



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**SINTESIS DE N-SULFONIL RUSPOLINONAS:  
UN EJEMPLO DE ACILACION NUCLEOFILA**

TRABAJO PRESENTADO POR:  
LEONARDO J. BREÑA VALLE  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS



LEONARDO J. BREÑA VALLE

1982

M-56673



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN  
EL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
BAJO LA DIRECCIÓN DEL  
DR. FERNANDO WALLS ARMIJO  
Y DEL  
M. EN C. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

## CONTENIDO

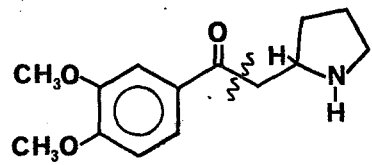
INTRODUCCIÓN.....	1
PLAN DE SÍNTESIS.....	3
DESARROLLO DEL PLAN Y RESULTADOS	
I.- Obtención del agente alquilante.....	9
II.- Obtención de equivalentes de carba- nión acilo.....	13
III.- Reacción de condensación.....	18
IV.- Desprotección de grupos funcionales.....	21
PARTE EXPERIMENTAL.....	25
CONCLUSIONES.....	54
LISTA DE ABREVIATURAS.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

ÍNDICE DE ESQUEMAS

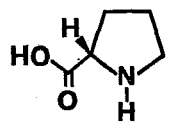
FORMACIÓN DE EQUIVALENTE DE ACIL-ANIÓN (I).....	5
CONDENSACIÓN TENTATIVA (II).....	5
AYUDA ANQUIMÉRICA DE GRUPOS VECINOS (III).....	6
TRANSPOSICIÓN DE ANILLO (IV).....	6
PLAN DE SÍNTESIS (V).....	8
OBTENCIÓN DE AGENTES ALQUILANTES (VI).....	10
OBTENCIÓN DE EQUIVALENTES DE ACIL-ANIÓN (VII).....	14
REACCIÓN DE CONDENSACIÓN (VIII).....	20a

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

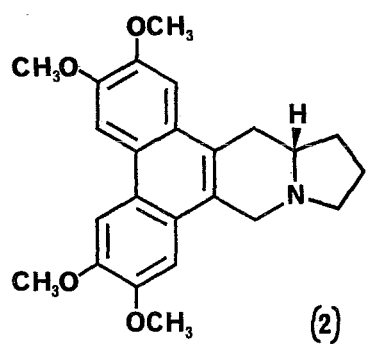
La 2-(2-pirrolidinil)-3',4'-dimetoxi-acetofenona (1) se encontró en pequeña cantidad en una planta del África tropical, - Ruspolia hypercrateriformis de la familia Acanthaceae y recibió el nombre más accesible de ruspolinona<sup>1</sup>. Varios años antes de - que se hallara como producto natural se le propuso como interme- diario en la biogénesis de alcaloides como la tiloforina (2)<sup>2</sup> - y de hecho se preparó para obtener posteriormente la (†) septi- cina (3)<sup>3</sup>. Ahora bien, los investigadores que aislaron la rus- polinona (1) no le detectaron actividad óptica y argumentaron - que existen productos de estructura similar en los cuales se ha observado racemización después de aislados o que sólo se obtie- nen como racematos y que esto último pudo haber ocurrido con -- (1)<sup>1</sup>. Considerando interesante determinar si es posible obte- ner la ruspolinona (1) ópticamente activa y que, de ser así, se puede utilizar en la síntesis de la tiloforina natural (2) se - decidió intentar su preparación. La ruta de síntesis se esque- matiza después de un breve análisis de la naturaleza, tanto de la reacción escogida para la formación del esqueleto de (1) co- mo de los componentes necesarios para realizarla. Posterior- mente se describe lo que se ha hecho para llevar a cabo la sín- tesis hasta donde se ha llegado: la preparación de precursores del producto natural (1) que aún exhiben actividad óptica [es- tructuras (16) y (19)].



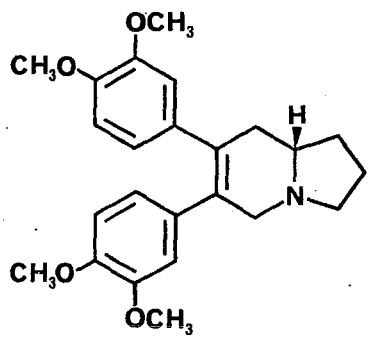
(1)



L-Proline



(2)



(3)

## CONSIDERACIONES QUE CONducEN AL PLAN DE SÍNTESIS

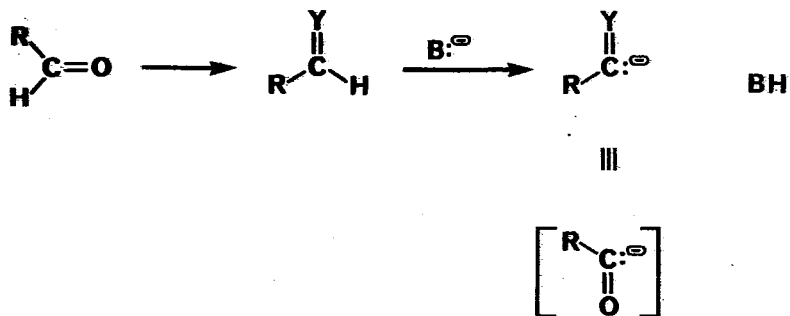
Para determinar si la ruspolinona (1) puede mantenerse con actividad óptica es irrelevante cuál enantiómero se obtenga, - siempre que sea uno solo. Pero si ha de emplearse como intermediario en la síntesis de la tiloforina (2) hay que tener en cuenta la configuración absoluta de esta última. Compárense - las estructuras de ambos alcaloides. Al hacerlo se ve que el metino que puede producir la actividad óptica en (1), es en (2) el único carbono quiral. Así que resultaría conveniente preparar el enantiómero de (1) que tuviera la configuración del metino de (2). La configuración absoluta de este último<sup>4</sup> es la misma del carbono quiral de un aminoácido: la L(-)prolina<sup>5</sup>. Entonces se pensó resolver el problema de crear el centro quiral - involucrando este aminoácido en la ruta sintética elaborada.

## PLAN DE SÍNTESIS

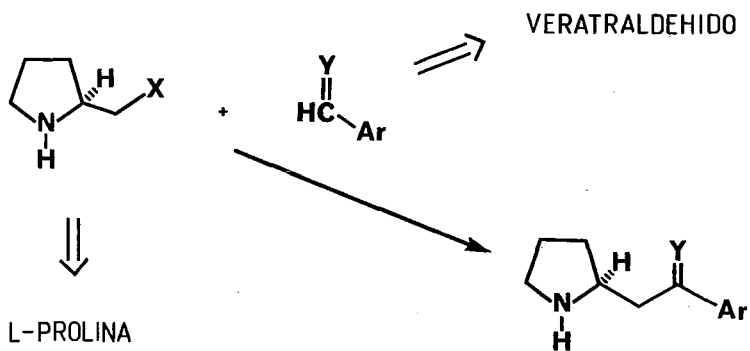
Observando la estructura de la L(-)prolina se advierte que contiene los carbonos del fragmento alifático de la ruspolinona (1). El resto de la molécula del alcaloide es un fragmento aromático que puede provenir del veratraldehído. La ligadura de - la ruspolinona (1) que se formaría usando estos fragmentos se marcó con una línea ondulada. Para producir esta unión necesitan reaccionar el carboxilo de la prolina y el carbonilo del veratraldehído. Independientemente de que se requiere convertir el carbono del carboxilo a metileno para obtener la estructura -



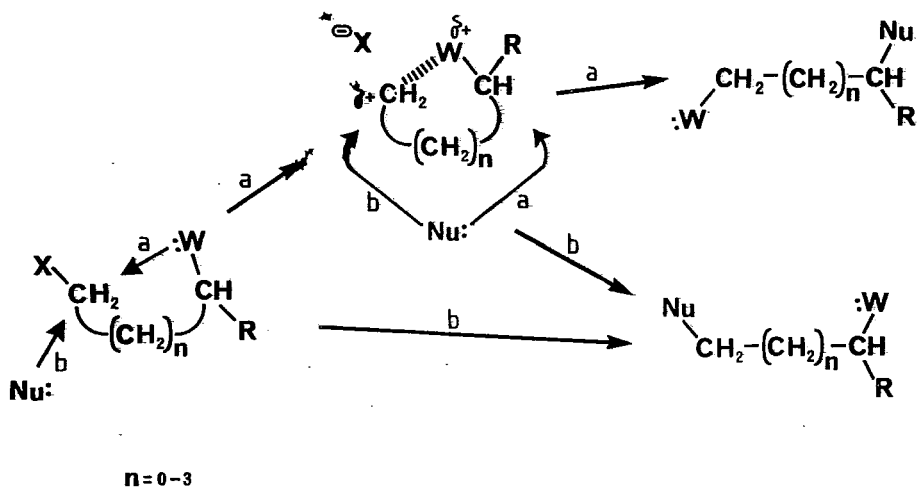
deseada, es necesario que uno de los carbonos por reaccionar - tenga polaridad negativa (exceso de densidad electrónica) para - formar la ligadura; así como carbonilos (o iones acilo) ambos - tienen polaridad positiva y por lo tanto son electrófilos. Cualquiera de los dos se puede transformar para cambiarle su polaridad. En este trabajo se escogió invertir la del carbonilo del aldehído. Generalmente esto no se consigue con el carbonilo como tal. La mayoría de las veces se procede como se ilustra en el esquema I. Se enmascara el carbonilo (así se da a entender - que sigue presente aunque no abiertamente) con un grupo Y (más - adelante se dan tres ejemplos específicos). En un paso subsecuente se extrae el hidrógeno con base y se genera lo que se conoce como equivalente de anión acilo, que es suficientemente estable para ser usado en síntesis. Las reacciones en que interviene se llaman acilaciones nucleófilas<sup>6</sup>. Entre los electrófilos con los que reacciona se encuentran los agentes alquilantes; uno derivado de la (-)prolina se muestra en la condensación que se propone en el esquema II. No obstante ser un derivado estructuralmente adecuado para producir el esqueleto de la ruspolinona es menester modificarlo porque de lo contrario sería muy probable que no produjera resultados satisfactorios en la reacción de condensación. Tal como se encuentra dibujado en el esquema II - (por el grupo imino) consumiría un equivalente de la base que se utilizase en dicha reacción<sup>7</sup>. Esto por sí solo no es un problema serio, pero además puede presentarse un fenómeno conocido como ayuda anquimérica de grupos vecinos<sup>7</sup>. Este fenómeno se representa en forma general en el esquema III. Se ha observado en expe-



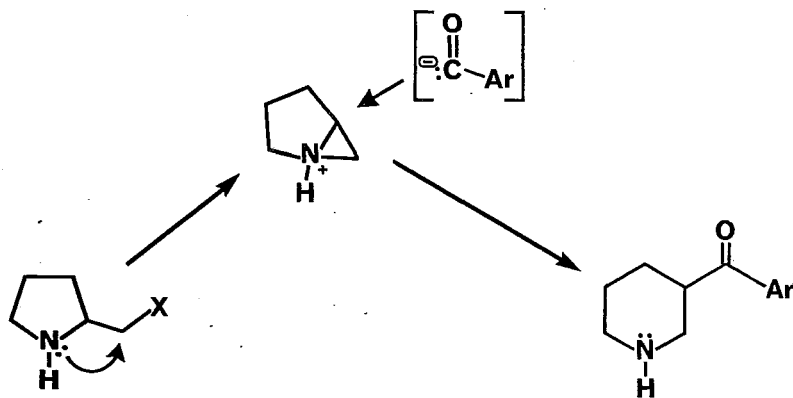
Esquema I



Esquema II

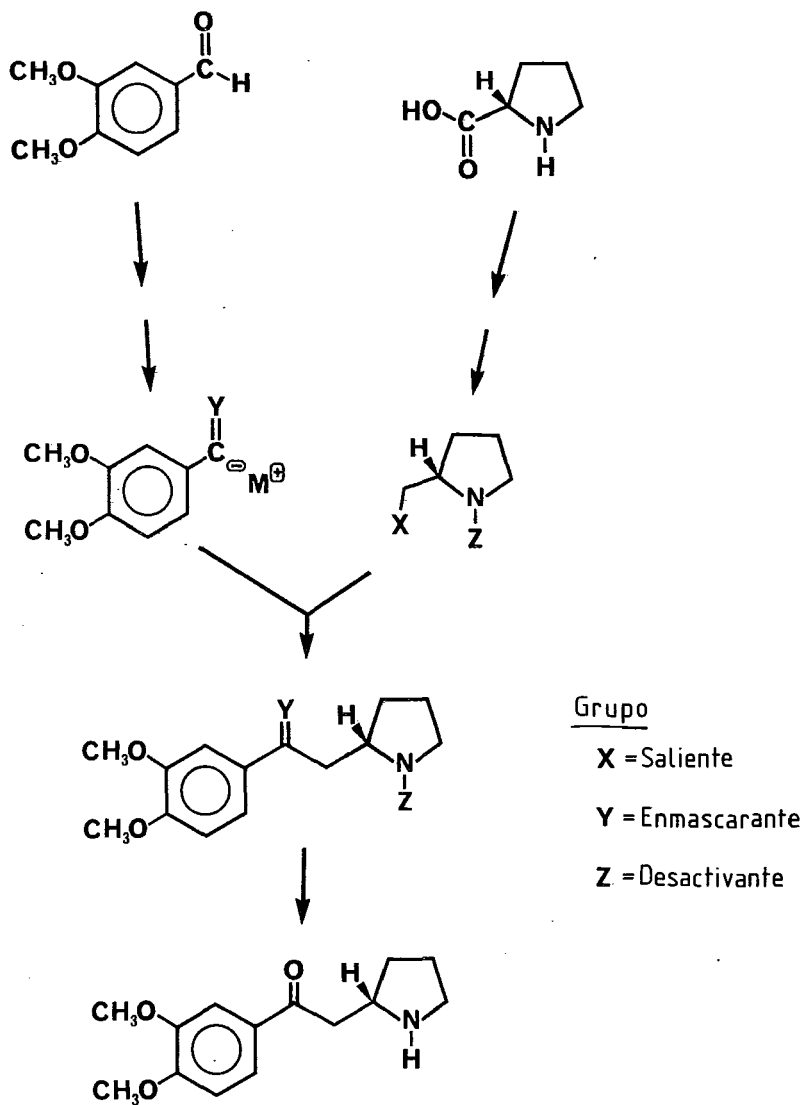


Esquema III



Esquema IV

rimentos de sustitución sobre derivados halogenados o compuestos con grupos fácilmente desplazables que contienen átomos con pares electrónicos libres W unidos a carbonos vecinos al que contiene el grupo saliente. Estos átomos compiten por medio de sus electrones con el nucleófilo (Nu) en la expulsión de dicho grupo (véase el esquema III). En el caso particular que se está tratando aquí, si el nitrógeno participa en la expulsión, podría perderse la configuración del carbono quiral por ataque del nucleófilo sobre él y se obtendría además un producto diferente al requerido (véase el esquema IV)<sup>8</sup>. Es por esto que no se consideró conveniente solucionar el problema del hidrógeno ácido con dos equivalentes de base. El nitrógeno con carga negativa funcionaría mejor como nucleófilo y al estar en la molécula dejaría en desventaja al nucleófilo exterior. Entonces había que pensar en un derivado que tuviera un nitrógeno menos nucleófilo y así se planeó transformar el grupo amino en amida, previniéndose de este modo su participación en la reacción de alquilación, ya que se sabe que el par electrónico en el nitrógeno de una amida está menos disponible que el de una amina. En el esquema V se ilustra el plan general de síntesis final. En la siguiente sección se describe con detalle hasta donde se ha llevado a cabo.



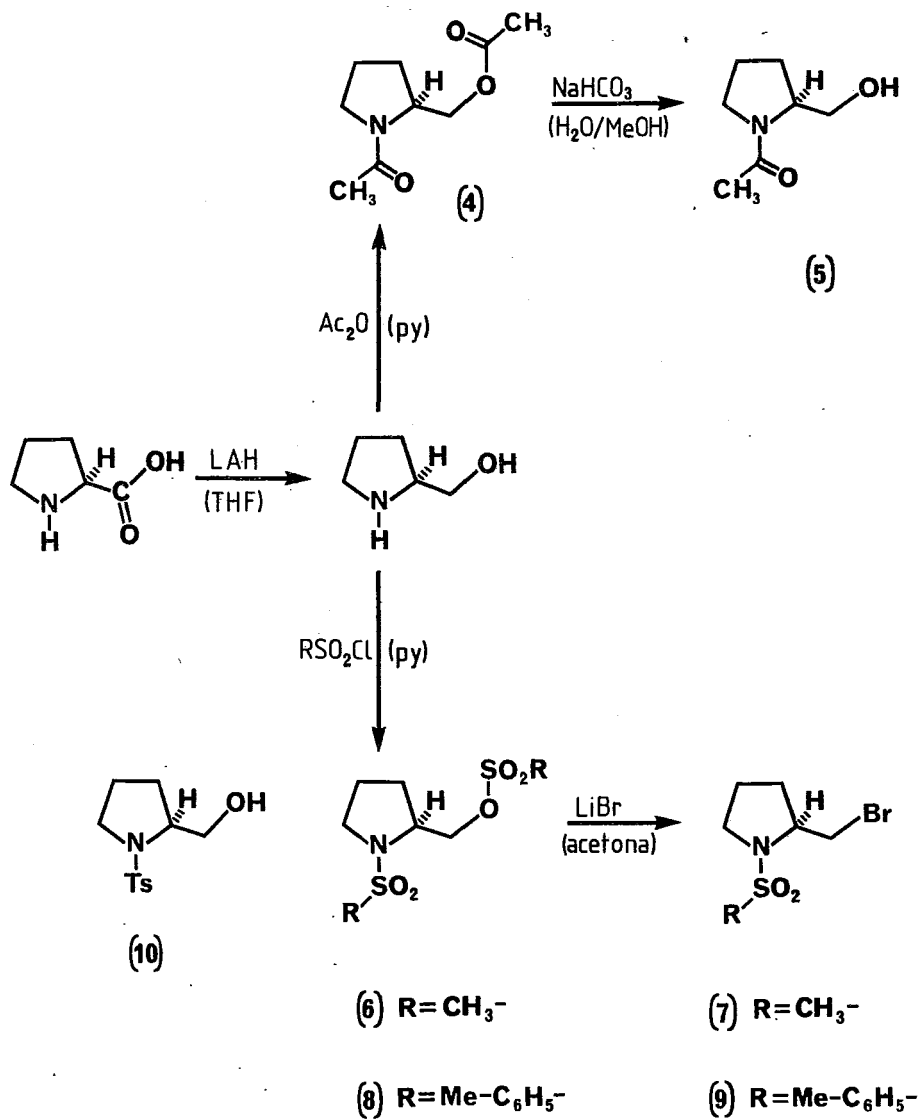
Esquema V

## DESARROLLO DEL PLAN DE SÍNTESIS Y RESULTADOS

I.- Obtención del agente alquilante.

a) Reducción de la L-prolina: De acuerdo al esquema VI el primer intermediario en la obtención del agente alquilante es el prolinol. Este aminoalcohol se obtuvo por reducción de la L-prolina con hidruro de litio y aluminio. Es sabido que en general la reducción de un grupo carboxilo con hidruros metálicos ocurre con dificultad<sup>9</sup>. Sin embargo, como se producía prolinol con rendimiento satisfactorio (65%) se prefirió esta reducción directa<sup>10</sup> a utilizar algún éster no disponible como intermediario.

b) Desactivación del grupo amino del prolinol: El siguiente paso consistió en transformar el grupo amino a amida. Inicialmente se trabajó con la idea de obtener una carboxamida. Siendo el trifluoroacetilo un grupo muy utilizado en la protección del grupo amino de polipéptidos<sup>11</sup> y dado que las trifluoroacetamidas en comparación con otras amidas se hidrolizan en condiciones suaves, se probó la trifluoroacetilación del prolinol. Después de disolverlo en piridina y mezclarlo con anhídrido trifluoroacético en frío por unas horas se aisló por destilación a presión reducida un líquido que presentó en el espectro de IR dos bandas a 1790 y 1690  $\text{cm}^{-1}$  que se asignaron respectivamente a carbonilo de éster y de amida del ácido trifluoroacético. Sin embargo, por cromatografía de gases el líquido mostró ser una mezcla y en el espectro de RMP se observa-



Esquema VI

ron señales para átomos de hidrógeno intercambiables por deuterio. En vista de los datos anteriores se supuso que la reacción de trifluoroacetilación no proporcionaba únicamente producto disustituido sino que parte del prolinol quedaba monosustituido o bien que en algunas moléculas disustituidas se hidrolizaba el trifluoroacetato al trabajar la reacción. Este hecho no representaba un obstáculo pues el paso siguiente consistía precisamente en la hidrólisis de dicho grupo para transformar el alcohol resultante en un buen grupo saliente. Por tanto se continuó con el plan buscando las condiciones de hidrólisis selectiva del éster. Con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% se obtuvo prolinol como producto principal. Con agua y metanol como disolvente homogeneizante se logró obtener en una hora un producto que por cromatografía en capa delgada de sílice mostró ser el más polar de los dos componentes del destilado de la trifluoroacetilación. Cuando se intentó purificar por destilación al vacío se obtuvo un líquido cuya cromatografía indicó, desafortunadamente, la presencia de más de un componente. Este destilado se purificó por cromatografía y así se pudo obtener un líquido cuyo espectro de IR mostró sólo la banda a  $1670\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a carbonilo de amida, pero de nuevo se descomponía con facilidad.

Paralelamente se investigó la reacción de acetilación. En este caso también se logró caracterizar el producto diacetilado (4) que resultó ser un sólido de punto de fusión bajo, destilable a presión reducida. Con bicarbonato de sodio en metanol acuoso a reflujo se obtuvo rápidamente el N-acetil prolinol



(5), un líquido que se purificó por destilación y que resultó - más estable que el análogo trifluoracetilado. Para convertir el grupo hidroxilo en un grupo fácil de desplazar se mezcló (5) con piridina y cloruro de metansulfonilo en frío. También se - trató en las mismas condiciones con cloruro de p-toluensulfonilo. En ambos casos se aislaron dos productos, uno sólido y uno líquido. Ninguno mostró la presencia del grupo metansulfonilo o p-to luensulfonilo ni en sus espectros de IR ni en los de RMP. Los - sólidos parecen ser productos de transacetilación. (ver sus datos espectroscópicos en la parte experimental, págs. 36 y 37). Los - espectros de RMP de los líquidos coinciden bastante bien con los del N-acetil prolinol (5). Sin embargo, el espectro de IR del líquido obtenido en la reacción con cloruro de p-toluensulfonilo no muestra banda arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  (OH) ni la de  $1050\text{ cm}^{-1}$  que - en el N-acetil prolinol se asignó a la unión C-O, y en cambio sí una a  $1195\text{ cm}^{-1}$ .

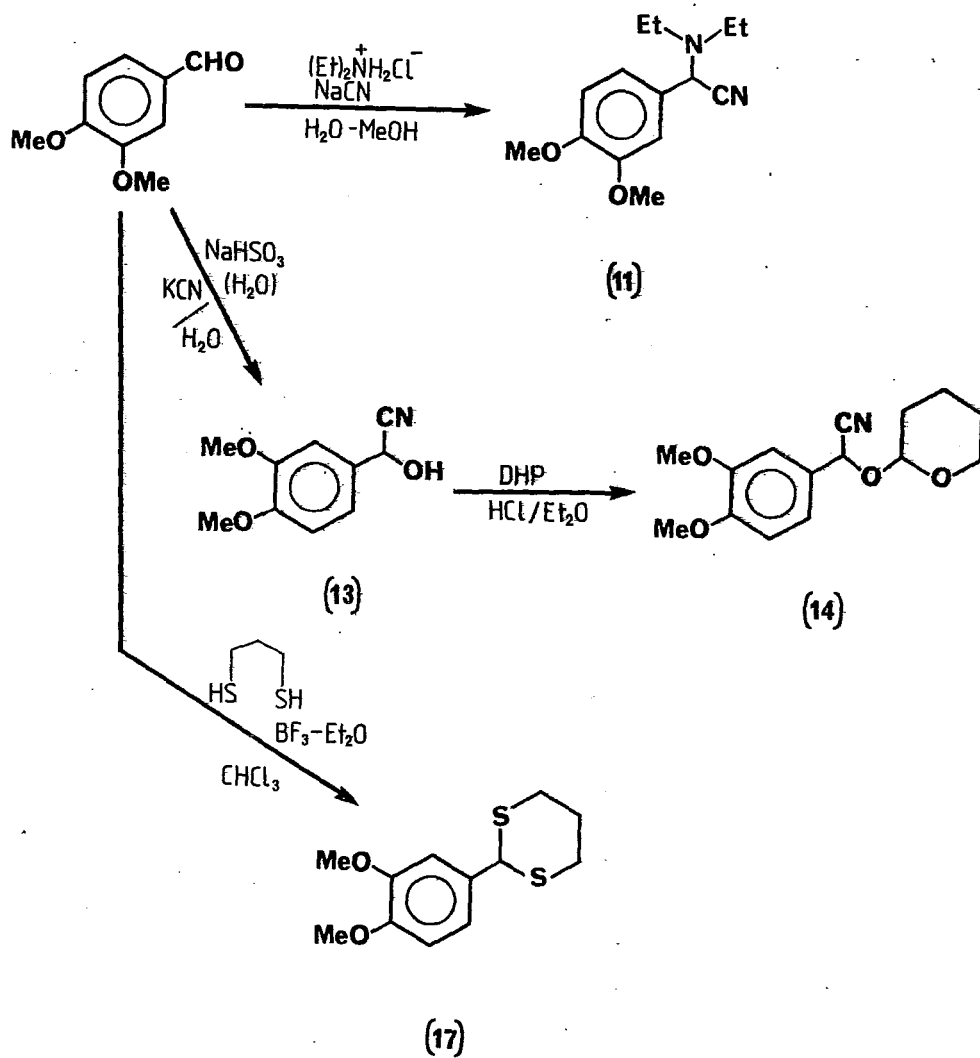
En vista de los resultados poco promisorios obtenidos con - las carboxamidas se consideraron los grupos sulfonilo. Es cier- to que para hidrolizar sulfonamidas se requieren condiciones más drásticas que en general resultan menos específicas. A pesar - de esto, como se lograba en un paso tener un buen grupo saliente (sulfonato) y el par electrónico del nitrógeno desactivado (sul- fonamida) se decidió la preparación tanto del derivado dimesila- do (6) como del ditosilado (8). Por el contrario, por la ruta de las carboxamidas se necesitaban tres pasos para lograr lo mis- mo. El compuesto (6) se obtuvo sin mayores dificultades y resul- tó fácilmente cristalizable. En el primer experimento de prepa-

ración de (8) ya sea porque la reacción se trabajó acidulando, - porque el producto se purificó por cromatografía o lo que es más probable, porque no se dió suficiente tiempo de reacción, se aisló N-p-toluensulfonil prolinol (10) como producto secundario. Cuando se dejó más tiempo de reacción y se añadió sólo agua en frío precipitó el producto deseado (8) en 73% de rendimiento y no fue necesario purificarlo por cromatografía.

c) Preparación del derivado halogenado del prolinol: Cuando se probaron los dos derivados disulfonados en la reacción de alquilación (pág. 20a) se encontró que cuando se formaba el producto condensado se obtenía con poco rendimiento o no se formaba. Por lo tanto se decidió cambiar el grupo saliente por un halógeno<sup>12</sup>. Así, al tratar cualquiera de los derivados disulfonados con bromuro de litio anhidro en acetona a reflujo varios días o en un tubo cerrado a 100°C por varias horas, se consiguió con excelente rendimiento el cambio de sulfonato a bromuro para obtener (7) o (9) [pág. 10].

## II.- Obtención de equivalentes de carbanión acilo (Esquema VII)

El plan de síntesis requería la transformación del veratral a un compuesto precursor del equivalente de anión acilo necesario para la reacción de alquilación. Fue necesario experimentar con varios de ellos. A continuación se enlistan en el orden en que fueron preparados.



Esquema VII

a) Un  $\alpha$ -Aminonitrilo como precursor.- Los  $\alpha$ -aminonitrilos se han utilizado poco como precursores de aniones acilo<sup>13</sup>. Se obtienen en forma directa del aldehído correspondiente y su hidrólisis para desenmascarar el carbonilo después de la condensación no requiere de reactivos especiales, sólo ácido mineral. Por estas razones se probó el compuesto (11). Se preparó mezclando una solución concentrada del veratral en metanol con clorhidrato de dietilamina y cianuro de sodio disueltos en agua. El residuo resultante después de trabajar la reacción se purificó por destilación a presión reducida. El anión deseado (ver esquema V pág. 8;  $Y = -CN, -N(Et)_2$ ) se generó con DAL (preparado in situ mezclando la amina con n-butillitio) en THF a  $-78^\circ C$  y también con hidruro de sodio en DMF a temperatura ambiente, siguiendo un procedimiento publicado<sup>14</sup>. Se encontró evidencia de la formación del anión, pues en el experimento de su preparación con DAL se aisló un producto líquido que se caracterizó posteriormente como N,N-dietil-3,4-dimetoxibenzamida (12; pág.42) en base a sus datos espectroscópicos. La amida se obtiene también por reacción de (11) con oxígeno en condiciones de catálisis por transferencia entre fases<sup>15</sup>. Esta descomposición por oxidación la presentan también nitrilos bencílicos secundarios y en este caso se propuso un mecanismo que involucra un anión en posición  $\alpha$ -al nitrilo<sup>16</sup>. Es de suponerse que en el caso del  $\alpha$ -aminonitrilo (11) ocurre algo similar.

b) Una cianhidrina protegida como precursor.- Las cianhidrinas protegidas se han

empleado más frecuentemente en reacciones de formación de ligaduras carbono-carbono<sup>17</sup>. Los  $\alpha$ -hidroxinitrilos pueden aislarse, pero si no se purifican se descomponen con cierta rapidez y la cianhidrina del veratral no fue la excepción. Además, para utilizarlos como equivalentes de anión acilo es necesario proteger el grupo hidroxilo con un grupo estable a las condiciones básicas empleadas y fácilmente removible después de la reacción de condensación. Tal es el caso de los silyl-éteres. Este tipo de protección es notable porque hay casos en donde se ha logrado obtener la cianhidrina silylada en un solo paso partiendo del aldehído. Los acetales cumplen también con los requisitos de protección antes mencionados; se forman mezclando la cianhidrina recién preparada con un éter vinílico como el dihidropirano o el éter etil-vinílico.

Los experimentos tendientes a obtener la cianhidrina silylada no tuvieron éxito. De acuerdo al procedimiento publicado para el 4-metoxi-benzaldehído<sup>18</sup>, se intentó la transformación directa del veratraldehído generando cianuro de TMS en el seno de la reacción; al trabajarla se recuperó el aldehído. También se trató de preparar primero el cianuro de TMS. Existen dos modos de reciente publicación muy similares para obtenerlo<sup>18</sup>; difieren en el hecho de que uno utiliza sales de amonio cuaternarias (catálisis por transferencia entre fases) y  $\text{NaCN}$ , y el otro sólo  $\text{KCN}$ . Se trabajó de acuerdo a este último (es decir, sin catalizador), pero no se consiguió obtener el cianuro de TMS.

Se encuentran descritas tres maneras de obtener la -

cianhidrina del veratral<sup>19</sup>: con cianuro de hidrógeno (gas), generando ácido cianhídrico en el medio de reacción a partir de algún cianuro mezclado con ácido y finalmente a través del compuesto de adición bisulfítica tratado con cianuro. Por considerarse la menos peligrosa se siguió esta última, pero conviene hacer notar lo siguiente: desde el punto de vista de tiempo empleado en tener el producto prácticamente puro, tal vez no sea el mejor método. La cianhidrina se obtiene contaminada con aldehído. Se puede purificar volviendo a formar el compuesto de adición bisulfítica, pero la purificación no es total, bien sea porque el bisulfito no se adiciona fácilmente al aldehído o bien porque una vez formada la cianhidrina se descompone rápidamente al aldehído. En general, la cianhidrina precipita durante la reacción y se puede filtrar al vacío lavándola abundantemente con agua y tal vez con un poco de éter etílico frío (el aldehído es más soluble); inmediatamente después hay que secarla en desecador al alto vacío. Si no se lava con agua o se deja mucho tiempo húmeda en contacto con el aire se torna rojiza y/o azul. Ya seca y en frasco cerrado no acusa descomposición apreciable. Otras veces es necesario extraerla y en estos casos conviene usar éter pues se debe evitar su calentamiento por tiempo prolongado. La formación del acetal con DHP en un segundo paso se logró fácilmente. Se siguió el método utilizado para el mandelonitrilo<sup>20</sup>: se mezcló la cianhidrina con DHP en exceso y se usó una solución de cloruro de hidrógeno en éter etílico como catalizador. El producto (14) resultó ser un aceite espeso no destilable que se pudo purificar por cromatografía; formó el anión (ver esquema V

pág. 8; Y = -CN, -OTHP) a  $-78^{\circ}\text{C}$  en THF utilizando DAL como base.

c) Un ditiano como precursor.- El compuesto (17) pertenece a un grupo de sustancias con las que se dió difusión y apoyo experimental al concepto de inversión - de la polaridad (esquema I pág. 5) aplicado específicamente al carbonilo de aldehidos<sup>21</sup>. El ditiano (17) se obtuvo fácilmente haciendo reaccionar el veratral con 1,3-propanditiol en cloroformo y eterato de trifluoruro de boro como catalizador. Es un sólido que se purificó por recristalización de etanol. Una solución de este compuesto en THF generó con n-butil litio el anión requerido [ver esquema V página 8; Y = -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-] a  $-40^{\circ}\text{C}$ . El desenmascaramiento al carbonilo, una dificultad tradicional - con los ditianos, no representó problema alguno. Existen varios métodos para lograr dicha transformación<sup>22</sup> y el que se empleó dió buen rendimiento.

### III.- Reacción de condensación (Esquema VIII, pág. 20a)

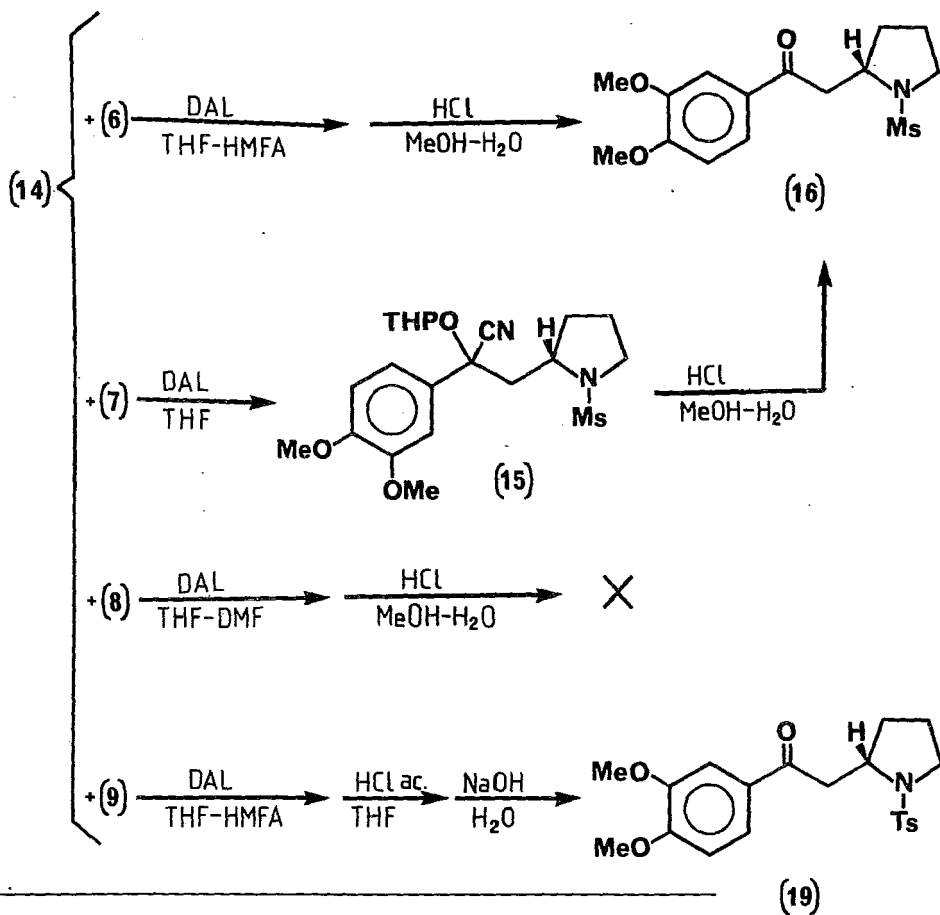
En el esquema VIII se resumen los experimentos que se realizaron para obtener el esqueleto de la ruspolinona. Como se vé, en su mayoría produjeron los resultados deseados. Para llevarlos a cabo se tomaron en cuenta ciertos requisitos que se mencionan en libros de texto<sup>23</sup> para este tipo de reacciones. Uno de estos requisitos dice que una reacción de sustitución nucleófila debe hacerse a la menor temperatura posible para evitar la competencia de una eliminación sobre el agente alquilante, es -

decir, que en lugar de un desplazamiento directo del grupo saliente por el nucleófilo, éste actúe como base extrayendo un pro tón unido a un carbono y el anión resultante elimine al grupo sa liente no ocurriendo condensación alguna. En la práctica, la temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  ha dado buenos resultados en las reacciones de alquilación. Por lo tanto, todos los experimentos (a excepción de aquel en el que se utilizó NaH como base) se condujeron a esa temperatura o sus alrededores. El requisito de usar el mejor nucleófilo disponible, en este caso decididamente necesitó de experimentación para cumplirse. No se pudo predecir cuál nu cleófilo sería el mejor hasta intentar la reacción con cada uno de ellos. La condensación no ocurrió con el  $\alpha$ -aminonitrilo (11). Al mezclarlo con cualquiera de los agentes alquilantes (6) o (7) no reaccionó con ellos, recuperándosele al trabajar la reacción, o produciendo la amida (12, pág. 43). La condensación se reali zó mezclando la cianhidrina protegida (14) con cada uno de los 4 agentes alquilantes preparados y los resultados se pueden ver en el esquema VIII. El producto inicial de la condensación (15) obtenido con los derivados mesilados (6) o (7) no se logró purificar bien y sólo en una ocasión se aisló y semi-purificó por cro matografía en sílice. Resultó más práctico desproteger direc tamente el carbonilo, pues la N-mesil ruspolinona (16) se pudo cr istalizar; de cualquier manera aparecía como contaminante del producto (15). Tal como se puede ver en el esquema VIII, sólo en el caso de la reacción con el derivado (8) no se obtuvo el pro ducto de condensación requerido. El compuesto aislado no lo gró ser caracterizado satisfactoriamente. Además exhibió comp or

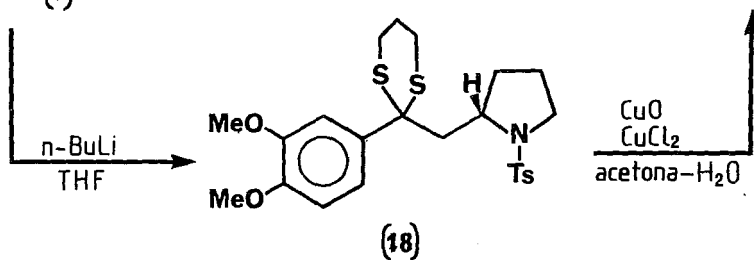


tamiento diferente al producto de condensación auténtico en cromatografía en capa fina. Cabe aclarar que en todos los experimentos de alquilación se detectaron por cromatografía varios productos diferentes a las materias primas y el producto aislado - fue aquel que tuviera polaridad diferente a éstas y se encontraba en mayor proporción. Como en general los rendimientos fueron malos, particularmente cuando el grupo saliente era un sulfonato, no se puede descartar que también en este caso se haya formado el producto deseado. Cuando se realizó esta reacción no se tenía el compuesto (19) que habría permitido su detección por comparación cromatográfica. Más aún, no se tuvo la confirmación de qué en la reacción para prepararlo usando (9) como agente alquilante era (19) el compuesto aislado hasta que se le sintetizó en mayor cantidad y mucho más puro por reacción del ditiano (17) con (9) a través del compuesto inicial de condensación (18). Trabajar con el equivalente de anión acilo (17) - simplificó la reacción de condensación porque permitió usar el n-butil litio directamente como base. Esto no se recomienda - al emplear los otros equivalentes de carbanión acilo [(11) o (14)] porque el grupo ciano puede verse afectado. Además, el producto inicial de condensación (18), aunque difícil de manipular por ser un aceite casi sólido, resultó relativamente estable. Abrió la posibilidad de hidrolizar los grupos protectores, en este caso el tiocetal y la sulfonamida, en forma no simultánea y no predeterminada como en el caso del producto (15).

## Esquema VIII



(17) + (9)



#### IV.- Desprotección de grupos funcionales.

Se intentó hidrolizar primero la sulfonamida en el compuesto (18). En la práctica, los mejores métodos para obtener aminas a partir de sulfonamidas (aparte de los electroquímicos que requieren de aparatos especiales<sup>24</sup>) son aquellos que utilizan algún metal alcalino en alcoholes o aminas; se les conoce como reducciones con metal en solución<sup>25</sup>. Los estudios del mecanismo de reducción de sulfonamidas en estas condiciones indican que la unión más lábil es la carbono-azufre<sup>26</sup>. De cualquier manera se realizó esta reacción sobre (18) con sodio en alcohol amílico normal a ebullición y se produjo una substancia cuyo peso molecular así como su fragmentación en EM indicó la ausencia del grupo tiocetal y el IR mostró una banda asignada para sal de amonio. La conclusión es que se redujeron ambos grupos, lo cual confirma las observaciones mecanísticas acerca de la labilidad de la ligadura carbono-azufre.

Por otro lado, la hidrólisis de tiocetal al carbonilo fue más específica y se realizó más fácilmente de lo que se pensaba con sales de cobre. Así se obtuvo la N-tosil ruspolinona (19) como un polvo blanco brillante que exhibió una ligera actividad óptica (ver parte experimental pág. 50). Todos los datos espectroscópicos indicaron que se obtuvo el compuesto esperado. Haciendo un análisis más detallado del espectro de RMP se observaron dos dobletes dobles correspondientes a los protones AM de un sistema AMX, que en el presente caso estaría compuesto por un metileno y un metino. Una de estas señales -

se encuentra centrada en 3.8 ppm y la otra en 3.02 ppm (unidades  $\delta$ ). El valor de la constante de acoplamiento entre estos protones ( $J_{am} = 16$  Hz) permite suponer que las señales se deben a los protones del metileno vecino al carbonilo. Existen casos similares de metilenos vecinos a carbonilos con constantes de acoplamiento de ese orden de magnitud<sup>27</sup>. Se considera este hecho como evidencia importante de que se obtuvo el compuesto con la estructura requerida y por lo tanto no ocurrió transposición del agente alquilante (ver pág. 7); si hubiese ocurrido, el metileno habría quedado en un anillo de seis miembros y la constante de acoplamiento habría tenido otro valor. El espectro de RMP de la N-metil ruspolinona (16) no resultó tan claro como para hacer un análisis similar. Sin embargo, el valor de la rotación específica (ver parte experimental pág. 47) es más alto que el de (19). En este caso se propone como evidencia de que tampoco hubo transposición.

Teniendo el compuesto (19) disponible en cantidades apreciables se probaron métodos de hidrólisis de sulfonamidas<sup>28</sup>, - si bien no todos, algunos de los que se consideraron más probables de producir éxito. Se trató (19) con  $H_2SO_4$ -AcOH (2:3)<sup>29</sup> a temperatura ambiente sin que reaccionara. La sulfonamida no se redujo con LAH, en contraposición a lo descrito para otro caso<sup>30</sup>. Cuando se sometió (19) a las condiciones de reducción con sodio en alcohol amílico sólo se obtuvo una mezcla de productos cuyo IR mostró aún la presencia de la sulfonamida y la reducción del carbonilo. Se esperaba esto último, pero no la resistencia de la sulfonamida, sobre todo a un tratamiento posterior de la mez

cla con más sodio un par de horas a reflujo en el alcohol sin sufrir mayor cambio. En lugar de utilizar alcohol, se disolvió (19) en una mezcla de THF-NH<sub>3</sub> líquido (1:1); se añadió sodio en pequeñas porciones y sólo la cantidad necesaria para que persistiera por un par de minutos un color azul verde en la reacción. De esta manera se formó un aceite que no mostró las bandas características de sulfonamida en el IR pero sí una banda alrededor de 1700 cm<sup>-1</sup>. En el espectro de RMP se observó la señal para metoxilos distorsionada y señales para protones aromáticos, pero no el patrón característico. Finalmente, en el EM no se observó el pico para el peso molecular esperado. Este aceite es bastante más polar que la materia prima en cromatografía en capa fina de sílice. Si el eluyente es lo suficientemente polar se observa una mancha alargada que deja un rastro hasta el punto de aplicación. Por lo tanto, si se obtuvo la ruspolinona (1), se encuentra mezclada con otros productos de polaridad similar. Parece ser que el carbonilo está interfiriendo en esta reacción. Tratando de evitar esto, se ha intentado cetalizarlo con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico o con ortoformiato de metilo en metanol y en ambos casos se ha recuperado (19) intacto. Se ha intentado la transcetalización de (18) con ortoformiato de metilo y óxido de mercurio o etilenglicol y el mismo catalizador, pero parece ser que el oxígeno de este último participa en la transformación al carbonilo porque en ambos casos se obtuvo también la cetona (19), aunque en poca cantidad. Cuando se utiliza etilenglicol combinado con ortoformiato de metilo como agente cetalizante, se ha postulado<sup>31</sup>

que lo que se forma primero es el 2-metoxi-1,3-dioxolano; éste en medio ácido reacciona con la cetona para formar el cetal. Este reactivo ya se ha utilizado<sup>31</sup> para formar el dioxolano en una cetona similar, es decir: aromática y con metoxilos en el anillo aromático.

En vista de lo anterior, las alternativas a seguir -- son:

a) Intentar la cetalización con 2-etoxi-1,3-dioxolano previamente formado, un reactivo similar al ya probado y que resulta más accesible pues se dispone de las materias primas para obtenerlo.

b) Modificar la síntesis de modo que en lugar de utilizar una sulfonamida como grupo desactivante, se emplee otro más fácil de hidrolizar y poco electrófilo para que en la reacción de condensación no se vea afectado. El éxito obtenido en esta última amerita modificar el agente alquilante para tratar de completar la síntesis de la ruspolinona.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Cullatti y están corregidos. Cuando se empleó cromatografía por adsorción para purificar compuestos, para observar la pureza de los mismos o bien para observar el avance de las reacciones se utilizaron los siguientes adsorbentes:

1) Cromatografía en columna.- Alúmina básica F-20 de ALCOA (80-200 mallas), Florisil de MERCK (60-100 mallas) o sílice 60 de MERCK (70-230 mallas); cuando se siguió la técnica publicada<sup>36</sup> se usó sílice grado 922 de GRACE (200-325 mallas).

2) Cromatografía en placas fabricadas por MERCK.- De alúmina básica 150 F<sub>254</sub> (tipo T) con las siguientes dimensiones: 20×20×0.15cm (preparativas) y 5×2cm×0.25mm (capa fina); si no se indica adsorbente se trata de placas de sílice 60 F<sub>254</sub> con dimensiones 20×20×0.2cm (preparativas) y 5×2cm×0.25mm (capa fina). Los eluyentes se especifican entre paréntesis indicando los componentes y su porcentaje; se especifica también el revelador utilizado, (p.ej.: I<sub>2</sub>). La detección de la zona adecuada en las placas preparativas se hizo con lámpara de UV de onda corta Mineralight UVS-11 de ULTRAVIOLET PRODUCTS, INC.

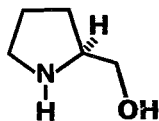
Proceder de la manera usual significa: transferir la mezcla de reacción a embudo de separación, lavar el disolvente orgánico con solución saturada de NaCl, secarlo con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y decantarlo en un matraz para su recuperación en el evaporador rotatorio.

Los Químicos Alfredo Toscano y René Villena determinaron las desviaciones al plano de la luz polarizada en un polarímetro

PERKIN-ELMER modelo 241 así como los espectros de UV en el espectrofotómetro PERKIN-ELMER UV-VIS modelo 552 y los de IR en los espectrofotómetros PERKIN-ELMER modelos 283B, 337 y 567. Los espectros de RMP fueron obtenidos en los aparatos VARIAN modelos FT-80A, HA-100 y HITACHI PERKIN-ELMER modelo R-24B usando tetrametilsilano como referencia interna por el I.Q. Raymundo Saucedo y el Q. Jorge Cárdenas. La espectrometría de masas fue realizada en el aparato HEWLETT-PACKARD modelo 5985-B (si no se especifica, a 70eV) por los Químicos Humberto Bojórquez y Luis Velasco.

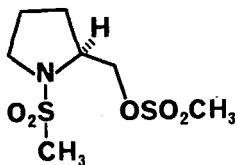


(S)-2-pirrolidinil metanol. Se siguió esencialmente el procedimiento descrito en otra parte.<sup>32</sup>



En un matraz redondo de 1l con dos bocas provisto de refrigerante y 500ml de THF recién destilado de LAH se añadieron 30g de LAH. El THF hirvió un poco y la suspensión se agitó magnéticamente. El matraz se enfrió con hielo y se añadieron 30g de L-prolina en pequeñas porciones. [Para no estar destapando el matraz de reacción se puso la prolina en un recipiente de vidrio con junta  $\text{N}^{\circ}$  24/40 macho que se conectó a un tubo de plástico flexible con juntas  $\text{N}^{\circ}$  24/40 (Embudo de adición de sólidos). El peso del recipiente y la substancia flexionaban al tubo impidiendo que el sólido se mezclara en una sola porción]. Terminada la adición se calentó la mezcla a reflujo y se mantuvo así durante 5 días. Para trabajar la reacción se enfrió el matraz con hielo y se añadió agua gota a gota (<100ml) hasta que la mezcla quedó blanca. Esta operación se llevó varias horas. A continuación se filtró al vacío con embudo de vidrio sinterizado 25-50 $\mu$  ASTM. El filtrado se concentró en evaporador rotatorio; el residuo se secó mezclándolo con benceno (250ml) y destilando en evaporador rotatorio el azeótropo. De este modo se obtuvieron 21g de un aceite amarillo que se purificó por destilación a presión reducida (haciendo el vacío con cuidado) y cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los publicados.<sup>10,32</sup> (Rendimiento 65%).

1-Metansulfonil-(S)-2-metansulfonil-oximetil pirrolidina (6).-



(6)

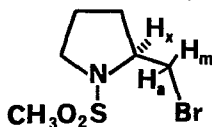
En un matraz de 50ml de fondo redondo se pesó el prolinol - (4.2g) y se añadió piridina - seca (15ml). La mezcla se agitó con magneto y se enfrió - con baño de hielo para añadir gota a gota 2 equivalentes de cloruro de metansulfonilo (6.5ml) recién destilado (Org.Syn.vol.col.IV, 571). Durante la adición fue necesario agregar hielo al baño de vez en cuando. La mezcla se puso inmediatamente café amarillenta y se formó un precipitado. Terminada la adición se dejó el baño sin añadir más hielo y se agitó durante varias horas. La reacción se siguió por - C.C.F. en sílice (B50:AET50;I<sub>2</sub>). Para trabajarla se añadió agua (~50ml) y se extrajo con AET (4x50ml). El extracto se neutralizó con HCl al 5% y se procedió de la manera usual para obtener un residuo que cristalizó lentamente como sólido amarillo de punto de fusión 66-68°C (Rendimiento: 87%). El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción.

IR(película;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1370(s), 1350(s, -SO<sub>2</sub>N<), 1180(m), 1160(s),  
1070(w), 1000(m).

RMP(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ; ppm): 4.25, d, J=4Hz (2H, -CH<sub>2</sub>OMs); centrado en 3.98, m  
(1H, -CH-N); centrado en 3.37, m (2H, -CH<sub>2</sub>N<); 3.02,  
s (3H, CH<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>-); 2.85, s (3H, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>N<); centrado en 2.0, m (4H, -CH<sub>2</sub>-  
-CH<sub>2</sub>-).

EM(m/e; %): 257(M<sup>+</sup>, 0.2), 242(M<sup>+</sup>-15), 178(M<sup>+</sup>-79), 148(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S, 100)  
79(CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 8.9), 70(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N, 73.5), 15(CH<sub>3</sub>, 13.7).

1-Metansulfonil-(S)-2-bromometil pirrolidina (7).- Se obtuvo -



(7)

por dos procedimientos que se describen a continuación:

a) En un tubo de vidrio de pared gruesa (1-2mm) y unos 12mm de diámetro exterior se introdujo una solución (1-2.5mmoles)

de (6) y dos equivalentes de LiBr anhidro (Org.Syn. 55,132) en acetona (5-15ml) destilada de  $P_2O_5$ . Se evaporó un poco de acetona hasta dejar un volumen de ~2ml y se enfrió con hielo seco para poder sellar el tubo. A continuación, ya cerrado el tubo, se calentó en baño de vapor 2 horas o hasta que apareció un sólido ( $LiOSO_2Me$ ). La reacción se trabajó filtrando la sal, evaporando la acetona, redisolviendo el residuo en agua (5-15ml), extrayendo con  $Et_2O$  o AET (3x10-25ml). Se procedió de la manera usual para dejar un residuo aceitoso que cristalizó después de estar unas horas al alto vacío. El sólido ligeramente café fundió a 79-81°C (Rendimiento: 87%).

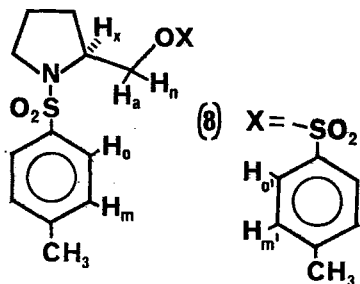
b) La reacción en mayor escala y con igual proporción de reactivos se realizó en matraz redondo a temperatura de reflujo de la acetona protegiendo el sistema de la humedad con trampa de  $CaCl_2$ . El avance de la reacción se observó al irse enturbianado la mezcla por formación de  $LiOSO_2Me$ . Se controló además por C.C.F. en sílice (B 50 : AET 50;  $I_2$ ). Por este método se llevó a cabo en varios días pero se obtuvo un producto de mejor apariencia. (Rendimiento: 90%).

IR (KBr;  $\nu_{m\text{ax}}$ ;  $cm^{-1}$ ): 1320(s,  $-SO_2N<$ , asim.), 1160(s,  $-SO_2N<$ , sim.).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 3.96, m(1H,  $H_x$ ); centrado en 3.68, dd,  $J_{ax} = 4\text{Hz}$ ,  $J_{am} = 10\text{Hz}$  (1H,  $H_a$ ); 3.54-3.28, m(3H, 1H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$  y 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.88, s(3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}$ ); 2.24-1.7, m(4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

EM(m/e; %): 243-241 ( $M^+$ , 0.5), 148 ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ , 68), 79 ( $\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{Br}$ , 30.3), 70 ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$ , 100), 55 (38.17), 41 (61).

1-[(4-Metilfenil)-sulfonil]-(S)-2-[(4-metilfenil)-sulfonil]-oximetilpirrolidina (8). - En un matraz de fondo redondo de



500ml de dos bocas se mezclaron 20g (0.2 moles) de prolinol y  $\approx 250\text{ml}$  de piridina (secada con  $\text{CaH}_2$  decantada y destilada). Se colocó en una boca del matraz un termómetro

cuyo bulbo se introducía en la solución pero permitía funcionar al agitador magnético. Se tapó la otra boca y se inició la agitación. Se enfrió el matraz con mezcla de hielo-sal y se agregó en porciones cloruro de p-toluensulfonilo (76.2g) destapando lo menos posible el matraz y cuidando que la temperatura no subiera de  $10^\circ\text{C}$ . Terminada la adición se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación observando por C.C.F. en sílice ( $H_{60} : AET 40 ; I_2$ ) la desaparición de la materia prima. La reacción se llevó a cabo en dos días mínimo. Cuando se trabajó antes se obtuvo el producto mezclado con N-p-toluensulfonil prolinol (10). Para trabajar la reacción se enfrió el matraz de nuevo con hielo y se añadió primero gota a gota y después en chorro agua helada ( $\approx 200\text{ml}$ ) evitando un au-

mento de temperatura excesivo ( $>25^{\circ}\text{C}$ ). Después de un rato de agitación se espesó la mezcla por formación de un precipitado; éste se filtró al vacío y se lavó con agua helada hasta que quedó café claro o los lavados neutros. El producto se utilizó así para la transformación subsecuente. Se obtuvieron 50.5g; p.f.  $103-104^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3/\text{hexano}$ ; lit.<sup>33</sup>  $94-95^{\circ}\text{C}$ ). (Rendimiento: 73%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107.5^{\circ}$  (c 1.215 en  $\text{CHCl}_3$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1592 y 1489 (m, anillo aromático), 1355 (sh,  $-\text{SO}_3$ , asim.), 1345 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , asim.), 1188, -1175 y 1158 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$  y  $-\text{SO}_3$ , sim.), 1090, 970.

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 7.7, d,  $J \approx 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_o$ ); 7.66, d,  $J \approx 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_o$ ); 7.36, d,  $J \approx 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_m$ ); 7.28, d,  $J \approx 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_m$ ); centrado en 4.27, dd,  $J_{\text{ax}} = 4\text{Hz}$ ,  $J_{\text{an}} = 10\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_a$ ); centrado en 3.96, dd,  $J_{\text{nx}} = 7\text{Hz}$ ,  $J_{\text{an}} = 10\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_n$ ); 3.86-3.6, m (1H,  $\text{H}_x$ ); 3.48-3.24 y 3.16-2.9, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.46, s (3H,  $\text{CH}_3-\text{ArSO}_3^-$ ); 2.42, s (3H,  $\text{CH}_3-\text{ArSO}_2\text{N}$ ); 2.0-1.4, m (4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

EM (m/e; %): 224 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ , 100), 155 ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ , 55), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ , 78), 65 (12)

Producto (10). - Agujas blancas; p.f.  $=81-83^{\circ}\text{C}$  (acetona/hexano).

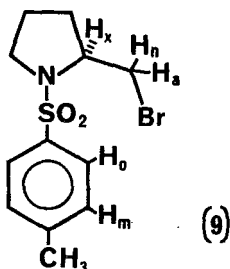
**X=H**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.23^{\circ}$  (c 0.81 en  $\text{CHCl}_3$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500 (OH), 1600 (m, anillo aromático), 1345 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , asim.), 1158 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , sim.), 1090 (m).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 7.68, d,  $J \approx 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_o$ ); centrado en 7.28, d,  $J \approx 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_m$ ); 3.62, s.a. (3H,  $\text{H}_a, \text{H}_n, \text{H}_x$ ); 3.5-3.05, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.72, señal ancha (1H,  $-\text{OH}$ ); 2.4, s (3H,  $\text{CH}_3-\text{ArSO}_2\text{N}$ ); 2.0-1.3, m (4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

EM (m/e; %): 255 ( $\text{M}^+$ , 0.2), 237 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ , 0.2), 224 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ , 100), 155 ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ , 58), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ , 87), 65 ( $\text{C}_5\text{H}_5$ , 15).

1-[(4-Metilfenil)-sulfonil]-(S)-2-bromometil pirrolidina (9).-



Se preparó a partir de (8) siguiendo procedimientos similares a los utilizados para obtener (7;p.29), siendo en este caso 4 horas el tiempo de reacción por el procedimiento a) y

por el b) varió según la cantidad preparada; en ambos el rendimiento fue esencialmente cuantitativo. La reacción se controló por C.C.F. en sílice (B90:AET10 ó H60:AET40;I<sub>2</sub>). El disolvente utilizado en la extracción se decoloró con "TONSIL", se filtró en caliente y al concentrar la solución se formaron cristales blancos. P.f.73-76°C.  $[\alpha]_D^{20} = -143.9^\circ$  (c 1.73 en CHCl<sub>3</sub>).

UV [MeOH;  $\lambda_{m\acute{a}x}$ : nm (log  $\epsilon$ )] : 201(4.25), 228(4.22).

IR (CHCl<sub>3</sub>;  $\nu_{m\acute{a}x}$ ; cm<sup>-1</sup>) : 1600 (m, anillo aromático), 1350 (s, -SO<sub>2</sub>N<), --- (asim.), 1160 (s, -SO<sub>2</sub>N<, sim.), 1090 (s).

RMP (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ; ppm) : centrado en 7.66, d, J $\approx$ 8Hz (2H, H<sub>o</sub>); 7.28, d, J $\approx$ 8Hz (2H, H<sub>m</sub>); 4.0-3.7, m (1H, H<sub>x</sub>); centrado en 3.78, dd, J<sub>nx</sub> $\approx$ 4Hz, J<sub>an</sub> $\approx$ 10Hz (1H, H<sub>n</sub>); 3.6-3.32, m (1H, -CH<sub>2</sub>N<); centrado en 3.4, dd, J<sub>an</sub> $\approx$ 10Hz (1H, H<sub>a</sub>); 3.3-3.0, m (1H, -CH<sub>2</sub>N<); 2.42, s (3H, CH<sub>3</sub>-ArSO<sub>2</sub>N<); 2.05-1.4, m (4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

EM (m/e; %) : 319-317 (M<sup>+</sup>, 0.2), 224 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S, 100), 155 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, 69), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 71), 65 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 15).

Trifluoroacetilación del prolinol.- En un matraz de fondo redondo equipado con embudo de adición y trampa enfriada con CO<sub>2</sub> sólido se disolvió prolinol -

en piridina y se le añadieron 2 equivalentes de anhídrido trifluoracético gota a gota a 0°C. El avance de la reacción se controló por C.C.F. en sílice (B50:AET50;I<sub>2</sub>). Para trabajar - la reacción se evaporó al alto vacío y a temperatura ambiente - la mayor parte de la piridina y el residuo se destiló a 10mm - de Hg de presión. Entre 100 y 105°C (temperatura del baño) - destiló un líquido incoloro cuyos datos de espectroscopía indi- caron la presencia de éster y una amida, pero también protones - intercambiables con D<sub>2</sub>O.

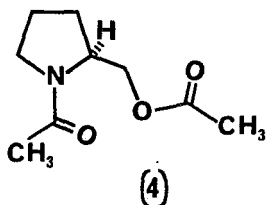
IR (película;  $\nu_{\text{máx}}$ ; cm<sup>-1</sup>): 1790 (s, >C=O, éster), 1690 (s, >C=O, amida), -  
1240-1145 (br, -CF<sub>3</sub>, >C-O ).

RMP (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ; ppm): centrada en 5.15, señal ancha (desaparece con - D<sub>2</sub>O); centrado en 4.55, m (3H, >CH-CH<sub>2</sub>-); centra- do en 3.7, m (2H, -CH<sub>2</sub>N-); centrada en 3.35, señal ancha (desapare- ce con D<sub>2</sub>O); centrado en 2.05, m (4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

#### Intento de obtención de 1-trifluoracetil-2-pirrolidinil metanol.-

El líquido obtenido en el experimento anterior (2 com- puestos según C.C.F. en sílice) se trató con solución acuosa de - NaHCO<sub>3</sub> al 5% y MeOH para homogeneizar la mezcla. Se obtuvo pro- linol. Al repetir la hidrólisis sin NaHCO<sub>3</sub> se observó por C.C.F. la desaparición de la mancha menos polar al cabo de una hora de - agitación. Se evaporó el disolvente al alto vacío y el residuo se destiló a 10mm de Hg de presión. El líquido obtenido se puri- ficó por C.P.P. de sílice. Así se aisló un líquido que mostró en la región de 1800 a 1650cm<sup>-1</sup> en el IR una sola banda a 1670cm<sup>-1</sup>, pero el compuesto resultó muy lábil.

1-Acetil-2-acetoximetil pirrolidina (4).- Se preparó disolviendo



do 0.5g de prolinol en 2ml de piridina y añadiendo en frío - 1ml de anhídrido acético. Se agitó la mezcla magnéticamente durante varias horas a temperatura ambiente y la aparición -

del producto se observó por C.C.F. en sílice (AET75:MeOH25;I<sub>2</sub>). La reacción se trabajó concentrando al alto vacío y el residuo sólido se mezcló con agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. El producto se purificó por C.P.P. o destilándolo al alto vacío. A 90°C - (1-2mm de Hg) destiló un líquido que solidificó rápidamente e hizo necesario calentar periódicamente el refrigerante del aparato para recuperarlo completamente. P.f. 52°C (Et<sub>2</sub>O/hexano).

$[\alpha]_D^{20} = -66.7^\circ$  (c 1.876, CHCl<sub>3</sub>).

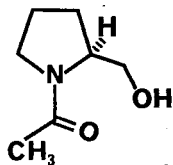
IR (KBr;  $\nu_{\max}$ ; cm<sup>-1</sup>): 1740 (s, C=O, éster), 1650 (s, >C=O, amida), 1420 - (m, -CH<sub>2</sub>N<), 1240 (s, -C-O-, acetato), 1035 (m, -CH<sub>2</sub>O)

RMP (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ; ppm): centrado en 4.2, m (3H, >CH-N<, -CH<sub>2</sub>O-); centrado - en 3.48, m (2H, -CH<sub>2</sub>N<); 2.05, s (6H, 2xCH<sub>3</sub>-); centrado en 1.95, m (4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

EM (m/e; %): 185 (M<sup>+</sup>, 0.1), 125 (M-AcOH, 28.4), 112 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO, 42.5), -- 70 (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N, 100), 43 (CH<sub>3</sub>CO, 33.8).



1-Acetil-(S)-2-pirrolidinil metanol (5).- Se obtuvo mezclando -



(5)

(4) con solución acuosa concen-  
trada de  $\text{NaHCO}_3$  y metanol como  
codisolvente. Se calentó a -  
reflujo hasta desaparición de -  
materia prima (C.C.F. en sílice).

Después de evaporar el metanol

se extrajo la mezcla acuosa con  $\text{CHCl}_3$  y se procedió de la mane-  
ra usual para aislar un aceite que destiló a  $125^\circ\text{C}$  (temperatura  
de baño) a 1-2mm de Hg de presión.  $[\alpha]_D^{20} = -74.05^\circ$  (c 3.85,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3375 (m, -OH), 1630 (s,  $>\text{C}=\text{O}$ , amida), 1460, 1425  
(s,  $-\text{CH}_2\text{N}-$ ), 1050 (m,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): 4.78, s (1H, -OH); centrado en 4.15, m (1H,  $>\text{CH}-\text{N}-$ );  
centrado en 3.55, m (4H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  y  $-\text{CH}_2\text{N}-$ ); 2.07, s  
(3H,  $\text{CH}_3-$ ); 2.2-1.6, m (4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

EM (m/e; %): 143 ( $\text{M}^+$ , 1.35), 112 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ , 21.62), 70 ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$ , 100), -  
43 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ , 29.73), 28 (CO, 39.64), 18 ( $\text{H}_2\text{O}$ , 73.42).

Reacción de (5) con cloruro de mesilo.- En un matraz de fondo  
redondo de 50ml se di-  
solvieron 1.4g (10mmoles) de (5) en piridina ( $\sim 4\text{ml}$ ). La mezcla -  
se enfrió y se le añadió 1ml (exceso) de cloruro de mesilo re-  
cién destilado. Después de 5 horas a temperatura ambiente y -  
con agitación, cuando la mezcla estaba color café rojizo se añá-  
dió un poco de agua que se extrajo con éter. La fase etérea -  
se trabajó de la manera usual. El residuo se sometió al alto  
vacío y al cabo de cierto tiempo se formaron pequeños cristales

solubles en  $\text{CHCl}_3$  y que precipitaron al añadir AET; se filtraron al vacío y su punto de fusión resultó:  $131-132^\circ\text{C}$ . El filtrado se concentró al alto vacío y se calentó, destilando entre  $60-65^\circ\text{C}$  ( $>1\text{mm de Hg}$ ) un líquido ligeramente amarillo. Ni los cristales ni el líquido presentan señales en espectroscopía correspondientes al grupo  $\text{CH}_3\text{SO}_2^-$ .

Datos espectroscópicos del sólido:

IR (película;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3460 (w), 3000-2500 (s, varias bandas), 1740 (s,  $\text{C}=\text{O}$ , éster), 1255 (w,  $-\text{C}-\text{O}-$ , acetato).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrada en 9.56, señal ancha (desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ); centrado en 4.42, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); centrado en 3.88, m (1H,  $-\text{CH}-\text{N}<$ ); centrado en 3.44, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ); 2.16, s, y de 2.38-1.9, m (7H,  $\text{CH}_3-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

Datos espectroscópicos del líquido:

IR (película;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3480 (w), 1650 (s,  $\text{C}=\text{O}$ , amida), 1420 (br.,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ), 1050 (w,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 4.31, m (1H,  $-\text{CH}-\text{N}$ ); centrado en 3.71, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); centrado en 3.48, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ); 2.07, s, en 2.4-1.7, m (7H,  $\text{CH}_3-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

Reacción de (5) con el cloruro de tosilo. - Se procedió de la misma forma que en la reacción anterior siguiendo el avance por C.C.F. (AET90:MeOH10).

Se obtuvieron también dos sustancias cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación:

Sólido cristalino p.f.  $120-126^\circ\text{C}$

IR ( $\text{CHCl}_3$ ;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (br), 3100-2400 (s, varias bandas), 1730 (s,  $>\text{C}=\text{O}$ , éster), 1410 (s,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ), 1240 (s,  $-\text{C}-\text{O}-$ , acetato), 1040 (s).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 4.33, m(2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); centrado en 3.85, m(1H,  $>\text{CH}-\text{N}<$ ); centrado en 3.35, m(2H,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ); de 2.4-1.6, m, y en 2.15, s(7H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3-$ ).

EM(m/e; %): 70 (100), 43 (10).

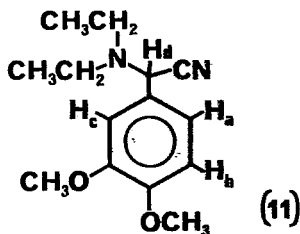
No hay señales del grupo p-toluensulfonato (comparar con (8), pág. 31).

Espectroscopía del líquido:

IR ( $\text{CHCl}_3$ ;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1640 (s,  $>\text{C}=\text{O}$ , amida), 1410 (s,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ), 1195 (m).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 4.31, m(1H,  $>\text{CH}-\text{N}<$ ); centrado en 3.7, m(2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); centrado en 3.48, m(2H,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ); de 2.3-1.7, m, y en 2.05, s(7H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3-$ ).

$\alpha$ -(Dietilamino)-3,4-dimetoxi-bencenacetonitrilo (11)<sup>14</sup>.- En un ma-



traz de fondo redondo de 100ml se mezclaron 2.9g (60mmoles) de cianuro de sodio y 6.5g (60mmoles) de clorhidrato de dietilamina con 10ml de agua. Se agitó la mezcla con magneto y durante po-

co más de 1 hora se añadieron 8.3g (50mmoles) de veratraldehído (Org.Syn.vol.col.II, 619) disuelto en la mínima cantidad de metanol. Al cabo de 4 horas de agitación a temperatura ambiente se trabajó virtiendo la mezcla en 200ml de agua, extrayendo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x50ml), lavando la fase orgánica con solución saturada de

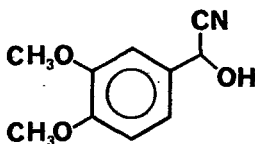
metabisulfito de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ;  $4 \times 20\text{ml}$ ) y procediendo de la manera usual se obtuvieron 11.5g (90%) de un aceite rojizo que destiló de  $98^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$  a  $\sim 0.1\text{mm}$  de Hg de presión para dar un líquido incoloro.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2220 (w, C≡N), 1600, 1590, 1500 (s, anillo aromático), 1270 (s, -C-O-, asim.), 1025 (s, -C-O-, sim.).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 7.1, dd,  $J_{ab}=3\text{Hz}$ ,  $J_{ac}=9\text{Hz}$  (1H,  $H_a$ ); 7.04, d,  $J_{ab}=3\text{Hz}$  (1H,  $H_b$ ); 6.84, d,  $J_{ac}=9\text{Hz}$  (1H,  $H_c$ ); 4.95, s (1H,  $H_d$ ); 3.88, s (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ); centrado en 2.57, m (4H,  $2 \times -\text{CH}_2-$ ); centrado en 1.08, t (6H,  $2 \times \text{CH}_3-$ ).

EM (m/e; %): 248 ( $\text{M}^+$ , 12.4), 176 (M-(Et) $_2\text{N}$ , 100), 72 [(Et) $_2\text{N}$ , 6.8], 29 ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ , 64.1).

$\alpha$ -Hidroxi-3,4-dimetoxi-bencenacetonitrilo (13)<sup>34</sup>.- En un matraz



(13)

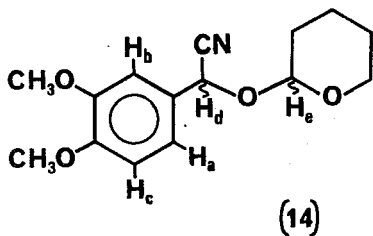
de fondo redondo de 250ml se pesaron 16.6g (0.1 moles) de veraldehído que se disolvieron con la mínima cantidad de metanol y se agitaron vigorosamente con un magneto grande. Se añ

dieron poco a poco 28-30ml de una solución saturada de bisulfito de sodio (más de la cantidad equivalente) alternando con agua con hielo en cantidad suficiente sólo para mantener relativamente fluída la mezcla de reacción que tendía a solidificar. Terminada la adición se continuó agitando 5-6 horas o hasta que no se percibió el olor al aldehído; el del compuesto de adición bisulfítica es picante. A continuación se colocó un baño de hielo

y se añadieron poco a poco 10g (más de 1.5 equivalentes) KCN disuelto en la mínima cantidad de agua. La mezcla perdió su aspecto lechoso y empezó a ponerse translúcida y ligeramente amarilla. Se formaron gotas aceitosas que solidificaron hasta formar una masa que se filtró al vacío y se lavó abundantemente con agua helada. El producto húmedo se transfirió a un recipiente que se colocó en un desecador (ácido sulfúrico). Se hizo vacío con bomba de aceite y se dejó secando una noche. La cianhidrina seca funde a 78-80°C. (Rendimiento:97%). No se caracterizó por espectroscopía hasta obtener el éter tetrahidropiranilico.

Nota: Cuando no cristaliza de la mezcla de reacción probablemente hay mucho veratraldehído presente; entonces se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y el extracto se mezcla en embudo de separación con una pequeña porción de solución saturada de  $\text{NaHSO}_3$ . El embudo se agita vigorosamente hasta formar el compuesto de adición bisulfítica. La operación se repite varias veces hasta que en la solución etérea quede la cianhidrina prácticamente pura; cristaliza concentrando la solución. Se filtra al vacío y se seca en desecador como se indicó antes. El compuesto de adición bisulfítica se aísla y se pesa para calcular la cantidad de cianuro necesaria para obtener la cianhidrina.

$\alpha$ -[(Tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxy]-3,4-dimethoxy-benzonitrile (14)<sup>20</sup>- En un matraz de 250ml de fondo redondo se pesaron 18.8g (0.97moles) de la cianhidrina y se mezclaron con 10ml de dihidropirano (destilado de hidruro de calcio;p.eb.



79-80°C) y 1ml de HCl/Et<sub>2</sub>O al 10%. La mezcla de reacción - se agitó con magneto y el sólido se disolvió lentamente con desprendimiento de calor; al final quedó una mezcla homogénea color café dorado. La -

reacción se controló por C.C.F. (H50:AET50;2,4DNFH). Para trabajarla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (~125ml) y se neutralizó con solución saturada fría de bicarbonato de sodio. Se procedió de manera usual y el aceite espeso amarillo claro remanente se dejó varios días al alto vacío para evaporar residuos de éter y DHP. Se obtuvieron 20g (74%) de producto crudo que no es destilable, pero se puede purificar por cromatografía en columna.\* En el espectro de RMP se observan dos señales para cada protón quiral - por tratarse de una mezcla de diastereómeros. \*600g de sílice.

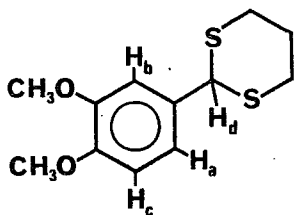
IR(película;  $\nu_{\text{máx}}$ ; cm<sup>-1</sup>): 1600, 1590 (w) y 1515 (s, anillo aromático), 1260 (s, -C-O-, asim. aril éter), 1160, 1140 y 1115 (s, -C-O-, asim. éter alifático), 1025 (s, -C-O-, sim. aril éter).

RMP(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ; ppm): 7.14-6.8, m(2×3H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>); 5.51, s(1H, H<sub>d</sub>); 5.36, s(1H, H<sub>d</sub>); centrado en 5.06, m(1H, H<sub>e</sub>); centrado en 4.69, m(1H, H<sub>e</sub>); 3.9 y 3.88, s(4×3H, CH<sub>3</sub>O-); centrado en 3.77, m(2×2H, -CH<sub>2</sub>O-); centrado en 1.72, m(2×6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

EM(m/e; %): 277 (M<sup>+</sup>, 21), 193 (M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O, 84), 176 (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>, 100), 85

30eV  
(C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O, 62).

2-(3,4-Dimetoxifenil)-1,3-ditiano (17)<sup>35</sup>- En un matraz de 250ml



(17)

de fondo redondo se pesaron -  
24.9g (0.15moles) de veratral-  
dehido y se disolvieron con -  
150ml de  $\text{CHCl}_3$ . Se añadieron  
15ml (0.15moles) de 1,3-propan-  
ditiol y la mezcla se enfrió -  
exteriormente con hielo; a 0°C

se agregaron 0.2ml (0.1 equivalentes) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como cataliza-  
dor. El avance de la reacción se observó por C.C.F. (H60:AET40;  
2,4DNFH). Se dejó un día con agitación magnética a temperatura  
ambiente y si no se observaba progreso se añadía más catalizador  
en porciones de 0.2ml. Para trabajar la mezcla de reacción se  
transfirió a un embudo de separación y se neutralizó con sosa o  
potasa al 10% (3x50ml); se lavó con agua (2x50ml) y procediendo  
de la manera usual se obtuvo un residuo aceitoso que cristalizó  
al enfriarse. Se recristalizó de etanol (100mg/4ml de etanol  
frío) para dar unos cristales blancos de p.f. 90-91°C que con -  
el tiempo se colorean de café claro. (Rendimiento :90%).

IR(KBr;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1600, 1586(w) y 1512(s, anillo aromático), 1270  
(s, -C-O-, asim. aril-éter), 1025(s, -C-O-, sim.  
aril-éter).

RMP( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 7.1, m(2H,  $H_a, H_b$ ); 6.84, d,  $J_{ac}=9\text{Hz}$   
(1H,  $H_c$ ); 5.2, s(1H,  $H_d$ ); 3.92 y 3.9, s(6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ -);  
centrado en 2.97, m(4H,  $2 \times -\text{CH}_2\text{S}-$ ); centrado en 2.05, m(2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

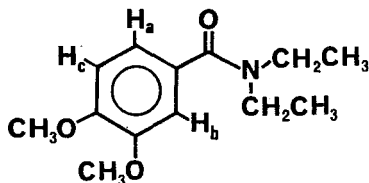
EM(m/e; %): 256 ( $M^+$ , 43.6), 182 ( $M-\text{C}_3\text{H}_6\text{S}$ , 100), 151 ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ , 17.3).

Reacción del  $\alpha$ -aminonitrilo (11) con el "dimesilado" (6).- A

un matraz de fondo redondo de 50ml se le colocó un agitador magnético, se tapó con capuchón de hule, se evakuó y se rellenó con argón. A continuación se inyectaron 10ml de THF (destilado de  $\text{LiAlH}_4$ ) y 0.7ml (5mmoles) de diisopropilamina. La mezcla se enfrió en un baño de metanol  $-\text{CO}_2$  sólido a temperatura exterior de  $-30^\circ\text{C}$  y se inyectaron 3.6ml de una solución 1.4 M de n-butil litio en hexano. Por otro lado se preparó una solución de 1.24g (5mmoles) de  $\alpha$ -aminonitrilo (11) en THF (5-10ml) y se sifoneó con presión de argón al matraz de reacción enfriado a  $-78^\circ\text{C}$  (temperatura de baño). Después de unos minutos de agitación, cuando la mezcla tenía un color amarillo intenso, se transfirió también con presión de argón una mezcla de 1.29g (5mmoles) del derivado (6) y HMFA (1 equiv.  $\approx 0.95\text{ml}$ ) disueltos en 5-10ml de THF. La mezcla se dejó con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Para trabajarla se evaporó el disolvente al alto vacío, se neutralizó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con AET (3x20ml) y se procedió de la manera usual para obtener un aceite cuya placa de C.C.F. en sílice (B80:AET20;2,4 DNFH) mostró que consistía principalmente de  $\alpha$ -aminonitrilo (11).

N,N-Dietil-3,4-dimetoxi-benzamida (12).- En un matraz de fondo redondo de 50ml se mezcló el compuesto (11) con un equivalente molar de HMFA y DAL en 20ml de THF a  $-78^\circ\text{C}$  y atmósfera de argón. Esta mezcla no se utilizó para la reacción de condensación. Estando a





(12)

25°C se agitó por 2 horas en - contacto con el aire. La mezcla, originalmente color café - obscuro, adquirió al final de - este tiempo una coloración anaranjada . Se trabajó del mismo modo que la reacción anterior

y el extracto se purificó por cromatografía en alúmina (50g;B50 :AET50). El producto (12) destiló a 85-90°C (temperatura de baño) a 0.1mm de Hg de presión.

UV [MeOH;  $\lambda_{\text{máx}}$  : nm (log  $\epsilon$ )] : 222 (4.34) , 270 (3.83) .

IR (película;  $\nu_{\text{máx}}$  ;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1620 (s, >C=O, amida) , 1580 y 1515 (m, anillo aromático) , 1460 y 1425 (s, -CH<sub>2</sub>N-) , 1260 (s, -C-O-, asim. aril-éter) , 1025 (s, -C-O-, sim. aril-éter) .

RMP (CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  ; ppm) : 7.0-6.78, m (3H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>) ; 3.88, s (6H, 2×CH<sub>3</sub>O-) ; centrado en 3.42, c [4H, (-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>N] ; centrado - en 1.18, t (6H, 2×CH<sub>3</sub>-) .

EM (m/e ; %) : 237 (M<sup>+</sup>, 47) , 166 (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 11.25) 165 (M-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N, 100) .

#### Reacción del $\alpha$ -aminonitrilo (11) con el "bromomesilado" (7) .-

En un matraz de fondo redondo de 50ml evacuado y relleno con argón se pesaron 100mg ( $\sim 2\text{mmoles}$ ) de hidruro de sodio en aceite al 50%; se lavaron con hexano seco (3×2ml) que se decantó para cada lavado y finalmente - el NaH se secó al vacío. Al polvillo resultante se le añadió 1ml de DMF (destilada de hidruro de calcio y guardada sobre mallas moleculares de 4Å) y un agitador magnético. El matraz se

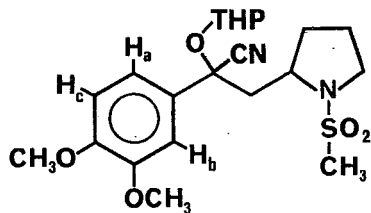
tapó con capuchón de hule y se inyectaron 496mg (2mmoles) de (11) disueltos en 2ml de DMF. A la solución amarilla resultante se le transfirió gota a gota 484mg (2mmoles) de (7) en DMF con presión de argón. Inmediatamente se formó gas en la reacción que cambió de amarillo café a café gris. A las 4 horas de agitación se hizo una C.C.F. (B80:AET20;2,4 DNFH) que mostró un componente diferente a las materias primas. Para trabajar la reacción se evaporó la DMF al alto vacío, se agregaron 2ml de solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se procedió de la manera usual para obtener un residuo aceitoso del cual se separó por C.P.P. de sílice un líquido cuya RMP resultó muy similar a la de la benzamida (12).

RMP( $\text{CCl}_4$ ;  $\delta$ ; ppm): 6.88-6.64, m(3H,  $H_a$ ,  $H_b$ ,  $H_c$ ); 3.8 y 3.79, s(6H, 2x

$\text{CH}_3\text{O}$ -); centrado en 3.35, c[4H, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-]; cen-

trado en 1.15, t(6H, 2xCH<sub>3</sub>-).

1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1-metansulfonil-2-pirrolidinil) etano  
na(16). - a) Aislando producto de condensación entre la cian-



(15)

hidrina (14) y el "bromomesilado" (7): En un matraz de 50ml de fondo redondo provisto de capuchón de hule, agitador magnético y termopozo, evacuado y rellenado previamente con argón se inyectaron 5ml de THF -

(recién destilado de  $\text{LiAlH}_4$ ). Se enfrió con mezcla de  $\text{CO}_2$  sólido-metanol a una temperatura de baño de  $-78^\circ\text{C}$  ( $-50^\circ\text{C}$  en el ter-

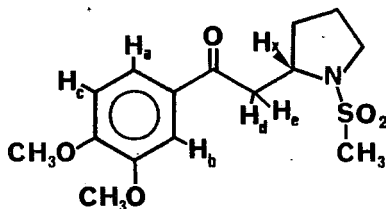
mopozo) y se transfirieron de una probeta mediante presión de argón 3.6ml ( $\sim 5$ mmoles) de una solución 1.4M de n-butil litio en hexano. Se inyectaron 0.7ml (5mmoles) de diisopropilamina. La mezcla se dejó unos minutos con agitación para formar el anión de la amina que funcionaría como base. Después se inyectaron 1.385g (5mmoles) de la cianhidrina (14) disuelta en unos 5ml de THF y se dejó con agitación de 15 min. a media hora, al cabo de los cuales la reacción adquirió un color café rojizo y entonces se sifoneó una solución de 1.21g (5mmoles) del agente alquilante (7) en por lo menos 5ml de THF. Terminada la adición se agitó la mezcla durante 20 min. a  $-78^{\circ}\text{C}$  y de media a 4 horas en baño de hielo. Para trabajar la reacción se añadieron alrededor de 20ml de  $\text{H}_2\text{O}$ ; inmediatamente ocurrió un cambio de color, de café a amarillo. Se evaporó (a  $\sim 20$ mm de Hg de presión) parte del THF y se destapó el matraz para añadir  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 10$ ml). La fase orgánica se neutralizó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; se procedió de la manera usual para obtener un residuo cuyos componentes se separaron por cromatografía en columna de Florisil (40g; H50:AET50). Así se obtuvo un aceite (328.5 mg) que en C.C.F. de sílice [mismo eluyente que el de la columna;  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ] mostró tener una impureza un poco más polar, de Rf muy similar al producto, pero diferente a las materias primas. Posteriormente se encontró que esta impureza es el producto de condensación con el carbonilo desenmascarado. (Rendimiento: 15%). A continuación se da parte del espectro de RMP de (15).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 7.08, dd,  $J_{ab} = 3\text{Hz}$ ,  $J_{ac} = 9\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_a$ );

7.05, s.a. (1H,  $\text{H}_b$ ); 6.84, d,  $J_{ac} = 9\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_c$ );

3.88 y 3.85, s (6H, 2xCH<sub>3</sub>O-); 2.8, s (3H, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>N<).

b) Desprotección del carbonilo: El aceite obtenido en la cromatografía de la reacción anterior se mezcló con ~2ml HCl acuoso al 10% y se añadió metanol para homogeneizar la mezcla.



(16)

tografía de la reacción anterior se mezcló con ~2ml HCl acuoso al 10% y se añadió metanol para homogeneizar la mezcla. La reacción se dejó una noche en reposo a temperatura ambiente. Se compararon la materia

prima con el producto de reacción por C.C.F. de sílice [H<sub>3</sub>O:AET 70;Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] y se observó que este último aparecía como impureza del primero. Por tanto en intentos subsiguientes se trató la mezcla de reacción directamente con ácido (inciso c, ver más abajo). Para trabajar la reacción se evaporó el metanol y el residuo se extrajo con AET. El extracto se lavó con solución saturada acuosa fría de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH neutro. Se procedió de la manera usual para obtener 232mg de (16), un sólido de punto de fusión 114-115°C. (Rendimiento: 95%).

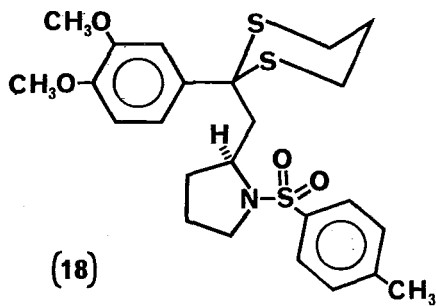
c) Obtención directa de (16) por reacción entre la cianhidrina (14) y el "dimesilado" (6) seguida de hidrólisis: Se procedió utilizando 10mmoles de cada reactivo del mismo modo que en el inciso b en matraz redondo de 100ml. En este caso el agente alquilante se disolvió en 10ml de THF con HMFA (1-2ml). El residuo se trató con 10ml de HCl acuoso al 10% frío y usando metanol como codisolvente. Se purificó por cromatografía en columna de Florisil (100g;H<sub>6</sub>O:AET40) requiriéndose preadsorber la muestra porque no fue soluble en

el eluyente utilizado. Se obtuvieron 327mg de (16); rendimiento: 10%.  $[\alpha]_D^{20} = -79.14^\circ$  (c 1.75,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1675 (s,  $\text{C}=\text{O}$ , conj.), 1590 (s), 1580 (s) y 1515 (m, anillos aromáticos), 1330, 1315 y 1300 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , asim.), 1275 (s,  $-\text{C}-\text{O}-$ , asim. aril-éter), 1130 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , sim.) 1020 (s,  $-\text{C}-\text{O}-$ , sim. aril-éter).

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): centrado en 7.63, dd,  $J_{ab} = 3\text{Hz}$ ,  $J_{ac} = 9\text{Hz}$  (1H,  $H_a$ ); 7.51, d,  $J_{ab} = 3\text{Hz}$  (1H,  $H_b$ ); 6.89, d,  $J_{ac} = 9\text{Hz}$  (1H,  $H_c$ ); 4.34-3.82, m (1H,  $H_x$ ); 3.94, s (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ); 3.8-2.96, m (4H,  $H_d, H_e, \text{N}-\text{CH}_2-$ ); 2.84, s (3H,  $\text{CH}_3-\text{SO}_2\text{N}$ ); centrado en 1.98, m (4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).  
EM (m/e; %): 327 ( $\text{M}^+$ , 2.76), 248 ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ , 20.8), 165 ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$ , 100), 148 ( $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ , 16.4), 70.1 ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$ , 19.5).

1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[1-(4-metilbencensulfonil)-2-pirrolidinil]-etanona (19). - a) Producto de condensación inicial (18)



por reacción entre el ditiano (17) y el "bromosilado" (9):  
En un matraz de 250ml se pesaron 2.56g (10mmoles) del ditiano (17), se colocó el agitador magnético y se tapó con capuchón de hule para evacuarlo y pasarle argón.

Se añadieron 20ml de THF anhidro (recién destilado en atmósfera inerte utilizando n-BuLi/hexano hasta formación del anión rojo del trifenilmetano) y se enfrió a  $-40^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$  con baño de  $\text{CO}_2/\text{metanol}$ . Se transfirieron mediante presión de argón 5.6ml de n-BuLi 1.75 M en hexano previamente medidos en una probeta.

La mezcla tomó inicialmente un color amarillo y al finalizar la adición se formó un precipitado muy fino fácilmente suspendible en la solución haciéndola quedar color café claro. El precipitado no se disolvió aún añadiendo más THF (15ml). La mezcla se dejó 3-4 horas en refrigerador (-15°C) al cabo de las cuales se tomó una muestra que se hidrolizó con D<sub>2</sub>O y su espectro de RMP no mostró la señal del hidrógeno bencílico. Ya comprobada la formación del anión se enfrió la mezcla a --78°C (temperatura de baño) y se agregaron 3.816g (12mmoles) del agente alquilante (9) disueltos en 10ml de THF, poco a poco utilizando presión de argón y agujas de transferencia. La mezcla empezó a obscurecerse y tomó una coloración café rojiza. Terminando la adición se dejó en reposo durante la noche (~16 horas) en el refrigerador a -70°C. Al cabo de este tiempo -- había desaparecido el precipitado y la mezcla tenía un aspecto homogéneo color rojo oscuro. Se tomó una muestra para analizarla por C.C.F. en sílice [H60:AET40;Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] y ésta mostró reacción casi total. Para trabajarla se inyectaron 2ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl estando la mezcla a -78°C (temperatura de baño). La mezcla oscura tomó un color amarillo claro y se quitó el baño para que se calentara a temperatura ambiente. Entonces se evaporó el THF con vacío, se destapó el matraz, se añadió agua (20ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3x25ml). Se -- procedió de la manera usual para obtener un aceite sumamente -- espeso que se purificó por cromatografía en columna de sílice utilizando una técnica publicada recientemente<sup>36</sup>(H70:AET30;200-325 mallas). Se obtuvieron 3.85g de un compuesto amarillo --

claro de apariencia chiclosa casi sólido. (Rendimiento:78%).

$[\alpha]_D^{20} = -115.76^\circ$  (c 2.24,  $\text{CHCl}_3$ ).

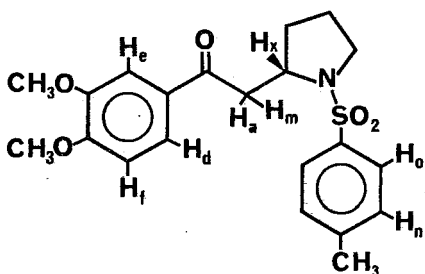
RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): 7.65-6.85, m (7H, aromáticos); 3.95, s (6H, 2x (parcial)

$\text{CH}_3\text{O}$ ); 1.69-1.15, m [4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (pirrolidina)]

EM (m/e; %): 493 ( $\text{M}^+$ , 6.5), 224 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ , 100), 155 ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ , 48.9),

91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ , 69.2).

b) Hidrólisis del producto de condensación (18)<sup>37</sup>: En un ma--



traz de 25ml de fondo redondo provisto de refrigerante se colocaron 493mg (1mmol) del compuesto (18) disuelto en 10ml de acetona. Se agregaron 341mg (2 equivalentes) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 318mg (4 equivalentes) de CuO y

una gota de agua. Se colocó el agitador magnético y se calentó la mezcla a reflujo 5 horas o hasta desaparición de la materia prima según indicó la C.C.F. de sílice [H50:AET50;  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ]. La reacción se trabajó filtrando las sales inorgánicas al vacío a través de filtro de vidrio sinterizado. Después de lavarlas con un poco de acetona se evaporó ésta junto con la de la reacción en evaporador rotatorio y el residuo negruzco se disolvió parcialmente en 10ml de agua y se extrajo con AET (3x 10ml). Éste se lavó con solución saturada de NaCl y se procedió de manera usual para obtener 350mg de un residuo que se purificó por C.P.P. de alúmina eluídas dos veces (H60:AET40;UV). Se obtuvieron por extracción con AET 282mg de unos cristales brillantes blancos de p.f.  $103^\circ-104^\circ\text{C}$  (recrist.MeOH;rend.:70%).

UV [MeOH;  $\lambda_{\text{máx}}$ : nm (log  $\epsilon$ )] : 202 (4.41), 228 (4.45), 262 (4.06), 302 (3.96)

IR (película;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1670 (s,  $\text{C}=\text{O}$ , conj.), 1590, 1580, 1510 (s, anillos aromáticos), 1340 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , asim.), 1260 (s,  $-\text{C}-\text{O}$ , asim. aril-éter), 1160 (s,  $-\text{SO}_2\text{N}$ , sim.), 1020 (s,  $-\text{C}-\text{O}$ , sim. aril-éter).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.75^\circ$  (c 2,  $\text{CHCl}_3$ )

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm) : 7.69, d,  $J_{\text{no}} = 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_o$ ); centrado en 7.66, dd,  $J_{\text{de}} = 3\text{Hz}$ ,  $J_{\text{df}} = 9\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_d$ ); 7.52, d,  $J_{\text{de}} = 3\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_e$ ); 7.28, d,  $J_{\text{no}} = 8\text{Hz}$  (2H,  $\text{H}_n$ ); 6.84, d,  $J_{\text{df}} = 9\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_f$ ); centrado en 4.04, m (1H,  $\text{H}_x$ ); 3.94, s (6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ); centrado en 3.8, dd,  $J_{\text{mx}} = 3\text{Hz}$ ,  $J_{\text{am}} = 16\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_m$ ); centrados en 3.45 y 3.05, m (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); centrado en 3.0, dd,  $J_{\text{ax}} = 10\text{Hz}$ ,  $J_{\text{am}} = 16\text{Hz}$  (1H,  $\text{H}_a$ ); 2.4, s (3H,  $\text{CH}_3-\text{ArSO}_2\text{N}$ ); centrado en 1.7, m (4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

EM (m/e; %): 403 ( $\text{M}^+$ , 0.3), 248 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ , 53.4), 165 ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$ , 100), -- 155 ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ , 17.3), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ , 38.1).

c) Reacción entre la cianhidrina (14) y el "bromotosilado" (9):

En esta reacción se mezcló 1mmol de cada reactivo y se usó un matraz de fondo redondo de 25ml - con boca  $\text{N}^\circ$  14/20. Para más detalles de preparación del matraz y modo de agregar los reactivos ver págs.44 y 45. Se mezclaron 0.16ml (1.14mmoles) de diisopropilamina con 0.175ml (1mmol) de HMFA y a esta mezcla fría se le añadieron 0.63ml (1.1mmoles) de n-BuLi 1.75 M en hexano. La cianhidrina (14) se agregó disuelta en 2ml de THF y a los 5 min. el derivado (9) en 3ml. El avance de la reacción se siguió por C.C.F. en sílice [H60:AET40;  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ]. Se dejó con agitación un día a temperatura ambiente. Para trabajarla se utilizó AET y el residuo obtenido de la manera usual se diluyó con 24ml de THF y se le añadieron 6ml



de HCl 1N. Después de dos días de tratamiento ácido a temperatura ambiente se evaporó el THF, se alcalinizó la mezcla con NaOH al 10% en agua y a las 3 horas se extrajo con AET (3×15ml) que se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl en solución acuosa saturada y se procedió de manera usual para aislar un extracto que purificado por C.P.P. en sílice proporcionó el producto deseado (19) como un aceite casi sólido que no se pudo cristalizar, pero cuyos datos espectroscópicos coincidieron con el obtenido vía el ditia no según se describió en el inciso b.

Reacción del producto de condensación (18) con sodio en alcohol amílico en proporción de 1:4:46 equivalentes molares.<sup>38</sup> En un -

matraz de fondo redondo de 250ml con entrada para gases se disolvieron 1.2g del compuesto (18) con 120ml de alcohol n-amílico caliente. La mezcla se calentó a reflujo (≈130°C) y se le fue añadiendo el sodio (2.3g) en cubos de 2-5mm de lado aproximadamente, dejando reaccionar cada cubo completamente antes de añadir el siguiente. Terminada la adición y como por C.C.F. de sílice [H50:AET50;Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] se observara desaparición de materia prima se trabajó la reacción, para lo cual se procedió de dos maneras:

1.) Por evaporación del alcohol al vacío.- A la mezcla caliente se le añadió agua y ya fría se separaron las fases. La orgánica (superior) se concentró con vacío (≈20mm de Hg) y el residuo se redisolvió en AET (≈50ml) el cual se lavó con un poco de agua y se neutralizó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para luego proceder de la manera usual y obtener un residuo cristali

no parcialmente soluble en hexano y que se recristalizó de acetona/hexano.

2.) Por arrastre del alcohol con vapor.- Terminada la reacción se colocó el refrigerante en posición para destilación y se pasó una corriente de vapor por el matraz de reacción. Cuando ya no destiló más alcohol se dejó enfriar el residuo acuoso y se extrajo con AET (3x25ml). El disolvente se lavó con un poco de agua y se procedió de modo usual para obtener un residuo que después de varias horas quedó entre sólido y aceitoso de color amarillo claro y olor muy desagradable. Se disolvió tanto en  $i\text{-PrNH}_2$  como en  $\text{CHCl}_3$ , aunque en mayor grado en este último. La parte sólida no soluble se separó filtrando, tornándose amarilla de un día para otro. Por C.C.F. de sílice [AET90: $i\text{PrNH}_2$ 10;  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ] se observó que tanto por el primer método como por el segundo se aisló una substancia con el mismo Rf (530mg).

IR(película;  $\nu_{\text{máx}}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3000-2600(s, varias bandas), 1585, 1508

(m, anillo aromático), 1455(m,  $-\text{CH}_2\text{N}<$ ),

1260(m,  $-\text{C}-\text{O}-$ , asim. aril-éter), 1025(s,  $-\text{C}-\text{O}-$ , sim. aril-éter).

RMP( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm): 10.3-9.3, señal ancha (desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ); cen-

trado en 6.87, m(3H, aromáticos); 3.91 y 3.88, s

(6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}-$ ); centrado en 3.4, m(3H,  $-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_2-$ ); centrado en 2.75,

m(2H,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-$ ); 2.5-1.6, m(6H,  $3 \times -\text{CH}_2-$ ).

EM(m/e; %): 235( $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ , 5.9), 152( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ , 12), 151( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$ , 12.5)

97( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ , 19.5); 70( $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$ , 100).

Reacción de (19) con sodio en THF-NH<sub>3</sub> líquido.- Se utilizó un matraz de 50ml de fondo redondo con dos bocas de medida diferente. En la de  $\text{N}^{\circ}$  24/40 se conectó un refrigerante para CO<sub>2</sub> sólido y la otra, de medida  $\text{N}^{\circ}$  14/20 se tapó con capuchón de hule. El matraz contenía una solución de 171mg de (19) en 12ml de THF anhidro y un agitador magnético. Se enfrió exteriormente con baño de CO<sub>2</sub> sólido-metanol a -50°C y el refrigerante se llenó con CO<sub>2</sub> sólido. Se destiló a través de aguja, por la boca con capuchón, 12ml de amoníaco previamente recibido en un poco de sodio. Terminada la destilación se cambió el capuchón de hule por un tapón de vidrio y se mantuvo el amoníaco en reflujo añadiendo "hielo seco", tanto al baño como al refrigerante. Se inició la agitación vigorosa y se añadió alambre de sodio en trozos pequeños (1-3mm). Con cada trozo agregado se observó que se formaba el color azul característico del metal en proceso de disolverse en el amoníaco, y ya consumido el sodio la mezcla iba quedando cada vez más amarilla hasta que finalmente el color se difundió por toda ella, impartándole un tono azul-verde un par de minutos. Esto se tomó como el fin de la reacción. Entonces se evaporó el NH<sub>3</sub>, se neutralizó la mezcla con NH<sub>4</sub>Cl en solución acuosa saturada para extraerla con AET. La fase orgánica se acidificó con HCl diluido y el extracto acuoso se alcalinizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con AET y se trató de la manera usual para obtener un residuo cuyo IR se da a continuación.

IR(CHCl<sub>3</sub>;  $\nu_{\text{máx}}$ ; cm<sup>-1</sup>): 2930(s), 1700(m), 1670(s), 1590, 1580(s), 1460(s), 1260(s), 1020(s).

## CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto se concluye que: Es factible construir el esqueleto de la ruspolinona por medio de una acilación nucleófila sobre un agente alquilante susceptible de sufrir una transposición. Suele uno encontrar que se dice que ciertas substancias con determinado grupo funcional en común reaccionan bajo las mismas condiciones de igual manera; queda uno con la impresión de que el resto de la molécula no influye. Sin embargo, al ir del caso general al caso particular ocurre que sí existen limitaciones impuestas por el resto de la estructura y aunque la substancia tenga el grupo funcional en cuestión, no reacciona igual a las demás debido a su constitución particular. El del presente trabajo es un ejemplo más de acilación nucleófila que contribuye a la generalización de este tipo de reacciones. En este caso el equivalente de acil-anión que proporcionó los mejores resultados fue el ditiano (17).

Por otro lado la hidrólisis de las sulfonamidas es un ejemplo de que el resto de la molécula sí tiene influencia y que los métodos existentes no son lo suficientemente generales. Las sulfonamidas preparadas en este trabajo resultaron difíciles de hidrolizar y no se logró obtener la ruspolinona.

Finalmente, no se han encontrado las condiciones adecuadas para cetalizar el carbonilo de las N-sulfonil ruspolinonas que parece ser la causa principal de las dificultades en la reacción de hidrólisis de la sulfonamida.

LISTA DE ABREVIATURAS

---

AET: acetato de etilo

B: benceno

br: en IR banda ancha (broad)

c: cuarteto (RMP)

C.C.F.: cromatografía en capa fina

C.P.P. cromatografía en placa preparativa

d: doblete (RMP)

DAL: diisopropil amido de litio

dd: doblete doble (RMP)

DHP: dihidropirano

DMF: dimetil formamida

2,4 DNFH: 2,4 dinitrofenil hidrazina

EM: espectro de masas

H: hexano

HMFA: hexametil fosforamida

IR: infrarrojo

LAH: hidruro de litio y aluminio o alanato de litio

m: multiplete (RMP); en IR banda de intensidad media

Mesilo (Ms): metansulfonilo

RMP: resonancia magnética de protones

s: singulete (RMP); en IR banda muy intensa (strong)

sh: en IR hombro (shoulder)

t: triplete (RMP)

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropiranilo

---

TMS: trimetil sililo

Tosil (Ts): p-Toluensulfonilo

UV: Ultravioleta

w: en IR banda de intensidad débil (weak)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) F. Roessler, D. Ganzinger, S. Johne, E. Schöpp y M. Hesse, Helv. Chim. Acta, 61, 1200 (1978).
- 2) N.B. Mulchandani, S.S. Iyer y L.P. Badheka, Phytochemistry, 10, 1047 (1971).
- 3) R.B. Herbert, F.B. Jackson e I.T. Nicolson, J.C.S. Chem. Commun., 450 (1976).
- 4) T.R. Govindachari, T.G. Rajagopalan y N. Viswanathan, J.C.S. Perkin Trans. I, 1161 (1974).
- 5) La designación según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog resulta igual tanto en la tiloforina (2) como la prolina: S.  
Como nota curiosa, la prolina se preparó accidentalmente antes de encontrarla en proteínas como la gelatina; véase esto en: R. Willstätter, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 33, 1160 (1900).  
E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 34, 454 (1901).
- 6a) Revisión: O.W. Lever, jr., Tetrahedron, 32, 1943 (1976).
- b) La acilación nucleófila es sólo un caso de inversión de la polaridad (Umpolung); más información y otros casos en: D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 18, 239 (1979):
- 7a) El orden de acidez de los grupos indicados (en fase líquida) es:  $-OH > -NH > -CH$ ; J. March, "Advanced Organic Chemistry", - cap.8, 2a. ed., tabla 1 en págs. 227-29, Mc. Graw-Hill Kogakusha, Ltd., 1977.
- b) Algunos grupos que proporcionan ayuda anquimérica importante y más sobre el concepto: Ibid., cap.10, pág. 279 y sigs.
- 8) S. Ikegami, K. Uoji y S. Akaboshi, Tetrahedron, 30, 2077 - (1974).

- 9) H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", cap.2, 2a. ed., W.A. Benjamin, Inc., 1972; comparar tablas en págs. 72 y 78.
- 10) Otros modos de obtener prolinol:
  - a) Reducción de L-Pro: Patente (Aldrich-Boranes Inc.) U.S. 3935280; C.A. 84: P135101p.
  - b) Partiendo de L-Glu: N.H.Anderson, W.D. Ollis, J.E. Thorpe y A.D. Ward, J.C.S. Perkin Trans.I, 827 (1975).
  - c) Reducción de L-Pro(éster Et.): P. Karrer y P. Portmann, Helv. Chim. Acta, 31, 1620 (1948).
- 11) J.W. Barton en J.F.W. Mc. Comie (Ed.) "Protective Groups in Organic Chemistry", pág. 50, Plenum Press, London, 1973.
- 12) El halógeno desplaza al sulfonato, pero deja intacta a la sulfonamida: A. Roedig en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", vol.V/4, 4a.ed., págs. 408-11, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
- 13) Referencia 6a) pág. 1953; C.R. Hauser, H. M. Taylor y T.G. Ledford, J. Am. Chem. Soc. 82, 1786 (1960); uno novedoso: G. Stork, R.M. Jacobson y R. Levitz, Tetrahedron Lett., 771 (1979).
- 14) S.F. Dyke, E.P. Tiley, A.W.C. White y D.P. Gale, Tetrahedron, 31, 1219 (1975).
- 15) Preparación de amidas: Trabajo en el laboratorio.
- 16) A. Donetti, O. Boniardi y A. Ezhaya, Synthesis, 1009 (1980).
- 17) Referencia 6a) pág. 1950; G. Stork y L.A. Maldonado, J. Am. Chem. Soc., 93, 5286 (1971).
- 18a) Sililación de cianhidras: J.K. Rasmussen y S.M. Heilmann, Synthesis, 219 (1978); D.A. Evans y L.K. Truesdale, Tetra-



- hedron Lett., 4929 (1973); S. Hünig y G. Wehner, Synthesis, 180 (1975).
- 18b) Preparación de TMSCN: S. Hünig y G. Wehner, Synthesis, 522 (1979); J.K. Rasmussen y S.M. Heilmann, Ibid., 523 (1979).
- 19) Preparación cianhidrina:
- a) Con HCN(gas): J.S. Buck, J. Am. Chem. Soc., 55, 2594 (1933).
- b) HCN gen. in situ: G. Hahn y F. Rumpf, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 71, 2144 (1938).
- c) A. Pickett y A. Gams, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 42, 2949 (1909).
- 20) A. Kalir y D. Balderman, Synthesis, 358 (1973).
- 21) D. Seebach, Synthesis, 17 (1969); D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 8, 639 (1969).
- 22) B.T. Gröbel y D. Seebach, Synthesis, 357 (1977).
- 23) N. L. Allinger, "Organic Chemistry", 2a. ed., pág. 391, Worth Publishers Inc., New York, 1976.
- 24) L. Horner y H. Neumann, Chem. Ber., 98, 3462 (1965); S. P. Singer y K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 43, 1450 (1978).
- 25) Referencia 9 cap. 3.
- 26) D. Klamann y G. Hofbauer, Chem. Ber., 86, 1246 (1953); J. Kovacs y U.R. Ghatak, J. Org. Chem., 31, 119 (1966).
- 27) L.M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2a.ed., págs. 273-75, Pergamon Press, Oxford, 1969; ver también: T. Takahashi, Tetrahedron Lett., 565 (1964).
- 28) S. Searles y Sh. Nukina, Chem. Rev., 59, 1077 (1959); F. Möller en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie",

vol. XI/1, 4a. ed., págs. 941-48, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.

- 29) P.H.D. Carpenter y M. Lennon, J.C.S. Chem. Commun., 664 (1973).
- 30) H. Stetter, J. Schäfer y K. Dieminger, Chem. Ber., 91, 598 (1958).
- 31) Compuesto (19) en: B. Glatz, G. Helmchen, H. Muxfeldt, H. Porcher, R. Prewo, J. Senn, J. J. Stezowski, R. J. Stojda y D. R. White, J. Am. Chem. Soc., 101, 2172 (1979).
- 32) P.G. Gassman y A. Fentiman, J. Org. Chem., 32, 2388 (1967).
- 33) R.G. Kostyanovskiy, I.M. Gella, V.I. Markov y Z.E. Samojlova Tetrahedron, 30, 39 (1974).
- 34) Adaptación del método en referencia 19c).
- 35) D. Seebach y E.J. Corey, J. Org. Chem., 40, 233 (1975); L. J. Fliedner, jr. J. Med. Chem., 16, 749 (1973).
- 36) W.C. Still, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978).
- 37) K. Narasaka, T. Sahashita y T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn., 45, 3724 (1972).
- 38) Relación de cantidades tomadas de: F.C. Schaeffer, J. Am. Chem. Soc., 77, 5928 (1955).

