

00573

3  
2E2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS FORMAL DE FISOESTIGMINA VIA DOBLE  
CICLIZACION CONSECUTIVA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS  
(QUIMICA ORGANICA)  
P R E S E N T A :  
Q.F.B. VIRGINIA GOMEZ VIDALES



MEXICO, D. F.

273306

1999

TESIS CON  
ALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Jurado asignado según el tema:

Presidente: Dra. Martha Albores Velasco

Vocal: Dr. Raymundo Cruz Almanza

Secretario: M en C. José Manuel Méndez Stivalet

1er. Suplente: Dr. Francisco Yuste López

2do. Suplente: Dr. Guillermo Delgado Lamas

Este tema se desarrollo en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de la UNAM. Ciudad  
Universitaria México D.F.

Asesor del tema :

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel

Sustentante :

Q.F.B. Virginia Gómez Vidales

*A mis padres Antonio y Virginia.  
por su apoyo y comprensión*

*A mis hermanos*

*Con profunda nostalgia  
a Linda Jazmín,  
siempre vivirás en mi corazón.*

*Con amor a  
Ricardo y Aranza  
pequeña gran familia*

*Mi agradecimiento al Dr. Luis Angel Maldonado  
por su valiosa asesoría y su paciencia.*

*Al Instituto de Química por  
las facilidades prestadas para  
la realización de este trabajo.*

## ABREVIATURAS

HMDL	.-	Hexametildisilazuro de litio
THF	.-	Tetrahidrofurano
HMFA	.-	Hexametilfosforamida
TMSCl	.-	Trimetil clorosilano
LDA	.-	Litio diisopropilamina
nBuLi	.-	Butil litio lineal
NBS	.-	N-bromosuccinimida
CC	.-	Cromatografía en columna
ccf	.-	Cromatografía en capa fina
ppm	.-	Partes por millón
cm <sup>-1</sup>	.-	Unidades de frecuencia en infrarrojo
RMN <sup>1</sup> H	.-	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
IR	.-	Infrarrojo
J	.-	Constante de acoplamiento
Hz	.-	Hertz

Los desplazamientos químicos  $\delta$  estan dados en partes por millón (ppm) y las unidades de frecuencia en infrarrojo IR en cm<sup>-1</sup>.

## *INDICE*

<i>Introducción y Generalidades</i>	1
<i>Discusión y Resultados</i>	16
<i>Parte Experimental</i>	49
<i>Conclusiones</i>	67
<i>Bibliografía</i>	68

La historia de los alcaloides es tan vieja como la civilización. La humanidad ha usado durante 4000 años, drogas que contienen alcaloides en pociones y tés como medicinas y en algunas ocasiones como venenos.

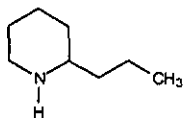
La primera droga investigada químicamente fue el opio, que proviene del látex de *Papaver somniferum*, el cual ha sido usado por siglos en la medicina popular como analgésico y narcótico. En 1803, Derosne aisló un alcaloide semipuro a partir del opio y lo llamó narcotina. Estudios posteriores del opio realizados por Serturner en 1805, lo llevaron al aislamiento de la morfina y también fue el primero en descubrir el carácter básico de ésta <sup>(1)</sup>.

De 1817 a 1820 en el laboratorio de Pelletier y Caventou en la Facultad de Farmacia en París se siguió realizando investigación sobre los alcaloides; durante este breve periodo se lograron aislar la estricnina, la emetina, la brucina, la piperina, la cafeína, la quinina, y la colchicina.

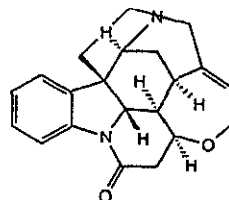
En 1826 Pelletier y Caventou lograron obtener la conina, un alcaloide de gran importancia histórica, ya que fue el primero en ser caracterizado en 1870 y el primero en ser sintetizado en 1886 <sup>(2)</sup>.

La complejidad molecular de la mayoría de los alcaloides obstaculizó la elucidación de su estructura durante el siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX. El caso de la estricnina es un buen ejemplo ya que se aisló por primera vez en 1819 por Pelletier y Caventou, pero llevó alrededor de 140 años de trabajo químico la investigación de su estructura, que se logró hasta 1946 por Robinson y colaboradores <sup>(3)</sup>. Aunque la investigación en productos naturales avanzó muy lentamente, para 1939 se habían aislado alrededor de 300 alcaloides y alrededor de 200 habían sido identificados estructuralmente.

En la actualidad con las recientes técnicas de cromatografía preparativa y las sofisticadas técnicas espectroscópicas, el número de alcaloides conocidos ha aumentado considerablemente. Una revisión a la mitad de 1973 encontró 4959 alcaloides aislados, de los cuales 3293 ya se habían caracterizado. Para 1978 el número de alcaloides estructuralmente definidos ya había ascendido a casi 4000 <sup>(4)</sup>.



Conina



Estricnina



## CLASIFICACION DE LOS ALCALOIDES

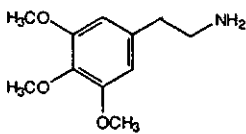
El sistema de clasificación más ampliamente aceptado para los alcaloides se debe a Hegnaver<sup>(56)</sup> y los agrupa como.

### A) VERDADEROS

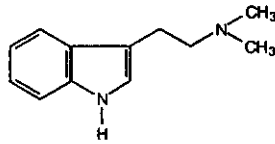
Los alcaloides verdaderos son tóxicos y muestran un amplio intervalo de actividad fisiológica, son invariablemente básicos, normalmente contienen nitrógeno en un anillo heterocíclico, son derivados de los aminoácidos, son de distribución taxonómica limitada y normalmente se encuentran en las plantas como la sal de un ácido orgánico.

### B) PROTOALCALOIDES

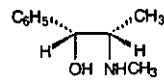
Son aminas relativamente simples donde el Nitrógeno del aminoácido no está en un anillo heterocíclico, son básicos y son biosintetizados a partir de aminoácidos. El término "aminas biológicas" se usa frecuentemente para este grupo de compuestos. Pertenecen a este grupo la mezalina, la efedrina, la *N, N*-dimetiltriptamina.



Mezalina



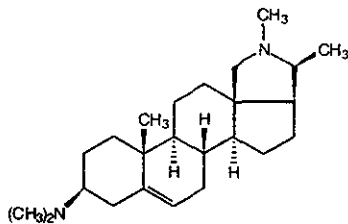
*N,N*-Dimetiltriptamina



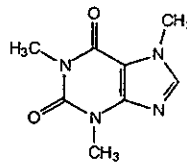
Efedrina

### C) PSEUDOALCALOIDES

Los pseudoalcaloides no se derivan de un aminoácido precursor y son usualmente básicos. Hay dos importantes series de alcaloides en esta clase, los alcaloides esteroidales y las purinas, ejemplificadas por la Conesina y la Cafeína, respectivamente.



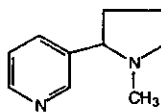
Conesina



Cafeína

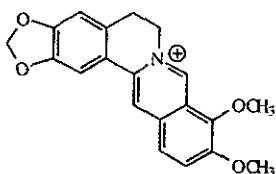
### PROPIEDADES FISICAS

Muchos alcaloides conocidos son sólidos cristalinos con un punto de fusión o intervalo de descomposición definido. Son pocos los alcaloides que se presentan como gomas amorfas y algunos como la nicotina y la coniina son líquidos.



Nicotina

La mayoría de los alcaloides son incoloros, pero algunos complejos, altamente aromáticos son coloridos, por ejemplo, la berberina.



Berberina

La solubilidad de los alcaloides y sus sales es de considerable importancia en la industria farmacéutica para su extracción de las plantas así como en su formulación. De manera general, la base libre de los alcaloides es soluble solamente en disolventes orgánicos, aunque algunos de los pseudoalcaloides y protoalcaloides son solubles en agua. Las sales de los alcaloides y los alcaloides cuaternarios son normalmente muy solubles en agua.

### PROPIEDADES QUIMICAS

La propiedad más distintiva de los alcaloides es que son básicos. Esta propiedad es dependiente de la disponibilidad de un par de electrones libre sobre el nitrógeno y de la naturaleza de los grupos vecinos.

Debido a su basicidad los alcaloides son muy susceptibles a la descomposición, especialmente por calentamiento o por acción de la luz en presencia de oxígeno. El producto de esta reacción es frecuentemente el *N*-óxido.

La descomposición de los alcaloides durante o después de su aislamiento ha sido un problema serio si se desean almacenar por periodos prolongados de tiempo, por lo que para evitar su descomposición puede formarse la sal con un ácido orgánico (por ejemplo el ácido cítrico o el tartárico), o inorgánico (como los ácidos clorhídrico o sulfúrico).

## FARMACOLOGIA

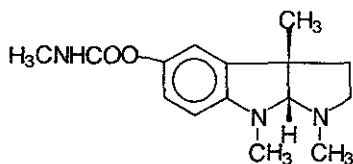
Los alcaloides actúan sobre el sistema nervioso y sobre el sistema endócrino. El sistema nervioso transmite rápidamente los cambios ocurridos en el medio ambiente a un centro de procesamiento específico. La unidad fundamental involucrada en este proceso es la neurona.

La información a la neurona se transmite eléctricamente y la información entre neuronas se transmite químicamente por compuestos conocidos como neurotransmisores. Los cuatro neurotransmisores reconocidos son la acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. El sitio reactivo para estas sustancias sobre la neurona adyacente se llama receptor. Las neuronas relacionadas con la noradrenalina, la dopamina y la serotonina son llamadas adrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas respectivamente <sup>(7)</sup>.

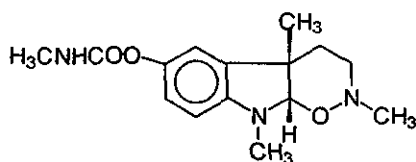
## LA FISOESTIGMINA Y SUS DERIVADOS

La fisoestigmina (**1**,  $C_{15}H_{21}O_2N_3$ ), también llamada eserina (nombre común del alcaloide) y de nombre químico metilcarbamato de la 5-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo[2,3-b]indolilo, fue aislada por primera vez por Jobst y Hesse en 1864. Se encuentra presente en las semillas del frijol del calabar (*Physostigma venenosum*)<sup>(7)</sup>.

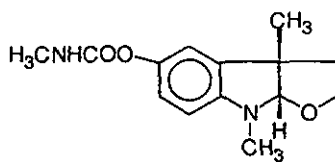
Otros alcaloides que han sido encontrados en estas semillas son la calabacina, la eseridina, la eseramina, la isofisoestigmina, la fisoeverina, y la geneserina. Sin embargo la existencia de la isofisoestigmina nunca ha sido comprobada y es probable que la eseridina sea idéntica a la geneserina<sup>(8,9)</sup>



Fisoestigmina

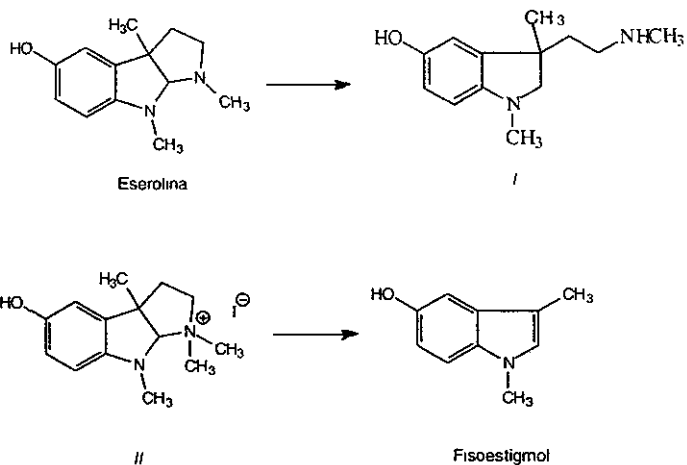


Geneserina



Fisoeverina

Al año siguiente del aislamiento de la fisoestigmina, Vee la obtuvo por primera vez en forma cristalina. En 1914 Staus encontró que la fisoestigmina contenía dos grupos *N*-metilo y se comportaba como una base terciaria monoácida. Algunos trabajos posteriores indicaron que el alcaloide era notable por contener un grupo uretano, el cual se hidroliza fácilmente en medio básico acuoso para producir la eserolina, metilamina y dióxido de carbono. La fisoestigmina puede regenerarse por reacción de la eserolina con isocianato de metilo. La reducción catalítica de la eserolina produce el dihidro derivado *I* de anillo abierto. Por otro lado cuando el derivado yodometilado de la eserolina *II* se somete a eliminación de Hofmann produce el fisoestigmol.



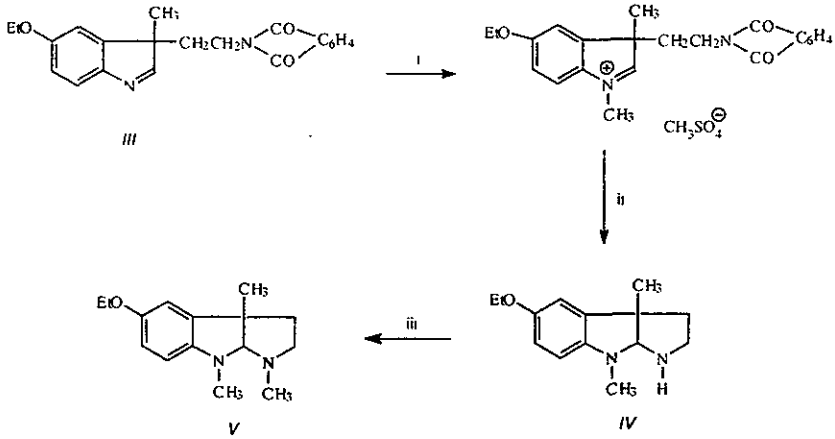
#### ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

La fisoestigmina es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa; una suspensión en aceite al 0.25 % de la sal salicífica es usada en el tratamiento del glaucoma. Al igual que otros compuestos que tienen la actividad de inhibidor de la acetilcolinesterasa, la fisoestigmina estimula las secreciones como la saliva y actúa aumentando el tono peristáltico del tracto gastro intestinal. El grupo uretano es esencial para su actividad, dado que se ha demostrado que la eserolina es inactiva. También se ha demostrado su actividad en el tratamiento del mal de Alzheimer, así como en el tratamiento de la *miastenia gravis* <sup>(9)</sup>.

Dada su importante actividad farmacológica y su relativa simplicidad estructural se han reportado numerosas síntesis para la obtención de la fisoestigmina y sus compuestos precursores.

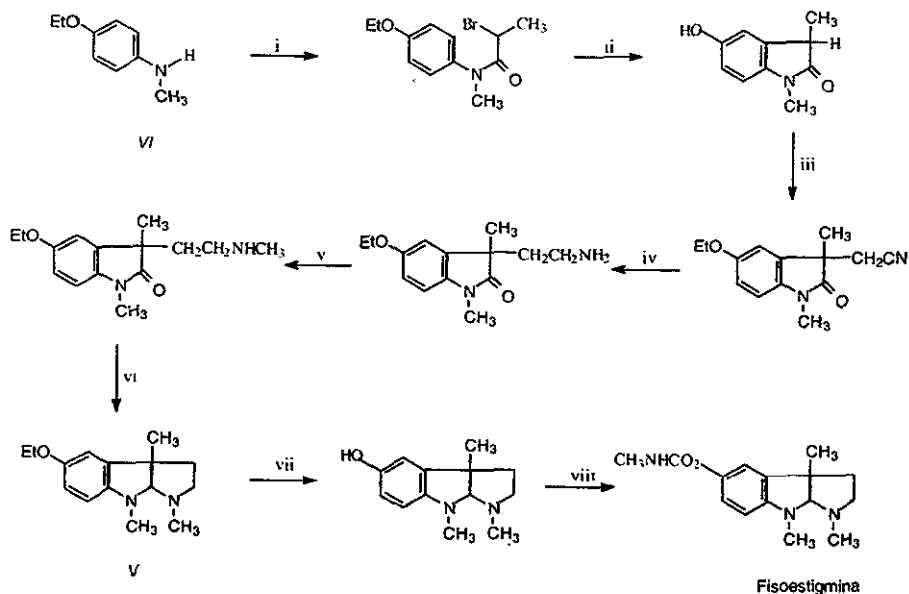
## SINTESIS

La primera síntesis del sistema de anillos de la fisoestigmina fue dada a conocer en 1934 por King, el cual partió de la indolenina *III*. La formación de la sal de iminio con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  y su posterior tratamiento con  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{HCl}$  produjo el *dl*-noresereto *IV*, cuya *N*-metilación dio lugar al esereto *V* <sup>(10)</sup>.



i)  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , ii)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$ , iii)  $\text{CH}_3\text{I}$

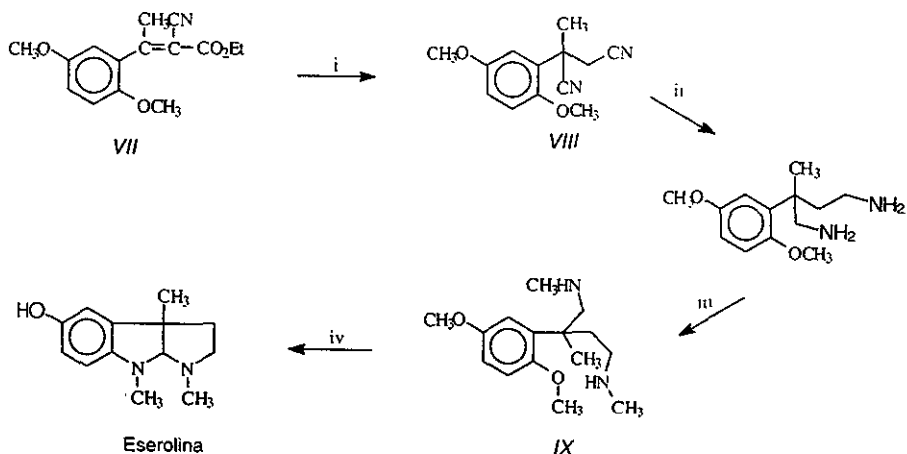
La primera síntesis completa de la fisoestigmina fue dada a conocer en 1935 por Julian y Pikel, la cual parte de la *N*-Metil-fenetidina VI. En una secuencia de 7 pasos se llegó al *d,l*- esereto V, que por posterior hidrólisis del grupo éter y formación del uretano dio lugar a la formación de la fisoestigmina<sup>(11 18)</sup>.



i)  $\text{CH}_3\text{CHBrCOBr}$ , ii)  $\text{AlCl}_3$ , iii) A.  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_4$ ; B.  $\text{ClCH}_2\text{CN, EtONa}$ , iv)  $\text{Pd, H}_2$ , v)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO, CH}_3\text{I}$ , vi)  $\text{Na}^+$ ,  $\text{EtOH}$ , vii)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{NaH}$  viii)  $\text{CH}_3\text{NCO}$ .

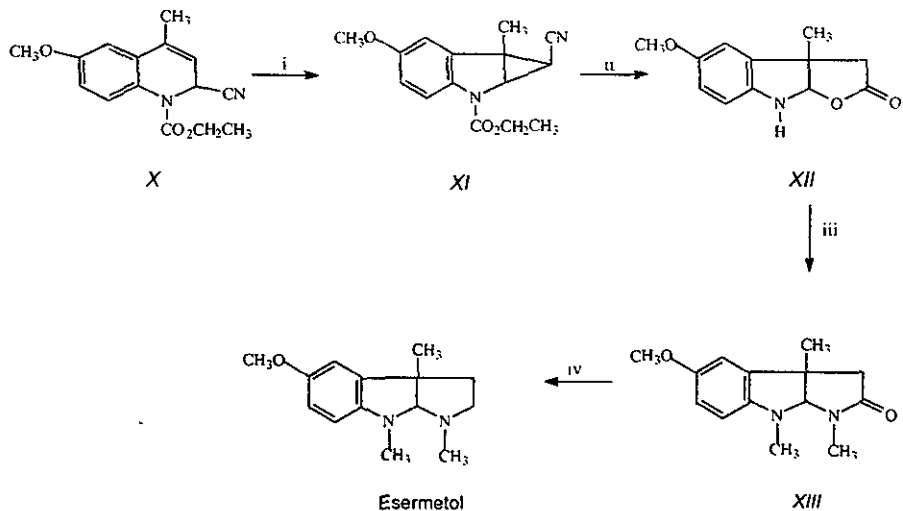


Harley - Mason y Jackson, publicaron en 1954 una síntesis para la obtención de la eserolína y el esereto, donde el paso clave de la síntesis es la oxidación con ferricianuro de potasio de la diamina *IX* a la eserolína. Para la obtención de *IX*, el tratamiento del cianocinamato *VII* con KCN dio lugar al  $\alpha$ -(2,5-dimetoxifenil)- $\alpha$ -metilsuccinonitrilo *VIII*. Posterior hidrogenación de éste produjo la diamina primaria intermedia que por tratamiento con benzaldehído y MeI produjo la diamina secundaria *IX*. La O-etilación de la eserolína con *p*-toluenosulfonato de etilo dio como producto al esereto<sup>(12)</sup>



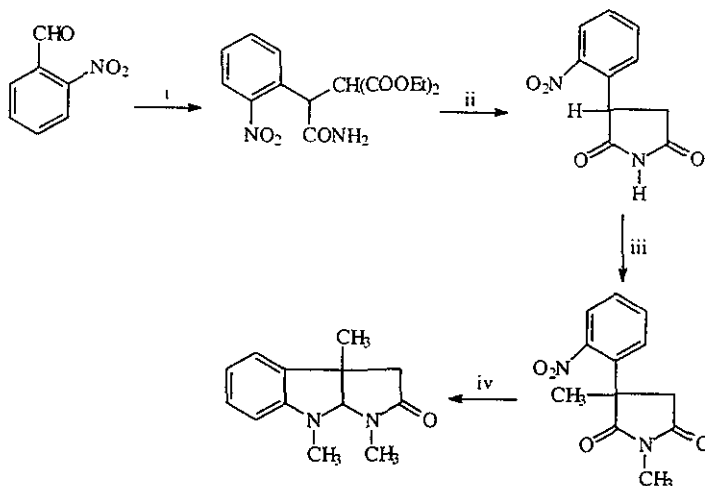
i) KCN, ii)  $H_2$ ,  $PtO_2$ , HCl, iii) PhCHO, MeI, iv)  $K_3Fe(CN)_6$

Una síntesis más reciente publicada en 1977 por Ikeda y Matsugashita, involucra la interesante transposición de un cicloprop[b]indol. Al irradiar el compuesto *X* se obtuvo el cicloprop[b]indol *XI*, el cual con tratamiento básico en etanol acuoso, produjo el furo[b]indol *XII* en un 72 % de rendimiento. El tratamiento con MeI y después con MeNH<sub>2</sub> dio lugar a la lactama *XIII*, la cual se transformó en el esermetol por reducción con LiAlH<sub>4</sub>. La conversión del esermetol a la fisoestigmina se realizó por métodos convencionales <sup>(13)</sup>.



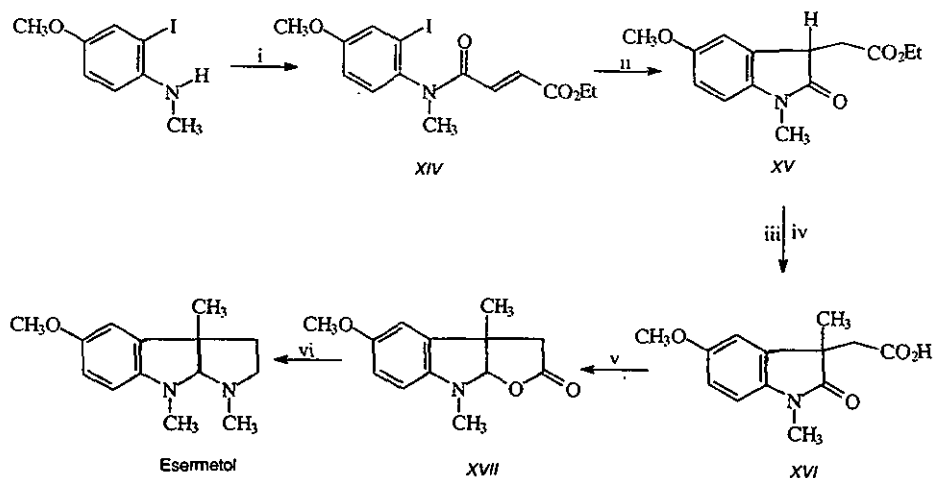
i) *hv*, ii) KOH/EtOH, iii) CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, iv) LiAlH<sub>4</sub>.

En 1975 Wijnberg y Speckam publicaron una síntesis total de alcaloides del tipo de la eserina, donde a diferencia de las demás metodologías reportadas, el paso clave es la formación del anillo B, el cual se construye en el paso final de la síntesis, vía la reducción selectiva de succinimidas con  $\text{NaBH}_4/\text{H}^+$  (14), seguido de ciclización con el grupo *o*-amino



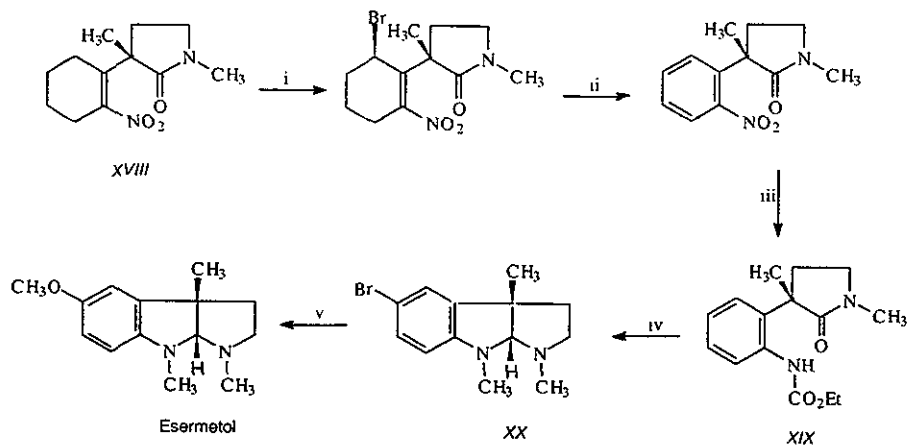
i) A.  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ , B:  $\text{KCN}/\text{H}_2\text{SO}_4$ , ii)  $\text{NaCl}/\text{DMSO}$   $145^\circ\text{C}$ , iii)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ;  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{I}$   
 iv)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{B}^+$ .

Más recientemente Horne y Taylor informaron de una síntesis formal rápida de la fisoestigmina a partir de la *o*-iodo anisidina, la cual es acilada para producir la amida *XIV*. La adición intramolecular de Michael del derivado litiado de *XIV* dio origen al oxindol *XV*, cuya posterior *C*-metilación e hidrólisis produjo el ácido *XVI*. La reducción al furoindol tricíclico *XVII* seguido de aminólisis y reducción produjo el esermetol (15).



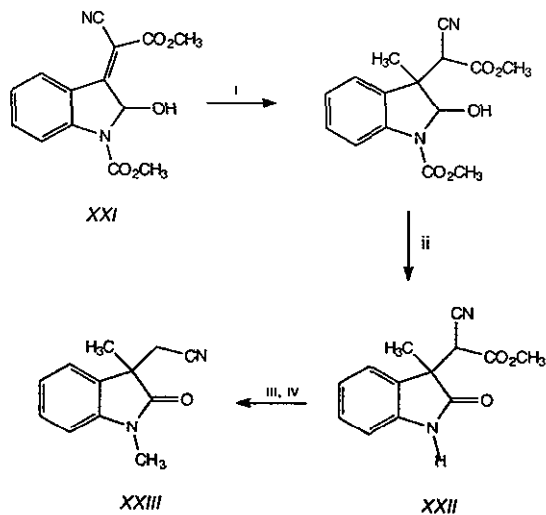
i) Fumarato de monoetilo, ii) TMSCl, *n*BuLi, iii) MeI, NaH, iv) NaOH/MeOH, v) LiAlH<sub>4</sub>,  
vi) CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, LiAlH<sub>4</sub>

En el mismo año Noda y colaboradores, publicaron una síntesis formal enantioselectiva para la obtención de la fisoestigmina a partir de la nitro olefina quiral *XVIII*. La reducción de la lactama *XIX* da lugar a la formación del análogo tricíclico desmetoxilado del esermetol, posterior halogenación y formación del éter metílico da origen al esermetol<sup>(16)</sup>.



i)  $\text{Br}_2 / \text{tBuOK}$ . ii)  $\text{tBuOK}, \text{H}_2 / \text{PtO}_2$ . iii)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ . iv)  $\text{LiAlH}_4$ ; NBS. v)  $\text{NaOMe}, \text{CuI}$ .

Otra síntesis diastereoselectiva para el esqueleto de la fisoestigmina la informó Joseph-Nathan en 1994. La adición tipo Michael del reactivo de metil Grignard a la indolenina *XXI*, seguida por oxidación con  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$  conduce al acetato *XXII*, el cual por descarboxilación y metilación dio lugar al acetonitrilo *XXIII* que es un intermediario importante en la síntesis del esqueleto de la fisoestigmina. Un paso más de reducción dio lugar al sistema tricíclico <sup>(17)</sup>.



i)  $\text{MeMgI}$ , ii)  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$  iii)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{DMSO}$ , iv)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$

La analogía es la piedra angular de la síntesis. En estos términos se refiere R. E. Ireland<sup>(19)</sup> a la importancia que tiene para el químico orgánico dedicado a la síntesis, el conocer y aplicar toda aquella información previa derivada de la experiencia personal ó existente en la literatura, que le puede ayudar a resolver los diferentes aspectos que conforman el plan de síntesis de un nuevo compuesto.

El grado en que esta estrategia por analogía se puede aplicar para resolver problemas sintéticos es variable y la profundidad de su uso depende en muchos casos de las necesidades propias de la síntesis buscada. Así por ejemplo, para una síntesis cuya meta primordial sea el resolver satisfactoriamente el suministro rápido, abundante y económico del compuesto por sintetizar (por ejemplo, para pruebas biológicas ó por razones comerciales), puede ser conveniente y recomendable utilizar esta estrategia con el más alto porcentaje de analogía, ya que de esta forma las posibilidades de fracaso en la síntesis se reducen drásticamente.

En el extremo opuesto de este espectro de síntesis por analogía, se encuentran las síntesis de carácter académico en donde la originalidad en la concepción de ellas demanda un máximo alejamiento de todo aquello conocido que guarda alguna relación con el problema. Sin embargo, se debe mencionar que en términos absolutos las síntesis académicas 100 % originales no existen ya que es imposible pensar por ejemplo en una síntesis que haga uso solo de reacciones químicas nuevas inventadas exclusivamente para ella. Por lo tanto, el usar alguna reacción química conocida dentro del esquema de síntesis ya implica haber utilizado una analogía. Igualmente debe resultar claro que con un aumento en la complejidad del problema, las posibilidades de establecer analogías en la propuesta sintética también se incrementan.

En medio de estos dos polos se encuentran ubicadas las miles de síntesis conocidas cuyos grados variables de analogía son consecuencia de la imaginación, estilo y necesidades de sus autores. Cada una de ellas tiene su mérito y valor propios, y en la mayoría de los casos, resulta muy complejo establecer comparaciones entre ellas, debido al gran número de variables desde las cuales se pueden analizar.

En esta tesis queremos presentar una síntesis formal de la fisoestigmina racémica haciendo uso de la estrategia por analogía, que tiene como principal característica la de construir en un solo paso el sistema de pirrolo [2,3-b]indol de este producto natural. La mayor parte de las síntesis informadas de este alcaloide lo hacen por etapas.

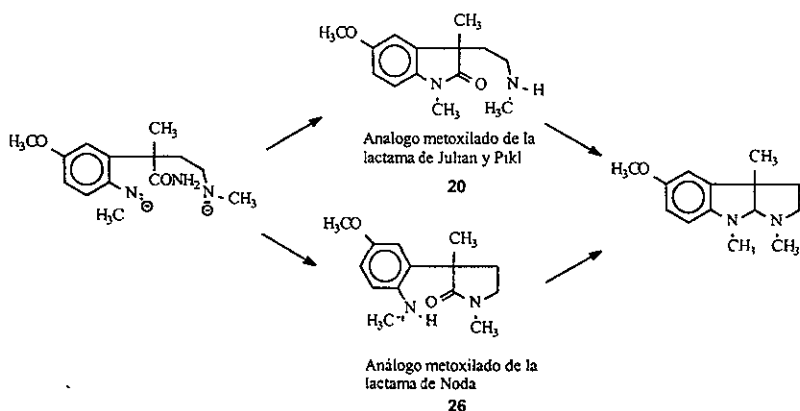
*1.- Elaboración del plan:* Para nuestra aplicación de la estrategia por analogía al caso de la fisoestigmina 1, resultaron fundamentales dos observaciones. La primera de ellas se refiere a la





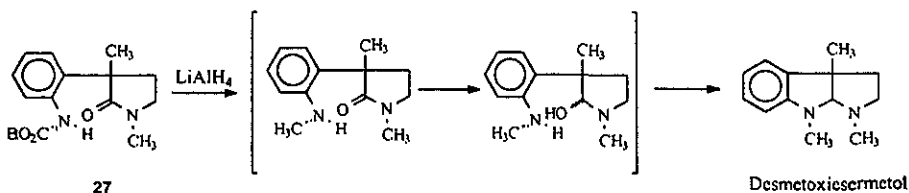
A nuestro parecer, la fisión reductora de los grupos sulfonilo generaría un intermediario como 19a que por la secuencia apropiada de los antecedentes arriba mencionados, podría formar el sistema tricíclico del esermetol 21.

En este punto es importante hacer notar que el intermediario dianiónico 19a tiene en principio dos posibilidades de ciclización para dar lactamas diferentes, una de las cuales es el intermediario de Julian y Piki 20 y que por lo tanto sabemos que si se puede ciclar al esermetol. Sin embargo, ¿qué sucedería si el producto de la ciclización de 19a fuera la lactama alternativa 26? ¿Se ciclaría también al esermetol en condiciones reductoras como lo hace la lactama de Julian y Piki? (Esquema 1).



Esquema 1

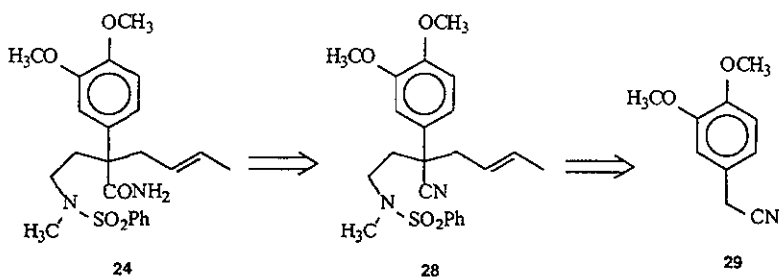
Aunque en un principio pensamos que no habría forma de saber a priori si esta lactama alternativa (en caso de que se formara), también se podría ciclar al esermetol bajo condiciones de reducción, la revisión detallada de la síntesis enantioespecífica de este compuesto por Noda y colaboradores <sup>(16)</sup> nos dio indicaciones de que esto sí era posible. En su síntesis Noda y su grupo reducen la lactama con  $\text{LiAlH}_4$  y obtienen el desmetoxiesermetol, muy probablemente a través de los intermediarios indicados, de los cuales 27 es el análogo desmetoxilado de la lactama alternativa 26.



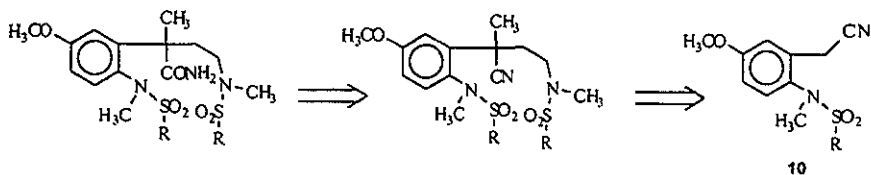
<sup>1</sup> En esta tesis el término "lactama de Julian y Piki" se refiere en un sentido amplio a todo aquel compuesto que es una 1,3-dimetil-3-[2-(N-metilamino)etil]-2-indolinona, independientemente del tipo de sustituyente en el anillo aromático (metoxi, etoxi, etc.)

Aunque el reductor empleado en este caso es diferente al que nosotros pensamos usar ( $\text{LiAlH}_4$  vs  $\text{Na}^\circ\text{-EtOH}$ ), esta información nos dio la confianza de que quizá con este último reductor fuera posible inducir la ciclación de **26** al esermetol. Por lo tanto, nuestra hipótesis de trabajo fue que independientemente de cual lactama se formara inicialmente (**20**, **26** ó las **2**), ellas serían reducidas y cicladas posteriormente en el mismo medio al esermetol<sup>2</sup>.

Habiendo definido la reacción del esquema 1 como la reacción clave de nuestra propuesta sintética, el siguiente paso consistió en proponer una ruta de síntesis para el precursor **19**. Para ello una vez más recurrimos a las analogías y decidimos adoptar el mismo método que tan buen resultado nos dio para preparar **24**, intermediario de nuestra síntesis de la mesembrina en proceso. En esta síntesis la amida **24** se obtuvo de la hidrólisis parcial del nitrilo bencílico  $\alpha,\alpha$ -disustituido **28**, y este a su vez, por doble alquilación del arilacetonitrilo **29**<sup>(20)</sup>.

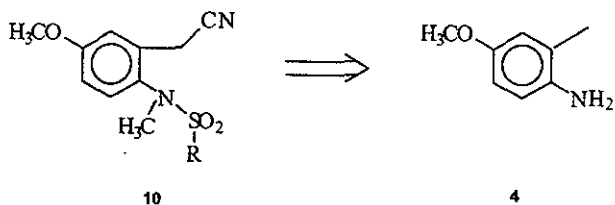


Aplicada esta secuencia al caso del esermetol que nos ocupa tendríamos:

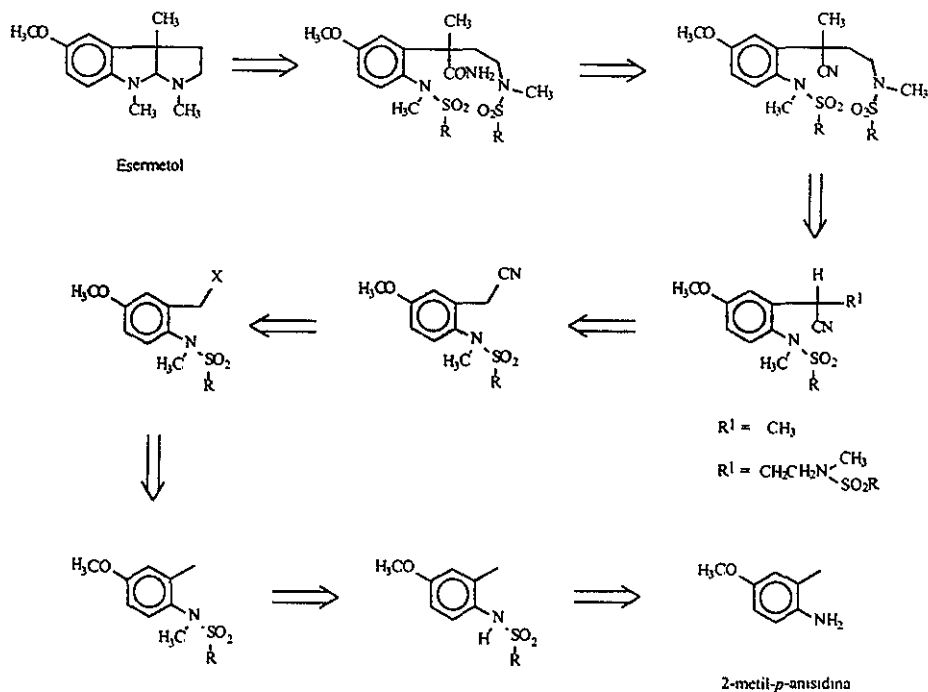


<sup>2</sup> En esta tesis el término "lactama de Noda" se refiere en un sentido amplio a todo aquel compuesto que es una 1,3-dimetil-3-(o-(N-metilamino)fenil)-2-pirrolidinona, independientemente del tipo de sustituyente en el anillo aromático (metoxi, ctoxi, etc.).

Y finalmente la preparación del arilacetnitrilo **10** se podría realizar por reacciones convencionales a partir de la 2-metil-*p*-anisidina **4** que es un compuesto comercial.



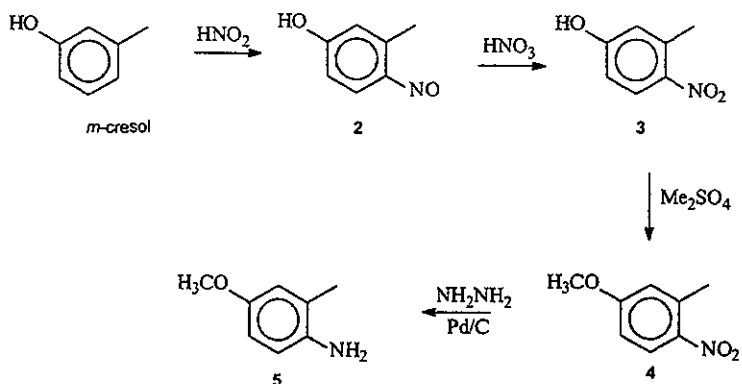
El esquema retrosintético completo se muestra a continuación<sup>3</sup>.



<sup>3</sup> Puesto que dependiendo del orden de introducción de los sustituyentes hay dos fórmulas posibles para el derivado monoalquilado, se indican ambas fórmulas en el esquema retrosintético.

2.- *Síntesis de la materia prima:* Como se señaló en la sección anterior, nuestro análisis retrosintético para el esermetol nos llevó a considerar a la 2-metil-*p*-ansidina como la materia prima de nuestra síntesis. Sin embargo, aunque este compuesto es un producto comercial, es bien conocido para quienes nos dedicamos a la síntesis de compuestos orgánicos en México que este hecho es de relativa utilidad ya que su adquisición es un proceso administrativo generalmente largo.

Por lo tanto, mientras se cumplía el tiempo de llegada del producto comercial, decidimos prepararlo por nuestra cuenta en el laboratorio, y así empezar a explorar las primeras reacciones de la secuencia propuesta. De los métodos informados en la literatura, elegimos el indicado en el esquema 2 que aunque no necesariamente es el más corto y/o eficiente, este método podría efectuarse con los reactivos de que disponíamos en el laboratorio<sup>(21)</sup>

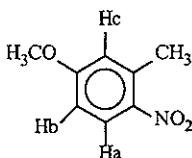


Esquema 2

La nitrosación del *m*-cresol con  $\text{NaNO}_2$  en medio ácido, produjo el nitroso derivado 2, el cual sin purificar se oxidó con  $\text{HNO}_3$  (conc) a 45 °C, para dar el nitro derivado 3 como un sólido café. El espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  que se obtuvo muestra una señal simple en 2.21 (3 H) asignados al metilo, una señal quintuple en 6.35 (1 H) para Hc, un doble de dobles en 6.42 (1 H) con  $J_1=2.04$ ,  $J_2= 10.18$  Hz para Hb, una señal doble en 7.70 con  $J=9$  Hz para Ha y una banda ancha en 9.25 que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  para el OH fenólico.

La siguiente reacción fue la metilación del fenol, la cual se realizó con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  a 40 °C en medio básico (NaOH); el aceite obtenido se purificó por destilación a presión reducida para dar el 3-metil-4-nitroanisol 4 puro. En  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  presentó las siguientes señales en 2.64 un singulete (3 H), asignados al metilo, en 3.8 una señal simple (3H) asignada al metoxilo, en la parte aromática se observa una parcial

sobreposición de las señales para los hidrógenos Hb y Hc, en 6.78-6.83 y en 8.1 una señal doble (1 H) con  $J=9.3$  para Ha.



4

El paso final de la síntesis de la materia prima consistió en la reducción del grupo nitro<sup>(22)</sup>, la cual se llevó a cabo tratando el nitro compuesto 4 con 10 equivalentes de hidrato de hidrazina en etanol y utilizando Pd/C al 5 % como catalizador. Se obtuvo la amina 5 en un 90 % de rendimiento y presentó la siguiente espectroscopia. En IR se observan las señales en 3432, 3358 y 3227 para la amina y en 1609, 1503, 1466, 1421 para los aromáticos. En RMN-<sup>1</sup>H se observó una señal simple en 2.17 (3H) asignada al metilo, una banda ancha en 3.20 que intercambia con D<sub>2</sub>O para la amina, una señal simple en 3.74 (3H) asignada al metoxilo y una señal múltiple en 6.60 (3 H) correspondiente a la parte aromática.

Experimentalmente esta ruta resultó conveniente ya que los tres primeros pasos se realizaron consecutivamente y sin purificar los intermediarios, de manera que en toda la secuencia solo se purificaron por destilación a presión reducida el nitro anisol 4 y el producto final 5. Por lo que se refiere al rendimiento, éste fue aceptable y así de cada 5 g de *m*-cresol de partida se obtuvieron alrededor de 2.8 g de la 2-metil-*p*-anisidina para un rendimiento global del 45 %.

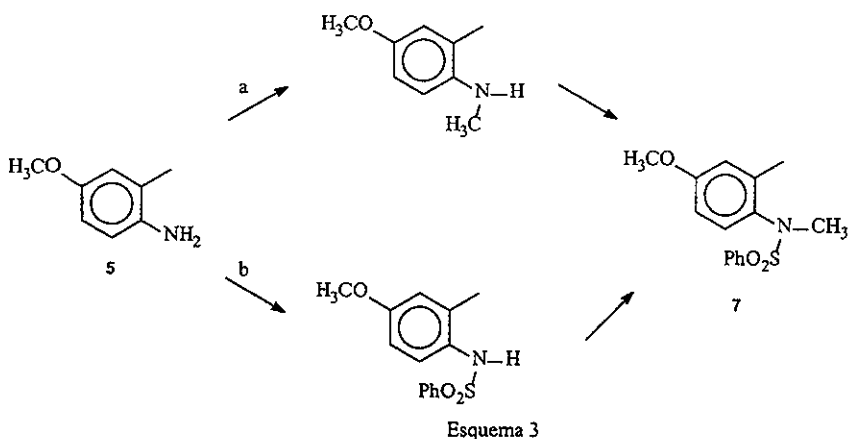
**3.- Preparación del sustrato 19 para probar la ciclación clave de la síntesis:** Para iniciar lo que era propiamente la ruta de síntesis propuesta en esta tesis, la primera etapa consistía en obtener la *N*-bencensulfonil-*N*-metil-*p*-anisidina 7. Como esta transformación consiste en introducir dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno de 5, existen en principio dos formas diferentes de realizarla según el sustituyente que se elija para introducir primero.

Sin embargo, aunque ambas rutas conducen al producto buscado, nos pareció que la marcada como b resultaba menos riesgosa de ejecutar. La principal dificultad de la ruta a es que requiere de una reacción de *N*-monoalquilación y se sabe que las reacciones de *N*-monoalquilación directas, rara vez proceden con limpieza debido a la competencia de reacciones de *N*-polialquilación<sup>4</sup>. Por el contrario, en la

<sup>4</sup> Aunque se conocen reacciones de *N*-monoalquilación indirectas muy eficientes, estas generalmente necesitan de varios pasos. En nuestro caso, como al usar la ruta b se resolvió nuestro problema, las reacciones de *N*-monoalquilación indirectas no se consideraron.

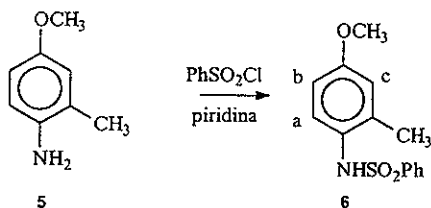
ruta b la reacción de formación de la sulfonamida siempre se detiene en el producto monosustituido y como la acidez del grupo NH resultante en el mismo se ve incrementado por la presencia del grupo sulfonilo, la reacción de *N*-metilación siguiente se puede realizar usando bases relativamente débiles como el carbonato de potasio. Por estas razones se escogió la ruta b y se descartó la ruta a (Esquema 3).

Para proceder por la ruta b lo primero que tuvimos que decidir fue cual sulfonamida preparar en la primera etapa. Si se piensa exclusivamente en la reacción de ciclación reductora que pretendíamos probar al final de la ruta, cualquier sulfonamida sería igualmente eficiente. Sin embargo, fue necesario tomar en cuenta las otras reacciones involucradas en el plan completo para la decisión final



Dada la disponibilidad fácil y abundante de los cloruros de sulfonilo respectivos, las sulfonamidas más frecuentemente usadas son las metansulfonamidas (mesilamidas), las bencensulfonamidas y las *p*-toluensulfonamidas (tosilamidas). Después de analizar teóricamente el comportamiento químico hipotético que tendrían cada una de estas sulfonamidas durante las reacciones planeadas, llegamos a la conclusión que la que nos convenía era la bencensulfonamida. Así en caso de usar una mesilamida su grupo CH<sub>3</sub> competiría con otros hidrógenos ácidos en las reacciones de deprotonación y alquilación (por ejemplo durante la pretendida alquilación del nitrilo **10**, mientras que si se usara una tosilamida su grupo CH<sub>3</sub> aromático competiría con el otro presente en **10** durante el intento de bromación bencílica. Como este tipo de problemas no los presentaría el grupo bencensulfonamido, éste fue el elegido.

El tratamiento de la 2-metil-*p*-anisidina con cloruro de bencensulfonilo en piridina, produjo de manera rápida y en buen rendimiento 92 % el compuesto **6**, en forma de cristales con p. f. = 79-82 °C.

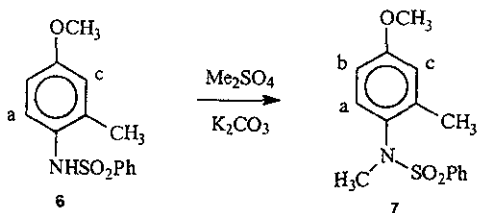


El espectro de IR muestra bandas en 1163 y 1345 correspondientes al grupo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ , bandas de aromático  $-\text{C}=\text{C}-$  en 1447, 1501, 1584 y otra en 3378 asignada a la vibración N-H de la sulfonamida.

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  mostró las siguientes señales: una señal simple (3H) en 1.92 asignada al metilo aromático, otra señal simple en 3.74 (3H) asignada al éter metílico, una señal ancha en 6.20 (1H) y que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  para el N-H. En la región aromática se encuentran encimadas las señales para Ha y Hb, pero se alcanzan a distinguir una señal doble en 6.62 con  $J= 8.02$  Hz para Ha, un doble de dobles para Hb en 6.66 con  $J_1= 8$  Hz y  $J_2= 2.84$  Hz y una señal doble ancha para Hc en 7.1 con  $J= 9$  Hz, este desdoblamiento debe darse por la interacción de Hc con el hidrógeno de la sulfonamida. Finalmente una señal múltiple (5 H) entre 7.3 a 7.7 que se debe al grupo fenilo.

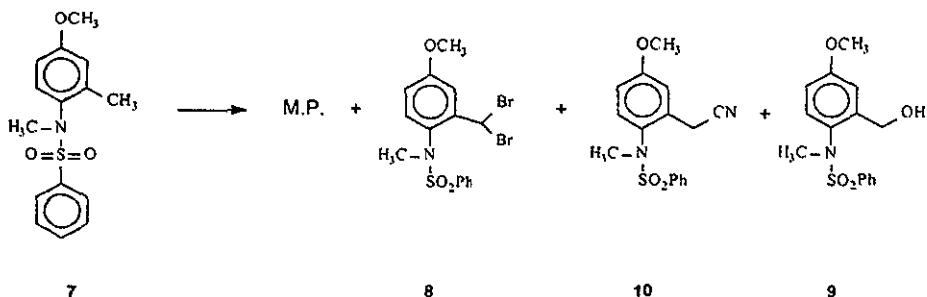
El siguiente paso fue la *N*-metilación de la sulfonamida la cual se llevó a cabo con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio como base en acetona obteniéndose 7 como un sólido con un punto de fusión de 95 °C, con un 95 % de rendimiento.

En IR muestra las bandas en 1163 y 1346 correspondientes al grupo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ , y la de los aromáticos  $-\text{C}=\text{C}-$  en 1466, 1501, 1578, se observa la desaparición de la banda ancha que aparecía en su precursor 6 en 3378. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observa una señal simple en 2.36 (3 H) y que se asignó al metilo aromático, una señal simple en 3.13 (3 H) asignado al N-Me, otra señal simple en 3.70 (3 H) asignado al metoxilo, una señal doble (1 H) en 6.49 con  $J=8.7$  Hz para Ha, una señal doble de dobles en 6.50 (1 H) con  $J_1=8.7$  y  $J_2=2.8$  Hz asignado a Hb, una señal doble en 6.80 (1 H) con  $J=4.78$  Hz asignado a Hc y una señal múltiple en 7.60 (5 H) asignado a los protones del grupo protector.



Por los requerimientos de nuestra ruta sintética, la siguiente etapa consistió en funcionalizar la posición bencílica de 7 por lo que se intentó la bromación en esta posición via la formación de radicales libres, utilizando 1.5 equivalentes de NBS y peróxido de benzoilo como iniciador en tetracloruro de carbono a reflujo. Dada la conocida inestabilidad de los bromuros bencílicos que poseen grupos donadores de electrones en el anillo aromático, nos pareció que el derivado monobromado que esperábamos obtener aquí era un compuesto potencialmente inestable, por lo que decidimos usar el crudo de reacción en el siguiente paso de síntesis. Con este fin, el crudo de la reacción de bromación bencílica se trató con KCN en DMSO a 45 °C, observándose por ccf la formación de tres productos, además de la bencensulfonamida 7 de partida (Esquema 3).

La separación de la mezcla de reacción se hizo por cromatografía en columna (CC) eluyendo en primer lugar la materia prima 7 en un 30 % de rendimiento.



Esquema 4

El segundo compuesto eluido en orden creciente de polaridad se identificó como el derivado dibromado 8 obtenido como un sólido blanco de p. f. = 96-99 °C (hexano-acetato de etilo) el cual presentó la siguiente espectroscopía.



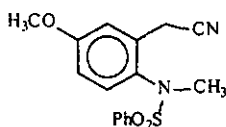
El IR de este compuesto presenta bandas en 576 asignada a halógeno, en 1165 y 1345 para el grupo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ , los aromáticos  $-\text{C}=\text{C}-$  en 1446, 1494 y 1574 y en 2934 para el doble enlace carbono-carbono.

En RMN- $^1\text{H}$  presenta una señal simple en 3.15 que integra para 3 H correspondiente al N-Me, una señal simple en 3.84 (3 H) asignada al -OMe, una señal doble en 6.26 (1 H) con  $J=8.84$  Hz para Ha, una señal doble de dobles (1 H) en 6.64  $J_1=11.8$ ,  $J_2=3.0$  Hz para Hb, en 7.33 una señal simple (1 H) asignada al hidrógeno de la posición bencílica y una señal múltiple (6 H) en 7.60 donde se encuentran encimadas las señales de Hc y los 5 hidrógenos del anillo aromático del grupo protector.

La confirmación de esta estructura se hizo por espectrometría de masas, ya que por los dos átomos de bromo presentes el ión molecular se presenta con picos a  $m/z$  447 (%) a  $m/z$  449(18%) y a  $m/z$  451(10%) debido a las contribuciones de los isótopos  $^{79}\text{Br}$  y  $^{81}\text{Br}$  a la masa molecular.

El tercer compuesto eluido de la columna se aisló como un sólido blanco de p.f. = 90-93 °C (hexano-acetato de etilo) en un 30 % de rendimiento y se identificó como el nitrilo deseado **10** por sus datos espectroscópicos. Su IR presenta las señales en 1161 y 1347 para el grupo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ , en 1456, 1502 y 1583 para los aromáticos y una señal pequeña en 2251 característica del grupo ciano.

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  muestra una señal simple en 3.13 (3 H) asignada al N-Me, una señal simple en 3.81 (3 H) asignada al -OMe, el metileno bencílico se observa como un sistema AB en 4.05 (2 H) con una constante de acoplamiento  $J=8.8$  Hz, una señal doble en 6.32 (1 H) con  $J=8.8$  Hz para Ha, un doble de dobles en 6.69 (1H) con  $J_1=11.7$ ,  $J_2=2.9$  Hz para Hb, una señal doble en 7.07 (1 H) con  $J=2.88$  Hz para Hc y una señal múltiple en 7.60 (5 H) correspondiente al anillo aromático del grupo protector.



10

Finalmente el compuesto más polar se obtuvo en un 15 % de rendimiento como un aceite amarillo algo viscoso. Este producto se identificó como el alcohol bencílico **9** por su IR que presenta bandas en 1158, y 1341 para el grupo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ , en 1463, 1500, 1605 para los aromáticos y en 3067 para los estiramientos  $-\text{C}-\text{C}-$ , y una banda ancha e intensa en 3521 en la zona de estiramiento  $-\text{OH}$ .

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observa una señal ancha en 3.05 (1 H) que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , dos señales simples en 3.12 y 3.79 (3 H cada una) que corresponden al -N-Me y -OMe respectivamente, un

sistema AB en 4.75 con una constante de acoplamiento de 12.2 Hz, una señal doble en 6.31 (1 H) con  $J=8.78$  Hz para Ha, un doble de dobles en 6.65 Hz (1 H) con  $J_1=11.2$ ,  $J_2=2.9$  para Hb, una señal doble en 7.10 (1 H) con  $J=3.08$  Hz para Hc y una señal múltiple en 7.63 (5 H) correspondiente al anillo aromático del grupo protector.

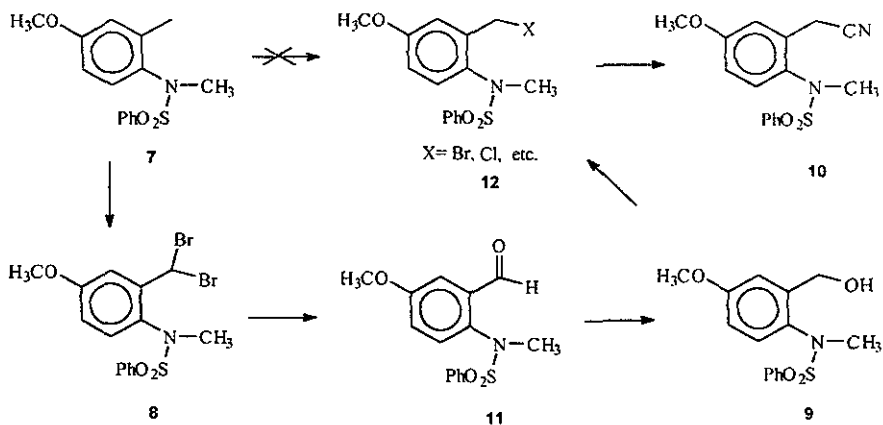
Debido al bajo rendimiento obtenido del nitrilo deseado empleando esta secuencia, se decidió variar las condiciones de reacción a fin de optimizar su obtención. Como una primera modificación, resultó lógico pensar en reducir los equivalentes de NBS de 1.5 a 1 en la primera etapa con el fin de disminuir la cantidad de derivado dibromado que se estaba formando.

Por otro lado, puesto que el subproducto **9** se debió formar en la segunda etapa por hidrólisis del derivado monobromado, tanto el disolvente (DMSO) como el reactivo nucleofílico (KCN) se secaron rigurosamente para evitar la participación del agua en esta reacción. Con estas dos modificaciones consideramos que se reduciría (e idealmente evitaría) la presencia de los subproductos en la mezcla final con el consecuente aumento en el rendimiento del nitrilo **10**, facilitándose además su aislamiento.

Desafortunadamente ya en la práctica nuestras expectativas solo se cumplieron parcialmente, ya que si bien el alcohol **9** no se produjo, el derivado dibromado **8** continuó formándose y contaminando la mezcla de reacción final. Además, al reducir los equivalentes de NBS, la cantidad de materia prima recuperada aumentó, con lo que la eficiencia total del proceso resultó peor.

Resultados similares se obtuvieron al disminuir a 0.9 los equivalentes de NBS en la primera etapa y utilizar la combinación de NaCN - NaI en DMSO en la segunda etapa<sup>(23)</sup>. Como la combinación de NaCN - NaI es muy eficiente para preparar nitrilos (a través del correspondiente derivado yodado formado in situ), este experimento también nos demostró que el problema de la secuencia residía no en la segunda etapa sino en la primera y que por razones que no entendemos se tiende a favorecer la formación del derivado dibromado aun con cantidades reducidas de NBS (alrededor de 1 equivalente).

Habiendo fallado este primer intento de preparar el nitrilo **10** eficientemente y como el derivado dibromado **8** resultó ser un compuesto cristalino, perfectamente estable, se nos ocurrió aprovecharlo como intermediario en una nueva propuesta sintética. En este nuevo plan la idea central consistía en convertir el derivado dibromado en el aldehído **11**, para que después por reducción al alcohol **9**, la sustitución por un buen grupo saliente y el desplazamiento de éste con el ión cianuro, se completara la secuencia (Esquema 5).



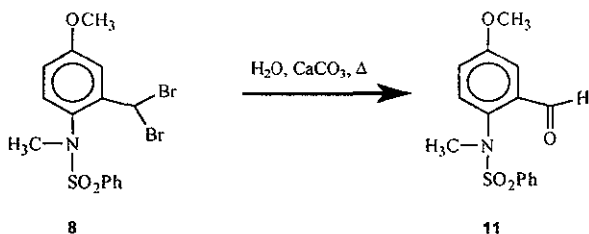
Esquema 5

Aunque esta nueva ruta resultaba mucho más larga que la original, aparentemente las reacciones involucradas son simples y seguras de realizar por lo que decidimos intentarla en el laboratorio.

El primer paso consistió en optimizar la formación del derivado dibromado 8 ya que hasta ese momento solo se había obtenido como subproducto en los intentos de monobromación. Afortunadamente bastó con usar 2.2 equivalentes de NBS en las mismas condiciones que antes ( $\text{CCl}_4$  como disolvente a la temperatura de reflujo y peróxido de benzoílo como iniciador) para alcanzar nuestro objetivo.

Después de purificar esta reacción por CC se obtuvo un solo producto mayoritario como un sólido en un 81 % de rendimiento, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas fueron las mismas a la del subproducto aislado en las reacciones de monobromación y por lo tanto se caracterizó como el derivado dibromado 8. Solo se recuperaron trazas de materia prima de este experimento.

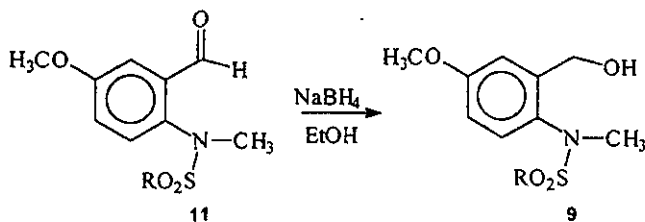
El siguiente paso consistió en hidrolizar el compuesto dibromado al correspondiente compuesto carbonílico y esto se llevó a cabo calentando 8 alrededor de 85 °C durante varias horas en medio acuoso con  $\text{CaCO}_3$ . De esta manera se obtuvo el aldehído 11 como un aceite con un 86 % de rendimiento el cual presentó la siguiente espectroscopia. En IR se observan bandas en 1219 para el éter -C-O-C-, en 1174 y 1353 para el grupo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ , en 1449, 1496 y 1602 para la parte aromática  $-\text{C}=\text{C}-$  y una banda intensa en 1690 característica de carbonilo de aldehído (Esquema 5).



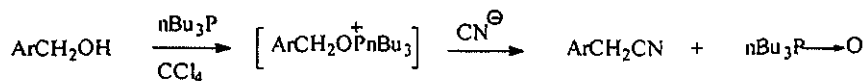
Esquema 5

En RMN-<sup>1</sup>H se observan dos señales simples en 3.24 y 3.86 (3 H cada una) y que corresponden al N-Me y -OMe respectivamente, una señal doble en 6.59 (1 H) con  $J=8.78$  Hz para Ha, un doble de dobles en 6.97 (1 H) con  $J_1=8.8$ ,  $J_2=3.14$  Hz para Hb y una señal múltiple en 7.54 para 6 H donde 5 de ellos corresponden al anillo aromático del grupo protector y el otro a Hc. Finalmente se observa una señal simple en 10.41 el cual fue asignado al hidrógeno del aldehído.

La reducción del aldehído 11 con 1.2 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> en EtOH absoluto a 0 °C, procedió limpiamente para dar un 90 % de rendimiento de un aceite cuya espectroscopia correspondió con el alcohol bencílico aislado previamente como subproducto en la secuencia de monobromación – desplazamiento con cianuro (página 26).



Se ha informado<sup>(24)</sup> que el tratamiento de alcoholes bencílicos con KCN, éter 18-corona-6 y nBu<sub>3</sub>P en CCl<sub>4</sub> produce nitrilos a través de un mecanismo que involucra el ataque del ion cianuro sobre un intermediario alcoxitributilfosfonio



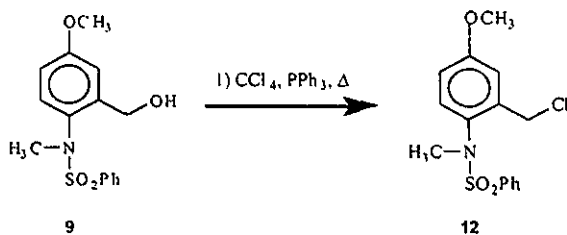
Por lo tanto, en un intento por reducir en un paso la secuencia del esquema 5, el alcohol 9 se trató en estas condiciones pero sin éxito. El alcohol de partida se recuperó casi cuantitativamente de esta reacción.

La conversión del alcohol 9 al nitrilo 10 se tuvo entonces que realizar por el método convencional de transformar primero el grupo OH por un buen grupo saliente y después desplazar éste con el ion cianuro<sup>(25, 26)</sup>. Quizás sea conveniente mencionar que en este caso en particular, la naturaleza del grupo saliente no parecía ser un factor de capital importancia debido a la característica bencílica del grupo por desplazar.

Aun así, el primer grupo que se intentó introducir fue el tosilato, que esta catalogado como un excelente grupo saliente. Sin embargo en las condiciones usuales empleando piridina como disolvente, no se pudo introducir a pesar de haber usado temperaturas de hasta 70 °C.

El siguiente grupo saliente que decidimos formar fue el cloruro bencílico, para lo cual el alcohol se trató con 1 equivalente de PPh<sub>3</sub> en CCl<sub>4</sub> a la temperatura de reflujo por largo tiempo (3 días)<sup>(27)</sup>. Aunque la reacción no fue completa y se recuperó el 18 % de la materia prima, el derivado clorado 12 se pudo aislar en un satisfactorio 74 % de rendimiento después de purificarse por CC. El derivado clorado muestra en IR una banda en 860 la cual es característica para la unión C-Cl, así como, las esperadas en 1159 y 1350 para el grupo -SO<sub>2</sub>N- y las debidas a los -C=C- aromáticos en 1447, 1582 y 1606. Además, se puede apreciar la desaparición de la banda que se encontraba en 3521 correspondiente al alcohol.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra una señal simple en 3.18 (3 H) asignada al N-Me, otra señal simple en 3.81 (3 H) asignada al -OMe, un sistema AB (2 H) para el metileno bencílico en 4.70 con una J=11.86 Hz, una señal doble en 6.41 (1 H) con J= 8.8 Hz para Ha, un doble de dobles en 6.70 (1 H) con J<sub>1</sub>=11.7, J<sub>2</sub>=2.8 Hz para Hb, una señal doble en 7.08 (1H) con J=3.08 Hz para Hc y una señal múltiple en 7.63 (5 H) correspondiente al anillo aromático del grupo protector.

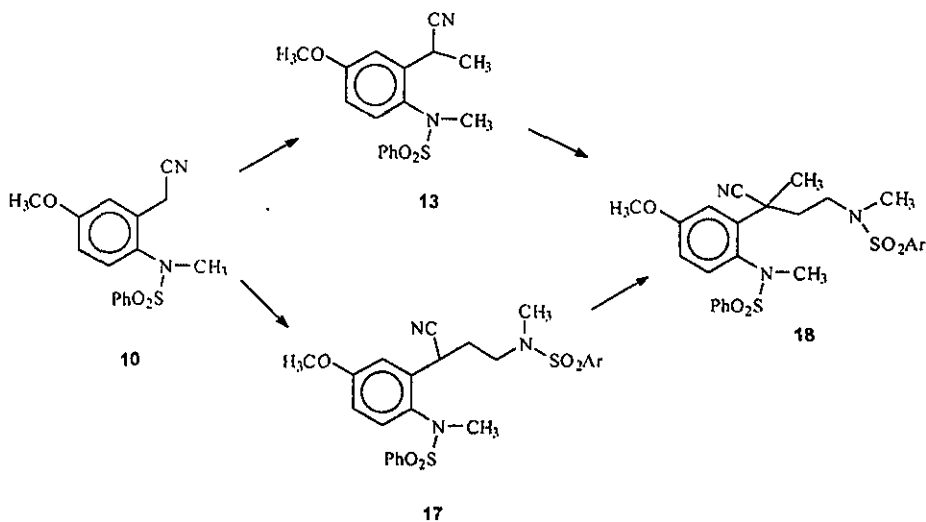


La estructura de este compuesto se corroboró por espectrometría de masas. El espectro presenta iones moleculares en  $m/z$  325 y 327 debidas a las contribuciones isotópicas de los cloros  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$ , lo que corrobora la presencia de este átomo en la molécula. El pico base en el espectro es el ión con  $m/z$  184.

El largo tiempo requerido para alcanzar una conversión adecuada del alcohol **9** al cloruro **12** en esta última reacción, es indicativo de la importancia que tiene el efecto estérico ejercido por el voluminoso sustituyente en *orto* y se ve confirmada por nuestra falla para formar el tosilato (otro grupo voluminoso) del alcohol. Sin embargo, el que si se haya podido formar el cloruro (aunque con dificultad) mientras que la reacción mecanísticamente análoga de formación del cianuro a partir del alcohol de la página 29 haya fallado (ambas proceden a través de un intermediario alcoxitrialquil o trifenilfosfonio respectivamente), se contraponen. Para conciliar estas dos observaciones, nuestra explicación actual es que en aquella reacción no se usaron tiempos de reacción largos como fue el caso de la formación del cloruro **12**.

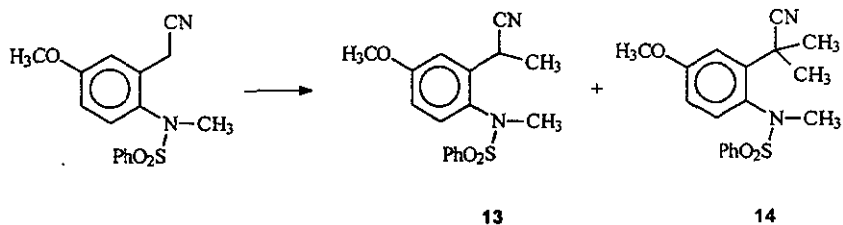
Para completar la secuencia al nitrilo **10**, el cloruro **12** se trató con KCN en DMSO secos, primero a temperatura ambiente por 30 minutos y después a  $50^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. En estas condiciones la reacción es completa, obteniéndose el nitrilo con un 90 % de rendimiento como un sólido con p.f. =  $90-93^\circ\text{C}$  después de la purificación por CC. Los datos espectroscópicos de **10** así obtenidos resultaron idénticos a los del material obtenido previamente, como se indica en la página 26.

Con la preparación satisfactoria del nitrilo **10** pasamos a la siguiente etapa de la síntesis la cual consistía en introducir 2 sustituyentes diferentes en el metileno bencílico. En principio esto se puede hacer de dos formas distintas según el orden que se elija para introducir los sustituyentes:



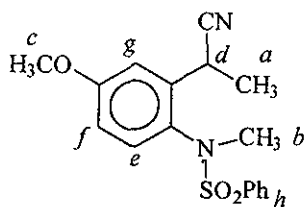
De estas dos formas nos decidimos por intentar primero la introducción del grupo CH<sub>3</sub> más pequeño, ya que a sabiendas de la influencia estérica que estaba ejerciendo el sustituyente en *orto* (página 29), nos pareció que de esta manera habría una mayor probabilidad de éxito en la alquilación, lo que nos ayudaría a establecer mejor las condiciones experimentales del proceso.

La reacción de C-metilación de 10 se llevó a cabo con MeI como agente metilante y 1.2 equivalentes de LDA como base en THF a -77 °C. A pesar de haberse repetido en varias ocasiones la reacción, siempre fue incompleta, separándose la materia prima recuperada del producto de metilación menos polar por CC. Aunque inicialmente el producto de metilación nos pareció un compuesto puro, posteriormente se encontró que era una mezcla de dos componentes con polaridades muy cercanas, los cuales se separaron por ccf preparativa, después de múltiples eluciones en hexano- acetato de etilo y se identificaron como los productos mono 13 y dimetilado 14.



Los espectros de IR de ambos compuestos son muy parecidos mostrando las bandas del grupo -SO<sub>2</sub>N- en 1177 y 1348-1358, las de aromáticos en 1415-1455, 1497 y 1607 y la del nitrilo en 2233-2243.

En sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H si se notan diferencias importantes entre ellos acordes con sus estructuras aunque, como dato curioso, el del compuesto monometilado presenta todas las señales duplicadas lo que indica que se trata de una mezcla de isómeros. Por la integración de las señales la relación de los isómeros se calculó de 3:2. Estos datos y sus asignaciones se presentan en la Tabla 1.



13

	Mavoritario	Minoritario
H	Desplazamiento y multiplicidad	Desplazamiento y multiplicidad
a	1.77 (d, J= 7.2)	1.58 (d, J= 7.4)
b	3.16 (s)	3.11 (s)
c	3.83 (s)	3.82 (s)
d	4.64 (c)	4.84 (c)
e	6.34 (d, J= 9)	6.28 (d, J= 8.2)
f	6.67 (dd, J= 2.9 y 8.8)	6.65 (dd, J= 2.9 y 8.8)
g	7.04 (d, J= 2.8)	7.18 (d, J= 2.8)
h	7.55-7.7 (m)	

Tabla 1

El espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  del compuesto dimetilado presenta dos señales simples en 1.90, 1.97, 3.11 y 3.80 que integran para 3 H cada uno y que se han asignado a los dos metilos geminales bencílicos recién introducidos, al  $N\text{-CH}_3$  y al  $\text{O-CH}_3$  respectivamente. Los hidrógenos aromáticos del anillo bencénico trisustituido aparecen como una señal doble en 6.59 ( $J=8.8$ ) para Ha, como un doble de dobles en 7.10 ( $J_1=2.8$ ,  $J_2= 8.6$ ) para Hb y como una señal doble en 6.98 ( $J=2.6$ ) para Hc. Finalmente los del grupo fenilo se ven como señales múltiples, centradas en 7.60 (3 H) y 7.85 (2 H).

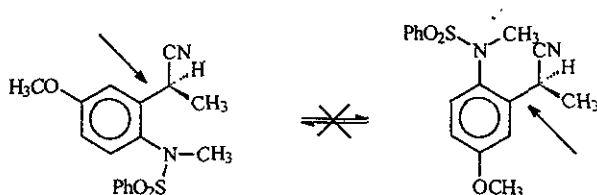
El que en el espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  del compuesto dimetilado los grupos metilos tengan diferentes desplazamientos químicos se puede explicar fácilmente como debido a la restricción impuesta a la rotación del grupo dimetilacetónitrilo por la presencia del grupo voluminoso  $N$ -metilbencensulfonamido en *orto*. Esto hace que el ambiente magnético de cada uno de ellos sea diferente y en consecuencia también sus desplazamientos químicos.

Por el contrario, la duplicación de señales observadas para cada uno de los hidrógenos en el espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  del compuesto monometilado, nos hace pensar en la presencia de isómeros ya sea del tipo de atropisomeria ó diastereoisomeria <sup>(28,29)</sup>.

El término atropisomeria se usa para denotar aquel tipo de isomeria que resulta como consecuencia de la rotación restringida alrededor de un enlace sigma. Aunque a temperatura ambiente los

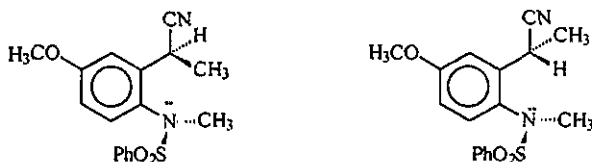


atropoisómeros son estables y potencialmente separables, a altas temperaturas se puede vencer la barrera rotacional (calculada entre 16 – 20 Kcal) lo que permite su rápida interconversión. En el caso que nos ocupa los atropoisómeros se podrían representar como se muestra en la siguiente figura en donde la falta de rotación alrededor de la ligadura sigma señalada, evitaría su interconversión a temperatura ambiente. Siendo que estos isómeros no son sobreponibles, cada uno de ellos daría sus propias señales en RMN-<sup>1</sup>H lo que explicaría la duplicación de señales observadas.



Los diastereoisómeros son los estereoisómeros que no son enantiómeros y a diferencia de estos últimos se pueden distinguir por sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H que son diferentes. Para el caso del compuesto monometilado 13 que solo tiene un carbono quiral, no hay la posibilidad de diastereoisómeros pero si de enantiómeros. Por otro lado cuando una molécula tiene dos centros quirales existen dos posibles pares enantioméricos, los componentes de cada uno de ellos siendo diastereoisómeros del otro par.

Basados en lo anterior, nuestra segunda hipótesis para explicar la presencia de isómeros en el compuesto monometilado 13, consiste en proponer que en esta molécula no existe uno sino dos átomos quirales, lo que como se indicó arriba nos lleva a la posible existencia de diastereoisómeros. El segundo átomo quiral en 13 proponemos que sea el átomo de nitrógeno del grupo *N*-metilbencensulfonamido que posee 3 sustituyentes diferentes. Aunque es conocido que un átomo de nitrógeno con estas características (3 sustituyentes diferentes) no muestra quiralidad debido a la rápida inversión del átomo de nitrógeno, en este caso suponemos que tanto el grupo bencensulfonilo como el ambiente estérico altamente impedido que lo rodea pueden contribuir para impedir la inversión del nitrógeno. Si es cierta esta hipótesis, los 2 diastereoisómeros que explicarían la duplicidad de señales en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 13 serían:



No resulta fácil dar argumentos adicionales a favorecer alguna de las hipótesis, sin embargo resulta claro que la primera luce más atractiva, ya que el atropoisomerismo es un fenómeno bien establecido a diferencia de la segunda propuesta que depende de la audaz y dudosa sugerencia de quiralidad en un nitrógeno trisustituido

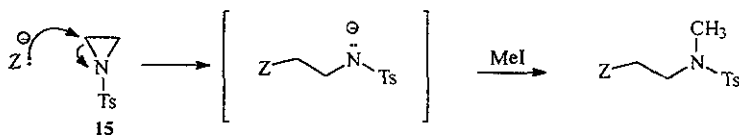
Puesto que se sabe que a temperaturas por arriba de la ambiente los atropisómeros se pueden interconvertir y además uno esperaría que también el supuesto nitrógeno no invertible a temperatura ambiente lo hiciera en estas condiciones, se hizo un breve intento de encontrar experimentalmente las barreras energéticas de rotación (primera hipótesis) ó inversión piramidal (segunda hipótesis) a través de la RMN-<sup>1</sup>H a diferentes temperaturas. Se debe hacer la aclaración que el propósito de este estudio no fue diferenciar entre las dos hipótesis ya que ambas eran potencialmente modificables por la temperatura, sino más bien era la curiosidad de ver los cambios que sufriría el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 13 con el aumento de la temperatura.

En un primer experimento se determinó el espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 50 °C en CDCl<sub>3</sub> pero no se notó cambio alguno. A fin de poder incrementar la temperatura se cambio el CDCl<sub>3</sub> por el DMSO-d<sub>6</sub>, pero con este nuevo disolvente las señales del espectro a temperatura ambiente se hicieron muy anchas, al grado de que los cuartetos en δ 4.82 y 4.64 del espectro en CDCl<sub>3</sub> aparecieron como una sola señal ancha. Aún así se determinó un espectro a 90 °C, pero tomando como referencia las señales dobles en δ 1.56 y 1.76, no se notó ningún cambio importante con respecto al del espectro a temperatura ambiente, por lo que se abandonó este estudio.

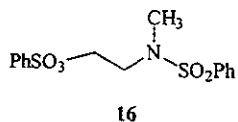
En caso de insistir en este tipo de experimentos se necesitaría encontrar primero un buen disolvente de alto punto de ebullición que no deformara tanto el espectro de RMN-<sup>1</sup>H a temperatura ambiente antes de determinarlo a alta temperatura. Un posible candidato es la piridina-d<sub>5</sub> aunque deben existir otras muchas posibilidades.

Regresando a la ruta sintética, los diferentes intentos de C-metilación de 10 nos llevaron a concluir que sería muy difícil obtener exclusivamente el compuesto monometilado 13, por lo que decidimos usar la otra alternativa. Aunque deducido *a posteriori* esta nueva secuencia tenía la ventaja que por el mayor tamaño del agente alquilante inicial, la doble alquilación sería poco probable, lo que se manifestaría en un mejor rendimiento de producto monoalquilado.

Guiados por la experiencia adquirida en el proyecto de la síntesis de la mesembrina, el primer agente alquilante que se consideró fue la *N*-tosilaziridina 15<sup>(30)</sup>, electrófilo que necesita por cierto de un paso adicional de *N*-metilación (realizado convenientemente *in situ*) para completar la cadena necesaria:



La litiación del nitrilo **10** se llevó a cabo tanto con *n*-BuLi como con LDA en THF a  $-77\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero en ambos casos no hubo reacción con **15**, ni aún después de llevar a temperatura ambiente la mezcla de reacción por un largo periodo de tiempo. El mismo resultado negativo se obtuvo cuando se cambió el electrófilo por **16**<sup>(25)</sup>.

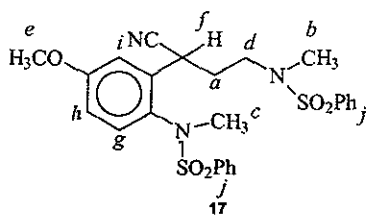


A fin de forzar que ocurriera la reacción de alquilación, se decidió aumentar la temperatura, solo que esto no es recomendable de hacer en un disolvente como el THF, tanto por su punto de ebullición relativamente bajo que no permite disponer de un intervalo amplio de temperatura (alrededor de  $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), como por su conocida reactividad ante especies aniónicas a temperaturas superiores a la ambiente. Por lo tanto, los cambios que nos parecieron ideales fueron usar el hexametildisilazano de litio (HMDL) como base e hidrocarburos como el benceno y el tolueno en los que es soluble, como disolventes. Ambos hidrocarburos son inertes a especies aniónicas incluso a sus temperaturas de ebullición, y como éstas son bastante altas (alrededor de  $75\text{ }^{\circ}$  y  $103\text{ }^{\circ}$  respectivamente), el intervalo de temperaturas por experimentar se ampliaba enormemente.

Como era de esperar, la reacción de **10** con 1.5 equivalentes de HMDL en benceno, seguido de la adición de **16** no dio lugar a producto de alquilación a temperatura ambiente. Sin embargo, al aumentar la temperatura hasta ebullición y mantenerla así por 16 horas produjo, en 52 % de rendimiento, un compuesto de menor polaridad que la materia prima, el cual presentó las siguientes características espectroscópicas:

En IR presenta bandas en 1167 y 1350 asignadas al grupo  $\text{SO}_2\text{N}$ , en 1446, 1502 y 1582 para la parte aromática, en 2243 para el nitrilo y en 2968 para la parte alifática

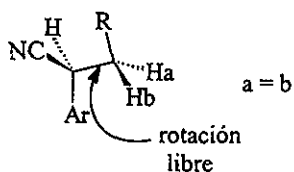
Al igual que el compuesto monometilado el espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  de este producto presentó casi todas las señales duplicadas en relación 3:2 lo que cualitativamente nos indicó que el compuesto obtenido era el monoalquilado esperado **17**. Los datos de desplazamientos químicos y asignaciones para cada hidrógeno se dan en la Tabla 2.



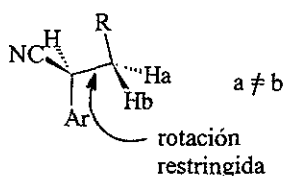
c	Mayoritario	Minoritario
H	Desplazamiento y multiplicidad	Desplazamiento y multiplicidad
a	2.20 (m)	2.50 (m)
b	2.86 (s)	2.83 (s)
c	3.14 (s)	3.15 (s)
d	3.10 (m)	3.40 (m)
e	3.84 (s)	
f	4.50 (dd, $J=4.62$ y $10.66$ )	4.77 (t, $J=7.18$ )
g	6.40 (d, $J=8.9$ )	
h	6.65 (dd, $J=2.94$ y $8.94$ )	
i	7.12 (dd, $J=2.94, 10.26$ )	
j	7.70 (m)	

Tabla 2

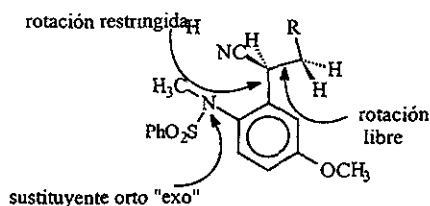
De los datos de la tabla anterior se puede observar que tanto las multiplicidades de las señales para el CH benílico, así como las constantes de acoplamiento ( $J$ ) con el  $\text{CH}_2$  vecinal en cada uno de los dos isómeros presentes en la mezcla son diferentes. Así, el isómero mayoritario presenta esa señal como un doble de doble con  $J_1=4.62$  y  $J_2=10.66$ , mientras que el minoritario da una señal triple con  $J=7.18$ . por lo tanto en este último isómero los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  vecino son equivalentes lo que indirectamente nos está diciendo que hay rotación libre alrededor de la ligadura C-C benólica. El valor observado para  $J$  de 7.18, está de acuerdo con el normal encontrado para acoplamientos entre hidrógenos vecinales unidos por una ligadura C-C con rotación libre (alrededor de 7) <sup>(31, 32)</sup>.



Por el contrario en el isómero mayoritario debe darse la situación opuesta, ya que una señal doble de doble para el CH bencílico solo se puede justificar si los hidrógenos del CH<sub>2</sub> vecino no son equivalentes, es decir si la unión C-C bencílica esta rotacionalmente restringida.

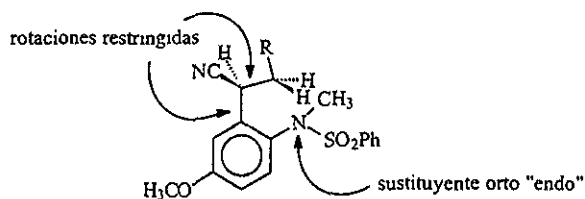


¿Pero que hace que la misma unión C-C en un caso tenga rotación libre y en el otro esté restringida?. La explicación creemos que se encuentra en el grupo Ar que como ya se ha mencionado con insistencia en el transcurso de esta tesis, sospechamos que tiene rotación restringida en la unión Ar-C debido al voluminoso sustituyente orto que posee. En nuestra opinión, en el isómero minoritario ese sustituyente orto quedó "exo" a la cadena introducida lo que le permite a la unión C-C bencílica rotar libremente sin ningún estorbo.



Confómero minoritario

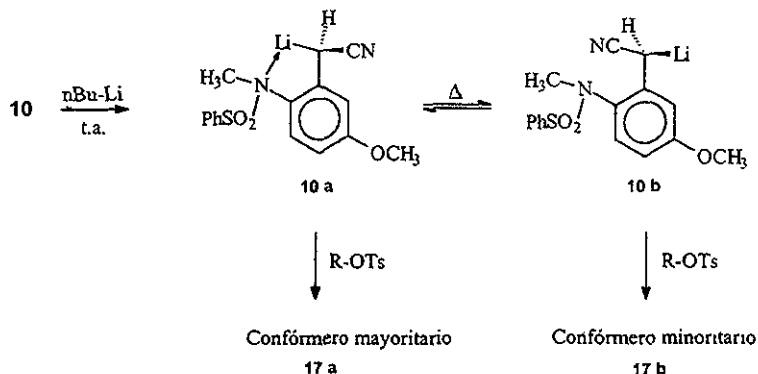
En el caso del isómero mayoritario, el sustituyente *orto* quedó atrapado del mismo lado de la cadena introducida "endo" y como no puede salir de ahí por la rotación restringida de la unión Ar-C, la unión C-C bencílica también restringe su rotación, para evitar al máximo el estorbo entre los grupos R de la cadena y el sustituyente *orto*.



Confómero mayoritario

Nótese que la condición impuesta de rotación restringida en la unión Ar-C es fundamental para sustentar la hipótesis anterior. Si no se diera esta condición, la rotación libre de la unión Ar-C permitiría la interconversión de una estructura en la otra y por lo tanto no justificaría nuestra explicación. Por lo tanto, aparentemente aquí tenemos un caso interesante de un compuesto con dos uniones vecinas que no pueden rotar libremente.

En caso de aceptar esta propuesta debemos explicar también como se formaron los dos isómeros y para ello creemos que la temperatura es el factor determinante. Cuando se metala el nitrilo **10** a baja temperatura ó a la ambiente, el derivado litado debe ser inmediatamente estabilizado por el par de electrones libres del nitrógeno del sustituyente orto para dar la especie **10 a**. Sin embargo, como la reacción de alquilación se hace a la temperatura de ebullición del benceno, la energía térmica suministrada tiende a romper la quelatación intramolecular, originándose un equilibrio entre las especies quelatada **10 a** y no quelatada **10 b** y proponemos que cada una de ellas por separado produce solo a uno de los isómeros.

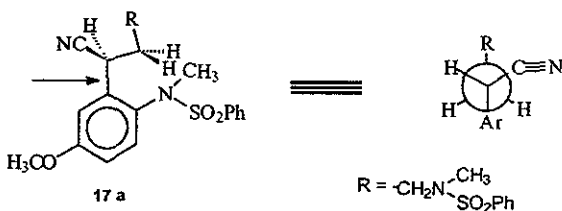


Así, el carbanión quelatado **10 a** se ve obligado a reaccionar con el electrófilo por el mismo lado del sustituyente *orto* produciendo el conformero mayoritario **17 a**, mientras que el carbanión no quelatado **10 b** escoge naturalmente la cara menos impedida para hacerlo, lo que da lugar al conformero minoritario **17 b**.

Es importante señalar que puesto que las velocidades de alquilación de los dos carbaniones no tienen porque ser iguales, la relación de productos obtenidos no tiene que ser necesariamente un reflejo de las proporciones en que se encuentran aquellos. Pensando en como apoyar o refutar la explicación anterior, se nos ocurre que una posibilidad podría ser el repetir la reacción de alquilación pero usando bases metálicas que contengan cationes de baja capacidad coordinante como el  $\text{Na}^+$  o el  $\text{K}^+$ . Con estos cationes se puede pensar que la forma **10 a** no debe estar presente durante la alquilación y por lo tanto deberá

reaccionar como el carbanión alternativo **10 b**. De igual forma la presencia de agentes secuestrantes de cationes alcalinos como los éteres corona o los disolventes muy polares altamente solvatados de cationes (HMFA, *N*-metilpirrolidiona, etc.) deben tener el mismo efecto. Nuestra predicción en estos casos es que solo debe obtenerse el conformero **17 b**.

Basados exclusivamente en el tamaño de los sustituyentes, uno puede predecir que la conformación preferida para el isómero mayoritario debe ser la mostrada en la proyección de Newman de **17a**, en la que los sustituyentes más voluminosos (Ar y R) ocupan una disposición anti.

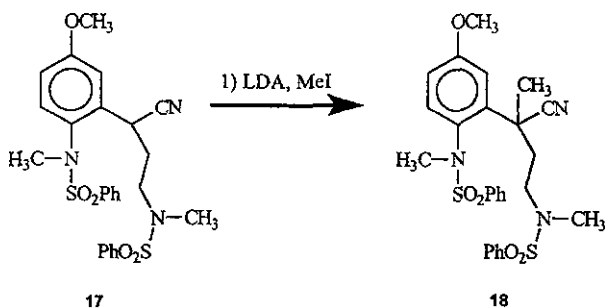


Esta propuesta se ve confirmada por los datos experimentales de la constante de acoplamiento para el CH bencilico (4.62 y 10.66 Hz), valores que están muy cercanos a los esperados teóricamente para acoplamientos  $^1\text{H}-^1\text{H}$  en disposiciones gauche y anti respectivamente (5 y 10 Hz), tal y como están presentes en las proyecciones de Newman de **17a**.

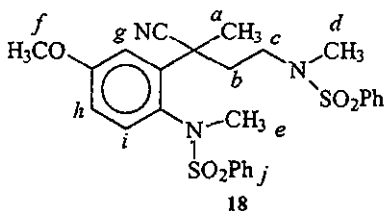
Antes de abandonar esta discusión queremos hacer notar que de una forma que podemos llamar natural, hemos llegado a la conclusión que efectivamente existe restricción rotacional en la unión Ar-C (atropoisomerismo) en todos aquellos compuestos alquilados en las posiciones bencilicas que aquí se describen. Puesto que esta conclusión incluye a los compuestos monometilado **13** y dimetilado **14**, indirectamente estamos desacreditando la sugerencia de los dos centros quirales en **13**, que se propuso para explicar la duplicación de señales en su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (página 33).

A fin de completar el esqueleto carbonado del intermediario necesario para la síntesis de la fisoestigmina se hacía necesario cuaternizar el carbono bencilico de **17** con un grupo metilo. Aunque el grupo  $\text{CH}_3$ , por introducir es relativamente pequeño, esta reacción no era del todo trivial por el desconocimiento de la influencia de tantos grupos voluminosos alrededor del centro de reacción.

Afortunadamente el tratamiento de 17 con LDA y MeI en THF a temperatura ambiente dio como resultado el producto metilado 18 como cristales amarillos con p. f =56-59 °C con un excelente rendimiento (81 %). En IR muestra bandas en 1165 y 1346 para el grupo -SO<sub>2</sub>N-, en 1448, 1499 y 1577 para uniones -C=C- aromáticas, en 2237 para el nitrilo y en 2937 para los alifáticos.



En RMN-<sup>1</sup>H se observa una vez más la mezcla isomérica en una relación de 3:2, se muestran sus desplazamientos en la siguiente tabla:



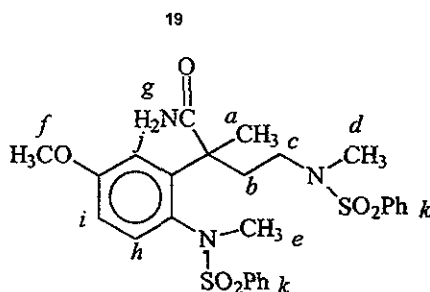
	Mayoritario	Minoritario
H	Desplazamiento y multiplicidad	Desplazamiento y multiplicidad
a	1.98 (s)	1.96 (s)
b	2.42 (m)	
c	2.65 (m)	
d	2.81 (s)	2.78 (s)
e	3.08 (s)	3.13 (s)
f	3.86 (s)	3.83 (s)
g	6.40 (t, J= 8.8)	
h	6.70 (dd, J= 1.18 y 8.9)	6.60 (dd, J= 1.2 y 8.8)
i	7.05 (d, J= 2.76)	6.96 (d, J= 2.7)
j	7.5 -7.8 (m)	

Tabla 3



Finalmente la hidrólisis del nitrilo a la correspondiente amida, se realizó en KOH alcohólica y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % calentando por 72 horas. Esto dio como resultado la amida 19 como un sólido blanco con p.f.= 144-146 °C con un 61 % de rendimiento que presentó la siguiente espectroscopía. En IR muestra bandas en 1159 y 1343 para el grupo -SO<sub>2</sub>N-, en 1449, 1494 y 1587 para uniones -C=C- de aromáticos, en 1678 la banda de carbonilo de amida y en 3411, 3492 y 3526 las bandas características para el -NH<sub>2</sub>.

En RMN-<sup>1</sup>H se sigue observando la mezcla de atropoisómeros en la misma proporción de 3:2. Los desplazamientos químicos se muestran en la Tabla 4:

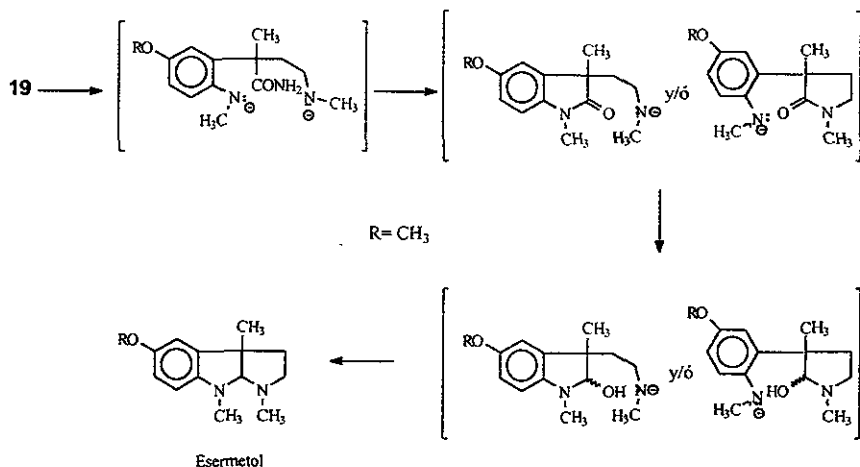


	Mayoritario	Minoritario
H	Desplazamiento y multiplicidad	Desplazamiento y multiplicidad
a	1.83 (s)	1.80 (s)
b	2.09 y 2.05 (m)	
c	2.79 y 3.25 (m)	
d	2.75 (s)	2.79 (s)
e	3.01 (s)	2.97 (s)
f	3.79 (s)	3.82 (s)
g	5.30 y 6.20 (intercambian con D <sub>2</sub> O)	
h	6.40 (d, J= 8.8)	6.30 (d, J= 8.8)
i	6.60 (dd, J= 2.94 y 5.86)	
j	6.90 (d, J= 2.78)	6.69 (d, J= 2.7)
k	7.50-7.70 (m)	

Tabla 4

4.- *Experimentos de desprotección-ciclación de 19*: Una vez completa la preparación del sustrato 19 pasamos a intentar experimentalmente la etapa crucial de la síntesis del esermetol mediante la doble ciclación de éste en condiciones reductoras. Como se mencionó en la sección de la elaboración del plan (página 16), las condiciones de reacción tendrían que ser elegidas para que consecutivamente ocurrieran los siguientes procesos: 1) la liberación en condiciones reductoras de los grupos amino protegidos; 2) la ciclación de alguno de ellos ó los dos con la amida presente; 3) la reducción de la (s)

lactama (s) resultante (s) a los lactamoles correspondientes y 4) la ciclación de estos últimos al esermetol (Esquema 6).



Esquema 6

Aunque la realización del proceso completo era nuestra meta ideal, no por ello resultaba menos interesante el averiguar si habría alguna preferencia en la formación de las lactamas intermedias o si las condiciones de reducción elegidas permitirían convertirlas en los lactamoles intermediarios precursores del esermetol.

Las condiciones de reacción que consideramos primero fueron las más sencillas basados en los antecedentes de que disponíamos. Por un lado sabíamos que cualquier sulfonamida es reducible con sodio en amoniaco liquido - etanol<sup>(33)</sup>, liberando la amina correspondiente y al menos en un caso (páginas 18 y 20) ésta se puede ciclar hacia una amida vecina. Por lo tanto las dos primeras etapas parecían razonablemente seguras.

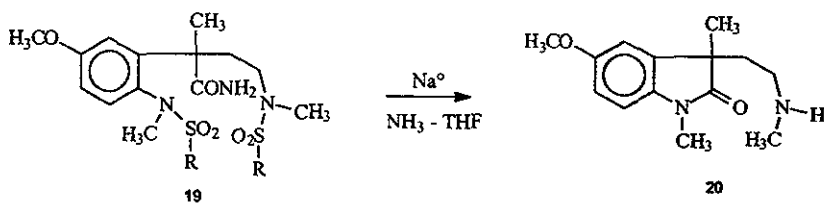
Pero por otro lado si bien sabíamos que la lactama de Julian y Pikel se reduce al eseretol por la acción del sodio (página 9), también es cierto que esto ocurre a la temperatura de ebullición del etanol (alrededor de 75 ° C), lo que contrasta con la temperatura a la que nosotros haríamos la reacción que es la de ebullición del amoniaco liquido (alrededor de -30 °C).

Como la única forma de saber lo que ocurría era intentándolo experimentalmente, decidimos efectuar la reacción en las condiciones de amoniaco liquido - etanol usando 10 equivalentes de sodio.



Aunque altamente motivante y satisfactorio, el resultado anterior también fue desconcertante ya que dada la facilidad de ruptura de las sulfonamidas en estas condiciones, lo que menos esperábamos que hubiera ocurrido era la recuperación de la materia prima. Sospechando que quizás el amoníaco líquido no se hubiera secado completamente y/o que se hubiera usado un exceso tan grande de etanol, de manera que estos disolventes hidroxílicos estuvieran destruyendo parte del sodio antes que se completara la reducción, se decidió repetir el experimento pero tomando el máximo de precauciones para secar el amoníaco líquido y suprimiendo el etanol.

Este nuevo experimento se llevó a cabo también con 10 equivalentes de sodio y con tetrahidrofurano anhidro como codisolvente, obteniéndose en rendimiento cuantitativo la lactama de Julian y Piki 20 exclusivamente.



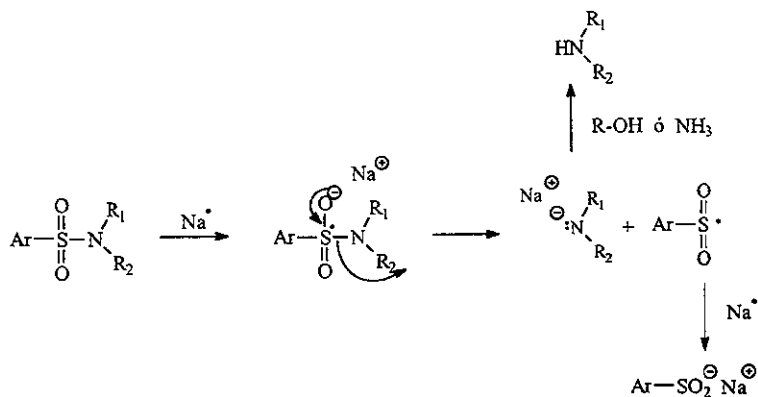
El compuesto aislado como un aceite amarillo pálido presentó en IR bandas en 1288 para el éter, en 1470, 1497 y 1601 para los aromáticos, en 1697 para el carbonilo, en 2803, 2838 y 2934 para los alifáticos y la amina en 3390.

En RMN-<sup>1</sup>H se observan señales simples en 1.35, 2.27, 3.10 y 3.80 que integran para 3 H cada una asignados al C-Me, al N-Me de la cadena lateral, al N-Me de la lactama y al O-Me respectivamente. Además se observan señales múltiples centradas en 2.10 y 6.78 que integran para 4 H y 3 H asignados a los metilenos de la cadena lateral y a los aromáticos respectivamente y finalmente una señal ancha en 2.60 que desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O.

Este segundo experimento sugiere que la fisión reductora de una sulfonamida con sodio (ó algún otro metal alcalino) en amoníaco líquido, no requiere necesariamente de una fuente protónica, pero que ésta si es necesaria para la etapa de la reducción de las lactamas a los lactamoles. Esto se puede racionalizar de acuerdo a los mecanismos de reacción para cada una de las etapas de la siguiente forma.

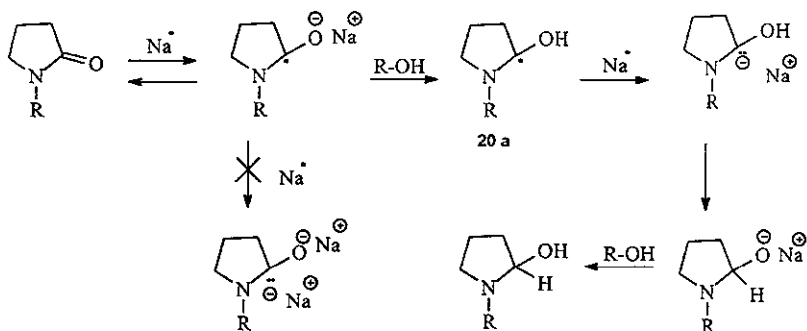
En el caso de la fisión reductora de las sulfonamidas, en una primera etapa el grupo sulfonilo acepta un electrón del sodio generando un anión radical que se descompone en el anión amiduro y el

radical sulfonilo. Este proceso es esencialmente irreversible (tanto en presencia o ausencia de una fuente protónica) ya que el anión amiduro fuertemente básico es protonado inmediatamente por la fuente protónica ó el disolvente amoniaco destruyendo toda posibilidad de equilibrio. Por su parte el radical sulfonilo acepta un segundo electrón para dar un sulfinato sódico que es el subproducto de la reacción. Este mecanismo se ilustra en el esquema 8 para un caso general:



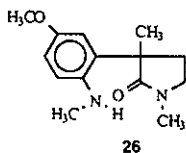
Esquema 8

En el caso de la reducción de la lactama al lactamol, este proceso sí requiere de una fuente protónica para romper el equilibrio existente entre la lactama y su oxianión radical, formado por la adición de un electrón al carbonilo de la lactama. En ausencia de fuente protónica, este oxianión radical no es suficientemente básico para desprotonar al amoniaco, pero tampoco puede aceptar un segundo electrón del sodio para seguirse reduciendo, debido a la alta densidad electrónica presente en él. Por lo tanto, solo en presencia de una fuente protónica (como el etanol) se puede protonar el oxianión radical para dar **20 a** que ya puede aceptar el segundo electrón y completar la reducción al lactamol (Esquema 9).



Esquema 9

De esta forma se puede explicar que la reducción de la dibencensulfonamida 19 con exceso de sodio en amoníaco líquido, en ausencia de una fuente protónica, se detuvo en el paso de la lactama 20. Pero ¿por que se formó la lactama 20 y no la alternativa 26?, ó incluso ¿porque no las dos?.



Primero debemos recordar que el sustrato 19 consiste de una mezcla de dos isómeros cuyas características fundamentales son las de tener restricciones rotacionales (uno de los isómeros en mayor grado que el otro) ocasionadas de origen por la presencia del voluminoso sustituyente bencensulfonamido en *orto*. Por lo tanto, con la pérdida de este grupo durante la fisión reductora, el intermediario diamiduro resultante recupera sus grados de libertad rotacionales. Como este intermediario por sus características de reactividad química, esta forzado a formar alguna de las lactamas (ó las dos), escoge aquella en donde conserva el mayor grado de libertad rotacional recién adquirido. Nuestra hipótesis es por lo tanto que la lactama 26 (que se puede visualizar hasta cierto punto como un difenilo *o,o*-disustituido) tiene restricciones rotacionales mayores que la lactama de Julian y Pikel 20, siendo esta última la preferida para formarse<sup>5</sup>.

Adicionalmente se podría decir que los intermediarios por los que se debe pasar para llegar a la lactama de Noda 26 deben ser de más alta energía que los necesarios para llegar a la lactama de Julian y Pikel 20 y además de las razones estéricas arriba señaladas (que deben estar operando) podríamos esgrimir

también razones eléctricas. Así durante la ciclación de cualquiera de los amiduros con la amida, el amiduro no participante se debe mantener idealmente lo más alejado del centro de reacción para evitar la repulsión eléctrica con la carga negativa que se está desarrollando en la amida para finalmente expulsar el anión  $\text{NH}_2^-$ . Resulta claro que el amiduro alifático llena mejor el requisito de poder mantenerse más alejado del centro de reacción que el amiduro aromático que está forzado a estar cerca del anillo bencénico.

Finalmente se debe hacer notar que ni las diferencias de reactividad de los dos amiduros generados a partir de **19**, ni la posible reducción quimioselectiva de la sulfonamida aromática sobre la alifática explican satisfactoriamente el resultado observado. En el primer caso el amiduro alifático debe ser el más reactivo de los dos lo que conduciría a la lactama **26** no obtenida y en el segundo caso habría que explicar porque se redujo primero la sulfonamida estéricamente más impedida de las dos<sup>6</sup>.

En conclusión, la reducción de **19** con exceso de sodio (10 equivalentes) en amoníaco líquido-THF en ausencia de fuente protónica, produce exclusivamente la lactama de Julian y Pisk **20**, compuesto convertido previamente en el esermetol por estos mismos autores<sup>(11, 35, 36)</sup>.

De igual forma la reducción de **19** en las mismas condiciones pero en presencia de una fuente protónica produce directamente (aunque de forma poco eficiente) el esermetol. Este último resultado demostró que la hipótesis inicial planteada en esta tesis era correcta y debe dar la pauta para continuar investigando en esta dirección, lo que en caso de éxito haría muy atractiva la ruta de síntesis aquí descrita.

---

<sup>5</sup> Quizás cálculos teóricos por mecánica molecular de ambas lactamas pudieran dar apoyo a nuestra sugerencia.

<sup>6</sup> Aunque se podría argüir que las reducciones con metales en disolución rara vez son afectadas estéricamente (lo cual es cierto), seguiría sin poderse explicar porque se reduciría solo una y no las dos sulfonamidas.

## DATOS GENERALES

Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Fisher-Johns, y están dados en grados centígrados

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrómetro Perkin- Elmer 283-B de doble haz, empleando las técnicas de solución en cloroformo y en pastilla (KBr).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN-<sup>1</sup>H) se determinaron a temperatura ambiente en un espectrómetro Varian Gemini 200 a 200 MHz. El desplazamiento químico está expresado en ppm utilizando el parámetro  $\delta$  con respecto al tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna. Para la forma de las señales en los espectros, se utilizó la siguiente terminología: *s*, señal simple; *d*, señal doble; *t*, señal triple; *dd*, doble de dobles; *dt* señal doble tripleteada; *c*, señal cuádruple; *q*, señal quintuple; *m*, señal múltiple o señal compleja. Las constantes de acoplamiento (*J*) están dadas en Hertzios (Hz) y el disolvente usado en todas las determinaciones fue cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>).

El avance de las reacciones se determinó por cromatografía en capa fina analítica con gel de sílice F-254 tipo 60 Merck, usando como revelador luz ultravioleta y vapores de yodo.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice F-254 tipo 60 Merck, y por cristalización según el caso.

El término *se secó y evaporó al vacío*, se refiere al uso de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para secar, filtrar y concentrar la solución orgánica en el rotavapor a presión reducida.



### 3-metil-4-nitro-anisol 3

A una mezcla de 5 g (0.047 mol) de m-cresol, 15 mL de ácido acético y 2 mL de ácido sulfúrico agitada a 8 °C, se le adicionaron 3.5 g (0.052 mol, 1.1 equivalentes) de  $\text{NaNO}_2$  en 100 mL de agua. Una vez terminada la adición se agitó a la misma temperatura durante 20 min y se adicionó hielo picado a la mezcla de reacción. El nitroso compuesto derivado precipitó y se separó por filtración a vacío.

Este sólido se adicionó lentamente a una mezcla de 15 mL de agua y 5 mL de  $\text{HNO}_3$  (conc) a una temperatura de 45 °C; una vez terminada la adición, se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos y se adicionó a la mezcla de reacción hielo picado. El nitrocresol 3 formado se separó por filtración a vacío.

$\text{RMN}^1\text{H}$ (200 MHz)  $\delta$  2.21 (s, 3H), 6.35 (q, 1 H), 6.42 (dd, 1H,  $J_1=2.04$ ,  $J_2= 10.18$  Hz), 7.70 (d,  $J=9$  Hz), 9.25 (banda ancha, -OH intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ).

El nitro cresol crudo se adicionó a una mezcla de 6 mL de  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  en 20 mL de agua con agitación y a una temperatura de 40 - 45 °C, se le adicionó una solución de 3.5 g de NaOH en 9 mL de agua. Se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 hr. El producto crudo se lavó con agua y se secó. Se purificó por destilación a presión reducida y se obtuvieron 3.5 g del 3-metil-4-nitro-anisol 4 puro.

$\text{RMN}^1\text{H}$ (200 MHz)  $\delta$  2.64 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.78 (s, 1.5H), 6.83 (d, 0.5H,  $J=2.94$ ), 8.10 (d, 1H,  $J=9.3$  Hz).

*2-metil-p-anisidina* 5

Se disolvieron 4.2 g (0.025 mol) del nitrocompuesto 7 en 100 mL de etanol y se le adicionaron 8 mL de hidrato de hidrazina (0.25 mol) y 180 mg de Pd/C al 5%. Se calentó a reflujo con agitación magnética durante 5 hrs, se filtró sobre celita, se evaporó el EtOH y el exceso de hidrazina a vacío. Se obtuvieron 3.1 g de producto crudo para un 90 % de rendimiento

IR (CHCl<sub>3</sub>) = 3432, 3358, 3227 (-NH<sub>2</sub>), 2935, 2906, (alif), 1609, 1503, 1466, 1421, (-C=C-) cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 2.17 (s, 3H), 3.2 (banda ancha, -NH<sub>2</sub> intercambia con D<sub>2</sub>O), 3.74 (s, 3H), 6.6 (m, 3H).

*N*-(2-metilfenil-4-metoxi)-bencensulfonamida 6

En un matraz redondo de 250 ml provisto de agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 14 g (0.102 mol) de la 2-metil-*p*-anisidina 5 en 20 ml de piridina seca. Se disminuyó la temperatura a 0 °C, se adicionaron lentamente 19.85 g (0.1124 mol) de cloruro de bencensulfonilo y posteriormente se mantuvo en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionó hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico se lavó con agua varias veces, se secó y evaporó al vacío. Se recristalizó de cloruro de metileno-hexano obteniéndose 26 g de 6 (92 %), como cristales ligeramente amarillos con p.f.= 79-82 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3378.4 (-NH), 3069, 2964, 1609, 1584, 1501, 1447, (-C=C-), 1163 (-SO<sub>2</sub>N) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 1.92(s,3H),3.74 (s,3H), 6.2 (banda ancha. NH intercambia con D<sub>2</sub>O). 6.62 (d, 1H, J= 8.02 Hz). 6.66 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 8 Hz y J<sub>2</sub>= 2.84 Hz), 7.10(dt, 1H, J<sub>1</sub>= 9 Hz y J<sub>2</sub>= 1.3 Hz). 7.53 (m 5H).

*N-Metil-N(-2-metilfenil-4-metoxi)benzensulfonamida* 7

En un matraz redondo seco de 250 ml y provisto de agitación magnética, se mezclaron 25.1g (0.09 mol) de 6, en 100 ml de acetona seca, 49.7 g (0.36 mol) de carbonato de potasio anhidro y 34 l g (0.27 mol) de sulfato de dimetilo. La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación vigorosa durante toda la noche, se dejó enfriar, se filtró y se concentró al vacío. Se adicionaron 10 ml de NH<sub>4</sub>OH concentrado y 200 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml), se secó y evaporó al vacío. El residuo se purificó por recristalización obteniéndose 26.1 g de 7 (98 % de rendimiento) como cristales blancos con p.f.= 95 - 97 C.

IR (CHCl<sub>3</sub>) 29363, 2936 (alifáticos), 1466, 1501, 1578, (-C=C-) 1346, 1163 (R-SO<sub>2</sub>-N) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.49 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.50 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.7 J<sub>2</sub>=2.8 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 7.60 (m, 5H).

*N*-[2-(dibromometil)-4-metoxifenil]-*N*-metil-bencensulfonamida **8**

En un matraz redondo de 100 ml provisto de agitación magnética y refrigerante se disolvieron 5.68 g (0.019 mol) de la bencensulfonamida **7** en 50 ml de tetracloruro de carbono y se adicionaron 7.64 g (0.042 mol) de NBS y 0.568 g (0.002 mol) de peróxido de benzoilo. La mezcla se calentó a reflujo y con agitación durante 17 horas; se dejó enfriar, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por CC con mezclas de hexano : acetato de etilo a diferentes gradientes. Se obtuvieron 7.11 g del producto dibromado **8** como un sólido ligeramente amarillo de p.f. = 96°C.

IR (CHCl<sub>3</sub>) = 2934 (alifático) 1609, 1574 1494, 1446 (-C=C-), 1345, 1165 (R-SO<sub>2</sub>-N), 576 (halógeno) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 3.15 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.26 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.64 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=11.8 J<sub>2</sub>≈3.0 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.60 (m, 6H).

*N*-[2-(cianometil)-4-metoxifenil]-*N*-metil-bencensulfonamida 10

En un matraz redondo de 100 ml provisto de agitación magnética se disolvieron 4.3 g (0.013 mol) del cloruro 12 en 40 ml de DMSO seco y se adicionaron 1.8 g (0.029 mol) de KCN seco y se mantuvo en agitación primero a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 50 °C durante 10 minutos. Se adicionaron 20 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con AcOEt (4x 50 ml). Se secaron los extractos y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por CC de hexano: AcOEt para obtener 3.8 g del nitrilo 10 (90 % de rendimiento) con p.f.= 90 - 93 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>) = 2970, 2841 (alif), 2251 (-CN), 1606, 1502, 1456 (-C=C-), 1346, 1161. (R-SO<sub>2</sub>N-) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 3.13 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.05 (AB J=8.8), 6.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.69 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=11.7 J<sub>2</sub>=2.9 Hz), 7.07 (d, 1H, J= 2.88 Hz), 7.60 (m, 5H).

*N*-(2-(*formil-4-metoxifenil*)-*N*-metil-bencensulfonamida 11

En un matraz redondo de 250 ml provisto de agitación magnética y un refrigerante para reflujo se mezclaron 7.11 g (0.0158 mol) del compuesto dibromado **8**, 15 g (0.15 mol) de carbonato de calcio y 100 ml de agua. La suspensión se mantuvo con agitación a 90 °C durante 32 horas. Se filtró la torta de carbonato de calcio, se extrajo con acetato de etilo, se secaron los extractos y se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 4.18 g del aldehído **11** (86% de rendimiento) como un aceite.

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2941, 2844 (alif.), 1690 ( HC=O), 1602, 1496,1449 (-C=C-), 1353, 1174 (R-SO<sub>2</sub>-N-) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 3.24 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.59 (d, 1H, J = 8.78 Hz), 6.97 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=11 J<sub>2</sub>=3.14 Hz), 7.54 (m, 6H), 10.41 (s, 1H).

*N*-[2-(hidroximetil)-4-metoxifenil]-*N*-metil-bencensulfonamida 9

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitación magnética se disolvieron 750 mg del aldehído 11 en 10 ml de etanol absoluto. se disminuyó la temperatura a 0 °C y se adicionaron 111.2 mg ( $2.94 \times 10^{-3}$  mol) de NaBH<sub>4</sub>. La solución se mantuvo en agitación a 0 °C durante 1 hora. Se adicionaron 15 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. se extrajo con éter (3 x 10 ml), se secaron los extractos y se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 675 mg del alcohol 9 (90 % de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3521 (-OH), 1605, 1463, 1422 (-C=C-), 1341, 1158 (R-SO<sub>2</sub>-N-) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 3.05 (señal ancha, OH), 3.12 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.75(AB, J=12.2 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 8.78 Hz), 6.65 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=11.2 J<sub>2</sub>=2.9 Hz), 7.10(d, 1H J=3.08 Hz), 7.63 (m, 5H).



*N*-[2-(clorometil)-4-metoxifenil]-*N*-metil-bencensulfonamida 12

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitación magnética y refrigerante, se disolvieron 1.4 g ( $4.56 \times 10^{-3}$  mol) del alcohol 9 en 25 ml de tetracloruro de carbono, se adicionaron 1.21 g ( $4.62 \times 10^{-3}$  mol) de  $\text{PPh}_3$  y se calentó a reflujo durante 72 horas. Se evaporó el tetracloruro de carbono y el sólido residual se purificó por CC de hexano: acetato de etilo. Se obtuvieron 1.1 g (74%) del cloruro 12.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 2938, 2842 (alif), 1606, 1582, 1447 ( $-\text{C}=\text{C}-$ ), 1350, 1159 ( $\text{R}-\text{SO}_2-\text{N}-$ ), 860 (Cl)  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{RMN}^1\text{H}$ (200 MHz)  $\delta$  3.18 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.70 (AB,  $J=11.8$  Hz), 6.41 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 6.70 (dd, 1H,  $J_1=11.7$   $J_2=2.8$  Hz), 7.08 (d, 1H  $J=3.08$  Hz), 7.63 (m, 5H)

*Primer intento de obtención del nitrilo 10*

En un matraz redondo de 100 ml provisto de agitación magnética y refrigerante se disolvieron 5.68 g (0.019 mol) de la bencensulfonamida **7** en 50 ml de tetracloruro de carbono y se adicionaron 5 g (0.028 mol) de NBS y 0.568 g (0.002 mol) de peróxido de benzoílo. La mezcla se calentó a reflujo y con agitación durante 17 horas; se dejó enfriar, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se sometió a la siguiente reacción, disolviéndose en 40 ml de DMSO seco y se adicionaron 1.8 g (0.029 mol) de KCN seco y se mantuvo en agitación durante 30 minutos a 45 °C. Se adicionaron 20 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con AcOEt (4x 50 ml). Se secaron los extractos y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó por CC de hexano: AcOEt para obtener una mezcla de cuatro productos los cuales se identificaron como la materia prima **7** en un 30 % de rendimiento, el compuesto dibomado **8** en un 17 % de rendimiento, el nitrilo **10** en un 30 % de rendimiento y el alcohol **9** en un 10 % de rendimiento.

*N*-[2-(1-cianoetil)-4-metoxifenil]-*N*-metil-bencensulfonamida 13

*N*-[2-(1-ciano-1-metiletil)-4-metoxifenil]-*N*-metil-bencensulfonamida 14

En un matraz redondo de 50 ml seco y provisto de agitación magnética, se adicionaron 0.2 ml ( $3.8 \times 10^{-4}$  mol) de LDA (2M) y 10 ml de THF seco. Se disminuyó la temperatura a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agregaron 100 mg ( $3.16 \times 10^{-4}$  mol) del nitrilo **10** disueltos en 5 ml de THF. Después de agitar durante 20 minutos a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionaron 0.06 ml (0.15 g,  $1.04 \times 10^{-3}$  mol) de MeI y se dejó agitando durante 1 hr y después durante 3 hrs a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se adicionaron 15 ml de una solución saturada de NaCl, se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml), se secaron los extractos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CC usando como eluyente Hexano: AcOEt, obteniéndose 35 mg de una mezcla de productos monometilado **13** y dimetilado **14** como un aceite. Se separaron por CCF preparativa (hexano:AcOEt 7:3) corriendo 6 veces la placa.

Compuesto monometilado **13**

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) = 3020 (alif), 2243 (-CN), 1607, 1497, 1455 (-C=C-), 1358, 1177 (R-SO<sub>2</sub>N-)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz)  $\delta$  1.77, 1.58 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H); 3.16, 3.11 (s, 3H); 3.83, 3.82 (s, 3H); 4.64, 4.84 (c, 1H); 6.34, 6.28 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz) Ha; 6.67, 6.65 (dd, 1H,  $J_1=8.8$   $J_2=2.9$  Hz) Hb; 7.04, 7.18 (d, 1H,  $J=2.88$  Hz) Hc, 7.6 (m, 5H).

Compuesto Dimetilado **14**

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) = 2931 (alif), 2233 (-CN), 1607, 1574, 1496, 1415 (-C=C-), 1348, 1177 (R-SO<sub>2</sub>N-)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz)  $\delta$  1.90 (s, 3H); 1.97 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.59 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz) Ha; 7.10 (dd, 1H,  $J_1=8.6$   $J_2=2.9$  Hz) Hb; 6.98 (d, 1H,  $J=2.6$  Hz) Hc, 7.60 (m, 5H).

*Bencensulfonato del 2-(N-metil-bencensulfonamido)etanol 16*

En un matraz redondo de 500 ml seco, se disolvieron 20 g ( 0.266 mol ) de N-Metil-etanol-amina y 53.89 g (0.532 mol) de trietil amina en 300 ml de cloruro de metileno seco. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y bajo agitación magnética se añadieron lentamente 94 g (0.532 mol ) de cloruro de bencensulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con 20 ml de agua - ácido clorhídrico (1 · 10), se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó y evaporó al vacío. Se recristalizó de cloroformo : hexano, obteniéndose 82 g de un sólido blanco identificado como el producto **16** con p.f. : 55 -56 °C

IR (CHCl<sub>3</sub>) =2923, 2822 (alif), 1607, 1586, 1447 (-C=C-), 1357, 1073 (R-SO<sub>2</sub>-N-) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 2.85 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 6.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.55 (m, 6H) 7.82 (m, 4H).

*N(2-{1-ciano-3-[N'-metil-N'-fenilsulfoni)amino]-propil}-4-metoxifenil)-N-metil-bencensulfonamida. 17*

En un matraz redondo de 50 ml se colocaron 5 ml de benceno seco y 0.5 ml de hexametildisilazano (0.39 g,  $2.37 \times 10^{-3}$  mol) y se disminuyó la temperatura a 0 °C antes de agregar 1.6 ml de n-butil litio 1.6M ( $2.37 \times 10^{-3}$  mol). Se dejó agitando durante 10 minutos, se adicionaron 500 mg ( $1.58 \times 10^{-3}$  mol) del nitrilo 10 disueltos en 15 ml de benceno. Se continuó agitando a la misma temperatura durante 20 minutos y se adicionaron 830 mg ( $2.3 \times 10^{-3}$  mol) de la amina 16 disuelta en 15 ml de benceno. Se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 horas, se dejó enfriar, se adicionaron 5 ml de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). Se secaron los extractos y se evaporó el disolvente a vacío, obteniéndose un sólido café que se purificó por recristalización de metanol obteniéndose 425 mg (52%) de 17 como cristales de color café con p.f = 146-150 °C.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) = 2968, 2937, 2883, 2243 (-CN), 1606, 1581, 1446 (-C=C-), 1350, 1166 (R-SO<sub>2</sub>-N-)  $\text{cm}^{-1}$ .

En RMN se observa una mezcla de isómeros conformacionales en una proporción de 3:2

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz)  $\delta$  2.20, 2.50 (m, 2H), 2.86, 2.83 (s, 3H), 3.13, 3.15 (s, 3H), 3.10, 3.40 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.50 (dd,  $J_1=4.62$  Hz  $J_2=10.66$  Hz, 0.6H), 4.77 (t,  $J=7.18$  Hz, 0.4H), 6.40 (d, 1H,  $J=8.92$  Hz), 6.65 (dd, 1H,  $J_1=2.94$   $J_2=8.94$  Hz), 7.12 (dd, 1H,  $J_1=2.94$   $J_2=10.26$  Hz, 1H), 7.60 (m, 10H).

*N*(2-{1-ciano-1-metil-3-[*N*'-metil,*N*'-fenilsulfonilamino]-propil}-4-metoxifenil)-*N*'-metil-bencensulfonamida **18**

En un matraz redondo de 50 ml seco y provisto de agitación magnética, se adicionaron 0.87 ml ( $1.75 \times 10^{-3}$  mol) de solución (2M) de LDA en THF seco. Se disminuyó la temperatura a 0 °C y se adicionaron 600 mg ( $1.68 \times 10^{-1}$  mol) del nitrilo **17** disueltos en 20 ml de THF, se continuó la agitación durante 20 minutos y se adicionaron 0.05 ml (0.12 g,  $8.82 \times 10^{-4}$  mol) de MeI. Se aumentó la temperatura a la ambiente y se mantuvo en agitación durante 20 minutos. Se adicionaron 15 ml de una solución saturada de NaCl, se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml), se secaron los extractos y se concentró al vacío. Se purificó por CC Hexano : AcOEt. Se obtuvieron 519 mg (84 %) del producto metilado **18** en forma de cristales amarillos con p.f.=56-59 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) = 2935, 2840, 2237 (-CN), 1577, 1448, 1414 (-C=C-), 1346, 1165 (RSO<sub>2</sub>N) cm<sup>-1</sup>.

En RMN se observa una mezcla de isómeros conformacionales en una proporción de 3:2

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 1.98, 1.96 (s, 3H); 2.42, 2.65 (m, 4H); 2.81, 2.78 (s, 3H); 3.08, 3.13 (s, 3H); 3.86, 3.86 (s, 3H); 6.40 (t, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz  $J_2 = 9.9$  Hz); 6.72 (dd, 0.6 H,  $J_1 = 1.18$  Hz  $J_2 = 8.84$  Hz) Ha; 6.69 (dd, 0.4 H,  $J_1 = 1.22$  Hz  $J_2 = 8.8$  Hz) Hb; 7.05 (d, 0.6 H,  $J_1 = 2.76$  Hz); 6.90 (d, 0.4 H,  $J = 2.7$  Hz, 1H) Hc; 7.50 (m, 5H), 7.75 (m, 5 H).

*2-metil-2-[5-metoxi-2-[N-metil,(N-fenilsulfonil)amino]-fenil]-4-[N-metil(N-fenilsulfonil)amino]-butanamida. 19*

Se disolvieron 457 mg ( $8.67 \times 10^{-4}$  mol) del nitrilo **18** en 20 ml de etanol, se adicionaron 149 mg ( $2.16 \times 10^{-3}$  mol) de hidróxido de potasio disueltos en 10 ml de agua, y 0.34 ml (0.13 g,  $3.03 \times 10^{-3}$  mol) de peróxido de hidrógeno al 30 %. Se calentó a reflujo con agitación magnética durante 72 horas. Se enfrió, se evaporó el etanol a vacío y se adicionaron 15 ml de una solución saturada de NaCl. Se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 ml) y los extractos combinados se secaron de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron al vacío. Se obtuvieron 290 mg (61 %) de la amida pura **19** por recristalización con cloruro de metileno, como un sólido blanco con p.f = 144-146 °C .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) = 3526, 3492, 3370 ( $-\text{NH}_2$ ), 2942, 1678 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 1587, 1494, 1449 ( $-\text{C}=\text{C}-$ ), 1343, 1159 ( $\text{R}-\text{SO}_2-\text{N}-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

En RMN se observa una mezcla de isómeros conformacionales en una proporción de 3:2

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz)  $\delta$  1.83, 1.80 (s, 3H); 2.09, 2.05 (m, 2H); 2.75, 2.79 (s, 3H); 2.79, 3.25 (m, 2 H); 3.01, 2.97 (s, 3H); 3.79, 3.82 (s, 3H); 5.3, 6.2 ( $\text{NH}_2$ , intercambia  $\text{D}_2\text{O}$ ); 6.40 (d, 0.6 H,  $J = 8.8$  Hz), 6.30 (d, 0.4 H,  $J=8.8$  Hz) Ha; 6.60 (dd, 1 H,  $J_1=2.94$   $J_2=5.86$  Hz) Hb; 6.90 (d, 0.6 H,  $J_1=2.78$  Hz), 6.69 (d, 0.4 H,  $J=2.76$ ) Hc. 7.50 (m, 5H); 7.75 (m, 5 H).

### *Primer experimento de desprotección de 19*

En un matraz redondo de 3 bocas de 250 ml provisto de agitación magnética se condensaron con ayuda de un refrigerante Dewar con hielo seco, aproximadamente 40 ml de  $\text{NH}_3$ . Al  $\text{NH}_3$  líquido se le adicionó lentamente por medio de un embudo de adición una solución de 200 mg ( $3.66 \times 10^{-4}$  mol) de la amida **19** disuelta en 10 ml de THF y 10 ml de etanol absoluto. Al término de la adición se agregaron poco a poco pequeños trozos de sodio (84 mg,  $3.66 \times 10^{-3}$  mol), se dejó evaporar todo el amoníaco y se mantuvo en agitación durante toda la noche.

Al día siguiente se adicionaron 5 ml de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se evaporó el THF y el etanol al vacío. Se extrajo con cloruro de metileno (4 x 10 ml), se secaron los extractos y evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvieron 90 mg de una mezcla de tres compuestos, identificados por  $\text{RMN}^1\text{H}$  como la materia prima **19**, la lactama bicíclica **20** y el compuesto tricíclico **21** en una proporción de 3:3:2.



*5-metoxi-1,3-dimetil-3-[2-(metilamino)etil]-2-indolinona 20*

En un matraz redondo de 3 bocas de 250 ml provisto de agitación magnética se condensaron con ayuda de un refrigerante Dewar con hielo seco, aproximadamente 40 ml de NH<sub>3</sub>. Al NH<sub>3</sub> líquido se le adicionaron pequeños trozos de sodio hasta que permaneció el color azul, y se destiló a un matraz de dos bocas de 125 ml provisto de otro refrigerante Dewar. Al NH<sub>3</sub> líquido se le adicionó lentamente por medio de un embudo de adición una solución de 200 mg ( $3.66 \times 10^{-4}$  mol) de la amida 19 disuelta en 10 ml de THF seco. Al término de la adición se agregaron poco a poco pequeños trozos de sodio (84 mg.  $3.66 \times 10^{-3}$  mol). se dejó evaporar todo el amoniaco y se mantuvo en agitación durante toda la noche.

Al día siguiente se adicionaron 5 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se evaporó el THF al vacío. Se extrajo con cloruro de metileno (4 x 10 ml), se secaron los extractos y evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvieron 95 mg (100 % de rendimiento) de un aceite amarillo identificado como la lactama bicíclica **20**

IR (CHCl<sub>3</sub>) = 2934, 2838, 1697 (-C=O), 1601, 1497, 1407 (-C=C-), 1343, 1159 (R-SO<sub>2</sub>-N-) cm<sup>-1</sup>.

RMN<sup>1</sup>H(200 MHz) δ 1.35 (s, 3 H), 2.10 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.60 (NH), 3.10 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.78 (m, 3H).

1. Se sintetizó la 2-metil-*p*-anisidina **5** a partir de *m*-cresol.
2. A partir de la 2-metil-*p*-anisidina **5** se sintetizó la amida **19**, sustrato necesario para probar experimentalmente la hipótesis en la que está fundamentada esta tesis
3. Aunque la preparación del nitrilo **18** a partir de la monobromación de **10** no se pudo realizar eficientemente según la ruta original, ésta se pudo modificar adecuadamente para alcanzar el objetivo buscado.
4. Se discuten los mecanismos de reacción de algunas transformaciones selectas.
5. Se observó el fenómeno del atropisomerismo en varios intermediarios de la síntesis
6. Basados en datos de RMN-<sup>1</sup>H se propone la presencia de doble atropisomerismo en **17** para justificar la presencia de isómeros en este compuesto.
7. Se sugieren experimentos apropiados y/o apoyo teórico adecuado que podrían ayudar a aclarar en el futuro algunas de las propuestas hechas.
8. La remoción de los grupos bencensulfonilo en **19** con Na<sup>o</sup>/ NH<sub>3</sub>// THF dio como resultado la ciclación espontánea quimioespecífica y cuantitativa a la lactama **20**.
9. Se proponen explicaciones para justificar la formación exclusiva de **20** según lo indicado en el punto 8.
10. Se obtuvo evidencia de que es posible obtener directamente el esermetol por un proceso de doble ciclación del intermediario **19** a generado durante la fisión reductora de los grupos sulfonilo de **19**.

1. Cordell, G. *Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach*, Wiley-Interscience, New York (1981).
2. Pelletier, S. *Chemistry of the Alkaloids*, Van Nostrand Reinhold, New York (1970)
3. Robinson, R. *The Structural Relations of Natural Products*, Clarendon, Oxford (1955).
4. Manske, R. H. *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Vol. 17, Academic Press, New York (1979).
5. Heaghave, R. *Chemical Plant Taxonomy*, T. Swain (Ed), Academic Press, New York (1963).
6. Heagnaver, R. *Comparative Phytochemistry*, T. Swain (Ed), Academic Press, New York (1966).
7. Jobst, J.; Hesse, O. *Ann.* 115 (1864)
8. Anderson, T. *The Plant Alkaloids*, The Blakinston Company, 4a ed., London (1949)
9. Manske, R. H. *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Vol. 2, Academic Press, New York (1952).
10. King, F. E.; Liguori M.; Robinson R. *J. Chem. Soc.* 1475 (1933); 1416 (1934).
11. Julian, P. L.; Piki, J. *J. Am. Chem. Soc.* 57, 563, 755 (1935).
12. Harley- Mason, J.; Jackson, A. H. *J. Chem. Soc.* 3651 (1954).
13. Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1770 (1977).
14. Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.*, 4035 (1975).
15. Horne, S.; Taylor, N.; Collins, S.; Rodrigo, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 3047 (1991).
16. Node, M.; Itoh, A.; Masaki, Y.; Fuji, K. *Heterocycles*, 32, 1705 (1991).
17. Morales –Rios, M. S.; Bucio, M. A.; Joseph-Nathan P. *Tetrahedron Lett.*, 35, 881 (1994).
18. Yu, Q-S.; Lu B-Y. *Heterocycles*, 39, 519 (1994).
19. Ireland, R. E. *Organic Synthesis*, Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey (1969)
20. Tesis *Exploración de una nueva ruta sintética a la Mesembrina* Quiroz B., División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, (1996).
21. Koelsch, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* 66, 2019 (1944)
22. Dewar, M.J.S.; Mole, T. *J. Chem. Soc.* 2556 (1956).
23. Rorig, K.; Derland, J. *Org. Syntheses Coll.* Vol 4, 576 (1963).

- 24 Tesis *Alcaloides del sceletium (aizoaceae). Sintesis total de (-)-mesembrina. Estudios tendientes a la sintesis del alcaloide A<sub>1</sub>*. Ma. Isabel Larraza, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, (1982).
25. Balum, K.; Beard, Ch D. *J. Am. Chem. Soc.* , 96, 3233 (1974).
26. Kevil, D.N.; Lin, G.M.L. *Tetrahedron Lett.*, 949 (1978).
27. Appel, R *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 14, 801 (1975).
28. Raban, M.; Kenney, J ; Moldowan, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2985 (1968).
29. Oki, M. *The Chemistry of Rotational Isomers*, Springer - Verlag, USA (1993).
30. Dietrich, B.; Hossetni, M W ; Lehn, J-M. ; Sessions, R.B. *Helv. Chim. Acta.*, 68, 289 (1985).
31. Eliel, E. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc Graw-Hill, (1962).
32. Pople, J. *High Resolution of Nuclear Magnetic Resonance* Mc Graw Hill, New York (1959)
33. Birch, A.J.; Hutchinson, E G *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. 1546 (1972).
34. Marino, J. P.; Bogdan, S ; Kimura, K. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 5566 (1992).
35. Xiao-shu; Brossi, A. *Med. Chem. Res.* 2, 229 (1992)
- 36 Pei, X., Yu, Q. *Heterocycles*, 42, 236 (1996).

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**