

SÍNTESIS Y ESTUDIOS ESTRUCTURALES DE ALGUNOS DERIVADOS DE PERHIDROINDOL

Por

José A. Carmona Negrón

Tesis sometida en cumplimiento parcial
de los requisitos para el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS
en
QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE PUERTO RICO
RECINTO UNIVERSITARIO DE MAYAGÜEZ
2013

Aprobado por:

René S. Vieta, Ph.D.
Presidente, Comité Graduado

Fecha

Cynthia Robledo, Ph.D.
Miembro, Comité Graduado

Fecha

María A. Aponte, Ph. D.
Miembro, Comité Graduado

Fecha

Alberto Santana, Ph.D.
Miembro, Comité Graduado

Fecha

Héctor Sánchez, Ph.D.
Representante de Estudios Graduados

Fecha

René S. Vieta, Ph.D.
Director, Departamento de Química

Fecha

ABSTRACT

The biological activity of a series of alkaloids where perhydroindole is the main structural component is directly related to the geometrical isomerism of the hydrogens bound to the chiral centers. Previously, the synthesis of perhydroindole derivatives was carried out, using indoline as starting material, in one step through the reductive amination of ketones using catalytic hydrogenation as the reducing environment. Also, a series of perhydroindole derivatives has been synthesized by the Paal-Knorr reaction followed by catalytic hydrogenation of the pyrrole ring to obtain the corresponding derivative of perhydroindole. However, this method is limited to derivatives with *cis* configuration. In most of the mass spectra for the derivatives studied was identified, as base peak, a cation corresponding to the loss of forty-three units (M-43). The proposed fragmentation pattern suggests the abstraction of the hydrogen in position 3a as crucial step for this fragmentation. In this work, a process was developed for a diastereoselective synthesis of *trans* configuration perhydroindole from nonaromatic precursors. The structural studies of these derivatives were conducted by GC-MS and NMR. In addition, a derivative obtained with a phenyl substituent in position 3a of perhydroindole show evidence for the mechanism proposed above, without showing the presence of the cation M-43.

RESUMEN

La actividad biológica de una serie de alcaloides donde perhidroindol es su principal componente estructural está directamente relacionada con la isomería geométrica de los hidrógenos enlazados a sus centros estereogénicos. Previamente la síntesis de derivados de perhidroindol fue llevada a cabo, utilizando como material de partida indolina, en un solo paso a través de la aminación reductiva de cetonas y utilizando hidrogenación catalítica como medio reductor. También, una serie de derivados perhidroindol han sido sintetizados mediante la reacción de Paal-Knorr seguido por la hidrogenación catalítica del anillo de pirrol para obtener el derivado correspondiente de perhidroindol. Sin embargo, este método se limita a derivados de perhidroindol donde la isomería geométrica es de configuración *cis*. En la mayoría de los espectros de masa para los derivados estudiados se identificó, como pico base, un catión correspondiente a la pérdida de cuarenta y tres unidades (M-43). El patrón de fragmentación propuesto sugiere la abstracción del hidrógeno en la posición 3a como paso crucial para dicha fragmentación. En este trabajo se desarrolló un proceso para una síntesis diastereoselectiva de perhidroindol de configuración *trans* a partir de precursores no aromáticos. Los estudios estructurales previos de estos derivados fueron llevados a cabo por GC-MS y RMN. Además, se obtuvo un derivado de perhidroindol con un sustituyente en la posición 3a arrojando evidencia a favor del mecanismo antes propuesto, sin mostrar la presencia del catión M-43.

Este trabajo es dedicado al Ser Supremo:

Dios

“La paciencia es un árbol de raíz amarga pero de frutos muy dulces”

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el producto de varios años de esfuerzo, trabajo y dedicación de un camino que emprendí en mi desarrollo como persona de provecho a la sociedad. Quiero agradecer a cada una de las personas que durante este tiempo aportaron de una manera u otra a que este trabajo fuera posible.

En primer lugar, quiero agradecer a mi consejero de tesis, el Dr. René S. Vieta por el apoyo brindado, tanto en el aspecto educativo como en el investigativo. También quiero agradecer de una forma especial a la Dra. Cynthia Robledo por sus consejos en el aspecto investigativo, por la oportunidad de trabajar como ayudante de cátedra en los laboratorios de química orgánica y su invaluable amistad. Agradezco a los profesores que me ayudaron con sus consejos y recomendaciones en esta investigación: Dr. Alberto Santana, Dra. María Aponte y Dr. José E. Cortés. Por sus gratas atenciones extendiendo mis agradecimientos al personal secretarial del Departamento de Química, en especial al Sr. Franklyn Troche.

De igual forma quiero agradecer a la compañía Pfizer Global Manufacture, Inc., en Barceloneta, por su aportación a esta investigación; en especial al Dr. José Cruz, Sr. José Rivera, Sra. María Torres y Sra. Margarita Solá.

Es muy importante mencionar a mis compañeros de clase que siempre me brindaron su apoyo, en especial a: Delvis Pérez, Iris Suero, Oscar Morales, Wanda I. Pérez, Tamara Félix, Manuel Segarra, Wilnellys Rodríguez, Mario Ortega, José Vera, Adalberto Díaz y Moralba Domínguez.

Un agradecimiento muy especial a mi familia: José A. Carmona (abuelo), Rosalía Collazo, Pablo Negrón, Benita Díaz (Q.P.D.), José A. Carmona (padre), Elsa Negrón,

Joel A. Carmona, Giovanni López y Elena M. Flores por siempre apoyarme y creer en mí.

TABLA DE CONTENIDO

ABSTRACT.....	ii
RESUMEN.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	v
TABLA DE CONTENIDO.....	vi
LISTA DE TABLAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
1 INTRODUCCIÓN	1
2 TRABAJOS PREVIOS	6
3 OBJETIVOS.....	23
4 PLAN SINTÉTICO	24
5 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	
5.1 MÉTODOS GENERALES	26
5.2 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS.....	29
5.2.1 2-Carboxi-2-propargilciclohexanona	29
5.2.2 2-Propargilciclohexanona	29
5.2.5 2-Alilciclohexanona	30
5.2.6 Oxima de 2-alilciclohexanona	31
5.2.7 2-Alilciclohexilamina	32
5.2.8 N-Acetil-2-alilciclohexilamina	32
5.2.9 <i>trans</i> -N-Acetil-2-metilperhidroindol	33
5.2.10 2-Fenil-2-propargilciclohexanona.....	33
5.2.11 2-Fenil-2-(2-oxopropil)ciclohexanona.....	34
5.2.12 3a-Fenil-2-metilperhidroindol.....	34
6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
7 CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	53
REFERENCIAS.....	55

LISTA DE TABLAS

	Tablas	Página
1	Por ciento recuperado de N-alkilperhidroindoles	16
2	Por ciento recuperado de N-cicloalquilperhidroindoles.....	17
3	Por cientos recuperado de N-alkilindolinas.....	19
4	Tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masas del producto de la descarboxilación de 2-propargil-2-carbetoxiciclohexanona	38
5	Valores típicos para las distintas <i>J</i> de acoplamiento en compuestos alifáticos y sus rangos aproximados.....	44
6	Tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masas de <i>trans</i> -N-acetil-2-metilperhidroindol y N-acetil-2-alkilciclohexilamina	47
7	Tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masas de 2-fenilciclohexanona, 2-fenil-2-propargilciclohexanona y producto de hidratación	48
8	Cationes sobresalientes en el espectro de masas de isómeros generados de 2-metilperhidroindol	50

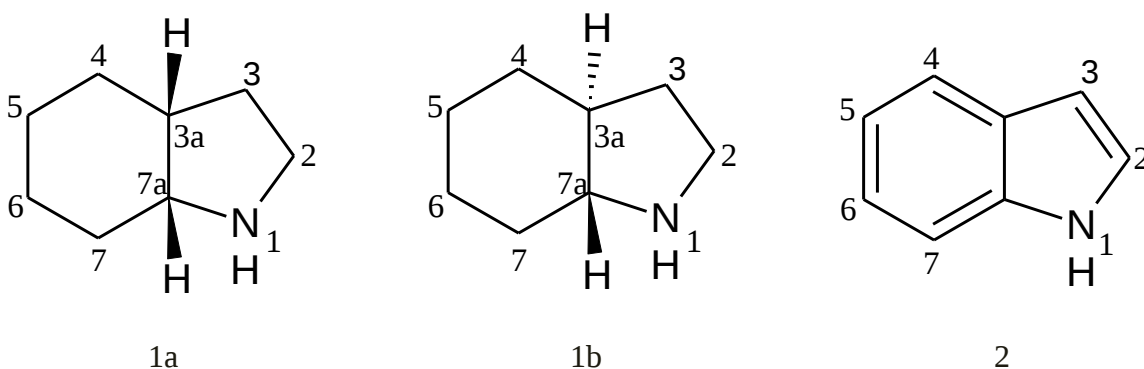
LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1	Algunas moléculas de Vinblastina enlazadas a lugares de alta afinidad en los terminales positivos de los microtúbulos 2
2	División celular de diferentes células de osteosarcomas en ausencia y presencia de drogas antimitóticas 3
3	Ruta sintética propuesta por King y colaboradores para la síntesis de <i>trans</i> -perhidroindol a partir de 2-etiletoxiciclohexanona 5
4	Ruta sintética propuesta por King y colaboradores para la síntesis de <i>trans</i> -perhidroindol a partir de 2-alilciclohexanona 6
5	Ruta sintética propuesta por Kohzoh Okada para componentes estructurales de alcaloides extraídos de las plantas de la familia <i>Amaryllidaceae</i> 7
6	Ruta general para la síntesis de derivados alcaloides de la familia de plantas <i>Amaryllidaceae</i> 8
7	Reducciones a partir de la lactama 37 para precursores del Isómero (3RS,3aRS,7aSR)--perhidroindol 12
8	Reducciones a partir de la lactama 37 para precursores del isómero (3RS,3aRS,7aRS)-perhidroindol 12
9	Ruta sintética a partir de γ -nitrociclohexanona para obtener el correspondiente <i>trans</i> -octahidroindol 13
10	Reacción de 1-trimetilsiloxiciclohexeno en presencia de cloruro propargilo mediante catálisis por transferencia entre fases 35
11	Alquilación de 2-carbetoxiciclohexanona bajo condiciones de catálisis por transferencia entre fases 36
12	Rotulación de carbonos del anillo de N-acetil-2-alilciclohexilamina 39
13	Espectro de correlación heteronuclear (HETCOR) de N-acetil-2-alilciclohexilamina 40

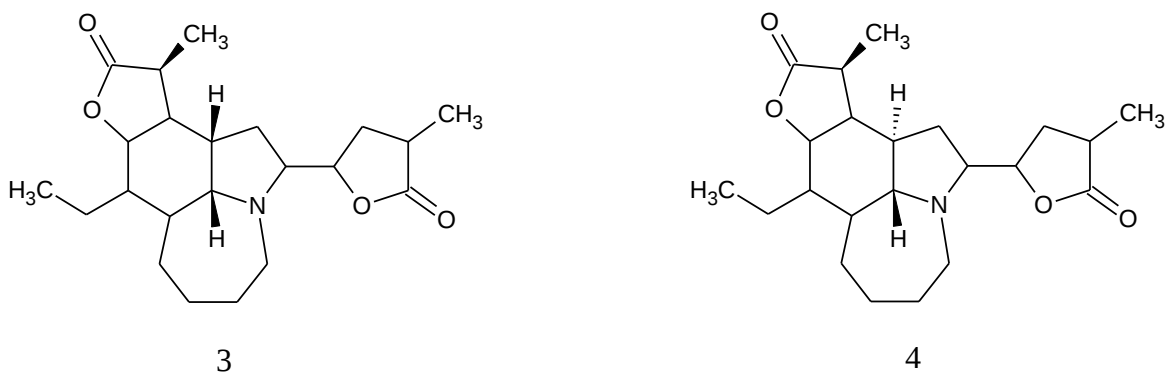
14	Ampliación del espectro de correlación homonuclear (COSY) para las señales de los protones alílicos al protón atado al carbono dos de N-acetil-2-alilciclohexilamina	41
15	Espectro de correlación homonuclear de protón (COSY) para la correlación de protón de la posición uno de N-acetil-2alilciclohexilamina	42
16	Ampliación del espectro de resonancia magnética nuclear de protón de N-acetil-2-alilciclohexilamina en la región de 3.6 ppm y desplazamientos en Hertz para cada uno de los picos constituyentes de la señal.....	43
17	Proyección de Newman del carbono uno y dos de N-acetil-2- alilciclohexilamina	45
18	Desarrollo de las posibles señales en base al número de acoplamiento e intensidades.	46
19	Patrón de fragmentación para la generación del fragmento ion molecular M-29 a partir de 3a-perhidroindol.....	51
20	Ruta sintética propuesta para obtener el derivado <i>cis</i> -perhidroindol a partir de 1-trimetilsiloxiciclohexeno.....	52

1. INTRODUCCIÓN

Perhidroindol (1) es la forma totalmente reducida de indol (2). Estas moléculas han sido de gran interés para la comunidad científica desde que se lograron identificar como componentes estructurales principales de productos naturales y drogas sintéticas de gran actividad biológica. A pesar de su abundante estudio, a través de la historia, aun presentan un gran reto sintético.

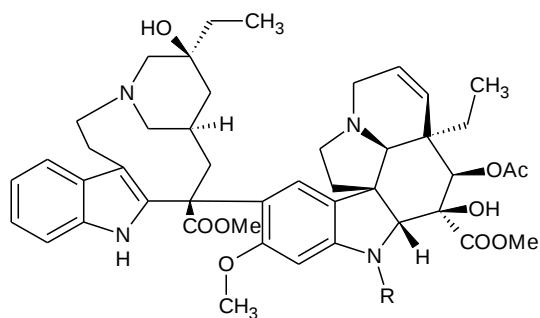


Se ha extraído una serie de alcaloides de plantas de las familias *Amaryllidaceae* y *Stemonaceae* donde perhidroindol es el principal componente estructural de éstos^{1, 2}. Por ejemplo, Neotuberostemonina (3) y Tuberostemonina (4), son alcaloides extraídos de la familia *Stemoneceae*, asociados con efectos antitusivos, insecticidas y antihelmínticos³.



Llama la atención que la actividad biológica de Neotuberostemonina y Tuberostemonina está directamente relacionada con la isomería geométrica de los hidrógenos enlazados a los centros estereogénicos de su principal componente estructural, perhidroindol (posiciones 3a y 7a de 1). Se ha encontrado que la principal función de Neotuberostemonina es como antitumoral¹, mientras que Tuberostemonina tiene efecto inhibitor en la motilidad de *Angiostrongylus cantonensis*, parásito causante de angiostrongiliasis^{4,5}. Además, se usa como insecticida⁶.

Vinblastina (5) y Vincristina (6) son alcaloides extraídos de las hojas del bígaro de Madagascar de la familia de Cartharanthus Roses (L.). La acción farmacológica molecular de estos alcaloides reside en su impresionante habilidad de enlace a los terminales positivos de los microtúbulos formados por tubulina (Figura 1), una proteína dimérica esencial para la formación de hebras o protofilamentos, los cuales forman el citoesqueleto, despolimerizando los microtúbulos o impidiendo el cambio dinámico de acortamiento y alargamiento de los mismos⁷. Este proceso es imprescindible para el proceso de mitosis celular.



5 R = CH₃
6 R = CHO

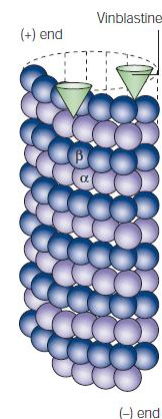


Figura 1: Algunas moléculas de Vinblastina enlazadas a lugares de alta afinidad en los terminales positivos de los microtúbulos. Imagen obtenida de: Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nat Rev Cancer* **2004**, 4, 253–265.

El proceso de mitosis en células cancerosas puede inhibirse en varios linfomas, sarcomas, cáncer testicular en su etapa avanzada, cáncer de mama y leucemia mediante el tratamiento clínico de Vinblastina en conjunto con Vincristina (Figura 2). Sin embargo, su aplicación se puede ver severamente afectada por el daño causado a la médula ósea del paciente o sus efectos neurológicos. Por lo tanto, la síntesis de compuestos de estructura análoga a Vinblastina y Vincristina, para mejorar sus propiedades terapéuticas y disminuir sus efectos secundarios, es de suma importancia.

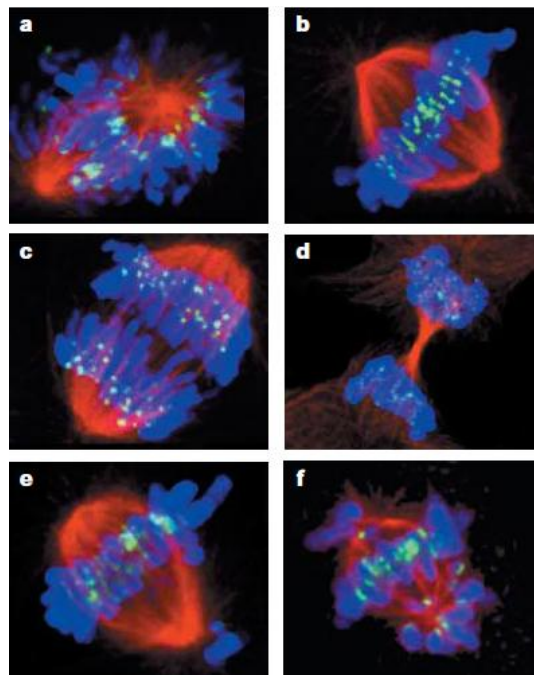
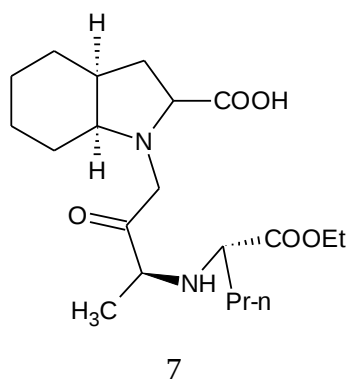


Figura 2: División celular de diferentes células de osteosarcomas en ausencia y presencia de drogas antimitóticas. Ilustraciones a, b y c muestran la división celular sin el tratamientos de drogas antimitóticas mientras que ilustraciones d, e y f muestran como se afecta el proceso de división celular en presencia de estas drogas. Imagen obtenida de: Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nat Rev Cancer* **2004**, 4, 253–265.

Por otra parte, perhidroindol es el núcleo de la droga sintética perindopril (7)^{8,9}, inhibidora de la enzima angiotensina que recientemente ha sido gran foco de atención. Esta droga sintética se ha caracterizado por su eficiencia en el tratamiento clínico de condiciones tales como hipertensión e insuficiencia cardiaca crónica y la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular sin tener grandes efectos secundarios en el tratamiento.



A través de la literatura se ha encontrado que cada vez que se dilucida la estructura de un alcaloide se propone una ruta sintética distinta. De aquí surge el gran reto de diseñar un método general para la síntesis de alcaloides en los cuales perhidroindol es el principal componente estructural. El objetivo de este trabajo es diseñar y ejecutar un método general y eficiente para la síntesis de perhidroindoles y estudiar la estructura de algunos de estos derivados por resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

2. TRABAJOS PREVIOS

Con el fin de determinar la presencia de productos secundarios en las hidrogenaciones catalíticas de indol realizados por Willstätter, Jacquet y Coonrad¹⁰, King y sus colaboradores¹¹ propusieron una síntesis a partir de 2-etiletoxiciclohexanona (8) seguido de la formación de la correspondiente oxima, la cual mediante una reducción con sodio en metanol resultó en la formación diastereoespecífica del isómero *trans*-2-etiletoxiciclohexilamina. Una vez fijada la estereoquímica, se obtuvo el isómero *trans*-octahidroindol (1b) mediante ciclación intramolecular en un 82% (Figura 3).

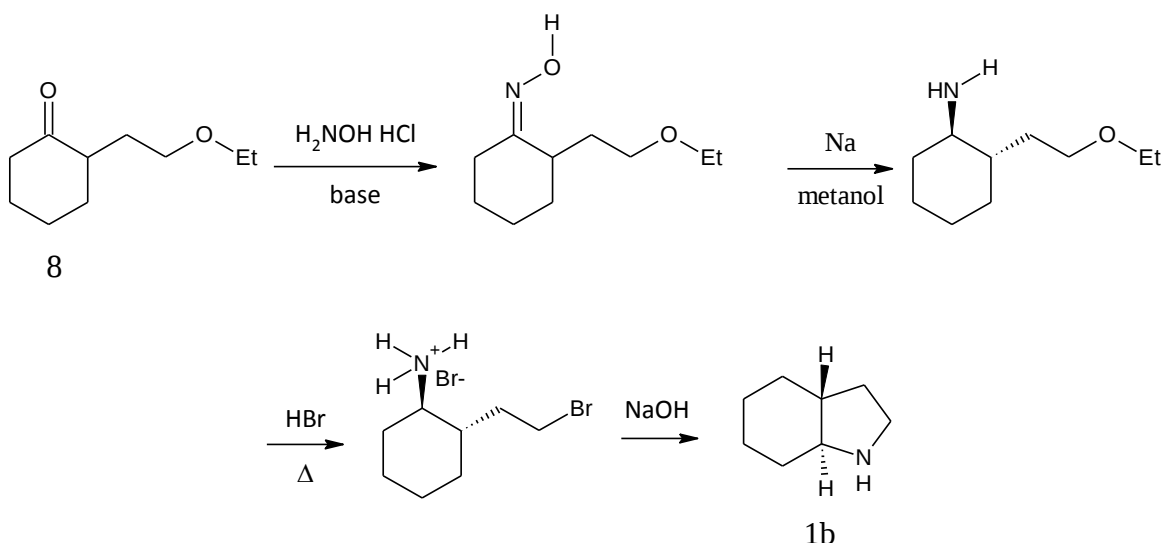


Figura 3: Ruta sintética propuesta por King y colaboradores para la síntesis de *trans*-perhidroindol a partir de 2-etiletoxiciclohexanona.

Para evitar el tedioso trabajo de la preparación de 2-etiletoxiciclohexanona, King y sus colegas¹² trabajaron en una ruta sintética a partir 2-alilciclohexanona (9) como material de partida (Figura 4). La oxima de 2-alilciclohexanona (10) fue reducida con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4). Sin embargo, el producto de reducción obtenido fue una mezcla isomérica. Por lo tanto, la reducción de la oxima de 2-alilciclohexanona se

llevó a cabo con sodio en alcohol nuevamente por la diastereoespecificidad del método. Posteriormente, la ciclación se logró a través de la lactama 11 y la reducción de la misma con hidruro de litio y aluminio obteniendo un producto idéntico al anteriormente sintetizado por el mismo grupo.

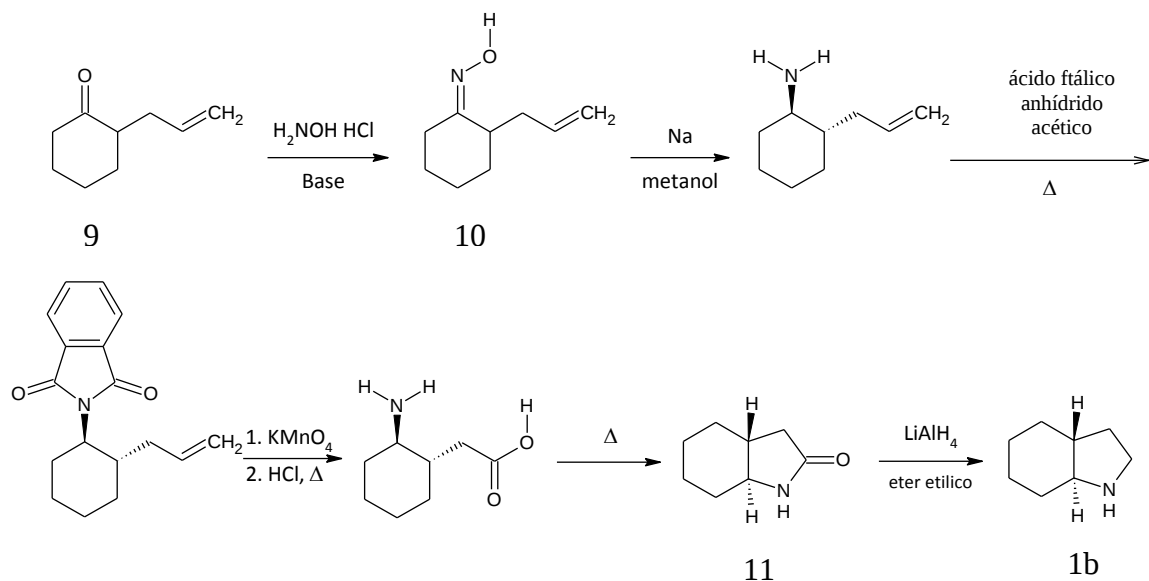


Figura 4: Ruta sintética propuesta por King y colaboradores para la síntesis de *trans*-perhidroindol a partir de 2-alilciclohexanona.

Kohzoh Okada¹³ sintetizó componentes estructurales de una serie de alcaloides extraídos de las plantas de la familia *Amaryllidacea* (Figura 5) a partir de 2-(3,4-metilendioxfenil)-5-metilciclohexanona (12). La sustitución del material de partida fue llevada a cabo mediante una reacción de Mannich, (empleando dimetilamina y formaldehído) para obtener 2-(dimetilaminometil)-3-metil-6-(3,4-metilen-dioxifenil)-ciclohexanona (13). Más adelante, se obtuvo el producto de sustitución nucleofílica 15, llevada a cabo utilizando el producto de la reacción de 13 con sulfato de monometilo (14). El derivado de octahidroindol fue obtenido mediante el reflujo de una solución metanólica concentrada de hidróxido de potasio en alcohol terc-butílico, obteniendo como intermediario la enamida 16; la cual fue reducida catalíticamente utilizando

hidrógeno molecular y paladio sobre carbono para obtener la lactama (17). Esta última se redujo empleando hidruro de litio y aluminio seguido de una ciclación de Pictet-Spengler (formalina y ácido clorídico).

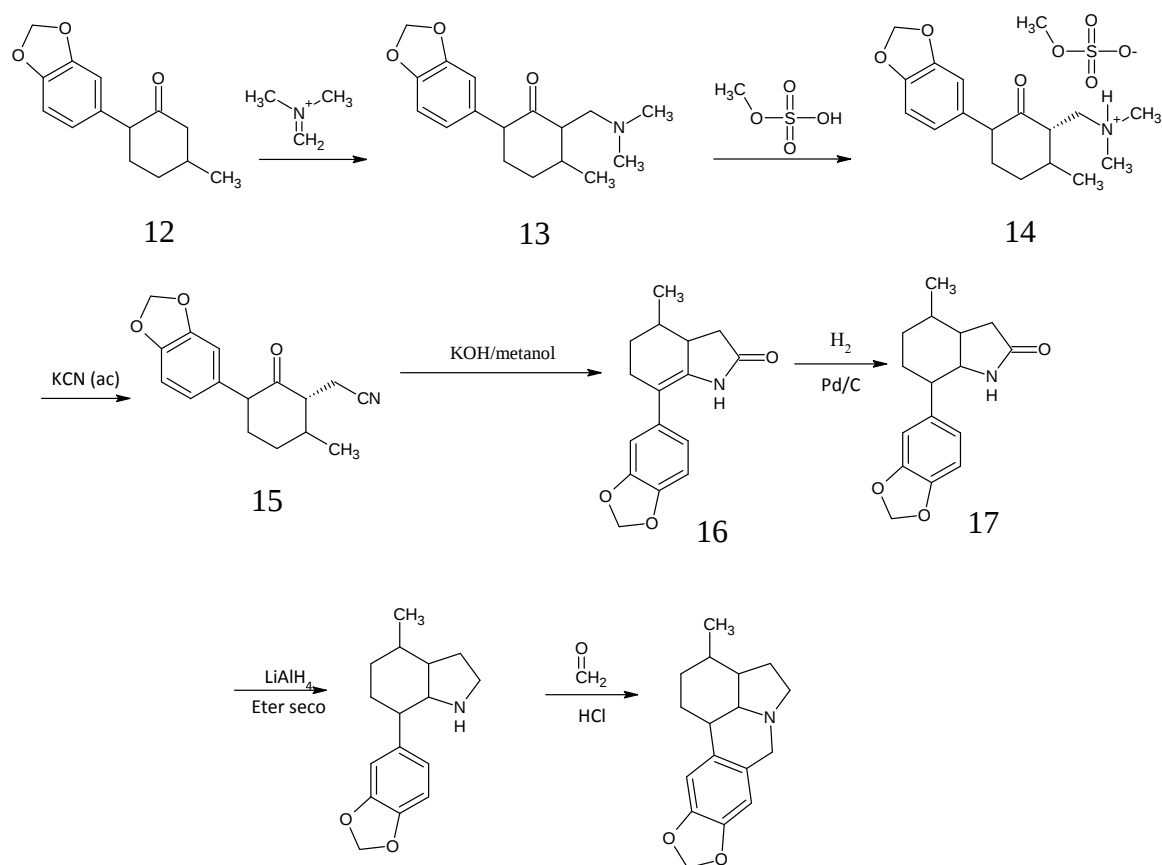


Figura 5: Ruta sintética propuesta por Kohzoh Okada para componentes estructurales de alcaloides extraídos de las plantas de la familia *Amaryllidaceae*.

La primera ruta general (Figura 6) para la síntesis de ($\pm$)-Crimina y alcaloides derivados, de la familia de plantas *Amaryllidaceae*, utilizados como inmunoestimulantes fue propuesta por Lambert y Muller¹⁴. La nitración, reducción y acetilación de piperonilato de etilo (18a) produjo N-acetilpiperonilglicinato de etilo (18b). Mediante una secuencia de adición de Michael y condensación aldólica se produjo el compuesto 19. La descarboxización de este último y la reducción de la enona cíclica 20 produjeron la

mezcla isomérica del compuesto 21. La formación de la lactama 22 y la reducción de la misma empleando hidruro de litio y aluminio como agente reductor produjo el correspondiente perhidroindol 23.

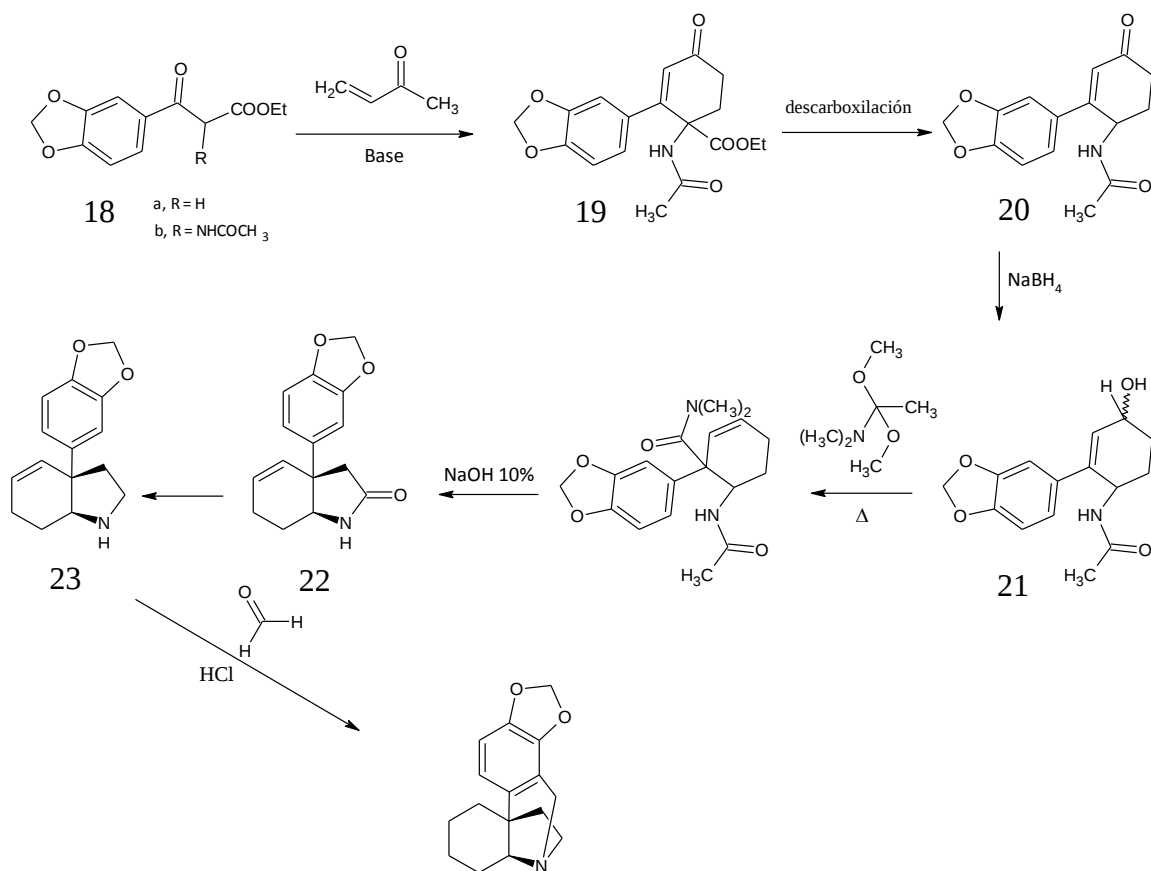
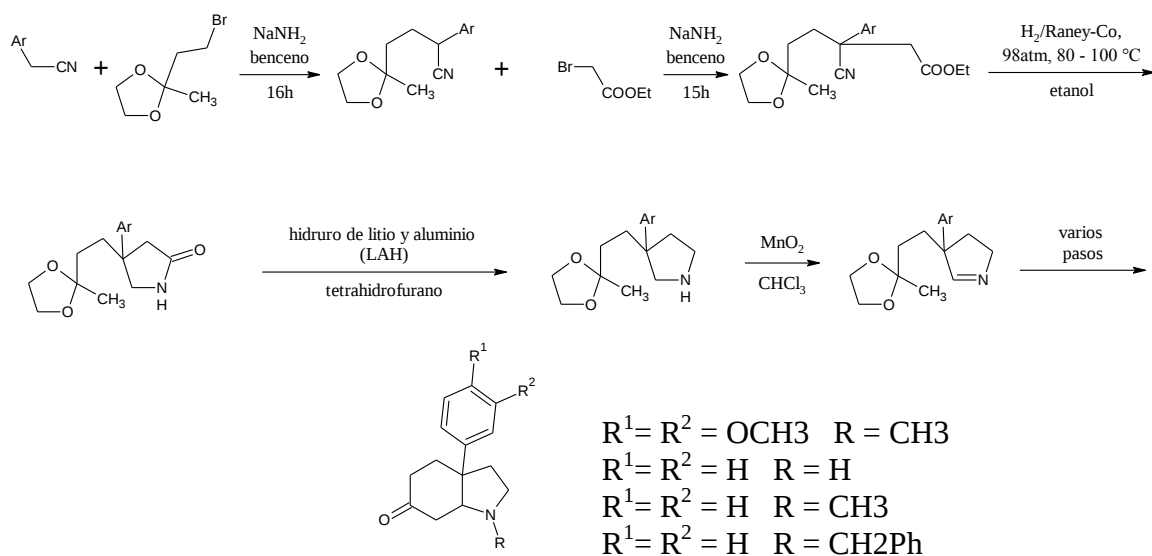
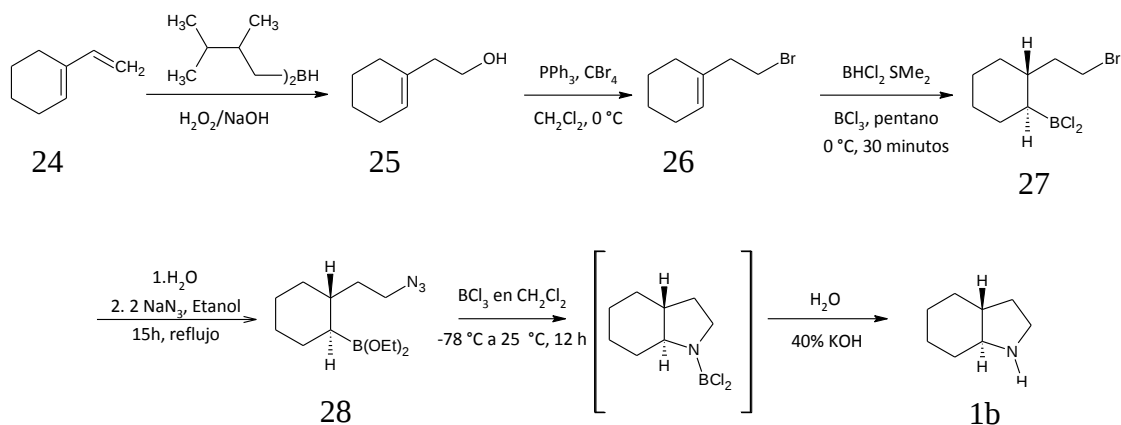


Figura 6: Ruta general para la síntesis de derivados alcaloides de la familia de plantas *Amaryllidecea*.

Hiroyasu y colaboradores¹⁵ sintetizaron algunos derivados de alcaloides de la familia *Amaryllidecae* para el tipo Mesembrina. La síntesis para este tipo de alcaloides se ilustra en la siguiente secuencia:



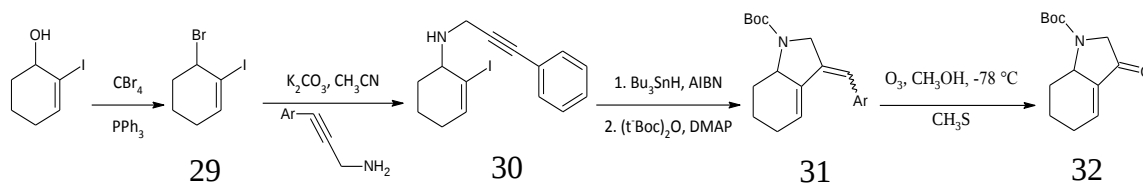
Brown y Salunkhe¹⁶, sintetizaron una serie de ciclohexilpiperidinas y ciclohexilpirrolidinas mediante la ciclación intramolecular de un alquildicloroborano con el grupo azida en un 76% de rendimiento en el caso de *trans*-perhidroindol. La selectividad de la hidroboração para el dieno 24 con disiamilborano en peróxido alcalino resultó en el alcohol 25 en un alto rendimiento. El alcohol fue convertido al correspondiente bromo alqueno (26), utilizando trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en diclorometano. La hidroboração del bromo alqueno con dicloroborano en pentano a 0°C produjo el correspondiente bromuro (27) en alta diastereoselectividad. La etanólisis de este último produjo el compuesto 28. La conversión al cicloalquilborano de azida (28) se llevo a cabo mediante un reflujo de ácido bórico en etanol con dos equivalentes de azida de sodio, para luego ciclar en presencia de tricloruro de boro y obtener *trans*-perhidroindol.



Sha y colaboradores¹⁷, sintetizaron un derivado de hexahidroindol por medio de dos rutas distintas:

1. Ciclación radical

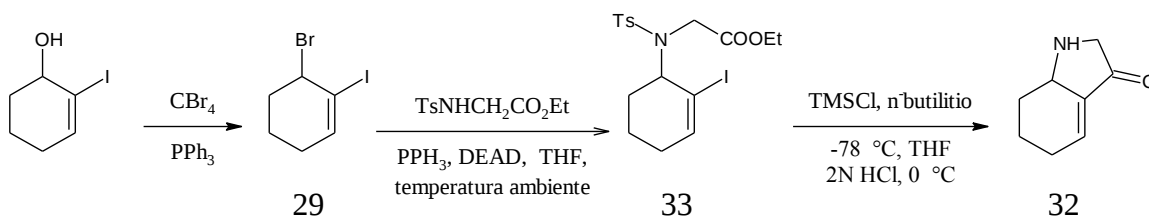
El precursor para la ciclación radical fue el bromuro alílico 29, sintetizado a partir de 2-yodo-2-ciclohexen-1-ol. El dieno exocíclico 31 se obtuvo en un 62% de rendimiento a partir de la ciclación radical de 30 utilizando como iniciador azobis-isobutironitrilo (AIBN) en tributilestano, seguido de la protección del grupo amino. Mediante la ozonólisis de este último se obtuvo el derivado de hexahidroindol (32) en un 45%.



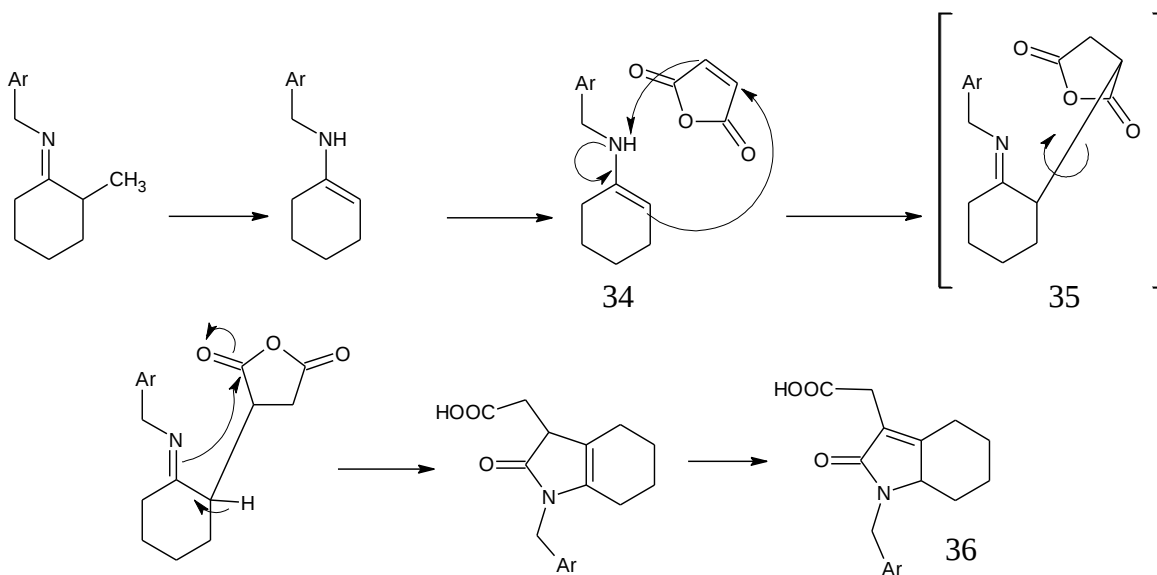
2. Ciclación aniónica

El precursor para este tipo de ciclación fue también el bromuro alílico 29.

El derivado de hexahidroindol 32 se obtuvo mediante la metalación del compuesto 33 con n-butil litio seguido de la ciclación aniónica en un 72% de rendimiento.



En un solo paso, Pfau, Lim y Revial¹⁸, sintetizaron el derivado de hexahidroindol 36 mediante la reacción de anhídrido maleico con la enamina formada entre ciclohexanona y bencilamina en un 51% de rendimiento. La transferencia de protón en el paso de adición (34-35) resultó ser más rápida que la media rotación del nuevo enlace formado (35), lo que explica la diastereoespecificidad del método.



Cordero-Vargas y colaboradores¹⁹, exploraron el alcance del derivado de hexahidroindol obtenido por Pfau y sus colegas para evaluar su utilidad en la síntesis de alcaloides de la familia *Daphniphyllu*. Una serie de reducciones sobre el sustrato de hexahidroindol (37) fueron llevadas a cabo con el propósito de obtener la mejor ruta para cada uno de los diasterómeros (Figura 7 y Figura 8).

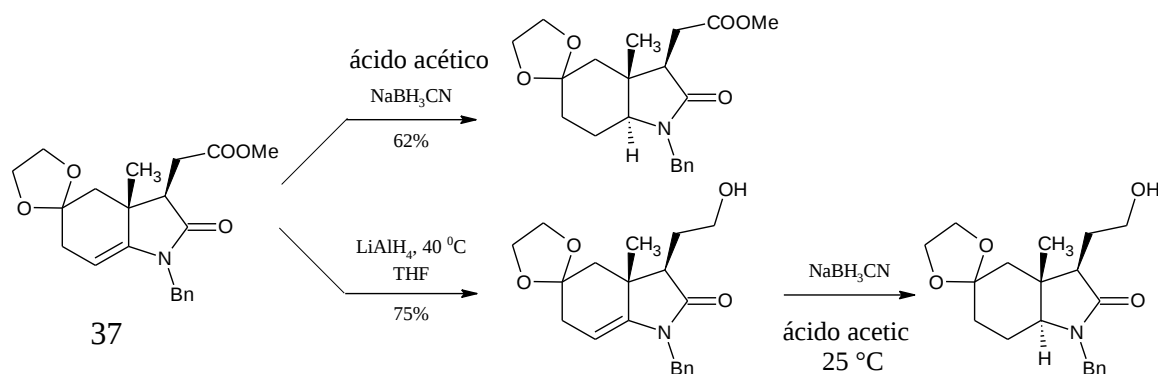


Figura 7: Reducciones a partir de la lactama 37 para precursores del isómero (3RS,3aRS,7aSR)-perhidroindol.

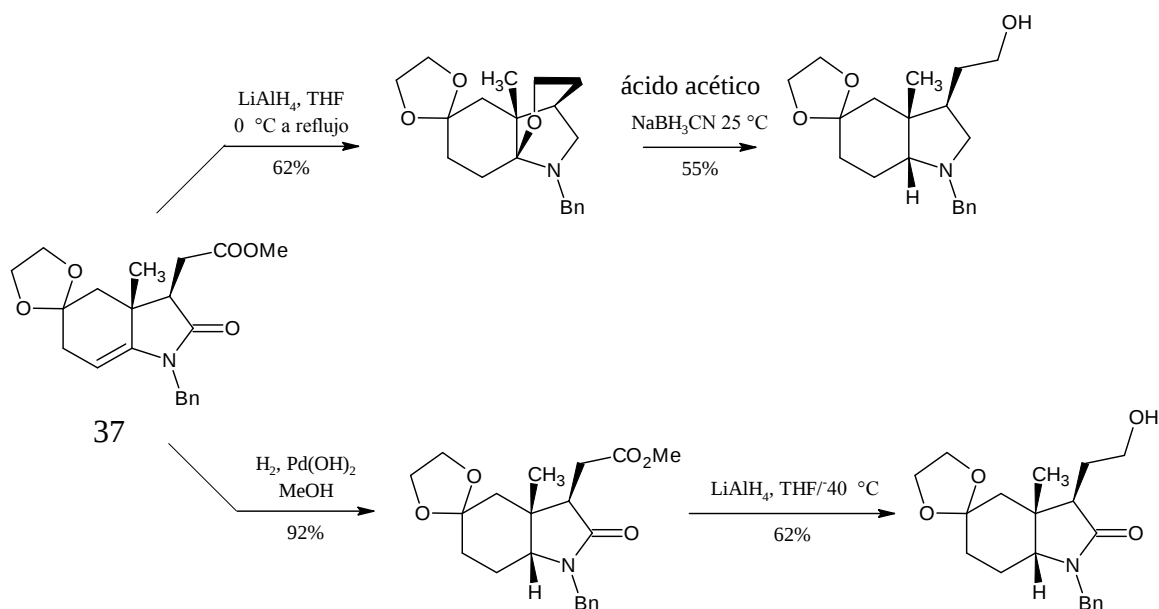


Figura8: Reducciones a partir de la lactama 37 para precursores del isómero (3RS,3aRS,7aRS)-perhidroindol.

A partir de γ -nitrociclohexanona 38, Pansare y colaboradores²⁰ trabajaron en una síntesis estereodivergente de 3-ariloctahidroindol. La ciclación de la nitro cetona se llevó a cabo en cloruro de amonio y zinc en tetrahidrofurano (THF), para obtener la nitrona cíclica 38. A través de la reducción de la nitrona cíclica se obtuvo como intermediario la imina 39 la cual también fue reducida con borohidruro de sodio, obteniendo un 75% de rendimiento con una razón de isómeros *trans/cis* de 19/1 (Figura 9).

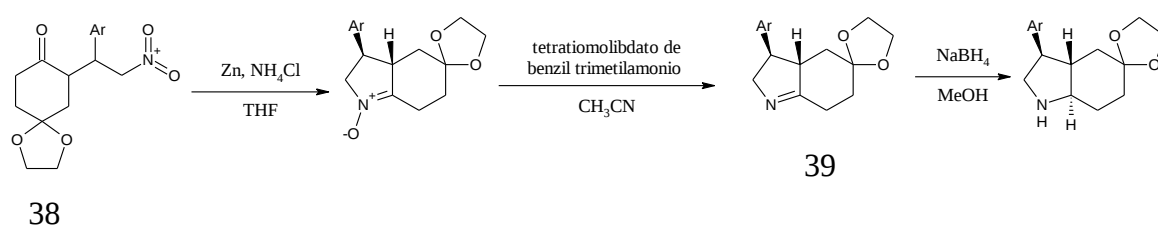
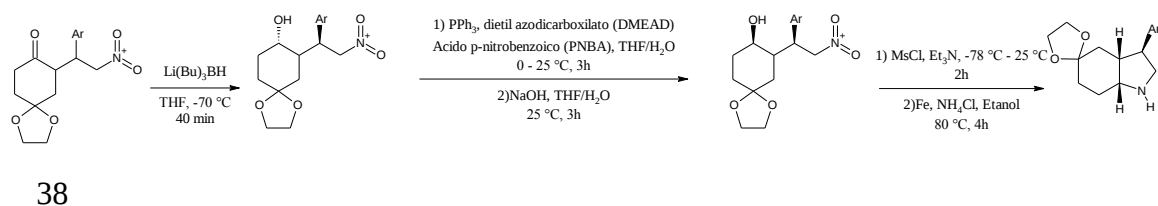
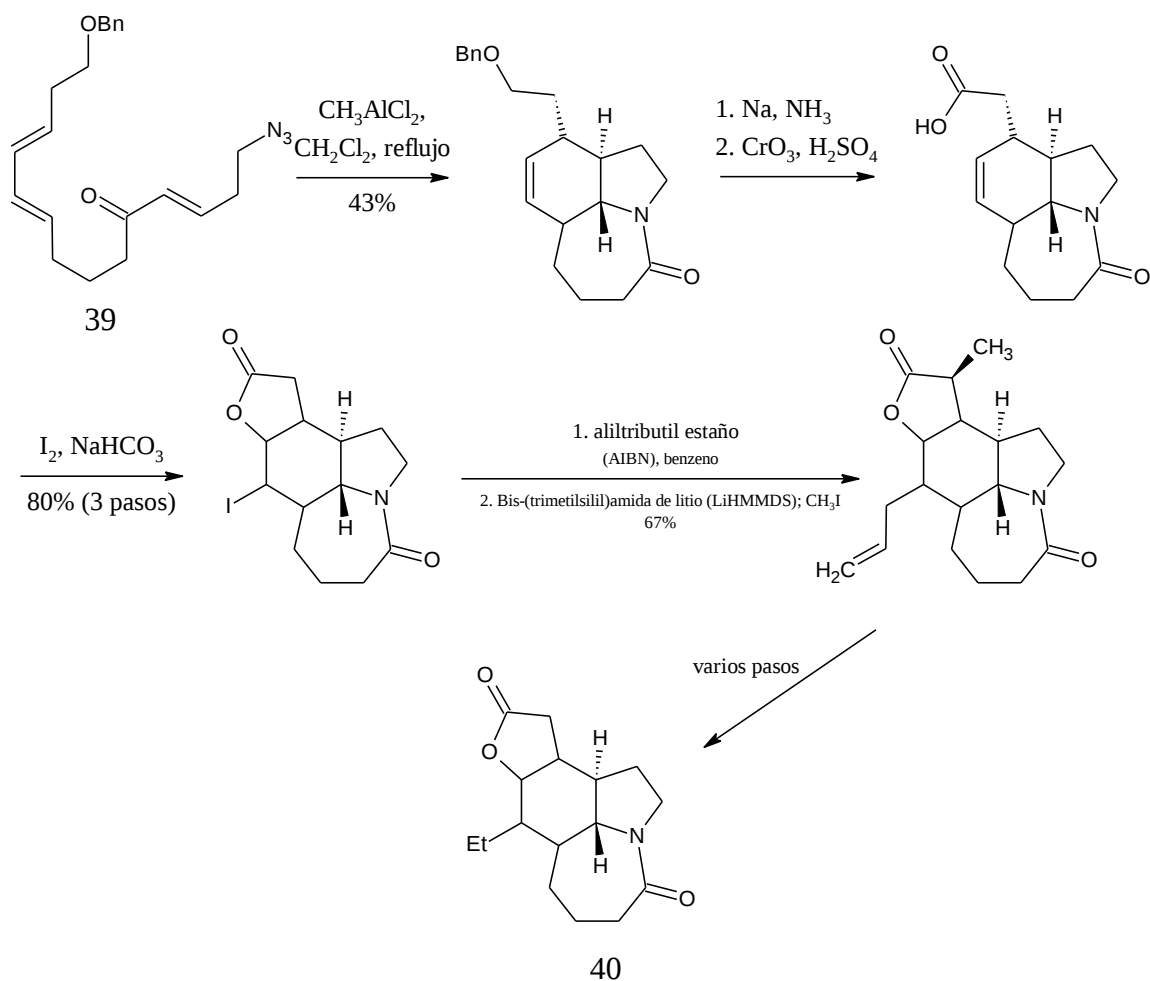


Figura 9: Ruta sintética a partir de γ -nitrociclohexanona para obtener el correspondiente *trans*-octahidroindol.

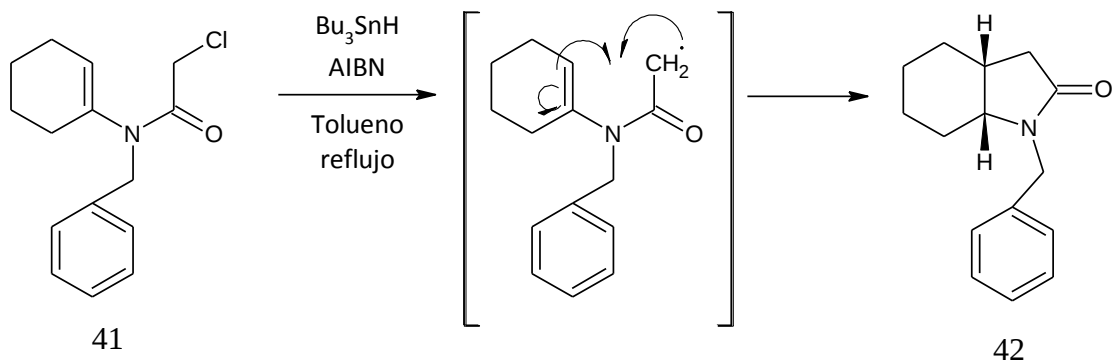
El derivado de *cis*-octahidroindol se obtuvo en un alto rendimiento mediante reducciones a partir de γ -nitrociclohexanona como se ilustra a continuación:



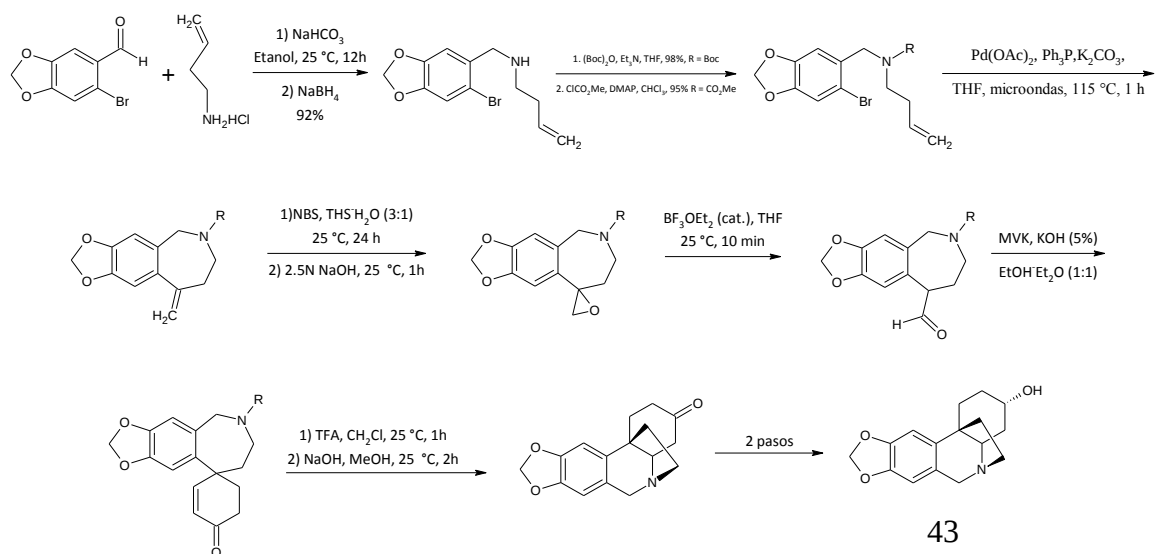
Recientemente, Frankowski y colaboradores²¹ propusieron una serie de variaciones inter e intramoleculares en un proceso que consiste de una secuencia de reacciones denominadas como *Tandem* Diels-Alder/azido-Schmit como ruta general para la síntesis de alcaloides provenientes de la familia de plantas *Stemonaceae*. La siguiente reacción es la síntesis para formación de Estenina (40) a partir del substrato (39).



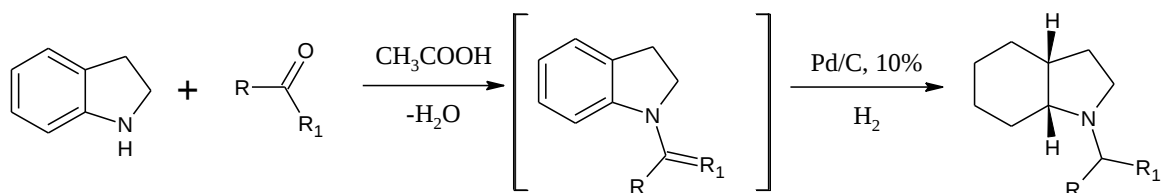
Tamura y colaboradores²², sintetizaron cis-1-benzil-octahidroindol-2-ona (42) mediante una ciclación radical intramolecular refluendo N-benzil-2-cloro-N-(1-ciclohexenil)acetamida (41) en presencia de aliltributilestaño, azobis-isobutironitrilo y tolueno en un 92% de rendimiento. El átomo de cloro resultó ser el mejor grupo saliente para dicha ciclación, contrario a lo que se esperaba debido a la ciclación radical de ω -haloalcanos, donde cloro es el peor grupo saliente para tributilestaño.



Yang y colaboradores²³, propusieron una ruta sintética para los alcaloides de las plantas de la familia *Amaryllidacea* que concluye con la formación del componente estructural, en este caso perhidroindol, como se ilustra a continuación para el alcaloide (±)-Crinidina (43):



Durant²⁴, sintetizó una serie de N-alquilperhidroindoles en un solo paso a través de la aminación reductiva de cetonas y utilizando hidrogenación catalítica como medio reductor.

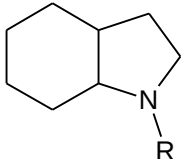
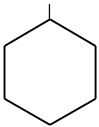
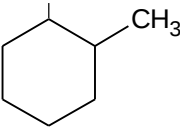
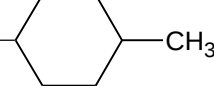
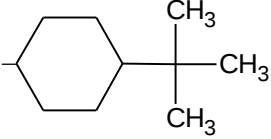


La aminación reductiva de aldehídos no fue posible bajo estas condiciones. Además, este método se limita a derivados de perhidroindol donde la isomería geométrica es de configuración cis (1a).

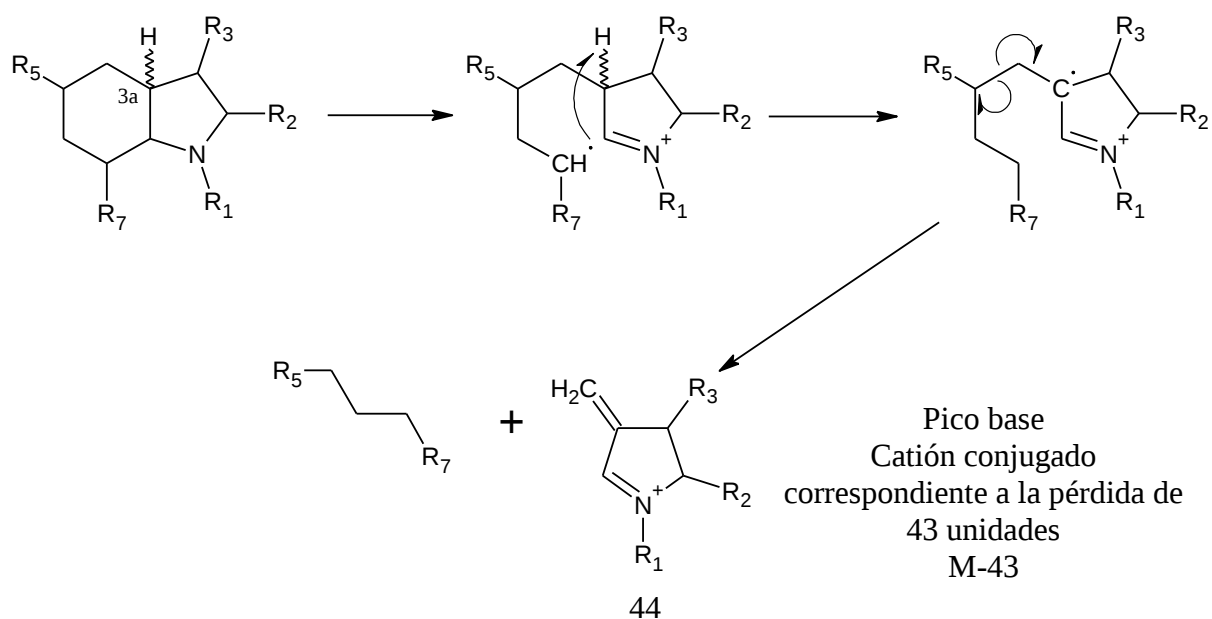
Tabla 1: Por ciento recuperado de N-alquilperhidroindoles.

Compuesto	Grupo alquilo R	% de Rendimiento
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	84
	$\text{CH}_3\underset{ }{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_3$	81
	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	88
	$\text{CH}_3\underset{ }{\text{CH}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	84
	$\text{CH}_3\underset{ }{\text{CH}}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	86
	$\text{CH}_3\underset{ }{\text{CH}}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	80

Tabla 2: Por ciento recuperado de N-cicloalquilperhidroindoles.

Compuesto	Grupo alquilo R	% de Rendimiento
		79
		87
		83
		84

Villarrubia²⁵, sintetizó una serie de alquilperhidroindoles mediante hidrogenación catalítica a partir de precursores aromáticos y los estudió por espectrometría de masas. Como parte de los resultados encontrados en los espectros de masas, se identificó como pico base un catión correspondiente (44) a la pérdida de cuarenta y tres unidades (M-43). Este mecanismo requiere la abstracción del hidrógeno de la posición 3a como se ilustra a continuación:



Sotomayor²⁶ sintetizó una serie de derivados de 1-alkilindolina mediante la desprotonación de indolina (45) utilizando hidróxido de potasio (KOH) como base en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para generar el anión de indolina (46), el cual fue tratado con un haluro de alquilo primario. La hidrogenación catalítica de estos productos alquilados llevó a los correspondientes derivados de perhidroindol (1a).

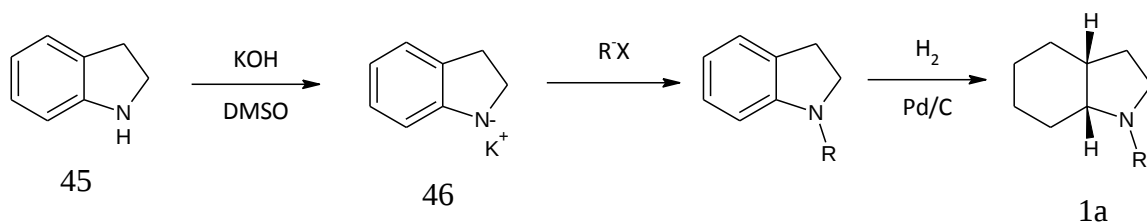
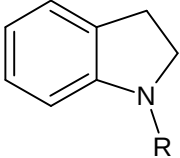
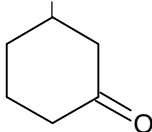
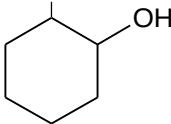
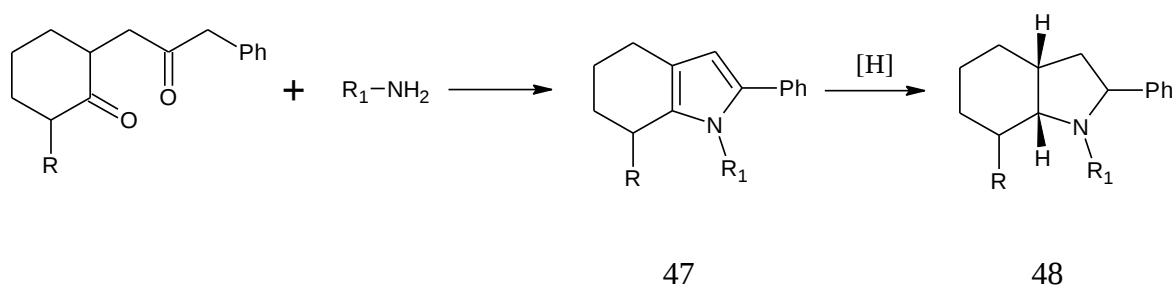


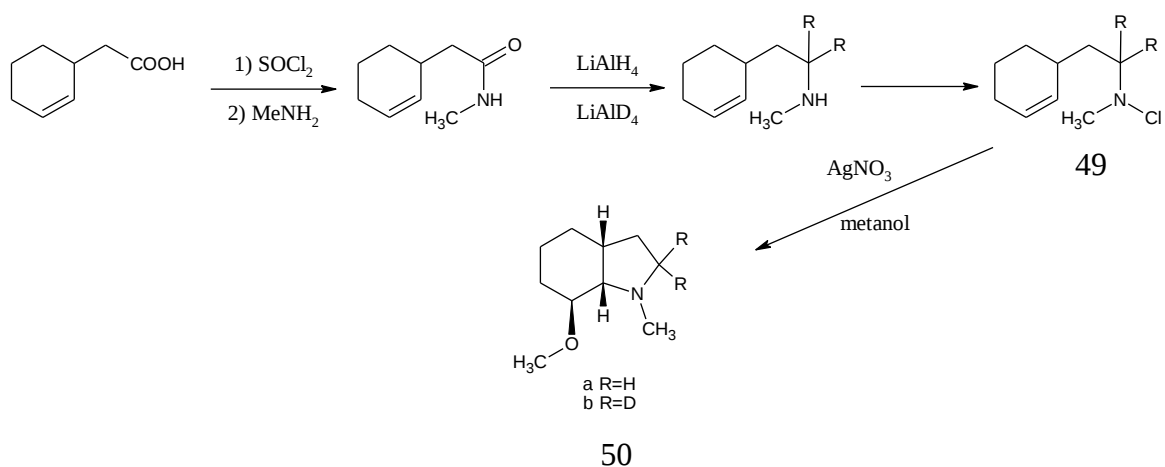
Tabla 3: Por cientos de recuperación de N-alkilindolinas.

Compuesto	Grupo alquilo R	% de Rendimiento
	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	47
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	77
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	75
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$	54
		<5
		<5

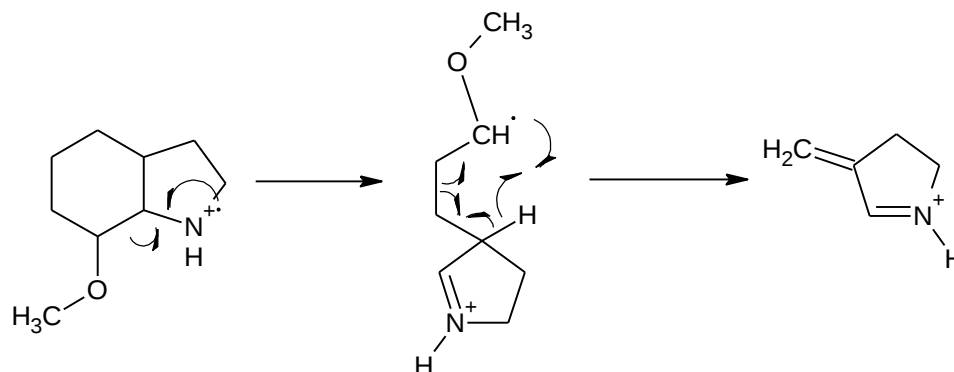
Además, Sotomayor sintetizó mediante la reacción de Paal-Knorr seguido de una hidrogenación catalítica del anillo de pirrol (47) derivados de *cis*-perhidroindol (49) como se muestra a continuación:



Mokotoff y Sprecher²⁷, investigaron la solvólisis de N-cloro-N-metil-2-(2-ciclohexenil)etilamina (49) en metanol catalizada por nitrato de plata para la síntesis de derivados de *cis*-perhidroindol. Utilizando esta ruta se obtuvo, entre otros, *cis*-1-metil-7-metoxi-octahidroindol (49).

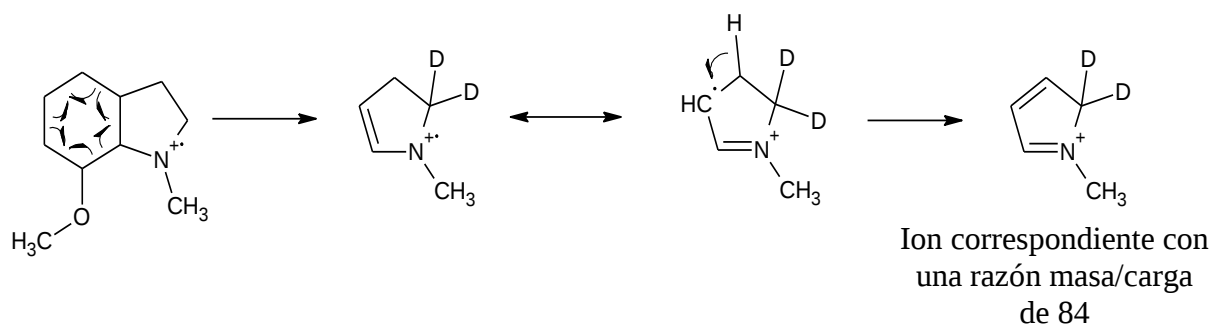


En el caso de *cis*-1-metil-7-metoxi-octahidroindol (50a) y del compuesto deuterado (50b), el espectro de masas de alta resolución de ambos reveló la presencia del ion M-73 como pico base. Se propuso el siguiente mecanismo de fragmentación:



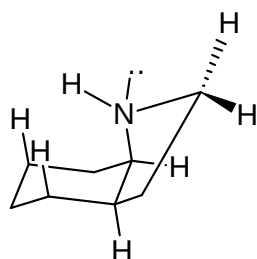
Por otra parte, en el espectro de masas del compuesto 50b se registró el ion m/e 82 característico de los compuestos azabíclicos que poseen el anillo de N-metilpirrolidina^{28,29}.

Como evidencia adicional, en el espectro del compuesto aparece el ion correspondiente con razón m/e de 84, como se ilustra a continuación:

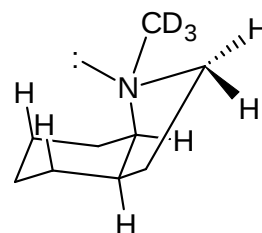


El espectro de infrarrojo de los compuestos 51 y 52 en la región de Bohlman ($3400\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$) al igual que los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN de 600 MHz), permitieron a Mokotoff y Hill³⁰ establecer preferencias conformacionales entre los *cis*-octahidroindoles incluyendo la posición de los pares de electrones libres del nitrógeno de dicha molécula.

El *cis*-perhidroindol (49), preparado por la reducción de *cis*-octahidroindol-2-ona con hidruro de litio y aluminio, tiene el nitrógeno en posición axial, el hidrógeno atado al nitrógeno en una posición pseudoecuatorial y el par de electrones en una posición pseudoecuatorial estéricamente menos impedida. En el caso de *cis*-1-trideuterometil-perhidroindol (50) el par de electrones está en la posición de mayor impedimento estérico (pseudoaxial) y el trideuterometilo en la posición pseudoecuatorial. Los resultados de esta investigación sugieren que en los *cis*-octahidroindoles el orden de preferencia para ocupar la posición pseudoaxial es: H, par de electrones y CH_3 .



51



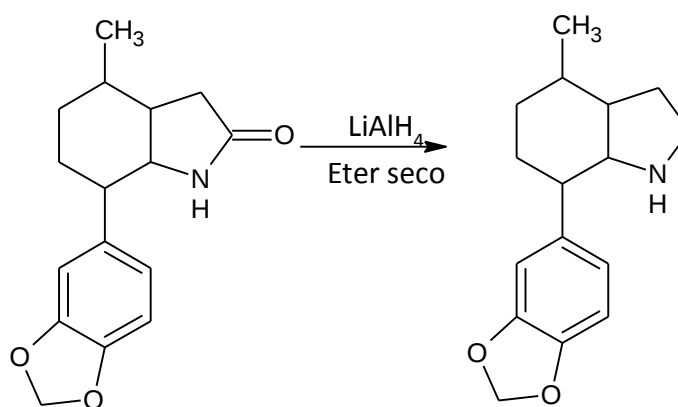
52

3. OBJETIVOS

1. Desarrollar una ruta general y eficiente para la preparación de algunos derivados de perhidroindol utilizando como material de partida 1-(trimetilsiloxi)ciclohexeno. Dicho método deberá proveer para la síntesis estereoselectiva de los isómeros *cis* y *trans*.
2. Preparar N-alquilperhidroindoles mediante la reacción de una amina primaria con un compuesto 1,4-dicarbonílico y la reducción del anillo de pirrol, todo en un solo paso.
3. Preparar un derivado de perhidroindol con un sustituyente en la posición 3a y estudiar su espectro de masas con el fin de acumular evidencia, a favor o contra del mecanismo de fragmentación propuesto en trabajos previos.

4. PLAN SINTÉTICO

El uso de ciclohexanona y derivados ha tenido un gran éxito en las diferentes rutas sintéticas para compuestos naturales y sintéticos deseados. El rango de transformación y aplicaciones sintéticas del grupo carbonilo es uno muy amplio y casi imprescindible para obtener muchos de los compuestos de interés. Una de las transformaciones más utilizadas son las lactamas, las cuales están presentes como intermediarios en la síntesis de heterocíclicos y pueden ser reducidas tanto catalíticamente como químicamente,^{31,32} como por ejemplo:

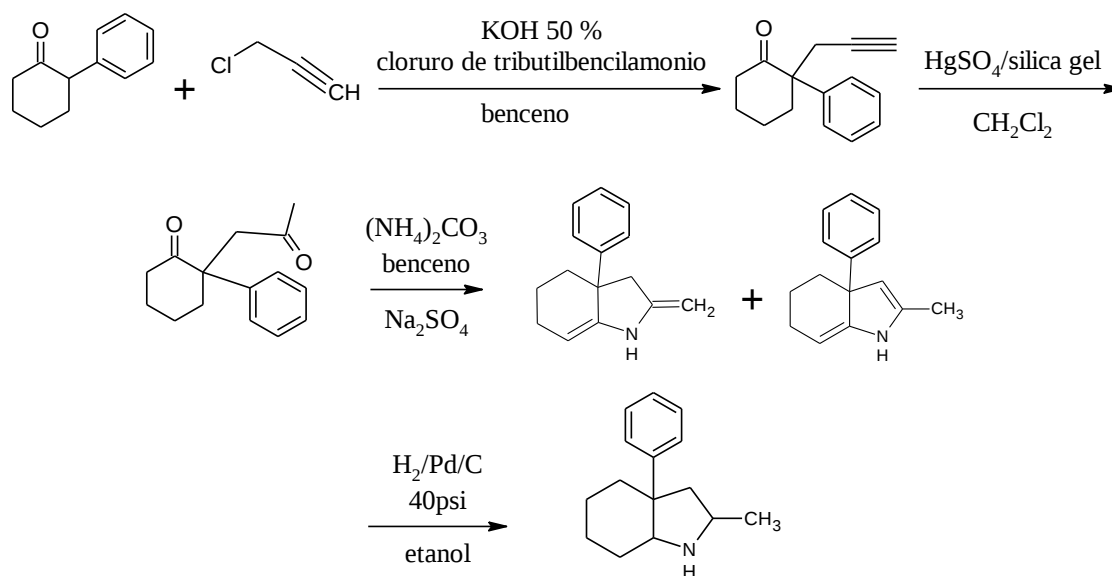


Dada la gran importancia de las transformaciones llevadas a cabo utilizando el grupo carbonilo, algunos de los aspectos a tomar en consideración para el desarrollo e implementación en síntesis orgánica de nuevas técnicas son reacciones que sean más accesibles y que no requieran el uso de condiciones peligrosas al ambiente y al ser humano.

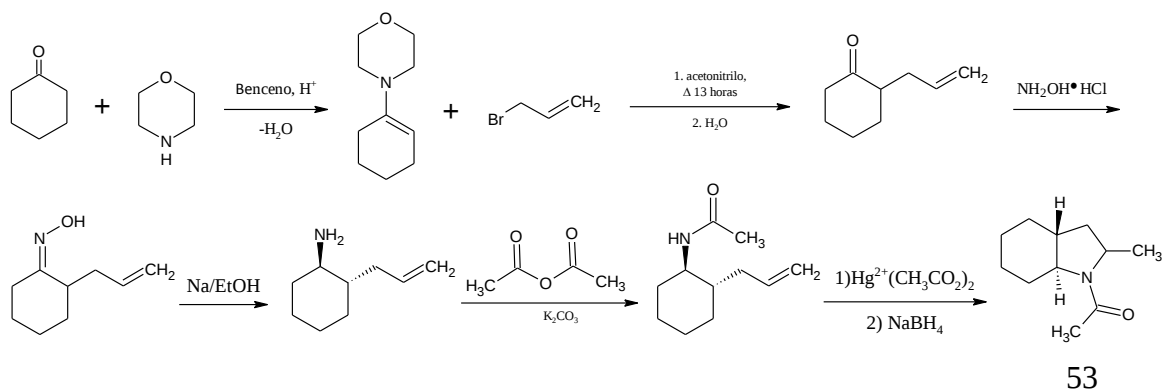
La catálisis por transferencia entre fases (PTC por sus siglas en inglés) ha sido incorporada en las síntesis orgánicas desde hace treinta años aproximadamente^{33,34,35}. Sin duda alguna, es una opción que ofrece una forma simple de llevar a cabo alquilaciones en

derivados de cetonas mediante uso de materiales de fácil acceso y no peligrosos como carbonato de potasio e hidróxido de sodio para la generación de enolatos. Además, el uso de esta técnica evita las condiciones extremas como condiciones anhidras, el uso de bases peligrosas como hidruros metálicos y reactivos organometálicos.

El producto de alquilación de 2-fenil-2-propargilciclohexanona para este trabajo se llevó a cabo mediante la desprotonación 2-fenilciclohexanona bajo condiciones de catálisis por transferencia entre fases con el sustrato cloruro de propargilo³⁶. La continuación de esta ruta sintética procedió como muestra el siguiente diagrama:



Más adelante, 2-alilciclohexanona se sintetizó mediante la enamina de ciclohexanona y morfolina en presencia de bromuro de alilo³⁷. La formación de la oxima y su reducción utilizando sodio en etanol, seguido de la acetilación³⁸ y posteriormente ciclación utilizando acetato de mercurio³⁹ produjo el correspondiente isómero *trans*-2-metiloctahidroindol 53.



Por otra parte, a partir de la molécula de indol alquilada o acilada se puede obtener el correspondiente derivado de perhidroindol por hidrogenación catalítica del compuesto aromático. Las reacciones llevadas a cabo en medio ácido (ácido acético) cuaternizan el nitrógeno, disminuyendo así la aromaticidad del anillo y aumentando su capacidad de ser reducido. Esto no sucede con las reacciones llevadas a cabo en etanol. La hidrogenación catalítica de indoles para llegar a obtener los perhidroindoles ha sido estudiada por Henning y Urbach⁴⁰ quienes prepararon 2-carbetoxiperhidroindol con un alto rendimiento (94%).

5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

5.1 MÉTODOS GENERALES

Los productos de reacción, al igual que algunos reactivos, fueron analizados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa (CG-EM), y resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13 (^1H -RMN y ^{13}C -RMN). Las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo en el cromatógrafo de gas Hewlett-Packard Serie II 5890A acoplado a un espectrómetro de masas Helwlett-Packard 5972 (ionización por impacto de electrones) localizado en las facilidades del laboratorio de Análisis Instrumental, Departamento de Química, Recinto Universitario de Mayagüez. Se utilizó una columna capilar de sílice fundido con fase estacionaria no polar de 5 % difenilmetil/ 95 % dimetilpolisiloxano modelo Rtx®-5(30 m x 0.25 mmID x 1.0 μm) y como gas transportador helio “UHP” (ultra-high purity) purificado con un purificador de gases con portadores Supelco y con una trampa de oxígeno antes de entrar al cromatógrafo. Las condiciones del instrumento para las corridas de CG-EM fueron las que a continuación se describen:

- 1) Para las separaciones cromatográficas la temperatura del inyector se fijó en 280 °C, la temperatura inicial de la columna se mantuvo a 70 °C por espacio de 5 minutos, luego el horno del cromatógrafo se programó para aumentar la temperatura a una velocidad de 10 °C por minuto hasta llegar a 180 °C. Al llegar a esta temperatura se mantuvo por espacio de 5 minutos y luego se aumentó a razón de 10 °C por minuto hasta llegar a una temperatura final de 285 °C donde se mantuvo por espacio de 2 minutos. Se inyectaron en el cromatógrafo entre

0.05 – 0.1 μL de muestra previamente diluida al 5% en éter etílico, utilizando la inyección manual en el modo “Split”.

- 2) Los parámetros para el análisis de espectrometría de masas fueron: impacto de electrones, 70 eV; voltaje del fotomultiplicador de electrones (EMV), 1800 eV; tiempo de espera del disolvente (“Solvent delay”), 5 minutos; intervalo de masas observado (“mass range scan”), 30 - 500 m/e; y la temperatura del inyector, 280 °C.

Los espectros de resonancia magnética nuclear tanto de protón (^1H -RMN) como de resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C -RMN) fueron obtenidos en el instrumento modelo Bruker 500 (500 MHz). Todas las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl_3). El desplazamiento químico de las señales se reportó en partes por millón (ppm) con respecto al estándar interno tetrametilsilano (TMS).

Los compuestos que fueron obtenidos comercialmente de Aldrich Chemical Company se mencionan a continuación: paladio sobre carbono (Pd/C) al 10%, 2-metilindolina, 2-metilindol, cloroformo deuterado, benceno, 2-alilciclohexanona, bromuro de alilo, cloruro de propargilo, bromuro de tetrametilamonio, 2-carbetoxy-ciclohexanona, 2-fenilciclohexanona, acetato de mercurio y sulfato de mercurio. Los siguientes compuestos y disolventes fueron obtenidos de Fisher Chemical Company: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de sodio, sulfato de sodio anhidro, cloruro de calcio anhidro y éter etílico. El hidrógeno se obtuvo de Linde Gas Company. Los disolventes, reactivos y compuestos obtenidos fueron purificados según previamente establecidos en la literatura^{41, 42}.

La culminación de cada uno de los pasos sintéticos para la síntesis de 3a-fenil2-metilperhidroindol fueron determinados cuando no se registró ningún pico en el espectro de cromatografía de gases con tiempo de retención correspondiente a su material de partida.

Las hidrogenaciones catalíticas se llevaron a cabo en una botella de reacción Parr de 500.0 mL donde se disolvieron los sustratos en etanol y se añadió Pd/C al 10 % como catalítico. Una vez colocada la botella en el aparato de hidrogenación modelo 3911 de Parr Instrument Company el sistema se purgó tres veces con 40 psi de hidrógeno. Se llevó a cabo la reducción catalítica a 40 psi por aproximadamente 36 horas. El catalítico se recuperó por filtración al vacío. La solución fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniendo la muestra deseada.

5.2 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS

5.2.1 2-Carbetoxi-2-propargilciclohexanona: cloruro de propargilo (1.3 g, 18.0 mmol) fue añadido a una solución que contenía 2-carbetoxiciclohexanona (2.0 g, 12.0 mmol), 0.05 g de cloruro de benciltrimetilamonio y bicarbonato de potasio en exceso y la solución se reflujo por 5 horas. Al cabo de 5 horas la solución fue diluida en éter etílico y se extrajo tres veces. Las fases etéreas se presecaron con una solución de cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y rotaevaporado para obtener un aceite amarillo en un 83 % de rendimiento. MS: m/e (intensidad relativa), 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona 208 (M⁺), 149 (100%), 191, 83%, 154 (62%), 132 (42%).

5.2.2 2-Propargilciclohexanona: Fluoruro de benciltrimetilamonio (219.0 mg, 1.30 mmol) y 1.0 g de tamices moleculares fueron suspendidos en 4.0 mL de tetrahidrofurano (THF) y agitados durante 12 horas en atmosfera inerte. Al cabo de las 12 horas se agregó una solución que contenía 27.0 mg 1-(trimetilciloxi)ciclohexeno, 75.0 mg de cloruro de propargilo, en 2.0 mL de THF y se agitó la mezcla de reacción por periodo de una hora a temperatura ambiente y luego se aumentó la temperatura a 50.0 °C por 30 minutos adicionales. La solución resultante se filtró a través de una pequeña capa de alúmina y se evaporó el disolvente obteniendo un aceite el cual resulto ser ciclohexanona y 1-(trimetilciloxi)ciclohexeno sin reaccionar. MS: m/e (intensidad relativa), ciclohexanona 98 (M⁺), 66 (100%), 81 (33%), 82 (24%), 38 (19%); 1-(trimetilsiloxi)ciclohexanona 170 (M⁺), 165 (100%), 136 (78%), 153 (24%), 167 (12%), 152 (6%).

- 5.2.3 2-Propargilciclohexanona: Una solución de HCl al 15 % (3.0 mL) fue añadida a 1.0 g de 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona. La solución se calentó hasta reflujo y se agito por un periodo de 5 horas. Se analizó una muestra por cromatografía de gas acoplada a un espectrómetro de masas y se identificó 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona y como producto mayoritario un posible producto de isomerización de mayor tiempo de retención, igual peso molecular pero de un patrón de fragmentación distinto al de 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona, sin resultar 2-propargilciclohexanona. MS: m/e (intensidad relativa), 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona 208 (M⁺), 149 (100%), 191, 83%, 154 (62%), 132 (42%); producto mayoritario 208 (M⁺), 156 (100%), 183 (56%), 99 (35%), 157 (30%).
- 5.2.4 2-Propargilciclohexanona: Una solución etanólica de KOH al 50% (0.7 mL) fue añadida a 1.0 g de 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona. La solución se calentó hasta reflujo y se agito por un periodo de 5 horas. Se analizó una muestra por cromatografía de gas acoplada a un espectrómetro de masas y se identificó 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona y como producto mayoritario un posible producto de isomerización de mayor tiempo de retención, igual peso molecular pero de un patrón de fragmentación distinto al de 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona, sin resultar 2-propargilciclohexanona. MS: m/e (intensidad relativa), 2-carbetoxi-2-propargilciclohexanona 208 (M⁺), 149 (100%), 191, 83%, 154 (62%), 132 (42%); producto mayoritario 208 (M⁺), 156 (100%), 183 (56%), 99 (35%), 157 (30%).
- 5.2.5 2-Alilciclohexanona: Ciclohexanona (49.0 g, 0.5 mol), fue disuelta en benceno (150mL, seco) y tratada con morfolina (65.0 g, 0.75 mol). La solución fue

calentada hasta reflujo con una remoción azeotrópica de agua. Cuando no se observó más remoción de agua, se procedió a evaporar todo el benceno. Se disolvió la enamina de morfolina de alilciclohexanona obtenida en 500.0 mL de acetonitrilo seco y se añadió gota a gota bromuro de alilo (61 g, 0.5 mol), y se calentó por un periodo de 13 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego de remover todo el acetonitrilo la solución se diluyó en 300.0 mL de agua y se calentó en un baño de vapor de agua por un periodo de 20 minutos. La solución obtenida fue enfriada a temperatura ambiente y extraída con éter etílico. La fase etérea fue secada, concentrada y destilada fraccionalmente bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro en un 63%. MS: m/e (intensidad relativa), 138 (M⁺), 41 (100%), 67 (82%), 79 (64%), 94 (54%).

- 5.2.6 Oxima de 2-alilciclohexanona: Hidroxilamina (7.37 g) fue añadida a una solución que contenía 9.0 g de 2-alilciclohexanona y 29.0 mL de una mezcla de etanol:agua (4:1). Se agregó a la solución NaOH (2.64 g, 0.066 mol) previamente pulverizado y con agitación constante. La reacción se calentó hasta reflujo por un periodo de 15 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una vez alcanzada la temperatura ambiente la solución se vertió en 30.0 mL de HCl al 0.10N. Se observó la formación de una capa aceitosa la cual se separó y la fase acuosa fue extraída con dos porciones de éter. La fase etérea y el aceite fueron mezcladas, seguido de un presecado con una solución de cloruro de sodio saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución fue rotaevaporada bajo presión reducida para obtener un sólido crudo de color blanco, el cual se recrystalizó utilizando éter de petróleo dando un cristal blanco de rango de fusión de 69 – 70 °C en un 76%.

- 5.2.7 2-Alilciclohexilamina: En un matraz de 250.0 mL se colocaron 2.83 g de oxima de 2-alilciclohexanona en 100.0 mL de etanol absoluto. Se le añadió a esta solución en reflujo 4.28 g de sodio metálico en pequeñas cantidades. Una vez culminada la adición de sodio metálico la solución se reflujo por un periodo adicional de 1 hora. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le agregaron 75.0 mL de agua. Cuidadosamente y con agitación constante se le agregó HCl concentrado hasta obtener una solución de pH =1. Esta solución se rotaevaporó hasta obtener una solución concentrada turbia la cual se trató con una solución de NaOH al 40.0%. Se hicieron 3 extracciones con éter etílico. Las fases etéreas se combinaron, se presecaron con una solución de cloruro de sodio saturado y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla fue rotaevaporada para obtener 1.82 g de crudo de un olor desagradable (71.0%). MS: m/e, 139 (M⁺), 56(100%), 96 (40%), 43 (28%), 82 (22%).
- 5.2.8 N-Acetil-2-alilciclohexilamina: En un matraz de 3 bocas de 250.0 mL previamente secado y purgado con nitrógeno se añadieron 1.0gramos. de 2-alilciclohexilamina, 1.21 g de carbonato de sodio en 140.0 mL de éter seco. La solución se colocó en un baño de hielo hasta alcanzar una temperatura de 0 °C constante. Utilizando un embudo de adición se le agregaron 0.61 g de cloruro de acetilo gota a gota. La solución se dejó agitando durante toda la noche y luego se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Una vez a esa temperatura se le agregaron 50.0 mL de H₂O y la capa orgánica fue separada. La fase orgánica fue rotaevaporada hasta volumen aproximado de 50.0 mL, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para obtener un sólido crudo en un 95% (1.24 g).

El crudo obtenido fue recristalizado en hexano para obtener un sólido color blanco con punto de fusión de 108-109 °C en un 78 % de recuperación. RMN- H^1 5.75 ppm (m, 1H), 5.3-5.34 ppm (s,s, 1H), 5.0 ppm (m, 2H), 2.5 ppm (m, 1H), 1.8-2.9 ppm (m,7H), 1.6 ppm (m, 2H), 1.3 ppm (m, 1H), 0.9-1.25 ppm (m, 4H).

5.2.9 *trans*-N-Acetil-2-metilperhidroindol: A una solución en agitación 65.0 mg de N-acetil-2-alilciclohexilamina en 4.0 mL de tetrahidrofurano se le agregaron 0.17 g de acetato de mercurio. La mezcla se purgo con nitrógeno, se tapó con papel de aluminio y se agito por un periodo de 18 horas. Al cabo de 18 horas se le agrego una solución que contenía 13.0 mg de $NaBH_4$ y una gota de una solución de KOH 2.5 M. La mezcla se agito durante toda la noche y se trató 0.2 mL de una solución saturada de bicarbonato de potasio y se agito por un periodo adicional de 4 horas. El disolvente se evaporo y el crudo obtenido se disolvió en éter etílico y se extrajo 3 veces con una solución de bicarbonato de potasio. Las fases acuosas fueron mezcladas y extraídas con cloruro de metileno. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporo el disolvente para obtener 93 % de un crudo sólido.

5.2.10 2-Fenil-2-propargilciclohexanona: En un matraz redondo de 25.0 mL se disolvieron 0.50 g de 2-fenilciclohexanona, 1.0 g de cloruro de propargilo, 0.050 g de cloruro de tributilbenzilamonio como catalizador, y 0.80 mL de solución de hidróxido de potasio al 50% en 8.0 mL de benceno. La mezcla se reflujo a una temperatura de 70°C por un periodo de 6 horas. La capa orgánica fue extraída con 3 porciones de 5.0 mL de éter etílico, lavada con agua y concentrada. El catalítico se separó por filtración al vacío sobre una fina capa de alúmina. El filtrado fue secado sobre cloruro de calcio. La mezcla fue rotaevaporada para obtener 0.45 g

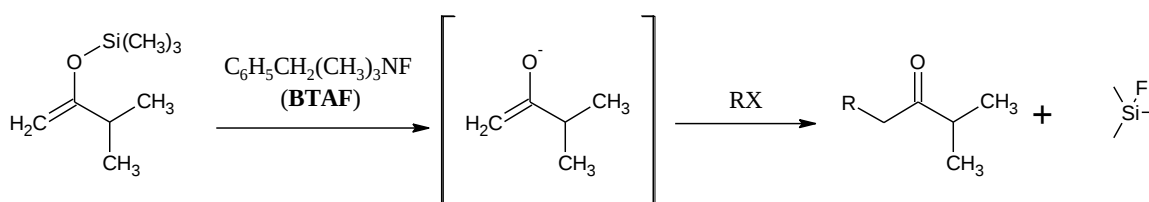
de crudo líquido de color amarillo (95%). MS: m/e (intensidad relativa), 212 (M⁺), 91(100%), 29(42%), 115, (20%), 77(22%).

5.2.11 2-Fenil-2-(2-oxopropil)ciclohexanona: A una solución en agitación de 0.20 g de 2-fenil-2-propargilciclohexanona en 10.0 mL de diclorometano seco se le agregaron 0.15 g de Hg/H₂SO₄ agitando constantemente. La solución se agitó vigorosamente y se reflujo por un periodo de 24 horas. El catalítico fue removido por filtración al vacío. La solución fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para obtener 100% de conversión de la cetona metílica. MS: m/e (intensidad relativa), 230 (M⁺), 43 (100%), 91 (35%), 128 (25%), 173 (18%).

5.2.12 3a-Fenil-2-metilperhidroindol: A una solución en agitación con un exceso carbonato de amonio y sulfato de sodio en 5.0 mL de benceno seco se agregó una solución de 0.2 g de 2-fenil-2-(2-oxopropil)ciclohexanona y 5.0 mL de benceno, por un periodo de 12 horas. La solución fue filtrada por gravedad, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La hidrogenación catalítica se llevó a cabo en una botella de reacción Parr de 500.0 mL donde se disolvió el crudo obtenido en etanol y Pd/C como catalítico al 2%. El sistema se purgó tres veces con 40 psi de hidrógeno. Se llevó a cabo la reducción catalítica a 40 psi por aproximadamente 36 horas. El catalítico se recuperó por filtración al vacío. La solución fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para obtener 80% de un aceite amarillo crudo. MS: m/e (intensidad relativa), 215 (M⁺), 111 (100%), 186 (46%), 215 (36%), 110 (37%).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, el uso de enolatos de litio era empleado para la alquilación de cetonas. Sin embargo, la poca reactividad de este enolato daba paso a la formación de productos dialquilados y la pérdida de regioespecificidad. No obstante, el uso específico de aniones de enolatos generados de éteres de sililenol resulta ser una forma más versátil para la monoalquilación según los estudios de Kuwajima y Nakamura^{43, 44}. Se substituyó el contra catión de litio por una sal cuaternaria, la cual activa el anión del enolato, para dar paso a la monoalquilación regioespecífica. La amina cuaternaria utilizada fue fluoruro de benziltrimetilamina (BTFA) como se ilustra a continuación:



En este trabajo, la síntesis propuesta a partir de 1-trimetilsiloxiciclohexeno (54, Figura 10) no resultó ser un procedimiento adecuado para la síntesis de derivados de ciclohexanona con sustituyentes en la posición alfa, pues el producto mayoritario en esta reacción resultó ser el derivado hidrolizado, ciclohexanona (55).

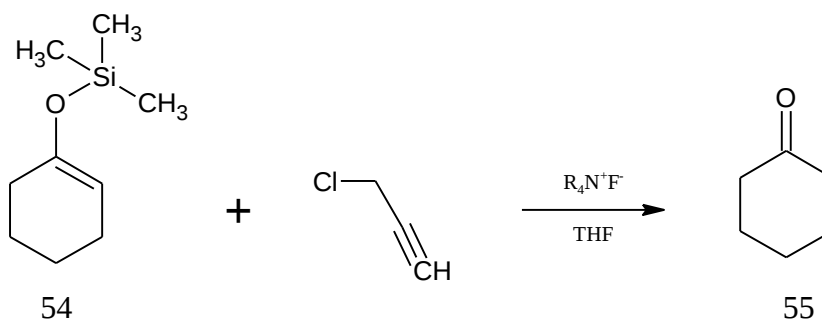


Figura 10: Reacción de 1-trimetilsiloxiciclohexeno en presencia de cloruro propargilo mediante catálisis por transferencia entre fases.

No obstante, la sustitución alfa de un derivado de ciclohexanona pudo llevarse a cabo en 83% de rendimiento mediante la alquilación de 2-carbetoxiciclohexanona bajo condiciones de catálisis por transferencia entre fases (Figura 11). La diferencia en acidez entre el hidrógeno alfa que se encuentran compartidos por los grupos funcionales carboxi y cetona y los no compartidos en estos derivados⁴⁵ juega un papel crucial para obtener los productos deseados en estas posiciones alfa compartidas, donde el carácter ácido es grandemente afectado por la estabilidad de su base conjugada.

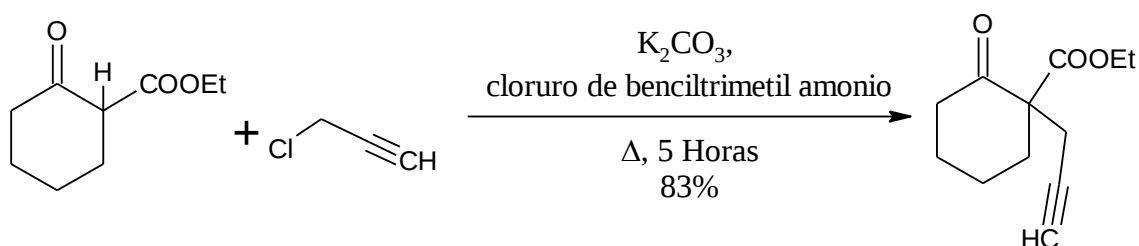
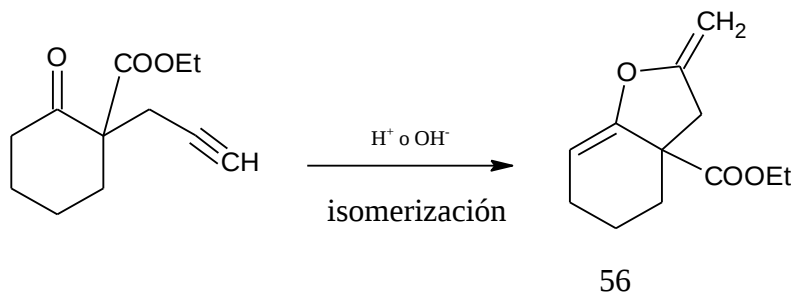


Figura 11: Alquilación de 2-carbetoxiciclohexanona en condiciones de catálisis por transferencia entre fases.

Además, las condiciones para llevar a cabo reacciones de sustitución en estas posiciones alfa mediante estos derivados son en gran medida de mucha facilidad debido a que no requieren condiciones anhidras, la cual fue razón por la que no se obtuvo el producto alquilado a partir de 1-trimetilsiloxiciclohexeno. Esta ruta sintética no permitió obtener el derivado de ciclohexanona con un grupo propargilo.

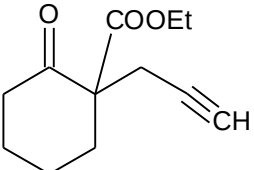
Por otra parte, el uso de estos derivados de 2-carbetoxiciclohexanona tiene algunas desventajas. Por ejemplo, para obtener el producto α -monosustituido de ciclohexanona es necesario añadir pasos sintéticos para la remoción del grupo carboxi a través de una descarboxilación. Los métodos para descarboxilación son muy conocidos

en la literatura y pueden ser llevados a cabo tanto en medio ácido como básico y calor^{46,47}. Sin embargo, estas condiciones no son las más favorables para estos sistemas debido a la alta reactividad del grupo propargilo. Los resultados encontrados en el análisis de cromatografía de gases acoplado al espectrómetro de masas sugieren que bajo las condiciones de descarboxilación antes mencionadas el compuesto de interés se tautomeriza obteniendo de esta manera un producto mayoritario de mayor tiempo de retención y un patrón de fragmentación diferente pero con igual peso molecular al material de partida (Tabla 4). Una posible explicación es la conversión al compuesto 56, como se ilustra a continuación:

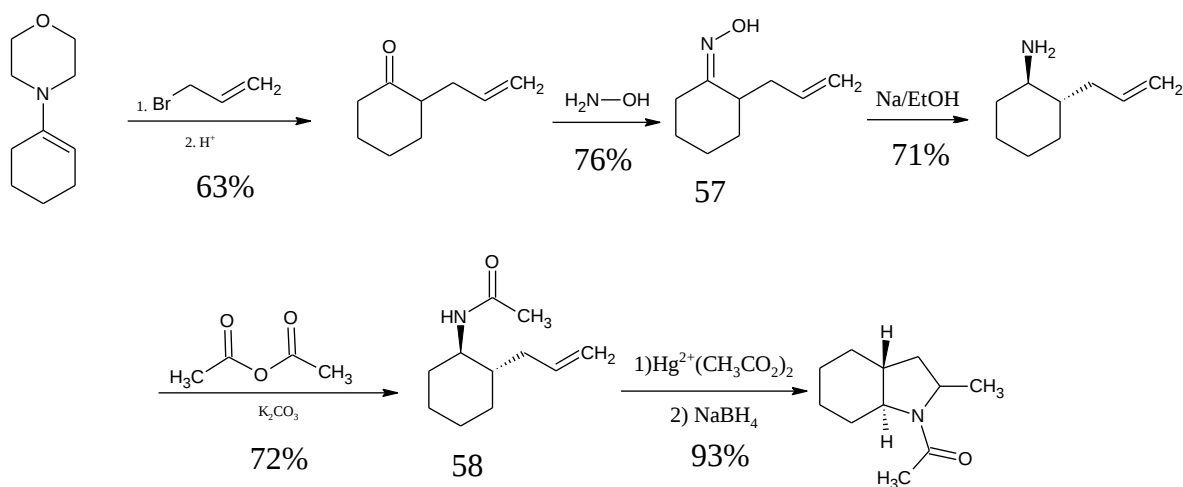


Incluso, la tautomerización a compuestos aromáticos ha sido posible en sistemas análogos al estudiado donde la posición alfa es una monosustituida^{48, 49, 50}.

Tabla 4: Tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masas del producto de la descarboxilación de 2-propargil-2-carbetoxiciclohexanona

Compuesto	Tiempo de retención	Cationes sobresalientes del espectro de masas			
	minutos	M	M-73	M-101	M-117
 2-carbetoxy-2-propargilciclohexanona	14.44	208	135	107	91
Producto isomérico	Minutos	M	M-28	M-71	M-165
	16.01	208	180	137	43

Como síntesis alterna para obtener un derivado de perhidroindol, se contempló la siguiente reacción a partir de la enamina de ciclohexanona y morfolina en presencia de bromuro de alilo para obtener un moderado 63% de rendimiento de 2-alilciclohexanona.



La reducción de la oxima de 2-alilciclohexanona (57) resultó en un paso sintético diastereoespecífico. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono sirvieron como evidencia para explicar la diastereoselectividad del método.

N-acetil-2-alilciclohexilamina (58) mostró una señal a un desplazamiento aproximado de 3.6 ppm en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón, la cual fue asignada al protón enlazado al carbono uno, como se muestra en la Figura 12, y con la señal más a campo bajo de la región alifática del espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (52.41ppm), como demuestra el experimento de correlación heteronuclear (HETCOR, por sus siglas en ingles), [línea (—) en la Figura 13].

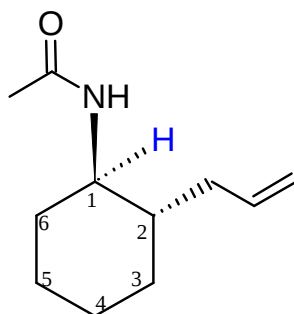


Figura 12: Rotulación de carbonos del anillo de N-acetil-2-alilciclohexilamina.

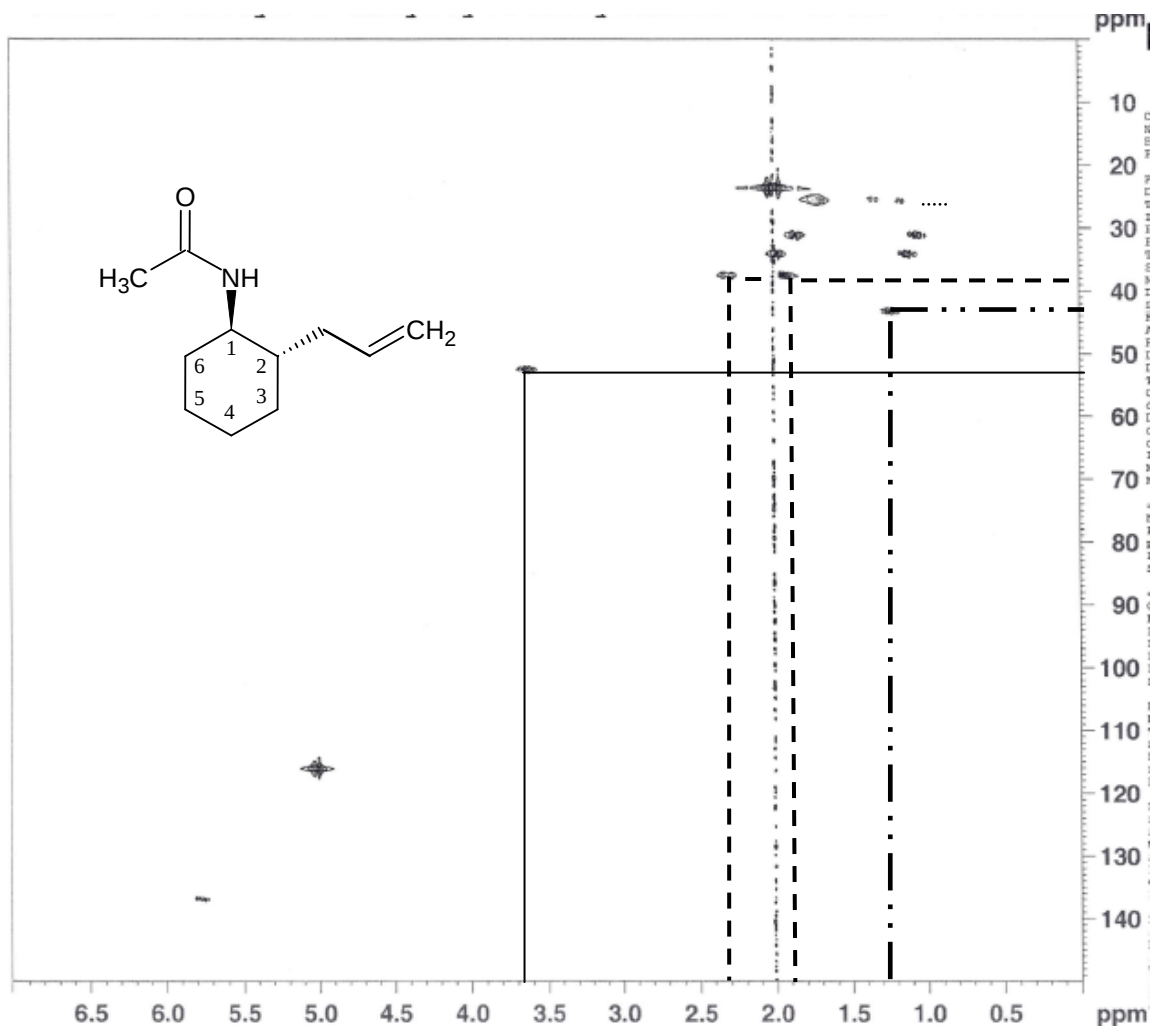


Figura 13: Espectro de correlación heteronuclear (HETCOR) de N-acetil-2-alilciclohexilamina.

La molécula de N-acetil-2-alilciclohexilamina contiene 2 centros estereogénicos (carbonos 1 y 2 de Figura 12). De los protones enlazados a estos dos carbonos estereogénicos, se pudo determinar que solo el protón atado al carbono dos [línea (— · · — · ·) Figura 13], con un desplazamiento de 1.2 ppm, muestra correlación con el par de protones diasterotópicos de la posición alílica [línea (— — —), Figura 13] según ilustrado en el espectro de correlación homonuclear (Figura 14).

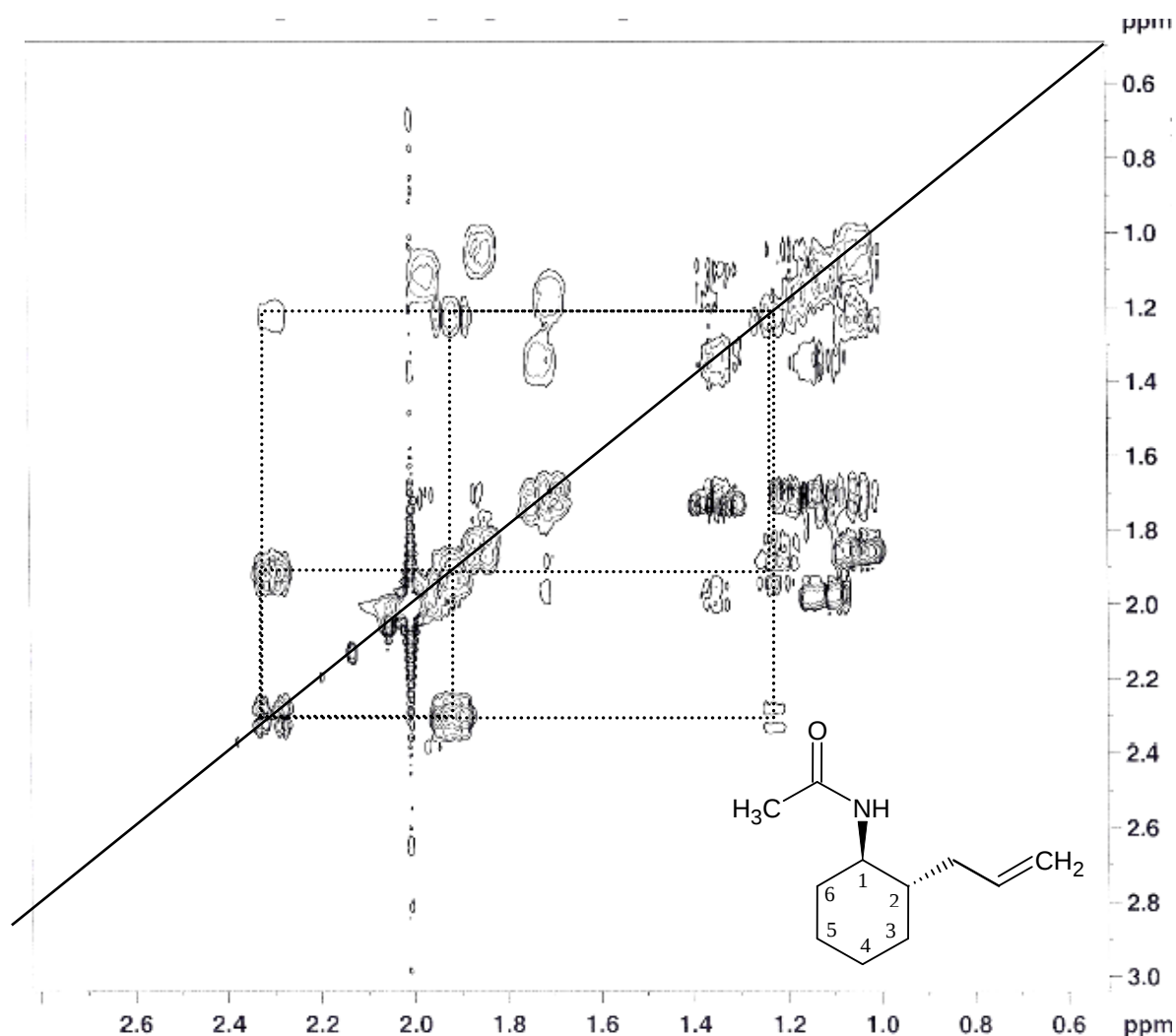


Figura 14: Ampliación del espectro de correlación homonuclear (COSY) para las señales de los protones alílicos al protón atado al carbono dos de N-acetil-2-alilciclohexilamina.

Cabe recalcar que la correlación homonuclear de protón puede ser observada entre los protones enlazados a las posiciones uno y dos de N-acetil-2-alilciclohexilamina como se ilustra en la Figura 15. Además, se observó tres acoplamientos adicionales para la señal a 3.6 ppm.

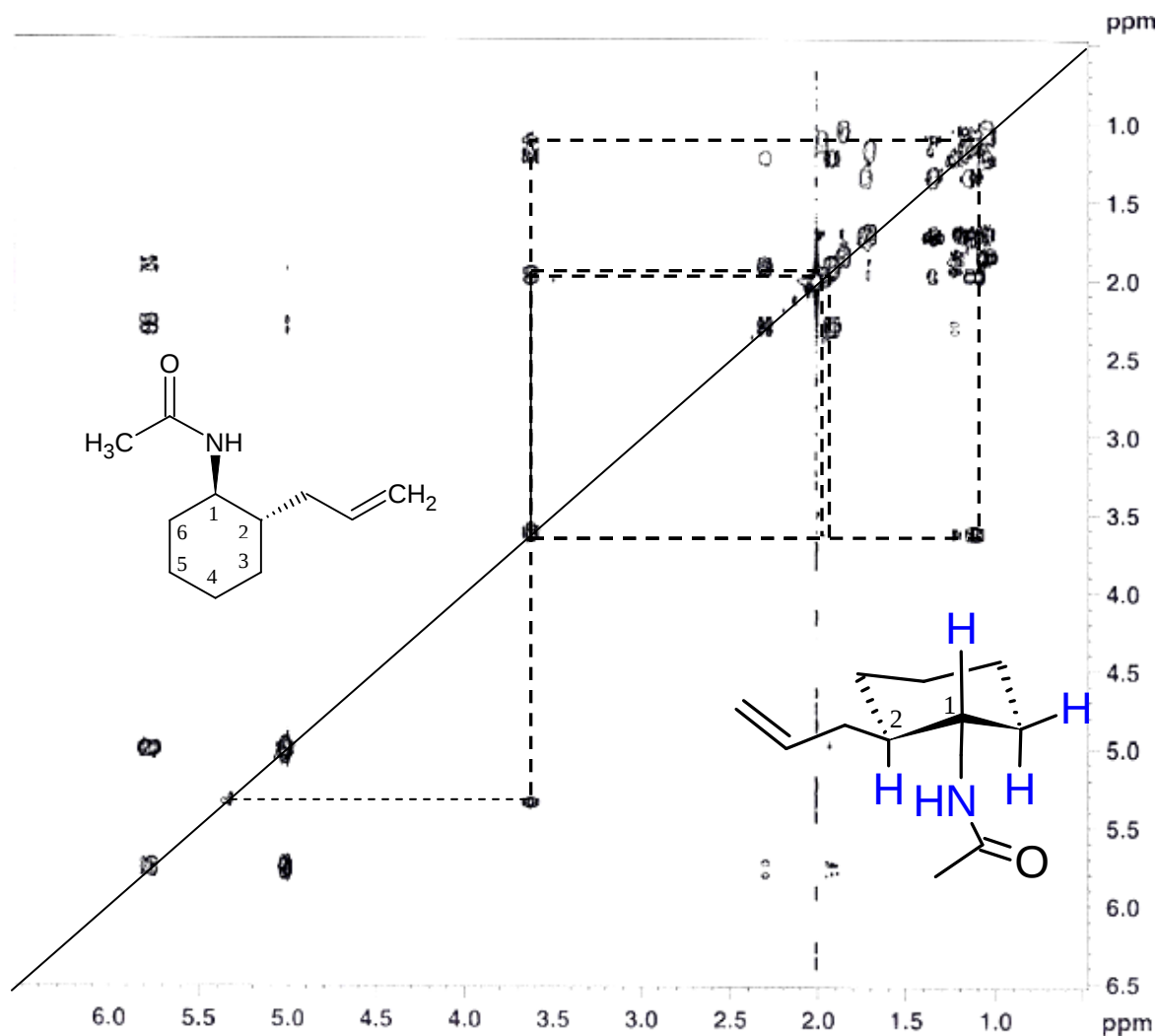


Figura 15: Espectro de correlación homonuclear de protón (COSY) para la correlación de protón de la posición uno de N-acetil-2-alilciclohexilamina.

La apariencia de la señal desplazada a 3.6 ppm y los desplazamientos individuales de cada pico, constituyente de la misma, sugiere un desdoblamiento de cuartete de dobletes, como se puede apreciar en la Figura 16.

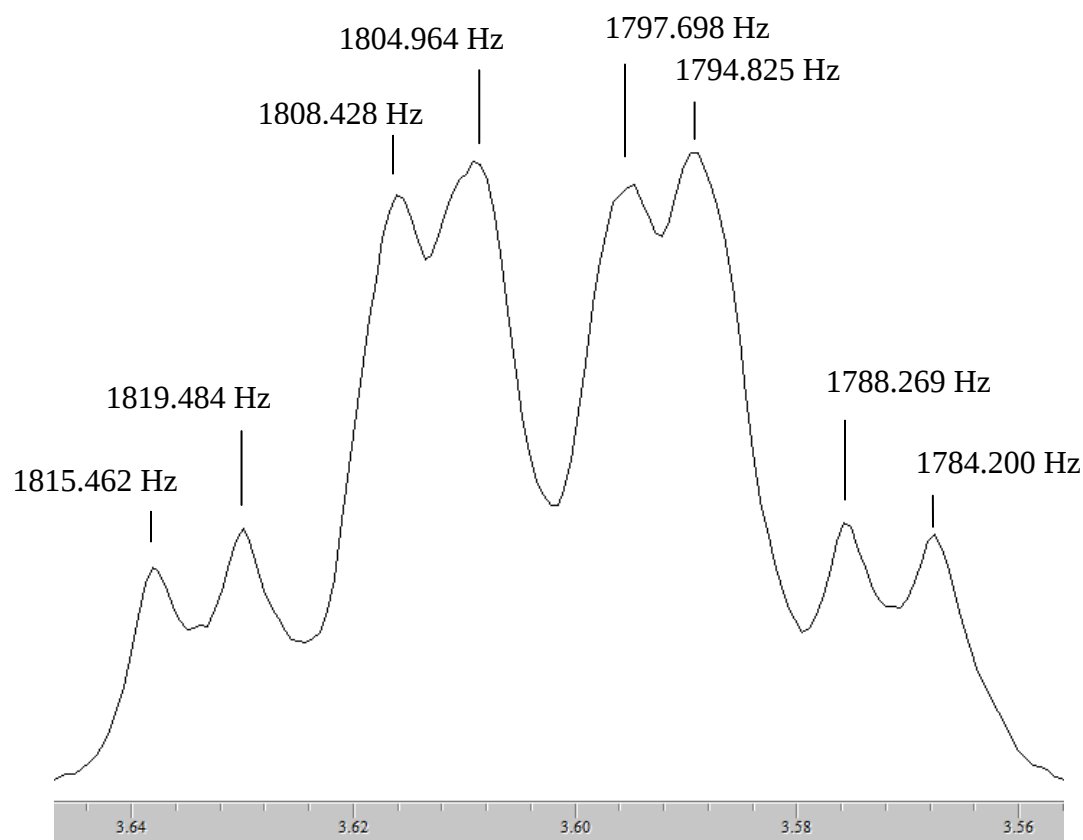


Figura 16: Ampliación del espectro de resonancia magnética nuclear de protón de N-acetil-2-alilciclohexilamina en la región de 3.6 ppm y desplazamientos en Hertz para cada uno de los picos constituyentes de la señal.

Para justificar tal desdoblamiento en base a los cuatro acoplamientos antes mencionados, dos de estos acoplamientos deben provenir de interacciones de tipo axial-axial, uno de tipo axial-ecuatorial y una última interacción con el protón atado al átomo de nitrógeno.

Cada una de las interacciones mencionadas conlleva un rango de valores típicos característicos, denominado como J de acoplamiento, el cual brinda información sobre el arreglo espacial de estos sistemas. Tabla 5 resume algunos de los valores aproximados y sus rangos para algunas constantes de acoplamiento homonucleares de protón⁵¹.

Tabla 5: Valores típicos para las distintas J de acoplamiento en compuestos alifáticos y sus rangos aproximados.

 J^2 geminal	12	12 --15
 J^3 geminal	7	6 --8
 J^3 a,a J^3 a,e J^3 e,e	10 5 3	8 --14 0 --7 0 --5
 J^3 cis (H_bH_c) J^3 trans(H_aH_c) J^3 gem(H_aH_b)	9 6 6	6 --12 4 --8 3 -- 9
 J^3 cis (H_bH_c) J^3 trans(H_bH_c) J^3 gem (H_aH_b)	4 2.5 6	2 --5 1 -- 3 3 -- 9
 J^4	0	0-7

Obtenido de: Pavia; Lampman; Kriz; Vyvyan *Introduction to Spectroscopy*; Fourth Edition.; BROOKS/COLE GENGAGE Learning.

A pesar de que se esperan tres valores distintos de acoplamiento, solo dos valores se observan en nuestro sistema. Esto sugiere que al menos tres de las constantes de acoplamiento deben ser suficientemente similares; y un último acoplamiento de relativamente menor valor (aproximadamente 11 y 4 Hertz). Generalmente, los acoplamientos de valores altos como axial-axial son justificados mediante el ángulo diedro de 180° entre ellos (Figura 17).

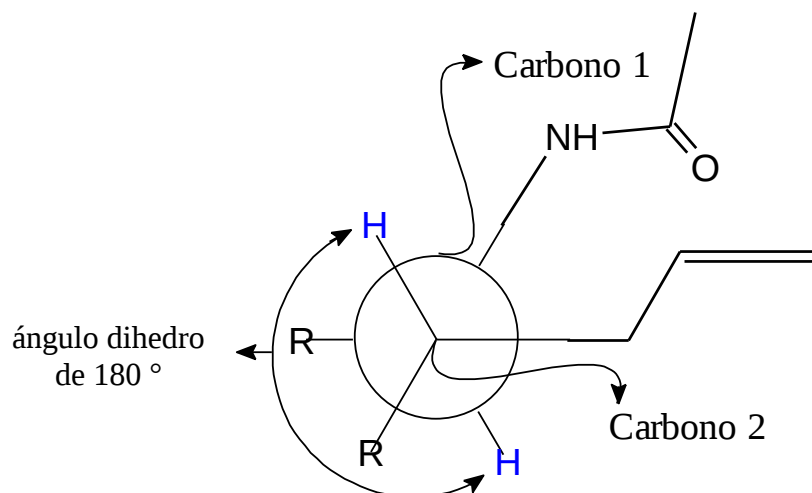


Figura 17: Proyección de Newman del carbono uno y dos de N-acetil-2- alilciclohexilamina.

Según la literatura⁵¹, comúnmente los valores para la constante de acoplamientos entre protones de amida y protones adyacentes fluctúan entre 0 – 7 Hz, muy similar al acoplamiento encontrado entre portones axial-ecuatorial. Sin embargo, estos valores típicos para acoplamientos no generan la apariencia de la señal obtenida a 3.6 ppm en este estudio (Figura 18).

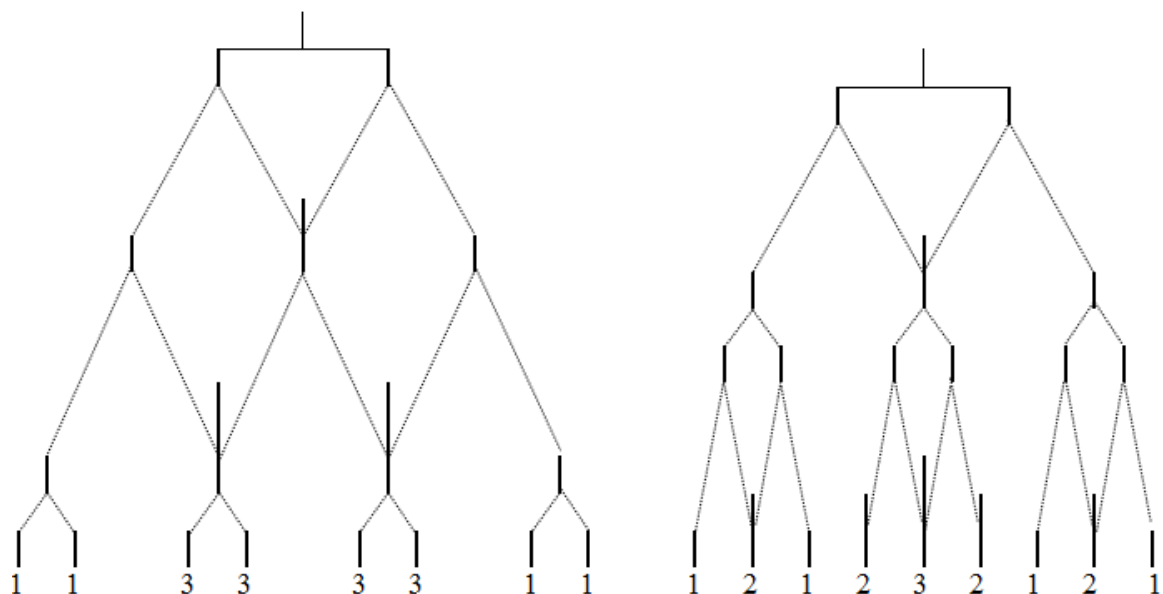
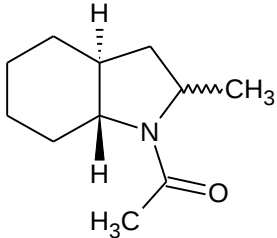
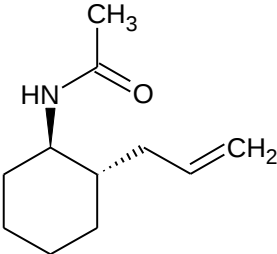


Figura 18: Desarrollo de las posibles señales en base al número de acoplamiento e intensidades. Izquierda: multiplicidad e intensidades de la señal reproducida a partir de dos valores de acoplamientos distintos; tres acoplamientos de similar valor relativamente alto y uno de poco acoplamiento a partir de acoplamientos típicos encontrados en la literatura. Derecha: dos acoplamientos de similar valor relativamente alto y 2 valores similares de poco acoplamiento.

Aunque no se pudo diferenciar si el acoplamiento de 4 Hz corresponde a un acoplamiento de hidrógenos axial-ecuatorial o la interacción con el hidrógeno de la amida, los valores encontrados para al menos dos constantes de acoplamientos cercanos a 11 Hz para estos sistemas son valores característicos de acoplamientos de tipo axial-axial.

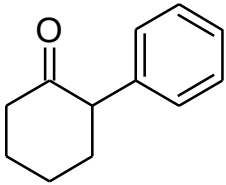
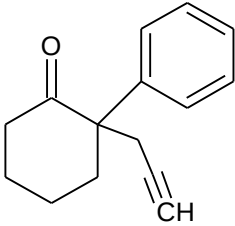
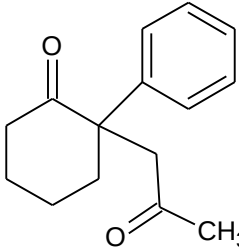
Finalmente, se puede concluir que a partir de la estereoquímica fijada en la molécula de N-acetil-2-alilciclohexilamida se obtuvo un derivado intermediario para *trans*-perhidroindol (Tabla 6) mediante una ciclación intramolecular utilizando acetato de mercurio con un 93% de rendimiento.

Tabla 6: Tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masa de *trans*-N-acetilperhidrodinol y N-acetil-2-alilciclohexilamina.

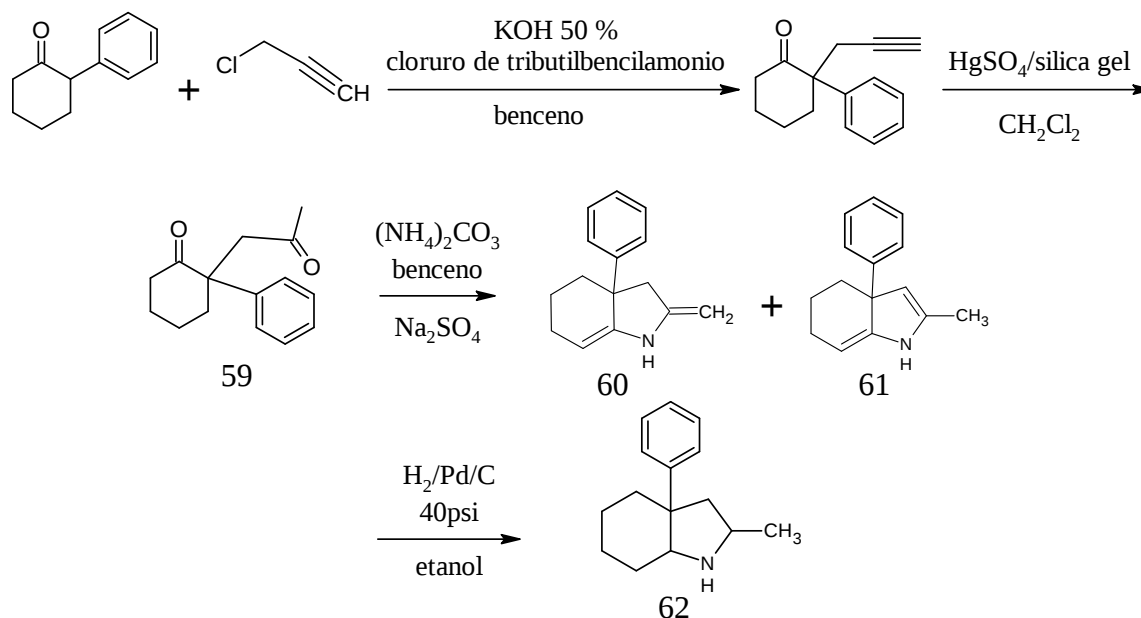
Compuesto	Tiempo de retención	Cationes sobresalientes del espectro de masas			
	Minutos	M	M-57	M-85	M-138
 <i>trans</i> -N-acetil-2-metilperhidrodinol	15.891	181	124	96	43
 N-acetil-2-alilciclohexilamina	15.052	181	43	56	60

El producto de alquilación 2-fenil-2-propargilciclohexanona a partir de 2-fenilciclohexanona se obtuvo exitosamente en un 95% de rendimiento utilizando condiciones de catálisis por transferencia entre fases. Los tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masa de los productos de las reacciones llevadas a cabo a partir de la alquilación de 2-fenilciclohexanona se encuentran resumidos en la Tabla 7.

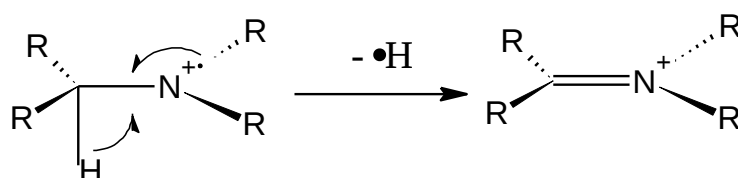
Tabla 7: Tiempos de retención y cationes sobresalientes del espectro de masas de 2-fenilciclohexanona, 2-fenil-2-propargilciclohexanona y producto de hidratación.

Compuesto	Tiempo de retención	Cationes sobresalientes del espectro de masas			
 2-fenilciclohexanona	Minutos	M	M-44	M-70	M-57
	15.58	174	130	104	117
 2-fenil-2-propargilciclohexanona	Minutos	M	M-102	M-139	M-187
	17.99	212	141	115	91
 2-fenil-2-(2-oxopropil)ciclohexanona	Minutos	M	M-71	M-97	M-121
	19.99	230	128	91	43

El derivado de perhidroindol con un grupo fenilo en la posición 3a (62) fue obtenido mediante la reducción catalítica de las enaminas isoméricas (60 y 61) obtenidas a partir de 2-fenil-2-(2-oxopropil)ciclohexanona (59).

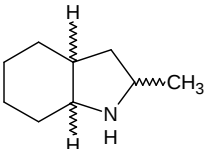


El rompimiento del enlace alfa al nitrógeno aparenta ser la ruta favorable para generar los diferentes fragmentos importantes de 62. En general, el patrón de fragmentación en las aminas en el espectro de masas está dominado por el rompimiento alfa que libera el radical de mayor estabilidad⁵³. La presencia en algunos casos del catión M-1 en los espectros de masas en las aminas se debe a la pérdida de un átomo de hidrógeno de la posición alfa, produciendo un catión iminio. Sin embargo, es necesario que el hidrógeno alfa sea capaz de colocarse en posición antiperiplanar con respecto al orbital del electrón solitario en nitrógeno para inducir la formación del enlace doble del ion iminio.

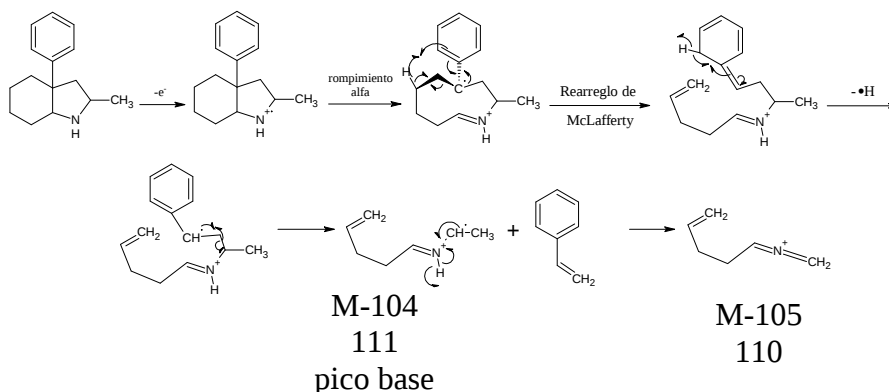


El patrón de fragmentación para 62 muestra que la ruta de fragmentación es distinta a la ruta propuesta por Villarrubia no presenta evidencia del catión conjugado M-43 generado en los derivados de 2-metilperhidroindol previamente estudiados (Tabla 8).

Tabla 8: Cationes sobresalientes en el espectro de masas de los isómeros generados de 2-metilperhidroindol.

Compuesto	Isómeros	Cationes sobresalientes del espectro de masas			
		M	M-1	M-15	M-43
	<i>trans</i> -2-metilperhidroindol	139	138	124	96
	<i>cis</i> -2-metilperhidroindol	139	138	124	96

La abstracción del protón de la posición 3a de los derivados de N-alquilperhidroindol es un paso crucial para la generación del catión conjugado M-43 y la identificación de compuestos análogos y diferenciar entre isómeros los cuales no tienen sustituyentes en dicha posición. El espectro de masas del derivado sintetizado presenta un pico base M-104 de 111 m/e. El siguiente patrón de fragmentación fue propuesto para explicar los fragmentos de mayor abundancia en el espectro de masas de 3a-fenil-2-metilperhidroindol (62):



La preferencia por la ruptura de la posición alfa entre las posiciones 3a y 7a genera el intermediario de más alta estabilidad que cualquiera de las distintas rupturas alfas de la molécula.

La estabilidad de este intermediario se debe en gran medida al alto grado de resonancia del radical bencílico con el anillo aromático. Por otra parte, se ha encontrado en la literatura que los sistemas analizados por espectrometría de masas que contienen grupos aromáticos tienden a sufrir rearrreglos del tipo McLafferty⁵³. Paralelamente, la ruptura de otro enlace alfa es posible en estos sistemas (Figura 19), para generar otro fragmento de gran abundancia.

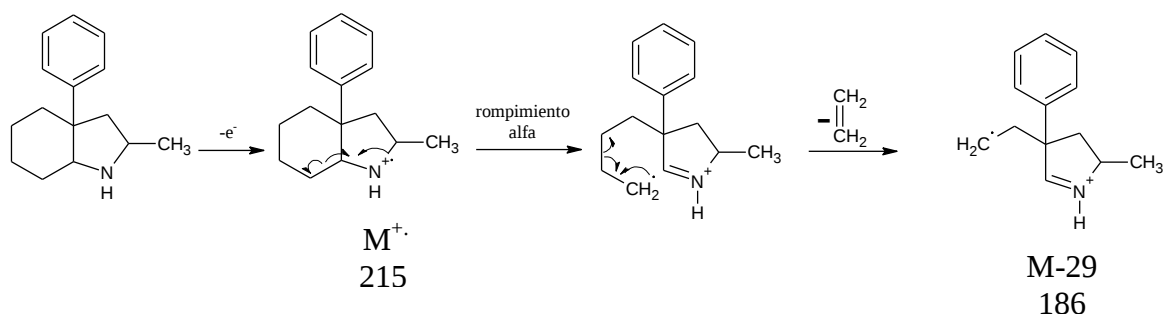


Figura 19: Patrón de fragmentación para la generación del fragmento ion radical M-29 a partir de 3a-fenil-2-metilperhidroindol.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La primera ruta sintética a partir de 1-trimetilsiloxiciclohexeno para obtener diferentes productos alfa-sustituídos de ciclohexanona no resultó ser una alternativa. Algunas dificultades encontradas fueron: falta de condiciones anhidras y las cantidades de catalítico de sal cuaternaria de flúor, la cual necesita estar presente al menos estequiométricamente 1:1 con el material de partida.

La formación del derivado de pirrol 64 a partir de 2-(2-oxopropil)ciclohexanona (63) no pudo ser obtenido debido a que era un paso sintético posterior a la ruta propuesta a partir de 1-trimetilsiloxiciclohexeno, la cual no fue posible.

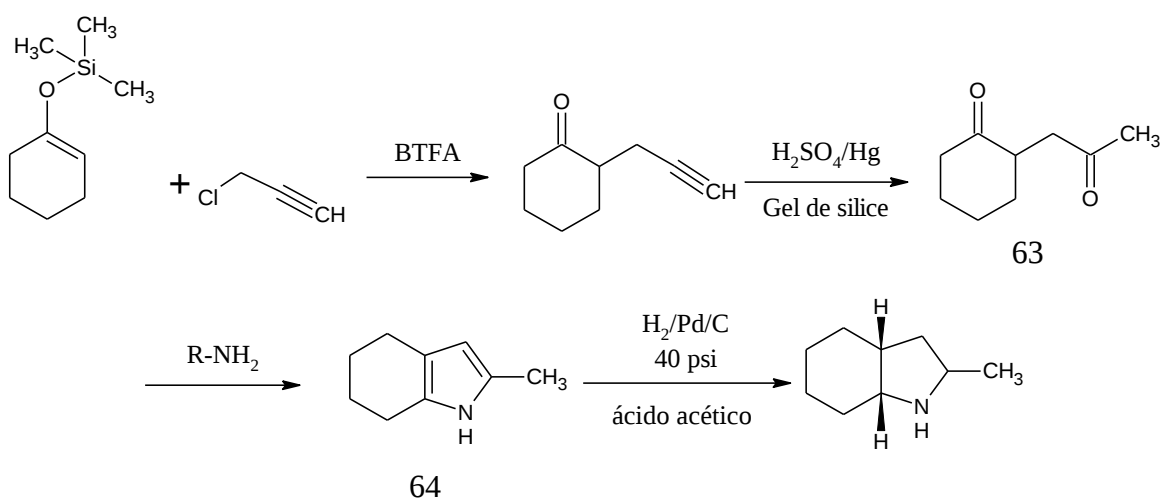


Figura 20: Ruta sintética propuesta para obtener el derivado *cis*-perhidroindol a partir de 1-trimetilsiloxiciclohexeno, pero no exitosa.

Tampoco se obtuvo a partir de 2-fenil-2-(2-oxopropil)ciclohexanona (56) debido a que este derivado, a pesar de ser un compuesto 1,4-dicarbonílico, necesita al menos un protón disponible en la posición alfa sustituida para que el paso de aromatización al derivado de pirrol sea posible. No obstante, se pudo obtener 3a-fenil-2-metilperhidroindol.

trans-N-Acetil-2-metilperhidroindol fue obtenido mediante una ciclación intramolecular de N-acetil-2-alilciclohexilamina en buen rendimiento. Esta ruta permite obtener derivados de perhidroindol con isomería *trans* que no son posibles mediante los métodos comúnmente empleados para perhidroindoles mediante reducción catalítica, donde se obtiene en gran mayoría el isómero *cis*. Los espectros de resonancia magnética nuclear de N-acetil-2-alilciclohexilamina sirvieron para justificar la diastereoselectividad de nuestro método.

Por otro lado, en el espectro de masas estudiado para 3a-fenil-2-metilperhidroindol se observó que cuando el sustituyente aromático se encuentra a tres lugares de enlaces, la preferencia por la ruptura alfa que se lleva a cabo es la que genera el radical bencilo; la especie de más alta estabilidad. Este tipo de fragmentación fue preferible a la fragmentación a partir de otros rompimientos alfas con el anillo que se observan paralelamente en el espectro de masas.

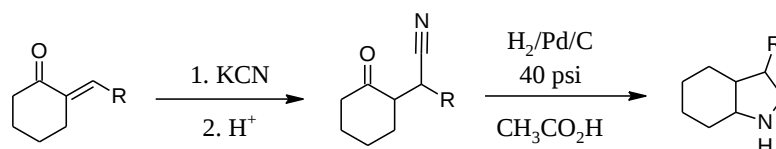
El rompimiento alfa del anillo propuesto inicialmente por Villarrubia fue también observado en el sistema. No obstante, no se observó la formación del catión M-43 a partir de dicha fragmentación. Esto es evidencia de que la abstracción del protón en la posición 3a de alquilperhidroindoles es crucial para el mecanismo propuesto para la formación del catión conjugado M-43.

Como recomendación, la síntesis de perhidroindoles podría ser llevada a cabo a partir de un derivado 1,4-dicarbonílico mediante las reducciones parciales de los intermediarios formados en presencia de una amina en un medio reductor como hidrogenaciones catalíticas sin la formación de pirrol como compuesto aromático

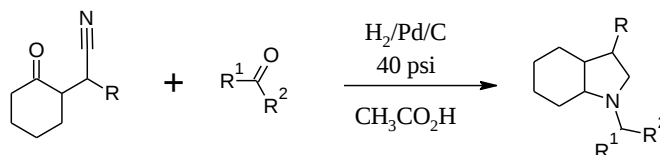
intermediario, todo en un solo paso. Este método ofrecería acortar las rutas sintéticas para estos derivados sin tener que aislar previamente dichos intermediarios.

Además, se recomienda las siguientes secuencias de reacciones para la síntesis de perhidroindoles con sustituyentes en el átomo de nitrógeno y en la posición tres:

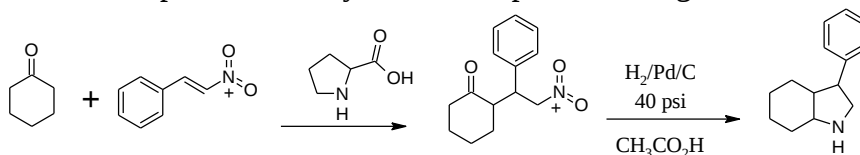
1. La adición de Michael utilizando cianuro de potasio a un derivado de ciclohexanona alfa-beta insaturado seguido de la reducción catalítica del grupo nitrilo para la formación del derivado de perhidroindol.



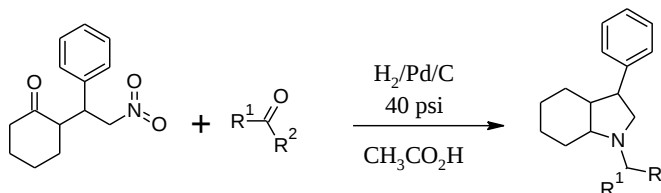
2. La reducción del grupo nitrilo en presencia de cetonas y aldehídos en un medio reductor, todo en un solo paso.



3. La reducción del producto de adición de Michael de ciclohexanona y beta-nitroestireno en presencia de prolina como organocatalizador para obtener el derivado 3-fenilperhidroindol y estudiar su patrón de fragmentación.



4. La reducción del grupo nitro en presencia de cetonas y aldehídos en un medio reductor, todo en un solo paso.



REFERENCIAS

- (1) Sayago, F. J.; Laborda, P.; Calaza, M. I.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2011, 2011–2028.
- (2) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 261–280.
- (3) Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2747–2762.
- (4) Xu, Y.-T.; Hon, P.-M.; Jiang, R.-W.; Cheng, L.; Li, S.-H.; Chan, Y.-P.; Xu, H.-X.; Shaw, P.-C.; But, P. P.-H. *Journal of Ethnopharmacology* **2006**, 108, 46–53.
- (5) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1126–1142.
- (6) A review of *Stemona* (*Stemona tuberosa*) Lour - *Stemona_tuberosa.pdf*
http://www.dweckdata.com/Published_papers/Stemona_tuberosa.pdf.
- (7) Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nat Rev Cancer* **2004**, 4, 253–265.
- (8) Zaiem, A.; Zannad, F. *Future Cardiology* 4, 219–235.
- (9) Dong, Y.-F.; Kataoka, K.; Tokutomi, Y.; Nako, H.; Nakamura, T.; Toyama, K.; Sueta, D.; Koibuchi, N.; Yamamoto, E.; Ogawa, H.; Kim-Mitsuyama, S. *FASEB J* **2011**, 25, 2911–2920.
- (10) Adkins, H.; Coonrad, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1563–1570.
- (11) King, F. E.; Bovey, D. M.; Mason, K. G.; Whitehead, R. L. S. D. *J. Chem. Soc.* **1953**, 250–255.
- (12) Booth, H.; King, F. E. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2688–2693.
- (14) Muxfeldt, H.; Schneider, R. S.; Mooberry, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 3670–3671.
- (15) Taguchi, H.; Ohishi, T.; Kugita, H. *Chemical & pharmaceutical bulletin* **1970**, 18, 1008–1014.
- (16) Brown, H. C.; Salunkhe, A. M. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 1265–1268.
- (17) Sha, C.-K.; Huang, S.-J.; Huang, C.-M.; Hong, A.-W.; Jeng, T.-H. *Pure and Applied Chemistry* **2000**, 72, 1773–1776.
- (18) Pfau, M.; Tomas, A.; Lim, S.; Revial, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1143–1147.
- (19) Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* 64, 8134–8140.
- (20) Pansare, S. V.; Lingampally, R.; Kirby, R. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 556–559.

- (21) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aube, J. *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 6018–6024.
- (22) Tamura, O.; Matsukida, H.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5537–5545.
- (23) Yang, L.; Wang, X.; Pan, Z.; Zhou, M.; Chen, W.; Yang, X. *Synlett* **2010**, *2011*, 207–210.
- (24) Durant, J. C. Utilidad y Alcance de la Reaccion de Animación Reductiva en la Síntesis de N-Alquilindolinas y N-Alquilperhidroindoles, Universidad de Puerto Rico, Mayagüez. P. R., 1998.
- (25) Villarrubia, J. I. Síntesis y Estudios de Espectroscopia de Masas de 7-azabicyclo[4.3.0]nonano y Algunos de sus Derivados, Universidad de Puerto Rico Mayagüez. P. R., 1997.
- (26) Sotomayor, R. J. Synthesis of 7-azabicyclo[4.3.0]nonane Derivatives Through Partially Reduced Indoles, Universidad de Puerto Rico Mayagüez. P. R.: 1992.
- (27) Mokotoff, M.; Sprecher, R. F. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2623–2631.
- (28) Bastable, J. W.; Hobson, J. D.; Riddell, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2205–2213.
- (29) Blossey, E. C.; Budzikiewicz, H.; Ohashi, M.; Fodor, G.; Djerassi, C. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 585–595.
- (30) Mokotoff, M.; Hill, S. T. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1988**, *25*, 65–71.
- (31) Collins, C. J.; Lanz, M.; Singaram, B. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3673–3676.
- (32) Flaniken, J. M.; Collins, C. J.; Lanz, M.; Singaram, B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 799–801.
- (33) Maruoka, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679–697.
- (34) Makosza, M. *Pure and Applied Chemistry* **2000**, *72*, 1399–1403.
- (35) Jones, A. R. *Aldrichimica Acta* **1976**, *9*, 35–45.
- (36) Paleček, J.; Kuthan, J. *Synthesis* **1976**, *1976*, 550–551.
- (37) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkowicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- (38) Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synthetic Communications* **2009**, *40*, 295–302.
- (39) Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3920–3922.

- (40) Vincent, M.; Rémond, G.; Portevin, B.; Serkiz, B.; Laubie, M. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 1677–1680.
- (41) Ford, R. A.; Gordon, A. J. *The Chemist's Companion*; John Wiley & Sons: New York, 1972.
- (42) Almarego, W. L.; Chai, C. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Fifth Edition.; Butterworth-Heinemann, 2003.
- (43) Kuwajima, I.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3257–3258.
- (44) Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Hashimoto, K. *Tetrahedron* **1983**, 39, 975–982.
- (45) pKa_compilation.pdf http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf.
- (46) Henderson, D.; Richardson, K. A.; Taylor, R. J. K.; Saunders, J. *Synthesis* **1983**, 1983, 996–997.
- (47) Organic Syntheses Prep <http://www.orgsyn.org/orgsyn/prep.asp?prep=cv1p0351>.
- (48) Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 9195–9198.
- (49) MaGee, D. I.; Leach, J. D.; Setiadji, S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2847–2856.
- (50) Bourgeois, D.; Prunet, J.; Pancrazi, A.; Prangé, T.; Lallemand, J.-Y. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 2000, 4029–4036.
- (51) Pavia; Lampman; Kriz; Vyvyan *Introduction to Spectroscopy*; Fourth Edition.; BROOKS/COLE GENGAGE Learning.
- (52) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectroscopy Identification of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1991; p. p. 30.
- (53) Pavia, D.; Lampman, G.; Kriz, G.; Vyvyan, J. *Introduction to Spectroscopy*; BROOKS/COLE GENGAGE Learning, 2009; p. p.463.