

4 00573

20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS DE BUFLOMEDIL.

(4-(1-pirrolidinil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-butanona).

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A I

Q. I. MA. ELIZABETH MARQUEZ LOPEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



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.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	3
DISCUSION Y RESULTADOS:	
• Análisis retrosintético	7
• Plan de síntesis	10
• Materias primas	12
• Alquilación de la cianhidrina protegida	24
CONCLUSIONES	35
PARTE EXPERIMENTAL	36
BIBLIOGRAFIA	45
ESPECTROSCOPIA	48

RESUMEN:

El BUFLOMEDIL (1) es un fármaco con propiedades vasodilatadoras significativas, su preparación se ha realizado anteriormente a través de secuencias sintéticas que implican la acilación electrofílica del derivado bencénico correspondiente.

En el presente trabajo se describen los resultados obtenidos en el estudio de una nueva ruta sintética, basada en el concepto de "polaridad invertida", vía la condensación de la cianhidrina protegida (16) y el haluro de la cadena alifática (7D).

ABSTRACTS:

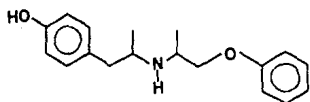
BUFLOMEDIL is a drug with significant vasodilating properties. The synthesis of this compound has been made through several synthetic routes concerning with the electrophilic substitution by an acyl halide on the aromatic ring.

In the present work a new synthetic route is described, via the condensation between the protected cyanohydrine (16) and the alkyl halide (7D), using the umpolung concept.

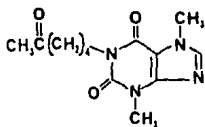
INTRODUCCION:

Una de las enfermedades que afectan al hombre es la insuficiencia vascular; para el tratamiento de esta enfermedad se han utilizado diversos agentes vasodilatadores¹ que tienen como funciones relajar el músculo liso, incrementar la superficie capilar y aumentar el flujo de la sangre a través de los tejidos. Dentro de estos problemas uno de los más graves es la insuficiencia cerebrovascular², que aunque rara vez amenaza la vida, frecuentemente perjudica la actividad funcional del paciente.

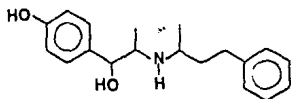
Se han desarrollado una serie de fármacos³ que aunque estructuralmente son diferentes poseen la misma actividad farmacológica, algunos de ellos son: Isoxsuprina, Pentoxifilina, Nilidrina, Cinarizina, Cetedil y Buflomedil.



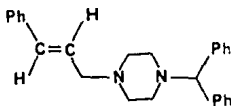
Isoxsuprina



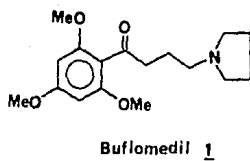
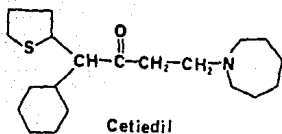
Pentoxifilina



Nilidrina



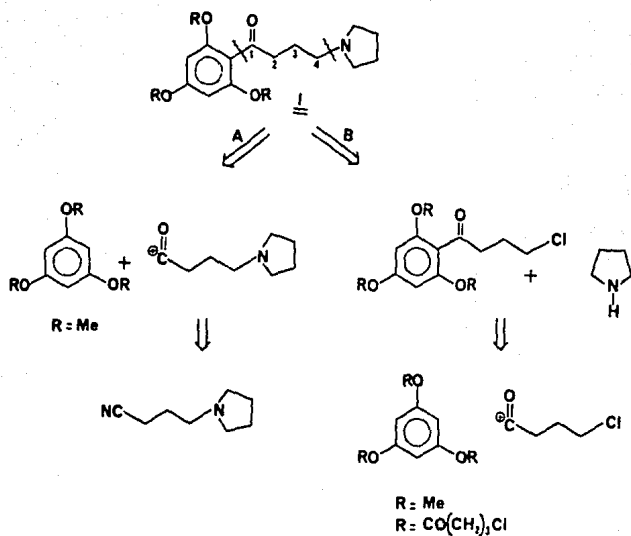
Cinarizina



De esta serie de medicamentos, el buflomedil alcanzo gran auge a principios de la decada pasada debido a estudios comparativos realizados entre este producto con otros fármacos⁴, demostrándose que es una molécula con propiedades vasodilatadoras significativas⁵, que mejora la circulación a nivel microcirculatorio en lechos vasculares deteriorados de las extremidades, ademas de poseer actividad antiplaquetaria. Se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades oclusivas arteriales, en la insuficiencia arterial periférica⁶ y cerebrovascular.

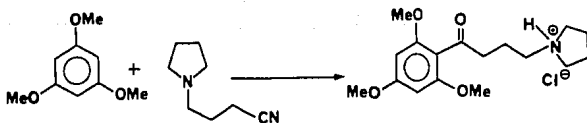
ANTECEDENTES:

Con respecto a las síntesis químicas reportadas a la fecha, la estrategia básica que se ha utilizado es a través de la desconexión entre el C-1 y el anillo aromático. Esto se ha realizado mediante las vías A y B. En la primera se desconecta directamente el C-1 y el anillo aromático a diferencia de la otra, donde inicialmente se desconecta el C-4 y el anillo pirrolidínico y posteriormente el C-1 y el anillo aromático. (Esquema 1).

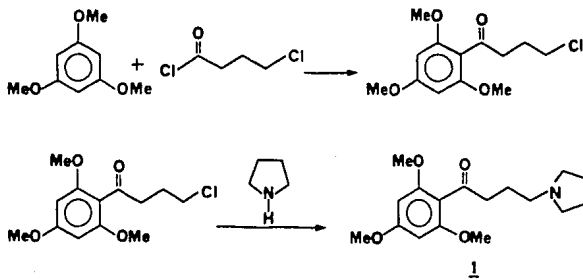


ESQUEMA 1

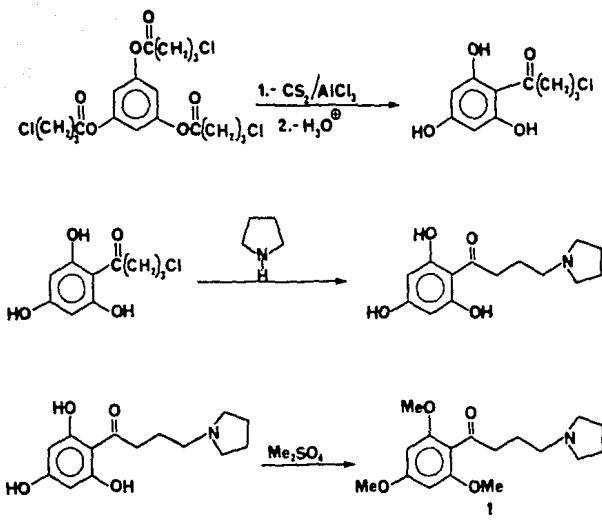
Así se ha reportado la obtención de Buflomedil 1, por condensación e hidrólisis de amino-nitrilos con triarcoxibencenos, mediante una reacción de Houben-Hoesch⁷, en donde se hizo reaccionar el 1,3,5-trimetoxibenceno y 4-pirrolidinobutironitrilo. Esta reacción en particular se llevó a cabo en clorobenceno, haciendo pasar una corriente de HCl para dar la sal de imina correspondiente; la posterior hidrólisis con HCl 5N origino el clorhidrato de buflomedil.



Otra forma por la cual se ha preparado I, es por condensación de trialcóxihaloalcanofenonas con aminas⁸. La preparación de las primeras se realizó mediante una acilación de Friedel-Crafts, para lo cual se hizo reaccionar el 1,3,5-trimetoxibenceno con cloruro de 4-clorobutanóilo utilizando cloruro de zinc como catalizador; el producto obtenido se condensa con la pirrolidina para dar bufloamedil.



Y finalmente se ha preparado a través de una transposición de Fries⁹, utilizando derivados de floriglucinol, catalizada por ácido de Lewis y subsecuente hidrólisis para dar butirilfloriglucinos. La posterior amonólisis con pirrolidina y O-metilación en medio básico originó bufloamedil.



Dada la relevancia de este fármaco se diseñó una nueva síntesis empleando una metodología diferente a la reportada en la literatura.

DISCUSION Y RESULTADOS

• Análisis retrosintético:

El análisis de la molécula de Buflomedil **1** nos revela algunas consideraciones útiles para desarrollar un plan sintético por ej: puede observarse que la parte aromática está constituida por un núcleo de floroglucinol simétricamente sustituido, el cual se encuentra unido a una cetona alifática de 4 carbonos; esta última sustituida en el C-4 por un grupo pirrolidinilo. Con lo anterior, el análisis retrosintético se llevó a cabo desconectando el enlace entre el C-1 y C-2, obteniendo 2 pares de sintones que conducen a 2 posibles rutas retrosintéticas. (ESQUEMA II), (Pag. 9).

La ruta **A** sugiere que la molécula **1** pueda obtenerse a través de la reacción de condensación del par de sintones **2** y **3**. Teniendo en cuenta que el sintón nucleofílico **3** pueda provenir del compuesto de Grignard, organocádmico, etc. y el sintón electrofílico **2** (con polaridad natural) del haluro de ácido, éster o bien del aldehído. El producto de condensación de este último equivalente nos generaría el alcohol correspondiente que por oxidación subsiguiente debería producir el compuesto deseado **1**.

Por otra parte en la ruta **B** se obtuvieron dos fragmentos, uno electrofílico **3'** y otro nucleofílico **2'**, debido a que **2'** no existe como tal (sintón nucleofílico), se dice que tiene "polaridad invertida". Esta se logra si se cambian las propiedades electrofílicas naturales del grupo carbonilo a las nucleofílicas no naturales. Lo anterior conduce a considerar un equivalente del acil carbanión **6** pudiendose utilizar un grupo tal como una cianhidrina

protegida 16, la cual posee una polaridad inversa al 2,4,6-trimetoxibenzaldehído.

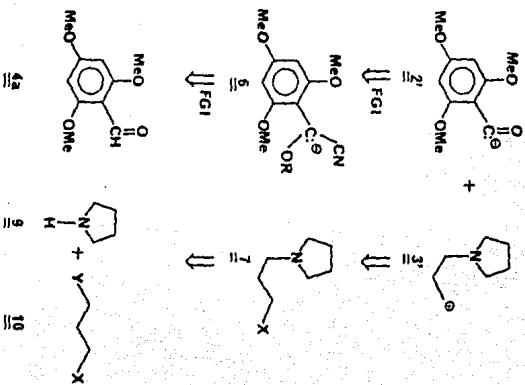
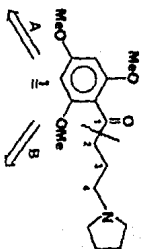
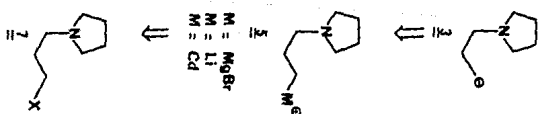
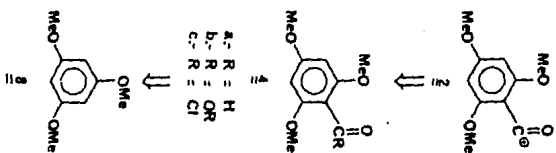
El 2, 4, 6-trimetoxibenzaldehído 4 puede provenir de una reacción de formilación del 1,3,5-trimetoxibenceno 8 formando el enlace entre el núcleo aromático y el grupo carbonilo. A su vez el 1,3,5-trimetoxibenceno se puede preparar O- metilando al floroglucinol.

Por otro lado el sintón electrofílico 3 tiene su equivalente sintético en Z (un haluro de alquilo u otro equivalente donde X sea un buen grupo saliente), que a su vez puede surgir de la condensación de la pirrolidina y del equivalente sintético 10, en donde X y Y pueden ser iguales o diferentes.

Después de efectuar el análisis retrosintético se llegó al reconocimiento de :

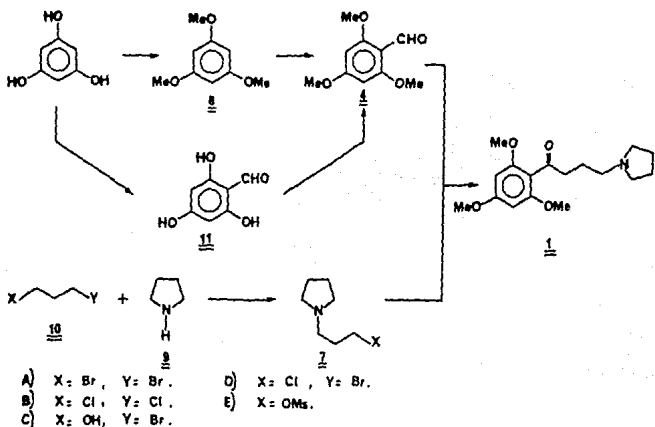
a).- Las subunidades estructurales claves.

b).- De las probables materias primas (en nuestro caso se pueden utilizar las mismas en ambas rutas), así como los diversos métodos que pueden aplicarse en la preparación de los compuestos intermediarios.



• Plan de síntesis:

Con todo lo anterior se estableció un plan sintético para la ruta B. (ESQUEMA III) debido a que existían antecedentes¹⁰ de una metodología desarrollada en nuestro laboratorio que conducía a la obtención de alquil aril cetonas.



ESQUEMA III

El primer compuesto que se prepararía sería el 1,3,5-trimetoxibenceno **8**, el cual se haría O-metilando el floroglucinol a través de algún método descrito en la literatura¹¹ (MeI/B⁻, Me₂SO₄/B⁻, CH₂N₂). Una vez obtenido este compuesto se formularía utilizando alguno de los diversos

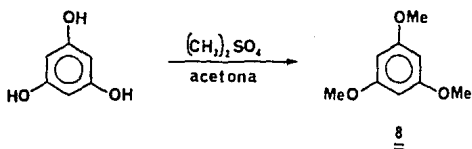
métodos existentes para este fin¹², obteniéndose el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído **4**. Aunque también se veía la alternativa de primero realizar la formilación del floroglucinol y posteriormente hacer la O-metilación.

Por otro lado, la síntesis del equivalente del sintón **3'** que se requería, se efectuaría mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre la pirrolidina **9** y el fragmento **10** en donde X y Y pudieran ser iguales o diferentes prefiriéndose esto último ya que siempre existe el riesgo de una doble sustitución.

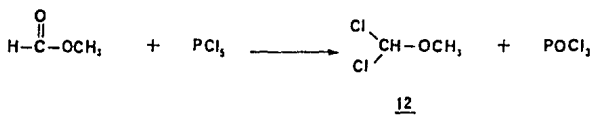
La condensación entre el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído y el compuesto **7** constituiría el paso clave de esta síntesis y se realizaría a través de una reacción de alquilación del anión de la cianhidrina protegida **16** que es un equivalente del acil carbanión.

• **Materias primas:**

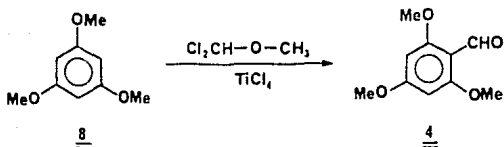
La primera fase de la síntesis consistió en la preparación del 1,3,5- trimetoxibenceno 8. Así, se partió de floroglucinol, el cual se O-metiló con sulfato de dimetilo, carbonato de potasio en acetona¹³, obteniéndose unos cristales blancos con un rendimiento del 83%.



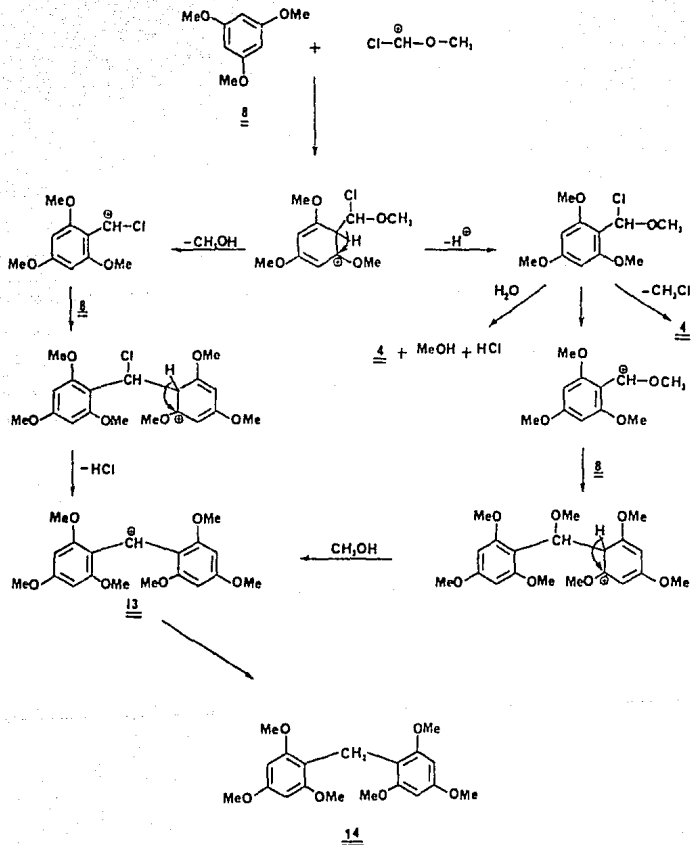
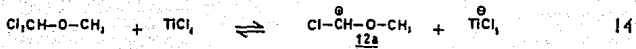
Este producto 8 se sometió posteriormente a una reacción de formilación¹⁴ utilizando para ello el α,α -dicloro-metil,metil éter 12, este se preparó¹⁵ a partir de formiato de metilo y pentacloruro de fósforo usando como medio de reacción el oxiclورو de fósforo.



Como resultado de la reacción de formilación del compuesto 8, se aisló el producto esperado, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído 4, con un rendimiento del 76%.



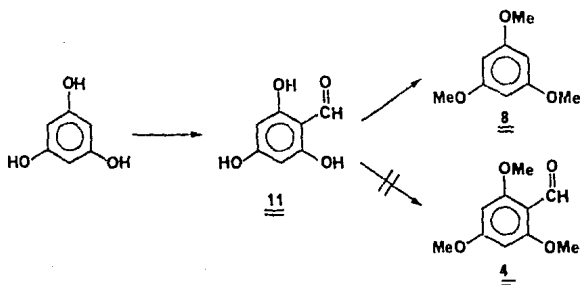
Inicialmente se aisló como subproducto, el compuesto bis-(2,4,6-trimetoxifenil)-metano 14. La formación del compuesto "bis" disminuye utilizando un exceso de α,α -diclorometil metil éter. Se ha propuesto¹⁶ que la formación del compuesto 14 (Esquema IV) (Pag. 14) quizás ocurre por la adición de 2 moléculas de 1,3,5-trimetoxibenceno sobre el complejo performado entre el α,α -diclorometil, metil éter y el ácido de Lewis 12a. Aunque sólo se aisló el compuesto "bis", en algunos casos¹⁶ se encuentra reportada la obtención del "tris"; en nuestro caso esto puede atribuirse a efectos estéricos que causan los 2 metoxilos orto en la especie electrofílica 13, lo que impide que pueda adicionarse otra molécula dando el compuesto 14.



ESQUEMA IV

Mecanismo propuesto¹⁶ para la formación del dímero

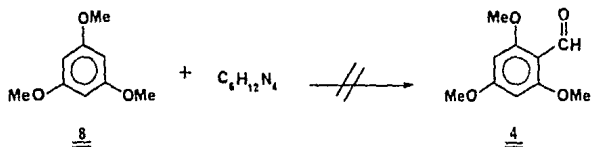
Tratando de hacer más económica la síntesis del 2,4,6-trimetoxibenzaldehído 4 se probó un método tradicional como es el de Reimer-Tiemann¹⁷, en donde se hizo reaccionar el floroglucinol con NaOH y CHCl₃ originando el 2,4,6-trihidroxibenzaldehído 11. Aunque esta reacción se llevó a cabo satisfactoriamente, cuando se trató de O-metilár el aldehído 11 utilizando sulfato de metilo y K₂CO₃ en acetona, lo que se aisló fue el 1,3,5-trimetoxibenceno 8.



Se sabe que en compuestos fenólicos puede existir un equilibrio tautómero que generalmente favorece a la forma enólica debido a que son mucho más estables por la energía de resonancia y por tanto no muestran propiedades de cetona. Pero la situación es diferente cuando se trata del resorcinol¹⁸, ya que este compuesto presenta tanto características tanto de fenoles como de cetona. En el caso del floroglucinol el equilibrio se encuentra desplazado hacia la forma "ceto". De forma análoga, en el caso del 2,4,6-

trihidroxibenzaldehído el equilibrio se encuentra desplazado hacia la forma "ceto" que a la "enólica", debido a que el cambio de entalpía de uno al otro favorece más claramente a la forma "tríceto" que a la forma "trienol", aún a expensas del carácter aromático del mismo por lo que la forma ceto puede sufrir descarbonilación, debido al ataque de la base, sobre el grupo carbonilo del aldehído en una reacción tipo retro-Claisen, originando nuevamente el floroglucinol, el cual se O-metila posteriormente.

Después del resultado anterior desfavorable y pretendiendo obtener el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído con otro agente formilante se probó la reacción de Duff a partir del 1,3,5-trimetoxibenceno y hexametilen-tetramina en ácido trifluoroacético.



La reacción no dio los resultados esperados, esto quizá se deba al tipo de intermediarios voluminosos que se han aislado en el estudio del mecanismo de esta reacción¹⁹, observándose que las reacciones en donde los compuestos se encuentran sustituidos en posición orto ocurren con muy bajo rendimiento; en nuestro caso probablemente se vio fuertemente influenciada por la doble sustitución orto originando que la reacción no se efectúe.

Posteriormente se preparó la cianhidrina²⁰ del 2,4,6-trimetoxibenzaldehído 15, se realizó a través del compuesto de adición bisulfítica. Este tipo de técnica se empleó por considerarla una de las menos peligrosas; sin embargo, en los primeros experimentos solamente se aislaron pequeñas cantidades de la cianhidrina, esto pudo deberse:

a).- A que tanto la estabilización del compuesto de adición bisulfítica 15A, como la de la cianhidrina 15 dependen del pH del medio.

b).- Una vez formado el aducto bisulfítico 15A, este sufre una reacción de descomposición que se produce por una desestabilización estérica ocasionada por los dos metoxilos en posiciones orto²¹.

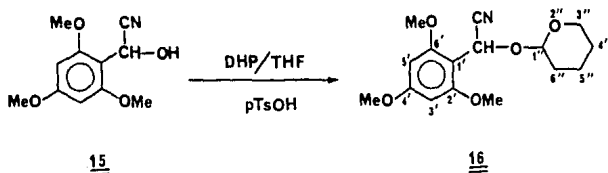
c).- Otro factor pudo ser la disminución en la reactividad del C-O aldehídico debido a los efectos electrónicos que ejercen los metoxilos sobre el anillo aromático.

d).- También influyó la baja solubilidad que presenta este aldehído 4 en los disolventes empleados; por lo que se requirió usar un exceso de disolvente originando que los rendimientos disminuyeran.

Debido a estos resultados que se obtuvieron en esta secuencia sintética se intentó optimizarlos; para ello se realizaron diversos experimentos en los cuales se modificaron parámetros tales como: disolvente, proporciones de este y tiempos de reacción. Aun así, los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando MeOH (disolvente más hidrofílico) y fueron del 33%.

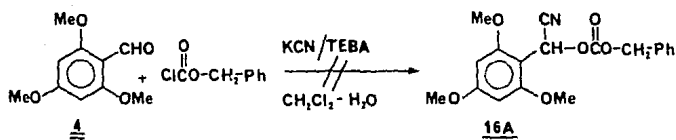
La cianhidrina 15 se obtuvo contaminada con el aldehído que se empleó como materia prima; la purificación se llevó a cabo lavando la mezcla de reacción con una solución de NaHSO_3 para formar nuevamente el aducto bisulfítico; aunque la purificación no fue eficiente, ya que probablemente se descompone por las razones antes mencionadas. Una vez que se extrajo la cianhidrina se lavó con suficiente agua debido a que son compuestos muy lábiles al pH tanto alcalino como ácido, la eliminación del disolvente debía hacerse evitando calentar la solución ya que causa descomposición. Después de esto se obtienen unos cristales de color blanco, los cuales deben secarse inmediatamente al alto vacío. Si la muestra no se lava, queda húmeda o se deja al contacto con el aire los cristales cambian de color tornándose rojizos; sin embargo una vez seca y protegida de la humedad se observa poca descomposición.

La protección de la cianhidrina 15 se realizó preparando su derivado tetrahidropirano 16. Inicialmente se efectuó siguiendo la técnica realizada por Dale N. Robertson²² utilizando un exceso de DHP y catalizando la reacción con pTsOH. Cuando se realizó bajo estas condiciones, la reacción resultó ser exotérmica resultando productos de descomposición. Este problema fue resuelto utilizando THF como disolvente; después de diversos experimentos se obtuvo, el producto 16 como un aceite amarillo viscoso con un rendimiento del 98%.

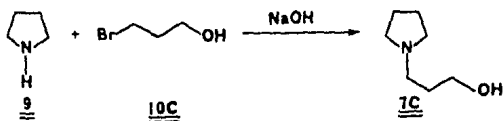


El espectro de RMP (Espectro No. 10) confirmó la protección de la cianhidrina, observándose las señales de una mezcla diastereoisomérica: En 1.6 ppm, señal ancha que corresponde a los hidrógenos del anillo de tetrahidropirranío; en 3.8 ppm singulete que corresponde al metoxilo en posición 4; en 3.85 ppm, singulete para los dos metoxilos de las posiciones 2' y 6' en 4.65 y 5.05 ppm dos señales anchas asignadas a los dos hidrógenos diastereotópicos del metino en posición 1''; en 5.9 y 6.05 ppm dos singuletes que corresponden a los otros dos hidrógenos diastereotópicos del metino en posición 2; por último en 6.1 ppm, un singulete para los hidrógenos del núcleo aromático. Mediante recristalización pudo aislarse un solo diastereoisómero que se caracterizó por RMP (Espectro No. 11) donde se observó la desaparición de 2 señales, una en 5.05 ppm para el hidrógeno diastereotópico del metino en posición 1'' y la otra en 6.05 ppm para el otro hidrógeno diastereotópico del metino en posición 2. En nuestro caso el hecho de trabajar con un solo diastereoisómero carece de relevancia, ya que la mezcla diastereoisomérica cuando se somete a un proceso de alquilación e hidrólisis conduce a un mismo producto, el cual carece de quiralidad.

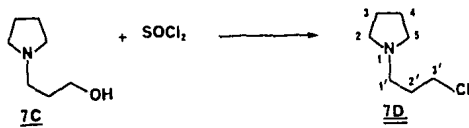
Posteriormente se intentó preparar el carbonato de la cianhidrina 16A, aplicando el método de transferencia de fase²³; aquí se hizo reaccionar el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído 4, cloroformiato de bencilo y KCN en cloruro de metileno-agua utilizando como catalizador TEBA. La reacción no procedió como se esperaba y lo que se aisló fue el carbonato de bencilo.



Por otro lado para la preparación del compuesto Z, se sintetizó 3-pirrolidinil-1-propanol 7C²³ pensando en que posteriormente se podría realizar un intercambio de grupo funcional con la finalidad de obtener un compuesto con un buen grupo saliente. Para ello se condensó la pirrolidina 9 con 3-bromopropanol 10C esta reacción se llevó a cabo en medio básico (NaOH acuosa). Se aisló el producto esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 46%.

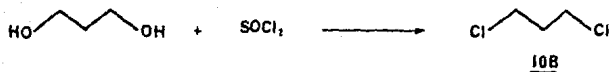
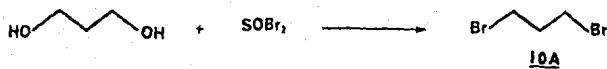


Una vez que se tuvo totalmente caracterizado este compuesto 7C se hizo reaccionar con MsCl^{24} en trietilamina, sólo que la mezcla de reacción no logró separarse por lo que se decidió preparar el derivado clorado²⁵, partiendo del mismo sustrato 7C y cloruro de tionilo en CHCl_3 , el producto de reacción resultó un aceite incoloro con un rendimiento del 11%.



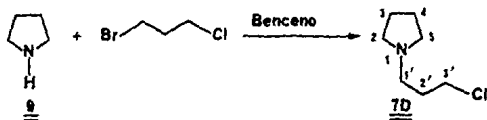
Los datos espectroscópicos que confirman la obtención del producto 7D son: En IR (Espectro No. 4), la desaparición de la banda en 3300 cm^{-1} correspondiente a la vibración de alargamiento del enlace $-\text{OH}$ de 7C; en RMP (Espectro No. 5), señal múltiple en 1.8 ppm que corresponde a los hidrógenos de los tres metilenos en posición 3, 4 y 2'; señal múltiple en 2.5 ppm asignada a los hidrógenos de los otros tres metilenos de las posiciones 2, 5 y 1', finalmente un triplete en 3.6 ppm asignado a los dos hidrógenos del metileno 3' unido a cloro.

Debido al bajo rendimiento obtenido de la N-(3-cloropropil)pirrolidina 7D y tratando de obtenerla por otra metodología, se tuvo que sintetizar el 1,3-dibromopropano 10A y el 1,3-dicloropropano 10B partiendo del 1,3-propanodiol y bromuro de tionilo ó cloruro de tionilo según el caso. Ambos compuestos se purificaron por destilación a presión reducida.



La condensación de la pirrolidina 9 con estos sustratos 10A y 10B, en éter, no dio los resultados esperados ya que se recuperaron los reactantes.

En vista de los resultados obtenidos no eran satisfactorios, se decidió preparar el agente alquilante 7D a partir de la condensación de pirrolidina 9 y 1-bromo-3-cloropropano 10D.

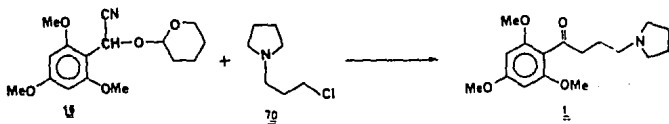


La reacción se realizó en piridina y resultó ser muy exotérmica obteniéndose una mezcla compleja de productos que no se lograron separar, por lo que se decidió buscar otras condiciones de reacción. Así se hizo reaccionar a los mismos sustratos 9 y 10D, en benceno utilizando la misma relación equimolecular y después agregando un exceso de 1-bromo-3-

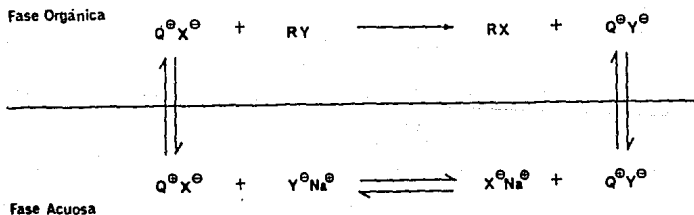
cloropropano 10D. La reacción fue exotérmica y en los primeros ensayos sólo se dejó agitando a temperatura ambiente. Se lograron mejores resultados calentando a 60 °C durante 3 hrs. Después de trabajar la mezcla de reacción se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 70%. Las características espectroscópicas de este producto son idénticas a las del compuesto descrito anteriormente. Estos resultados se deben sobre todo a la naturaleza del disolvente empleado; en éter la reacción posiblemente no procedió debido a que la reacción requiere una temperatura mayor a la que le proporcionó este disolvente; la piridina es muy nucleofílica frente haluros de alquilo como es el compuesto utilizado 10D, en cambio el benceno es inerte y además actúa como diluyente moderando la reactividad de los sustratos.

• Alquilación de la cianhidrina protegida:

La última fase del trabajo que en si constituye el paso clave de esta síntesis es la alquilación de la cianhidrina protegida 16 con la N-(3-cloropropil)pirrolidina 7D seguida de hidrólisis.

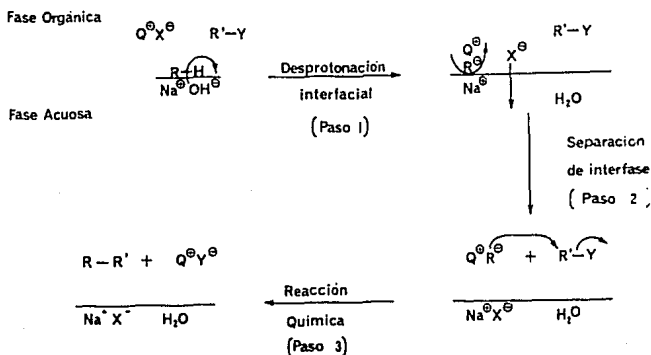


Inicialmente se trató de realizar a través de una reacción de alquilación por transferencia de fase de un equivalente de acil carbanión \underline{Q} . Este tipo de técnica²⁷ se lleva a cabo entre sales disueltas en medio orgánico. En ausencia de catalizador, las reacciones pueden ser muy lentas o no efectuarse; los catalizadores más comúnmente empleados son las sales de amonio ó agentes acomplejantes que enmascaran al catión de tal manera que solubiliza las sales, así por ej; en una catálisis por transferencia de fase líquido-líquido, el $Q^{\ominus}Cl^{\ominus}$ es convertido en $Q^{\ominus}OH^{\ominus}$ y este es el que más tarde actúa en la fase orgánica acelerando las reacciones entre compuestos iónicos y sustratos orgánicos insolubles en agua. La reacción transcurre en la fase orgánica (ESQUEMA V).



ESQUEMA V .— Mecanismo de extracción.

La aplicación de PTC/OH⁻ a reacciones que van a través de carbaniones es compleja, operando un mecanismo interfacial, en donde los reactantes se encuentran en la fase orgánica; así el sustrato precursor del carbanión se localiza cerca de la interfase pero dentro de la fase acuosa (Paso 1). Un par iónico [Na⁺R⁻] es formado en la interfase, hasta que el catión del catalizador Q⁺ atrae al anión orgánico y lo lleva a la fase orgánica en forma de un nuevo par iónico [Q⁺R⁻], el contraión que inicialmente tenía el catalizador X⁻, es simultáneamente liberado a la fase acuosa (Paso 2). Finalmente [Q⁺R⁻] reacciona con el sustrato R'Y para dar el producto R-R' (Paso 3) y el [Q⁺Y⁻] formado regresa nuevamente a la fase acuosa pudiéndose reciclar. (ESQUEMA VI).



ESQUEMA VI. — Mecanismo interfacial.

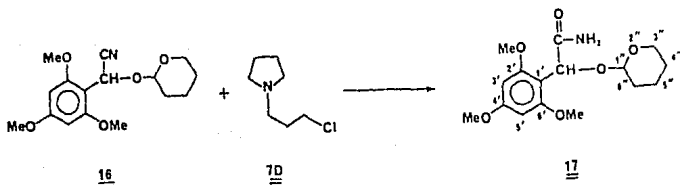
El éxito del proceso catalítico²⁹ depende principalmente del equilibrio iónico en el cual la reversibilidad está regida por la energía de hidratación y solvatación en la fase orgánica de los aniones X⁻ y Y⁻. La estructura del catalizador empleado es de gran importancia, así por ej: el uso de TEBA en reacciones de PTC/OH⁻ mejora la reactividad de los sustratos, en cambio cuando se ha utilizado este catalizador en reacciones de sustitución nucleofílica que transcurren a través de un mecanismo de extracción proceden lentamente. Por lo que se ha asumido que en las reacciones por PTC/OH⁻ la reactividad de los sustratos aumenta, utilizando catalizadores hidrofílicos los cuales extren con mayor facilidad el ion OH⁻.

Debido a la existencia de un trabajo previo desarrollado en nuestro laboratorio¹⁰ a través de esta técnica, en donde se obtuvieron cetonas aromáticas con buenos rendimientos, se procedió a ponerlo en práctica; por lo que se hizo reaccionar la cianhidrina protegida 16, con NaOH al 50% y TEBA en DMSO, seguido de la adición del agente alquilante 7D en DMSO (TABLA I. Exp. No. 1), (Pag. 30) desafortunadamente en este caso los resultados fueron infructuosos, por lo que se realizaron algunas modificaciones:

- a).- Se varió la relación molar empleando un exceso del agente alquilante 7D (TABLA I. Exp. No. 2).
- b).- Se probaron otros disolventes, CHCl₃, benceno (TABLA I. Exp. No. 3 y 4).
- c).- La reacción se llevó a cabo sin disolvente (TABLA I. Exp. No. 5).

d).- Se sometió a condiciones de ultrasonido debido a que existen reacciones de PTC descritas en la literatura³⁰ que proceden con buenos rendimientos (TABLA I. Exp. No.6).

En todos estos casos se siguió recuperando las materias primas; por lo que se utilizó un exceso de NaOH al 50% incrementando la temperatura a 55°C (TABLA I. Exp. No.7).



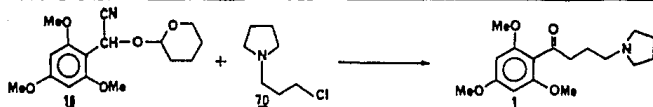
Lo que se aisló fue la amida correspondiente 17, como resultado de la hidrólisis alcalina que sufre el grupo nitrilo de la cianhidrina protegida 16 los datos espectroscópicos para el compuesto 17 fueron: en IR (Espectro No.13) se observaron dos bandas de alargamiento N-H en 3525 cm⁻¹ asimétrico y 3406 cm⁻¹ simétrico, en 1686 cm⁻¹ la banda de absorción del C=O. En RMP (Espectro No. 14) se observó en 1.6 ppm señal ancha que corresponde a los hidrógenos de las posiciones 3'', 4'' y 5'' del anillo de tetrahidropirranilo, en 3.75 ppm singulete para los grupos metoxilos, en 4.45 y 4.85 ppm señales anchas de los dos hidrógenos diasterotópicos del metino de la posición 1'', en 5.5 y 5.7 dos singuletes de los otros dos hidrógenos

diastereotópicos del metino de la posición 2, en 6.1 ppm singulete asignado a los hidrógenos de las posiciones 3' y 5' del núcleo aromático y finalmente en 6.8 ppm señal ancha para los hidrógenos unidos a nitrógeno.

Debido a la actividad hidrolítica del álcali empleado (NaOH al 50%) se decidió usar otra base como es el K_2CO_3 ; para ello se siguió la técnica empleada por H.M.R. Hoffman³¹ en donde se utilizó como catalizador TBAB en $CHCl_2-H_2O$ (TABLA I. Exp. No. 8), (Pag. 31). La mezcla se dejó agitando vigorosamente durante 26 hrs observándose que la reacción no procedió.

Así se encontró reportado en la literatura³² que para el caso de reacciones que proceden vía carbaniones, estos pueden ser generados a través de un sistema de dos fases sólido-líquido pudiéndose efectuar la reacción sin disolvente si los reactantes son líquidos ó empleándose disolventes apróticos, conformando la fase orgánica en la cual el sólido ya sea Na_2CO_3 ó K_2CO_3 es suspendido; este tipo de reacciones pueden ser catalizadas por sales de tetralquil amonio ó éteres corona. Los catalizadores aquí son incapaces de acarrear los aniones carbonato $(CO_3)^{2-}$ a la fase orgánica, por lo tanto puede ser que el fenómeno de transferencia de fase líquido-sólido no esté involucrado, si no que es más probable que el primer paso consista en la abstracción del protón y se lleve a cabo en la superficie del sólido. Entonces los aniones formados migran a la fase orgánica como par iónico con los cationes de TAA. El uso de Na_2CO_3 ó K_2CO_3 como base nos permite que las reacciones transcurran a altas temperaturas a diferencia de cuando se usa NaOH acuosa en un sistema de PTC/OH⁻.

T A B L A No. 1



EXPERIMENTO No.	CIANHIDRINA PROTEGIDA 16	PIRROLIDINA 7D	BASE	CATALIZADOR	DISOLVENTE	CONDICIONES DE REACCION	RESULTADOS
1	2.5 mmol	2.5 mmol	5 mmol NaOH al 50 %	TEBA	DMSO	24 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
2	2.5 mmol	5.0 mmol	5 mmol NaOH al 50 %	TEBA	DMSO	24 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
3	3.0 mmol	6.0 mmol	5 mmol NaOH al 50 %.	TEBA	SIN DISOLVENTE	4 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
4	0.3 mmol	0.67 mmol	1.2 mmol NaOH al 50 %	TEBA	CH ₂ CL ₂	24 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
5	0.3 mmol	0.67 mmol	1.2 mmol NaOH al 50 %	TEBA	RENCENO	24 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
6	0.59 mmol	1.24 mmol	1.28 mmol NaOH al 50 %	TEBA	DMSO	14 Hrs. a Ultrasonido	Materias Primas Recuperadas.
7	1.97 mmol	3.94 mmol	2 ml. NaOH al 50 % Exceso	TEBA	DMSO	24 Hrs. a 50 C	

EXPERIMENTO No.	CIANHIDRINA PROTEGIDA 16	PIRROLIDINA 7D	BASE	CATALIZADOR	DISOLVENTE	CONDICIONES DE REACCION	RESULTADOS
8	1.0 mmol	2.0 mmol	1.0 mmol K ₂ CO ₃	TEBA	CH ₂ Cl ₂ H ₂ O	26 Hrs. a Temp. Amb. 7 Hrs. a 40°	Materias Primas Recuperadas.
9	1.0 mmol	2.0 mmol	1 mmol K ₂ CO ₃	TEBA	DMSO	72 Hrs. a 100 °C	Materias Primas Recuperadas.
10	0.57 mmol	1.15 mmol	1.4 mmol KOH	DC-18-C-6	BENCENO	13 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
11	0.5 mmol	1.57 mmol		0.2 ml TRITON B	ETANOL ABSOLUTO	36 Hrs. a Temp. Amb.	Materias Primas Recuperadas.
12	0.5 mmol	1.70 mmol	1 mmol NaOH al 50 %	TEBA	DMSO	72 Hrs. a 55-60 °C	BUFLOMEDIL
13	0.5 mmol	0.50 mmol	1.125 mmol de NaOH		DMSO	2 Hrs. a 80 °C	Productos de Descomposición
14	0.60 mmol	3.30 mmol	1.5 mmol NaOH		THF DMSO	72 Hrs. a 55 °C	BUFLOMEDIL
15	2.0 mmol	3.0 mmol	2.0 mmol LDA		THF	3 Hrs. a -78 °C	Materias Primas Recuperadas.

Teniendo en cuenta estos factores se intentó la reacción entre la cianhidrina protegida 16 y el agente alquilante ZD utilizando K_2CO_3 como base y catalizando con TEBA en DMSO, recuperándose las materias primas (TABLA I. Exp. No. 9).

Buscando otras alternativas se probó el método efectuado por M. Cava³³, así se hizo reaccionar la cianhidrina protegida 16 con la N-(3-cloropropil)pirrolidina ZD en benceno catalizando la reacción con DC-18-C-6, la reacción no procedió y se recuperaron los sustratos. (TABLA I. Exp. No. 10).

Posteriormente se sometieron los reactantes a la acción del sistema básico TRITON-B en etanol absoluto, se siguieron recuperando las materias primas. (TABLA I. Exp. No. 11).

Por último se volvió a emplear las mismas condiciones de reacción que inicialmente se emplearon (TABLA I. Exp. No. 2), sólo que ahora modificando la temperatura. La mezcla de reacción se dejó agitando a una temperatura de 55°C por 72 hrs; la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, en donde se observó la aparición de un producto más polar. Este no se modificó aún cuando la reacción se siguió calentando durante más tiempo. Posteriormente la mezcla de reacción se sometió primero a una hidrólisis ácida seguida de una alcalina, después de trabajar la mezcla de reacción y purificarla se aisló BUFLAMEDIL en forma de un aceite amarillo. (TABLA I. Exp. No. 12). Los datos espectroscópicos fueron: en IR (Espectro No. 15) se observó una banda de absorción en 1700 cm^{-1} atribuida al C=O, en 1610 cm^{-1} a C=C, en 1130 cm^{-1} a C-N y en 1210 cm^{-1} C-O; En RMP (Espectro No. 17) se observó en 6.1 ppm singulete que integra para los hidrógenos

aromáticos en posiciones 3' y 5', en 3.8 ppm singulete que corresponde a tres hidrógenos del metoxilo en posición 4', en 3.75 ppm singulete que integra para seis hidrógenos asignados a los dos metoxilos en posiciones 2' y 6', un multiplete de 2.9 a 2.4 ppm originado por la interacción del triplete del metileno en posición 2 y los 2 quintetos que debieran observarse para los metilenos en posiciones 2" y 3"; en ambos casos los multipletes se forman por la semejanza en el desplazamiento químico

Aunque a través del método de transferencia de fase se logró aislar BUFLOMEDIL, se intentó mejorar el rendimiento empleando técnicas tradicionales.

En el primer ensayo que se realizó se siguió el método descrito en la literatura por A. Kalir y D. Balderman³³ tratando la cianhidrina protegida 16 con NaH en DMSO, agregando posteriormente el agente alquilante 7D, al no observarse cambio en la reacción se empezó a calentar durante 2 hrs a una temperatura de 80°C; después de trabajar la reacción, lo que se detectó fue una mezcla compleja, probablemente como resultado de la alquilación de 7D con el carbanión del DMSO, ya que esta entidad presenta una alta reactividad y se forma bajo, estas mismas condiciones de reacción a temperaturas de 70-75°C. (TABLA I. Exp. No. 13).

Debido a este resultado se intentó condensar la cinhidrina protegida 16 con el agente alquilante 7D utilizando como base LDA, la reacción se llevó a cabo en THF a -78°C, se dejó agitando durante 3 hrs.; después de trabajar la reacción se recuperaron las materias primas.

En el último experimento realizado se volvió a emplear el método descrito por A. Kalir y D. Balderman³³ disminuyendo la temperatura

a 55°C, empleando como codisolvente THF, la mezcla de reacción se agitó y calentó durante 72 hrs, la reacción se siguió por cromatografía en placa fina, detectándose un compuesto más polar; aún cuando se siguió observando la presencia de las materias primas, la reacción no avanzó más, por lo que se decidió trabajarla; primero se sometió a una hidrólisis ácida, calentando a ebullición durante 6 hrs y posteriormente a una hidrólisis alcalina. Después de purificar el crudo de la reacción, se aisló un aceite amarillo, cuyas características espectroscópicas coincidieron con las descritas anteriormente para el BUFLOMEDIL.

CONCLUSIONES:

a).- Después de varios ensayos se logró encontrar las condiciones de reacción más apropiadas, tanto en la obtención de la cianhidrina protegida 16 como en la preparación de la N-(3-cloropropil) pirrolidina 7D.

b).- A pesar de la diversidad de parámetros que se modificaron en la última reacción el rendimiento no pudo elevarse esto probablemente se explique por el fuerte impedimento estérico que ejercen los dos metoxilos en posición orto, de la cianhidrina protegida 16, desfavoreciendo la entrada del agente alquilante 7D.

c).- Aunque en la reacción de condensación entre los sustratos 7D y 16 el rendimiento fue muy pobre, pudo aislarse e identificarse la molécula de BUFLOMEDIL.

d).- Por otra parte queda abierta la posibilidad de sintetizar BUFLOMEDIL a través de la ruta sintética B partiendo de las materias primas que se prepararon 7D y 4.

PARTE EXPERIMENTAL:

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti y no están corregidos. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplasas Merck de silicagel 60 F254 (0.25 mm, cortadas en piezas de 2.5 x 5 cm). La detección de las manchas se hizo mediante luz ultravioleta de una lámpara Mineralight UVGL-58 de Ultra-Violet Products, Inc. o revelando con $Ce(SO_4)_2$ al 1% en H_2SO_4 2N, con solución de 2,4-dinitrofenil hidrazina o con yodo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna y/o en capa fina; para columna a presión ambiente se utilizó gel de sílice Merck 60(30-70 mallas) o alúmina Alcoa F-20(80-200 mallas); para cromatografía flash³⁷ se empleó gel de sílice Merck 60(230-400 mallas) y para cromatografía preparativa en capa fina se utilizaron cromatoplasas Merck de silicagel 60 F254 (2 mm, 20 x 20 cm). La destilación de pequeñas cantidades de muestras, se hizo en un microdestilador Walls³⁸. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X o en un Perkin-Elmer 681; los espectros de resonancia magnética protónica (RMP) se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A, empleando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado o dimetilsulfóxido hexadeuterado. 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 RMP representan lo siguiente: s - singulete m - multiplete sa - señal ancha; los espectros de masas (E.M). se realizaron en un aparato Hewlett-Packard 5985-B a 70 eV.

1,3,5-trimetoxibenceno 8.- En un matraz de 3 bocas de 500 ml equipado con agitador mecánico, condensador y embudo de adición se colocó 49.74g (0.36 mol) de K_2CO_3 , 16.32g (0.1 mol) de floroglucinol en 140 ml de acetona, se le agregó gota a gota y agitando 37.8g (29 ml, 0.3 mol) de sulfato de dimetilo. Concluida la adición, la mezcla de reacción se calentó a ebullición durante 7hrs; posteriormente se eliminó, por destilación aproximadamente la mitad de la acetona y se añadió 10.5ml de hidróxido de amonio. Se siguió calentando durante 20 min y luego se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrajo con éter (3x50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2x30 ml), sosa 2N (2x30 ml), finalmente con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . Al eliminar el disolvente en rotavapor quedaron unos cristales amarillos que se recrystalizaron en MeOH para obtener 14.1g (rend. del 83%) como sólido cristalino blanco de p.f. 51 °C. Sus constantes espectroscópicas correspondieron a las descritas en la literatura³⁹.

2,4,6-trimetoxibenzaldehído 4.- A una solución de 16.8g (0.1 mol) de 1,3,5-trimetoxibenceno y 60 ml de diclorometano anhidro (destilado de CaH_2) enfriada con un baño de hielo-agua, se agregaron 8 ml (exceso) de Cl_2CHOCH_3 . Después se adicionó lentamente (en un periodo de 45 min) 18.3 ml (0.029 mol) de $TiCl_4$ en 20 ml de CH_2Cl_2 , la mezcla se dejó agitando a

temperatura ambiente durante 1 hr; transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua (aproximadamente 100g). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con NaHCO_3 al 5% hasta que las aguas de lavado fueron alcalinas, después se lavó con agua (2x20 ml) se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente en rotavapor. El crudo de la reacción (18.07g) se purificó por cromatografía en columna usando la técnica "flash" y como eluyente una mezcla de acetato de etilo:hexano 70:30. El producto se aisló en forma de un sólido amarillo que se recrystalizó en hexano:acetato de etilo para dar unos cristales blancos de p.f. 115°C . IR (CHCl_3) ν_{max} , cm^{-1} : 3010 (C-H no sat), 2980 (C-H sat), 2820 (CHO), 1675 (C=O), 1605 (Ar C=C). RMP (CDCl_3) δ , ppm: 3.9 (s, 9H), 6.05 (s, 2H), 10 (s, 1H). E.M. m/e (intensidad relativa) 196 (M^+ , 100), 179 (50).

Dicloro metil metil éter 12.¹⁵.- En un matraz de 500 ml de 3 bocas adaptado con termómetro, embudo de adición y condensador con trampa de drierita, se pesó 110.7g (0.5 mol) de PCl_5 en 40 ml de POCl_3 , la solución se mantuvo a -10°C y se le adicionó lentamente (aproximadamente en 2.5 hrs), agitando 35 ml (34g, 0.58 mol) de formiato de metilo. Cuando concluyó la adición, se mantuvo la temperatura de $20-30^\circ\text{C}$ hasta la desaparición de PCl_5 (aproximadamente en 2.5 hrs). La mezcla se destiló recolectando las fracciones en un baño de hielo-sal. Estas fracciones se redestilaron en una columna de banda. La fracción que destiló de 76 a 80°C correspondió al producto deseado (rend. del 80%). Sus constantes espectroscópicas correspondieron con las descritas en la literatura⁴⁰.

2,4,6-trihidroxibenzaldehído 11.- A una solución caliente (60-65°C) de (3.2g, 8 mmol) de NaOH, 1g (6 mmol) de floroglucinol en 3.5 ml de agua se agregaron gota a gota, con agitación 1.65 ml (2.46g, 20 mmol) de CHCl_3 , después de la adición se calentó a ebullición durante 45 min. Se le añadió ácido sulfúrico al 5 %, hasta alcanzar un pH ácido y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto crudo (2.5g) se cromatografió en columna eluyendo con acetato de etilo. Se aislaron 2.1g de cristales naranja (rendimiento 91.3%. IR (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3300-3200 (OH), 1630 (C=O). RMP (CDCl_3 , DMSO- D_6) δ , ppm; 8.4 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

3-Pirrolidini-1-propanol²⁴ 12.- A una solución de 26.3g (0.65 mol) de NaOH, en 25 ml de H_2O y 36.4 ml (31g, 0.43 mol) de pirrolidina, se le adicionó lentamente (30 min), 50 ml (76.8g, 0.55 mol) de trimetilbromhidrina, una vez concluida la adición se calentó a ebullición durante 30 hrs. A la mezcla de reacción se le agregó 15 ml de una solución saturada de NaOH y se extrajo con benceno, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se cromatografió en columna utilizando como eluyente CHCl_3 -MeOH 90:10. Se aisló 25.7g de un aceite incoloro (rend. 45.6%). IR (película) ν_{max} , cm^{-1} : 3350 (OH), 2940 (C-H), 1460 (CH_2) 1130, 1060 (C-N), (Espectro No. 1). RMP (CDCl_3) δ , ppm; 4.35 (s, 1H), 3.7(t, 2H), 2.5(m, 6H), 1.7 (m, 6H), (Espectro No.2). E.M. m/e (intensidad relativa) 128 (12), 84(100), (Espectro No.3).

N-(3-cloropropil)-pirrolidina 7D.- En un matraz de 2 bocas provisto de agitación magnética, embudo de adición y condensador conectado a una trampa de HCl y SO₂, todo previamente secado en la estufa (130°C, 6 hrs) se colocó 1.07g (0.008 moles) de 3-pirrolidinil-1-propanol, 5 ml de CHCl₃ (bidistilado de P₂O₅), se adicionó lentamente 0.9 ml (1.47g, 0.0123 mol) de SOCl₂ (recién destilado) en 5 ml de cloroformo, cuando se agregó la mitad de esta solución se comenzó a calentar y se dejó durante 8 hrs, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El crudo de la reacción se percoló en alumina con CH₂Cl₂ y posteriormente se destiló a presión reducida aproximadamente 0.1 mm Hg, se obtuvo 0.138g (rend. 11%) de un aceite incoloro. IR (película) ν max, cm⁻¹: 2960, 2870 (C-H sat), 1450 (-CH₂-), 1241, 1031 (C-N), (Espectro No.4). RMP (CDCl₃) δ , ppm; 1.85 (m, 6H), 2.6 (m, 6H), 3.65 (t, 2H), (Espectro No.5). E.M. m/e (intensidad relativa) 147.2 (M⁺ 3.6), 84 (100), 42 (34), (Espectro No.6).

3-pirrolidinil-1-cloropropano 7D.- En un matraz de 3 bocas equipado con condensador, embudo de adición, termómetro y agitación magnética se colocaron 10 ml (15g, 0.1 mol) de 1-Bromo-3-cloropropano y 5 ml de benceno, se agregó gota a gota 8.3 ml (7.1g, 0.1 mol) de pirrolidina, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 3 hrs. se evaporó el benceno a presión reducida, la mezcla de reacción se vertió en 10 ml de NaOH al 10 %, se extrajo con éter (3x40 ml) se secó con Na₂SO₄. El producto crudo (11.5g) se destiló a 80°C/ 20mmHg, se aisló 7.05g de un

aceite incoloro. Sus constantes espectroscópicas correspondieron con las ya obtenidas previamente para este compuesto.

1,3-Dibromopropano 10B.- A una solución de 7.6g (0.1 mol) de 1,3-propanodiol, 19.6 ml (18.9g, 0.24 mol) de piridina (destilada de CaH_2) y 30 ml de éter anhidro (destilado de sodio), enfriada en un baño de hielo, se le adicionó lentamente (45 min), 50g (2.4 mol) de SOBr_2 , se calentó a ebullición durante 3 hrs. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se destiló a $35^\circ\text{C}/5\text{mmHg}$. Sus constantes espectroscópicas correspondieron con las descritas en la literatura³⁹.

1,3-Dicloropropano 10A.- A una solución de 9.5g (0.125 mol) de 1,3-propanodiol en 50 ml de CHCl_3 (bidestilado de CaCl_2 y P_2O_5) se adicionó lentamente 36.5 ml (59.5g, 0.5 mol) de SOCl_2 (recien destilado), se dejó calentando a ebullición durante 3 hrs, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se destiló a $38^\circ\text{C}/40\text{mmHg}$. Sus constantes espectroscópicas correspondieron con las descritas en la literatura⁴⁰.

α -hidroxi-2,4,6-trimetoxibencetonitrilo 15.- A una solución de 2g (10 mmol) de 2,4,6-trimetoxibenzaldehído en 4 ml de MeOH, se le agregó lentamente aproximadamente 8 ml de una solución saturada (13.82g en 25 ml de agua) de NaHSO_3 y se dejó agitando durante toda la noche, después se añadió 1.2g (18 mmol) de KCN disueltos en la mínima cantidad de agua, se continuó agitando durante 8 hrs. Concluido este tiempo la mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron

con una solución saturada de NaHSO_3 y posteriormente con agua, se secaron con Na_2SO_4 anhidro el disolvente se evaporó y se obtuvieron unos cristales blancos (rendimiento del 33%). IR (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3504 (OH), 1602 (Ar C-C), 1119, 1226 (C-O-C), (Espectro No. 7). RMP. (CDCl_3) δ , ppm: 6.8 (s, 1H), 6.1 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), (Espectro No. 8).

α -[([tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxil]-2,4,6-trimetoxifenil acetonitrilo 16.- A una solución de 1.1126g (5 mmol) de cianhidrina del 2,4,6-trimetoxibenzaldehído 15 en 10 ml de THF (bidistilado de sodio) y una cantidad catalítica de pTsOH, se adicionó con agitación 1.5 ml de DHP (destilado de sodio) se dejó refluendo durante 3hrs. después de transcurrido este tiempo se agregó 0.5g de K_2CO_3 anhidro y de dejó agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo (1.75g) se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano:acetato de etilo 80:20 para obtener 1.5g de la mezcla diastereoisomérica (rendimiento del 98%) como aceites amarillos. IR (película) ν_{max} , cm^{-1} : 2940, 2840 (C-H sat), 2240 (CN), 1600 (Ar C-C), 1240-1100 (C-O-C), (Espectro No. 9). RMP (CDCl_3) δ , ppm: 6.1 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.05 (s a, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), 1.65 (s a, 6H), (Espectro No. 10). E.M. m/e (intensidad relativa) 307 (M+, 1.8), 206 (100)..

Posteriormente logró aislarse un sólo diastereoisómero por recristalización con MeOH. RMP (CDCl_3) δ , ppm: 6.1 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), 1.65 (s a, 6H), (Espectro No. 11).

4-(1-pirrolidinil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-1-butanona L-

METODO A: A una mezcla de 84 mg (1 mmol) de NaOH al 50% y 18 mg (0.08 mmol) de TEBA, agitada vigorosamente durante 1 hr se le agregó 158mg (0.5 mmol) de cianhidrina protegida 16 y 260mg (1.78 mmol) de N-(3-cloropropil) -pirrolidina **ZD** en 5 ml de DMSO; se calentó a 60°C durante 72 hrs. Se agregaron 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x10ml). Después de eliminar el disolvente en el rotavapor a el residuo se le añadió 3 ml de HCl al 10% y 5 ml de MeOH, esta solución se calentó a reflujo durante 6 hrs; se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se trató con NaOH al 10% hasta que alcanzo un pH alcalino y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente quedó como residuo 22mg que se purificó después de varias cromatografías en placas preparativas. Se obtuvieron 5.6mg de un aceite amarillo (rend. del 3.5 %). IR (película) ν_{max} , cm⁻¹: 2940 , 2840 (C-H sat), 1700 (C-O), 1600 (Ar C-C), 1420 (-CH₂-), (Espectro No.15.). RMP (CDCl₃) δ : ppm 6.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.9-2.4 (m, 8H), 2.1-1.65 (m, 6H). E.M. m/e (intensidad relativa) 307 (M⁺, 3.1), 84 (100), 97 (63).

METODO B: A una suspensión de 38mg (1.5 mmol) de NaH en 2.5 ml de THF (destilado de sodio), se le agregó 193mg (0.62 mmol) de la cianhidrina

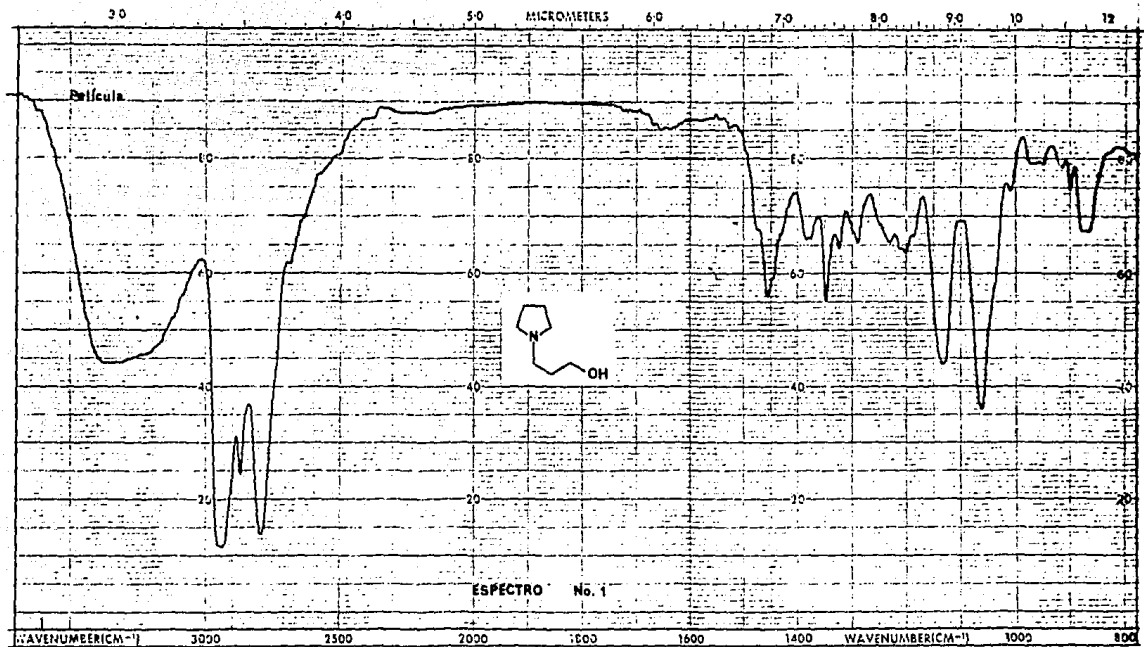
protegida 16. La mezcla se agitó magnéticamente calentándose a ebullición por 2 hrs. Se le agregaron 500mg (3.3mmol) de la N-(3-cloropropil) pirrolidina 7D en 1 ml de DMSO, se continuó calentando a 55°C durante 72 hrs. La mezcla de reacción se trabajó como en el método A. El producto crudo 26 mg se purificó después de varias cromatografías en placas preparativas. Se obtuvieron 11 mg de un aceite amarillo (rend. del 5.7%). Las constantes espectroscópicas coincidieron con el compuesto anterior.

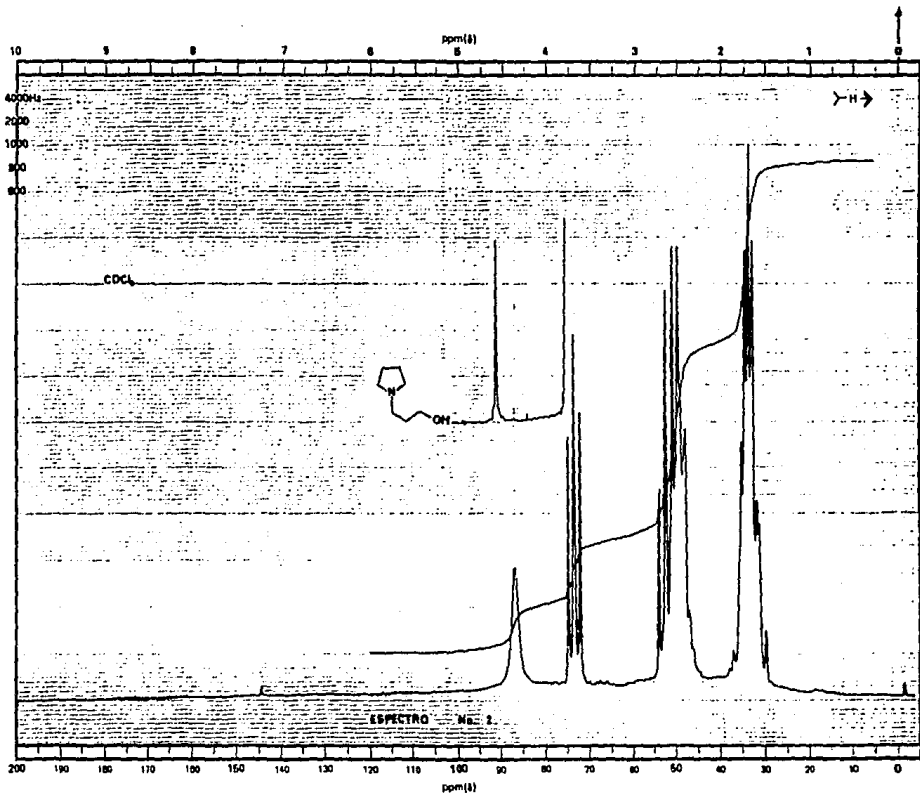
BIBLIOGRAFIA:

- 1.- F. P. Hauck and C. N. Gillis, **Annu. Rep. Med. Chem.**, 1968, 1, 77
- 2.- M.A.D. Genesio, M.C. Sanz, **Angiology**, 1981, 32, 717.
- 3.- D. J. Mehta, **Annu. Rep. Med. Chem.**, 1982, 17, 99.
- 4.- a) A.P. e Silva, S.M. Landiúe Almeida, **Angiology**, 1981, 32, 728. b) G. Trubestein, Q.D. Doung, R. Trubestein, **Ibid**, 1981, 32, 705.
- 5.- a) G. Rosas, **Angiology**, 1981, 32, 291. b) A. Dubourg, R.F. Scamuffa, **Ibid**, 1981, 32, 663.
- 6.- P. Balas, N. Pragratis, **Angiology**, 1981, 32, 679
- 7.- C.A., 76, P72, 233v, Lafon (Orsymonde, S.A.) **Ger. Offen.** 2, 122, 144.
- 8.- C.A., 92, 38, 671k, W.H: McKellin (Abbott Laboratories) **U.S. U.S.** 4, 326, 083.
- 9.- C.A., 107, 77617s, Cisere, Dotti, Xavier (Industrial y Comercial Química S.A.) **Spain E.S.** 539,108.
- 10.- H. Barrios, C. Sandoval, B. Ortiz, R. Sánchez-Obregón and F. Yuste, **Org. Prep. Proced. Int.**, 1987, 19, 427.
- 11.- F.J.W. McOmie., **Protective Groups Organic Chemistry**, pp 150. Plenum Press, London and New York 1973.
- 12.- S. Patai. **The Chemistry of the hydroxyl group** . pp 434, Part 1, John Wiley & Sons 1967.
- 13.- R.N. Mirrington and G.I. Feutrill, **Org. Synth.**, 1973, 53, 97.
- 14.- A. Rieche, H. Gross and E. Hoft, **Org. Synth.**, 1973, Coll.5, 49.
- 15.- H. Gross, A. Rieche, E. Hoft and E. Bayer, **Org. Synth.**, 1973, Coll. 5, 365.

- 16.- A.H. Lewin, S.P. Parker, N.B. Fleming and F.I. Carroll, **Org. Prep. Proced. Int.**, 1978, 10, 201.
- 17.- R.J.W. Cremlyn, R.H. Still, **Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry**, pp 118, Heinemann Educational Books L.T.D. London 1967.
- 18.- Richard Oswald C. Norman, **Principles of Organic Synthesis**, pp 18., 2nd, Ed. London Chapman and Hall 1978.
- 19.- W.E. Smith, **J. Org. Chem.**, 1972, 37, 3972.
- 20.- a) A. Pickett, A. Gams, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, 1909, 42, 2949. b) B.B. Corson, R.A. Dodge, **Org. Synth.**, 1943, Coll. 1, 336.
- 21.- D.A. Blackadder and S.C. Hinshelwood, **J. Chem. Soc.**, 1958, 2721.
- 22.- D.N. Robertson, **J. Org. Chem.**, 1960, 25, 931.
- 23.- B.C. Uff, A. Al-Kolla, K.E. Adamali and V. Harutunian, **Synth. Commun.**, 1978, 8, 163.
- 24.- H.G. Kolloff, J.H. Hunter, E.H. Woodruff and R.B. Moffett, **J. Am. Chem. Soc.**, 1948, 70, 3862.
- 25.- R.K. Crossland and K.L. Servis, **J. Org. Chem.**, 1970, 35, 3195.
- 26.- W.R. Kirner and W. Windus, **Org. Synth.**, 1943, Coll. 11, 136.
- 27.- E.V. Dehmlow, S.S. Dehmlow, **Phase Transfer Catalysis Monographs in Modern Chemistry**, chapter 1, Second, Revised Edition 1983.
- 28.- M. Rabinovitz, Y. Cohen and M. Halpern, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 1986, 25, 960.
- 29.- M. Makosza and M. Fedorynski, **Adv. Catal.**, 1987, 35, 37.
- 30.- a) Timothy J. Mason and J. Phillip Lorimer, **Sonochemistry**, pp 92, John Wiley & Sons 1988. b) Y. Goldberg, R. Sturkovich and E. Lukevics,

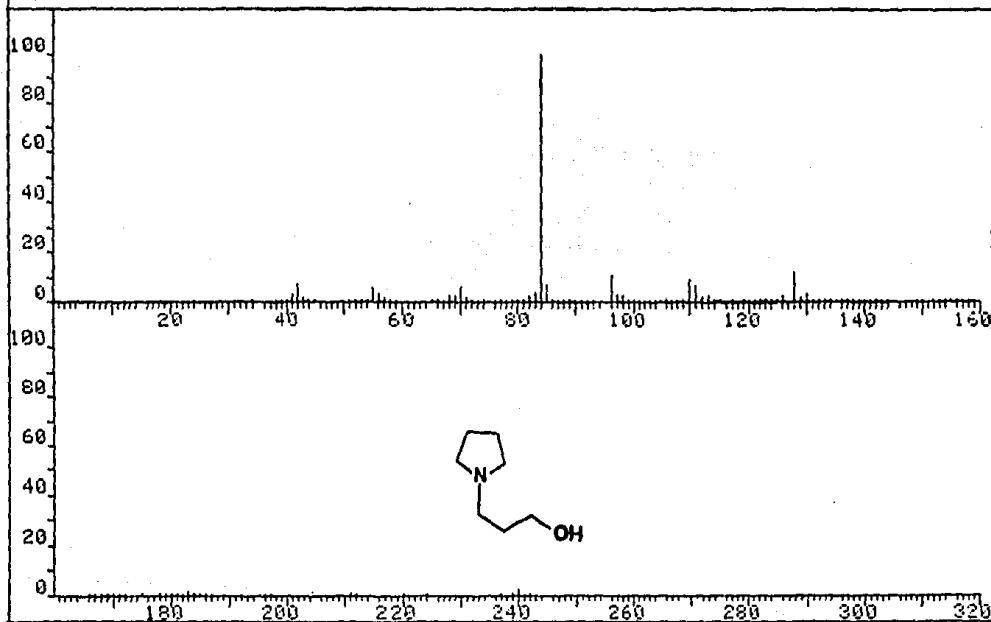
- Heterocycles**, 1989, 29, 597. c) J. Ezquerro and J. Alvarez Biulla, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1984, 54. d) R.S. Davidson, A.M. Patel and A. Safdar, **Tetrahedron Lett.**, 1983, 24, 5907.
- 31.- H.M.R. Hoffman, **Synthesis**, 1988, 760.
- 32.- M. Fedorski, K. Wojciechowski, Z. Matacz and M. Makosza, **J. Org. Chem.**, 1978, 43, 4682.
- 33.- J.W. Skiles and M. Cava, **Heterocycles**, 1978, 9, 653.
- 34.- A. Kalir and D. Balderman, **Synthesis**, 1973, 358.
- 35.- E.J. Corey and M. Chaykoysky, **J. Am. Chem. Soc.**, 1965, 87, 1345
- 36.- G. Stork and L. Maldonado, **J. Am. Chem. Soc.**, 1971, 93, 5286.
- 37.- W.C. Still, M. Kahn and A.J. Mitra, **J. Org. Chem.**, 1978, 43, 2923.
- 38.- F. Walls, **Microchem. J.**, 1971, 16, 684.
- 39.- IR, 2371; RMP., 21406, Sadtler Research Laboratories Inc.
- 40.- IR., 45377P; RMP., 9193, Sadtler Research Laboratories Inc.
- 41.- IR., 24016K; RMP., 188, Sadtler Research Laboratories Inc.
- 42.- IR., 29725K; RMP., 17063, Sadtler Research Laboratories Inc.



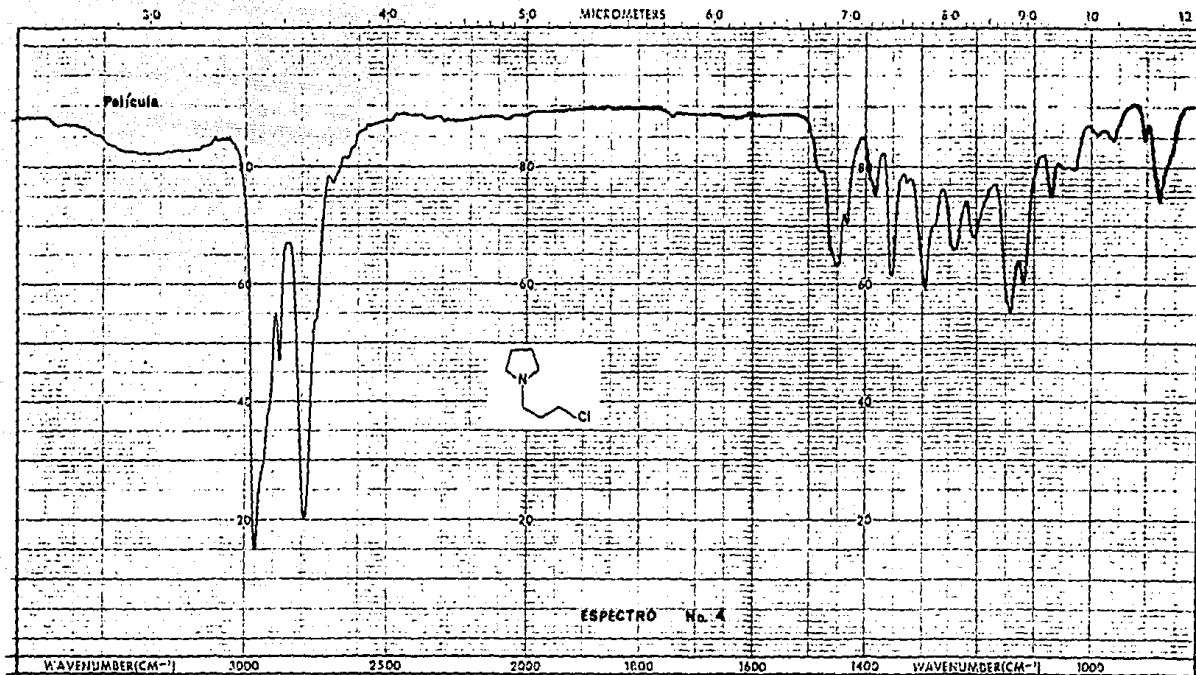


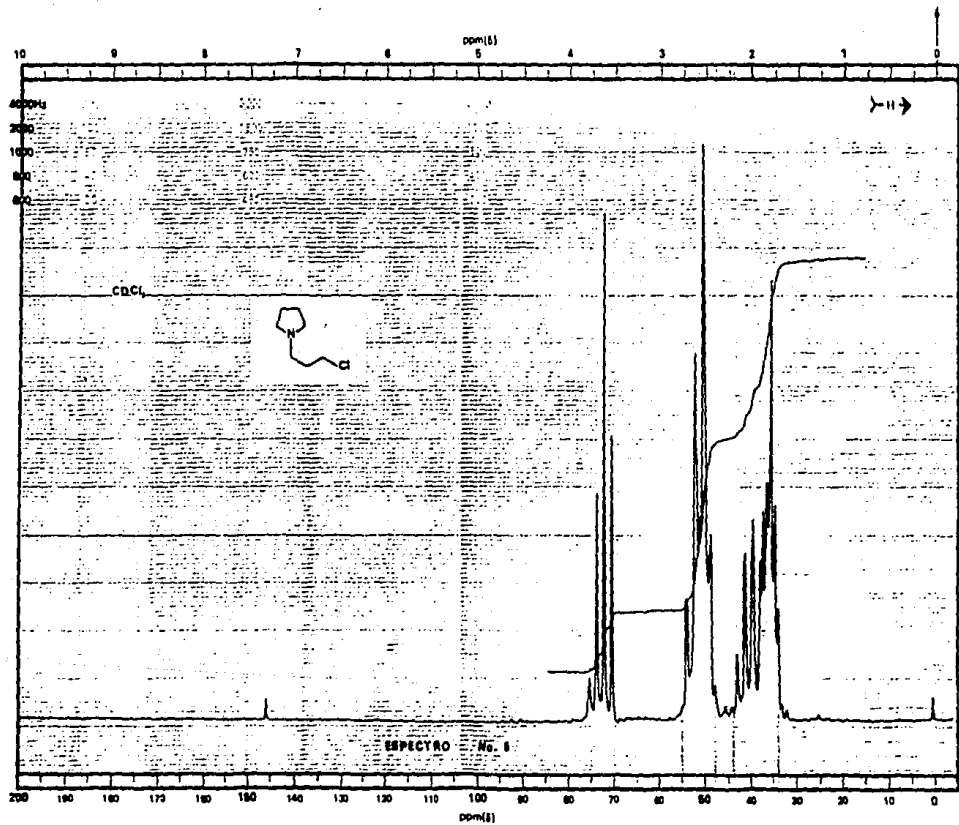
BIBLIOTECA CENTRAL

FRN 5210 SPECTRUM 8 RETENTION TIME .6
LARGST 4: 84.2, 100.0 120.1, 12.0 96.2, 10.7 110.2, 9.0
LAST 4: 239.3, .1 240.3, 1.3 241.3, .5 242.3, .0
PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO No. 3



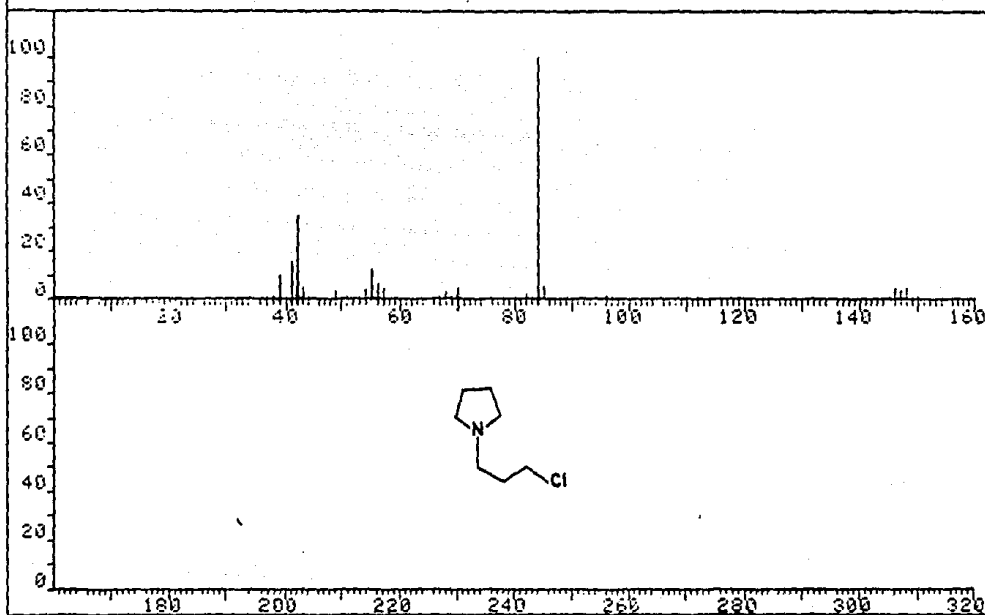


CCl₄

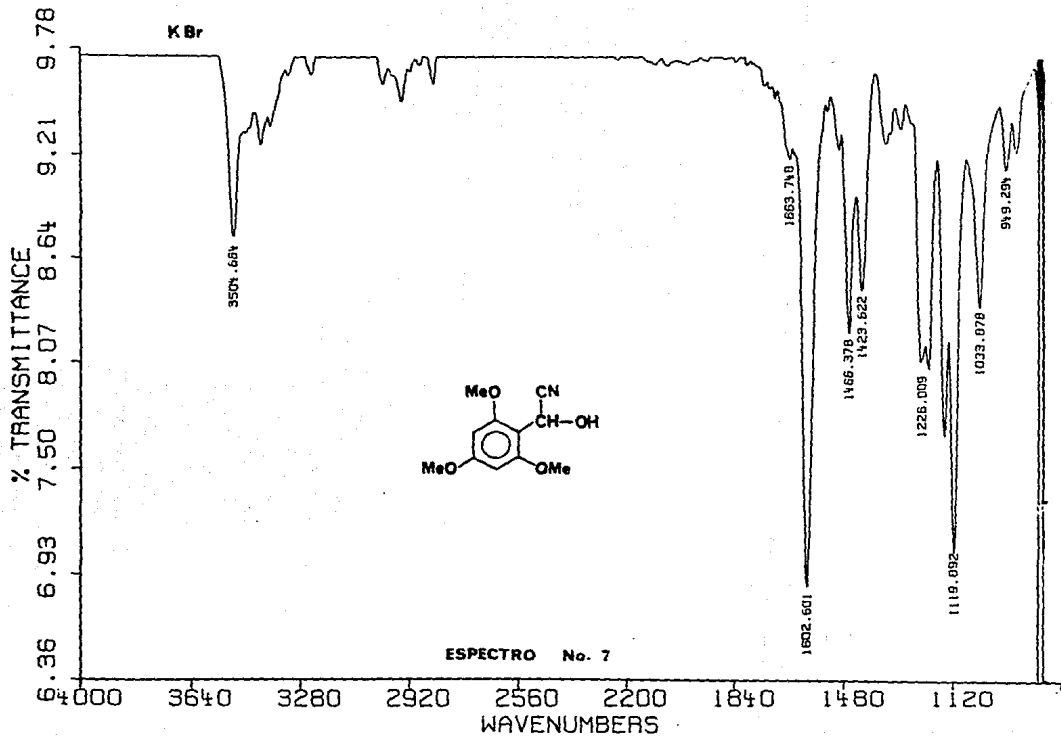


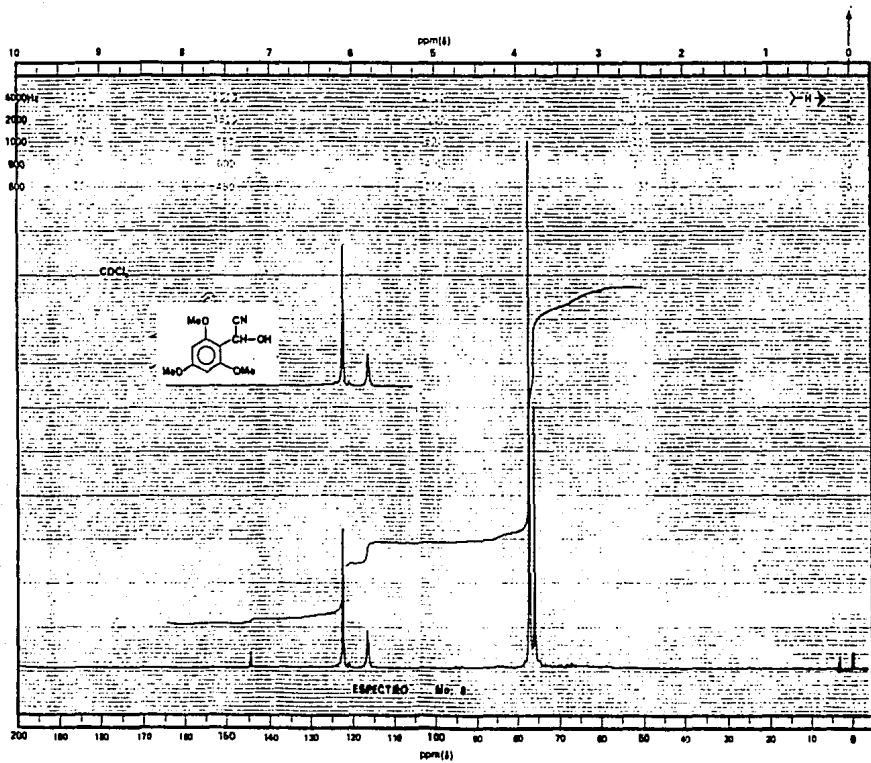
ESPECTRO No. 1

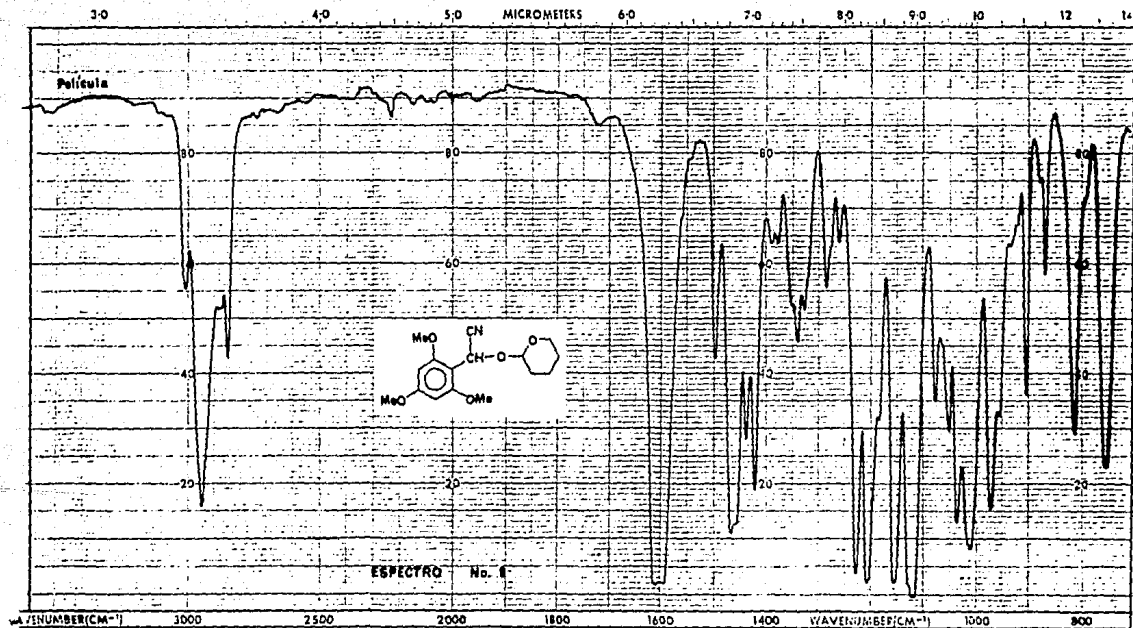
FRN 5090	SPECTRUM 6	RETENTION TIME .5
LARGST 4: 84.2, 100.0	42.1, 34.6	41.1, 15.3 55.1, 11.8
LAST 4: 147.2, 3.6	148.2, 4.2	149.1, 1.0 150.1, 1.0
		PAGE 1 Y = 1.00



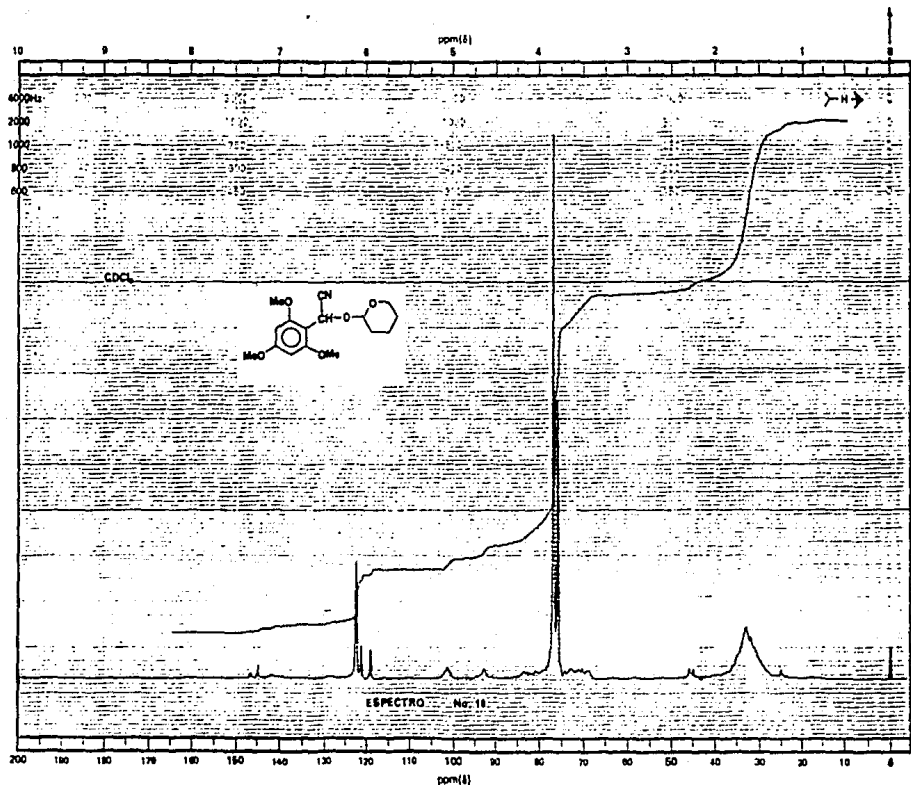
ESPECTRO No. 6

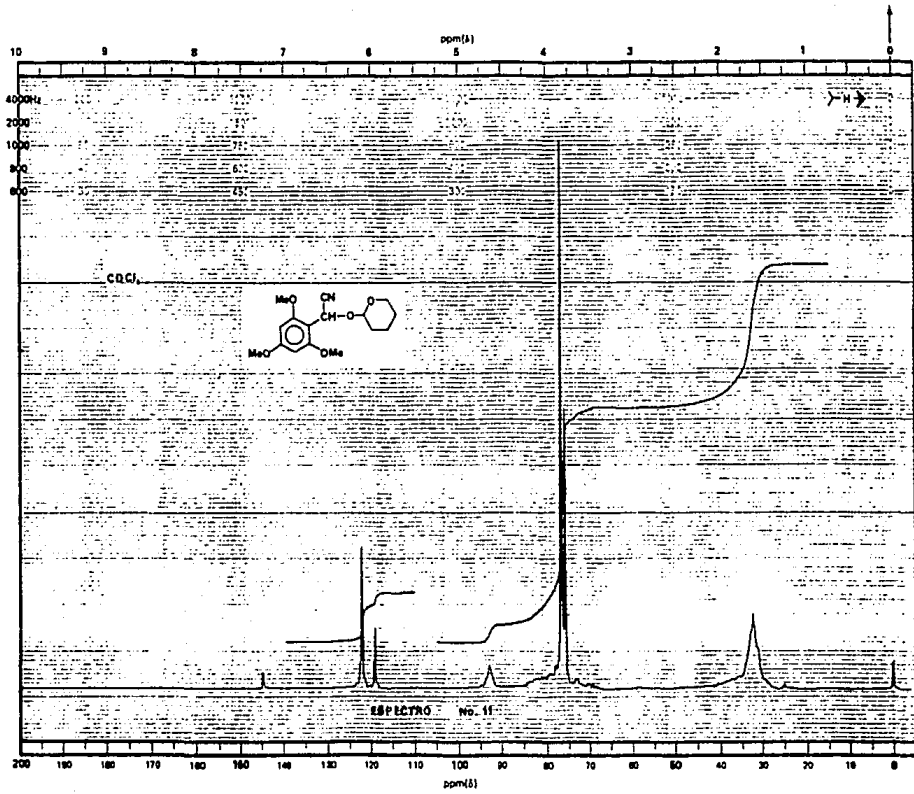




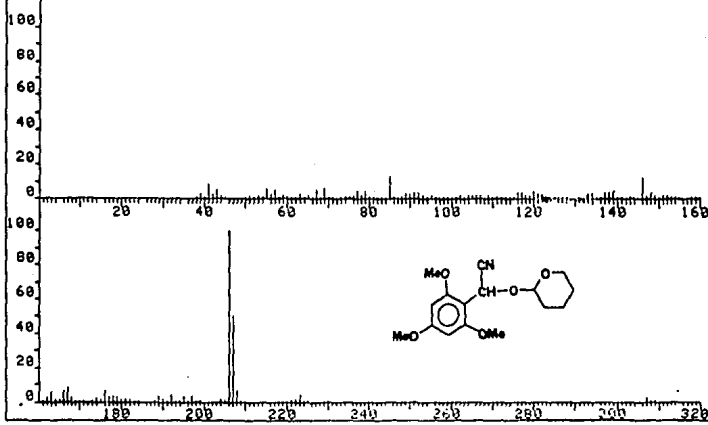


ESTA
TESIS NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

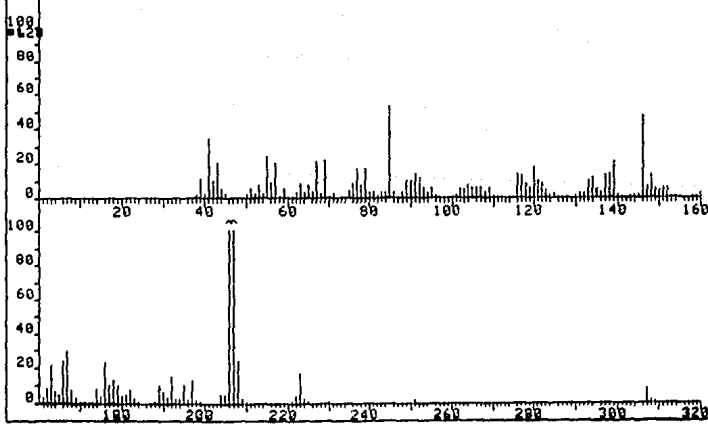


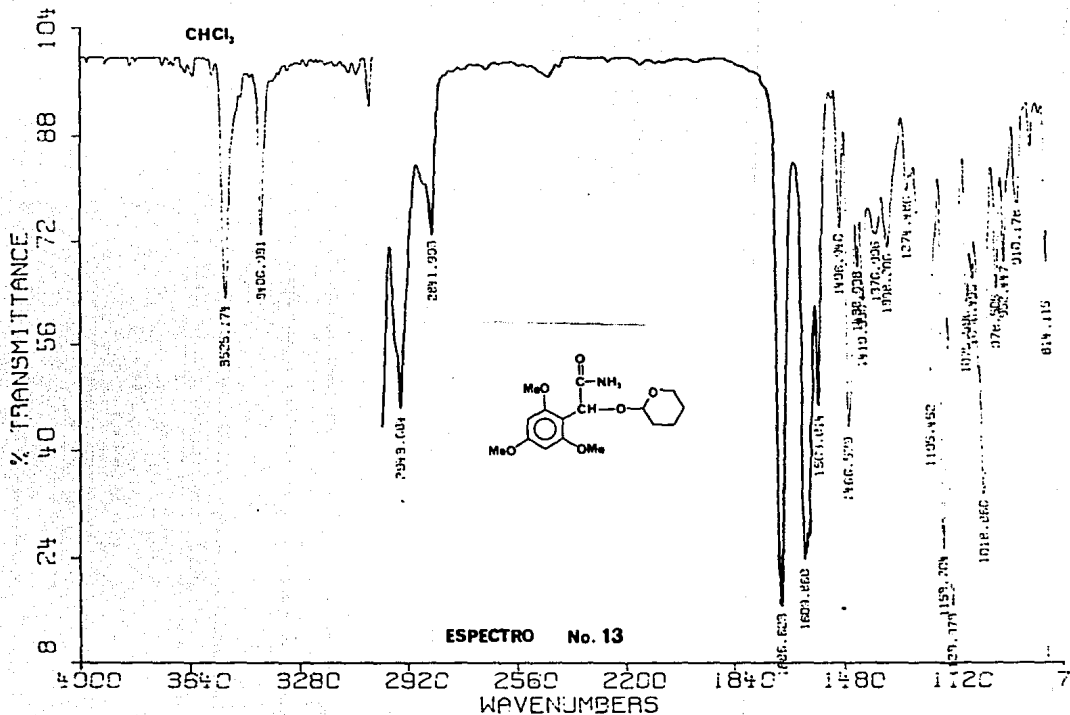


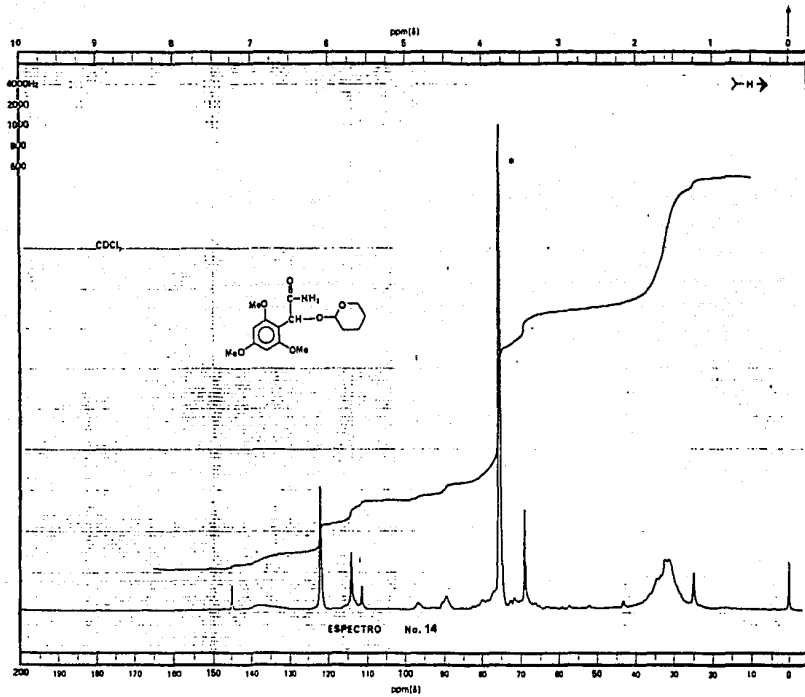
FRN 5241	SPECTRUM 9		RETENTION TIME .7	
LARGST 4:	206.1, 100.0	207.1, 50.0	85.1, 13.3	146.1, 12.0
LAST 4:	289.0, .1	307.0, 1.2	308.0, .3	309.2, .1
PAGE 1 Y = 1.00				

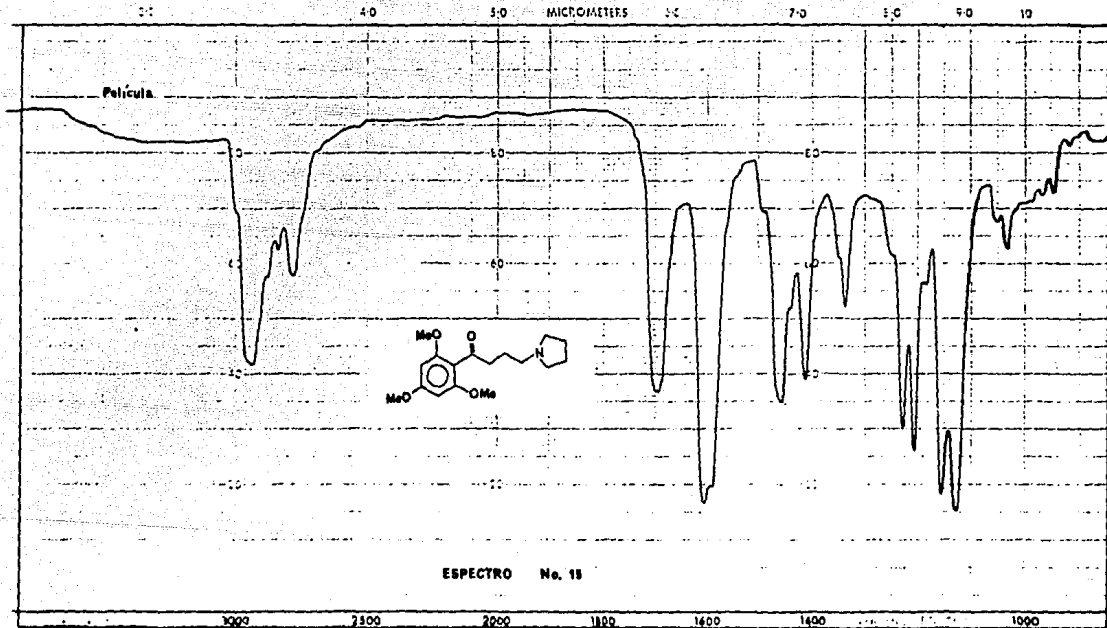


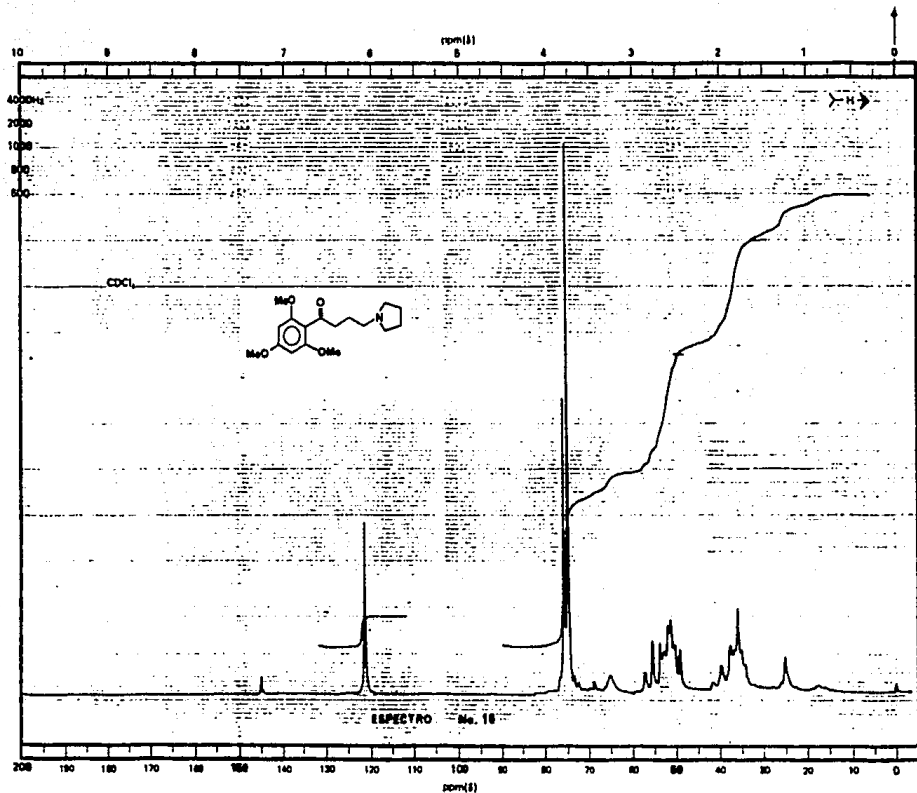
FRN 5241	SPECTRUM 9		RETENTION TIME .7	
LARGST 4:	206.1, 100.0	207.1, 50.0	85.1, 13.3	146.1, 12.0
LAST 4:	289.0, .1	307.0, 1.2	308.0, .3	309.2, .1
PAGE 1 Y = 4.00				



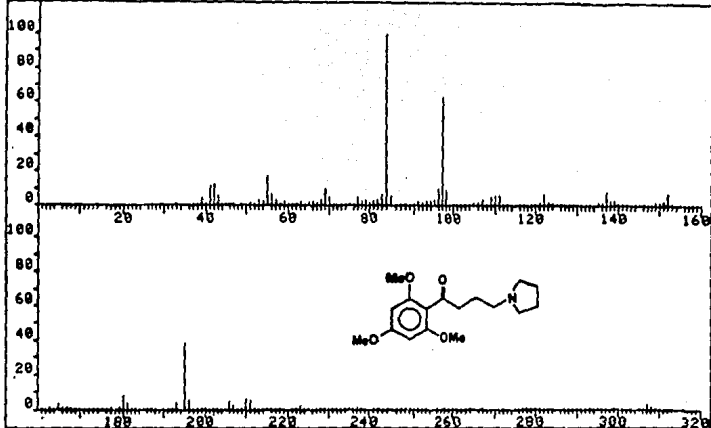




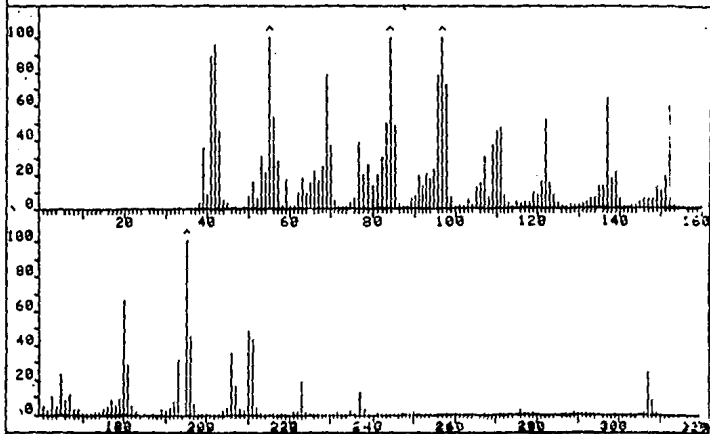




FRN 5318	SPECTRUM 21		RETENTION TIME 1.5	
LARGST 4:	84.1, 100.0	97.2, 62.7	195.1, 38.5	55.1, 16.9
LAST 4:	354.4, .0	358.4, .0	372.5, .0	386.3, .0
			PAGE 1 Y = 1.00	



FRN 5318	SPECTRUM 21		RETENTION TIME 1.5	
LARGST 4:	84.1, 100.0	97.2, 62.7	195.1, 38.5	55.1, 16.9
LAST 4:	354.4, .0	358.4, .0	372.5, .0	386.3, .0
			PAGE 1 Y = 8.33	



SPECTRO No. 17