



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EXAMEN POR TITULO
DE QUIMICA

**SINTESIS DE 3-ARIL-OCTAHIDROINDOLES
Y
UN NUEVO METODO PARA LA PREPARACION
DE REACTIVOS DE NAZAROV**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
FRANCISCO KURI BREÑA ROMERO DE TERREROS**



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 está 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.

PRIMERA PARTE

SINTESIS DE 3-ARIL-OCTAHIDROINDOLES

INTRODUCCION:

Los alcaloides de la familia de las Amarilidáceas¹⁻⁸ incluyen un grupo de más de 100 bases aisladas en casi todos los géneros de la subfamilia Amarilidoidea.

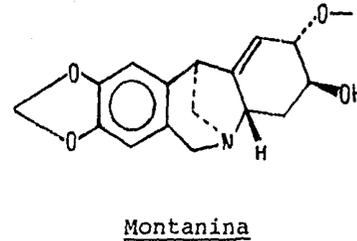
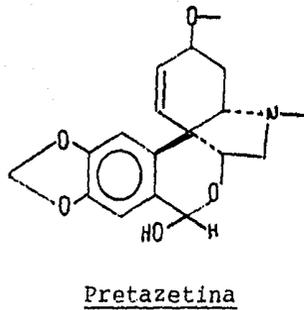
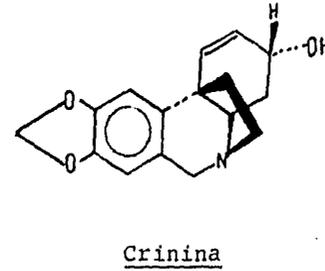
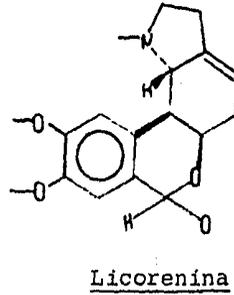
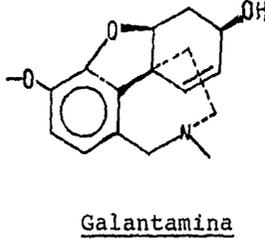
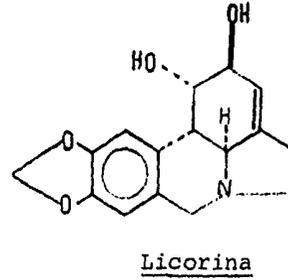
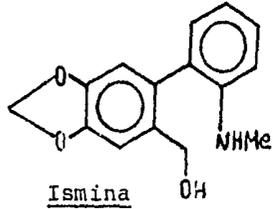
Como es frecuente en el caso de los alcaloides, la atención prestada a este grupo se debió a las propiedades venenosas o medicinales asociadas con ciertas especies de la familia. Recientemente los reportes de la significativa acción antitumoral de la pretazetina han incrementado el interés en esta clase de compuestos.

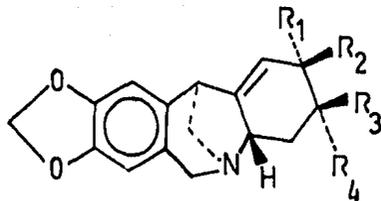
En pocos años el número de alcaloides aislados ha crecido notablemente, pasando de los 15 encontrados inicialmente por Cook y Loudon¹ a más de 100. En este período se han establecido las estructuras de un poco más de la mitad y así mismo, se han aclarado muchas de las ambigüedades y contradicciones en la literatura original.

Algunas generalidades estructurales, para el caso de los alcaloides de las Amarilidáceas, son evidentes. Todos poseen, con excepción de la ismina (Esquema I), un núcleo de 15 átomos de carbono dividido en dos fragmentos; una unidad aromática C(6)-C(1) y una unidad hidroaromática C(6)-C(2). El nitrógeno por lo general se presenta formando parte de un anillo de pirrolidina, simple o fusionado al anillo carbocíclico de 6 miembros. El gran número de alcaloides encontrados en la familia puede atribuirse a variaciones menores en el grado de oxigenación o de sustitución aromática, a la frecuente ocurrencia de antípodas ópticos y a la variación en el grado de hidrogenación en el anillo hidroaromático.

Los alcaloides de las Amarilidáceas pueden dividirse, de acuerdo a su sistema anular, en 8 grupos diferentes. En el Esquema I se incluyen algunos de los alcaloides padres de estos grupos.

Desde el punto de vista sintético, los alcaloides de la familia de las Amarilidáceas han sido en general muy estudiados, con la notable excepción de una de sus familias, cuyo esqueleto base corresponde al tipo de las 5-11-Metanomorfantridinas, siendo la montanina (I) el alcaloide padre de la familia.



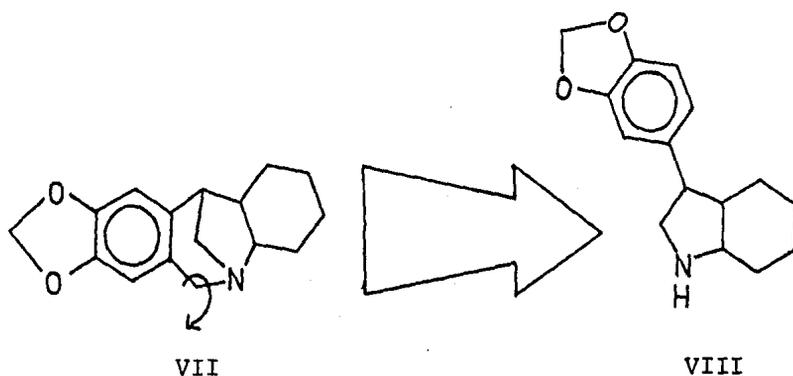


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	NOMBRE
I	OMe	H	OH	H	Montanina
II	H	OMe	OH	H	Coccinina
III	OMe	H	H	OH	Mantidina
IV	OH	H	OH	H	Panpracina
V	OH	H	H	OH	Brunsvigina
VI	OMe	H	OMe	H	Mantina

ESQUEMA II. Alcaloides de la Montanina.

En el Esquema II se observa que los diferentes alcaloides que forman la familia de la montanina (I), comparten el mismo esqueleto carbonado básico y se diferencian únicamente en los sustituyentes del anillo hidroaromático.

Esta similitud estructural sugirió al montanano (VII) como punto de partida para el presente estudio. Por medio de una desconexión en el anillo nitrogenado de 7 miembros se llega a una estructura del tipo 3-aryl-octahidroindol VIII, cuya síntesis representa el objetivo de este trabajo:



Una estructura como la mostrada por VIII se puede someter a una reacción de ciclización tipo Pictet-Spengler⁵⁹ para generar el esqueleto tetracíclico completo de VII. En este trabajo se estudiaron algunos métodos para la síntesis de VIII, lo que abre una nueva vía para la síntesis de los alcaloides arriba menciona-

dos y que, por lo mismo, adquiere una importancia especial dentro de los estudios sintéticos de los alcaloides de las Amarilidáceas.

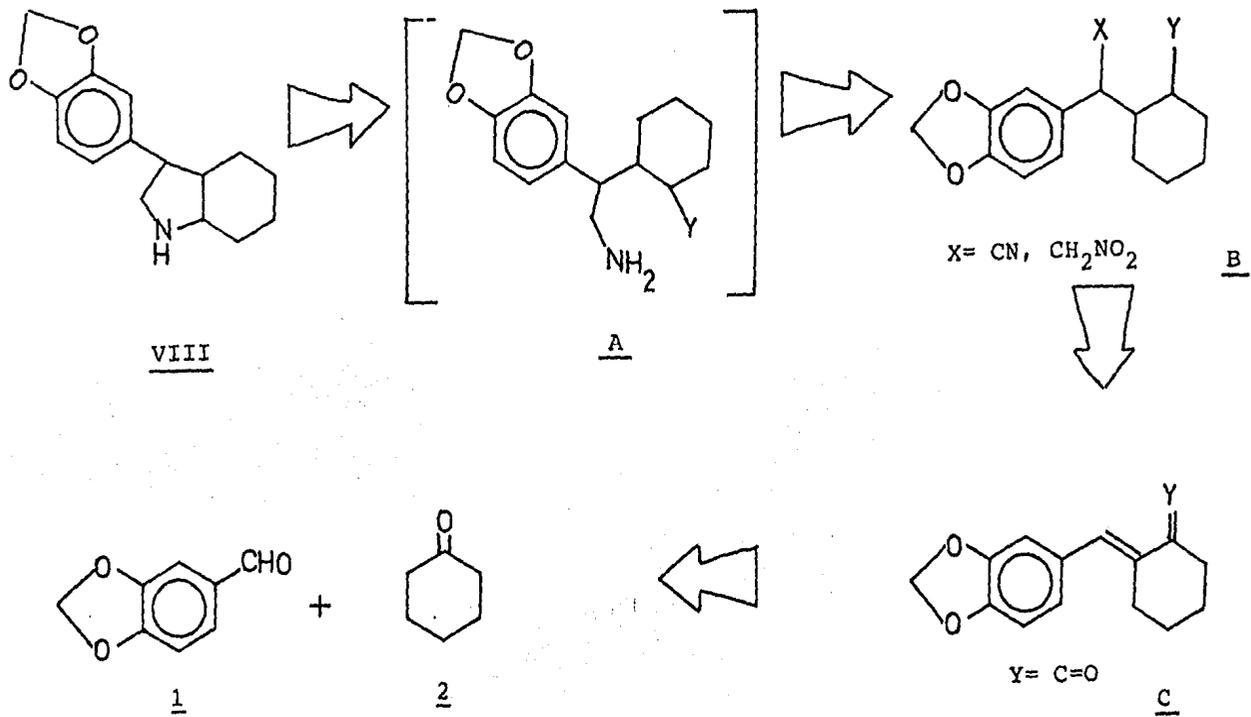
DISCUSION:

En el Esquema III se muestra el análisis antitético en que nos basamos para la síntesis de 3-aril-octahidroindoles del tipo VIII.

Si se observa, el octahidroindol VIII podría pensarse como proveniente de la interacción de la amina intermediaria A con un aceptor "Y" localizado sobre el anillo ciclohexánico. Dicha amina se formaría a partir del sintón B, donde "X" contiene los átomos de carbono y nitrógeno faltantes para la formación del anillo nitrogenado de cinco miembros. Así "X" podría estar representado por un grupo ciano o un grupo nitrometilo, que por medio de una reducción adecuada darían lugar a la amina correspondiente. Estos grupos pueden introducirse como sus "aniones respectivos" sobre un doble enlace electrofílico, como en C, vía una reacción de adición de Michael.

En este caso por tanto, el aceptor "Y" representaría un grupo carbonilo, de tal forma que el octahidroindol se generaría simplemente por la condensación reductora de una γ -aminocetona. Por último, esta cetona $\alpha\beta$ -insaturada podría elaborarse simplemente vía una condensación aldólica entre piperonal (1) y ciclohexanona (2).

En el Esquema IV se muestra la ruta sintética seguida en el laboratorio.



ESQUEMA III. Análisis Antitético propuesto para el octahidroindol VIII

De esta manera, primeramente se efectuó la condensación aldólica entre 3,4-metiléndioxibenzaldehído (1) (conocido como piperonal) y ciclohexanona (2), bajo catálisis de NaOH para dar lugar en un 94% de rendimiento (mayor que el reportado de 22%) a la 2-piperonilidenciclohexanona (3). De acuerdo con las condiciones descritas en la literatura^{9,10}, es necesario trabajar con un exceso de ciclohexanona para minimizar la formación de la 2,6-bispiperonilidenciclohexanona (4), compuesto que, por otra parte, se presentó como subproducto en todas las pruebas de condensación realizadas en el laboratorio. Ambos aductos son cristalinos y mostraron puntos de fusión de 88-89°C y 188-189°C (AcOEt) para los productos 3 y 4 respectivamente (lit⁹p.f.=87-88°C para 3).

El espectro de I.R. del compuesto 3, muestra la banda de alargamiento del doble enlace C=O en 1660, como corresponde a un carbonilo α,β -insaturado; mientras que el producto 4, muestra la misma banda desplazada hasta 1585 cm^{-1} . Por otra parte, en r.m.p., aparece para el compuesto 3, un triplete centrado en 7.4, que integra para el protón vinílico y muestra una constante de acoplamiento con los protones alílicos de 2 Hz; estos protones se distinguen a su vez como un triplete dobleteado centrado en 2.8 debido a su acoplamiento con los protones adyacentes, con una constante de 6 Hz y al acoplamiento alílico al que ya hicimos referencia. Entre estas dos señales aparecen en 6.87 un multiple-

te que integra para tres protones, correspondiente a los aromáticos y en 5.97 un singulete, que integra para dos protones, asignados al grupo metiléndioxi. El hecho de que esta señal aparezca a campo tan bajo, se debe no sólo a su posición entre dos átomos de oxígeno, sino también a la anisotropía del anillo aromático al que se encuentran unidos. Por último, se observa centrado en 2.5 un triplete con constante de acoplamiento igual a 6 Hz, que integra para los dos protones del metileno alfa a la cetona y de 2.3 a 1.65 ppm el multiplete atribuido al resto de los protones alifáticos.

El espectro de r.m.p. mostrado por el compuesto 4, carece de la señal en δ 2.5 para los protones adyacentes al grupo carbonilo, apareciendo en 7.74 los protones vinílicos, centrado en 7.04 un multiplete, que integra para seis protones aromáticos, en 6.05 el singulete para los dos grupos metilendioxi, en 2.91 el triplete dobleteado característico de los metilenos alílicos con $J=6$ Hz y $J=2$ Hz y por último en 1.8 ppm el multiplete correspondiente al metileno restante.

Una vez aislados y caracterizados estos productos, se intentó la introducción del grupo aminometilo empezando por la ruta del nitrometilo. Así, se efectuó la adición tipo Michael del anión del nitrometano, sobre la cetona α,β -insaturada 3 en presencia de diferentes bases.

Por ejemplo cuando se trata el compuesto bajo las condiciones descritas por Kloetzell^{11, 12}, es decir, en presencia de una cantidad equimolecular de dietilamina y en metanol como disolvente se obtiene la γ -nitroacetona deseada 5 en 92% de rendimiento. Desgraciadamente esta técnica requiere de diez días de reposo para obtener rendimientos aceptables. Por otra parte, un calentamiento prolongado de la mezcla de reacción no acelera la adición; es por esto que buscando una solución a este problema se probaron los siguientes sistemas de base/disolvente¹³: diisopropilamina/ CHCl_3 , KOH/THF y tritón B/THF, todos con resultados negativos.

Sin embargo, al utilizar una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio como base en THF como disolvente 14,a,b. se obtiene 5 en rendimientos del orden de 70% en tan solo 24 horas.

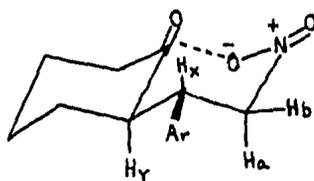
Este rendimiento, es atribuible a la naturaleza extremadamente higroscópica del fluoruro de tetrabutilamonio, ya que la función de éste tipo de sales se ha demostrado como dependiente de la formación inicial de un puente de hidrógeno con la molécula reactante ^{15,16}, de manera que cualquier traza de humedad reduce su efectividad.

Clark¹⁷, ha encontrado un método para soportar fluoruros en sólidos porosos, de manera que actúen como fuentes no higroscópicas de estos catalizadores. Teniendo en cuenta esto, se soportó fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF) en sílica gel y se utilizó para la reacción según el procedimiento indicado por el mismo investigador, obteniéndose el producto deseado en un 92% de rendimiento y en únicamente 24 horas.

La 2-{ α -(nitrometil)-3',4'-metilendioxibencil}-ciclohexanona (5) obtenida resultó ser un sólido cristalino blanco con p.f. 162-163°C (EtOH). La evidencia espectroscópica que confirma su obtención es:

En su espectro de IR desaparece la banda en 1660 cm^{-1} asignada al carbonilo α , β -insaturado y aparecen las siguientes bandas: 1695 (cetona), 1550 y 1380 cm^{-1} (nitro).

En r.m.p. desaparece la señal para el protón vinílico en 7.4 y aparecen una serie de señales que se explicarán en base a la siguiente figura.



5

Figura I

En esta figura, se muestra la cadena voluminosa en posición ecuatorial, sobre el anillo de ciclohexanona. Al colocarse este sustituyente en la posición más estable, puede plantearse un puente electrostático como el mostrado, entre el carbonilo cetónico y uno de los oxígenos del grupo nitro de manera que la conformación queda anclada, mostrando los hidrógenos a, b, x, y, las posiciones señaladas. De aquí resulta fácil observar la diferencia en ambiente electromagnético para cada núcleo, lo que producirá una serie de señales características para cada protón. Efectivamente, en el espectro de r.m.p. del compuesto se distinguen claramente tres grupos de señales correspondientes a los protones a, b y x con los siguientes datos: centrado en δ 4.9 un doblete dobleteado que integra para un protón. Esta señal se ha asignado al protón b y muestra las siguientes constantes de acoplamiento: $J_{a,b}=13$ Hz, $J_{b,x}=5$ Hz. Centrado en 4.52 otro doble de doble, también integrando para un solo protón, asignado a Ha con constantes de acoplamiento de : $J_{a,b}=13$ Hz y $J_{a,x}=10$ Hz. Por último, en 3.65 ppm se observa un triplete dobleteado, con integración de un solo protón y atribuido a Hx, con las siguientes constantes de acoplamiento: $J_{a,x}=J_{x,y}=10$ Hz, $J_{b,x}=5$ Hz.

Al parecer, según los datos proporcionados por este espectro, 5 se presentó como un solo diastereoisómero de dos posibles: Aquél con la cadena en C-2 de la ciclohexanona y con el arilo de la misma cadena en posiciones "ecuatoriales", en una estructura como la de la Figura I. Lo anterior favorecido por una conformación restringida debido a interacciones entre el carbonilo y el grupo nitro.

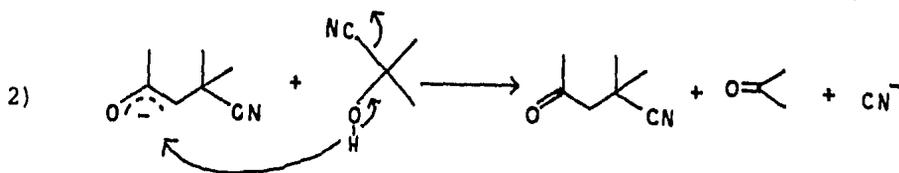
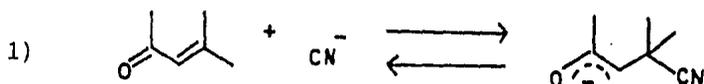
El otro método que se probó para introducir el grupo aminometilo fué por la ruta del nitrilo.

Durante las últimas dos décadas se ha estudiado intensamente la hidrocianación de sistemas carbonílicos α, β -insaturados 18a,b. Un método particularmente eficaz descrito por Liotta¹⁹ y colaboradores, consiste en tratar el sistema insaturado con cianuro de potasio y la cianhidrina de la acetona en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

Recientemente, se ha demostrado que el ión inorgánico cianuro, solubilizado como su sal de potasio en disolventes apróticos no polares o dipolares conteniendo el éter 18-corona-6, es una especie sumamente nucleofílica. Esto se debe a que al ser transferido el ión cianuro de la fase inorgánica a la orgánica, con ayuda del agente de transferencia 18-corona-6, está "desnudo", es decir, no solvatado, lo que aumenta considerablemente su nucleofilia.

El uso de esta especie en conjunción con la cianhidrina de la acetona es un método relativamente nuevo para la hidrocianación de

carbonilos α , β -insaturados y parece proceder de acuerdo a la siguiente secuencia mecanística¹⁹:



Aunque el cianuro de potasio puede usarse en forma catalítica, se recomienda el uso de cantidades estequiométricas o mayores, lo que permite que la reacción se complete en un período de tiempo más corto. En el laboratorio se utilizaron dos equivalentes de cianuro de potasio, 2.4 equivalentes de la cianhidrina de la acetona y 1.2 equivalentes del agente de transferencia de fase, en benceno como disolvente para dar lugar a la 2-(α -(ciano)-3',4'-metilendioxi-bencil)-ciclohexanona 6 en 61% de rendimiento.

El producto se presentó como una mezcla diastereoisomérica con una relación de 66.6 % de isómero cristalino con p.f. 130-131°C (EtOH) y 33.3 % de isómero aceitoso.

En el espectro de I.R. se observa para ambos casos la aparición de una banda en 2250 cm^{-1} debida a la vibración de alargamiento en el triple enlace CN y el desplazamiento de la banda ocasionada por la vibración del enlace C=O hacia la frecuencia normal para una cetona cíclica de seis miembros (1715cm^{-1}). En r.m.p. se observa, para el caso del producto sólido, centrado en $\delta 4.45$ un doblete con $J=4.8\text{ Hz}$ que integra para un protón y se asigna al metino bencílico, mientras que la señal correspondiente al mismo núcleo para el caso del aceite, se encuentra centrada en 4.02 ppm y presenta una $J=7.59\text{ Hz}$. En base a estos datos y de acuerdo con Jackman ²⁰, se asignan las configuraciones relativas eritro para el aceite incoloro y treo para el diastereoisómero cristalino.

El siguiente paso, es decir la reducción de 5 y 6 a la γ -aminocetona A requerida según el análisis-antitético del Esquema III se consiguió, con la subsecuente formación del octahidroindol VIII para ambos casos, mediante una hidrogenación catalítica, usando níquel raney ²¹ recién preparado activado según la modificación de Uruschibara ²², en isopropanol como disolvente a una presión de hidrógeno de 52 lb/in^2 y una temperatura externa de $40\text{-}45^\circ\text{C}$.

Cabe mencionar que el pH del catalizador debe ser neutro, ya que un pH ligeramente básico provoca la polimerización de la β -cianocetona 6. El rendimiento del compuesto puro resultó ser de 52% para el caso de la β -cianocetona, independientemente del diastereoisómero utilizado y de 68% para el caso de la γ -nitrocetona. Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto son:

En I.R. desaparecen las bandas del grupo nitro o la del nitrilo según sea el caso y aparecen bandas en 3350, 1490 y 1250 cm^{-1} características de las vibraciones de alargamiento N-H y C-N propias de las aminas secundarias.

En r.m.p. aparece centrado en δ 6.67 un multiplete que integra para los tres protones aromáticos, en 5.91 el singulete característico del grupo metilendioxi, en 3.41 un multiplete que integra para dos protones asignado al metileno en C-2; ubicado en 3.0 se encuentra otra señal múltiple que corresponde al hidrógeno localizado en C-3, la base del arilo; enseguida se localiza en 2.7 un singulete ancho intercambiable con agua deuterada, correspondiente a la posición 1, es decir el de la amina. Se observan también los hidrógenos de la fusión como 2 multipletes, centrados en 2.65 para el protón correspondiente a la posición C-7a y en 2.7

para el hidrógeno de C-3a y por último de 1.90 a 0.70 ppm aparece el multiplete para el resto de los protones alifáticos. El espectro de masas muestra como ión molecular el fragmento en 244 (45%) que es el correspondiente al octahidroindol VIII . Desafortunadamente la poca resolución obtenida en el espectro de r.m.p. para las señales de los hidrógenos de la fusión no proporciona una información segura sobre su estereoquímica.

Suponemos, por las condiciones de la reacción y por la evidencia reportada en la literatura²⁶ que se cuenta con una fusión cis, que se sabe es la más estable entre anillos de 5 y 6 miembros.

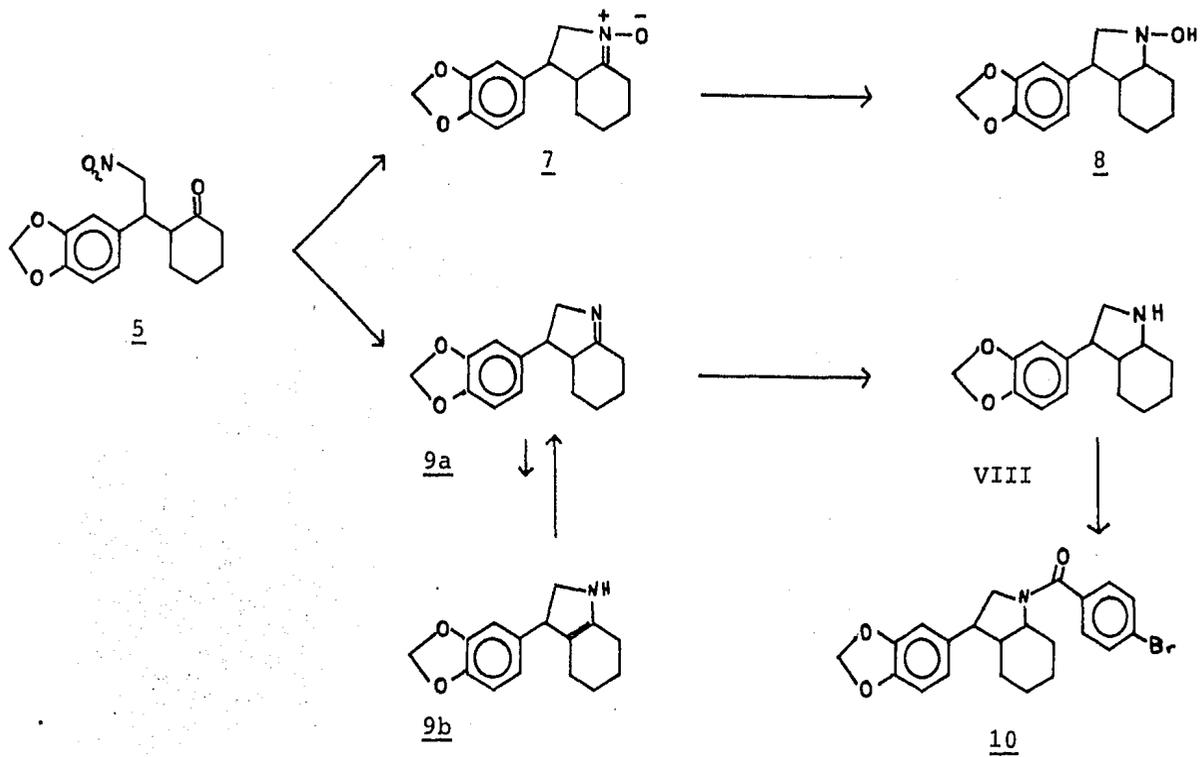
Obtenido el 3-(3',4'-metilendioxifenil)-octahidroindol (VIII) se cumple con el objetivo planteado en la introducción.

Si se observa, su síntesis consistió de tan sólo tres pasos, vía la nitroacetona 5 o la cianacetona 6, con rendimientos globales de 59% y 30% respectivamente. Su aplicación puede extenderse a otros aldehidos aromáticos.

Por otra parte, se estudiaron varias alternativas de reducción de la γ -nitroacetona 5. La reducción de nitrocompuestos a las aminas respectivas, se puede llevar a cabo mediante una gran variedad de métodos, entre los que se cuentan el uso de metales y ácidos¹², hidrogenación catalítica^{11,12,23, 24} y especies reducidas de metales de transición²⁵.

No obstante el gran número de métodos descritos para llevar a cabo esta transformación se desconoce su mecanismo. Además, en el caso particular de las γ -nitroacetonas, cuya reducción produce intermediarios con hidrógenos activos situados a una distancia favorable del grupo carbonilo, ocurren condensaciones intramoleculares en las que se aíslan frecuentemente productos de reducción muy variados, dependiendo del sustrato y del método de reducción utilizado.

En éste estudio se realizaron la serie de reducciones que aparecen en el Esquema V.



ESQUEMA V. Productos de reducción de la γ nitroacetona.

Se observó por ejemplo que cuando se sometía el compuesto 5 a un tratamiento con zinc y ácido acético acuoso¹², se generaba un producto estable en 72% de rendimiento y con un p.f.=142-144°C (A_cOET-eter).

El producto se identificó como la nitrona 7, misma que en las condiciones de la reacción no sufre reducción posterior. La evidencia espectroscópica que confirma la estructura propuesta es:

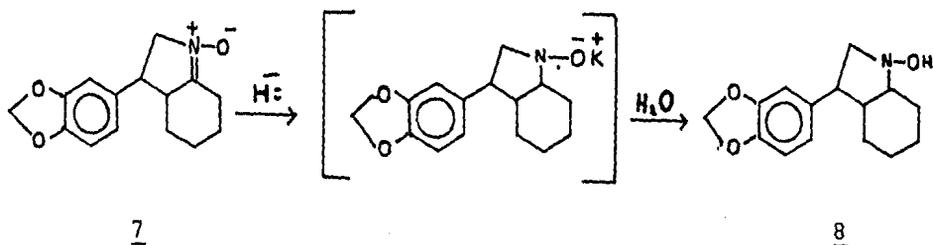
El espectro de I.R. muestra en 1615 cm⁻¹ la banda característica para la vibración de alargamiento del enlace N-O²³. El espectro de r.m.p. muestra las siguientes señales: Centrado en δ 6.68 un multiplete que integra para 3 protones correspondiente a los aromáticos, en 5.93 el singulete característico del grupo metilendioxi, en 4.15 un multiplete que integra para dos hidrógenos, asignado al metileno vecino al nitrógeno. Centrada en 3.13 una señal múltiple producida por el metino bencílico, en 2.7 una señal ancha, que integra para un protón, atribuida al metino alílico de la fusión y de 2.33 a 1.05 ppm el multiplete para el resto de los protones alifáticos. El espectro de masas del compuesto muestra al ión molecular en 259 con una abundancia de 18.3 %, siendo su primera pérdida la de oxígeno para originar el fragmento M⁺-16.

Se ha encontrado que las nitronas pueden ser reducidas fácilmente con el uso de hidruros²³, de tal manera que cuando la nitrona 7 se trató con borohidruro de potasio (KBH₄) en etanol acuoso se obtuvo la hidroxilamina correspondiente 8 en un 66% de rendimiento. Su formación se confirma en I.R. con la aparición de la banda de hidroxilo en 3200 cm⁻¹ mientras que en r.m.p. aparece en δ 4.4 una señal ancha intercambiable con agua deuterada correspondiente al hidrógeno del gupo OH.

Aunque es conocido que el átomo de N sufre fácilmente inversión, aparentemente por razones estéricas esto no es así para el compuesto 8, que mantiene el grupo OH syn a los hidrógenos de la fusión de anillos, evitando las interacciones 1,3 diaxiales con los hidrógenos del anillo ciclohexánico. Por lo tanto, su efecto se sentirá preferentemente en aquellos núcleos que guardan con él esta misma relación. Esta se manifiesta en un desplazamiento a menor campo para los hidrógenos en C-7a y el syn en C-2 que aparecen ahora en 3.55-2.75 y 3.75 respectivamente, mientras que a manera de comparación el octahidroindol VIII presentaba las señales para esos mismos hidrógenos en 2.65 y 3.41. De acuerdo con lo anterior el otro hidrógeno en C-2 (anti) mantiene aproximadamente el mismo desplazamiento químico en ambos compuestos.

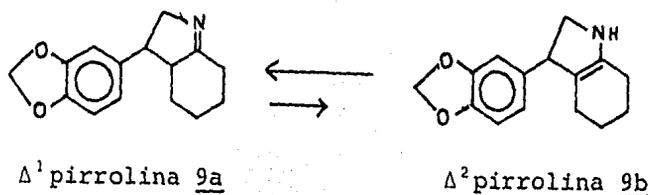
El espectro de masas para 8 muestra como ión molecular al pico en m/e 261 con un 28.2% de abundancia y aparece como era de esperarse M^+-17 , es decir 244, con 50.5% de abundancia.

Al parecer la reducción procede vía la adición de hidruro a la doble ligadura de la nitrona para dar una especie fácilmente protonable por el agua:



Por otro lado cuando la γ -nitroacetona 5 se somete ahora a las condiciones de Chandrasekaran ²⁵ para obtener aminas a partir de nitroderivados, haciendo uso específicamente de especies reducidas de titanio, como Ti^{++} (obtenido por el tratamiento de tetracloruro de titanio con amalgama de magnesio) se obtiene la pirrolina 9 correspondiente, proveniente de la condensación intra-

molecular de la amina intermediaria con, la cetona. Dicha pirrolina existe como una mezcla en equilibrio de las Δ^1 y Δ^2 pirrolinas 9a y 9b en donde parece predominar la pirrolina con el doble enlace sobre el nitrógeno:



La evidencia que contribuye a la postulación del equilibrio es la siguiente: En el espectro de I.R. del compuesto 9 aparece la banda en 3250, poco intensa, producida por la vibración del enlace N-H del tautómero 9b, mientras que en 1613 cm^{-1} se encuentra la atribuida a la vibración de alargamiento del doble enlace carbono nitrógeno del isómero 9a.

El 3-(3',4'-metilendioxfenil)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-2H-indol (9) presenta en r.m.p. las siguientes características:

Centrado en δ 4.2 hay un doble de doble tripleteado correspondiente al protón C-2 que al caer en el plano del anillo aromático aparece a campo bajo, mismo que se acopla con el hidrógeno en el mismo carbono mostrando una $J_{gem} = 15\text{Hz}$, con el protón adyacente con una $J = 9\text{Hz}$ y el triplete es producido por el acoplamiento a través de nitrógeno con dos protones homoalílicos, con una $J = 2\text{Hz}$. Centrado en 3.65 aparece la otra rama del sistema AB, es decir la señal para el otro hidrógeno en C-2 que muestra la $J_{vic} = 9\text{Hz}$, la $J_{gem} = 15\text{Hz}$ y acoplamientos finos con los hidrógenos homoalílicos. En 3.58 apareció un singulete intercambiable con agua deuterada correspondiente al protón de la enamina 9b. En 2.96 aparece como un cuarteto que integra para un protón, mostrando una $J = 9\text{Hz}$, la señal producida por la interacción del metino en C-3 con los hidrógenos de C-2 y C-3a, mientras que la señal correspondiente al protón localizado en esta última posición se presenta como un multiplete en 2.62 ppm.

El espectro de masas muestra el fragmento en 243 como el ión molecular con 71.5% de abundancia.

Este compuesto, al ser tratado con KBH_4 puede transformarse hasta la pirrolidina²⁷ deseada VIII en 52%, lo que indica la presencia de una mayor cantidad de la Δ^1 pirrolina, ya que un doble enlace $\text{C}=\text{C}$ no se reduce bajo estas condiciones.

La pirrolina 9 parece ser un intermediario en la obtención de la pirrolidina VIII en las condiciones de hidrogenación con níquel Raney 11, 12, 23 antes mencionadas. Aquí el grupo nitro es reducido hasta la amina correspondiente y como se dijo antes, esta se condensa con la cetona para dar lugar a la pirrolina 9, la cual sigue saturándose hasta la pirrolidina VIII. De hecho si la hidrogenación no es completa, por falta de tiempo o de presión adecuadas, se pueden obtener mezclas de pirrolina-pirrolidina. También cuando se utiliza Pd/C como catalizador la hidrogenación no es completa dando lugar a mezclas de imina-amina, es decir los compuestos 9 y VIII respectivamente.

En un intento para conocer la naturaleza de la fusión de anillos en el octahidroindol VIII, se decidió la preparación de un derivado, escogiéndose el derivado N-p-bromobenzoílo 10, ya que era probable que resultara cristalino, lo que permitiría su estudio por otras técnicas espectroscópicas como rayos X.

Así pues, se disolvió el octahidroindol en diclorometano y se trató a t.a., en presencia de trietilamina, con 1.2 eq. de cloruro de *p*-bromobenzoílo para obtener el producto buscado que sin embargo resultó ser un aceite incoloro por lo que no se pudo utilizar para los fines deseados.

Esta sustancia muestra como características espectroscópicas las siguientes: En I.R. presenta en 1640 cm^{-1} la banda de la vibración de alargamiento de la amida y en r.m.p. aparece centrado en $\delta\ 7.45$ el multiplete para los 4 protones aromáticos del anillo introducido. En E.M. se caracterizó por el método de ionización química, apareciendo en 428 el pico $M+1$ como era de esperarse.

En la Figura II se muestra nuevamente el esqueleto de la montanina; se observa que posee el anillo ciclohexénico funcionalizado en forma de un eter metílico y una función hidroxilo. Al compararlo con el octahidroindol VIII, obtenido en nuestra ruta modelo, se aprecia que ésta podría extrapolarse, no sólo para el montanano VII, sino también a la síntesis de la montanina (I) si se toma como punto de partida una ciclohexanona apropiadamente funcionalizada en C-4, lo cual permitirá más adelante desarrollar los grupos funcionales presentes en el alcaloide:

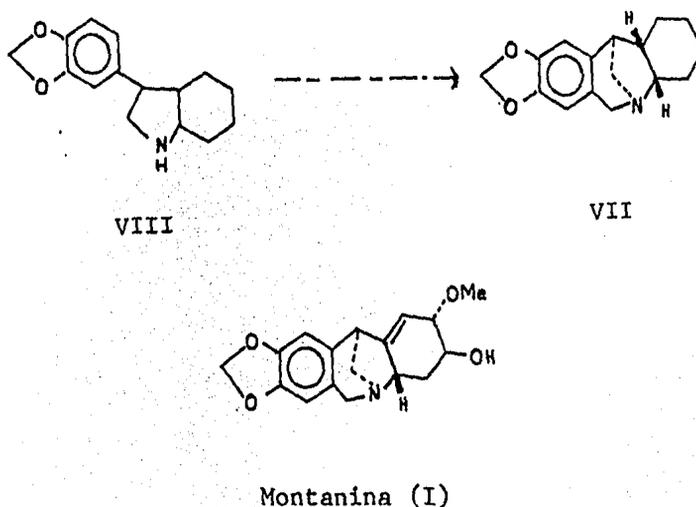
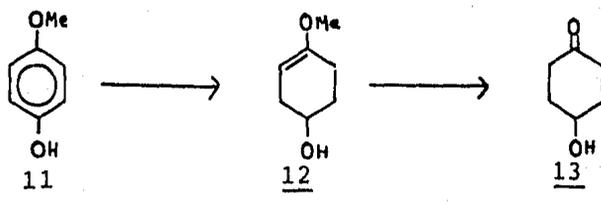


Figura II

Se consideró que la 4-hidroxiciclohexanona 13 presenta las características deseadas por lo que se procedió a su síntesis.

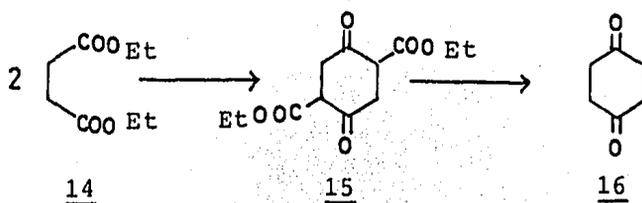
La preparación de este compuesto, extremadamente útil en síntesis orgánica, no ha sido en general fácil. Una ruta relativamente sencilla para prepararlo es, la propuesta recientemente por Marshall y Flynn²⁸, a partir del étermonometílico de la hidroquinona 11 vía una reducción tipo Birch seguida de la hidrólisis ácida del éter de enol resultante 12, como se muestra en el Esquema VI.



Esquema VI. Preparación de la 4-hidroxiciclohexanona, de acuerdo a las condiciones de Marshall y Flynn²⁸.

Desgraciadamente, esta vía sintética es aplicable únicamente para la preparación de grandes cantidades (escala molar o mayor) e involucra algunos riesgos potenciales, ya que en la reducción de Birch existe la probabilidad de que la reacción proceda sin control. Para evitar estos problemas se decidió preparar la 1,4-ciclohexanodiona 16 y reducirla posteriormente al cetol correspondiente 13.

La síntesis del compuesto 16 se logró mediante el método propuesto por Nielsen y colaboradores²⁹ mismo que se ejemplifica en el Esquema VII.

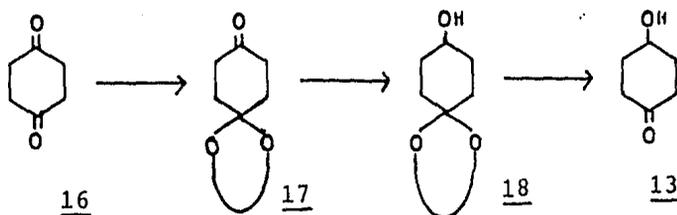


Esquema VII. Síntesis de la 1,4-ciclohexandiona, desarrollada por Nielsen.²⁹

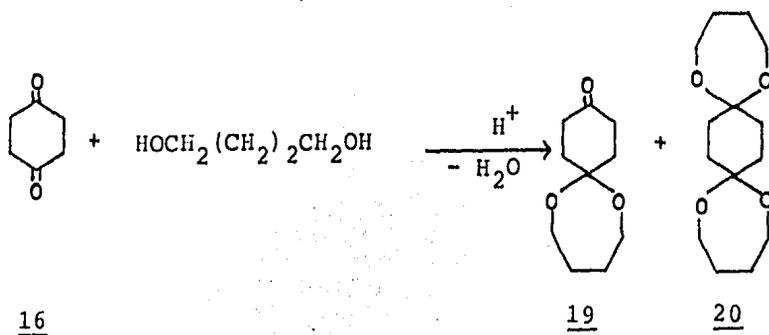
Una vez obtenido este compuesto, la 1,4-ciclohexanodiona (16) se prepararía mediante una descarboxilación, calentando el diéster 15 a reflujo de dimetilsulfóxido en presencia de cloruro de sodio y agua ^{30a,b}. Los resultados de la descarboxilación bajo estas condiciones no fueron los esperados, ya que el producto 16 es muy soluble en agua lo que hace muy difícil su extracción. Por otra parte se observó una temperatura crítica de descarboxilación: ésta es completa cuando la temperatura de reacción es mayor a los 135°C, si la reacción se lleva a cabo a esta temperatura o un poco menor, se obtiene el producto monodescarboxilado.

Dada la gran dificultad de para extraer la 1,4-ciclohexano-diona (16), por su alta solubilidad en agua, se realizó la bisdes-carbetoxilación de 15 bajo las condiciones descritas por Nielsen²⁹, que consisten en calentar rápidamente el compuesto con una cantidad proporcional en peso de agua, dentro de un recipiente sellado de acero y mantener la mezcla a 185-189°C por 10 o 15 minutos. De ésta forma se obtiene la diona deseada 16 en un 82% de rendimiento.

El siguiente paso, consistía en la mono reducción de la diona 16 al cetol-1,4 correspondiente 13. Nuevamente se encontró en la literatura la aparente solución al problema. Efectivamente Bonnet y colaboradores³² realizaron un estudio sobre hidrogenación catalítica en fase acuosa de la 1,4-ciclohexandiona (16) y proponen la obtención de la 4-hidroxiciclohexanona 13 por hidrogenación catalítica con Ru/SiO₂ en un 70% de rendimiento. A pesar de que la obtención del producto deseado se verifica en un solo paso, otra vez la difícil accesibilidad del catalizador necesario para llevar a cabo la reducción impidió el uso de esta técnica. Por lo tanto, la única alternativa para la obtención de la 4-hidroxiciclohexanona (13) consistía de la monoprotección de la diona 16 al monoacetal correspondiente 17, seguida de reducción del carbonilo libre al 4-hidroxiacetal 18 y por último hidrólisis del acetal, como se muestra a continuación :



Afortunadamente, se localizó el trabajo de Hyatt³³ publicado en 1983, en donde se propone una preparación con rendimientos moderados del 40-60% para el monoacetal de la 1,4-ciclohexándiona utilizando 1,4-butandiol:

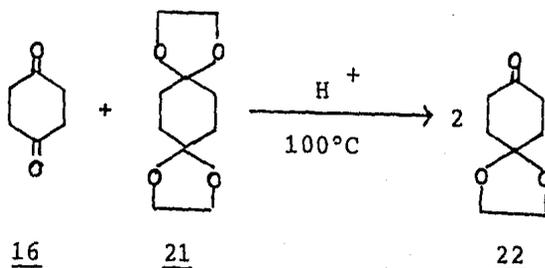


Esta técnica consiste en someter a reacción a la diona 16 y el diol en tolueno a reflujo, en presencia de ácido *p*-toluénsulfónico, con remoción azeotrópica de agua, de tal manera que se encuentre presente en todo momento un exceso de diona lo que se consigue goteando el 1,4-butandiol en la solución que contiene a la dicetona y al ácido.

En la práctica el rendimiento obtenido para el monoacetal 19 cae dentro del límite inferior propuesto por el autor, ya que al destilar el producto para purificarlo se produce una resinificación que disminuye la cantidad de producto puro obtenido.

Por lo tanto se decidió probar las otras alternativas reportadas en la literatura para preparar el monoacetal requerido 17.

También en 1983 Kamenka y colaboradores³⁴, publicaron un método de preparación del monoetilénacetal 22 de la 1,4-ciclohexanodiona (16) por una tranacetalización entre el diacetal respectivo 21 y la dicetona. Este procedimiento presenta las ventajas de una fácil separación y un buen rendimiento; por otra parte el subproducto indeseable en los otros métodos, es decir el diacetal 21, puede recircularse para generar por equilibración con la diona libre el monoacetal deseado:



La equilibración se lleva a cabo calentando una mezcla de diacetal 21 y diona 16, en una relación molar 2:3, en presencia de ácido p-toluensulfónico anhidro y en tolueno a 100°C por 75 minutos. La mezcla de acetales se puede separar por cristalización y la diona, que está en exceso, se separa y recupera por medio de una filtración rápida en sílica gel.

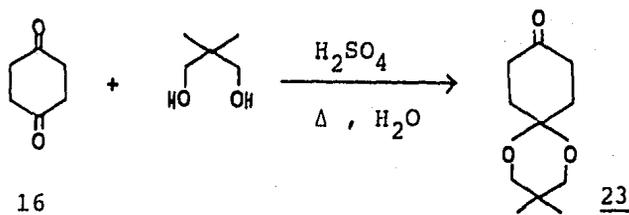
De esta manera se obtuvo a 22 en 74% (después de recircular) y sus datos espectroscópicos y constantes físicas corresponden a los reportados por Kamenka³⁴.

Por otra parte la obtención del diacetal 21 se logró de manera prácticamente cuantitativa refluendo la diona en tolueno, en presencia de exceso de etilenglicol y ácido p-toluensulfónico, removiendo el agua formada por medio de una trampa de Dean-Stark. El producto cristalizado de éter funde a 81-82°C. En su espectro de I.R. aparece en 1110 cm^{-1} la señal para la unión C-O-C, mientras que en r.m.p. presenta solamente dos señales: en δ 3.93 un singulete que integra para 8 protones, correspondiente a los metilenos unidos directamente a oxígeno y en 1.79 ppm otro singulete, también para 8 protones, correspondiente a los 4 metilenos del anillo ciclohexánico, en masas se observa el ión molecular en m/e 200.

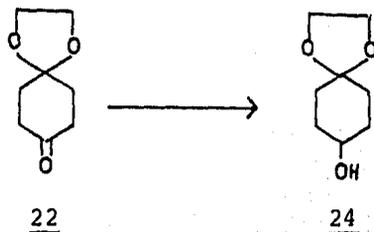
Para el caso del monoacetal 22, aparece en su espectro de I.R. la señal en 1710 para la vibración de alargamiento el doble enlace carbono oxígeno, además de la banda en 1140 cm^{-1} para el grupo acetálico. El espectro de r.m.p. se complica respecto al diacetal 21, apareciendo en δ 4.00 el singulete para los metilenos unidos a oxígeno, centro en 2.52 un triplete con $J=7\text{Hz}$, que integra para 4 protones y que corresponde a los metilenos alfa la cetona y por último aparece en 2.00 ppm otra señal triple con $J=7\text{Hz}$, que integra para 4 protones pertenecientes a los metilenos en posición beta al carbonilo cetónico.

Recientemente (1984), Bahler y Spina³⁵, reportaron la preparación del mono 2,2-dimetiltrimetilénacetal de la 1,4-ciclohexanodiona (23) en un solo paso y con 85% de rendimiento, haciendo uso de la poca solubilidad de este compuesto en agua y la gran solubilidad que en el mismo disolvente presentan tanto la diona como el diol utilizados. La reacción se lleva a cabo en medio acuoso, bajo catálisis de ácido sulfúrico y extrayendo continuamente con hexano, disolvente en el que las materias primas son prácticamente insolubles.

En vista de la simplicidad de la reacción y del bajo costo de los reactivos utilizados, el procedimiento puede ser una buena solución para la preparación de este versátil sintón en escala grande aunque nosotros no tuvimos oportunidad de confirmar el método.



Estando disponible el monoacetal 22 se procedió a la reducción del carbonilo al alcohol respectivo 24:



Esto se consiguió en 98% de rendimiento, mediante una hidrogenación catalítica utilizando óxido de platino como catalizador. Cabe mencionar que la reducción puede llevarse a cabo también con borohidruro de sodio, pero debido a la gran solubilidad en agua presentada tanto por el alcohol-acetal 24, como por el cetol 13, se prefirió el uso de la hidrogenación catalítica, procedimiento que evita el uso de agua en el trabajo de reacción.

El espectro de I.R. para el alcohol acetal 24 así obtenido muestra en 3420 la banda para el alcohol y en 1100 cm^{-1} la banda producida por la vibración del enlace C-O-C.

En su espectro de r.m.p. aparece en δ 3.92 el singulete para los metilenos del acetal, de 4.00 a 3.60 una señal ancha correspondiente al protón base del grupo hidroxilo, que muestra una $W_{1/2}$ de 20 Hz indicando su configuración axial y por ende localizando al hidroxilo en posición ecuatorial. De 2.05 a 1.40 aparece el multiplete para el resto de los protones alifáticos y se distingue en 1.96 ppm la señal intercambiable con agua deuterada correspondiente al protón hidroxílico.

Su espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 158.

A continuación la función hidroxilo se protegió en forma de su benzoato, garantizando así una rigidez en la conformación de este intermediario, que controlará posteriormente la estereoselectividad en la reacción de ciclización para la formación del octahidroindol. Además, se supuso que la 4-hidroxiclohexándiona ya protegida como su benzoato sería mucho menos soluble en agua y se evitarían pérdidas por este concepto.

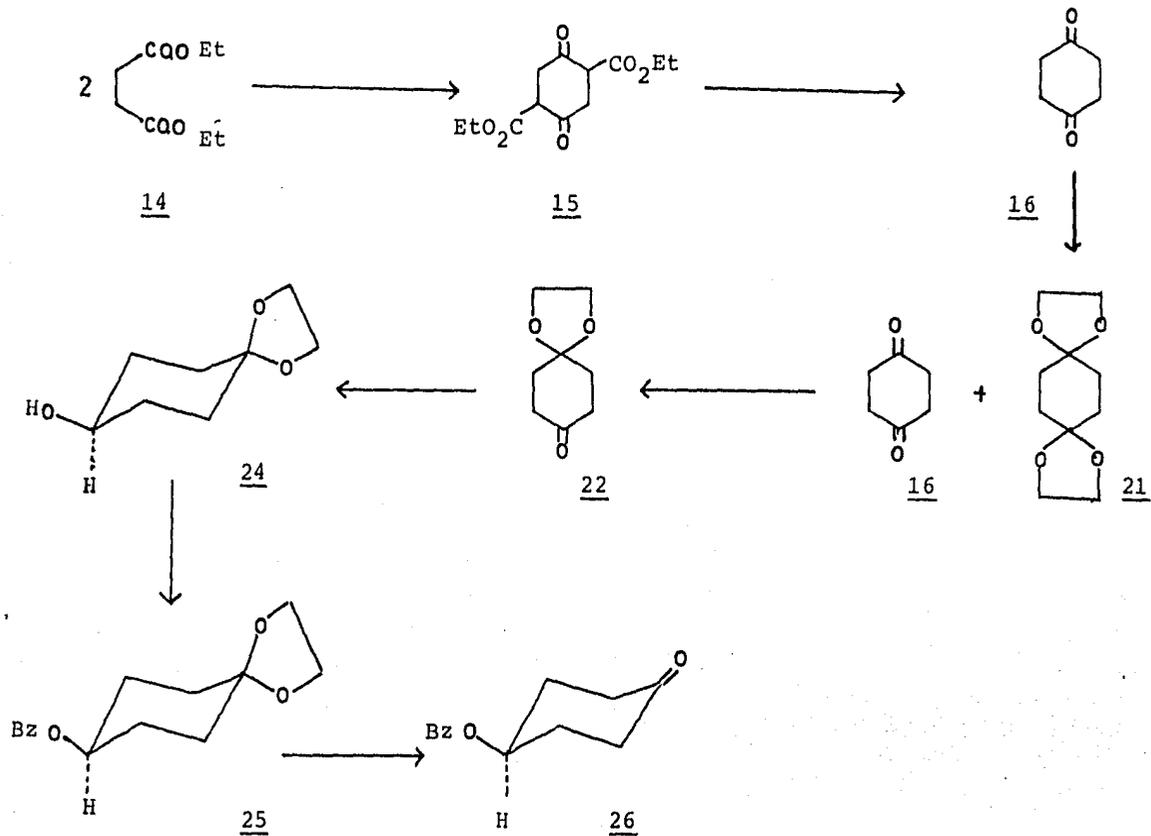
De esta manera, se benzoiló el alcohol-acetal 24, tratándolo en piridina con cloruro de benzoilo³⁶ a temperatura ambiente y en reposo para obtener el producto deseado 25 en un 78% de rendimiento. La obtención del compuesto se confirma con la desaparición en su espectro de I.R. de la banda en 3420 y la aparición en 1708 cm^{-1} de la señal correspondiente al éster formado. En r.m.p. aparecen en δ 8.00 un doble de doble con $J=2\text{Hz}$ y $J=8\text{Hz}$ para los protones orto al carbonilo y en 7.45 un multiplete para los tres protones aromáticos restantes, se conserva la señal en 3.95 asignada a los metilenos del grupo etilendioxi. La base del benzoato como era de esperarse sale a campo más bajo (centrado en 5.14) y conserva la $W_{1/2}$ de un protón axial.

El ión molecular aparece cuando el espectro se corre con la técnica de ionización química corroborando así la obtención del producto.

El último paso para la obtención del benzoato de la 4-hidroxiciclohexanodiona 26, consistió en liberar la función cetona por medio de una hidrólisis ácida con HCl (1:10) en THF del benzoato-acetal 25, objetivo que se consiguió en un 86% de rendimiento. La evidencia espectroscópica que confirma la obtención del producto es:

En I.R. coalescen en 1708 cm^{-1} las señales correspondientes a los carbonilos del éster y la cetona; en r.m.p. desaparece la señal en $\delta\ 3.95$ debida al etilenacetal precursor, dando lugar a la aparición de dos multipletes: uno en 2.55 que integra para cuatro protones y que corresponde a los dos metilenos alfa a la cetona y otro en 2.22 que integra para los cuatro protones de los dos metilenos que ocupan la posición β al carbonilo cetónico. Se conserva en 8.03 el doblete dobleteado con $J=2\text{Hz}$ y $J=8\text{Hz}$ para los dos protones aromáticos orto del éster y el multiplete centrado en 5.42 ppm para el protón base del benzoato todavía con la configuración axial.

La ruta completa para obtener el derivado deseado 26 a partir del succinato de dietilo quedó como se muestra en el esquema VIII



ESQUEMA VIII. Ruta sintética seguida en el laboratorio para la preparación del benzoato de la 4-hidroxiciclohexanona 26

El objetivo del presente estudio fue el de desarrollar una metodología para la obtención de 3-ariloctahidroindoles, que toma como materia prima a la ciclohexanona y el de elaborar un intermediario análogo a ésta, funcionalizado en C-4.

La aplicación de la ruta modelo a dicho intermediario se estudia actualmente en nuestro laboratorio y no constituyó parte de este trabajo.

Conclusiones:

1.- La síntesis de 3-aril-octahidroindoles puede conseguirse en sólo tres reacciones 1) una condensación aldólica entre aldehidos aromáticos y ciclohexanonas, 2) adición tipo Michael de nitrometano o KCN sobre el producto resultante de (1) y 3) reducción de las γ -nitroacetonas ó β -cianocetonas generadas en (2).

2.- En la adición del ión cianuro a la 2- piperonilidenciclohexanona se obtiene una mezcla diastereoisomérica, susceptible de ser separada e identificada por medios físicos. La adición de nitrometano a la misma chalcona produce un solo diastereoisómero.

3.- Se puede reducir selectivamente la 2-[α -(nitrometil)-3,4-metilendioxi-bencil]-ciclohexanona a la amina, nitrona o imina correspondiente, si se eligen las condiciones de reducción adecuadas.

4.- El hexahidroindol 9a puede reducirse al octahidroindol respectivo VIII utilizando borohidruro de potasio.

5.- El tratamiento de la nitrona 7 con borohidruro de potasio da lugar a la hidroxilamina respectiva 8.

6.- La ruta modelo estudiada puede extrapolarse para la obtención de 3-aryl-octahidroindoles funcionalizados en C-5 partiendo del benzoato de la 4-hidroxiciclohexanona.

7.- Se describe la ruta sintética para la preparación de éste último compuesto.

Parte experimental:

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se realizaron en un espectrofotómetro Nicole FT-5X de un solo haz o en un Perkin Elmer 283-B de doble haz en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos con aire como referencia. Los correspondientes de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en espectrómetros varian FT-80A o en un Hitachi Perkin Elmer R-24B en CDCl_3 , teniendo el tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente; s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, q=quinteto, m=multiplete, dd=doble doblote, t.d.=triplete doble, ddt=doble de doble de triple y s.a.=señal ancha.

La espectroscopía de masa se realizó en un aparato Hewelett Packard 5985-B.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.) desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF254, de dimensiones 20x20 o 20x100 cm según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica Gel Merck 60(70-230 mallas ASTM).

En la observación de las sustancias en las placas, se usó una lámpara UVGL-58 en el caso de que absorbieran en el ultravioleta y como reveladores, vapores de iodo ó una solución de sulfato cérico amoniacal al 1% en ácido sulfúrico 2N, seguida de calentamiento.

La remoción de disolventes a presión reducida se realizó en un rotavapor-R Buchi.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Elmer and Amend de la Fischer Scientific Co. y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semi-micro, se llevó a cabo en un Kugelrohr Aldrich tipo Westbend.

2-Piperonilidenciclohexanona (3)

Una mezcla de 6.7359 (0.045 moles) de piperonal(1) (3,4-metilendioxi-benzaldehído), 11 g(0.11225 moles) de ciclohexanona (2) y 220 ml de NaOH al 0.92% se agita durante 72 horas. Terminada la reacción se añaden 3 ml de ácido acético glacial y el producto se extrae con benceno, se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto crudo así obtenido se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano-diclorometano (1:1). Una vez recuperado el piperonal que no reaccionó se eluye únicamente con CH_2Cl_2 para obtener 7.6486 g (33.25 mmol; 94% en base a materia prima recuperada) de producto puro en forma de cristales amarillos con p.f.=88-89°C (EtOH) (lit.⁹ p.f.=87-88°C)

I.R. (KBr) ν Máx: 2925, 2860 ($-\text{CH}_2-$), 1660 (Carbonilo α, β -insaturado), 1600, 1570 (Ar-H), 925 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$)

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.40 (t, J=2Hz, 1H; C=C-H), 6.87 (m, 3H; ArH), 5.97 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.80 (td, J=6Hz, J=2Hz, 2H; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$), 2.50 (t, J=6Hz; 2H; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.30-1.65 ppm (m, 4H, 2- CH_2 - anillo ciclohexánico).

E.M. m/e (%) : 230 (M^+ , 100), 229 (85.9), 202 (24.39), 174 (29.26), 173 (31.70), 144 (36.58), 116 (52.8), 115 (69.9), 102 (41.46).

2-(α -(nitrometil)-3',4'-metiléndioxibencil)-ciclohexanona (5).

Procedimiento A: Se disuelven 350 mg (1.52 mmol) de 3 en THF anhidro y se agraga un exceso (+10 ml) de nitrometano y una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF. Se deja con agitación constante bajo atmósfera de nitrógeno por 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y se extrae exhaustivamente con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavan con agua y salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo obtenido de evaporar el disolvente se purifica por cromatografía en capa preparativa con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 211mg (0.92 mmol) de materia prima recuperada y 122 mg (0.419 mmol, 70.3% en base a materia prima recuperada) de producto en forma de cristales blancos con p.f.= 162-163 °C (EtOH).

Procedimiento B: Se disuelven 1.15 g (5 mmol) de 3 y 6.1 g (0.1 mol) de nitrometano en 20 ml de THF seco. Se suspenden entonces 1.66 g de TBAF-sílica (c.a. 1 mmol equivalente de fluoruro)-17 y la mezcla se agita a reflujo por 24 horas, al término de las cuales se filtra la sílica y se lava con THF. El crudo obtenido al evaporar el disolvente se purifica por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 589.5 mg (2.02 mmol, 92% en base a m.p. rec.) de producto.

Procedimiento C: Se disuelven 3g (13.04 mmol) de 3 en 12 ml de metanol anhidro, a ésta solución se agregan 7 ml (130.4 mmol, 7.9565g) de nitrometano y 1.3 ml (13.04 mmol, 951.52mg) de dietilamina. La mezcla se deja reposar por 10 días, notándose desde el octavo la aparición de cristales blancos. Al término del tiempo indicado se filtran los cristales y se disuelven en acetato de etilo, se lavan con HCl(1:10), agua y salmuera y se seca el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente se obtiene el producto puro. Por otra parte, el filtrado se le evapora el metanol y se diluye con agua, después de lavar con HCl(1:10) se extrae exhaustivamente con acetato de etilo y las fracciones orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El crudo así obtenido se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 1.3889 g (6.04 mmol) de materia prima recuperada y un total de 1.879 g (6.45 mmol), 92% en base a m.p. rec.) de producto en forma de cristales blancos con p.f: 162-163 °C (EtOH).

I.R. (KBr) ν Máx. 2925, 2450 (-CH₂-), 1695 (cetona), 1550, 1380 (-NO₂), 930 cm⁻¹ (-O-CH₂-O-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.69 (m, 3H, Ar-H) 5.90 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4.90 (dd, J= 13 Hz, J= 5Hz, 1H; CH-NO₂), 4.52 (dd, J=13Hz, J=10Hz, 1H, CH-NO₂) 3.65 (Td J= 10Hz, J= 13Hz, J=5Hz, 1H; Ar-CH), 2.80-1.00 (m. 9H; anillo ciclohexánico).

E.M. m/e (%): 291 (M⁺, 24.4), 244 (40.3), 215 (100), 148 (62.8), 147 (43.0).

2-(α (ciano)-3',4'- metiléndioxibencil)- ciclohexanona (6)

Se disuelven 200 mg (0.8695×10^{-3} mol) del compuesto 3 y 290 mg (1.04×10^{-3} mol; 1.2 equivalentes) del eter 18-corona-6 en 5 ml de benceno seco. La mezcla se vierte sobre 113.2 mg (1.739×10^{-3} mol, 2 equivalente.) de KCN seco y se añaden entonces 176 mg (2.08×10^{-3} mol, 2.4 eq). de la cianhidrina de la acetona. Las dos fases se agitan vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno y a reflujo durante 6 horas, al término de los cuales se filtra el KCN y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica en cromatografía en capa preparativa, con un sistema heptano-acetato de etilo (8:2) y extrayendo con acetato de etilo. De esta manera se obtienen 137.2 mg (533 μ mol, 61% en base a m.p. rec.) de producto, que se presentó como una mezcla diastereoisomérica como una relación de 63.5% (treo) como sólido blanco con p.f. 130-131 °C (EtOH) y 37.5% (eritro) como aceite incoloro.

I.R. (KBr) (película), ν Máx. 2960, 2930, 2860 ($-\text{CH}_2-$), 2250 ($-\text{CN}$), 1715 (cetona), 1615, 1500, 1445 (Ar-H), 925 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$)

r.m.p. (CDCl_3) δ (Treo) 6.75 (s, 3H; ArH), 5.95 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.45 (d, $J=48$ Hz, 1H; $-\text{CH}-\text{CN}$), 2.75-1.40 (m, 9H, anillo ciclohexánico).

r.m.p. (CDCl_3) δ (eritro) 6.75 (s, 3H; ArH), 5.95 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.025 (d, $J=7.59$ Hz, 1H; $-\text{CH}-\text{CN}$), 2.75-1.40 (m, 9H, anillo ciclohexánico)

E.M. m/e (%): 257 (M^+ , 22.9), 229 (40.7), 200 (15), 160 (100), 102 (22.9).

N-óxido del 3-(3',4'-metiléndioxifenil)-3, 3a, 4,5,6,7-

hexahidro -2H- indol (7)

189 mg (0.649 mmol) del nitrocompuesto 5 se disuelven en 10 ml de una mezcla de ácido acético-agua (9:1), se agregan 190 mg de polvo de zinc sin activar, y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 30 minutos, al término de los cuales se filtra el zinc en exceso, se lava con un poco de ácido acético (9:1) y el filtrado se diluye con agua, se neutraliza con NaOH al 35% en frío y se extrae exhaustivamente con CH_2Cl_2 (la porción colorida permanece en la fase acuosa).

El extracto orgánico se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida. El producto se purifica recristalizando de éter- AcOEt para obtener 119.8 mg (0.462 mmol, 71%) de producto puro con p.f.=142-144 °C.

I.R. (película) v Máx. 2925, 2860 ($-\text{CH}_2-$), 1615 (N-O), 1505, 1490 (ArH), 935 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.68 (m, 3H, Ar-H), 5.93 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{O}$), 3.13 (m, 1H, Ar-CH), 2.7 (m, 1H, N=C-CH), 2.33-1.05 (M, 8H, 4- CH_2 - anillo ciclohexánico)

E.M. m/e (%) : 259 (M^+ , 18.3), 245 (2.15), 214 (12.2), 200 (0.86), 149 (12.9), 148 (100), 147 (28.8).

N-hidróxido del 3-(3',4'-metiléndioxifenil)-octahidroindol (8)

A 150 mg (0.579 mmol) de la nitrona 7 disueltos en etanol absoluto, se agregan 3 ml de H₂O y un exceso de borohidruro de potasio. La mezcla se agita vigorosamente por 3 horas al cabo de las cuales se diluye con agua, se evapora el etanol y se extrae exhaustivamente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lava con H₂O y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente se obtiene un producto crudo que se purifica por cromatografía en capa fina en sistema básico, (NMe₃/MeOH 20%)- CH₂Cl₂ al 4% para obtener 100 mg (0.383 mmol), 66% de producto puro.

I.R. (película) ν Máx, 3200 (-OH), 2950, 2860 (-CH₂-), 1610, 1510, 1490 (Ar-H), 935 cm⁻¹ C-O-CH₂-O-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.75 (m, 3H, Ar-H), 5.90 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 4.4 (s.a., 1H, -OH), 3.75 (m, 1H, C-2 Syn OH), 3.55-2.75 (m, 3H, C-2 anti OH, C-3 y C-7a), 2.25 (m, 1H, C-3a), 2-100 ppm (m, 8H, resto de protones alifáticos).

E.M. m/e (%): 261 (M⁺, 28.2), 244 (50.3), 216 (27.5), 202 (20), 185 (12.5), 178 (17.5), 148 (52.8), 135 (100).

3-(3',4'-metiléndioxifenil)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-2H-indol (9)

A 0.09389 (0.34 mmol) de cloruro mercúrico disueltos en 3ml de THF seco, se agregan 0.1509 g (6.21 mmol) de magnesio metálico (malla 40).

Se agita la mezcla bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, por 10 minutos. Entonces se extrae el líquido sobrenadante turbio, con ayuda de una jeringa, y la amalgama se lava con 3 porciones de THF seco (2.5 ml c/u). Se añaden 6 ml de THF seco y la mezcla se enfría con baño de hielo-metanol. Se adicionan 0.34 ml (0.5890 g, 3.10 mmol) de TiCl_4 , seguido de 0.2032 g (0.69 mmol) del nitro compuesto 5 disuelto en THF (3ml)- terbutanol (1.5 ml), se cambia el baño por uno de hielo y se deja alcanzar la temperatura ambiente.

Después de 90 minutos a ésta temperatura, se filtra el magnesio en exceso, se basifica el filtrado con NaOH al 35%, se filtra sobre celita y el filtrado se extrae con THF. El extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se le evapora el disolvente a presión reducida.

El producto crudo resultante se purifica por cromatografía en capa preparativa, corriendo con un sistema básico (NMe_3 / MeOH 20%)- CH_2Cl_2 al 5% obteniéndose 83 mg (0.341 mmol), 49% de rendimiento del producto puro.

I.R. (película) ν Máx 3250 (N-H), 2930, 2860 ($-\text{CH}_2-$), 1653 (C=N), 1610, 1510, 1490 (Ar-H), 930 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 6.67 (m, 3H, ArH), 5.90 (9, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 4.20 (ddt, $J_{\text{gem}} = 15\text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 9\text{ Hz}$, $J_{\text{Homo}} = 2\text{ Hz}$; C-2), 3.65 (m, 1H, $J_{\text{gem}} = 15\text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 9\text{ Hz}$, C-2), 3.58 (s, 1H, N-H), 2.96 (C, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, C-3), 2.62 (m, 1H, C-3a), 2.55-1.05 ppm (m. 8H, resto de protones alifáticos)

E.M. m/e (%) 243 (M^+ , 100), 228 (24.3), 215 (36.58), 200 (12.2), 185 (29.2), 173 (9.7), 157 (17), 136 (31.7), 122 (26.4), 115 (44.9), 103 (43.9), 77 (58.1), 41 (45.3).

3- (3',4'-metiléndioxifenil)- octahidroindol (VIII)

Procedimiento A: 1708 mg (0.702 mmol) de pirrolina 9 disueltos en etanol absoluto, son tratados con un exceso de borohidruro de potasio, manteniéndose la mezcla con agitación constante y a temperatura ambiente por 60 minutos. Una vez que se ha consumido toda la materia prima, se diluye la mezcla con agua y se evapora el etanol, se extrae exhaustivamente con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a presión reducida. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía en capa preparativa, eluyendo con sistema básico, ($NMe_3/MeOH$ 20%)- CH_2Cl_2 al 4% y usando el mismo sistema para extraer, se aíslan 88.8 mg (0.362 mmol, 82% R) de producto puro.

Procedimiento B: Se disuelven 200 mg (0.687 mmol) de la nitroacetona 5 en isopropanol y se añade una suspensión de níquel Raney en el mismo alcohol. La mezcla se hidrogena a 51.5 lb/in² y a 35-40°C de temperatura externa por 24 horas, al término de las cuales se filtra el níquel sobre celita y se lava varias veces con etanol-THF. Al filtrado se le evapora el disolvente y el producto crudo se purifica por cromatografía en capa preparativa utilizando

como eluyente un sistema (NMe₃/MeOH20%)- CH₂Cl₂ al 4% y viendo el mismo sistema para extraer. De ésta manera se obtienen 114.9 mg (0.468 mmol, 68%) de producto puro.

Procedimiento C: 0.4749 g (1.84 mmol) de la cianocetona 6 se disolvieron en 20 ml de isopropanol y entibiando, se agregan 1.4222 g de Niquel Raney activado en isopropanol. La mezcla de reacción se colocó en el Parr de hidrogenación a 50 lb/in₂ y con agitación constante a una temperatura externa de 55-57°C por 48 horas, después de éste tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre un schott recubierto con celita y se lavó varias veces con una mezcla THF-EtOH (1:1). El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía en capa preparativa, eluyendo con un sistema trimetilamina-diclorometano al 5%. De esta manera se obtienen 0.2347 g (0.95 mmol, 51.84%) de producto puro.

I.R. (película) v Máx: 3350 (N-H), 2925, 2860 (-CH₂-), 1610, 1505, (ArH) 1490, 1250 (C-N), 935 cm⁻¹ (-O-CH₂-O-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 6.67 (m, 3H; ArH), 5.91 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3.41 (m, 2H; C-2), 3.0 (m, 1H; C-3), 2.7 (s, 9H; N-H), 2.65 (m, 1H; C-7a) 2.05 (m, 1H; C-3a), 1.90-0.70 ppm (m, 8 H, anillo ciclohexánico).

E.M. m/e (%) 245 (M⁺, 77.1), 216 (12.43), 202 (100), 188 (38.6), 173 (9.8) 148 (35.5), 135 (51.7).

N-p-bromobenzoil,-3-(3',4',-metiléndioxifenil)-octahidroindol (10)

A 105.2 mg (4.29×10^{-4} mol) del compuesto VIII disueltos en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se añaden a 0°C , 0.09 ml (6.44×10^{-4} mol), 0.0650 g de trietilamina y 0.1130 g (5.15×10^{-4} mol) de cloruro de p-bromobenzoil. La mezcla se agita por 20 minutos a temperatura ambiente, enseguida se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl (1:10), NaHCO_3 sat, agua y salmuera.

El extracto orgánico se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto puro se purifica por cromatografía en capa preparativa eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) y extrayendo con acetato de etilo. De ésta manera se obtienen 67 mg (0.156 mmol), 76%) de producto puro.

I.R. (película) ν Máx 1940, 1860 ($-\text{CH}_2-$), 1640 (CO-N=), 1610, 1510, 1490 (ArH), 933 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 7.44 (m, 4H; Br-ArH), 6.65 (m, 3H; Ar-H), 5.70 (s, 2H; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.85-2.50 (m, 4H, C-2, C-7a, C-3a), 1.90-0.85 ppm (m, 8H, anillo ciclohexánico).

E.M. m/e (%) Ionización Química: 429 ($\text{M}+1$, 55.1), 428 (M^+ , 100), impacto electrónico: 185(100), 184 (12.8), 183 (95.7), 157 (70.2), 155 (64.9), 135 (39).

Tetraoxo-1,4,9,12-dispiro-(4,2,4,2)-tetradecano (21)

Una mezcla que contiene 5g (0.0446 mol) de diona 16 y 25 ml (0.446 mol, 27.65g) de etilén glicol disueltos en benceno seco, se mantiene a reflujo con agitación vigorosa, en presencia de ácido *p*-toluensulfónico y con remoción azeotrópica de agua (trampa de Dean-Stark) durante una hora. Al término de la reacción la mezcla se enfría y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fracción orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se le evapora el disolvente a presión reducida. De esta manera se obtienen 8.1633 g (0.04082 mol, 92%) de producto puro, que recristaliza de éter p.f.= 81-82°C.

I.R. (KBr) ν Máx 1370, 1250 (acetal), 1110 cm^{-1} (-C-O-C-)

r.m.p. (CDCl_3) δ 3.93 (s, 8H; -O-CH₂-CH₂-O-), 1.79 ppm (s, 8H; 4-CH₂-anillo ciclohexánico).

E.M. m/e (%); 200(M⁺, 0.4), 201(100), 99(17.7).

7,10-dioxaspiro-(4,5)-decán-3-ona (22)

Se disuelven 8.16 g (0.0408 mol) del diacetal 21 y 6.85 g (0.0612 mol) de la diona 16 y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico anhidro en tolueno. La mezcla se agita a 100°C durante 75 minutos.

Se añade trietilamina para neutralizar y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 1150 ml de una mezcla de eter-hexano (6:4) y se filtra rápidamente através de 114 g de sílica gel; despues se lava la columna con eter etílico para recuperar la diona que no reacciona. La primera fracción se concentra y se cristalizan 6.5438 g de producto puro de una mezcla de eter-heptano (8:2). Las aguas madres de cristalización del monoacetal y la diona recuperada se vuelven a tratar, para obtener por el miso tratamiento, 2.856 g adicionales de producto.

En total se obtienen 9.40 g (0.060 mol, 74%) de producto con punto de fusión p.f.³⁴=71-72 °C.

I.R. (KBr) v Máx 2960,2880 (-CH₂-), 1710 (cetona), 1140 cm⁻¹ (-C-O-C-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 4.00 (s, 4H; -O-CH₂-CH₂-O-), 2.52 (t, J=7H, 4H; 2-CH₂-C=O), 2.00 (t, J=7Hz, 4H; 2-CH₂-CH₂-C=O).

E.M. m/e (%): 156 (M⁺, 3.9), 100 (32.1), 99(100), 56(11.5), 55(23.1).

7,10-dioxaspiro-(4,5)-decan-3-ol (24)

Se disuelven 5.536 g (35.49 mmol) del monoacetal 22 en acetato de etilo y se agrega un 20% en peso de PtO₂. La mezcla se hidrogena a 50 lb/in² y a temperatura ambiente por 24 horas, al término de las que se filtra el catalizador sobre celita y se lava con acetato de etilo. El producto crudo obtenido después de evaporar el disolvente, se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) y revelando con I₂. De esta forma se obtienen 5.5079 g (34.86 mmol, 98%) de producto puro.

I.R. (película) v Máx. 3420 (-OH), 2930, 2890 (-CH₂-), 1100 cm⁻¹ (-C-O-C-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 3.92 (s, 4H; -O-CH₂-CH₂-O-), 3.8 (m, 1H, W_{1/2}=20 Hz; CH-OH), 2.05-1.40 (m, 9H, -OH y resto de protones alifáticos).

E.M. m/e (%); 158(M⁺, 3.8), 99(100), 86(21.2), 55(13.2), 42(14.4).

Benzoato del etilén acetal de la 4-hidroxiciclohexanona (25).

A 200 mg (1.26 mmol) del alcohol 24 disuelto en piridina seca y destilada, se agrega lentamente a 0°C y con agitación continua una solución de cloruro de benzoilo (0.13 ml, 1.52 mmol) en diclo-

rometano (4 ml) seco. Después de la adición, la mezcla se deja en reposo a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno por 60 min., al cabo de los cuales se agrega diclorometano para diluir la mezcla y se lava con solución saturada de sulfato de cobre, agua y

salmuera. La fracción orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el producto crudo que se obtiene después de evaporar el disolvente se purifica por cromatografía en capa preparativa, con un sistema eluyente de hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 257.5 mg (0.982 mmol, 78%) de producto puro.

I.R. (película) v Máx. 1708 cm^{-1} (C=O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J_o=8\text{Hz}$, $J_m=2\text{Hz}$; Ar-H orto al carbonilo) 7.45 (m, 3H; Ar-H meta y para al carbonilo) 5.14 (m, 1H; BzO-CH), 3.95 (s, 4H; -O-CH₂-CH₂-O), 2.10-1.65 ppm. (m, 8H; anillo ciclohexánico).

E.M. m/e(%): ionización química 263 (M^+ , 9.2) impacto electrónico 140 (100), 125(39.4), 105(35), 99(72.3), 86(36.5), 77(37.5).

Benzoato de la 4-hidroxiciclohexanona (26)

Se disuelven 557.8 mg (2.129 mmol) del benzoato acetal 25 en la mínima cantidad posible de THF, se añade un volumen aproximadamente igual de HCl (1:10) y la mezcla homogénea resultante se agita a temperatura ambiente por 5 horas y la mezcla se diluye con acetato de etilo y la fracción acuosa se extrae varias veces con este disolvente. El extracto orgánico se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida.

El crudo que resulta se purifica por cromatografía en capa preparativa, eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 396 mg (1.816 mmol, 86% R) de producto puro con un p.f. = 57-58°C (Hex-AcOEt).

I.R. (película) ν Máx: 1708 (cetona y éster), 1278, 1116(C-O-), 1600, 1500, 1450 cm^{-1} (Ar-H).

r.m.p. (CDCl_3) δ 8.03(dd, $J_o=8\text{Hz}$, $J_m=2\text{Hz}$, 2H; Ar-H orto al éster), 7.45 (m, 3H; Ar-H meta y para al éster), 5.42(q, $J=4\text{Hz}$, 1H; BzO-CH) 2.55 (m, 4H; 2-CH₂-alfa a la cetona), 2.22(m, 4H; 2-CH₂-beta a la cetona).

F.M. m/e (%) ionización química, 218(M^+ , 0.2) impacto electrónico, 123(7.84), 105(100), 96(55.7), 77(81.4), 68(23.5), 55(13.72), 51(34.2), 41(11.76).

SEGUNDA PARTE

UN NUEVO METODO PARA LA PREPARACION DE
REACTIVOS DE NAZAROV.

INTRODUCCION:

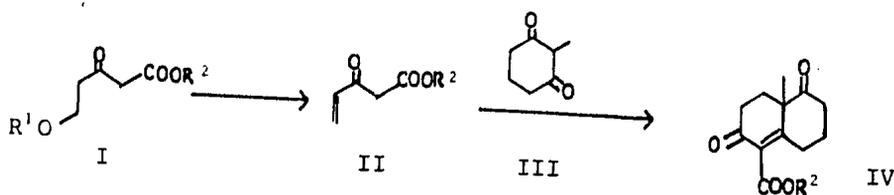
Desde el Trabajo de Nazarov y Zavyalov³⁷, la utilidad en síntesis orgánica de los ésteres del ácido 3-oxo-4-pentenoico II ha sido demostrada. Originalmente Nazarov los utilizó para procesos de anillación con β -dicetonas cíclicas pero recientemente, su aplicación se ha extendido a reacciones de anillación de cetonas cíclicas simples vía sus enaminas correspondientes³⁸ y también para la síntesis de β -cetoésteres cíclicos³⁹. Además, han probado ser útiles para la expansión de carbocícl³⁹, así como en el campo de los productos naturales en donde su uso se ha extendido grandemente⁴⁰⁻⁴⁷.

No obstante la versatilidad mostrada por este reactivo, su empleo general ha sido limitado probablemente por los bajos rendimientos reportados para su obtención.

Es muy importante señalar que hoy en día se encuentran descritos varios métodos sintéticos para este tipo de reactivos, ninguno de los cuales presenta los rendimientos ni la facilidad y rapidez del que se discutirá a continuación. Es por esto, que el presente método para la síntesis de 5-alcoxi-3-oxopentanoatos de alquilo I, que como han demostrado Heathcock y colaboradores⁴⁸ pueden ser usados directamente en los procesos de anillación, adquiere un interés especial y constituyó el objetivo de esta Segunda Parte.

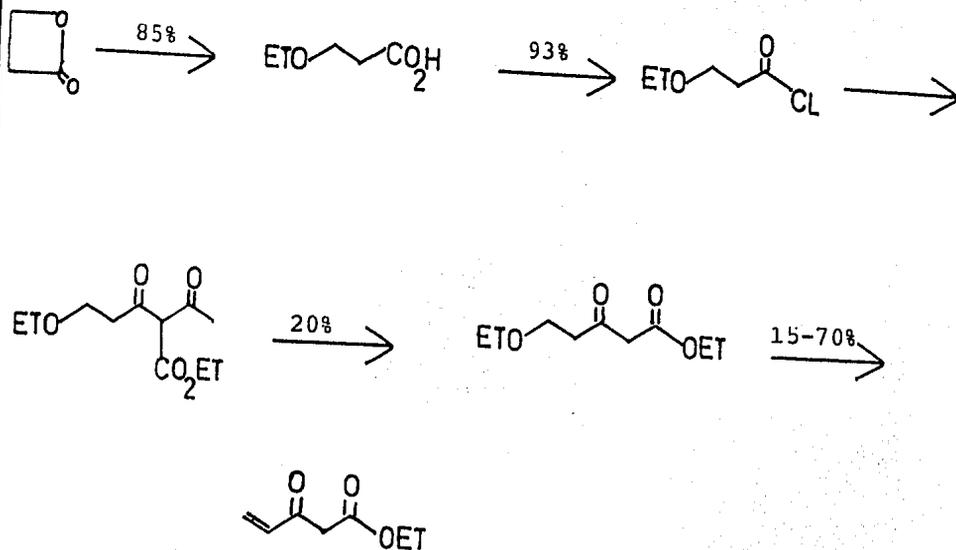
Además de las ventajas arriba mencionadas, la metodología desarrollada en nuestro laboratorio utiliza materias primas comercialmente asequibles y de bajo costo, lo que la convierte en una alternativa más que interesante para la síntesis de éste tipo de compuestos y sus homólogos.

Originalmente, la anillación de Robinson-Nazarov de cetonas y β -dicetonas se llevaba a cabo con ésteres del ácido 3-oxo-4-pentenoico II conocido como reactivo de Nazarov³⁷ (Esquema I). Posteriormente, Heathcock y colaboradores⁴⁸ encontraron que los 5-alcoxi-3-oxopentanoatos de alquilo I, que son precursores de II, podían ser usados directamente en presencia de un catalizador ácido, como el ácido *p*-toluensulfónico.



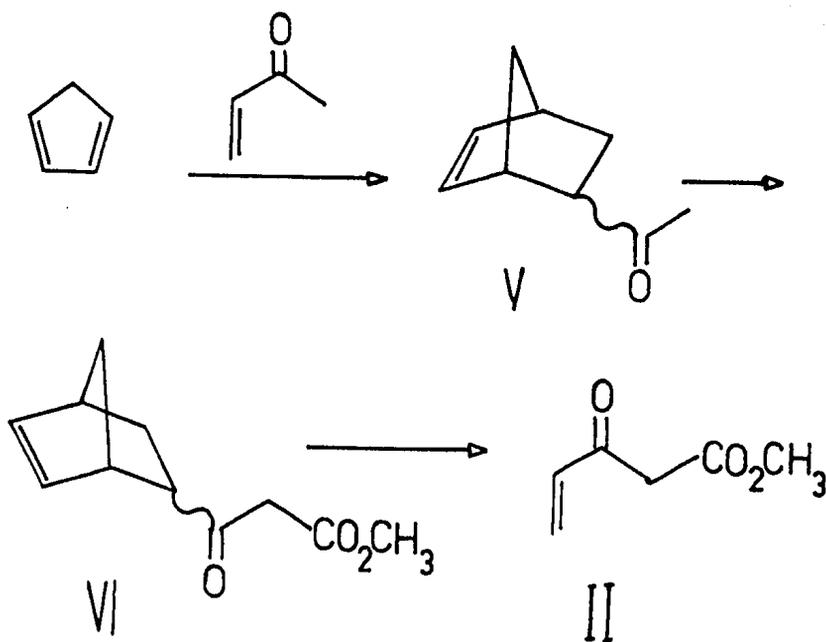
Esquema I.- Anillación de Robinson entre 5-alcoxi-3-oxo-pentanoatos de alquilo y la 2-metil-1,3-ciclohexandiona (III)

El procedimiento original de Nazarov para la síntesis de II ($R^2=\text{Et}$) se indica en el Esquema II y procede en bajo rendimiento, particularmente en las últimas 2 etapas.



Esquema II.- Síntesis del 3-oxo-pentenoato de etilo (II, $R^2=\text{Et}$) desarrollada por Nazarov.³⁷

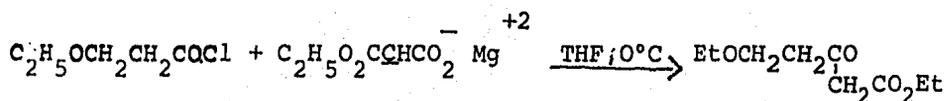
Debido a esto, se han hecho estudios tendientes a sintetizar este reactivo o sus precursores de una manera menos tediosa y con mejores rendimientos. Por ejemplo, Stork y Guthikonda ³⁸ describen un método versátil y satisfactorio para las síntesis de II (como su éster metílico) y de sus homólogos con excelentes rendimientos (68%). Este método está basado en una reacción de retro Diels-Alder como se muestra en el Esquema III.



Esquema III.- Síntesis del 3-oxo-pentenoato de metilo (II, R²=Me) realizado por Stork y Gulthikonda³⁸.

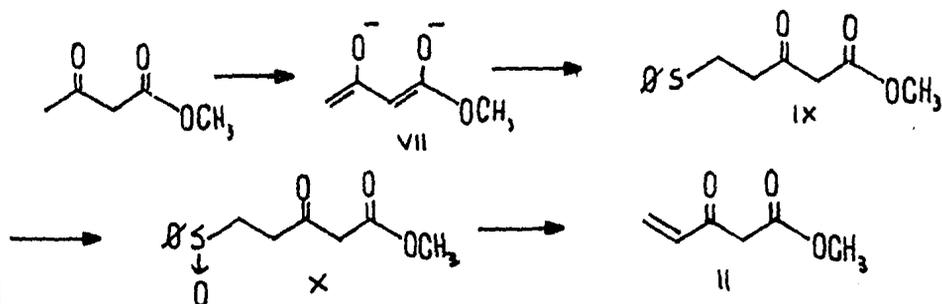
El aducto V, obtenido en rendimiento casi cuantitativo a partir de ciclopentadieno y metilvinilcetona, se convierte en el β -cetoester VI por tratamiento con hidruro de sodio y carbonato de dimetilo. La última reacción, de VI a II, es decir la retro Diels-Alder, requiere de un aparato especial para pirolisis a altas temperaturas lo que limita grandemente su aplicación.

Heathcock y colaboradores⁴⁸ proponen una síntesis alternativa para el 5-etoxi-3-oxo pentanoato de etilo (I, R¹=R²=Et), precursor directo del reactivo de Nazarov. Esta substancia es obtenida en 58% de rendimiento global, tratando el cloruro de 3-etoxipropanoilo (1a) con dos equivalentes de la sal de magnesio del monoetil malonato en THF:



Desafortunadamente, las condiciones de Heathcock para la obtención de I no son fácilmente reproducibles.

Por otra parte, Trost y Kunz⁴⁹ introducen el doble enlace en II vía una dehidrosulfenilación (Esquema IV).

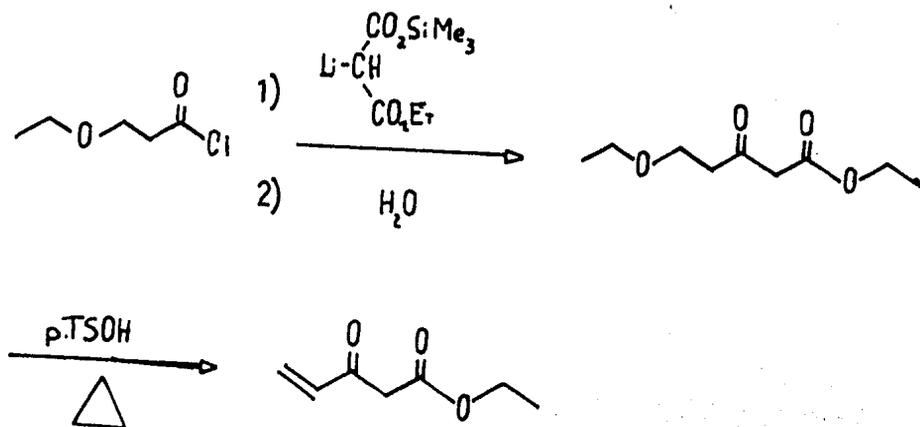


Esquema IV.- Síntesis del 3-oxo-pentenoato de metilo II ($R^2=Me$) realizada por Trost⁴⁹.

La síntesis del tiofenilderivado necesario IX se consigue mediante la alquilación del dianión del acetoacetato de metilo (VII) con sulfuro de yodometilfenilo (VIII); la oxidación al sulfóxido X se logra prácticamente en forma cuantitativa tratando el sulfuro con metaperyodato de sodio a temperatura ambiente y el compuesto II ($R^2=Me$) se obtiene simplemente por calentamiento prolongado del sulfóxido resultante en un rendimiento total de 60-72%. Aquí cabe remarcar la inestabilidad de los intermediarios halogenados usados por Trost (como el cloro y el sulfuro de yodometilfenilo), lo que hace difícil su manipulación, sobre todo a escala grande.

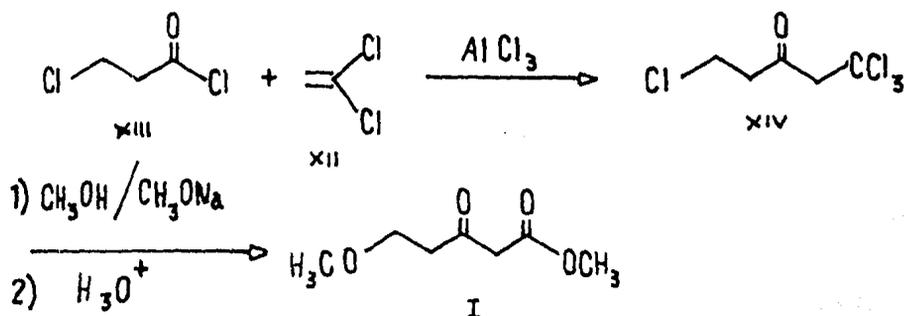
Por su parte Pichat y Beaucourt ⁵⁰ en 1973, y Van der Baan ⁶⁰ en 1979 consiguen la síntesis de II ($R=Et$) através de la condensación del cloruro de 3-etoxipropionilo (1a) con el derivado litiado XI, preparado por metalación del trimetilsililoxi-carbonil acetato de etilo con n-butilitio (ver Esquema V)

y posterior destilación de I ($R^1=R^2=Et$) en presencia de ácido p-toluensulfónico.



Esquema V.- Preparación del 3-oxo-pentenoato de etilo II ($R^2=Et$) según Pichat y Beaucort⁵⁰.

En 1979, Wakselman y Molines⁵¹ proponen una ruta en dos etapas para la preparación de 5-alcoxi-3-oxopentanoatos de alquilo I, que es a la fecha la más corta reportada. Primero efectúan una acilación tipo Friedel-Crafts entre el cloruro de vinilideno (XII) y el cloruro de 3-cloropropanoilo (XIII) y después tratan la tetracloroacetona resultante XIV con metóxido de sodio en metanol, seguido por una hidrólisis ácida (ver Esquema VI).



Esquema VI.- Preparación del 5-metoxi-3-oxo-pentanoato de metilo I ($R^1=R^2=Me$) propuesta por Wakselman y Molines 51.

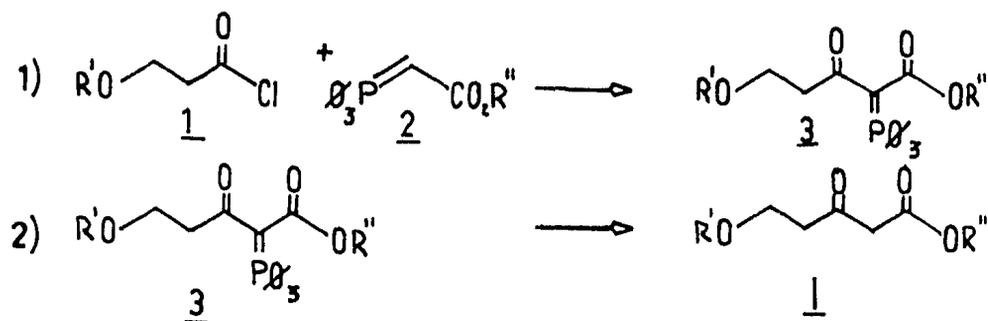
Sin embargo, cuando se intentó extrapolar esta síntesis para cloruros de β -alcoxiácidos no procedió la reacción.

Como se ha visto, la síntesis para este tipo de reactivos presentan muchas dificultades: bajos rendimientos, procesos laboriosos, intermediarios organometálicos costosos, aparatos especiales e incluso, como en el caso del cloruro de vinilideno, reactivos súmamente tóxicos.

Por lo tanto nosotros proponemos un nuevo método de síntesis para los precursores del reactivo de Nazarov (5-alcoxi-3-oxo-pentanoatos de alquilo) a partir de sustancias baratas, inocuas y comerciales.

DISCUSION:

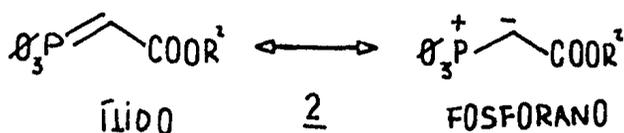
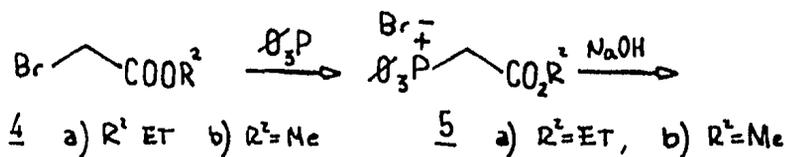
La metodología desarrollada en el laboratorio para la obtención de 5 alcoxi-3-oxo-pentanoatos de alquilo se muestra en el Esquema VII.



Esquema VII.- Ruta sintética desarrollada en el laboratorio para la preparación de 5-alcoxi-3-oxo-pentanoatos de alquilo I.

Como se indica en dicho Esquema, la síntesis de I se logra a través de sólo dos pasos de reacción: (a) la condensación⁵² entre un carboalcoximetiléntrifenilfosforano 2 y un cloruro de β -alcoxi- α -cloropropionilo 1 y (b) la reducción⁵² del 5-alcoxi-3-oxo-2-(trifenilfosforaniliden)-pentanoato de alquilo así formado 3, al β -cetoéster correspondiente I.

La síntesis de los fosforanos del tipo 2 se realizó según la técnica descrita por Isler y colaboradores⁵⁴, misma que se ejemplifica con la siguiente serie de reacciones.



En Primer lugar se trató el bromoacetato de etilo 4a con trifenilfosfina, para dar lugar cuantitativamente al bromuro de carboximetil trifenilfosfonio 5a, siendo un sólido blanco de p.f. = 157-159°C (lit.⁵⁴ p.f. = 158°C).

En su espectro de I.R. aparece la banda provocada por la vibración de alargamiento del doble enlace C=O en 1731 cm⁻¹, mientras que en r.m.p. parece centrado en δ 5.50 un doblete con J=14.7 Hz que integra para dos protones y se produce al acoplarse los protones del metileno con el ³¹P mostrando una constante de acoplamiento muy grande como es característico para este tipo de interacciones. El resto de las señales son: centrado en 7.8 un multiplete que integra para quince protones asignado a los tres anillos aromáticos, centrado en 4.06 un cuarteto, con J=8Hz correspondiente al metileno del grupo etilo y en 1.10ppm un triplete con J=8Hz correspondiente al metilo presente en el mismo grupo.

De manera similar se obtuvo el análogo metilado 5b cuando se trató el bromoacetato de metilo 4b con trifenil fosfina y se presentó como un sólido blanco, que descompone a 169-171°C (C₆H₆) (lit.⁵⁴ P.F.=163°C), en rendimiento cuantitativo.

Su espectro de I.R. muestra en 1723 cm⁻¹ la banda para la vibración de alargamiento del doble enlace carbono oxígeno del éster. En r.m.p. muestra en δ 5.57 un doblete con J=13.6 Hz, centrado en 7.8 la señal múltiple para los protones aromáticos y en 3.59 ppm un singulete que integra para tres protones, correspondiente al metilo del éster.

Cuando se tratan éstas sales con hidróxido de sodio acuoso se generan también cuantitativamente los fosforanos respectivos 2a y 2b siendo ámbos sólidos blancos con p.f.=123-124°C (AcOEt-hex) y 165-166°C (AcOEt-hex), respectivamente (lit.⁵⁴ 2a p.f.=116-117°, 2b p.f.=162-163°C).

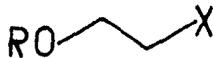
El espectro de I.R. del carboximetiléntrifenilfosforano 2a muestra desplazado hasta 1607 cm⁻¹ la banda característica del carbonilo del éster y en su espectro de r.m.p. aparece en δ 7.5 un multiplete que integra para 15 protones,

correspondiente a los aromáticos, centrado en 3.94 el cuarteto con $J=7.2\text{Hz}$ producido por el acoplamiento del metileno con el metilo del grupo etoxi, en 2.86 un singulete ancho que integra para el protón correspondiente al hidrógeno olefínico y en 1.03 ppm el triplete con $J=7.2\text{Hz}$ del grupo metilo del éster. Su E.M. muestra al ión molecular 348 con una abundancia del 20.8% y como primera pérdida, la de 29, es decir de C_2H_5 .

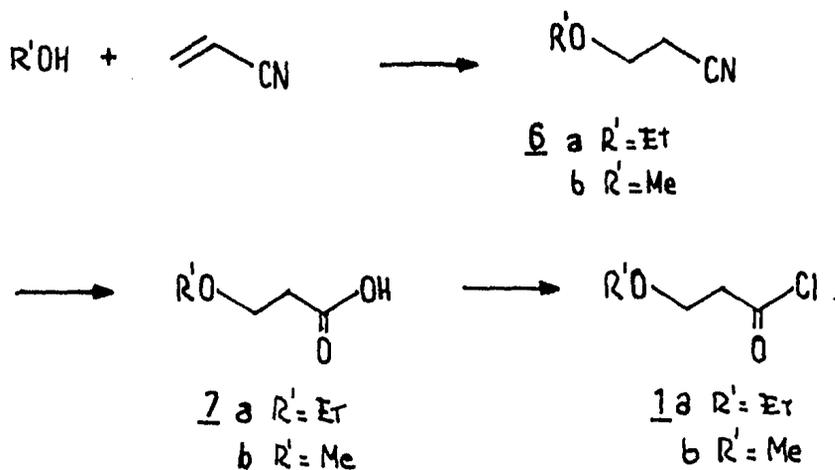
Para el fosforano 2b, se observa en I.R. la banda del éster en 1613 cm^{-1} y en r.m.p. aparece en $\delta\ 7.5$ el multiplete para los 5 protones aromáticos, en 3.50 el singulete para el metilo y en y en 2.30 ppm el singulete ancho para el hidrógeno vinílico. En E.M. aparece el ión molecular 334 con una abundancia de 45.3%.

La preparación de los cloruros de β -alcoxipropionilo se llevó a cabo según el método propuesto por Leslie y Henze⁵⁵, es decir (a) adición de los alcoholes apropiados bajo catálisis de alcóxido de sodio, sobre acrilonitrilo formándose así los β -alcoxi-nitrilos correspondientes; (b) hidrólisis de éstos al ácido β -alcoxipropiónico respectivo y (c) conversión subsecuente al cloruro de β -alcoxipropionilo (ver Esquema VIII).

X	COMP.	I.R. máx (cm)	r.m.p. (p.p.m.)	p.eb.	%
CN	<u>6a</u>	2248, 1115	2.59 (t, J6Hz, 2H); 3.54 (c, J7Hz, 2H) 3.62 (t, J6Hz, 2H); 1.20 (t, J7Hz, 3H)	66°, 25mm	90.
	<u>6b</u>	2834, 1118 2251	3.60 (t, J6Hz, 2H) 3.40 (s, 3H); 2.60 (t, J6Hz, 2H)	164- 165°	57
COOH	<u>7a</u>	3430, 1719 1109	7.86 (s, 1H); 3.71 (t, J6Hz, 2H) 2.55 (c, J7.5Hz, 2H); 2.64 (t, J6Hz, 2) 1.22 (t, J7.5Hz, 3H)	107° 10mm	58
	<u>7b</u>	3447, 1724 1113	8.06 (s, 1H); 3.73 (t, J7Hz, 2H) 3.38 (s, 3H); 2.65 (t, J7Hz, 2H9)	117- 123° 10mm	50
COCl	<u>1a</u>	NO SE DETERMINARON		77- 80° 52mm	96
	<u>1b</u>	NO SE DETERMINARON		63- 67° 44mm	86



T A B L A I

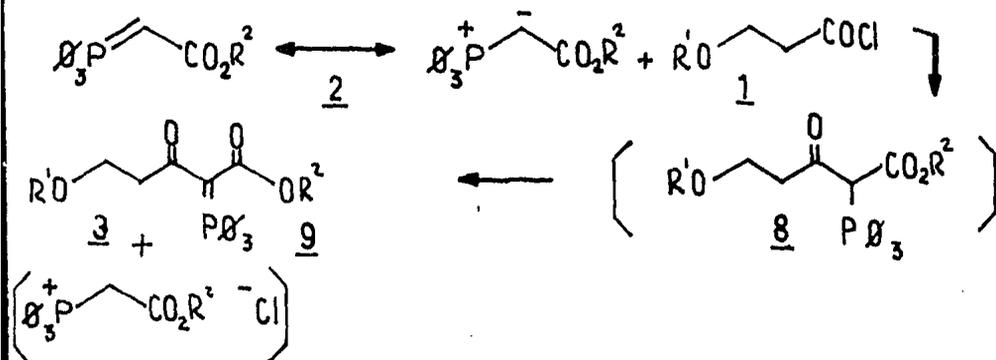


Esquema VIII.- Síntesis de cloruros de ácidos β -alcoxipropiónicos.

Los datos espectoscópicos de infrarrojo y resonancia magnética de protón, los puntos de ebullición así como los rendimientos obtenidos para estos compuestos se encuentran en la TABLA I.

Una vez obtenidas las materias primas, se procedió a realizar el primer paso de la síntesis, es decir la condensación entre el fosforano 2 y el cloruro de acilo 1 para dar lugar a un nuevo fosforano 3, susceptible de sufrir una remoción reductiva de trifenil fosfina y así originar el β -cetoéster deseado I.

Se sabe que los fosforanos reaccionan con haluros de ácido de acuerdo al mecanismo mostrado en el Esquema IX⁵⁸, ejemplificado para el caso de 1 y 2.



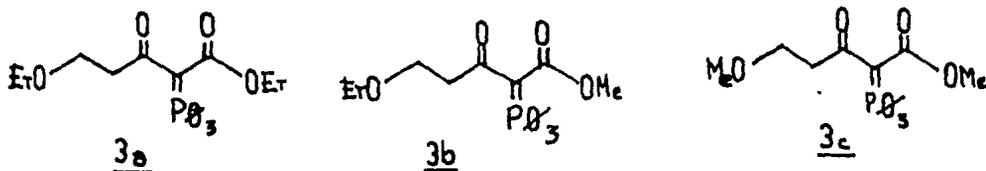
Esquema IX.- Acilación de fosforanos mediante cloruros de ácido.

El primer paso es la formación de la sal de fosfonio 8, misma que sufre una reacción de transilidación con una segunda molécula del iluro 2, para producir el nuevo fosforano acilado 3 y la sal de fosfonio respectiva 9.

Por tanto el curso estequiométrico de la reacción requiere de dos moles del iluro 2 por cada mol de haluro de ácido 1. Cabe señalar que la sal de fosfonio generada 9 puede recircularse, previo tratamiento con base para dar lugar nuevamente al fosforano 2.

La reacción es muy fácil de llevar a cabo, basta adicionar a una solución bencénica del fosforano 2 el cloruro de acilo 1 a 5-8°C. La sal de fosfonio 9 precipita en el medio de reacción y es separada por filtración mientras que el fosforano generado 3 se obtiene al evaporar el disolvente.

De acuerdo a lo anterior, se prepararon los fosforanos cristalinos 3a, 3b y 3c con rendimientos del 60-96%:



Los puntos de fusión, los datos espectroscópicos más sobresalientes en I.R. y r.m.p., así como el rendimiento para cada compuesto se encuentran en la tabla II. Por otro lado la presencia

COMP.	1 2		p.f.°c (AcOEt-Hex)	%	I.R. cm ⁻¹	r.m.p. (δ)			
	R	R				A t, J6.5Hz	B t, J6.5Hz	R 1	R 2
3a.	Et	Et	113-115	89	1661,1552	3.17	3.75	1.17, t J7Hz	0.66, t J7Hz
								3.47, c J7Hz	3.72, c J7Hz
3b	Et	Me	120-121	96	1663-1555	3.16	3.72	1.17, t J7Hz	3.16, s
								3.45, t J7Hz	
3c	Me	Me	144-145	60	1660-1560	3.16	3.69	3.33, s	3.16, s

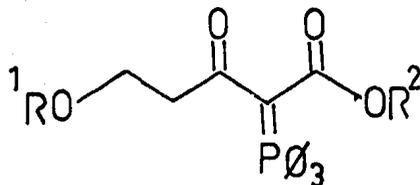
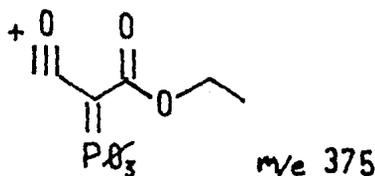
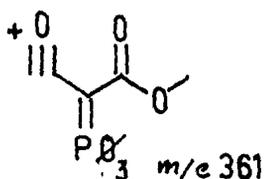


TABLA II DATOS INTERESANTES PARA LOS
 COMPUESTOS 3a, 3b Y 3c.

en espectrometría de masas de un fragmento m/e 375 (88% de abundancia) para el compuesto 3a y uno en m/e 361 (100% de abundancia) para los compuestos 3b y 3c corroboran sus estructuras. Las estructuras propuestas para dichos fragmentos son las siguientes:



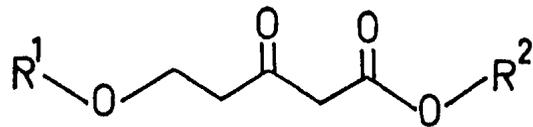
La siguiente etapa de la síntesis consistió en la remoción reductiva de trifenilfosfina para pasar de 3 a I y se consiguió de acuerdo a la técnica propuesta por Cooke⁵³ quien hace uso de amalgama de aluminio.

La reducción se efectúa agitando una solución del fosforano 3 en THF con un exceso de amalgama de aluminio y adiciones periódicas de agua y ácido trifluoroacético. Esta reacción de reducción no se verifica en ausencia de agua ni con el uso de ácido acético como agente protonante y probablemente ocurre através de las sales de fosfonio formadas por la protonación del carbón ligeramente básico presente en el iluro 3. La reacción se lleva a cabo, bajo las condiciones más suaves posibles, para evitar dañar al éster o al

éster presentes en la molécula, esto se logra agregando periódicamente el ácido necesario. En todos los casos se obtienen excelentes resultados logrando aislar, en rendimientos cuantitativos los β -cetoésteres deseados, después de su purificación por cromatografía.

La evidencia espectroscópica que confirma esta transformación es la desaparición de las señales características de los núcleos aromáticos y el desplazamiento a frecuencias mayores de los carbonilos de éster y cetona en los espectros de I.R. respecto a los fosforanos precursores y la aparición en r.m.p. de un singulete producido por el metileno localizado entre ambos carbonilos. En la tabla III se muestran los datos espectroscópicos de I.R. y r.m.p. para cada uno de los reactivos preparados. Obsérvese que las señales de las cadenas R^1 y R^2 aparecen en los desplazamientos normales.

Los tres β -cetoésteres Ia, Ib y Ic son aceites incoloros (ver tabla III) que presentaron en E.M. un pico muy importante en m/e 9, para los ésteres Ia (Pico base) y Ib (91.7%), mientras que para el éster Ic es el fragmento de m/e 45 (100%). La estructura de dichos fragmentos es la siguiente:



Comp.	1 R	2 R	I.R. cm ⁻¹		r.m.p.					
					A	B	C	R ₁	R ₂	p. eb. °C
Ia	Et	Et	1744	1717	3.49, s	2.78, t J6.5Hz	3.67, t J6.5Hz	1.28, t J6Hz 3.50, c J6Hz	1.17, t J7.2Hz 4.17, c J7.2Hz	68-69/1mm
Ib	Et	Me	1750	1720	3.49, s	2.78, t J6Hz	3.67, t J6Hz	1.18, t J7Hz 3.50, c J7Hz	3.72, s	90-94/3mm
Ic	Me	Me	1747	1718	3.48, s	2.75, t J6Hz	3.62, t J6Hz	3.31, s	3.72, s	75-76/0.5 mm

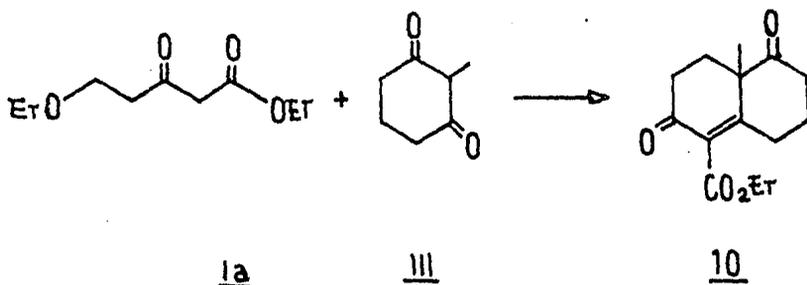
TABLA I I I



Si $\text{R}^1 = \text{Et}$ m/e 59
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ m/e 45

Como ejemplo del uso de los 5-alcoxi-3-oxo-pentanoatos de alquilo en procesos de anillación, se les hizo reaccionar con la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (III) de acuerdo a las condiciones descritas por Heathcock y colaboradores,⁴⁸ que consisten en refluja una solución que contenga la diona y un ligero exceso del β -cetoéster, en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, con remoción azeotrópica de agua. Bajo estas condiciones el 5-alcoxi-3-oxo-pentanoato de alquilo primeramente se deshidrata, por acción del ácido a la vinilcetona (reactivo de Nazarov) correspondiente que es la que sufre la reacción de anillación; debe agregarse un exceso del β -cetoéster ya que una vez dealcoxilado puede sufrir polimerización bajo las condiciones de la reacción.

Heathcock⁴⁸ lleva a cabo la reacción entre el β -cetoéster Ia ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Et}$) y la diona III en benceno como disolvente, para obtener la 5-carbetoxi-1,6-dioxo-9-metil- $\Delta^5(10)$ -octalina(10) en un 67% de rendimiento, (ver Esquema X) pero no informa las constantes físicas del producto, por lo que se decidió preparar la octalina 10 y determinar sus características físicas.



Esquema X

De esta manera, cuando se condensó el β -cetoéster Ia con la dicetona III, en tolueno como disolvente, bajo catálisis de ácido *p*-toluensulfónico y con remoción azeotrópica de agua, se obtuvo a la octalina 10 en un 67% de rendimiento (mismo que reporta Heathcock⁴⁸) como un aceite espeso. El producto, recristalizado de éter, funde a 68-69°C y muestra las siguientes características espectroscópicas:

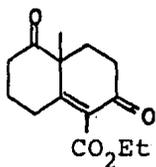
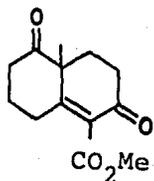
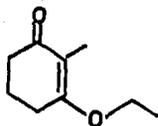
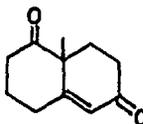
En I.R. aparecen sobrepuestas en 1715 las bandas de vibración de alargamiento para los carbonilos de cetona saturada y éster-insaturado, mientras que en 1673 se distingue la señal correspondiente a la enona. Además, en 1618 cm^{-1} se encuentra la banda provocada por la vibración del doble enlace carbono carbono entre C-5 y C-10.

En su espectro de r.m.p. se observa centrado en δ 4.27 un cuarteto con $J=7\text{Hz}$ y cuya integración corresponde a dos protones producido por el metileno del grupo carboxi. De 2.75 a 2.40 aparece un multiplete que integra para seis protones asignado a los hidrógenos de C-2 y C-7, así como a los hidrógenos del metileno alílico C-4; de 2.25 a 2.00 aparece otro multiplete que integra para los hidrógenos de los metilenos C-3 y C-8, en 1.49 el singulete para el metilo en C-9 y centrado en 1.32 ppm el triplete con $J=7\text{Hz}$, que integra para tres nucleos correspondiente al metilo del grupo carboxi.

En esta reacción se logró aislar también el éter de enol 11 en 8.5%. La formación de este subproducto de reacción se explica por la interacción del etanol, generado durante la conversión del β -cetoéster a la vinil cetona, con la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (III). Los datos espectroscópicos que confirman la estructura propuesta son:

En I.R. aparece en 1714 la señal característica para la cetona cíclica de seis miembros y en 1606 cm^{-1} la señal correspondiente al éter de enol. En r.m.p. muestra centrado en δ 4.07 un cuarteto con $J=7\text{Hz}$ que integra para dos protones, asignado al metileno del grupo etoxilo, de 3 a 2.18 un multiplete que integra para 4 hidrógenos, asignado al metileno alfa a la cetona y al metileno alílico, centrada en 2.02 aparece otra señal multiple cuya integración corresponde a dos hidrógenos, asignada al metileno que ocupa la posición beta a la cetona, en 1.72 el singulete respectivo al metilo vinílico y por último, centrado en 1.37 ppm un triplete, que muestra una $J=7\text{Hz}$ y una integración correspondiente a 3 hidrógenos, atribuido al metilo del grupo etoxi. El espectro de masas corroboró el peso molecular esperado.

La condensación del β -cetoéster Ib ($R^1=\text{Et}$, $R^2=\text{Me}$) con la diona III, bajo las mismas condiciones, no ofreció buenos resultados ya que se aislaron productos de transesterificación, es decir mezclas de 10 y 12 (ver esquema XI) en proporciones variables, dependiendo del tiempo de reacción. La transesterificación se produce con el etanol liberado en la primera etapa de reacción y puede ser a nivel del 3-oxo-pentenoato de metilo generado o a nivel del producto final. Se intentó eliminar al etanol del medio de reacción agregando un equivalente, respecto al β -cetoéster, de anhídrido acético (formándose acetato de etilo in situ) sin embargo, se aislaron además de los productos 10 y 12, subproductos de acetilación no identificados.

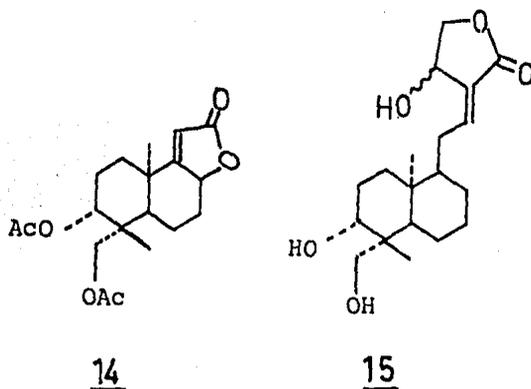
10121113

Esquema XI

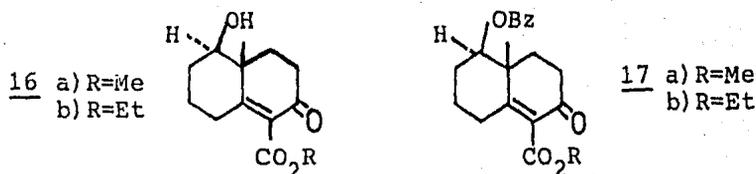
Otra alternativa consistió en atrapar el etanol desprendido con malla molecular de 4\AA en polvo; desgraciadamente se ocluye el catalizador ácido lo que disminuye considerablemente los rendimientos de la reacción.

Por otra parte, cuando el β -cetoéster Ic ($R^1=R^2=Me$) se condensa con la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (III), en tolueno a reflujo con catálisis de ácido *p*-toluensulfónico, se aisló como subproducto ^a 13, proveniente de la descarbometoxilación de 12, en un 16% de rendimiento. En cambio cuando la reacción se lleva a cabo en benceno como disolvente, se obtiene la 5-carbometoxi-9-metil-1,6-dioxo- $\Delta^5(10)$ -octalina 12 en un 75% de rendimiento. Al parecer, para el derivado metílico la mayor temperatura de reflujo alcanzada con el tolueno promueve la descarbometoxilación aislándose el producto deseado 12 en tan sólo 48% de rendimiento. La octalina 12 ha sido preparada previamente por Pelletier⁵⁷ a partir de la carbometoximetilvinilcetona (II) ($R^2=Me$) y la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona en 81.42% de rendimiento y muestra las mismas características físicas de la obtenida en este trabajo. De igual forma Wakselman⁵¹, preparó el mismo compuesto 12 también en 75% de rendimiento, pero a partir del β -cetoéster I y la diona III.

El compuesto 12 fué utilizado por Pelletier⁵⁷ como materia prima para la síntesis de la lactona α, β -insaturada 14, un posible intermediario para lactonas diterpénicas del tipo 15 de gran interés en el campo de los productos naturales.



En este mismo trabajo se prepararon dos derivados de 12; la 1-hidroxi-5-carbometoxi-9-metil-6-oxo- $\Delta^5(10)$ octalina 16a y su benzoato correspondiente 17a. Por analogía se decidió por lo tanto preparar los derivados correspondientes para el caso de la 5-carbetoxi-9-metil-1,6-dioxo- $\Delta^5(10)$ octalina 10, éstos es los compuestos 16b y 17b:



De esta manera, se trató la ceto-enona 10 con una solución etanólica de borohidruro de sodio para dar, en rendimiento cuantitativo, la 1-hidroxi-5-carbetoxi-9 metil-6-oxo- $\Delta^5(10)$ -octalina 16b en forma de cristales blancos con p.f 102-103° C (AcOEt). Cabe señalar que el rendimiento de Pelletier⁵⁷ para el compuesto 16a es tan sólo de 60%.

Los datos espectroscópicos para el nuevo compuesto 16b son:

En I.R. muestra en 3510 la banda ancha característica del grupo hidroxilo, en 1710 y 1675 las bandas producidas por la vibración de alargamiento del doble enlace carbono oxígeno presente en la función éster y en la enona, respectivamente; por último, aparece en 1615 cm^{-1} la banda correspondiente al doble enlace entre C-10 y C-5.

En su espectro de r.m.p. aparecen los siguientes grupos de señales: centrado en δ 4.25 un cuarteto, que integra para dos protones y muestra una $J=7\text{Hz}$, correspondiente al metileno presente en el grupo carboxilo, en 3.47 un multiplete que integra para un protón, correspondiente al metilo en C-1. Esta señal presenta una $W_{1/2}=19\text{Hz}$, lo que localiza al hidroxilo en posición ecuatorial. Podemos afirmar en este punto, que el grupo alcohólico se encuentra syn al metilo en C-9, basándonos en el principio de la aproximación estérica ⁵⁷, es decir que la entrega del hidruro en el proceso de reducción será forzosamente por el lado menos impedido de la molécula, lo que nos lleva, de manera obligada a la configuración relativa mostrada en la estructura 16.

Siguiendo con el análisis de r.m.p., encontramos de 2.60 a 1.60 un multiplete que integra para 10 protones, correspondiente a los hidrógenos de los cinco metilenos presentes en C-2, C-3, C-4, C-7 y C-8, en 1.52 aparece un singulete que integra para un hidrógeno debido al OH. Centrado en 1.3 aparece el triplete con $J=7\text{Hz}$ cuya integración corresponde a 3 hidrógenos asignado al metilo presente en el grupo carboxi y por último en 1.22 ppm el singulete para el metilo en C-9. Es importante mencionar que Pelletier informa para el compuesto 16a la señal para el CH_3 angular en 1.23 lo que está de acuerdo con las relaciones estructurales entre estos 2 compuestos. Su E.M. permitió determinar su peso molecular esperado.

El alcohol-enona obtenido 16b, se trató en piridina, con cloruro de benzoilo para obtener en 82% de rendimiento un sólido crema con p.f.= $105-107^\circ$ (MeOH), identificado como el benzoato 17b. El benzoato 17a fué obtenido por Pelletier en un rendimiento similar (85%).

Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del nuevo benzoato 17b son:

En I.R. desaparece la banda en 3510 característica del grupo hidroxilo y aparece en 1730 una nueva banda correspondiente al

benzoato, las bandas de alargamiento de los carbonilos del éster etílico y de la enona se ven en las frecuencias de 1710 y 1670 cm^{-1} respectivamente.

En r.m.p. aparece centrado en δ 8.02 un doble doblete con $J_{\text{O}}=8\text{Hz}$ y $J_{\text{m}}=2\text{Hz}$, que integra para dos protones asignado a los hidrógenos que ocupan la posición orto al carbonilo del benzoato, centrado en 7.51 un multiplete para los tres hidrógenos aromáticos restantes, en 5.00 un multiplete con una $W_{1/2}=22\text{Hz}$ cuya integración corresponde a un protón y que se ha asignado al hidrógeno axial en C-1. En 4.30 aparece un cuarteto con $J=7\text{Hz}$ y que integra para los dos protones del metileno del grupo carboxi, de 2.65 a 2.25 aparece otro multiplete que integra para cuatro protones y que se ha asignado a los metilenos que ocupan las posiciones C-4 y C-7, de 2.2 a 1.75 un multiplete que integra para los seis hidrógenos de los metilenos en C-2, C-3 y C-8, y por último, centrado en 1.34 ppm aparece un triplete con $J=7\text{Hz}$ que integra para tres protones, correspondientes al metilo del grupo carboxi. También en este caso se logró una excelente correspondencia en el desplazamiento químico para el CH_3 angular (C-9) de nuestro compuesto 17b y el de Pelletier 17a apareciendo esta señal como un singulete en 1.47b para ambos compuestos.

El peso molecular de esta substancia, determinado por E.M., estuvo de acuerdo con la estructura propuesta.

Con la síntesis de 10, 16b y 17b se completan los trabajos de Pelletier⁵⁷, Wakselman⁵¹ y Heathcock⁴⁸ descubriendo además todas las constantes físicas de estos 3 derivados. Con esto queda demostrada la utilidad de los β -cetoésteres obtenidos por la nueva ruta propuesta en casos de anillación de Robinson con 1,3-dicetonas y con rendimientos equivalentes a los logrados con anterioridad.

Conclusiones:

- 1.- Se propone el uso de una ruta novedosa y eficiente para la preparación de 5-alcoxi-3-oxo-pentanoatos de alquilo, precursores del reactivo de Nazarov.
- 2.- Se probó la utilidad de los reactivos obtenidos, mediante la ruta propuesta, en reacciones de anillación.
- 3.- En la parte experimental se proporcionan los datos espectroscópicos complementarios para la carbometoxi-1,6-dioxo-9-metil- Δ 5(10)-octalina 12.
- 4.- Se preparó la 5-carbetoxi-1,6-dioxo-9-metil- Δ 5(10) - octalina 10 y se proporcionan sus datos espectroscópicos completos; I.R., E.M. y r.m.p asignando todas las señales de este último para lograr su plena identificación.
- 5.- Se prepararon dos nuevos derivados de este último compuesto, la 5-carbetoxi-1-hidroxi-9-metil-6-oxo- Δ 5(10)-octalina 16b y su benzoato 17b y se proporcionan sus datos espectroscópicos.

PARTE EXPERIMENTAL

Bromuro de Carbetoximetitriifenilfosfonio (5a).

En un matraz se disuelven 13.1 g (0.05 mol) de trifenilfosfina en 50 ml de benceno seco y se gotea lentamente una solución de 5.25 ml (0.0471 mol) de bromoacetato de etilo en 10 ml de benceno seco. Durante la adición la temperatura aumenta a 35-40°C. La mezcla se mantiene con agitación durante toda la noche y el precipitado que se forma se filtra y se lava con hexano y benceno. El producto obtenido en forma cuantitativa es un sólido blanco con p.f.= 157-159°C (lit⁵⁴ p.f.=158°C).

I.R. (KBr) ν máx 3082, 3054, 3036, 3008 (ArH), 2987, 2899, 2813, 2726 (-CH₂-, -CH₃), 731 cm⁻¹ (C=O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.8(m, 15H; Ar-H), 5.50 (d, J=14.7 Hz, 2H; -CH₂-P₃), 4.06 (c, J=8Hz, 2H; -CH₂-CH₃), 1.10 ppm (t, J=8Hz, 3H; -CH₂-CH₃).

Bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio (5b).

Se hacen reaccionar 1.06 equivalentes de trifenilfosfina con un equivalente de bromoacetato de metilo en benceno, de la misma manera que en la preparación de 5a y se obtiene, en forma cuantitativa, el producto puro que se presentó como un sólido blanco de p.f.=169°C (lit⁵⁴, p.f.=163°C).

I.R. (KBr) ν máx. 3053, 3007, (ArH), 2990, 2953, 2829, 2803 (-CH₂, -CH₃), 1723 cm⁻¹ (C=O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.8 (m 15H; ArH), 5.57 (d, J=13.6Hz, 2H; -CH₂-P₃), 3.59 ppm (s, 3H; -CO₂-CH₃).

Carbetoximetiléntrifenil fosforano (2a).

Se disuelven 22.1g (0.0517mol) del bromuro de fosfonio 5a en 460 ml de agua, se enfría la solución a 5°C y se gotea lentamente y con agitación constante y vigorosa una solución de 2.376g (0.0594 mol) de hidróxido de sodio en 60 ml de agua. Al término de la adición, se filtra el sólido blanco que se formó y se seca al vacío. El producto cristaliza de acetato de etilo-hexano mostrando un p.f.=123-124°C lit⁵⁴ p.f.=116-17°C. De ésta manera se obtienen 14.67g (0.04216 mol, 82%) de producto puro.

I.R. (KBr) ν máx 3000 (ArH), 2935, 2900 (-CH₂-, -CH₃), 1607 cm⁻¹ (C=O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.5(m, 15H; Ar-H), 3.94(C, J=7.2Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 2.86(s.a., 1H; O₃P=CH-), 1.03 ppm (t, J=7.2Hz, 3H; CH₂-CH₃).

E.M. m/e(%) 348(M⁺, 21), 347 (27.2), 319(16.6), 303(53.9), 276 (56.3), 275(100), 183(65.5).

Carbometoximetiléntrifenilfosforano (2b)

El bromuro de fosfonio 5b disuelto en agua, se trata con 1.15 eq de NaOH como se indica en la preparación de 2a. El fosforano cristalizado de acetato de etilo-hexano, se obtiene en un 86% como cristales blancos de p.f.=165-166°C (lit⁵⁴ p.f.=162-163°C).

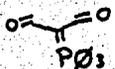
I.R. (KBr) ν máx 3030 (ArH), 2950, 2930, 2890 (-CH-, -CH₃), 1610 cm⁻¹ (C=O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.5 (m, 15H; A5-H), 3.50 (s, 3H; CO₂CH₃), 2.30 ppm (s.a., 1H; 3P=CH-).

E.M. m/e(%) 334(M⁺, 453), 333(100), 303(55.1), 301(35.3), 275(35.3), 183(64.8).

3-oxo-5-etoxi-2-(trifenilfosforanilidén)-pentenoato de etilo(3a)

En un matr az de una sola boca, se coloca una solución de 4g (0.0119 mol) del fosforano 2a en 42 ml de benceno seco. La solución se enf a a 5-8 C y se añade lentamente, gota a gota, una solución que contiene 0.77m (0.0059mol) de cloruro de β -etoxipropionilo 1a en 6 ml de benceno anhidro. Después de agitar 10 minutos a esa temperatura, se deja alcanzar la temperatura ambiente continuando la agitación por 2 horas. La mezcla se diluye con eter etílico anhidro y se filtra para separar 2.035g (5.29 mmol) de cloruro de trifenilcarbetoimetilfosfonio (cristales blancos pf: 141-142 C) que son lavados con éter. El filtrado se concentra y el producto crudo se recrystaliza de acetato de etilo-hexano para obtener 2.3579g (5.2631 mmol, 89%) de producto puro. Presentándose como cristales blancos de p.f.=113-115 C.

I.R. (KBr) ν máx. 3035 (ArH), 2983, 2930, 2890, 2870 (-CH-, -CH₃), 1661, 1552 (), 1102 cm⁻¹ (-C-O-C-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 7.5 (m, 15H; Ar-H) 3.75 (t, J=6.5Hz, 2H; ETO-CH₂-), 3.72 (c, J=7Hz, 2H; CO₂-CH₂-CH₃), 3.476 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂-O-), 3.17 (t; J=7Hz, 3H; CO₂-CH₂-CH₃).

E.M.m/e (%) 448(M⁺, 3.9), 419 (49), 404 (11.7), 403 (12.7), 375 (88.8), 347 (27.4), 303 (62.1), 275(85), 262(55.8), 201 (35.3), 83(100).

3-oxo-5-etoxi-2-(trifenilfosforanilidén)-pentanoato de metilo (3b)

De una manera análoga a la preparación de 3a se someten a reacción 2 equivalentes del fosforano 2b con un equivalente de cloruro de β -etoxipropionilo 1a, obteniéndose el cloruro de trifenilcarbometoximetilfosfonio 9 $R_2=Me$ (p.desc $169^\circ C$) y el producto 3b como cristales blancas de p.f.= $120-121^\circ C$ en un 96% de rendimiento.

I.R. (KBr) ν máx 3060 (carbono insaturados, 2980, 2940 (carbono saturado), 1660, 1500 () , 1100 cm^{-1} (-C-O-C-)

r.m.p. ($CDCl_3$) δ 7.5 (m, 15H; ArH), 3.72 (t, $J=6.5Hz$), 2H; ETO- CH_2-), 3.45 (c, $J=7Hz$, 2H; $-CH_3-CH_2-O-$), 3.16 (t, $J=6.5Hz$, 2H; $-CH_2-C=O$), 3.16 (s, 3H, $-O-CH_3$), 1.17 ppm (t, $J=7Hz$, 3H, CH_3-CH_2-O).

E.M. m/e (%) 434 (M^+ , 3.1), 405 (26), 373 (16), 361 (100), 333 (54.5), 303 (37.0), 293 (32), 262 (39), 201 (18), 183 (50.5).

3-oxo-5-metoxi-2-(trifenilfosforamiliden)-pentanoato de metilo
(3c)

De una manera análoga a la preparación de 3a se someten a reacción dos equivalentes del fosforano 2b con un equivalente de cloruro de β -metoxipropionilo 1b obteniéndose el cloruro de trifenilcarbometoximetilfosfonio 2 $R^2=Me$ (p.desc 169°C), y el producto 3c en 60% de rendimiento en forma de cristales blancos con p.f.=144-145°C (AcOEt-Hex).

I.R. (KBr) ν máx. 3050 (carbono insaturado) 7980, 7940, 2900, 2860 (carbono saturado), 1660, 1560 cm^{-1} ()

r.m.p. (CDCl₃), δ 7.5 (m, 15H; ArH), 3.69 (t, J=6-5Hz, 2H; MeO-CH₂-), 3.33 (s, 3H; -O-CH₃), 3.16 (s, 3H; CO₂-CH₃), 3.16 ppm (t, J=6.5Hz, 2H; -CH₂-C=O).

E.M. m/e (%): 420 (M⁺, 12), 405(32.2), 389(8.8), 373(12.2), 361(100), 347(88), 33(100), 303(35.3), 293(39.2), 262(20.6), 201(25.5), 183(63.5).

5-etoxi-3-oxo-pentanoato de etilo (Ia)

En un matr az de una sola boca se colocan 1.8g (0.0669 moles de aluminio met alico cortado en cuadritos pequeños y se añaden 75 ml de una solución acuosa de HgCl₂ al 2%, la mezcla se agita manualmente por 2 min. y se decanta la fase l iquida.

El aluminio as i amalgamado, se lava sucesivamente con cinco

porciones de 90 ml de etanol absoluto, cinco porciones de 80 ml de eter etílico anhidro y cinco porciones de 50 ml de THF seco. Después de decantar la última porción de THF se agregan 2g (4.46 mol) del fosforano 3a y 50 ml de THF seco. La mezcla bajo agitación se trata con 0.96 ml (12.48 mmol) de TFH y 1.78 ml (99.012 mmol) de agua se agita por 40 min y se agregan otros 0.48 ml (6.244 mmol) de TFA y 1.16 ml (64.67 mmol) de agua. La agitación se continúa por otros 40 min más y se añaden otros 1.78 ml (99.012 mmol) de H₂O se mantiene la mezcla con agitación constante por 26 horas a 33°C. Al término de este tiempo, se separa el aluminio del líquido gris, por filtración sobre algodón, se lava el primero con un poco de THF y se juntan las fracciones. El THF se evapora a presión reducida (t₂₀°C) y el concentrado se suspende en 100 ml de agua, la mezcla se lleva a pH=4 con HCl 4N, se satura con NaCl y se extrae varias veces con eter y una última con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anh. y se concentran.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (65:35) y revelando con yodo para obtener el producto puro como líquido viscoso en rendimiento cuantitativo (p.eb=68-69°C/1mm).

I.R. (película) ν Máx. 2978, 2935, 2873 (-CH₂-, -CH₃),
1744 (éster), 1718 (cetona), 1119 cm⁻¹ (-C-O-C-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 4.17 (c, J=7.2Hz, 2H; CO₂-CH₂-CH₃),
3.67 (t, J=6.5Hz, 2H; ETO-CH₂-), 3.5 (c, J=6Hz, 2H; CH₃-CH₂-O-),
3.49 (s, 2H; CO-CH₂-CO), 2.78 (t, J=6.5 Hz, 2H; CH₂-C=O), 1.28
(t, J=6Hz, 3H; CH₃-CH₂-O), 1.17 ppm (t, J=7.2Hz, 3H;
CH₃-CH₂-O₂C).

E.M. m/e (%) 189 (M⁺, 1.3), 170 (3.1), 159(7.5), 144(6.5),
59(100) 55(40.2), 45(32.4), 43(55.1).

5-etoxi-3-oxo-pentanoato de metilo I(b)

El fosforano 3b se somete a las mismas condiciones de reducción probadas para 3a y se obtiene en rendimiento cuantitativo e β -cetoéster correspondiente Ib (p.eb=90-94°C/3mm).

I.R. (película) ν máx 2980, 2920, 2880 (-CH₂-, -CH₃), 1750
(éster), 1720 (cetona), 1116 cm⁻¹ (-C-O-C-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 3.72 (s, 3H; CO₂-CH₃), 3.67 (t, J=6Hz 2H; ETO-CH₂-), 3.5 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂-O-), 3.49 (s, 2H; CO-CH₂-CO), 2.78 (t, J=6Hz, 2H; -CH₂-C=O), 1.18 ppm (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂-).

E.M. m/e (%): 173 (M⁺-1, 0.6), 159(3.9), 145(13.8), 130(9.9), 114(9.8), 101(47.3), 87(32.6), 71(100), 59(91.7), 43(58.1).

5-metoxi-3-oxo-pentanoato de metilo (Ic)

Siguiendo el mismo procedimiento de la reducción del fosforano 3a, se puede reducir el compuesto 3c en un 92% de rendimiento, al β -cetoester respectivo Ic con p.eb=75-76°C 10.5mm.

I.R. (película) v máx.2955, 2931, 2896 (-CH₂-, -CH₃), 2833 (-O-Me), 1747 (ester), 1718 (cetona), 1116 cm⁻¹ (-C-O-C-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 3.72 (s, 3H; -CO₂ CH₃), 3.62 (t, J=6Hz, H; MeO-CH₂-), 3.48 (s, 2H; CO-CH₂-CO), 3.31 (s, 3H; -OCH₃), 2.75 ppm (t, J=6Hz, 2H; -CH₂-C=O).

E.M. m/e (%) 160 (M⁺, 0.5), 145(1.5), 142(4.7), 129(18.7), 100 (24.7), 87 (264), 69 (15.0) 59 (16), 55 (14), 45 (100), 43 (23.7)

5-carbetoxi-9-metil-1,6-dioxo- Δ 5 (10)-octalina (10)

Se disuelven 3.6445 g (0.029 mol) de 2-metil-1,3-ciclohexán-diona III, 6.0414 g (0.0321 mol) del β -cetoéster Ia y 0.32g de ácido para toluénsufónico en 256 ml de tolueno. La mezcla se re-fluja con remoción azeotrópica de agua (trampa de Dean-Stark) du-rante 48 horas. Al término de éste tiempo se suspende el calenta-miento y la solución se lava con bicarbonato de sodio al 5%, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener 4.8518 g (0.01941 mol, 67% R) de producto, con un p.f. 68-69°C (éter).

I.R. (película) ν Máx. 2959,2873 (-CH₂-, -CH₃), 1715(cetona y éster), 1673(cetona $\alpha\beta$ -insaturada), 1618 cm⁻¹ (C=C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 4.27 (c, J=7Hz, 2H; -CH₂-CH₃), 2.75-2.40 (m, 6H; C-7, C-2 y C-4), 2.25-2.00 (m, 4H; C-3, C-8), 1.32 (t, J=7Hz, 3H; -CH₂-CH₃).

E.M. m/e (%); 250 (M⁺, 7.5), 222(13), 207(68.4), 177(18), 161(93.7), 154(71.5), 126(32.0), 110(32.0), 98(100), 95(36), 91(26), 83(31), 70(44), 55(22), 41(14).

5-carbometoxi-9-metil-1,6-dioxo- Δ 5 (10)-octalina (12)

Utilizando el mismo procedimiento que para la formación de 10, se someten a reacción un equivalente de la 2-metil-1,3-ciclohexándiona III, y 1.1 equivalentes del β -cetoéster Ic, obteniéndose el producto deseado en un 75% de rendimiento. El producto 12 cristalizado de eter funde a 68-70°C.

I.R. (película) ν Máx. 2955, 2879 (-CH₂-, -CH₃), 1733 (éster), 1715 (cetona), 1673 (enona), 1617 cm⁻¹ (C=C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H; CO₂CH₃), 2.75-2.35 (m, 6H; C-2, C-4, C-7) 2.25-2.00 (m, 4H; C-3, C-8), 1.49 ppm (s, 3H; C-CH₃).

E.M. m/e (%): 236(M⁺, 15.7), 220(1.96), 208(12.7), 205(15.7), 193(76.3), 177(23.5), 161(100), 148(29.4), 135(18.62), 133(17.6), 121(19.0), 106(30.4), 91(53.4), 79(42.3), 77(47), 65(23.5), 55(68.4).

5.- Carbetoxi-1-hidroxi-9-metil-6-oxo- Δ 5(10)-Octalina
(16b)

Una solución de 1.0991g (0.0044 mol) de la cetoenona 10 en 25 ml de etanol absoluto, se enfrió a 0°C en un baño de hielo sal.

Se agregó lentamente una solución de Borohidruro de sodio (NaBH_4) (0.0987g, 0.0026 mol) en 20 ml de etanol. La reacción se dejó reposar a 0°C durante una hora. El exceso de borohidruro de sodio se neutralizó con 1 ml de ácido acético glacial y se removió el disolvente con bomba de vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter. La fracción etérea se lavó con agua hasta que los lavados acuosos fueran neutros y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para dar un residuo aceitoso que solidifica rápidamente.

El producto se recristaliza de Hexano-acetato de etilo (1:1) para dar 1.0986g (0.00436 mol) de producto cristalino p.f.= 102-103°C en rendimiento cuantitativo.

I.R.- ν máx (KBr): 3510, (OH), 2920, 2870 (carbono saturado), 1710 (éster), 1675 (cetona), y 1615 (C=C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 4.27 (c, J= 7Hz, 2H, -(CH₂-CH₃), 3.65-3.3 (m, 1H, CH-OH), 2.6-1.60 (m, 10H, C-2, C-3, C-4, C-7, C-8), 1.52 (s, 1H, -OH), 1.30 (t, J=7Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 1.22 (s, 3H, C-CH₃).

E.M. m/e (%): M⁺252 (15.7), 236(0.1) 207(30), 206(100), 178(23.5), 163(21.6), 161 (19.6), 150 (71.5), 135 (21.4), 122 (23.5), 107 (12.3), 105(11.4), 91 (27.3), 79(23.5), 77(18.6).

Benzoato de la 5-carbetoxi-1-hidroxi-9-metil-6-oxo⁵(10) Octalina (17b)

Una solución de 0.9861 g. (0.0939 mol) del alcohol enona 16b un 7.7 ml de piridina recién destilada, se trató con cloruro de benzoílo (0.0098 mol, 1.3769g) a 0°C. La mezcla se deja reposar toda la noche y el exceso de cloruro de benzoílo se hidrolizó añadiendo 8.2 ml de agua y almacenando la mezcla en el refrigerador por 48 horas.

Se agregaron 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con HCl al 10% y con Na₂CO₃ al 10%. Los extractos orgánicos se sacaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo vacío.

El residuo se cristalizó de metanol para obtener 1.1316g (0.0032 moles, 82%) de producto cristalino p.f.= 105-107°C.

I.R. v máx (KBr): 2950,2870(CH₂-CH₃) 1730(Benzoato), 1710(Ester), 1670 (cetona), 1620 (C=C).

r.m.p. (CDCl₃) δ : 8.20(dd,2H,J=2H_Z, J=8H_Z O-Ar-H), 7.65-7.40 (m,3H, m.p. Ar-H), 5.15-4.85(m,1H,-CH-OB_Z), 4.30(c, J=7H_Z, 2H,-CH₂-CH₃) 2.65-2.25 (m, 4H, CH₂, α a la cetona y CH₂, vinílico), 2.2-1.75 (m, 6H, 3-CH₂- de los anillos), 1.47 (s,3H, C-CH₃), 1.34 (t,3H,-CH₂-CH₃) J=7H_Z).

E.M. m/e (%): 356 (M⁺, 1.6), 106 (6.8), 105 (100), 91 (3.5) 77 (18).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.W. Cook and J.D. Loudon, "Alkaloids of the Amaryllidaceae" en The Alkaloids R.H.F. Manske and H.L. Holmes, editors Vol II. cap. II. Academic Press, N.Y. 1952.
- 2.- W.C. Wildman, "Alkaloids of the Amaryllidaceae" en The Alkaloids, R.H.F. Manske, editor. Vol. VI., Cap. 9. Academic Press, N.Y. 1960.
- 3.- W.C. Wildam, "Amaryllidaceae Alkaloids" en Chemistry of the Alkaloids, S.W. Pelletier, editor Cap. VI. Van Nostrand Reinhold Co., N.Y., 1970.
- 4.- W.C. Wildam, "Amaryllidaceae Alkaloids" en The Alkaloids, R.H.F. Manske, editor Vol. XI, Cap. 10. Academic Press, N.Y., 1968.
- 5.- J.S. Glasby, Encyclopedia of The Alkaloids, Vol 2, p. 973, 1069. Plenum Press, N.Y., 1975-1977.
- 6.- M. Sainsbury, "Five-membered monoheterocyclic compounds. Alkaloids: Amaryllidaceae Alkaloids" en Rodd's Chemistry of Carbon Compunds, S. Coffey, editor. Vol. IV13, Cap. 10 2nd Edition, Elsevier Scientific Publishing Company, en N.Y., 1977.
- 7.- P.W. Jeffs, "The Amaryllidaceae Alkaloids" en M.T.P. International Review of Science, K. Wiesner, editor. Vol. 9 "Alkaloids" Cap. 8. University Park Press, Baltimore, 1973.
- 8.- C. Fuganti, "The Amaryllidaceae Alkaloids" en The Alkaloids, R.H.F. Manske, editor. Vol. XV, Cap. 3. Academic Press, N.Y., 1975.

- 9.- Vavon, G. and Gonja, J.M., Compt. Rend; 1952, 234, 256-8.
- 10.- Emerson, W.S., Birum, G.H. and Longley, R. Jr., J. A.M. Chem Soc., 1953, 75, 1312-13.
- 11.- Kloetzel, M.C., J. Am. Chem. Soc., 1954, 1276-82.
- 12.- Davey and Tivey., J. Chem. Soc., 1958, 2276-82.
- 13.- Morgan, P.H. and Beckett, A.H. Tetrahedron, 1975, 31, 2595-2601.
- 14.- a) Clark, J.H. and Miller, J. Chem. Soc. Perkin I, 1977, 2063
b) Hoz.S. Albeck, M. and Rappoport.Z., Synthesis, 1975, 162.
- 15.- Hart, F.A. Horsthouse, M.B., Malik, K.M.M. and Moushouse, S., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 549.
- 16.- Hoard, J.L. , Lee, B. and Lind, M.D., J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1612-1613.
- 17.- Clark, J.H., J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1978, 789-791
- 18.- a) Meyer, W. and Schnautz, N., J. Org. Chem., 1962, 27, 2011-2015.
b) Bowers, A. Ibid, 1961, 26, 2043-2047.
- 19.- Liotta, C.T., Dabdoub, A.M. and Zalkow, T.H., Tetrahedron Lett, 1977, 1117-1120.
- 20.- L.M. Jackman and S. Sternhell "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2nd Edition, Pergamon Press, N.Y., 1972.
- 21.- Billica, H.R. and Adkins, H. Organic Synth. Coll. Vol. III, p 76, Willey, N.Y., 1955.

- 22.- "Organicum Practical Handbook of Organic Chemistry"
B.J. Hazzard, E.D. Addison-Wesley Publishing Co. Inc. Reading
Mass, 1973.
- 23.- Todd, A., Brown, R.F.C. and Clark, V.M., Proc. Chem. Soc.
London, 1957, 97.
- 24.- Kohler, E.P. and Drake, N.L., J. Am. Chem. Soc., 1923, 45,
2144-2150.
- 25.- George, J. and Chandrasekaran, S., Synthetic Commun, 1983,
13. 495-99. Para una breve explicación de los cambios de color
dependiendo de la valencia del titanio ver también Van tamelen,
E.E.& Schuwarts, M.A., J. Am. Chem. Soc., 1965, 187:14/3277-78
- 26.- Eliel E.L. "Stereochemistry of Carbon Compunds"
New York 1962 p 276-7 Mc. Graw Hill.
- 27.- House, H.O. "Modern Synthetic Reactions"
2nd. Edition, p. 74, W.M. Benjamin, Inc., 1972.
- 28.- Marshall, J.A. and Flynn, G.A., Synth. Commun, 1979, 9,
123-127.
- 29.- Nielsen, A.T. and Carpenter, W.R., Org. Synth, 45, 25-28.
- 30.- a) Krapcho; A.P. Synthesis, 1982, 805, 893.
b) Sánchez, I.H., Ortega, A., García, G. Larraza, M.I., y
Flores, H.J., Synth. Commun., En publicación.
- 31.- Crawford, R.J., J. Org. Chem., 1983, 48, 1366-68.
- 32.- Bonnet, M., Geneste, P. and Rodriguez, M., J. Org. Chem,
1980, 45, 40-43.

- 33.- Hyatt, J.A., J. Org. Chem, 1983, 48, 129-131.
- 34.- Kamenka, J.M. Geneste, P. Et El Hauti, A., Bull. Soc. Chim. Fr., 1983, 87-88.
- 35.- Babler, J.H., and Spina, K.P., Synth. Commun, 1984, 14 39-44.
- 36.- Gyr, M. und Reichstein, T., Helv. Chim. Acta, 1945,28, 226-233.
- 37.- Nazarov, I.N. & Savyalov, S.F., 2h. Obshch. Khim, 1953, 23 1703.
- 38.- Stork, G. & Guthikonda, R.N., Tetrahedron lett., 1972, 2755-2758.
- 39.- Nakashita, Y. and Hesse, M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 1021.
- 40.- Welch, S.C. and Hagan, C.P., Synth Commun., 1972, 2, 221-5.
- 41.- Ibid, 1973, 3, 29-32.
- 42.- Spencer, T.A. Friary, R.J., Schmegel, W.W., Simeone, j.F., and Watt, D.S. J. Org. Chem. Soc., 1964, 86, 2038-43.
- 43.-Wenkert, E. Alfonso, A., Bredenberg, J.B., Kaneko, C. and Tahara, A., J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 2038-43.
- 44.- Spencer, T.A. Weaver, T.D. Villarica, R.M., Friary, R.J., Posler J. & Schwarts, M.A. J. Org. Chem, 1968, 33. 712-18.
- 45.- Mangoni, L., Adinolfi, M., Laonigro, A. and Caputo, R. tetrahedron, 1972, 28 611-21.
- 46.- Hiroi, K. and Yamada, S., Chem, Pharm Bull, 1975,23 1103-09.
- 47.- Bauchin, G., Christol, H. et Pietrasanta, 4., Bull. Soc. Chim Fr, 1973, 359-363.

- 48.- Ellis, J.E., Dutcher, J.S., Heathcock, C.N., Synth. Commun, 1874, 4, 71.
- 49.- Trost, B.M. and Kunz, R.A., J. Org. Chem, 1974, 39, 2648-26505.
- 50.- a) Pichat, L. and Beaucourt, J.P., Synthesis, 1973, 537-38
b) Taylor E.C., and Truchi I,J., Org. Prep. Proc. Int., 1978, b, 221-224.
- 51.- Wakselman, C. and Moulines, H. Synthesis, 1979, 622,23.
- 52.- Cooke, M.P. Jr., J. Org. Chem., 1982, 47 4955-4963.
- 53.- Cooke, M.P. Jr., J. Org. Chem., 1982, 47, 4963-68.
- 54.- Isler, O. Gutmann, H. Montavon, M. Ruegg, R. and Zeller, P., Helv. Chem. Acta, 1957, 40, 1243-49.
- 55.- Leslie, R.E. and Henze, H.R., J. Am. Chem. Soc., 1949, 71 1949, 71 3480-82.
- 56.- Kilpi, Zeitschrift fur Physikalische Chemie, 86, 672.
- 57.- Pelletier, S.W. Chappell, R.J. and Prabhakar, S.,- J. Am. Chem. Soc, 1968, 2889-95.
- 58.- Robert L. Augustine "Carbon-Carbon Bond formation Volt p 357-358, Marcel Dekker Inc. New York, 1979.
- 59.- Adams , R., Organic Reactions VI John Wiley and Sons.
- 60.- Van der Baan J.L. et al Synthesis 1979, 787-788.