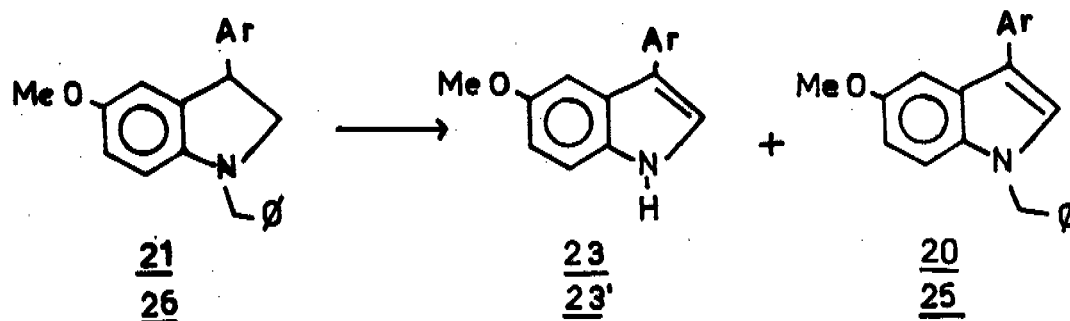
Continuando a través de la ruta marcada en el Esquema 8, se procedió a llevar a cabo la debencilación de 21 y 26 como lo indican Hanesian y colaboradores²⁸ con ciclohexeno e hidróxido de paladio en etanol a reflujo.

Inesperadamente, los productos que se aislaron para el caso de 21 fueron los que se muestran, siendo el rendimiento para 23 de 48% y para 20 de 21%; este último se obtuvo como una mezcla inseparable en relación 1:1 con materia prima.

La identificación de 20 como el 3-aryl indol previamente obtenido (pág. 18) se hizo por sus datos espectroscópicos mientras que la estructura de 23 fue revelada por los siguientes datos espectroscópicos: en i.r. se observa una banda a 3420 cm^{-1} originada por vibraciones N-H y aparición de una banda en 1485 cm^{-1} debida a las vibraciones C-N. En r.m.p. se observa una señal ancha centrada en

Esquema 10





20,21,23.... Ar=Ø = fenilo
23',25,26.... Ar=4-metoxifenilo

8.13 ppm del N-H y desaparición de las señales de 3.15 a 3.70 y de 4.8 a 4.0 ppm de los protones de los carbonos 2 y 3. Se detecta una integración para 8H en la zona de 7.70 a 7.20 ppm asignables a los hidrógenos del fenilo, al hidrógeno indólico y a los protones arílicos 4 y 7.

En otro experimento la 3-aril indolina **21** fué sometida al tratamiento de debencilación de Hanesian con los disolventes previamente deoxigenados, no observándose mejoras apreciables.

Finalmente se intentó generar una entidad oxindólica más estable mediante la reacción de **20** con N-bromosuccinimida (NBS) en *tert*-butanol ²⁹ obteniéndose únicamente productos de mono y dibromación.

PARTE B

En vista de los problemas encontrados en nuestra ruta hacia el esqueleto básico de las 5,11-metanomorfantridinas, decidimos cambiar nuestra meta enfocando ahora nuestros esfuerzos hacia una estructura tipo montanano mas cercana a los alcaloides que son objeto de nuestro estudio. Para ello, se consideró el nuevo análisis anti-tético que se muestra en el Esquema 11.

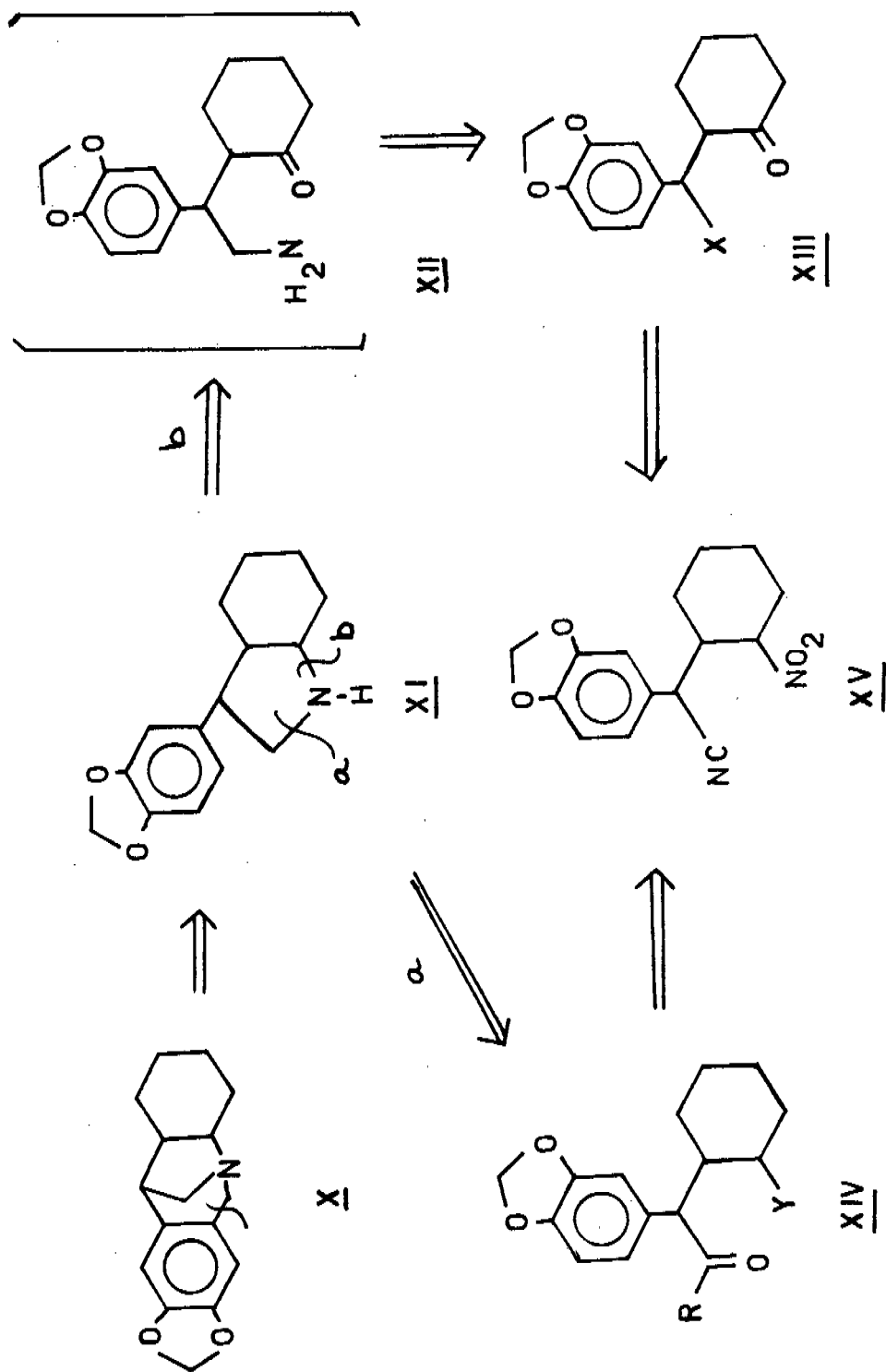
Nuevamente se propone una desconexión del anillo de 7-miembros sobre el compuesto X lo que pone en evidencia un intermediario XI de tipo 3-aril octahidroindólico, que puede construirse por dos vías probables: a y b.

Siguiendo por la trayectoria a se observa que el 3-aril octahidroindol se originaría del ataque nucleofílico del grupo amino sobre el carbonilo de un γ -amino éster XIV ($Y = NH_2$, $R = OR'$) o de una γ -aminoamida XIV ($Y = NH_2$, $R = NH_2$), que formarían una lactama susceptible de ser reducida en caso necesario. También puede pensarse que XI se genere por la reducción de un γ -aminoaldehído XIV ($Y = NH_2$, $R = H$) o de un γ -nitroaldehído XIV ($Y = NO_2$, $R = H$). En el caso particular del aldehído es factible pensar que la funcionalidad carbonílica proceda de una reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) de un grupo nitrilo, lo que nos guía a un intermediario de tipo γ -nitronitrilo XV.

Avanzando sobre la trayectoria b podemos concebir la formación de XI a través de la aminación reductora de un γ -aminocetona XII, en la que el grupo amino procediera de la reducción de un grupo nitrilo XIII ($X = CN$) y el grupo cetónico se obtuviera mediante una reacción tipo Nef a partir de un grupo nitro, lo que nos conduciría hacia un intermediario γ -nitronitrilo representado por el compuesto XV.

Siendo que ambas rutas a y b se encuentran intimamente relacionadas (compárese por ejemplo en el Esquema 11, el caso en que XIV

Esquema 11



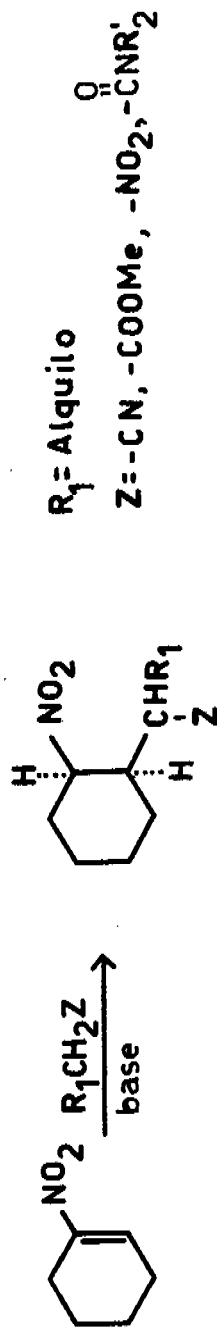
Y= NO₂) , se decidió probarlas simultáneamente. Para ello, era conveniente disponer de un método sintético general que permitiera obtener las materias primas requeridas en cada una de las rutas (de preferencia a partir del mismo substrato) encontrándose que de acuerdo con las experiencias de Corey y Estreicher³⁰ el 1-nitrociclohexeno cumplía con los requisitos buscados. Así, de acuerdo con estos investigadores esta substancia es un excelente acceptor de Michael (Esquema 12) lo que permitiría obtener las materias primas necesarias XIV (Y= NO₂) y XV usando como adendos de Michael los aniones de un éster homopiperonílico ó una N,N-dialquilhomopiperonilamida (para el caso de XIV R= OR' ó NR'₂, respectivamente) ó bien el anión del homopiperonitrilo (para el caso XV). Además, puesto que los grupos funcionales necesarios en XIV y XV son interconvertibles, con una de las 3 posibilidades de adición que ocurriera se podrían preparar los otros aductos previa interconversión de grupos funcionales.

El 1-nitrociclohexeno(28), se preparó en 95% de rendimiento como lo indican Bachman³¹ y Corey³⁰, siendo los datos espectroscópicos que confirman la obtención del mismo, los siguientes: en i.r. se detectan las bandas en 1520 y 1335 cm⁻¹ del grupo nitro y en r.m.p. se observa un multiplete centrado en 7.3 ppm para el protón vinílico β al grupo nitro.

Hay que hacer notar que las rutas sintéticas a y b (Esquema 13) fueron ensayadas de forma simultánea de modo que pudo extraerse información de ambas, la cual sirvió para apoyar el avance de una u otra.

A fin de poder desarrollar la ruta a se preparó la N,N-dietilhomopiperonilamida (29) a partir del homopiperonitrilo 4 el cual fue transformado al cloruro del ácido 6 como ya se indicó antes. La reacción de este cloruro de ácido con dietilamina a 0°C produjo la amida 29 como un aceite amarillo en un 74% de rendimiento, cuyos datos espectroscópicos más significativos fueron: en i.r. se localiza una banda en 1645 cm⁻¹ característica del grupo amida y en r.m.p. se observan un singulete en 5.90 ppm para los protones del grupo metileno dioxilo y otro singulete en 3.58 ppm para los protones del metileno

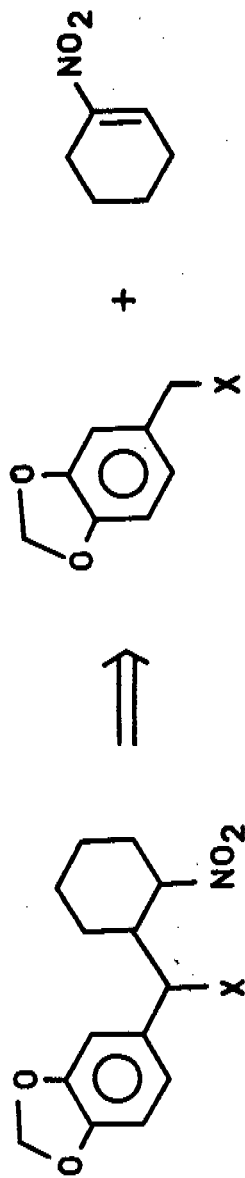
Esquema 12



$\text{R}_1 = \text{Alquilo}$

$\text{Z} = -\text{CN}, -\text{COOMe}, -\text{NO}_2, -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{NR}'_2$

J.Am.Chem.Soc.1978, 100,6294.



XVI

$\text{X} = -\text{CN}, -\text{COOR}', -\text{CONR}'_2$

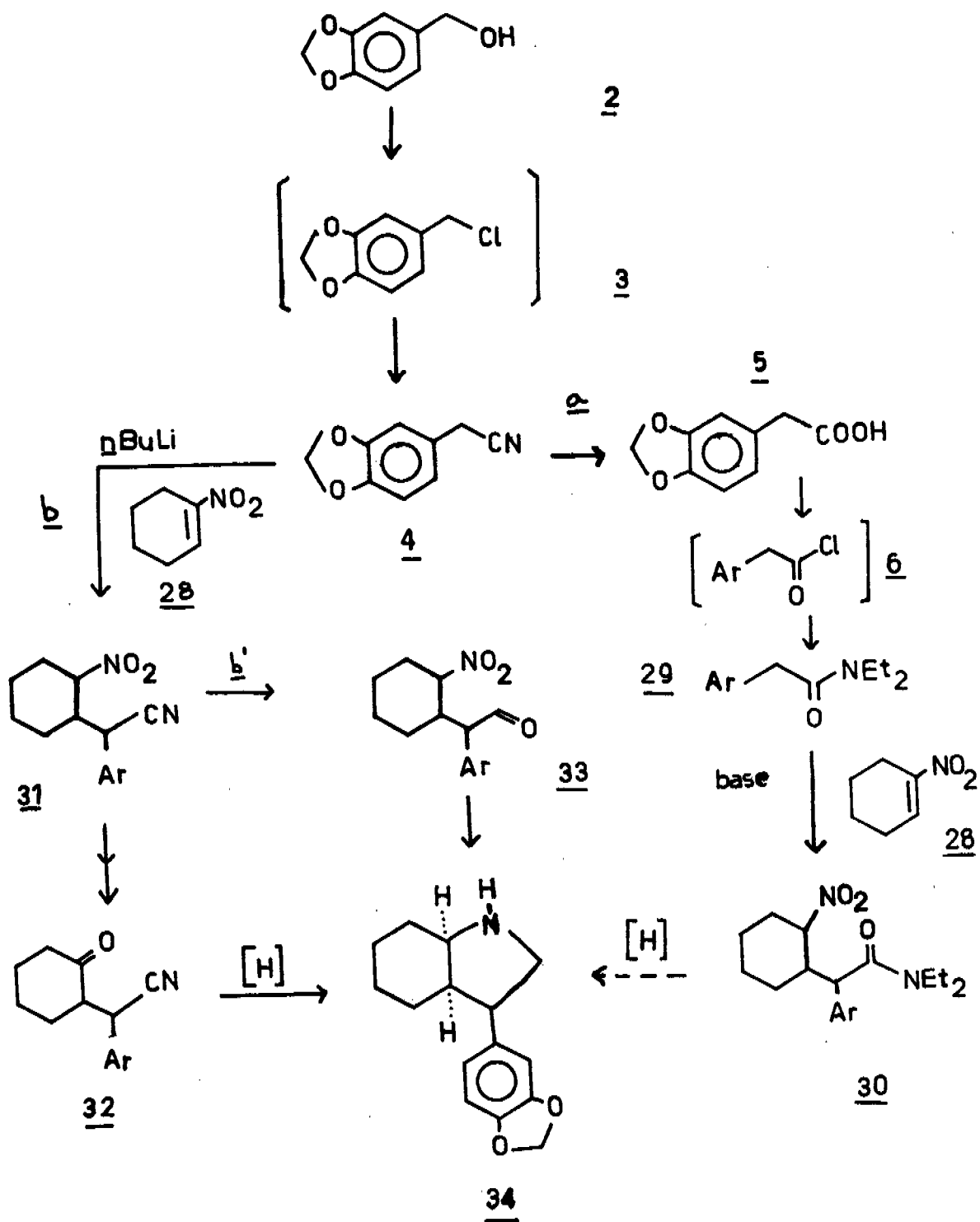
bencílico. Además se observa un quinteto aparente con $J = 7$ Hz centrado en 3.33 ppm, que integra para 4 protones y que fué asignado a los metilenos alfa al nitrógeno, lo que indica que los grupos etilo de la amida son diasterotópicos y que los cuartetos se encuentran superpuestos; mientras que en el caso de los metilos solo se detecta un triplete que integra para 6H y está centrado en 1.12 ppm con $J = 7$ Hz.

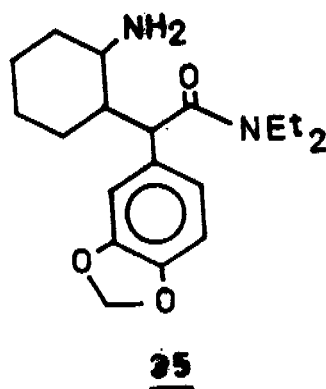
La metalación de 29 con n-BuLi por 30 minutos a -78°C , seguido de la adición del 1-nitrociclohexeno y aumento de la temperatura a -20°C , dió lugar al aducto esperado 30 en 51% de rendimiento después de purificación cromatográfica.

El análisis de los datos espectroscópicos nos indican que el producto 30 fue obtenido como una mezcla de isómeros cis y trans en una relación 1:1. Los datos espectroscópicos que constatan la obtención de la γ -nitroamida 30 son los siguientes: en i.r. se conserva la señal en 1640 cm^{-1} del carbonilo de la amida y se observan las señales del grupo nitro en 1550 y 1360 cm^{-1} . En r.m.p. es posible establecer la presencia de los 2 isómeros por los dos singuletes en 5.95 y 5.93 ppm debidos al grupo metilendioxi. También se distinguen los protones bases del grupo nitro para cada isómero; uno centrado en 5.07 ppm con $W_{1/2} = 7.5$ Hz en forma de una señal ancha que asignamos para el isómero cis (hidrógeno ecuatorial) y el otro un triplete dobleteado que se halla centrado en 4.32 ppm con $J = 9$ y 4 Hz y que pertenece al protón base del nitro del isómero trans (hidrógeno axial).

Debido a la cercanía de los grupos, existía la posibilidad que durante la reducción del grupo- NO_2 a la amina, ésta atacara in situ al grupo carbonilo de la amida generando una lactama que por sus características neutras y de estabilidad sería un compuesto fácil de manipular. Por lo tanto, la mezcla de isómeros 30 se hidrogenó a 50 Lb/plg² y temperatura ambiente en presencia de PtO_2 como catalizador para dar en 78% de rendimiento la amino amida 35 como un aceite de color ámbar identificado por los datos de espectroscopía como son: en i.r. se observan dos bandas en 3370 y 3450 cm^{-1} características del $-\text{NH}_2$, en 1635 se localiza la banda del grupo carbonilo de amida y en 1490 cm^{-1} la señal de flexión del grupo amino.

Esquema 13





En r.m.p. se observa en 2.77 ppm un singulete ancho que desaparece por intercambio con D_2O , y un doblete ($J= 8Hz$) en 3.85 ppm del protón base del grupo amida.

Posiblemente la baja electrofilia del carbonilo de la amida es el causante de la ausencia de ciclización observada. La reducción de amidas N,N-dialquilsubstituidas con $LiAlH_4$ produce en condiciones apropiadas aldehídos, posiblemente a través de una sal de iminio como intermediario. Por lo tanto la generación de una sal de iminio de la amida 35 en que ya se encuentra presente el grupo $-NH_2$ en γ podría inducir la ciclización buscada. Sin embargo, la reducción con $LiAlH_4$ de 35 dió una mezcla de productos no identificables. La catálisis básica o ácida tampoco dió resultados favorables teniéndose que abandonar la ruta a.

A fin de probar la ruta b se preparó el aducto 31 por la adición del anión del homopiperonitrilo 4 (preparado con $n-BuLi$ en THF) al 1-nitrociclohexeno 28 en condiciones similares a la de obtención del aducto 30. El producto así obtenido en 65% de rendimiento es también una mezcla de isómeros cis y trans, separables por cromatografía en columna, aunque en este caso muy a favor del isómero cis (relación cis/trans de 27:1).

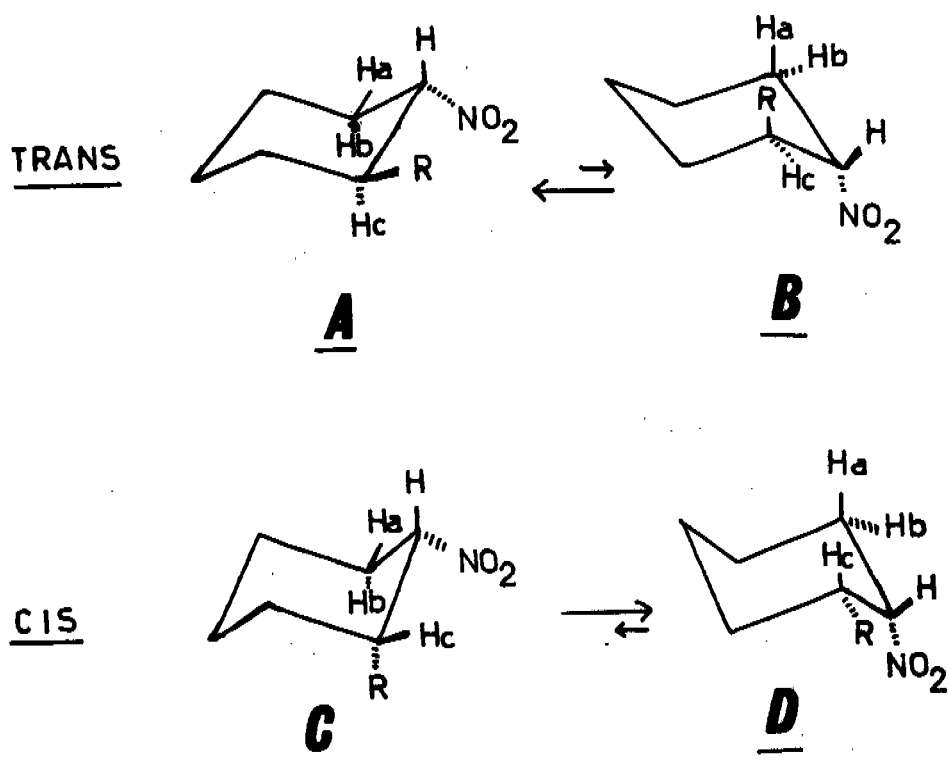
La confirmación de las estructuras de los isómeros se basó en su análisis espectroscópico: en i.r. se observa la banda del nitrilo

en 2240 cm^{-1} y las características del grupo nitro en 1550 y 1360 cm^{-1} .

En r.m.p. el isómero trans (Esquema 14) muestra una señal en forma de triplete dobleteado en 4.60 ppm con $J = 11$ y 4 Hz , asignada al protón del nitro y que se asocia con el conformero A que presenta acoplamiento axial-axial con los protones Hb y Hc así como un acoplamiento axial-ecuatorial con el protón Ha. Esto corresponde con el modelo de acoplamiento señalado como E en el Esquema 15.

El doblete en 3.90 ppm con $J = 4\text{ Hz}$, asignado a la base del nitrilo, nos permite sugerir que el ángulo aproximado entre este protón y el Hc es de 120° (según ecuación de Karplus²⁶), lo que implica una conformación eclipsada como la que se muestra en F (Esquema 15) favorecida probablemente por la formación de un puente de hidrógeno.

Esquema 14

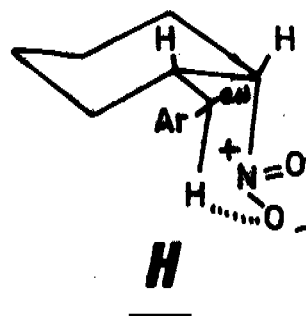
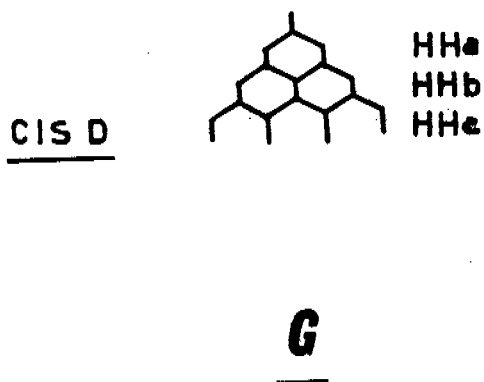
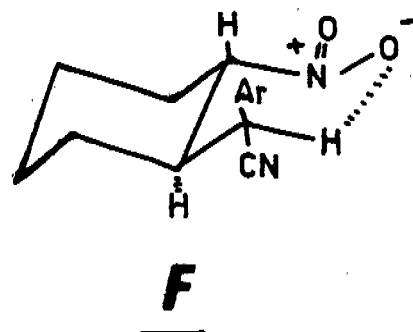
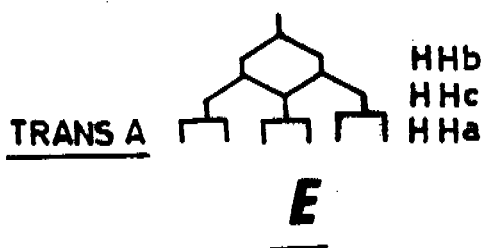


$\text{R} = 2\text{-}(3,4\text{-metilendioxfenil})\text{acetonitrilo}$

Por otra parte, el isómero cis presenta una señal ancha centrada en 5.12 ppm con una $W_{1/2} = 8.8$ Hz debida al protón base del nitro, asociada con el conformero D (Esquema 14), que presenta acoplamiento ecuatorial-axial con Ha y Hc y un acoplamiento ecuatorial-ecuatorial con Hb.

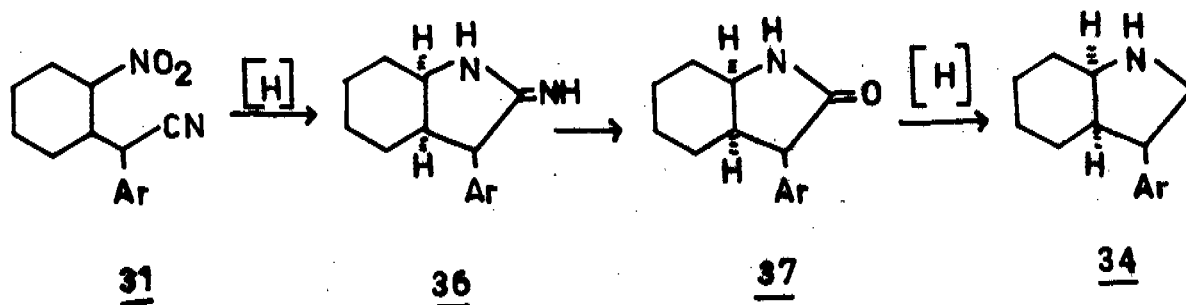
Un modelo probable de acoplamiento se señala como G (Esquema 15). El doblete en 3.85 ppm con $J = 11$ Hz, asignado al protón base del nitrilo, nos sugiere un ángulo aproximado de 147° entre este protón y el Hc lo que nos hace pensar en un conformero como el mostrado en H favorecido también por la posible existencia de un puente de hidrógeno.

Esquema 15



Ar = 3,4-metilendioxfenilo

Habiendo identificado el γ -nitronitrilo 31, antes de seguir propiamente con la ruta b, se hicieron sobre él algunas pruebas de reducción del grupo nitro con la esperanza de obtener un intermedio del tipo 36 que nos permitiera llegar mediante hidrólisis a la lactama 37 y de ahí obtener el octahidroindol deseado 34.



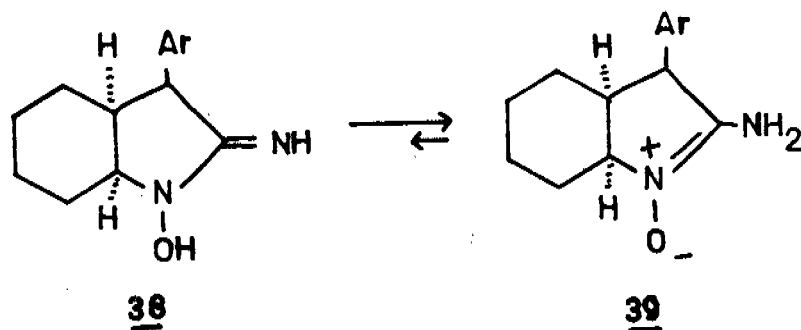
Ar = 3,4-metilendioxi-fenilo

En tales condiciones como Pd/AcoEt-EtOH-ciclohexeno a reflujo y Pd/MeOH-ciclohexeno³³ y Pd/C-H₂ fue recuperada la materia prima. En los casos en que se utilizó Al(Hg)/THF-H₂O³⁴ o Pd/MeOH-HCO₂H se obtuvo un producto cuyos datos espectroscópicos muestran la probable formación de un 1-hidroxi-2-imino-3-aryl octahidroindol 38 o de su forma tautomérica el N-óxido 39.

Los datos espectroscópicos de esta substancia son para i.r. una banda ancha de 3500 a 3000 cm⁻¹ debida a un grupo oxhidrilo y/o imino, una banda en 1685 posiblemente asignable a una vibración de alargamiento C=N y banda en 1490 cm⁻¹ debida a una vibración de flexión N-H. En r.m.p. hay una señal ancha centrada en 4 ppm que desaparece por intercambio con agua deuterada, un doblete con J = 8.8 Hz en 3.57 ppm asignable al protón del C-3. El peso molecular de 274 (M, + 23.4%) esta de acuerdo con la estructura asignada.

La utilización de borohidruro de sodio con acetilacetato de cobre (II)³⁵ sobre el γ -nitronitrilo 31 nos condujo tan solo a una

isomerización del γ -nitronitrilo cis al trans, en vez de reducirse el grupo nitro a la amina.



Ar = 3,4-metilendioxfenilo

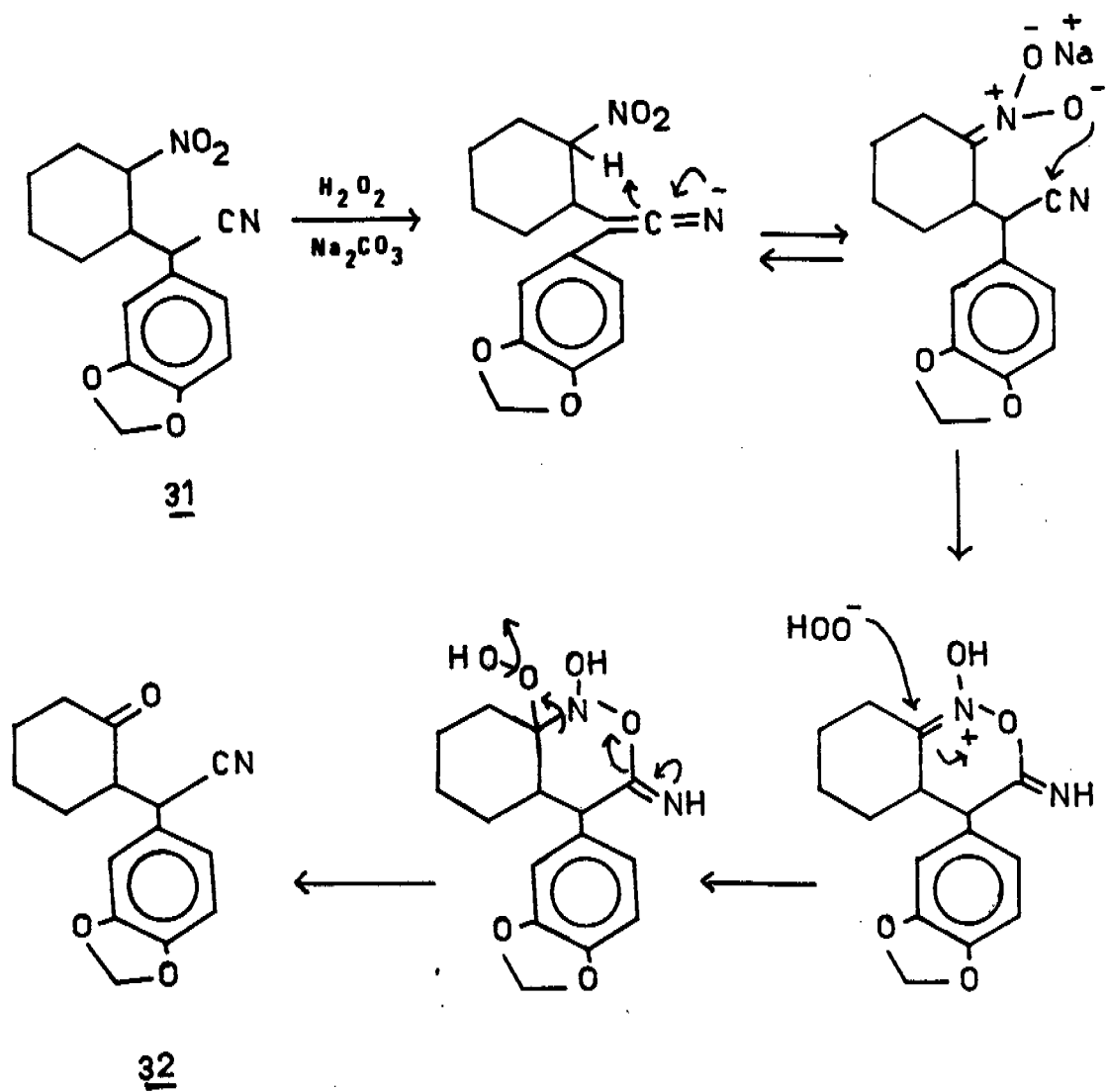
En otro intento por obtener la lactama 37 se trató de convertir el grupo nitrilo del γ -nitronitrilo 31 a la amida correspondiente con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ ^{36a,b} para después reducir al grupo nitro a la amina esperando se efectuase la ciclización intramolecular. Sorprendentemente en las condiciones anteriores se obtuvo 16% de rendimiento de la β -cianocetona 32, Esquema 13, resultado que pudiera explicarse por la mayor acidez del protón α al grupo nitro y por la nucleofilia característica del anión hidropéroxido. El Esquema 16 muestra el posible mecanismo que aclararía la formación del producto 32.

En virtud de que los anteriores métodos de reducción habían resultado poco satisfactorios, se procedió a transformar el γ -nitronitrilo 31 a la β -cianociclohexanona 32 del Esquema 13 para entonces si probar la ruta b.

De las técnicas utilizadas para efectuar la transformación del grupo nitro a carbonilo la de MeOLi-KMnO_4 ^{37a,b} condujo a solo un 5% del producto, la de la gel de sílice- MeONa ³⁸ en un 9%, en tanto que la modificación de Jacobson a la reacción de Nef,³⁹ resultó ser la que mejores rendimientos ofreció.

La reacción se llevó a cabo disolviendo el compuesto 31 en la cantidad mínima de metanol en caliente y agregándola a una solución

Esquema 16



de metóxido de sodio en metanol. Esta nueva solución se goteó a una solución de ácido sulfúrico concentrado en metanol y enfriada a -35°C . Después de trabajar la reacción, el cetal crudo se hidrolizó con ácido clorhídrico (1:10) en THF a temperatura ambiente durante toda la noche. Al término de la reacción se obtuvo un 79% de rendimiento, de una mezcla de diastereoisómeros no interconvertibles por calentamiento en una relación de 1:1. Uno como un sólido blanco con p.f. = $130-131^{\circ}\text{C}$ (etanol) y el otro como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos más relevantes fueron: en i.r. se conserva la banda en 2245 cm^{-1} del nitrilo, se observa la señal del carbonilo de cetona en 1715 cm^{-1} y ya no se observan las bandas características del grupo nitro, tanto en el sólido como en el aceite. En r.m.p. no se registra ninguna señal de 5.20 a 5.05 ppm o en 4.60 ppm, regiones en las que aparecía el protón base del nitro en los isómeros cis y trans, respectivamente.

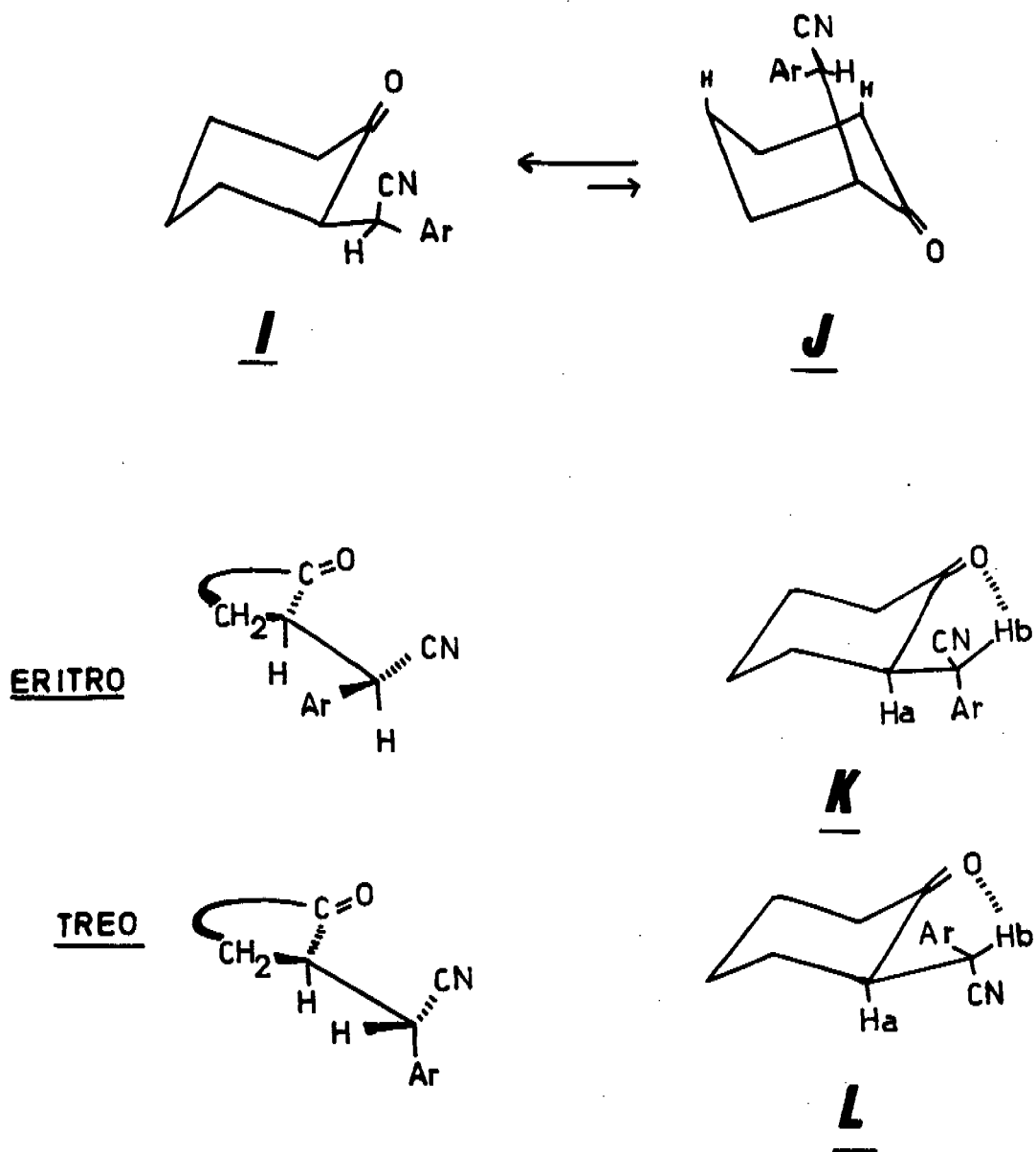
En el isómero sólido la señal base del nitrilo aparece como doblete con $J = 5\text{ Hz}$, que denominaremos como el diastereoisómero treo, en 4.45 ppm. la asignación estereoquímica esta basada en los estudios que al respecto informan Jackman y Sternhell.²⁶

En el caso del isómero líquido que sería el diastereoisómero eritro, se localiza el protón base del nitrilo en 4.05 ppm, presentándose como un doblete de $J = 7.5\text{ Hz}$.

En el Esquema 17 se muestran las conformaciones probables para los diastereoisómeros eritro y treo de la β -cianociclohexanona 32.

Para el caso del isómero eritro (aceite) al cual se le ha determinado una constante de acoplamiento de 7.5 Hz se podría sugerir un ángulo aproximado de 133° entre los protones Ha y Hb como se observa en K (Esquema 17), conformación favorecida por la posible formación de un puente de hidrógeno. De modo semejante el isómero treo (sólido) en la conformación L gana estabilidad si formara un puente de hidrógeno lo que sería posible si el ángulo entre Ha y Hb se hallara alrededor de 123° , dato que concuerda con el valor de 5 Hz de la constante de acoplamiento del protón base del nitrilo.

Esquema 17

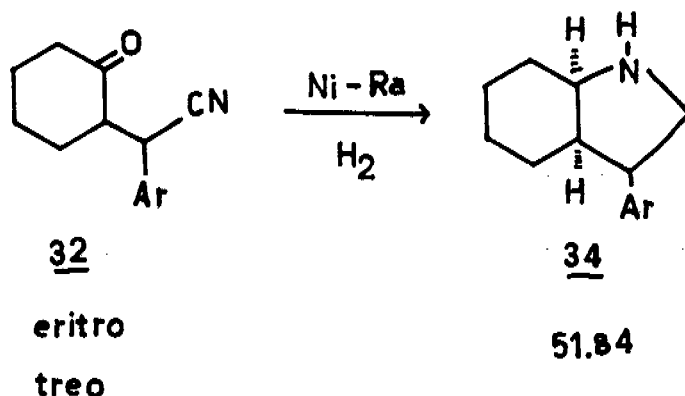


Ar = 3,4-metilendioxiifenilo

El siguiente paso consistió en convertir la β -cianociclohexeno na en un intermediario del tipo γ -aminocetona XII (Esquema 11) para que se cerrase in situ formando así el 3-aryl octahidroindol 34, lo que se consiguió hidrogenando la β -cianociclohexanona con Ni-Raney tipo Urushibara⁴⁰ como catalizador en isopropanol. Es preciso indicar que la preparación del catalizador requirió abundantes lavados con agua a fin de que el pH en que actuara el catalizador fuera neutro, ya que un pH ligeramente básico provocaba la polimerización de la β -cianociclohexanona.

Efectuándose la hidrogenación con cada diastereoisómero por separado, se observó la obtención de un solo producto 34 en un 52% de rendimiento.*

Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto 34 fueron en i.r. ya no se observa la banda en 2245 cm^{-1} del nitrilo y se detectan las bandas en 3350 , 1490 y 1250 cm^{-1} de las vibraciones de alargamiento y flexión del grupo N-H y de alargamiento C-N, respectivamente.



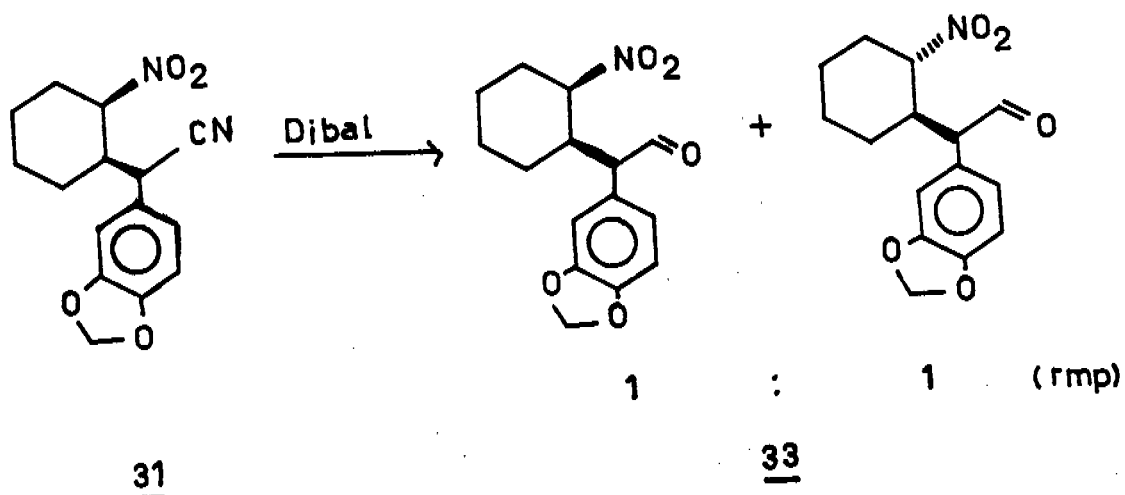
Ar = 3,4-metilendioxiifenilo

* Aunque pudiera esperarse la obtención de isómeros, como se detectó al final de la investigación (ver apéndice), las propiedades espectroscópicas y de polaridad hicieron pensar que era el mismo compuesto.

En r.m.p. ya no se observan las señales entre 4.0 y 4.5 ppm debidas a los hidrógenos base del nitrilo de los diastereoisómeros, aunque si se observa en esta región (4.04 ppm) una señal ancha intercambiable con agua deuterada y que se asigna al protón de la amina secundaria.

A pesar de haberse obtenido el 3-aril octahidroindol deseado 34, dada la disponibilidad del aducto 31 se intentó preparar áquel por la ruta alternativa b' en la que ahora el grupo nitro proviera el átomo de nitrógeno (Esquema 13).

Con este fin el cis γ -nitronitrilo 31 fue reducido con DIBAL⁴¹ a 0°C obteniéndose en 81% de rendimiento dos isómeros 33 en proporción 1:1, según lo indica el análisis del espectro de r.m.p. del crudo de la reacción. Después de purificar y separar por cromatografía en placa preparativa se obtuvieron 30% del diastereoisómero trans como un sólido con p.f. = 92-93°C (etanol) y 17% del diastereoisómero cis como un aceite.



El análisis espectroscópico de i.r. muestra las nuevas señales en 2820 y 2720 cm^{-1} así como en 1720 debidas a los sobretonos y vibraciones de alargamiento del grupo carbonilo, respectivamente.

En r.m.p. las señales presentadas por el isómero cis (aceite) son: una señal ancha con $W_{1/2} = 7.5$ Hz de 5.20 a 5.0 ppm para el pro-

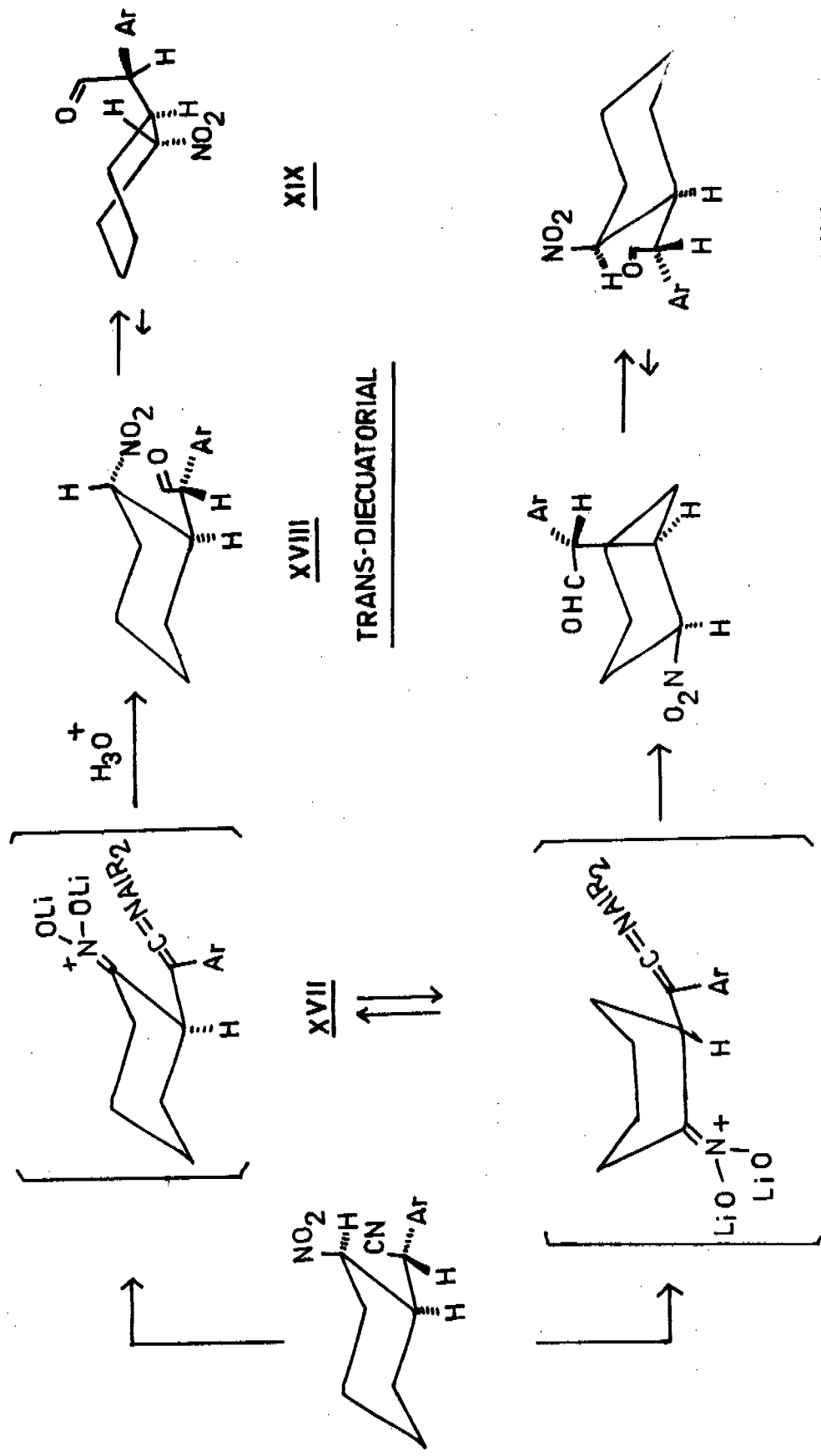
tón base del nitro y que coincide con el desplazamiento químico observado en la materia prima cis 31 para ese mismo protón. Se observa también un doblete dobleteado en 3.61 ppm con $J = 10$ y 1 Hz debido al protón base del aldehído, así como una señal en 9.57 ppm dobleteada con $J = 1$ Hz del protón aldehídico.

En el caso del isómero sólido (trans) se presenta una señal en forma de un doblete con $J = 2$ Hz en 9.57 ppm del protón aldehídico, una señal ancha de 4.30 a 4.10 ppm con $W_{1/2} = 7.5$ Hz del protón base del nitro y un doblete dobleteado en 3.90 ppm de $J = 10$ y 2 Hz asignado para el protón base del aldehído.

Las conformaciones de los isómeros del γ -nitroaldehído 33 propuestas en el Esquema 18 como XIX para el trans y XXII para el cis se fundamentan en los datos recopilados de los espectros de resonancia magnética protónica, en las posibilidades mecanísticas de la reacción de protonación⁴² y en el análisis con modelos moleculares de los compuestos.

Así pues tenemos que, dada la propiedad del DIBAL no solo como reductor sino también como base, se espera que abstraiga al protón base del nitro formándose el nitronato, donde se perdía la estereoquímica relativa y pensando en que se llevara a cabo la protonación cinética sobre el intermediario XVII obtener el isómero trans-diecuatorial XVIII el cual se ha observado presenta mayor impedimento estérico y electrónico por lo que rápidamente puede interconvertirse al conformero en forma de bote XIX que presenta al protón base del nitro con interacciones axial-ecuatorial y ecuatorial-ecuatorial lo que esta de acuerdo con la señal ancha de 4.30 a 4.10 ppm con $W_{1/2} = 7.5$ Hz. Para el caso del isómero cis puede pensarse en que el nitronato intermediario pasara a una conformación de bote XX la cual experimentaría otra vez una protonación axial que generaría la forma XXI cis axial-ecuatorial el cual pasaría inmediatamente a la conformación XXII más estable y con menos impedimento estérico además de que el protón base del nitro muestra una posición acorde con los datos experimentales de r.m.p.

Esquema 18

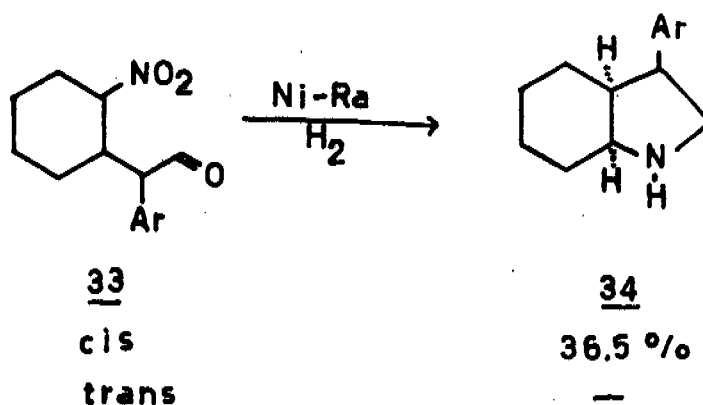


Ar = 3,4-metildioxiifenilo

Posteriormente se efectuó la hidrogenación por separado de los isómeros cis y trans, obteniéndose para el caso del isómero cis un 36% de rendimiento del 3-aryl octahidroindol 34 puro, mientras que para el isómero trans solo se obtuvo productos de polimerización.

Estos resultados de alguna manera apoyan nuestra asignación estereoquímica de los isómeros del compuesto 33.

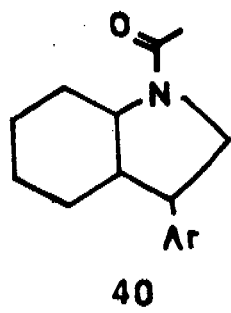
El que se haya obtenido el mismo 3-aryl octahidroindol 34 por ambas rutas b y b' y dadas las asignaciones estructurales que se hicieron en los nitroaldehídos isoméricos 33, se supuso que 34 poseía la fusión cis.



Ar = 3,4-metilendioxfenilo

Sin embargo, con objeto de asegurar que esa era la estereoquímica y además establecer la del grupo arilo, se trató de preparar un derivado sólido cristalino que nos permitiera su análisis por rayos "X".

Así pues, se preparó el derivado acetilado de 34 en 53% de rendimiento por tratamiento con anhídrido acético y piridina, aunque desafortunadamente como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de 40 fueron los siguientes; en i.r. ya no se ven las bandas en 3350, 1490 y 1250 cm⁻¹ del grupo amino y en cambio se observa la banda en 1650 cm⁻¹ originada por el carbonilo de la amida. En r.m.p. se observa un singulete en 2.10 ppm que integra para 3 protones asignados al N-acetilo.



Ar = 3,4-metilendioxiifenilo

A fin de no seguir consumiendo material hasta encontrar el derivado sólido adecuado de 34 se decidió continuar con la síntesis con la esperanza de que, en el transcurso de la misma, algunos de los intermediarios permitiera elucidar con certeza la estereoquímica completa de los compuestos.

El siguiente paso consistía en introducir un átomo de carbono adicional, unido a un buen grupo saliente, lo que nos permitiría llevar a cabo la ciclización final. Para ello existían dos alternativas para la anillación:

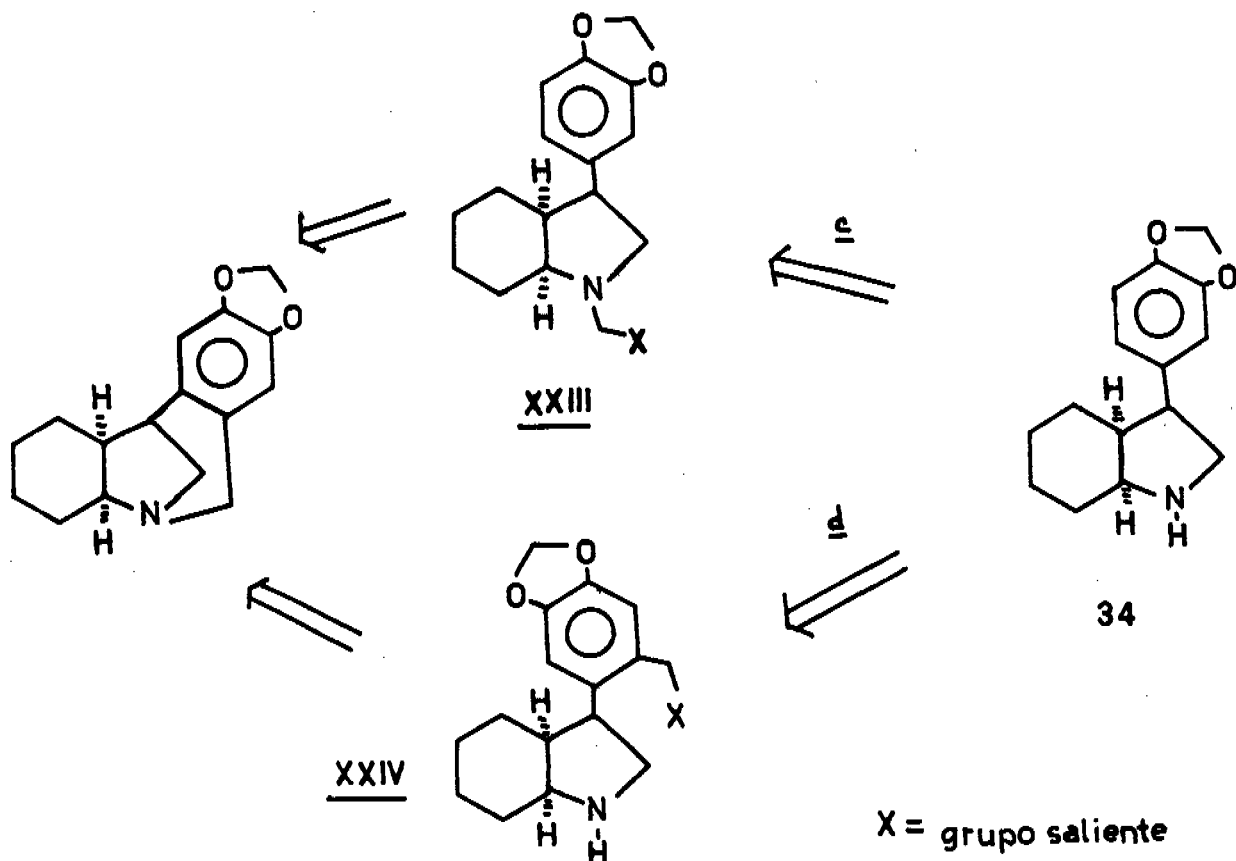
- c) Que el carbono introducido quedara sobre el nitrógeno y dirigir el cierre por ataque electrofílico de este carbono hacia el anillo aromático (Esquema 19, XXIII).
- d) O bien que el carbono quedara sobre el anillo aromático y cerrar nucleofílicamente del nitrógeno hacia este carbono. (XXIV Esquema 19).

En base a la amplia utilización de la reacción de Pictet-Spengler⁴³ en la ciclización de β -ariletilaminas con $\text{CH}_2\text{O}/\text{HCl}$ para obtener tetrahidroisoquinolinas se decidió utilizar primero esta reacción. Para ello se hizo reaccionar el 3-aril octahidroindol 34 con una solución de formaldehído acuoso al 37% bajo atmósfera de nitrógeno y tras agitarse durante 30 minutos a temperatura ambiente, la placa de control mostró transformación total de la materia prima en un compuesto menos polar. Pensando en que el supuesto N-metilol intermediario fue se tan inestable como el 3-aril octahidroindol de partida, el crudo

de la reacción se puso a reaccionar con ácido *p*-toluensulfónico en benceno a reflujo, adaptando al equipo una trampa de Dean-Stark.

Desafortunadamente la placa de control indicó una descomposición total del supuesto derivado *N*-metilol.

Esquema 19



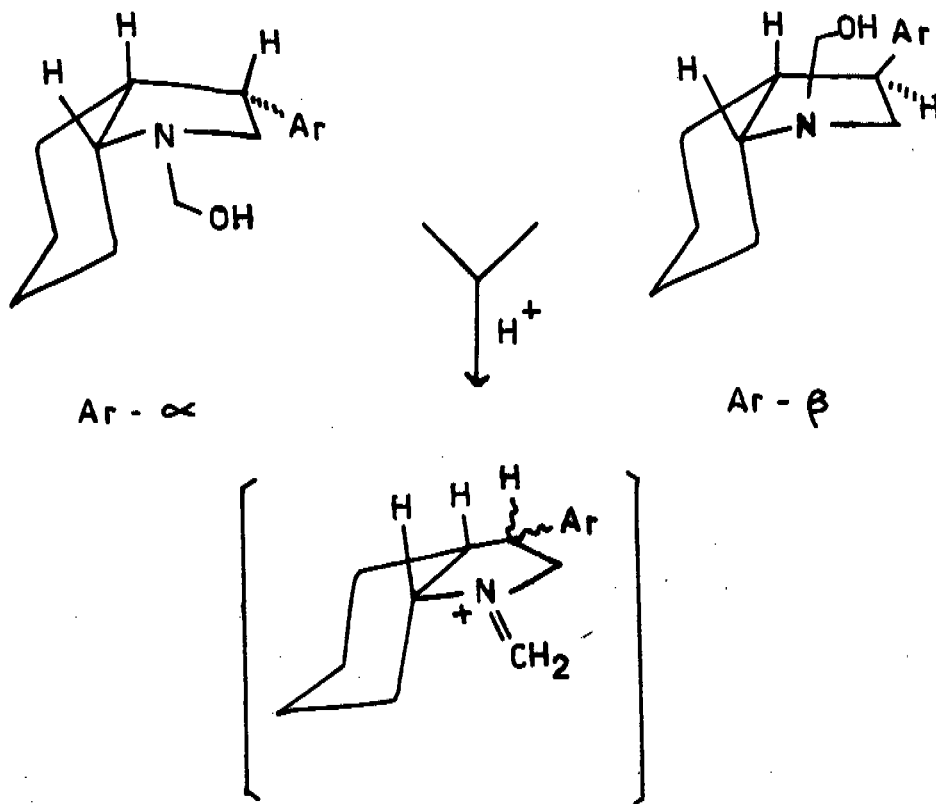
Recientemente se informó el uso de la sal de Eschenmoser⁴⁴ en la ciclización de un 3a-aryl octahidroindol para formar la maritidina.⁴⁵ Debido a las similitudes estructurales entre aquel sustrato y el nuestro, pareció razonable intentar la misma reacción para nuestro caso.

El 3-aryl octahidroindol 34 disuelto en THF anhidro se hizo reaccionar con 1.5 eq. de la sal de Eschenmoser, calentando a 40°C

con agitación continua durante 28 horas. Después de transcurrido este tiempo sin observar cambio en la reacción se decidió trabajarla recuperando la materia prima.

Tratando de explicar la falla de estas reacciones se pensó en que sabiendo que el intermediario, en las reacciones tipo Pictet-Spengler, es un catión iminio (Esquema 20) con un estado de hibridación sp^2 y visualizando, con ayuda de modelos moleculares del intermediario, que independientemente de la configuración relativa del anillo aromático, éste se encontraría muy alejado del catión iminio lo que impediría la ciclización.

Esquema 20



Ar = 3,4-metilendioxiifenilo

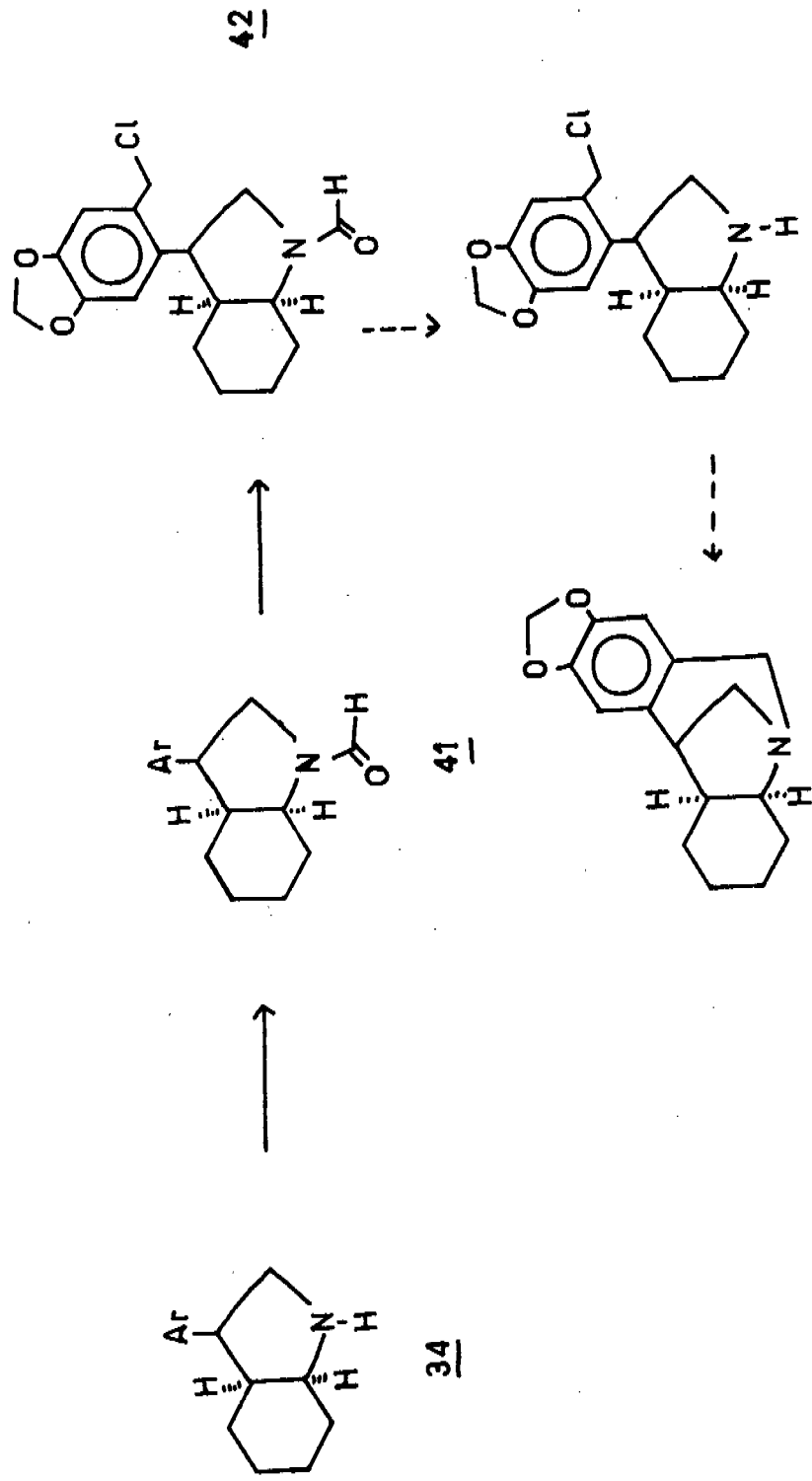
Por lo anterior se optó por incursionar sobre la trayectoria d, ya señalada (Esquema 19). Sin embargo, puesto que la introducción del grupo $-\text{CH}_2\text{X}$ al anillo aromático se hace usualmente por una substitución electrofílica aromática, era necesario proteger el grupo amino de una forma neutra, estable a las condiciones que se pretendían usar y de fácil remoción. Un grupo protector que reunía estas características era una formamida que entre otras formas puede romperse en las condiciones de Power⁴⁷ con hidruro de sodio en dimetoxietano (DME).

Por lo tanto para probar esta ruta se propusieron los pasos mostrados en el Esquema 21. Así pues el 3-aril octahidroindol 34 fue formilado primero en presencia de ácido fórmico y anhídrido acético,^{34a, 48a,b} obteniéndose el compuesto 41 en forma de un aceite amarillo claro en un 59% de rendimiento. Sus datos espectroscópicos muestran en i.r. la señal en 1650 cm^{-1} del grupo carbonilo de la amida y ya no se observan las bandas en 3350, 1490 y 1250 cm^{-1} del grupo amina. En r.m.p. se detecta una señal en 8.26 ppm asignable al protón del grupo formilo.

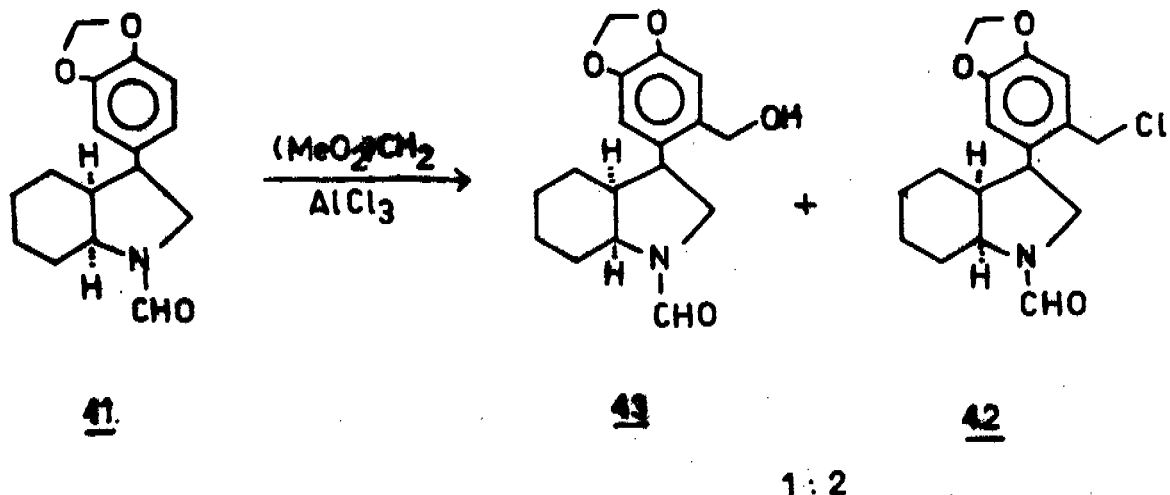
A continuación, 41 disuelto en CH_2Cl_2 se trató con metilal y AlCl_3 , según las condiciones de clorometilación informadas por Pines,⁴⁶ obteniéndose un 95% de producto crudo. Puesto que en caso de haberse obtenido el cloruro bencílico esperado, este muy probablemente sería inestable y no resistiría el proceso de purificación, se decidió analizar espectroscópicamente al crudo de reacción determinándose por r.m.p. que consistía de una mezcla aproximada 2:1 del clorometilado 42 y el hidroximetilado 43.

Los datos espectroscópicos de la mezcla indican en i.r. la aparición de una banda a 750 cm^{-1} asignable a una vibración de alargamiento del enlace C-Cl que no se detecta en materia prima, una banda ancha centrada en 3300 cm^{-1} y otra en 1060 cm^{-1} propias del grupo oxhidrilo. En r.m.p. se observan las señales en 4.52 y 4.55 ppm propuestas para los metilenos bencílicos unidos a cloro y a oxhidrilo, respectivamente. Se localiza una señal ancha centrada

Esquema 21



Ar = 3,4-metildioxiifenilo

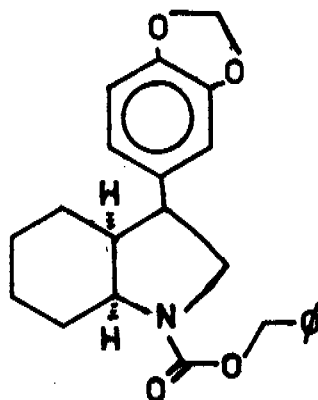


en 3.82 ppm asignada al protón del grupo oxhidrilo; la zona de aromáticos muestra 4 singuletes en 6.75, 6.70, 6.65 y 6.62 ppm que indican la entrada del clorometileno y del hidroximetileno en la posición 6 del anillo aromático,

Siempre con la idea de evitar el manejo del compuesto clorometilado 42, potencialmente inestable, se trató de remover el grupo formilo directamente sobre el crudo de reacción. Sin embargo, en las condiciones de Powers con hidruro de sodio en DME seco a reflujo durante 4 horas solo se observó un aumento en la proporción del hidroximetilado 43. Tras la purificación de la reacción se determino por r.m.p. en casi el doble la proporción del hidroximetilado 43 con respecto al clorado 42.

Teniendo en cuenta la dificultad para hidrolizar el grupo formilo se decidió cambiar el grupo protector de la amina escogiéndose el uretano bencílico⁴⁹ de 34 que parecía ser de fácil remoción ya fuera por hidrólisis⁵⁰ o hidrogenación⁵¹.

De las diversas condiciones que se probaron para la preparación del derivado deseado^{52a-f} aquella en que se utilizó K_2CO_3 , cloroformiato de bencilo y dimetilaminopiridina (DMAP) en THF seco a reflujo fué la que mejor rendimiento ofreció. Se obtuvo un aceite amarillo en un 68% de rendimiento y los datos espectroscópicos que confirmaron la formación del uretano, muestran la obtención de isómeros, posiblemente isómeros configuracionales del grupo carboben-

44

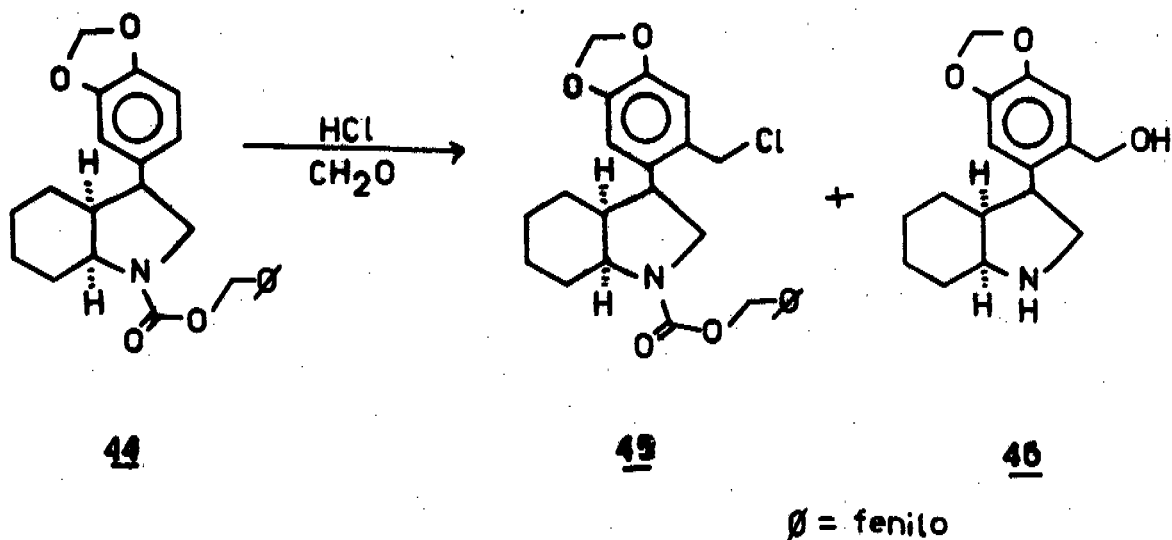
ciloxilo, son: i.r. se observa la banda a 1705 cm^{-1} debida al grupo carbonilo del carbamato, en r.m.p. se observan en 7.35 y 7.32 ppm dos singuletes que corresponden a los protones aromáticos del fenilo del grupo carbobenciloxilo (en configuración relativa alfa o beta). En 5.13 ppm la señal del metileno bencílico y ya no se detecta la señal ancha del protón del nitrógeno localizado en 4.04 ppm.

Con el intermediario 44, se visualizaron las siguientes proposiciones que eran susceptibles de ensayarse para introducir el carbono sobre el anillo aromático:

- 1.- Como una primera posibilidad se pensó en que el C=O del uretano pudiera servir como el carbono faltante para lo cual existía el antecedente de Kanaoka,⁵³ quien informa del uso del éster de polifosfato (PPE) como agente condensante sobre amidas derivadas de fenetilaminas para generar las dihidroisoquinolinas correspondientes o de γ -aril-propilamidas para dar las 5H-2-benzazepinas respectivas. Por lo tanto, el compuesto 44 fue sometido a calentamiento con 5 partes de PPE en cloroformo sin experimentar cambio alguno y recuperándose la materia prima intacta.
- 2.- A continuación se intentó introducir el carbono faltante con un reactivo externo como la sal de Eschenmoser siguiendo las indicaciones de Keck y Webb⁴⁵ pero que al ser aplicadas sobre el compuesto 41 no experimentó cambio alguno.

3.- Recurriendo nuevamente al trabajo de Pines ⁴⁶ para la halometilación de anillos aromáticos activados se probaron diferentes condiciones de reacción más solo se pudo obtener en un 3.6% de rendimiento el derivado clorometilado 45, por lo que se buscó otra técnica de halometilación.

4.- Se buscaron las mejores condiciones experimentales para efectuar una clorometilación sobre éteres aromáticos, como la que indican Lestina y Cressman ⁵⁴, notándose que un exceso de cloruro de hidrógeno, la presencia de ácido clorhídrico concentrado o un calentamiento aún ligero favorecen la obtención del compuesto 46 hidroximetilado, que además mostraba la pérdida del grupo carbobenciloxilo ⁵⁰.



De esta forma el mejor método que se encontró consistió en burbujear durante 5 minutos a 0°C, HCl gas en una solución de 1.5 eq. de formaldehído acuoso al 37% y agregar una solución del uretano de bencilo 44 en dioxano mientras se continuaba el paso de HCl gaseoso. Al término de la adición se suspendió el flujo de gas y se dejó reposar hasta que las placas de control indicaron consumo total de la materia prima. De esta forma se obtuvo el derivado clorometílico 45 en 50% de rendimiento en tanto que el derivado hidroximetílico 46 se obtenía en solo 9.5% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos concuerdan con las estructuras asignadas a los productos. Para el derivado clorometilado 45 en i.r. se observa una banda nueva en 735 cm^{-1} asignable al enlace C-Cl. En r.m.p. la integración en las señales de 6.75 a 6.60 ppm, para los protones del anillo aromático que soporta al grupo metilendioxi, baja a 2H lo que indica la entrada de un nuevo grupo al anillo. Aparece en 4.53 un singulete adicional que integra para dos protones que corresponden al metileno unido al cloro.

Para el derivado hidroximetilado 46 se observa en i.r. una señal ancha de 3450 a 3000 cm^{-1} asignada a las vibraciones de alargamiento de los grupos oxhidrilo y amino, en 1488 cm^{-1} se detecta la banda de flexión del enlace N-H. En r.m.p. la zona de aromáticos muestra dos singuletes debidos a los hidrógenos del anillo aromático tetrasustituido. La señal del metileno unido al oxhidrilo se observa de 4.60 a 4.50 ppm y una señal ancha de 2.60 a 2.35 ppm que integra para dos protones y desaparece con agua deuterada, es asignable a los protones del oxhidrilo y del grupo amino.

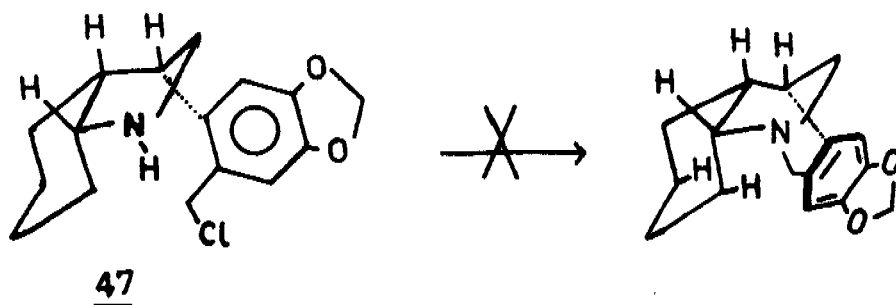
Habiendo identificado el derivado clorometilado 45 y teniendo en cuenta los informes de Fujita y colaboradores,⁵⁵ acerca del uso de ácidos de Lewis con etantiol o de sulfuros de dialquilo para dealquilar ésteres, se procedió a hacer reaccionar el derivado 45 con eterato de trifloruro de boro y sulfuro de dimetilo en diclorometano seco y a temperatura ambiente.

Durante el transcurso de la reacción las placas de control mostraron la formación del derivado hidroximetilado 46, aislándose después del tratamiento de la reacción en un 18% de rendimiento.

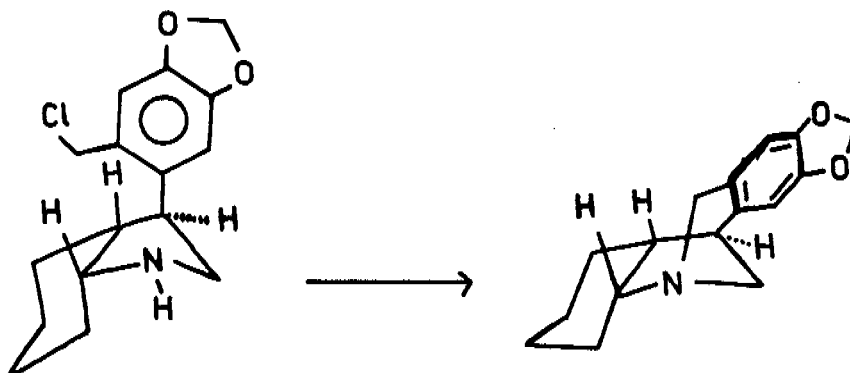
Los resultados anteriores nos indicaron, que había tenido lugar la decarbobenciloxilación esperada pero que en estas condiciones la amina libre resultante no atacaba al clorometileno de aquí que se permitiera su hidrólisis al alcohol bencílico durante la fase hidrolítica de la reacción.

Una posible explicación de esta falla en la ciclización se pue

de atribuir a que en el intermediario 47 el grupo arilo tenga una configuración relativa anti, lo que hubiera conducido a un sistema tetracíclico muy conglomerado y con bastantes interacciones estéricas como se puede visualizar con ayuda de modelos moleculares:

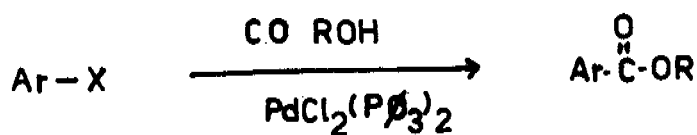


Esto no debe ocurrir si el sustituyente arílico tiene la configuración relativa sin con los hidrógenos de la fusión, siendo además ésta la estereoquímica requerida para obtener el sistema del montanano presente en los alcaloides de este grupo:



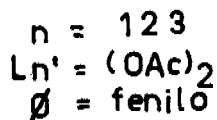
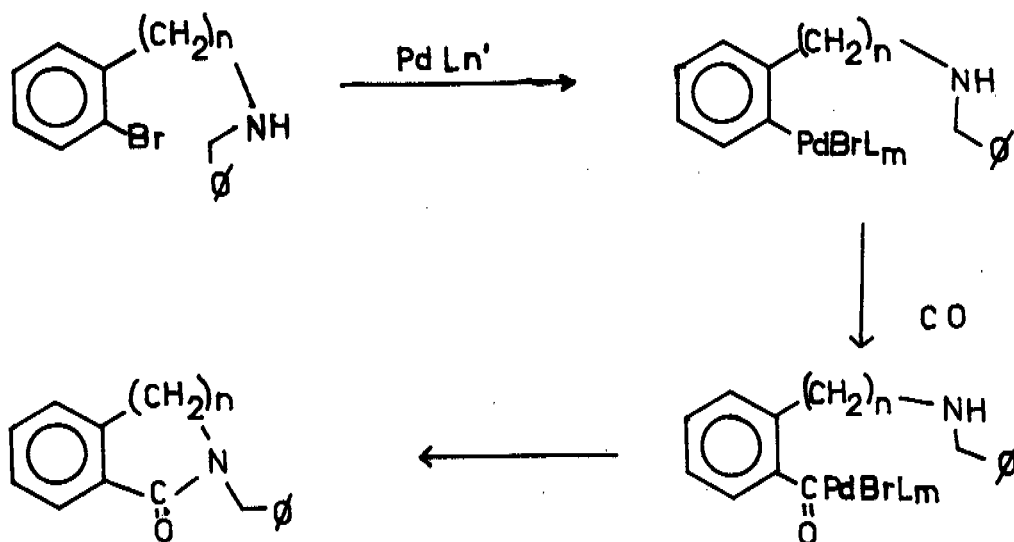
Sin embargo, puesto que el rendimiento de material sin ciclar 46 obtenido en la reacción de desprotección había sido muy bajo era difícil afirmar si la explicación anterior era o no correcta. Por lo tanto se continuó investigando con otros métodos de introducción del carbono faltante, llamándonos la atención los métodos de carbonilación de haluros arílicos con CO y compuestos organometálicos de paladio o catalizadores a base del mismo metal. Aunque exis

ten algunas variaciones que se pueden hacer, las que parecían más adecuadas para nuestros propósitos eran la reacción de carboxialquilación de haluros arílicos con CO y un alcohol en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{P}\phi_3)_2$:



y la reacción de carboamidación intramolecular que usa haluros arílicos que poseen a una distancia apropiada una amina secundaria con CO y complejos de paladio (Esquema 22)^{56 57}

Esquema 22



La adaptación de la primera reacción (carboxialquilación) a nuestro objetivo se hizo como muestra el Esquema 23.

El intermediario 49 se preparó por las 2 rutas que se indican en el mismo Esquema. En la primera ruta se hizo la bromación del homopiperonitrilo 4 como se indica en la parte experimental en presencia de NBS y N,N-dimetilformamida (DMF), obteniéndose el producto 48 en un 88% de rendimiento como un sólido de color verde pistache con p.f. = 59-60°C. Los datos espectroscópicos que corroboran la estructura fueron: en i.r. se conserva la señal en 2260 cm^{-1} del grupo nitrilo y se nota algo cambiada la zona de las "huellas digitales". En r.m.p. se observan dos singuletes en 7.0 y 6.90 ppm asignables a los protones aromáticos en posición para.

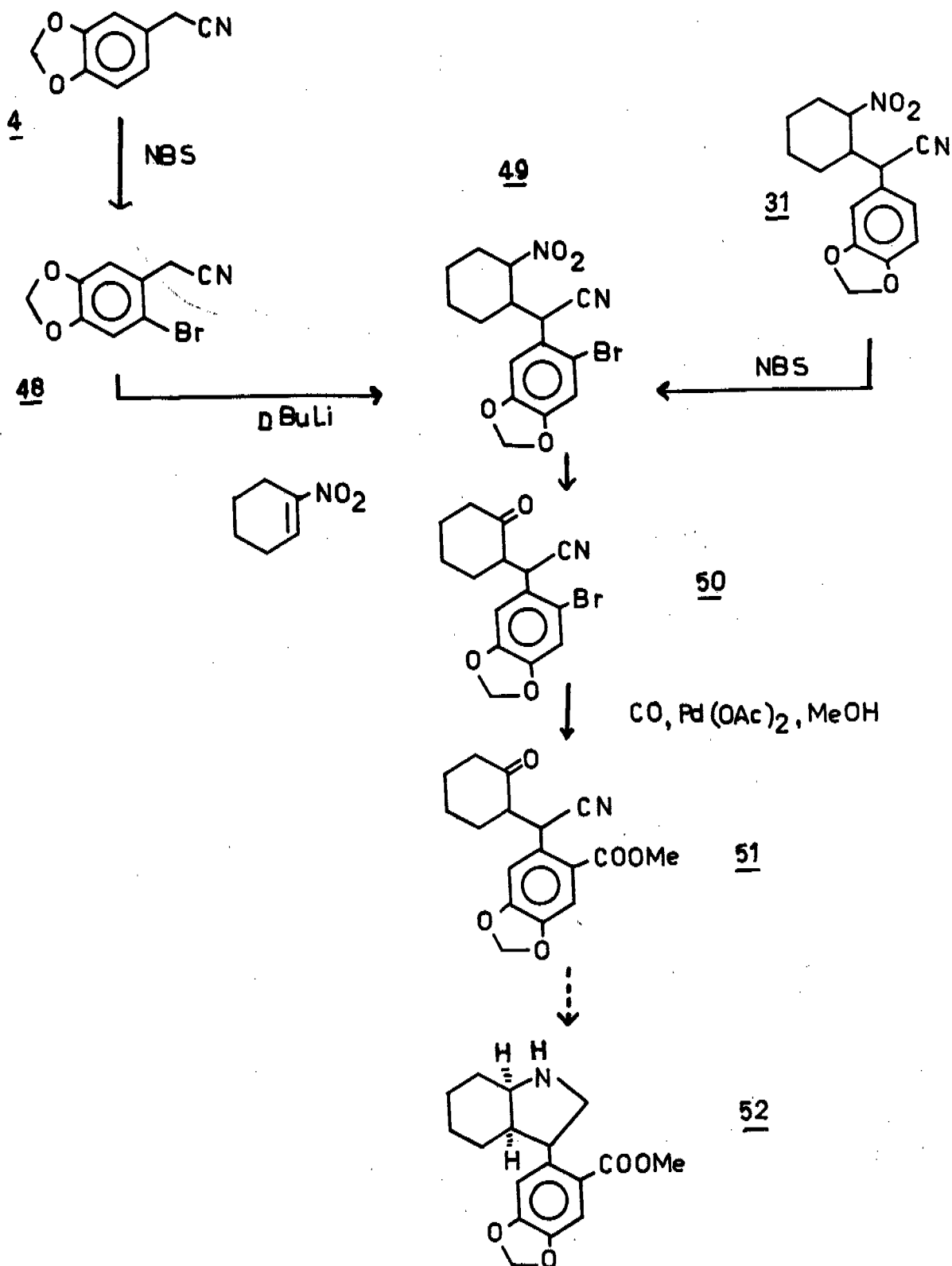
La metalación del compuesto bromado 48 con n-BuLi y su adición al 1-nitrociclohexeno se hizo como en el caso del homopiperonitrilo 4 obteniéndose un 76% de rendimiento global de los dos isómeros; 71% del isómero cis y 6% del isómero trans.

El isómero cis se obtuvo como un sólido color crema con p.f. = 162-163°C (etanol) mientras que el trans como un sólido blanco con p.f. = 209-210°C (etanol). Los datos espectroscópicos característicos son: en i.r. se observa la banda en 2240 cm^{-1} del grupo nitrilo y en 1550 y 1360 las bandas propias del grupo nitro. La asignación de la isomería cis o trans se hizo por la comparación espectroscópica de r.m.p. de los isómeros adecuados del γ -nitronitrilo 31. En el caso del isómero cis se observa el multiplete centrado en 5.1 ppm con $W_{1/2} = 7$ Hz que integra para un protón asignable a la base del nitro y un doblete en 4.63 ppm con $J = 10$ Hz para el protón base del nitrilo.

En el caso del isómero trans se ve un triplete dobleteado en 4.62 ppm con $J = 11$ y 4.5 Hz asignable al protón base del nitro y en 4.32 un doblete con $J = 4$ Hz que se debe al protón base del nitrilo.

En la otra ruta el intermediario 49 se hizo por la bromación

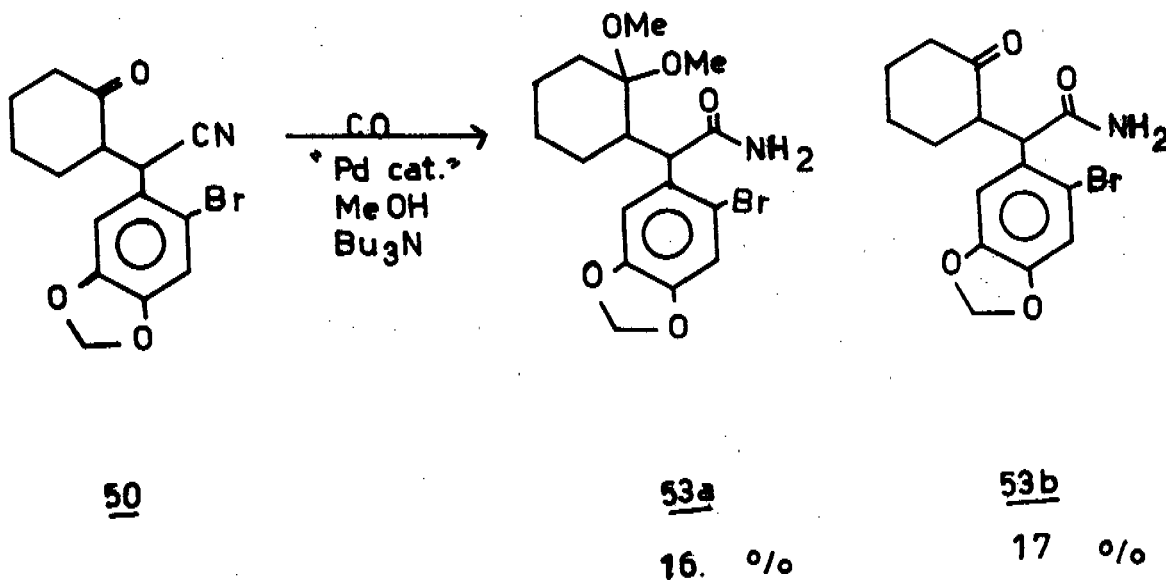
Esquema 23



del γ -nitronitrilo 31 con NBS en DMF aunque en este caso el rendimiento fué de solo 40%.

Una vez obtenido 49 el siguiente paso consistió en la transformación del grupo nitro a un grupo carbonilo vía la reacción de Nef modificada según Jacobson, obteniéndose después de la hidrólisis ácida del cetal intermediario y separación cromatográfica un 46% de rendimiento del diastereoisómero eritro de 50 como un sólido blanco con p.f. = 149-151°C (etanol) y un 14% del diastereoisómero treo de 50 como un sólido blanco de p.f. = 139-140°C (etanol). Los datos espectroscópicos relevantes de ambos diastereoisómeros fueron en i.r. la ausencia de las bandas en 1550 y 1367 cm^{-1} del grupo nitro, se conserva la de 2220 del nitrilo y aparece una señal en 1715 cm^{-1} asignable al grupo carbonilo de la cetona. En r.m.p. para ambos diastereoisómeros ya no se encuentra el protón base del nitro y se observa el protón base del nitrilo como un doblete en 4.90 ppm con $J = 3 \text{ Hz}$ para el isómero treo y como un doblete en 4.26 ppm con $J = 7 \text{ Hz}$ para el isómero eritro.

A continuación se efectuó la prueba de carbonilación con CO, metanol y $n\text{-Bu}_3\text{N}$ en presencia de $\text{PdCl}_2[(o\text{-Me-C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2$ hasta la desaparición de materia prima 50 aislándose los productos 53a y 53b en los porcentajes indicados:

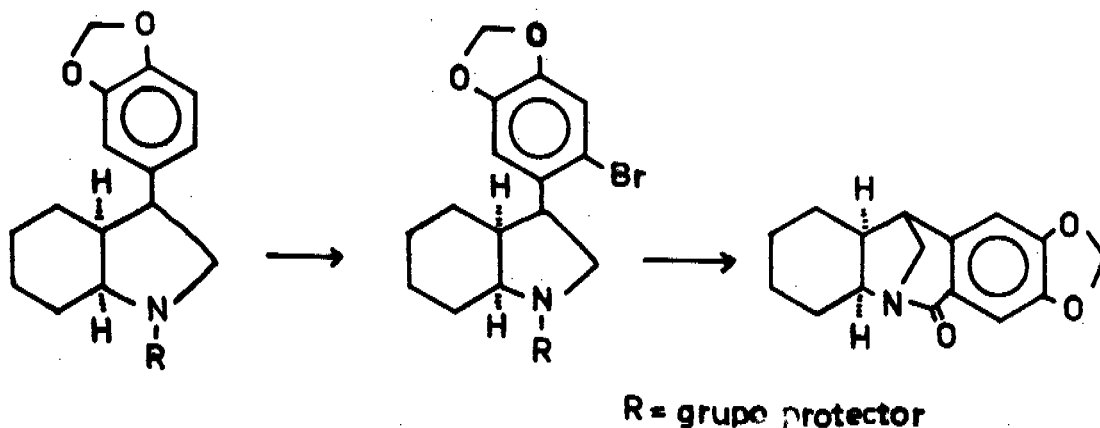


Los datos espectroscópicos que confirman las estructuras de 53a y 53b son las siguientes: para el compuesto 53a en i.r. se observan dos bandas a 3480 y 3350 cm^{-1} debidas a vibraciones N-H y una banda en 1690 cm^{-1} propia de un carbonilo de amida primaria. Las bandas debidas al nitrilo y al carbonilo de la cetona en 2220 y 1715 cm^{-1} que existían en la materia prima ya no se observan. En r.m.p. se observa una señal ancha en 5.33 ppm que integra para 2H y que disminuye por intercambio con agua deuterada, se ha asignado al CONH_2 ; también se localizan dos singuletes en 3.22 y 3.20 ppm debidos a los metoxilos alifáticos y en 4.12 ppm un doblete que integra para 1H con $J=10$ Hz, asignable al protón base de la amida.

En el caso del compuesto 53b, en i.r. se observan dos bandas en 3470 y 3350 cm^{-1} debidas a las vibraciones del enlace N-H, dos bandas a 1705 y 1685 cm^{-1} asignables al carbonilo de cetona y de amida primaria, respectivamente; se observa la desaparición de la banda del grupo nitrilo. En r.m.p. se observa una señal ancha en 5.45 ppm asignable a los protones del $-\text{NH}_2$ de la amida, un doblete en 4.20 ppm con $J=10$ Hz debido al protón base del grupo amida y un multiplete centrado en 3.17 ppm que integra para 1H asignable al metino α a la cetona.

Por lo tanto la reacción de carboximetilación del bromuro de arilo 50 no había ocurrido y si la hidrólisis del grupo $-\text{CN}$ a la amida, no pudiendo evitarse ésta última transformación en las diferentes condiciones de reacción que se probaron. La posibilidad de invertir el orden de las reacciones, esto es, primero la construcción del 3-aril octahidroindol bromado y después la carboximetilación, aunque aparentemente lógica no se intentó, pues es conocido que los haluros de arilo sufren hidrogenólisis¹⁵ en condiciones de hidrogenación con Ni-Raney.

En un intento por aplicar la reacción de carboamidación intramolecular (pág. 55) para resolver nuestro problema, se decidió preparar el 3-aril octahidroindol bromado que serviría de substrato para esa reacción:

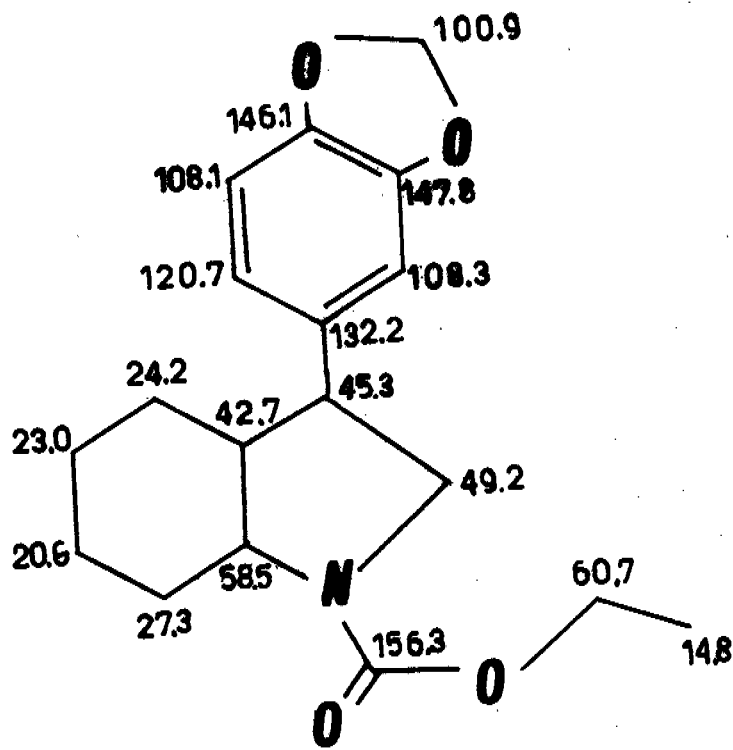


Para la preparación de 55 el método más rápido sería la bromación del 3-aril octahidroindol 34 que sin embargo, debería ser protegido primero en el nitrógeno para evitar cualquier participación durante la reacción de bromación. Aunque en el transcurso de esta investigación se habían preparado la formamida 41 y el uretano bencílico 44 para proteger al nitrógeno de 34, la dificultad encontrada para remover el grupo formamido y la potencial participación del grupo fenilo del bencilo durante la bromación, nos hicieron considerar un tercer grupo protector en forma del uretano de etilo 54. Este compuesto se preparó en 48% de rendimiento como se indica en la parte experimental, pudiendo separarse por cristalización fraccionada un isómero sólido p.f. = 113-155°C, de otro isómero líquido amarillento. La relación en que se encuentran estos 2 isómeros en la mezcla, determinado por r.m.p., es de 1:1.

Los datos espectroscópicos del isómero sólido muestra en i.r. una banda en 1700 cm^{-1} proveniente del carbonilo del grupo carbamato (uretano). En r.m.p. se observa el cuarteto centrado en 4.13 ppm con $J = 7.5\text{ Hz}$ debido al metileno del etilo y el triplete en 1.29 ppm con $J = 7.5\text{ Hz}$ del metilo terminal. A continuación se presenta la asignación de los desplazamientos químicos a los diferentes carbonos de 54 determinados de su espectro de r.m.n. de ^{13}C , así como el grado de protonación del uretano 54 y en el Esquema 24 se muestra el posible patrón de fragmentación del mismo en espectrometría de masas.

(ppm.)

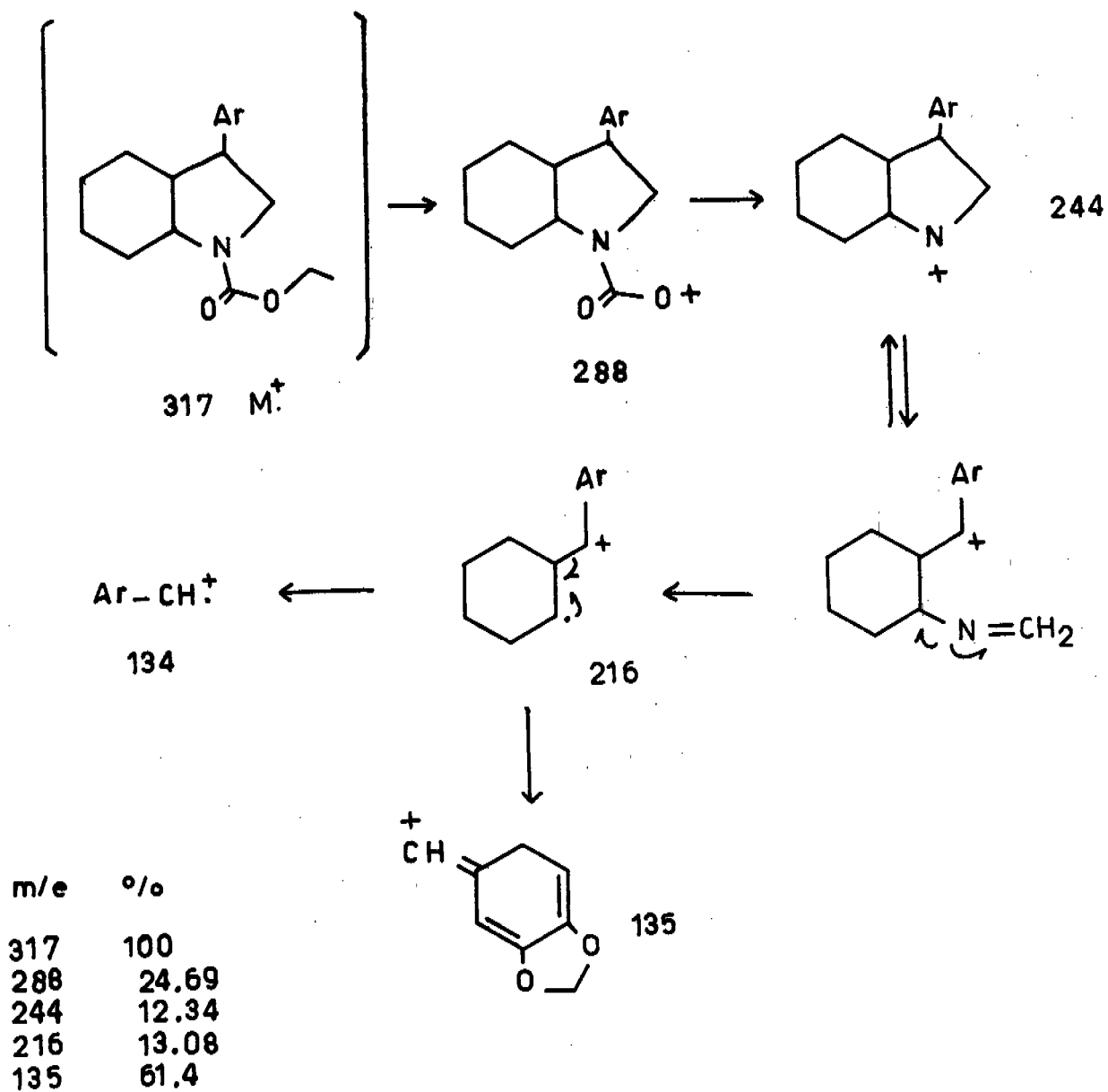
14.8	c
20.6	t
23.0	t
24.2	t
27.3	t
42.7	d
45.3	d
49.2	t
58.5	d
60.7	t
100.9	t
108.1	d
108.3	d
120.7	d
132.2	s
146.1	s
147.8	s
156.3	s

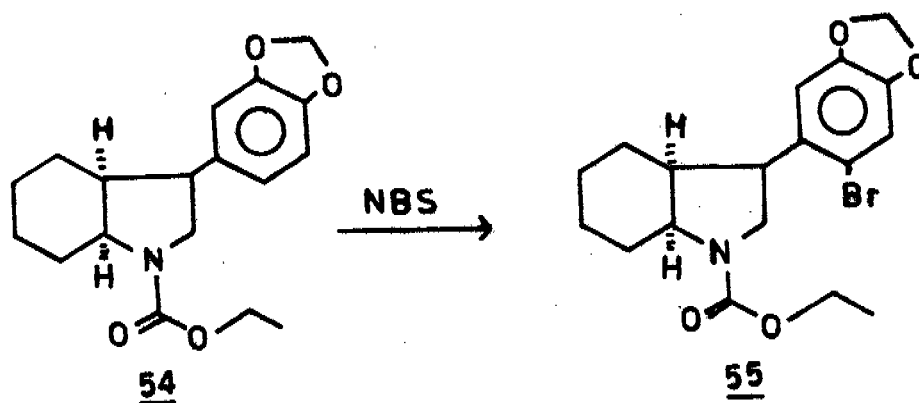
**54**

Con la caracterización de 54 se pasó a llevar a cabo la bromación del mismo para posteriormente romper el carbamato e intentar nuevamente la carbonilación según las condiciones de Ban.⁵⁷

De tal suerte se efectuó con éxito la bromación del uretano de etilo 54 con NBS en DMF, obteniéndose el compuesto 55 en un 90% de rendimiento en forma de un aceite. Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto son: en i.r. se conserva la banda en 1700 cm^{-1} del carbonilo del uretano, en r.m.p. la zona de aromáticos cambia con respecto a materia prima ya que ahora en el bromado se observan dos singuletes en 6.70 y 7.0 integrando cada uno para 1H, lo que nos indica que el bromo entró en la posición 6 del anillo aromático.

Esquema 24



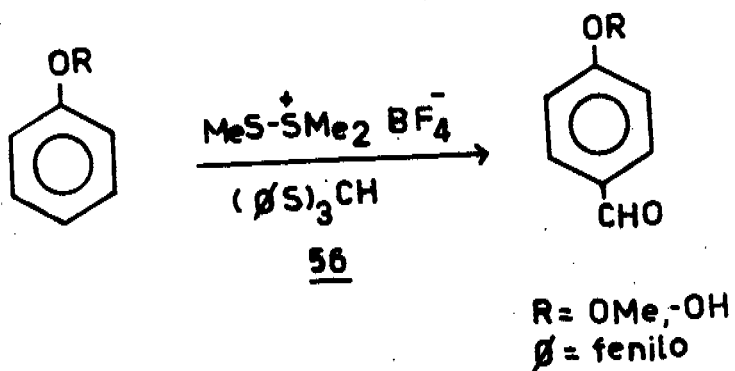


A continuación se intentó liberar a la amina del grupo protector con metil litio siguiendo las condiciones descritas por Sawyer y Narayanan^{58a}, resultando tan solo en la recuperación de la materia prima. En otro ensayo con $\text{NaI}/\text{Me}_3\text{SiCl}$ ^{58b} los resultados fueron tan malos que al destruirse el material terminamos por desistir sobre esta ruta.

Antes de concluir esta investigación, se efectuaron dos ensayos más sobre el uretano de etilo 54 para introducir el carbono faltante vía reacciones de sustitución electrofílica aromática. Así por ejemplo basándonos en la reacción de formilación de Vilsmeier-Haack⁵⁹ sobre anillos aromáticos activados, se hizo reaccionar 54 con POCl_3 y DMF a 100°C durante 4 horas sin llegar a observar cambio alguno y recuperando la materia prima intacta.

Por último, en base al artículo reciente de Smith y Bin Manas⁶⁰ en el que se describe la formilación de anillos aromáticos con sales de dimetiltiometilsulfonio y ortotioformiato de fenilo $(\phi\text{S})_3\text{CH}$ se hizo reaccionar 54 con éste último en presencia de TiCl_4 o bien de AlCl_3 sin llegar a obtener la reacción esperada.

La preparación del $(\phi\text{S})_3\text{CH}$ se efectuó a partir de tiofenol y formiato de etilo en presencia de cloruro de hidrógeno obteniéndose un sólido blanco con p.f. = $40-41^\circ\text{C}$ (etanol 95%) en un rendimiento del 40%;⁶¹ los datos del producto 56 son en i.r. se detecta la banda en 1579 cm^{-1} debida al enlace $\text{C}=\text{C}$ y en 733 cm^{-1} una banda asignada



nadle a las vibraciones de alargamiento del enlace C-S. En r.m.p. aparece un multiplete de 7.50 a 7.10 ppm que integra para 15 H asignado a los protones aromáticos y en 1.52 ppm un singulete que integra para 1H originado por el protón del metino.

PARTE EXPERIMENTAL



Los métodos e instrumentos utilizados para obtener los resultados que aquí se presentan fueron:

- Espectros de infrarrojo (ir).- Espectrofotómetro Nicolet FT-5X de un solo haz o Perkin-Elmer 283-B de doble haz, pastillas de bromuro de potasio para sólidos y película para líquidos, referencia: aire, unidades: cm^{-1} .
- Espectros de resonancia magnética protónica (rmp).- Espectrómetro Varian FT-80-A o Hitachi Perkin-Elmer R-24B, disolventes: CDCl_3 o DMSO-d^6 , referencia interna: tetrametil silano, unidades: partes por millón (ppm). Utilizando el parámetro δ . Simbología: s= singulete, d= doblete, t= triplete, c = cuarteto, m= multiplete y dd= doblete de dobletes.
- Espectros de masas (m).- Espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B.
- Espectros de ultravioleta (uv/vis).- Espectrofotómetro Perkin-Elmer 552 celdas: cuarzo, l = 1 cm, disolvente: etanol, intervalo de absorción (λ): 200 a 400 nm.
- Puntos de fusión (p.f.).- Fischer Scientific Co. Eimer & Amend (sin corregir).
- Identificación y purificación.- La cromatografía en columna requirió el empleo de sílica gel 60 Merck. La cromatografía en placa preparativa de 20 X 20 y 20 X 100 cm. sílica gel 60 Merck GF 254. Se utilizaron como reveladores: lámpara UVGL-58 254/366 nm y solución de sulfato de cérico amoniacal (1%) en ácido sulfúrico (2N) con calentamiento posterior.

Alcohol 3,4-metilendioxi-bencílico (2)

15 g. (0.1 moles) de 3,4-metilendioxi-benzaldehído fueron disueltos en 160 ml. de metanol anhidro. La solución se colocó con agitación sobre un baño de agua y se le añadió lentamente un exceso de borohidruro de sodio hasta que la placa de control mostró un consumo total de materia prima. La mezcla de reacción se diluyó en 200 ml. de agua y se agregaron 30 ml. de ácido clorhídrico (1:10); se evaporó el metanol y se hicieron 3 extracciones sucesivas con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose 14.972 g. (0.0985 moles) de un sólido blanco que por recristalización en hexano:acetato de etilo dió 14.744 g. (0.097 moles; 97%) de un sólido con p.f. = 58-60°C (lit.⁶² 58°C).

ir (KBr) ν máx: 3450 (-OH), 2780 (-OCH₂O-) y 930 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : 6.80 (3H,m, Ar-H), 6.0 (2H,s: OCH₂O), 4.50 (1H,s;OH) y 3.40 ppm (2H, s; ArCH₂OH).

Cloruro del 3,4-metilendioxi-bencílico (3)

10 g. (65.7 mmoles) de (2) se disolvieron en 25 ml. de tetrahidrofurano, a la solución se le agregaron 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se dejó la mezcla de reacción agitándose a temperatura ambiente durante 60 minutos al término de los cuales la placa de control indicó consumo total de el alcohol. La mezcla de reacción se procedió a vertir en un vaso que contenía agua y salmuera (1:1) haciéndose posteriormente las extracciones sucesivas con éter seco. La fase etérea se evaporó bajo presión reducida, resultando 11.023 g. (64.6 mmoles; 98%) de un líquido de color naranja claro.

3,4-metilendioxi-fenilacetoni-trilo (4)

11.023 g. (64.6 mmoles) del cloruro (3) se disuelven en 100 ml. de acetona seca, se agregan 9.65 g. (148.5 mmoles; 2,3 eq.) de cianuro de potasio y 3.217 g. (19.3 mmoles; 0.3 eq.) de yoduro de

potasio. La mezcla se sometió a un calentamiento a reflujo con agitación durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se diluyó con agua, se evaporó la acetona a presión reducida y se procedió a hacer las extracciones necesarias con acetato de etilo, los lavados con agua y salmuera de la fase orgánica y su posterior secado con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del extracto orgánico bajo presión reducida produjo 10.672 g. del crudo el cual se purificó por cromatografía en columna desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20), obteniéndose 10.0965 g. (62.7 mmoles; 97%) de un sólido -- cristalino blanco con p.f.=42.5-43.5°C (lit.⁶² 42°C) y p.e.= 144-146°C/7 mmHg.

ir (KBr) ν máx: 2240 (-CN), 2790 y 925 (-OCH₂O) y 1605 cm⁻¹ (C=C).
rmp (CDCl₃) δ : 6.77 (3H, s; Ar-H), 5.95 (2H, s; OCH₂O) y 3.65 ppm (2H, s; Ar-CH₂CN).

Acido 3,4-metilendioxfenilacético (5)

Se mezclaron 5.3546 g. (33.2 mmoles) del compuesto (4) con 30 ml. de hidróxido de sodio al 40% más 80 ml. de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Al terminar la reacción, la solución café se vertió en un vaso conteniendo una mezcla de hielo-ácido clorhídrico (1:10) precipitándose el producto en forma de escamas de color naranja claro que se filtraron, en tanto la fase acuosa se extrajo con cloroformo y la fase clorofórmica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente bajo presión reducida permitió obtener un sólido que junto con las escamas, de la filtración, se purificaron de la siguiente manera: se redisolviéron en cloroformo, la fase orgánica se extrajo con una solución de sosa 1N y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (1:10) precipitándose el compuesto en forma de un sólido amarillo obteniéndose 5.9266 g. (32.9 mmoles; 99%) p.f.= 127-129°C (lit.⁶² 127°C).

ir (KBr) ν máx: 3450 banda ancha (-COOH), 1705 (C=O), 1080 (C-O), 2780, 925 y 730 cm⁻¹ (-OCH₂O-).
rmp (CDCl₃) δ : 9.55 (1H, s ancho; -COOH), 6.71 (3H, s ancho; Ar-H₂,

Ar- \underline{H}_5 y Ar- \underline{H}_6), 5.92 (2H,s; $-\text{OCH}_2\text{O}$) y 3.55 ppm (2H,s; Ar- $\underline{CH}_2\text{COOH}$).

Cloruro del ácido 3,4-metilendioxfenilacético (6)

1.01 g. (5.5 mmoles) del ácido (5) se disolvieron en 150 ml. de benceno seco, a esta solución se le agregaron 0.91 ml. (10.75 mmoles; 2.5 eq.) del cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, se mantuvo con agitación durante dos horas y libre de la humedad mediante una trampa de cloruro de calcio. Finalizado el tiempo de reacción se evaporó el benceno a presión reducida, volviéndose a añadir benceno seco y evaporando por segunda vez a presión reducida, después de lo cual se dejó a presión reducida en la bomba de vacío el producto sólido por un intervalo de 15 minutos.

p-Acetanisidina (8)

15 g. (90 mmoles) de p-anisidina se disolvieron en 90 ml. de agua, se adicionaron 6 ml. (104 mmoles) de ácido acético glacial, hecha la disolución se agregaron 10.24 ml. (108 mmoles) de anhídrido acético calentándose la mezcla de reacción ligeramente. El producto se deposita en forma de cristales los que se recristalizan de alcohol obteniéndose 14.16 g. (85.8 mmoles; 70 %) con p.f. = 129-130°C (lit.⁶² 130-132°C).

ir (KBr) ν máx: 3250 (N-H), 1515 (N-H), 2820 (Ar-OMe), 1240 (=C-OC) y 1650 cm^{-1} (C=O).

rmp (CDCl_3) δ : 7.35 (3H,d,J=9.5 Hz; Ar- \underline{H}_2 , Ar- \underline{H}_6 y N- \underline{H}), 6.8 (2H,d, J=9.5 Hz; Ar- \underline{H}_3 y Ar- \underline{H}_5), 3.77 (3H,s; $\underline{\text{CH}}_3\text{O-Ar}$) y 2.13 ppm (3H,s; $\underline{\text{CH}}_3\text{-C=O}$).

3-bromo-4-metoxiacetanilida (9)

15 g. (90 mmoles) de (8) se disolvieron en 30 ml. (525 mmoles) de ácido acético glacial. Se colocó la disolución en un baño de hielo y se procedió a agregarse lentamente 5 ml. (195 mmoles) de Br_2 .

Hecho lo anterior se virtió sobre hielo-agua y se agregó NaHCO_3 acuoso hasta $\text{pH}=7$, se extrajo sucesivamente con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución acuosa de bisulfito de sodio, luego con agua y posteriormente con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dió como resultado unos cristales café claros, recristalizándolos en etanol se obtuvo 11.353 g. (46.5 mmoles; 51%) con p.f. = 110°C (lit.⁷ 111°C).

ir (KBr) ν máx: 3260 (N-H), 1500 (N-H), 2820 (Ar-OMe) y 1660 cm^{-1} (C=O).

rmp (CDCl_3) δ : 7.95 (1H, s ancho; N-H), 7.65 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$; Ar-H₂)
7.35 (1H, dd, $J=9.7$ y 2.5 Hz ; Ar-H₆), 6.76 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$; Ar-H₅), 3.83 (3H, s; CH₃O) y 2.13 ppm (3H, s; CH₃C=O).

Clorhidrato de la 3-bromo-4-metoxianilina (10)

6 g. (24.5 mmoles) del compuesto (9) se disolvieron en 150 ml. de ácido clorhídrico al 18% en etanol. La mezcla se calentó a reflujo y al término de dos horas se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, el producto se deposita como cristales en forma de agujas de color beige, que procedieron a filtrarse obteniéndose 5.523 g. (23.1 mmoles) del producto crudo, el cual fué recristalizado en etanol:agua (1:1) resultando 5.3868 g. (22.5 mmoles 92%) del compuesto en forma de agujas de color blanco con p.f. = $253-254^\circ\text{C}$ (lit.⁶² $254-255^\circ\text{C}$).

ir (KBr) ν máx: 3000-2820 banda ancha ($-\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$), 2580 y 1500 ($-\text{NH}_3^+$) y 1600 cm^{-1} (C=C).

rmp (DMSO-d^6) δ : 7.62 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$; Ar-H₂), 7.41 (1H, dd, $J=9.7$ y 2.5 Hz ; Ar-H₆), 6.85 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$; Ar-H₅) y 3.90 ppm (3H, s; CH₃O-Ar).

N-(3'-bromo-4'-metoxifenil)-2-(3,4-metilendioxfenil)acetamida (11)

En un matraz de dos bocas colocado sobre un baño de hielo-sal,

se mezclan 1.029 g. (4.3 mmoles; 1 eq.) del compuesto (10), diclorometano anhidro (20 ml.) y 1.8 ml. (12.9 mmoles; 3 eq.) de trietilamina. El cloruro del ácido (6) (1.3 eq.) se disuelve en diclorometano (10 ml.) y se agrega gota a gota sobre la mezcla de reacción, terminada la adición se deja agitando a 0°C.

Cuando la placa de control indicó el final de la reacción, ésta se vertió en un recipiente que contenía agua y ácido clorhídrico (1:10) posteriormente se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico (1:10), solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. El disolvente evaporado bajo presión reducida dió como resultado 1.5423 g. de un sólido amarillo que fué purificado por cromatografía en columna desarrollada en hexano; acetato de etilo (80:20), obteniéndose 1.4919 g. (4 mmoles; 95%) de un sólido blanco con p.f. = 154-155°C (éter).

ir (KBr) ν máx: 3280 banda ancha (C-NH), 1530 (N-H), 1250 (C-N), 1660 (N-C=O), 2780, 930 y 715 (OCH₂O), 2840 (Ar-OCH₃) y 1035 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : 7.55 (1H, d, J=2.5 Hz; Ar-H₂), 7.40 (1H, dd, J=8.9 y 2.5 Hz; Ar-H₆), 6.97 (1H, s ancho; -NH), 6.81 (1H, d, J=8.9 Hz; Ar-H₅), 6.78 (3H, s; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 6.0 (2H, s; OCH₂O), 3.88 (3H, s, CH₃O-Ar) y 3.65 ppm (2H, s, ArCH₂C=O).

N-(3'-bromo-4'-metoxifenil)-N-(metoximetil)-3,4-metilendioxfenilacetamida (12)

Se mezclaron 0.100 g. (0.274 mmoles) de la amida (11) con tetrahidrofurano anhidro y amiduro de sodio en exceso, la mezcla de reacción se puso a reflujo suave durante 20 minutos después de los cuales se enfrió y se adicionaron 0.333 ml. (4.39 mmoles; 16 eq.) de clorometilmetiléter. Se inició de nueva cuenta el reflujo suave durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte en un vaso conteniendo hielo; agua extraíendose la fase acuosa con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación, bajo presión reducida, del

disolvente conduce a 0.0935 g. de un aceite ámbar el cual se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (70:30) corrida 3 veces obteniéndose 0.0683 g. (0.167 mmoles; 56%) de un aceite amarillo claro.

ir(película) ν máx: 2830 (C-OCH₃), 2780 y 930 (OCH₂O), 1035 (C-O) y 1665 cm⁻¹ (N-C=O).

rmp (CDCl₃) δ : 7.25 (1H,d, J=2.7 Hz; Ar-H₂), 7.06 (1H,dd, J=9 y 2.7 Hz; Ar-H₆), 6.5 (1H,d, J=9 Hz; Ar-H₅), 6.90 (1H,s; Ar-H₂), 6.75 (1H,d, J=8 Hz; Ar-H₆), 6.38 (1H,d, J=8 Hz; Ar-H₅), 5.90 (2H,s; OCH₂O), 4.95 (2H,s; CH₃O-CH₂-N), 3.82 (3H,s; CH₃O-Ar) y 3.40 ppm (5H,s; N-CH₂-OCH₃ y C₆H₅-CH₂C=O).

em e/m (%): 409 (M+2, 14.81), 407 (M⁺, 13.97) y 135 (100).

N-(3'-bromo-4'-metoxifenil)-N-(bencil)-3,4-metilendioxfenilacetamida (13)

Se disolvieron 2 g. (5.49 mmoles) del compuesto (11) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml.), se agregó 0.06903 g. (17.7 mmoles; 3.22 eq.) de amiduro de sodio y 0.98 ml. (8.2 mmoles; 1.5 eq.) de bromuro de bencilo, aislándose de la humedad con una trampa de cloruro de calcio. Se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante seis horas, después de las cuales se vertió la mezcla de reacción en un recipiente que contenía salmuera:hielo. Se hicieron 3 extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y la evaporación del disolvente a presión reducida dió como resultado 3.0298 g. de un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en columna desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20) obteniéndose 2.469 g. (5.4 mmoles; 99%) de un aceite viscoso amarillo.

ir(película) ν máx: 2780 y 930 (OCH₂O), 2850 (Ar-OCH₃), 1660 (N-C=O), 1605 y 1500 cm⁻¹ (C=C).

rmp (CDCl₃) δ : 7.20 a 7.0 (6H,m; N-CH₂C₆H₅ y Ar-H₂), 6.75-6.30 (5H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆, Ar-H₅, y Ar-H₆), 5.90 (2H,s; OCH₂O), 4.80 (2H,s; N-CH₂-Ar), 3.88 (3H,s;

δ $\text{CH}_3\text{O-Ar}$) y 3.35 ppm (2H, s; $\text{Ar-CH}_2\text{-C=O}$).
em e/m (%): 455 (M+2, 22.2), 453 (M⁺, 22.2), 135 (100) y 91 (73).

1-bencil-3-(3,4-metilendioxfenil)-5-metoxiindol-2-ona (14)

En un matraz de dos bocas se mezclaron a -60°C y con atmósfera de nitrógeno 0.772 ml. (3.6 mmoles; 2.86 eq.) de hexametildisilazano con 10 ml. de tetrahidrofurano anhidro y 2.91 ml. (3.49 mmoles; 2.73 eq.) de una solución de n-butil litio (1.2 M). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a -60°C y se goteó sobre una solución de 0.5814 g. (1.28 mmoles) del compuesto (13) en 10 ml. de tetrahidrofurano también enfriada a -60°C y con atmósfera de nitrógeno.

Terminada la adición y sin quitar el baño de enfriamiento se dejó subir la temperatura lentamente, después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo-agua y se le agregó aproximadamente 10 ml. de ácido clorhídrico (3M) y 10 ml. de salmuera, se hicieron las extracciones exhaustivas con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y luego con salmuera para por último secarse con sulfato de sodio anhidro. La evaporación a presión reducida nos dió 0.6027 g. de producto crudo que fue purificado por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano; acetato de etilo (70:30) corrida 3 veces, obteniéndose 0.3064 g. (0.82 mmoles; 64%) de un aceite amarillo.

ir (película) ν máx: 2780 y 931 (OCH_2O), 1652 (N-C=O) y 1037 cm^{-1} (C-O).

rmp (CDCl_3) δ : 7.35-7.0 (6H,m; $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ y Ar-H_7), 6.64 (1H,d, $\text{J}=9$ Hz; Ar-H_5), 6.60 (1H,d, $\text{J}=9$ Hz; Ar-H_4), 6.40 (2H,d, $\text{J}=2$ Hz; Ar-H_6 y Ar-H_2), 6.23 (1H,dd, $\text{J}=9$ y 2 Hz; Ar-H_6), 5.92 (2H,s; OCH_2O), 5.0 (1H,d, $\text{J}=14$ Hz; $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 4.64 (1H,d, $\text{J}=14$ Hz; $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 4.80 (1H,s; Ar-H_3) y 3.86 ppm (3H,s; $\text{CH}_3\text{O-Ar}$).

3-(3,4-metilendioxfenil)-5-metoxiindol-2-ona (15)

Se disolvieron 0.5484 g. (1.47 mmoles.) del compuesto (14) en etanol (aproximadamente 10 ml.) y se le agregó 30% en peso de Pd(OH)_2

puro (0.1645 g.). La mezcla se colocó en un Parr de hidrogenación y fué calentada hasta una temperatura externa entre 50 y 55°C, con una presión de 35 Lb/plg² y agitándose por espacio de dos horas, transcurrido este tiempo se filtró el catalizador a través de celita y se lavó con 60 ml. de una mezcla de tetrahidrofurano:etanol (1:1). El disolvente fue evaporado a presión reducida obteniéndose un crudo en forma de aceite oscuro que tras ser purificado en cromatografía en placa desarrollada en hexano:acetato de etilo (75:25) y corrida 3 veces resultó en 0.218 g. (0.177 mmoles; 52%) de un sólido blanco con p.f.= 112°C (éter).

ir (película) ν máx; 3359 (-OH), 3334 (-NH), 1658 (N-C=O), 1512 y 1245 (N-H y C-N) y 2784 cm⁻¹ (OCH₂O).

rmp (CDCl₃) δ : 8.80 (1H,s ancho; N-H), 7.42 a 7.30 (2H,m; Ar-H₇ y Ar-H₆), 6.95-6.65 (4H,m; Ar-H₄, Ar-H₆, Ar-H₂, y Ar-H₅), 5.90 (2H,s; OCH₂O), 4.97 (1H,s; Ar-H₃), 3.78 (1H,s ancho; protón forma enólica OH) y en 3.75 ppm (3H,s; CH₃O-Ar).

em e/m (%): 283 (M⁺, 0.84), 255 (2.54), 240 (2.54), 151 (100) y 123 (22.9).

1-bencil-4-metoxianilina (17)

Se mezclaron 40 g. (0.325 moles; 2 eq.) de la 4-metoxianilina con 18.68 ml. (0.1626 moles; 1 eq.) de cloruro de bencilo, sin disolvente se calentaron durante una hora a 80°C. Al finalizar la reacción, la mezcla del matraz fue sometida a una percolación en sílica gel desarrollada en hexano:acetato de etilo (60:40), para eliminar el exceso de la 4-metoxianilina. Posteriormente se purificó el producto mediante una destilación a presión reducida obteniéndose 27.4544 g. (0.1288 moles; 79%) de un sólido amarillo p.e.= 157°C/1 mm Hg., y p.f.= 51°C (hexano) (lit.²⁰ 52°C).

ir (película) ν máx: 3400 (-C-NH), 1520 (N-H), 2840 (Ar-OCH₃) y 820 cm⁻¹ para 2H adyacentes aromáticos (subst. para).

rmp (CDCl₃) δ : 7.30 (5H,s; N-CH₂-C₆H₅), 6.75 (2H,dd, J=7.6 Hz;

Ar-H₃ y Ar-H₅), 6.55 (2H,dd, J=7.6 Hz; Ar-H₂ y Ar-H₆), 4.27 (2H,s; N-CH₂-Ar), 3.70 (3H,s; CH₃O-Ar) y 3.58 ppm (1H,s; N-H).

1-fenil-2-[N,N-(bencil)-(4'-metoxifenil)] aminoetanona (19)

Se disuelven 0.200 g. (0.938 mmoles.) de (17) en 10 ml. de etanol y se adicionan 0.466 g. (2.34 mmoles; 2.5 eq.) de la 1-fenil-2-bromoetanona más 0.3752 g. (3.75 mmoles.; 4 eq.) de carbonato de calcio quedando una suspensión amarilla. La mezcla se coloca a reflujo toda la noche y al terminar la reacción se filtra en caliente, sobre celita, el carbonato de calcio. El producto cristaliza en frío, se filtran los cristales y se lavan con etanol frío obteniéndose 0.2437 g. (0.736 mmoles.; 79%) de cristales amarillos recristalizables en etanol con p.f. = 94-95°C.

ir (KBr) ν máx; 2830 (Ar-OCH₃), 1690 (Ar-C=O) y 1595 cm⁻¹ (C=C).
rmp (CDCl₃) δ : 7.92 (2H,dd, J=8 y 2.2 Hz; Ar-H₂ y Ar-H₆), 7.60-7.2 (3H,m; Ar-H₃, Ar-H₄ y Ar-H₅), 7.30 (5H,s; N-CH₂-C₆H₅), 6.77 (2H,d, J=9.6 Hz; Ar-H₃, y Ar-H₅), 6.60 (2H,d, J=9.6 Hz; Ar-H₂, y Ar-H₆), 4.73 (2H,s; N-CH₂-Ar), 4.65 (2H,s; N-CH₂C=O) y 3.73 ppm (3H,s; CH₃O-Ar).

1-bencil-3-fenil-5-metoxiindol (20)

Se mezclaron 0.5 g. (1.5 mmoles) de (19) con 1.643 g. (12 mmoles. 8 eq.) de cloruro de zinc anhidro en 5 ml. de propanol. La mezcla de reacción se colocó a reflujo y después de 3 horas se dió por finalizada la reacción. A la mezcla se le adicionó agua y se evaporó a presión reducida el propanol extraíendose sucesivamente con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó unas 4 veces con solución saturada de bicarbonato de sodio luego con agua y salmuera, procediéndose a secar con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dió 0.481 g. de crudo el cual se purificó en una columna cromatográfica desarrollada en hexano:acetato de etilo (95:5) dando como resultado 0.3365 g. (1.0 mmoles.; 71%) de un compuesto cristalino café claro, que recristalizado en etanol dió un sólido amarillo con

p.f. = 85-87°C.

ir (KBr) ν máx: 2840 (Ar-OCH₃), 1600 (C=C), 690 y 735 (monosustitución) y 860 cm⁻¹ (2H adyacentes en anillo aromático).

rmp (CDCl₃) δ : 7.7 a 7.1 (13H, m; Ar-H₄, Ar-H₇, 2C₆H₅ y Ar-H₂), 6.85 (1H, dd, J=8 y 2.5 Hz; Ar-H₆), 5.30 (2H, s; N-CH₂-Ar) y 3.85 ppm (3H, s; CH₃O-Ar).

em e/m (%): 313 (M⁺, 100), 91 (69.13), 222 (29.6), 207 (5.34), 298 (4.93), 270 (1.64), 179 (10.69) y 282 (0.82).

uv (etanol): λ máx 220 y 270 μ m

1-bencil-3-fenil-5-metoxiindolina (21)

Se disolvieron 0.3 g. (0.95 mmoles.) de (20) en 2 ml. de ácido trifluoroacético dando una solución de color vino, luego se agregó 0.279 g. (3.8 mmoles; 4 eq.) de trimetilamina borano, la mezcla de reacción se mantuvo con agitación con atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos, tiempo en el cual la solución disminuyó su color hacia un naranja rojizo. Terminada la reacción se virrió en un vaso conteniendo hielo-agua, se le adicionó una solución de hidróxido de sodio (25%) hasta pH alcalino y se extrajo exhaustivamente con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida resultó en 0.355 g. de crudo que fue purificado por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (95:5) dando 0.2356 g. (0.747 mmoles; 78%) de un aceite viscoso de color ambarino.

ir (película) ν máx: 2850 (Ar-OCH₃), 1600 (C=C), 700 y 740 (monosustitución).

rmp (CDCl₃) δ : 7.90 - 7.60 (11H, m; Ar-H₇, 2 C₆H₅), 7.05-6.85 (2H, m; Ar-H₆ y Ar-H₄), 4.65 (1H, d, J=15 Hz; N-CH-Ar), 4.30 (1H, d, J= 15 Hz; N-CH-Ar), 4.56 (1H, dd, J=16 y 10 Hz; Ar-H₂), 4.02 (1H, t, J= 16 y 10 Hz; Ar-H₂), 3.90 (3H, s; CH₃O-Ar) y 3.33 ppm (1H, t, J=10 Hz; Ar-H₃).

em e/m (%): 315 (M⁺, 69.13), 91 (100), 300 (17.28), 224 (61.72), 209 (14.81) y 181 (15.62).

1-(4 -metoxifenil)-2- [N,N-(bencil),(4'-metoxifenil)] aminoetanona (24)

El producto se preparó como se menciona para el compuesto (19) con la diferencia de que para el (24) se utilizó t-BuOH como disolvente.

El producto no cristalizó durante la filtración del carbonato de calcio sino que requirió purificarse por columna cromatográfica desarrollada en hexano:acetato de etilo (95:5) obteniéndose un sólido café claro en 64% de rendimiento y que cristalizado en etanol dió un p.f.=98-100°C.

ir (KBr) ν máx: 2830 (Ar-OCH₃), 1675 (Ar-C=O), 1595 y 1510 cm⁻¹ (C=C).

rmp (CDCl₃) δ : 7.90 (2H,dd,J=9 Hz; Ar-H₂ y Ar-H₆), 7.28 (5H,s; NCH₂-C₆H₅)m 6,90 (2H,dd, J=9 Hz; Ar-H₃ y Ar-H₅), 6.73 (2H,dd,J=6 Hz; Ar-H₃' y Ar-H₅'), 6.60 (2H,dd,J=6 Hz; Ar-H₂' y Ar-H₆'), 4.65 (2H,s; NCH₂-C₆H₅), 4.60 (2H,s; NCH₂C=O), 3.85 (3H,s; CH₃O-Ar) y 3.70 ppm (3H,s; CH₃O-Ar).

1-bencil-3-(4'-metoxifenil)-5-metoxiindol (25)

El compuesto fue preparado como se indica en la técnica para el (20) obteniéndose el producto que se purificó en cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (85:15) dando 63% de un sólido de color café claro con p.f. 87-88°C (etanol).

ir (KBr) ν máx: 2830 (Ar-OCH₃), 1032 (C-O) y 1605 cm⁻¹ (C=C).

rmp (CDCl₃) δ : 5.27 (2H,s; N-CH₂-C₆H₅) y 3.85 ppm (6H,s; CH₃O-Ar).

3-fenil-5-metoxiindol (23)

Se mezclaron 0.175 g. (0.555 mmoles.) de (21) con 4 ml. de etanol y 10 ml. de ciclohexeno más 0.035 g. (20% en peso compuesto/catalizador) de hidróxido de paladio. Se dispuso la mezcla a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. (Los disolventes como etanol, ciclohexeno y diclorometano fueron previamente aereados con una corriente de nitrógeno antes de su utilización). Cuando la placa de control indicó consumo total de materia prima la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida dejando un aceite oscuro el cual se purificó por una cromatografía en capa fina desarrollada en hexano:acetato de etilo (95:5) corrida 2 veces. Se obtuvo 0.060 g. (0.266 mmoles;48%) de un aceite color ámbar.

ir(película) ν máx: 3420 (Ar-NH-R), 1605 y 1590 (C=C) y 2840 (ArOCH₃).
rmp (CDCl₃) δ : 8.25-8.0 (1H, señal ancha; N-H), 7.70-7.20 (8H,m;
 -C₆H₅, Ar-H₂, Ar-H₄ y Ar-H₇), 6.86 (1H,dd, J=8.86 y
 2.53 Hz; Ar-H₆) y 3.85 ppm (3H,s; CH₃O-Ar).
 em e/m (%): 223 (M⁺, 100), 208 (19.7), 180 (37), 152(17.28) y 127 (9).

1-(4-metoxifenil)-2-(N,N-bencil-4'-metoxifenil)aminoetanol (27)

Se mezclaron 0.600 g. (1.6 mmoles.) de(19) en 20 ml. de metanol y 15 ml. de tetrahidrofurano quedando una solución color ámbar. La solución se colocó con agitación en un baño de agua y fue agregándose, poco a poco, un exceso de borohidruro de sodio hasta que la placa de control mostró consumo total de materia prima. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se le agregó ácido clorhídrico (1:10), se evaporó el metanol y se hicieron extracciones sucesivas con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. Se procedió a evaporar el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.625 g. de un aceite oscuro el cual se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20) obteniéndose 0.5125 g. (1.41 mmoles.; 85%) de un aceite amarillo.

ir (película) ν máx: 3450 banda ancha (-OH), 2840 (Ar-OCH₃), 1615

(C=C), 1035 (C-O), 740 y 695 cm^{-1} (monosustitución aromática).

rmp (CDCl_3) δ : 7.30-7.15 (7H,m; N- CH_2 - C_6H_5 , Ar- H_2 y Ar- H_6), 6.90 a 6.80 (6H,m; Ar- H_2 , Ar- H_3 , Ar- H_5 , Ar- H_6 , Ar- H_5 y Ar- H_6), 4.83 (1H, t ancho, $J=6.4$ Hz, CH-OH), 4.45 (2H,s; N- CH_2Ar), 3.80 (3H,s; $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.75 (3H,s; $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.40 (2H, d ancho, $J=6.4$ Hz; N- CH_2CH) y 3.50 ppm (1H, s; CH-OH).

Intento de ciclización de (27) con ácido trifluoroacético (27')

Se disolvieron 0.2788 g. (0.768 mmoles.) del alcohol (27) en 3 ml. de ácido trifluoroacético a 0°C , observándose una disolución rojo vino a la cual se le agregó 0.1 ml. de ácido metansulfónico. La reacción se mantuvo con agitación a 0°C con atmósfera de nitrógeno. Después de 60 minutos de reacción, se virtió en un recipiente que contenía una mezcla de hielo-agua y se adicionó lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (25%) hasta pH básico extrayendo se con diclorometano exhaustivamente. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar la fase diclorometilénica a presión reducida se obtuvo 0.250 g. de crudo el cual se purificó en cromatografía de capa fina desarrollada en hexano:acetato de etilo (90:10) corrida 3 veces, resultando 0.114 g. (0.33 mmoles.; 43%) de (27') como un aceite color naranja.

ir (película) ν máx: 2840 (Ar- OCH_3), 1615 (C=C), 1040 (C-O) y 830 cm^{-1} (2H adyacentes en anillo aromático).

rmp (CDCl_3) δ : 7.30-6.60 (12H,m: N- CH_2 - C_6H_5 y 7 Ar-H), 4.37 (2H, s; N- CH_2 -Ar), 4.50 - 4.1 (1H,m; CH), 3.70 (3H,s; Ar- OCH_3), 3.73 (3H,s; Ar- OCH_3), 3.34 (1H,dd; $J=12$ y 7 Hz CH_2 de ciclobutano) y 3.69 ppm (1H,dd, $J=12$ y 7 Hz CH_2 de ciclobutano).

em e/m (%): 345 (M^+ , 70.7).

1-nitrociclohexeno (28)

En un matraz bola de un litro de disuelven 16.829 g. (0.243 moles; 2 eq.) de nitrito de sodio en 250 ml. de agua, a la solución se agregan 33.1 g. (0.1219 moles; 1 eq.) de cloruro mercúrico y cuando éste se ha disuelto, se adicionan 12.34 ml. (0.1219 moles) de ciclohexeno y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 30 horas. Desde el comienzo se va formando un precipitado blanco que es el compuesto organomercuriado. Concluido el tiempo de reacción el precipitado se filtra y se redisuelve en 500 ml. de diclorometano, a esta solución se adicionan 64.3 ml. (0.160 eq.) de una solución de hidróxido de sodio (2.5 N) y se agita durante 5 minutos, inmediatamente se forma un precipitado negro, Después de la agitación, se neutraliza con ácido clorhídrico (1N) y se filtra el precipitado negro a través de celita. Se separan la fase acuosa de la orgánica y la fase acuosa se extrae con diclorometano, los extractos orgánicos se lavan con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente dió como resultado 14.868 g. (0.117 moles; 96%) de un aceite verdoso el que se purificó por destilación a presión reducida con p.e.= 93-95°C/8-9 mm Hg. (lit.⁶² 87°C/4 mmHg) dando 14.666 g. (0.115 moles; 95%) de un aceite verde claro de olor irritante.

ir (película) ν máx: 1670 y 825 ($\overset{R}{C}=\overset{R}{C}-\overset{H}{H}$), 1520 y 1335 cm^{-1} (C-NO₂).

rmp (CDCl₃) δ : 7.29 (1H, m, $W_{1/2} = 7.5$ Hz; $\overset{H}{C}=\overset{H}{C}-\text{NO}_2$), 2.75-2.10 (4H, m; $-\overset{H}{C}H_2-\overset{H}{C}=\overset{H}{C}-\overset{H}{C}H_2$) y 1.95-1.40 (4H, m; 2 CH₂ anillo ciclohexénico).

uv (etanol): λ máx. 253 nm ($\epsilon = 8437.5$).

em e/m (%): 127 (M⁺, 9.87), 97 (13.8), 81 (100) y 53 (38).

N,N-dietyl-3,4-metilendioxifenilacetamida (29)

Habiéndose preparado 0.8342 g. (5.18 mmoles.) del cloruro del ácido homopiperonflico (6) como ya se dijo anteriormente y después de eliminarle el benceno a presión reducida, disuelto en diclorometano se solocó en un matraz de dos bocas adaptado con un septum,

trampa de cloruro de calcio, agitación magnética y enfriado a 0°C. Después se le agregaron 1.18 ml. (11.4 mmoles; 2.2 eq.) de dietilamina disuelta en 2 ml. de diclorometano observándose el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Después de 35 minutos en que la reacción se mantuvo con agitación a 0°C, se observó por la placa de control el consumo total de materia prima. La mezcla de reacción se virtió en un vaso que contenía una mezcla de agua-ácido clorhídrico (1:10) y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico (1:10), solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Se secó con sulfato de sodio anhidro y tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo 1.064 g. de un aceite naranja, el cual se destiló a 151°C/1 mmHg resultando 0.906 g. (3.85 mmoles.; 74%) de un aceite amarillo.

ir (película) ν máx: 2870 (OCH₂O), 925 (OCH₂O), 1645 (N-C=O), 1248 y 1220 (R₃N), 795 y 868 cm⁻¹ (patrón de sustitución de aromáticos 1.2.4).

rmp (CDCl₃) δ : 6.80=6.62 (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 5.90 (2H,s; (OCH₂O), 3.58 (2H,s; Ar-CH₂C=O), 3.33 (4H,q,J=7Hz; N-CH₂-CH₃) y 1.12 ppm (6H,t, J=7 Hz; N-CH₂-CH₃).

em e/m (%): 235 (M⁺,26.6), 135 (51.1), 100 (100) y 72 (67.7).

N,N-Dietil-2(2'-nitrociclohexil)-3,4-metilendioxifenilacetamida (30)

Se disolvieron 0.6349 g. (2.7 mmoles) de la amida (29) en 5 ml. de tetrahidrofurano seco y enfriado a -78°C se le añadió 2.13 ml. (3.63 mmoles; 1.1eq) de nitrociclohexeno (28) disuelto en 5 ml. de tetrahidrofurano, después de la adición se cambió el baño de hielo seco-acetona por un baño de hielo-metanol. Aproximadamente después de una hora en que se detectó el consumo total de materia prima, la mezcla de reacción se virtió en un recipiente que contenía una mezcla de agua-ácido clorhídrico (1:10) cuidando que el pH quedara en 7-8 y se extrajo con diclorometano exhaustivamente, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dió 1.023 g. de un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20) resultando

0.4987 g. (1.37 mmoles; 51%) de un aceite amarillo claro que son los isómeros cis y trans en relación 1:1.

ir (película) ν máx: 2780 (OCH₂O), 931 (OCH₂O), 1640 (N-C=O), 1250 y 1220 (R₃NO, 1550 y 1360 (C-NO₂) y 1040 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : 6.85-6.55 (6H,m; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆ isómeros cis y trans) 5.95 y 5.93 (4H, 2s; OCH₂O isómeros cis y trans), 5.07 (1H,m;W_{1/2}=7.5 Hz; CH-NO₂ isómero cis) y 4.32 (1H,td,J=9 y 4 Hz; CH-NO₂) isómero trans), 3.57 (1H,d,J=10 Hz; Ar-CH-C=O isómero cis), 3.50 (1H,d, J=2.5 Hz; Ar-CH-C=O isómero trans), 3.45 a 2.85 (8H, m; N-CH₂CH₃ isómeros cis y trans), 2.75 - 0.8 (18H, m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico, isómeros cis y trans) y 1.08 ppm (12 H,t, J=6.3 Hz; CH₂CH₃ isómeros cis y trans).

em e/m (%): 362 (M⁺,13.6), 316 (27.3), 216(7.84), 100 (100), 72 (34) y 44 (98.7).

2-(2'-nitrociclohexil)-3,4-metilendioxifenilacetonitrilo (31)

8 g. (0.0496 moles) de (4) se disuelven en 70 ml. de tetrahidrofurano anhidro a -78°C (baño acetona-hielo seco) con atmósfera de nitrógeno. A la solución se le añaden 53.73 ml. (0.0644 moles; 1.3 eq.) de una solución de n-butil litio (1.2 M) y se deja agitando durante 30 minutos después de los cuales se agregan 6.929 g. (0.0545 moles; 1.1 eq.) de nitrociclohexeno previamente disuelto en 30 ml. de tetrahidrofurano anhidro. Terminada la adición se permitió que la temperatura subiera a -50°C. Cuando la placa de control indicó consumo total de materia prima se adicionó, a esta temperatura, una mezcla de salmuera-ácido clorhídrico (1:10) procediéndose a evaporar el tetrahidrofurano. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación a presión reducida del disolvente dió como resultado un aceite ámbar oscuro que se purificó por columna cromatográfica desarrollada en hexano;acetato de etilo (90:10) obteniéndose 9.0281 g. (0.0313 moles; 63%) de un sólido blanco con p.f.=105-

107°C (etanol, isómero cis) y 0.334 g. (0.00115 moles; 2%) de otro sólido blanco (isómero trans) con p.f. = 154-156°C (etanol).

ir (película) ν máx: 2780 (OCH₂O), 2240 (-CN), 1615 (C=C), 1550 y 1360 (-NO₂) y 1040 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : (isómero cis) 6.75 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 6.0 (2H,s; OCH₂O), 5.12 (1H,m, W_{1/2}=8.8 Hz; -CH-NO₂), 3.85 (1H,d, J=11 Hz; -CH-CN) y 2.75 a 1 ppm (9H,m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).

(isómero trans) 6.76 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 5.97 (2H,s; OCH₂O), 4.60 (1H,td, J=11 y 4 Hz; CH-NO₂), 3.90 (1H,d, J=4 Hz; CH-CN) y 2.55 a 1.15 ppm (9H,m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).

em e/m (%): 288 (M⁺, 10.7), 242 (3.2), 160 (100) y 161 (14.81).

2(2'-nitrociclohexil)-3,4-metilendioxifenilacetaldehído (33)

Se disolvieron 0.5971 g. (2.07 mmoles.) del compuesto (31) en 15 ml. de tetrahidrofurano anhidro. El matraz de reacción se enfrió a -78°C (hielo seco-acetona) y se añadió 6.21 ml. (6.21 mmoles; 3 eq.) de una solución (1M) de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), dejándose por 15 minutos a esta temperatura. Después se cambió el baño a 0°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en un recipiente conteniendo hielo-salmuera y ácido clorhídrico (1:10). Se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro.

La evaporación del disolvente a presión reducida dió como resultado 0.487 g. (81%) de crudo el cual se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (95:5) corrida 5 veces obteniendo 0.18 g. (0.621 mmoles; 30%) del isómero trans, sólido amarillo claro con p.f. 92-93°C (etanol) y 0.1025 g. (0.35 mmoles; 17%) del isómero cis, un aceite de color amarillo.

ir (película) ν máx: 2820 y 2720 (sobretonos -CH=O), 1720 (C=O),

1610 (C=C), 1495 y 1355 (-NO₂), 860 (C-N), 2780 (Ar-OCH₃) y 1040 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : (trans) 9.57 (1H,d,J= 2Hz; CH=O), 6.77 (1H,d,J= 7 Hz; Ar-H₅), 6.65-6.45 (2H,m; Ar-H₂ y Ar-H₆), 5.95 (2H,s; OCH₂O), 4.20 (1H,m; W_{1/2}= 7.5 Hz; CH-NO₂), 3.9 (1H, dd, J=10 y 2 Hz; CH-CH=O) y 2.60 a 1.10 ppm (9H,m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).

(cis) 9.57 (1H,d,J= 1 Hz; CH=O), 6.77 (1H,d, J= 7 Hz; Ar-H₅), 6.55-6.45 (2H,m; Ar-H₂ y Ar-H₆), 5.95 (2H,s; OCH₂O), 5.20 - 5.0 (1H,m; W_{1/2}= 7.5 Hz; CH-NO₂), 3.61 (1H,dd,J= 10 y 1.2 Hz; CH-CH=O) y 2.60 - 1.1 ppm (9H, m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).

2(2'-oxociclohexil)-3,4-metilendioxfenilacetónitrilo (32)

1 g. (3.47 mmoles) de (31) fue disuelto en la cantidad mínima de metanol seco (aprox. 15 ml.) esta solución se adicionó a otra solución de metóxido de sodio preparada con 0.0946 g. (4.11 mmoles, 1.18 eq.) de sodio disuelto en la mínima cantidad de metanol seco. Inmediatamente después de la adición del compuesto al metóxido de sodio la solución resultante se gotea sobre una solución (9.53 N) enfriada a -35°C (hielo seco-tetracloruro de carbono) que contiene 8.15 ml. (149.6 mmoles; 43.11 eq.) de ácido sulfúrico concentrado y 31.4 ml. de metanol. La mezcla de reacción se continua agitando a -35°C hasta que la placa de control indicó consumo total de materia prima. La mezcla de reacción se virtió en 173.6 ml. de diclorometano y se hicieron 2 lavados con agua; uno de 90 ml. y el otro de 40 ml. La fase orgánica se neutralizó con 43.4 ml. de una solución de hidróxido de sodio (4%) y luego se lavó con agua y salmuera secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dió 0.817 g. del cetal crudo que se disolvió en tetrahidrofurano (aprox. 15 ml.) y se le agregó ácido clorhídrico (1:10) dejándose con agitación durante una noche. Después se le agregó a la reacción salmuera y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, secándose con sulfato de

sodio anhidro. La evaporación de la fase orgánica condujo a un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en capa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20) dando 0.7046 g. (2.74 mmoles; 79%) de una mezcla de un sólido blanco y un aceite amarillo. El sólido fue recristalizado en etanol p.f. = 130-131°C. La proporción de los diastereoisómeros fue 1:1.

ir (película) ν máx: 2245 (-CN), 1715 (C=O), 1615 (C=C), 2800 (OCH₂O), y 1040 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : (sólido treo) 6.76 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 5.95 (2H,s; OCH₂O), 4.45 (1H,d, J= 5 Hz; -CH-CN) y 2.75 - 1.20 ppm (9H,m; 4CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).

(aceite eritro) 6.75 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 5.95 (2H,s; OCH₂O), 4.05 (1H,d, J= 7.5 Hz; CH-CN) y 2.75 - 1.20 ppm (9H,m; 4CH₂ y 1CH anillo ciclohexánico).

em e/m (%): 257 (M⁺, 23), 229 (40.7), 160 (100).

3-(3',4'-metilendioxifenil)-octahidroindol (34)

0.4749 g. (1.84 mmoles) de (32) se disolvieron en 20 ml. de isopropanol y entibiando, se agregaron 1.422 g. de Níquel-Raney activado en isopropanol. La mezcla de reacción se colocó en el Parr de hidrogenación a 50 Lb/plg² con agitación y a una temperatura externa de 55-57°C durante 48 horas, después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre un Schott recubierto de celita y lavando varias veces con una mezcla de tetrahydrofurano:etanol (1:1). Se procedió a evaporar el disolvente bajo presión reducida obteniéndose 0.2647 g. de un aceite amarilloso el cual fue purificado en cromatografía en placa preparativa desarrollada en trimetilamina:diclorometano (5%) (la trimetilamina disuelta previamente en metanol al 18%). Se obtuvo 0.2347 g. (0.95 mmoles; 52%) de un aceite amarillo.

ir (película) ν máx: 3350 banda ancha (-NH), 1490 (flexión N-H), 1250 (C-N), 1615 (C=C), 2780 (OCH₂O), 1040 (C-O) y 720 cm⁻¹ (-(CH₂)₄).

rmp (CDCl₃) δ : 6.67 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅, y Ar-H₆), 5.88 (2H,s;

(OCH₂O), 4.04 (1H, s ancho; -NH), 3.60- 3.20 (2H, m; (Ar-H₂), 2.97 (1H, dd, J= 7.5 y 18 Hz; Ar-H₃), 2.80-2.40 (1H, m; Ar-H_{7a}), 2.05 (1H, m; Ar-H_{3a}) y 1.90-0.9 ppm (8H, m; 4 CH₂ anillo ciclohexánico).

em e/m (%): 245 (M⁺, 67.4), 244 (19.46), 230 (4.98), 216 (12.34), 148 (43.45), 202 (100) y 188 (45.9).

N,N-diethyl-2(2'-aminociclohexil)-3,4-metilendioxfenilacetamida (35).

0.4546 g. (1.25 mmoles.) de la nitroacetamida (3) se disolvió en aproximadamente 20 ml. de etanol absoluto y se le añadió 0.113 g. (25% en peso) de óxido de platino. Después se colocó en el Parr de hidrogenación a una presión de 50 Lb/plg² a temperatura ambiente y al cabo de 4 horas la mezcla de reacción se filtró en un Schott recubierto con una capa de celita, la cual se lavó con etanol y tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 0.3892 g. de crudo, los que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en una mezcla al 2% de trimetilamina:diclorometano (estando la trimetilamina en una solución metanólica al 18%). El producto puro resultó en 0.3246 g. (0.977 mmoles; 78%) de un aceite ámbar.

ir (película) v máx: 3380 y 3370 (NH₂), 1620 (flexión NH₂) y 1250 (N-H), 1640 (N-C=O), 2780 (OCH₂O) y 1040 (C-O).
rmp (CDCl₃) δ: 6.85 -6.65 (3H, m: Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 5.92 (2H, s; OCH₂O), 3.85 (1H, d, J= 7Hz; Ar-CH-C=O), 3.32 (5H, c, J=7 Hz; 2 N-CH₂CH₃ y CH-NH₂), 2.78 (2H, s ancho; -NH₂), 2.55- 0.90 ppm (9H, m; 4CH₂ y 1CH anillo ciclohexánico).

1-(acetil)-3-(3'4'-metilendioxfenil)-octahidroindol (40)

En un matraz de bola se colocaron 0.052 g. (0.212 mmoles.) del compuesto (34) más 1 ml. de piridina y 1 ml. de anhídrido acético, tapándose con una trampa de drierita, se dejó en reposo durante toda la noche. Después la mezcla de reacción se vertió sobre un vaso que contenía hielo y ácido clorhídrico (1:10), se agitó durante 30 minu-

tos y se comprobó que el pH estuviese ligeramente ácido. Se extrajo con acetato de etilo exhaustivamente, la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico (1:10), solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente dió 0.057 g. de crudo el cual se purificó en cromatografía de placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (70:30) corrida 2 veces, resultando 0.0324 g. (0.112 mmoles.; 53%) de un aceite incoloro.

ir (película) ν máx: 2780 (OCH₂O), 1650 (N-C=O), 1500 (C=C).

rmp (CDCl₃) δ : 6.66 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅, y Ar-H₆), 5.91 (2H,s; (OCH₂O), 4.15- 2.75 (4H,m; Ar-H₂, Ar-H₃ y Ar-H_{7a}), 2.10 (3H,s; CH₃-C=O) y 2.0 a 0.9 ppm (8H,m; 4 CH₂ anillo ciclohexánico).

1-formil-3(3',4'-metilendioxfenil)octahidroindol (41)

0.130 g. (0.530 mmoles.) de (34) se disolvieron con 1.325 ml. (23.18 mmoles.) de ácido fórmico y se agregaron 0.439 ml. (4.64 mmoles.) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación calentando a unos 50°C por dos horas, se aisló de la humedad con una trampa de cloruro de calcio. A la reacción se le agregó hielo mas agua y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con: solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida quedando 0.1066 g. de crudo el cual se purificó en cromatografía en placa preparativa desarrollada en trimetilamina:diclorometano (5%) obteniéndose 0.0849 g. (0.346 mmoles; 59%) de un aceite amarillo claro.

ir (película) ν máx: 2780 (OCH₂O), 1650 (N-C=O) y 1040 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : 8.26 (1H,s; N-CH=O), 6.60- 6.66 (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, y Ar-H₆), 4.0- 3.15 (4H,m; Ar-H_{7a}, Ar-H₂ y Ar-H₃) y 2.30- 0.95 ppm (8H,m; 4 CH₂ anillo ciclohexánico).

em e/m (%): 273 (M⁺,100), 244 (7.4), 216 (15.55), 135 (51), 192 (37).

1-carbobenciloxi-3(3',4'-metilendioxfenil)-octahidroindol (44)

Se disolvieron 0.800 g. de (34) crudo en tetrahidrofurano seco, se agregó 1.579 g. (0.114 moles; 3.5 eq.) de carbonato de potasio, 1.39 ml. (9.7 mmoles; 3 eq.) de cloroformiato de bencilo y 2 ó 3 gotas de DMAP. La mezcla de reacción se colocó a reflujo durante toda la noche. Después se vertió sobre un vaso que contenía salmuera y ácido clorhídrico (1:10), se extrajo 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente bajo presión reducida dió 2.85 g. de crudo que fue purificado por cromatografía en columna desarrollada en hexano:acetato de etilo (90:10), obteniéndose 0.7259 g. (1.91 mmoles; 68%) de un aceite amarillo.

ir (película) ν máx: 2780 (OCH₂O), 1705 (N-C=O), 1605 (C=C), 1040 (C-O), 735 y 695 cm⁻¹ (monosustitución de aromáticos).

rmp (CDCl₃) δ : 7.35- 7.32 (5H,m; C₆H₅-CH₂O), 6.67 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅ y Ar-H₆), 5.90 (2H,s; OCH₂O), 5.13 (2H,s; Ar-CH₂O).
em e/m (%): 379 (M⁺, 19.5), 288 (14.8), 244 (14.8), 215 (5.0), 135 (31.7) y 91 (100).

1-carbobenciloxi-3-(2'-clorometil-4',5'-metilendioxfenil)octahidroindol (45)

En un matraz de 3 bocas dispuesto con un tubo de burbujeo, una trampa de CaCl₂ y un septum, se vertieron 4.02 ml. (1.32 mmoles; 1.5 eq.) de una solución de formaldehído acuoso (37%) y se le burbujeó cloruro de hidrógeno durante 5 minutos con un flujo muy suave. La reacción se agitó magnéticamente todo el tiempo a temperatura de 0°C. Después de los 5 minutos se goteó, dentro del matraz, una solución que contenía 0.3354 g. (0.8884 mmoles) del compuesto (44) disuelto en 2 ml. de dioxano, durando la adición aproximadamente 5 minutos, tiempo en el cual continuaba burbujeándose el gas.

Terminada la adición se detuvo el flujo de gas, tapándose el sistema herméticamente, después de 4 horas en que finalizó la reac-

ción se enfrió en un baño de hielo y diluyéndose con acetato de etilo se le agregó salmuera, se separaron las fases y la acuosa se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 4 veces con agua o hasta pH neutro, luego se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El tratamiento se efectuó lo más rápido posible para minimizar la posibilidad de hidrólisis del clorometilado. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida obteniéndose 197 mg. del crudo que purificado por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (90;10) corrida 2 veces resultó en 0.189 g. (0.442 mmoles; 50%) de un aceite amarillo (45).

Por otra parte la fase acuosa se basificó con hidróxido de amonio hasta pH 12 y se extrajo con diclorometano obteniéndose un crudo que por purificación en cromatografía en placa preparativa desarrollada en diclorometano;metano:hidróxido de amonio (60:5:1) dió 0.023 g. (0.083 mmoles; 9.5%) de un sólido beige con p.f.= 163-165°C (éter) que resultó ser el hidroximetilado (46).

ir (película) ∨ máx: clorometilado (45)

2780 y 930 (OCH₂O), 1700 (N-COO), 1110 y 1065 (C-O), 750 y 700 (aromático monosustituído), 735 (C-Cl) y 1620 cm⁻¹ (C=C).

rmp (CDCl₃) δ : 7.50- 7.30 (5H,m; COO-CH₂C₆H₅), 6.75- 6.60 (2H,m; Ar-H₃, y Ar-H₆), 5.97 (2H,s; OCH₂O), 4.52 (2H,s; Ar-CH₂Cl), 5.13 (2H,s; C₆H₅-CH₂O-CO) y 2.0 a 0.85 ppm (8H, m; 4 CH₂ anillo ciclohexánico).

em e/m (%): 427 (M⁺, 12.6), 91 (100), 336 (7.04), 264 (1.48) y 183 (20).

ir (película) ∨ máx: hidroximetilado (46)

3300 banda ancha (-OH y NH), 1620 (C=C), 1040 (C-O), 2780 y 935 (OCH₂O) y 1488 cm⁻¹ (-NH).

rmp(CDCl₃) δ: 6.87 (1H,s; Ar-H₃), 6.79 (1H,s; Ar-H₆), 5.90 (2H,s; OCH₂O), 4.60- 4.50 (2H,m; Ar-CH₂-OH) y 2.46 ppm (2H, s ancho; OH y NH).

em e/m (%): 275 (M⁺, 37), 245 (12.34), 216 (14.8), 135 (23.7), 258 (23.7), 244 (14.8), 288 (100) y 214 (29.6).

2-bromo-4,5-metilendioxifenilacetoni-trilo (48)

Se disolvió 1 g. (6.2 mmoles.) de (4) en 20 ml. de N,N-dimetilformamida, la solución se coloca sobre un baño de hielo-agua y se le agrega gota a gota una solución de 1.437 g. (8.0 mmoles; 1.3 eq.) de N-bromo-succinimida disuelta en 20 ml. de N,N-dimetilformamida. Después de la adición se permitió que la mezcla de reacción subiera a temperatura ambiente. Cuando la reacción terminó, se vertió en un recipiente que contenía agua y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de sulfito de sodio, solución saturada de bicarbonato de sodio, varias veces con agua y salmuera. El disolvente se evaporó bajo presión reducida dejando 1.3837 g. de crudo que fue purificado en columna cromatográfica desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20), resultando 1.3115 g. (5.4 mmoles; 88%) de cristales de color verde pistache con p.f. = 59-60°C.

ir (KBr) ν máx: 2260 (-CN), 1500 y 1496 (C=C) y 1040 cm^{-1} (C-O).

rmp (CDCl_3) δ : 7.0 (1H,s; Ar-H₃), 6.90 (1H,s; Ar-H₆), 6.0 (2H,s; OCH₂O) y 3.72 ppm (2H,s; Ar-CH₂CN).

em e/m (%): 241 (M⁺2, 88.8), 239 (M⁺, 90.7), 160 (100).

2-(2'-nitrociclohexil)-2-bromo-4,5-metilendioxifenilacetoni-trilo (49)

Se disuelve 1.1907 g. (4.96 mmoles.) de (48) en 15 ml. de tetrahidrofurano anhidro, la solución se enfría a -78°C y se le agregan 4.11 ml. (6.99 mmoles. 1.3 eq.) de una solución 1.7 M. de n-butil litio en hexano. Se deja agitando a -78°C durante 30 minutos y luego se le adiciona una solución de 0.817 ml. (5.92 mmoles; 1.1 eq.) de 1-nitrociclohexeno (28) disuelto en tetrahidrofurano. Se deja agitando a esta temperatura por 30 minutos y se vierte en un recipiente que contiene salmuera-ácido clorhídrico (1:10) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera; secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación bajo presión reducida del disolvente conduce a 2.1059 g. de crudo que son purificados por cromatografía en placa preparativa obteniéndose 1.2879 g. (3.5 mmoles.

71 %) del isómero cis que es un sólido color crema con p.f.= 162-163°C (etanol) y 0.1018 g. (0.277 mmoles; 6 %) del isómero trans que es un sólido de color blanco con p.f.= 209-210°C (etanol).

ir(KBr) ν máx: 2240 (-CN), 1610 (C=C), 1550 y 1360 (-NO₂) y 1040 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl₃) δ : cis 7.0 (1H,s; Ar-H₃), 6.94 (1H,s; Ar-H₆), 6.03 (2H,s; OCH₂O), 5.10 (1H,m, W_{1/2}= 7 Hz; CH-NO₂), 4.63 (1H,d, J= 10 Hz; Ar-CH-CN), 2.70 a 1.10 ppm (9H,m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).
trans 7.0 (2H,s; Ar-H₃ y Ar-H₆), 6.0 (2H,s; OCH₂O), 4.62 (1H,td, J= 11 y 4.5 Hz; CH-NO₂), 4.32 (1H,d, J= 4 Hz; Ar-CH-CN) y 2.70 a 1.10 ppm (9H,m; 4 CH₂ y 1 CH anillo ciclohexánico).

1-(carboxietil)-3-(3'4'-metilendioxifenil)-octahidroindol (54)

Se disolvió 1 g. de (34) crudo en 12 ml. de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se colocó sobre un baño a 0°C y se adicionó 1.23 g. (1.69 ml; 12 mmoles; 3 eq.) de trietilamina y 0.78 ml. (81 mmoles; 2 eq.) de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se dejó con agitación a 0°C y aislada de la humedad mediante una trampa de cloruro de calcio. Al terminar la reacción se diluyó con agua y se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con diclorometano varias veces y el extracto orgánico se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente bajo presión reducida dió 1.1915 g. de crudo el cual se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada en hexano:acetato de etilo (90:10) obteniéndose 0.6217 g. (1.96 mmoles; 48%) del producto que es una mezcla de isómeros que según rmp se encuentran en una relación 1:1. Uno de ellos es un sólido blanco recristalizable de éter:hexano con p.f.= 113-115°C, en tanto que el otro es un aceite amarillo.

ir (película) ν máx: (mezcla) 2780 (OCH₂O), 1708 y 1698 (N-C=O), 1040 y 1115 cm⁻¹ (C-O).

rmp (CDCl_3) δ : 6.80 - 6.50 (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, y Ar-H₆), 5.90 (2H,s; OCH₂O), 4.11 y 4.10 (4H, J= 7.5 Hz; dos cuartetos O-CH₂CH₃), 1.23 y 1.26 ppm (6H, t, J= 7.5 Hz; dos triplete -CH₂CH₃).

em e/m (%): 317 (M⁺, 100), 288 (24.69), 244 (12.34), 216 (13.08) y 135 (61.4).

ir (KBr) ν máx: sólido 2785 (OCH₂O), 1679 (N-C=O), 1035 y 1110 (C-O) y 1605 cm^{-1} (C=C).

rmp (CDCl_3) δ : 6.65 (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, y Ar-H₆), 5.92 (2H,s; OCH₂O), 4.13 (2H,c, J= 7.5 Hz; OCH₂CH₃) y 1.30 ppm (3H,t, J= 7.5 Hz; OCH₂CH₃).

em e/m (%): 317 (M⁺, 60.1), 288 (15), 244 (7.5), 135 (81.4) y 29 (100).

1-(carboxietil)-3-(2'-bromo-4',5'-metilendioxfenil)octahidroindol (55)

Se disolvieron 0.3284 g. (1.03 mmoles.) del compuesto (54) en 10 ml. de N,N-dimetilformamida seca y enfriada a 0°C se le adicionó gota a gota una solución de 0.2397 g. (1.34 mmoles; 1.3 eq.) de N-bromosuccinimida disuelta en 10 ml. de N,N-dimetilformamida. La reacción se mantuvo durante todo el tiempo que duró con atmósfera de nitrógeno, después de la adición se permitió que subiera a temperatura ambiente y después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en un vaso que contenía hielo y agua. Se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio, con una solución saturada de bicarbonato de sodio, 7 veces con agua y una con salmuera, secándose con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dió 0.4884 g. del producto crudo que se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano:acetato de etilo (90:10) corrida 2 veces, obteniéndose 0.370 g. (0.937 mmoles; 90%) de un aceite incoloro).

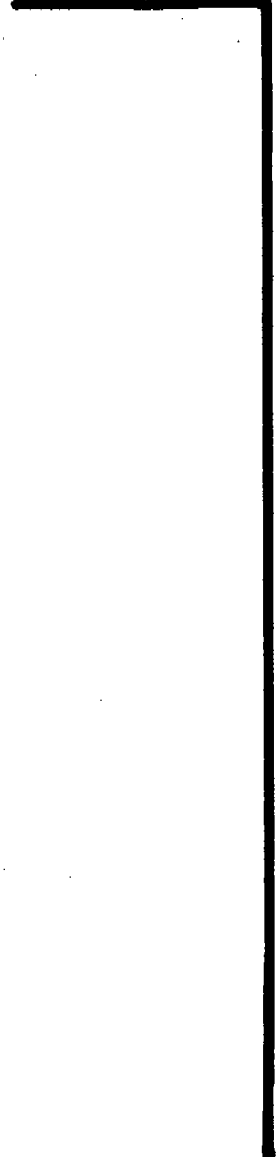
ir (película) ν máx: 2780 (OCH₂O), 1700 (N-COO), 1205 y 1110 cm^{-1} (C-O).

rmp (CDCl_3) δ : 7.0 (1H,s; Ar-H₃), 6.70 (1H,s; Ar-H₆), 5.95 (2H,s, (OCH₂O), 4.13 (2H,c, J= 7.5 Hz; OCH₂CH₃) y 1.30 ppm

(3H, t, J = 7.5 Hz; OCH₂CH₃).

em e/m (%): 397 (M+2, 45.8), 395 (M⁺, 45), 316 (100) y 366 (0.81).

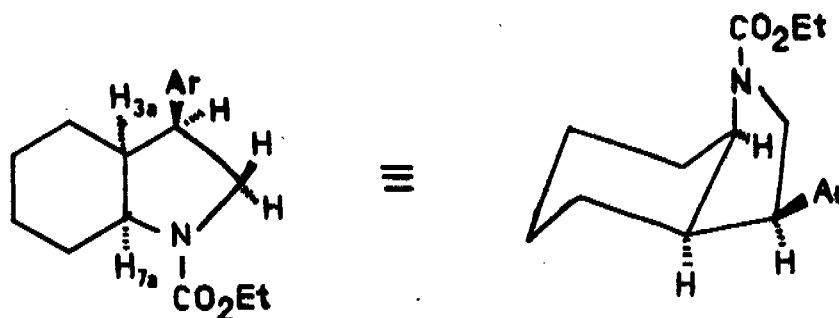
CONCLUSIONES



1. Se logra efectuar la ciclización intramolecular de un enolato de amida y el bencino con el par hexametildisilazano- $n\text{BuLi}$ para generar un sistema 3-aril-indol-2-ona, llegando a un sintón avanzado en la síntesis del esqueleto de las 5,11-metanomorfantridinas.
2. Se informa el uso exitoso del sistema $\text{Me}_3\text{NBH}_3\text{-TFA}$, en la reducción de N-alquil-3-aril indoles a la indolina respectiva, donde otros sistemas fracasaron.
3. Se desarrolló una síntesis corta (3 Pasos) y con buen rendimiento para obtener derivados de tipo 3-aril octahidroindólicos que constituyen un sintón avanzado hacia la obtención del esqueleto de los alcaloides tipo montanano.

A P E N D I C E

Finalmente gracias a la amabilidad del Dr. K. Jankowski de la Universidad de Moncton, Canadá, se pudo determinar el espectro de r.m.p. a 360 MHz del isómero sólido de 54 y de ahí establecer su estereoquímica completa como la que se indica:



54 (sólido)

Ar = 3,4-metilendioxfenilo

ppm	multiplicidad	J (Hz)	Protón
3.89	c	3.7	H _{7a}
3.84	dd	10.8 y 7.8	H _{2c} *
3.70	t	10.8	H _{2t} *
3.29	ddd	10.8, 7.8 y 5.6	H ₃
2.28	sex	5.6	H _{3a}

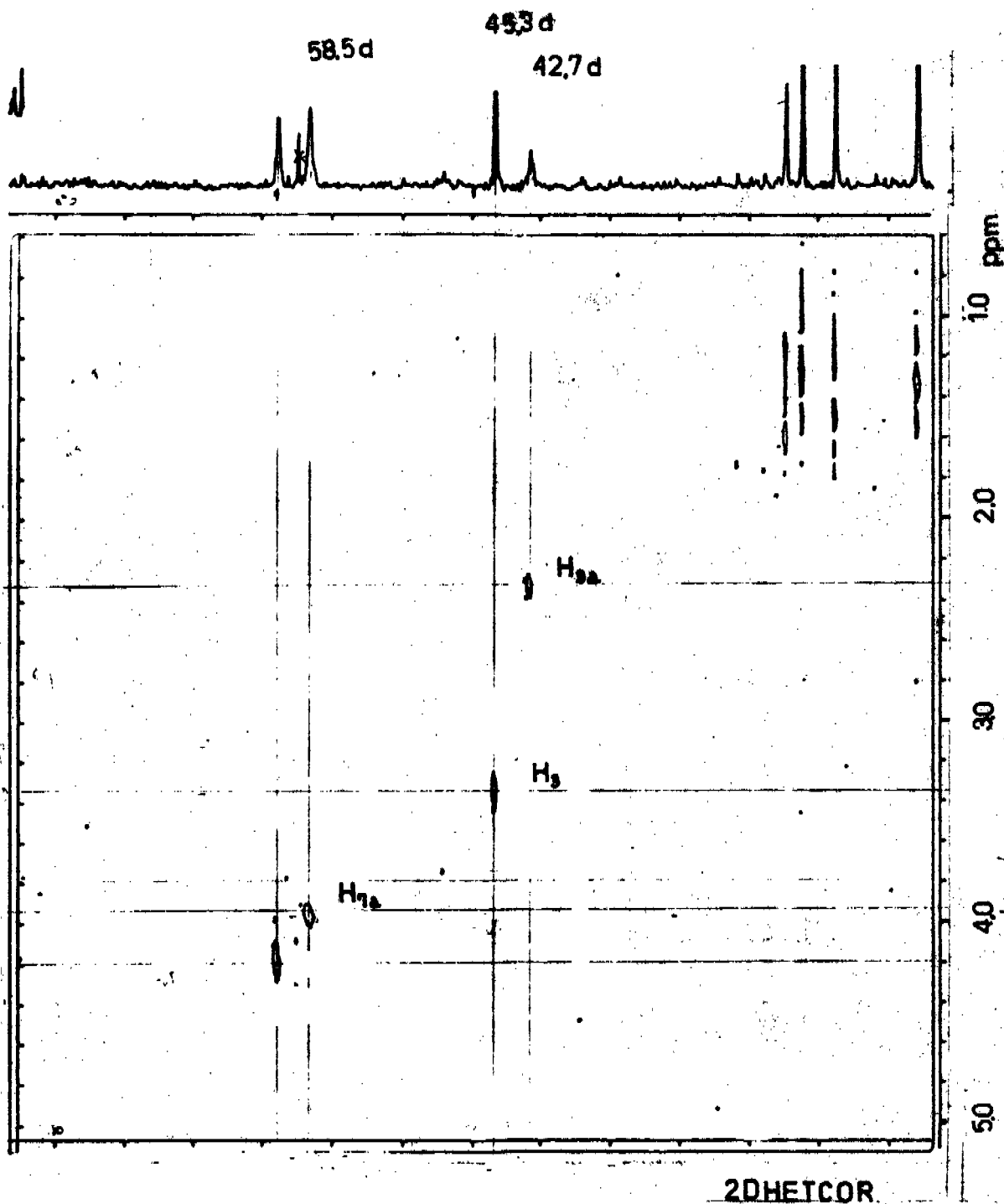
* c = cis a la fusión, t = trans a la fusión.

Sin pretender ser exhaustivos en el análisis queremos resaltar cierta información espectroscópica, así como el uso de técnicas tan novedosas como son la resonancia bidimensional con desacoplamiento heteronuclear (2D HETCOR) y homonuclear (COSY), que resultaron de gran ayuda para la determinación de la configuración relativa del uretano 54.

La técnica 2D HETCOR, que permite asociar las señales de los

protones con los carbonos a los que están enlazados como se observa en el Esquema 25, ayudó en la rápida identificación de las señales de H_3 , H_{3a} y H_{7a} , deduciendo de aquí que a los protones de C-2 les correspondían las señales a 3.84 y 3.70 ppm.

Esquema 25

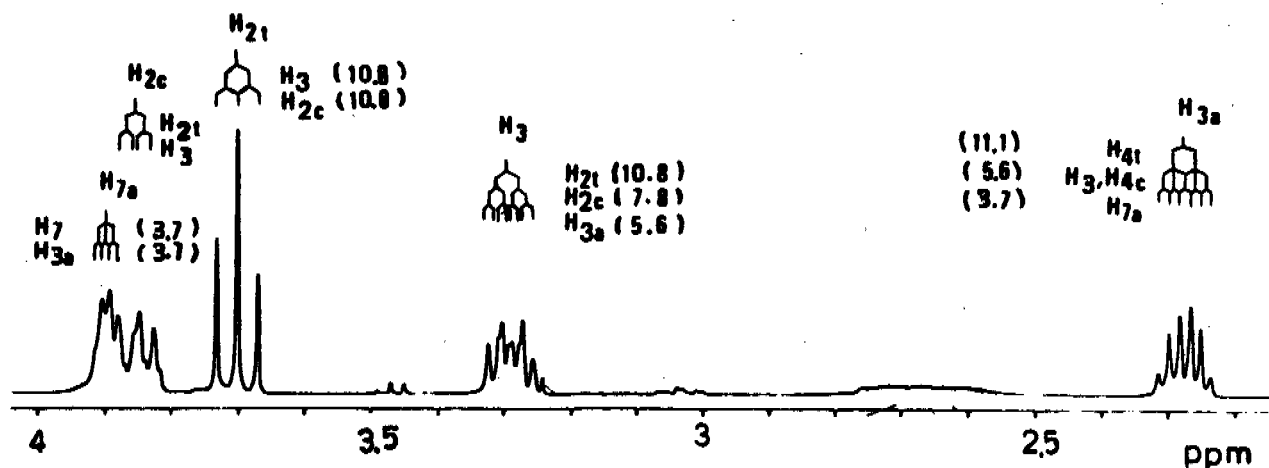


H^1 -rmn	C^{13} -rmn	se localiza a:
2.28 ppm	42.7 ppm	H_{3a}
3.29	45.3	H_3
3.89	58.5	H_{7a}

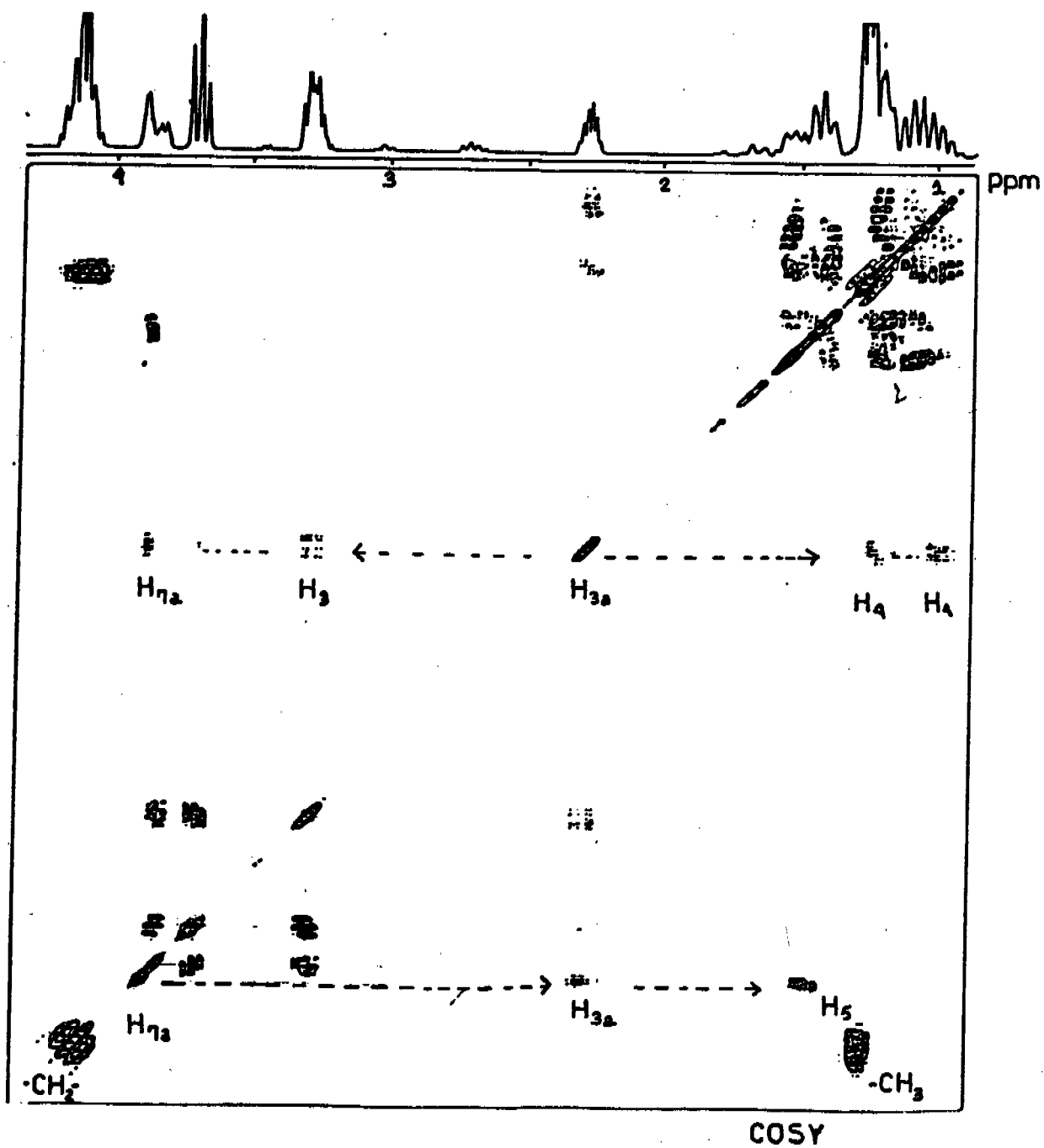
La técnica de COSY, que indica los acoplamientos spin-spin entre los protones, resulta útil en casos como éste en donde el método clásico de doble resonancia no permite una caracterización completamente inambigua. La técnica de COSY hizo posible asociar con mayor exactitud cuales protones interaccionan entre si (Esquema 26).

Usando la técnica del efecto nuclear Overhauser (ENO) se apoyó plenamente la relación estereoquímica entre los protones C-2, C-3, C-3a y C-7a. Así cuando se irradió la señal del protón H_{7a} se observan aumentos en las señales de H_3 y H_{3a} lo que implica que estos tres protones se localizan del mismo lado, lo que indica no sólo una fusión cis sino también una relación anti entre el arilo y los hidrógenos de la fusión. Alternativamente, se observa un fuerte ENO sobre H_{7a} y H_3 cuando se irradia H_{3a} , confirmando el argumento anterior.

Los datos obtenidos por la técnica de desacoplamiento homonuclear selectivo con alta frecuencia, permitieron determinar las constantes de acoplamiento que a continuación se muestran. (Hz)



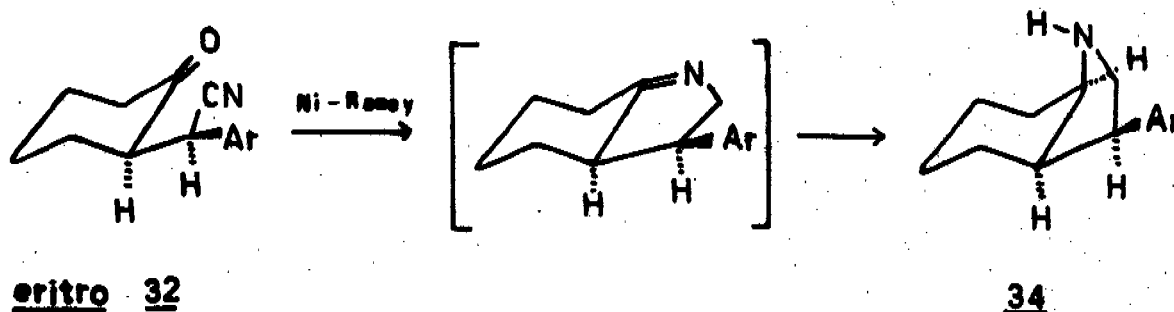
Esquema 26



Se observa, por ejemplo, un valor $J_{3a-7a} = 3.7$ Hz, de acuerdo para la asignación de una fusión cis entre los anillos de 5 y 6.

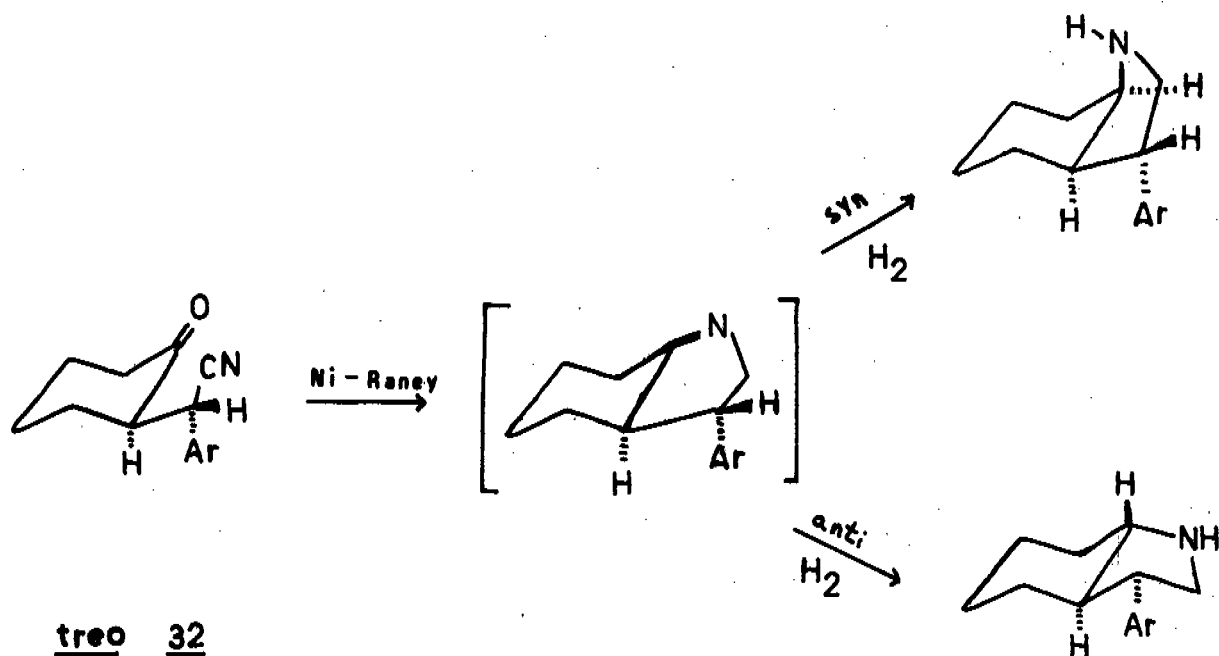
miembros de 54.

Es de hacerse notar que la asignación estereoquímica está de acuerdo con el curso estereoquímico esperado de la reacción de formación del 3-aril octahidroindol 34 debiendo provenir del diastereoisómero eritro de la ciano cetona 32 :



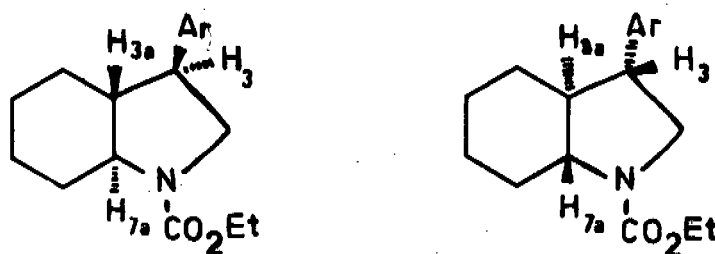
En base a la estructura de 54 y considerando que el uretano de etilo se hallará con menor impedimento estérico si se ubica hacia afuera del anillo ciclohexánico se observa, con ayuda de modelos moleculares, que la posición activa del arilo se encuentra químicamente accesible en tan solo un arreglo espacial de la molécula, lo que limita la posibilidad de ser atacado por electrófilos demasiado voluminosos como los que se estaban probando, salvo en el caso del átomo de bromo, que puede considerarse comparativamente menos grande que los otros grupos y de aquí explicar su fácil introducción al arilo.

Por su parte el diastereoisómero treo de la ciano cetona 32 podría dar lugar a diferentes isómeros según que la hidrogenación del grupo imino fuera syn o anti al grupo arilo; puesto que es bien conocido que en sistemas bicíclicos [4,3,0] la facilidad de formación de la fusión cis es mucho mayor que la trans, esto hace que la estructura más probable para el isómero líquido sea la obtenida por la hidrogenación syn aunque por razones estéricas no se podría descartar totalmente al isómero con la fusión trans.



Ar = 3,4-metilendioxfenilo

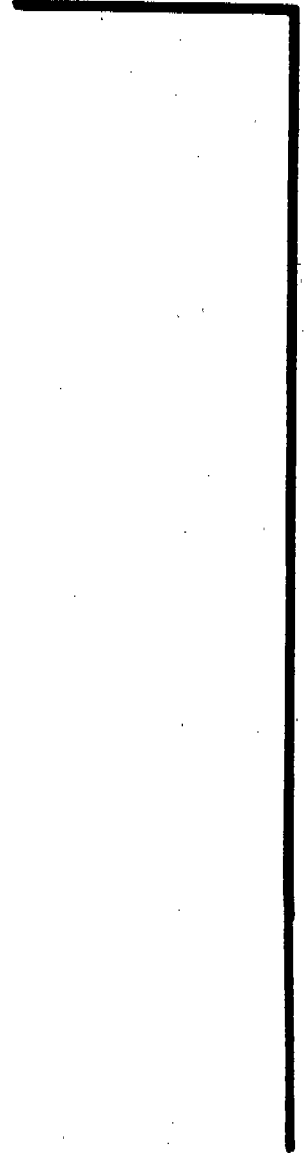
La última comunicación del Dr. Jankowski nos informó que el compuesto 54 líquido corresponde al par enantiomérico de fusión trans:



54 (aceite)

La asignación estereoquímica se corroboró por determinación de un ENO positivo entre los protones H_{7a} y H₃ lo que indica la relación anti del arilo con respecto al protón H_{7a} y un ENO negativo entre los protones de H_{3a} y H_{7a} lo que implica la fusión trans entre los anillos de 5 y 6 miembros.

BIBLIOGRAFIA



1. Manske, R.H.F.
The Alkaloids
XI p. 81,84,313,375-378.
(1968)
XV p. 137
(1975)
Academic Press. U.S.A.
2. Wildman, W.C. and Kaufman C.J. J.Am.Chem.Soc. 1955, 77, 1248-52.
3. a) Inubushi, Y., Fales, H.M., Warnhoff, E.W. and Wildman, W.C.
J.Org.Chem. 1960, 25, 2153-64.
b) Biot, H.G. und Döpke, W. Naturwissenschaften 1960,47,109.
c) Fales, H.M. and Wildman, W.C. J.Org.Chem. 1961, 26, 1617-21.
d) Wildman, W.C. and Brown, C.L. J.Am.Chem.Soc. 1968,90, 6439-46.
4. Harris, T.H. and Hauser, Ch.R. J.Org.Chem. 1964, 29, 1391-94.
5. a) Bunnett, J.F. and Hrutfiord, B.F. J.Am.Chem.Soc. 1958,80,2021-2.
ibid. 1961, 83, 1691-97.
b) Bunnett, J.F. and Skorcz, J.A. J.Org.Chem. 1962, 27, 3836-43.
6. A. MM.,Lumiere, L. et Barbier, H. Bull.Soc.Chim.Fr. 1905, 33, 783-7.
7. Berkenheim, A.M. and Antik, L.V. J.Gen.Chem. 1941,11, 537. C.A.
1941, 35, 6961.
8. Sundberg, R.J. and Russell, H.F. J.Org.Chem. 1973,38, 3324-30.
9. McOmie, J.F.W.
Protective Groups in Organic Chemistry
p. 55-62
Plenum Press
New York (1973).
10. Leake, W.W. and Levine, R. J.Am.Chem.Soc. 1959, 81, 1169-72.
11. Stevens, R.V. and Bisacchi, G.S. J.Org.Chem. 1982,99, 3857-61.
12. a) Caubere, P. et Loubinoux, B. Bull.Soc.Chem.Fr. 1968, 99,^{47 2853-54}3857-61.
b) Caubere, P. Acc.Chem.Res. 1974, 7, 301-8.
13. a) Wittig, G. und Fuhrmann, G. Chem.Ber. 1940, 73, 1197-12180.
b) Sauer, J., Huisgen, R. und Hauser, A. Chem.Ber. 1958,91, 1466-73.

- c) Huisgen, R. und Sauer, J. Chem.Ber. 1959, 92, 192-202.
14. Prager, R.H. and Were, T.S. Aust.J.Chem. 1983, 36, 1441-53.
15. a) Raylander, P.
Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis
p. 280
Academic Press.
New York (1979).
- b) Anderson, A.G. Jr. and Lok, R. J.Org.Chem. 1972, 37, 3953-5.
16. a) Runti, C.S. Gazz.Chim.Ital. 1951, 81, 613.
- b) Tomio, B. C.A. 1958, 52, P12897a.
- c) Toyoshima, S. and Monshita, N.C.A. 1968, 69, 27303n.
Yakugaku Zasshi 1967, 87, 1548-52.
- d) Vail, S.L., Moran, C.M. and Moore, H.B. J.Org.Chem. 1962, 27, 2067-70.
- e) Nair, B.R. and Francis, J.D. J.Chromatography 1980, 195, 158-161.
17. Vogel, A.
Textbook of Practical Organic Chemistry.
p. 727-728
Longman
London (1978).
- b) Altschul, J. Chem.Ber. 1892, 25, 1842-49
18. Snyder, H.R. and Smith, C.W. J.Am.Chem.Soc. 1943, 65, 2452-4.
19. Crowther, A.F., Mann, F.G. and Purdie, D. J.Chem.Soc. 1943, 145,
58-68.
20. Fröhlich, E. und Wedekind, E. ChemBer. 1907, 40, 1010-13.
21. a) Willstätter, R. und Jaquet, D. Chem.Ber. 1918, 51, 767-79.
- b) Smith, A. and Utley, J.H.P. Chem.Commun. 1965, 427-28.
22. Butula, I. and Kuhn, R. Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 1968, 7, 208-9'
23. Dolby, L.J. and Gribble, G.W. J.Heterocycl.Chem. 1966, 3, 124-5.
24. a) Gribble, G.W. and Hoffman, J.H. Synthesis 1977, 859-60.
- b) Kumar, Y. and Florvall, L. Synth. Commun. 1983, 13, 489-93.
25. Berger, J.G. Synthesis, 1974, 508-10.

26. Jackman, L.M. and Sternhell, S.
Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in
Organic Chemistry.
p. 235, 291-292.
2th. ed.
Pergamon Press.
London (1969).
27. Maryanoff, B.E. and Mc.Comsey, D.F. J.Org.Chem. 1978, 43, 2733-35.
28. Hanessian, S., Liak, T.J. and Vanasse, B. Synthesis, 1981, 396-7.
29. Hinman, R.L. and Bauman, C.P. J.Org.Chem. 1964, 29, 1206-15.
30. Corey, E.J. and Estreicher, H. J.Am.Chem.Soc. 1978, 100, 6294-5.
31. Bachman, G.B. and Whitehouse, M.L. J.Org.Chem. 1967, 32, 2303-08.
32. Schulenberg, J.W. and Archer, S. J.Org.Chem. 1965, 30, 1279-81.
33. Entwistle, I.D., Johnstone, R.A.W. and Povall, T.J. J.Chem.Soc.
Perkin Trans. I 1975, 1300-1
34. Corey, E.J., Anderson, N.H., Carlson, R.M., Paust, J., Vedejs, E.
Vlattas, I. and Winter, R.E.K. J.Am.Chem.Soc. 1968, 90, 3245-47.
35. Hanaya, K., Muramatsu, T. and Kudo, H. J.Chem.Soc.Perkin Trans. I
1979, 2409-10.
36. a) Brenneisen, K., Tamm, Ch. und Reichstein, T. Helv.Chim.Acta.
1956, 39, 1233-41.
b) Liberek, B. Chem.Ind. 1961, 987-90.
37. a) Shechter, H. and Williams, F.T.Jr. J.Org.Chem. 1962, 27, 3699-3701.
b) Kienzle, F., Holland, G.W., Jernow, J.L., Kwoh, S. and Rosen,
P. J.Org.Chem. 1973, 38, 3440-42.
38. Keinan, E. and Mazur, Y. J.Am.Chem.Soc. 1977, 99, 3861-62.
39. Jacobson, R.M. Tetrahedron Lett. 1974, 3215-16.
40. Hazzard, B.J. Ed.
Organic Practical Handbook of Organic Chemistry.
Addison-Wesley, Publishing Co. Inc.
Reading, Mass. U.S.A. (1973).
41. Winterfeldt, E. Synthesis, 1975, 617-630.

42. House, H.O.
Modern Synthetic Reactions. 406-407, 502-503.
W.A. Benjamin, Inc.
U.S.A. (1972).
43. Adams, R.
Organic Reactions VI
p. 151-190.
John Wiley and Sons Inc.
New York (1951).
44. Schreiber, J., Maag, H., Hashimoto, N. and Eschenmoser, A.
Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 1971, 10, 330-1
45. Keck, G.E. and Webb, R.R.II. J.Org.Chem. 1982, 47, 1302-09.
46. Pines, S.H., Czaja, R.F. and Abramson, N.L. J.Org.Chem. 1975, 40, 1920-3.
47. Powers, J.C., Seidner, R. and Parson, T.G. Tetrahedron Lett.
1965, 1713-1715.
48. a) Sheehan, J.C. and Yang, D.D.H. J.Am.Chem.Soc. 1958, 80, 1154- 8.
b) Huffman, C.W. J.Org.Chem. 1958, 23, 727-29.
49. Greene, T.W.
Protective Groups in Organic Synthesis
p. 223-224, 239-240.
John Wiley & Sons.
New York (1981).
50. Ben-ishai, D. and Berger, A. J.Org.Chem. 1952, 17, 1564-70.
51. Oppolzer, W. and Keller, K. J.Am.Chem.Soc. 1971, 93, 3836-7.
52. a) Bergmann, M. und Zervas, L. Chem.Ber. 1932, 65, 1192.
b) Wright, W.B.Jr. and Brabander, A.J. J.Org.Chem. 1961, 26, 4057-60.
c) Donetti, A. and Marazzi-Uberti, E. J.Med.Chem. 1970, 13, 747-50.
d) Brine, G.A., Boldt, K.G., Hart, C.K. and Carroll, P.I. Org.
Prep.Proced.Int. 1976, 8, 103-6.
e) Martin, S.F., Tu, Ch. J.Org.Chem. 1981, 46, 3763-4.
f) Montzka, T.A., Matiskella, J.D. and Partyka, R.A. Tetrahedron
Lett. 1974, 1325-27.
53. Kanaoka, Y., Sato, E., Yonemitsu, O. and Ban, Y. Tetrahedron Lett.

- 1964, 2419-22.
54. Lestina, G.J. and Cressman, H.W.J. J.Org.Chem. 1960, 25, 1453-4.
55. Node, N.N.K., Sai, M., Fuji, K. and Fujita, E. J.Org.Chem. 1981, 46, 1991-93.
56. Mori, M., Chiba, K. and Ban, Y. J.Org.Chem. 1978, 43, 1684-7.
57. Hidai, M., Hikita, T., Wada, Y., Fujikura, Y. and Uchida, Y. Bull.Chem.Soc.Japan. 1975, 48, 2075-7.
58. a) Sawyer, J.S. and Narayanan, B.A. Synth.Comm. 1983, 13, 135-8.
b) Olah, G.A., Narang, S.C., Balaram Gupta, H.G. and Malhotra, R. J.Org.Chem. 1979, 44, 1247-1251.
59. Govindachari, T.R., Nagarajan, K. and Parthasarathy, P.C. J.Chem.Soc. 1957, 548-51.
60. Smith, A.J. and BinManas, A.R. Synthesis, 1984, 166-8.
61. Fröling, A. and Arens, J.F. Rec.Trav.Chim.Pay-Bas. 1962, 81, 1009-1023.
62. Pollock, J.R.A. and Stevens, R. Ed. Dictionary of Organic Compounds
I p. 248, 418
IV p. 2188, 2189 y 2191
4th.
Eyre & Spottiswoods Publishers. LTD E. & F.N. Spon LTD
London (1965).