



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“ALCALOIDES DEL SCELETIUM”

(AIZOACEAS)

**Síntesis total de la (±)-Joubertinamina, la (±)
-Epijoubertinamina y la (±)-Mesembrina**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a

JOSE DE JESUS SORIA ZARATE

México, D. F.



1981



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRÉSIDENTE: Dra. Gloria Pérez de Guzmán.

VOÇAL: Dr. Victor M. Coronado Bravo.

SECRETARIO: Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.

1er. SUPLENTE: M. en C. Eduardo Marambio Dennett.

2º. SUPLENTE: Q. José Manuel Méndez Stivalet.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

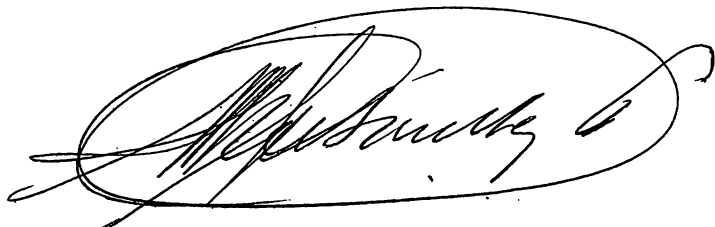
SUSTENTANTE:

José de Jesús Soria Zárate.



ASESOR DEL TEMA:

Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.



A MIS PADRES

Con profundo agradecimiento al Dr. Ignacio H. Sánchez Flores, por haberme dado la oportunidad de participar en éste trabajo y otorgarme su sincera amistad, así como un ejemplo inigualable de dedicación, esfuerzo y cariño hacia el desarrollo de la profesión.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

I N D I C E .

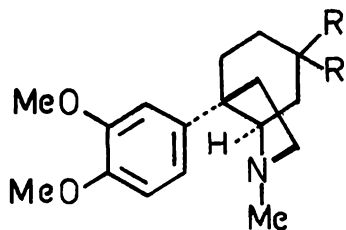
	Pág.
I) INTRODUCCION	1
II) DISCUSION	8
III) PARTE EXPERIMENTAL	31
IV) CONCLUSIONES	48
V) BIBLIOGRAFIA	49

INTRODUCCION

El interés despertado entre los farmacólogos y químicos, desde hace casi cien años, por los constituyentes de ciertas especies de "Sceletium" (familia Aizoaceae)¹, originarias del suroeste de Africa, tiene su origen en la preparación denominada "Channa" o "Koegoed"², un estimulante de uso común entre los nativos de algunas tribus de esa región, que se obtiene mediante fermentación de varias especies de Sceletium y que al ser masticada produce efectos fuertemente narcóticos similares a los causados por la cocaína³.

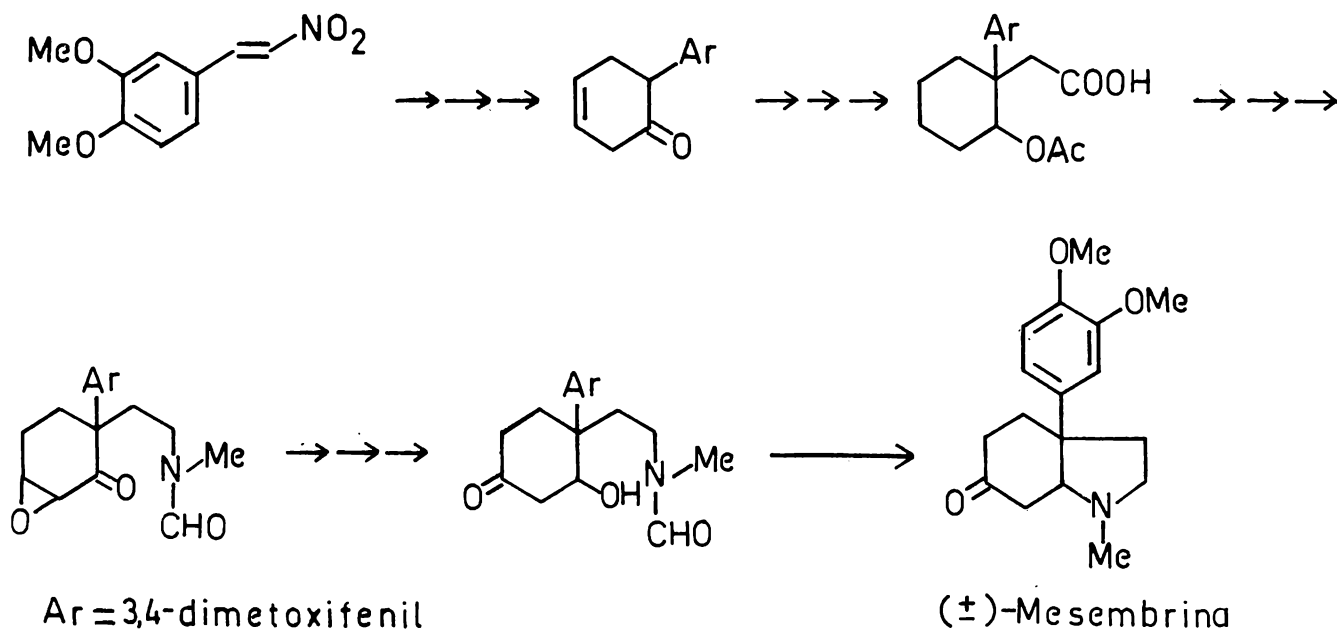
Sustancias alcaloidales fueron detectadas en el "Channa" por Meiring⁴, en 1896 y estudios posteriores mostraron que consistía en una mezcla de alcaloides, los cuales estaban íntimamente relacionados estructuralmente con el más abundante e importante al que se le llamó Mesembrina⁵. Su nombre se derivó del entonces llamado género Mesembryanthemum Dil, el cual recientemente ha sido reclasificado en el género Sceletium N.E. Brown.

El esqueleto básico de los alcaloides de tipo mesembrano está representado por el N-metil-3a-(3,4-dimetoxifenil)-cis-octahidroindol(Ia), siendo la estructura determinada para la Mesembrina⁶ la N-metil-3a-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-cis-octahidroindol (Ib).



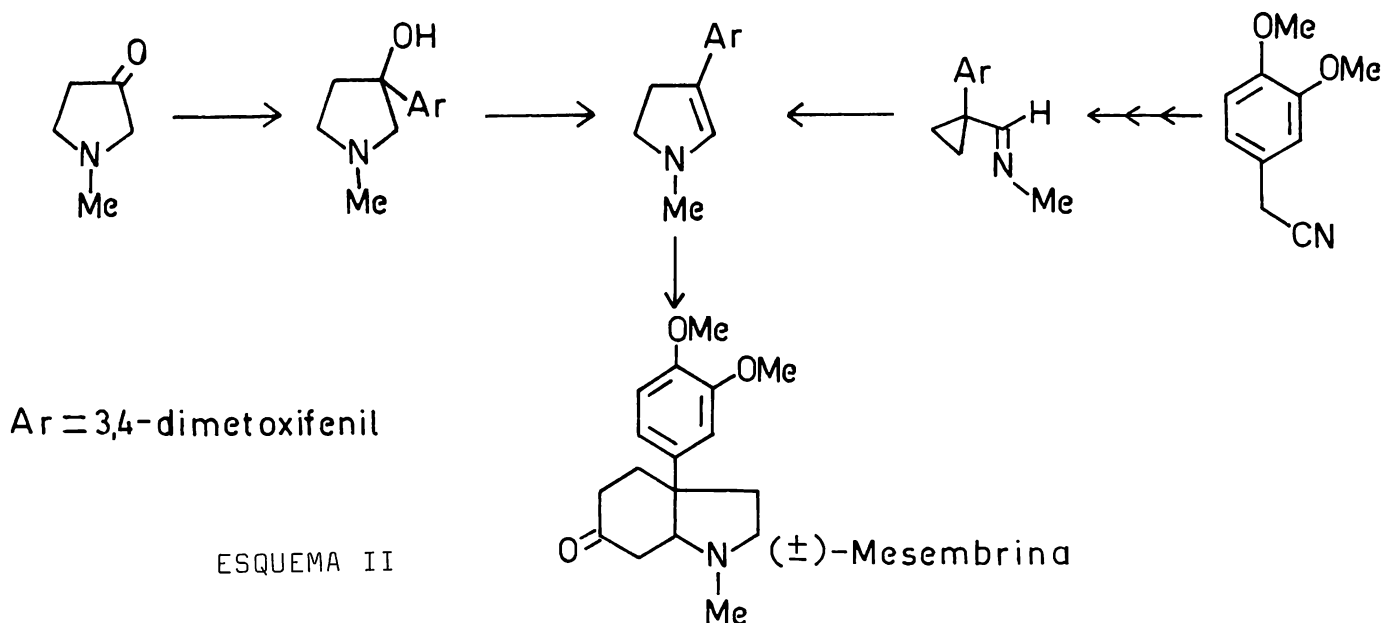
- I a) R, R' = H
b) R, R' = O

Existen numerosas síntesis ⁷ de la mesembrina, siendo la primera la realizada por Shamma ^{7a} en 1965, cuya ruta consta de 20 pasos y parte del 3,4-dimetoxifenil-nitroestireno, (Esquema I)



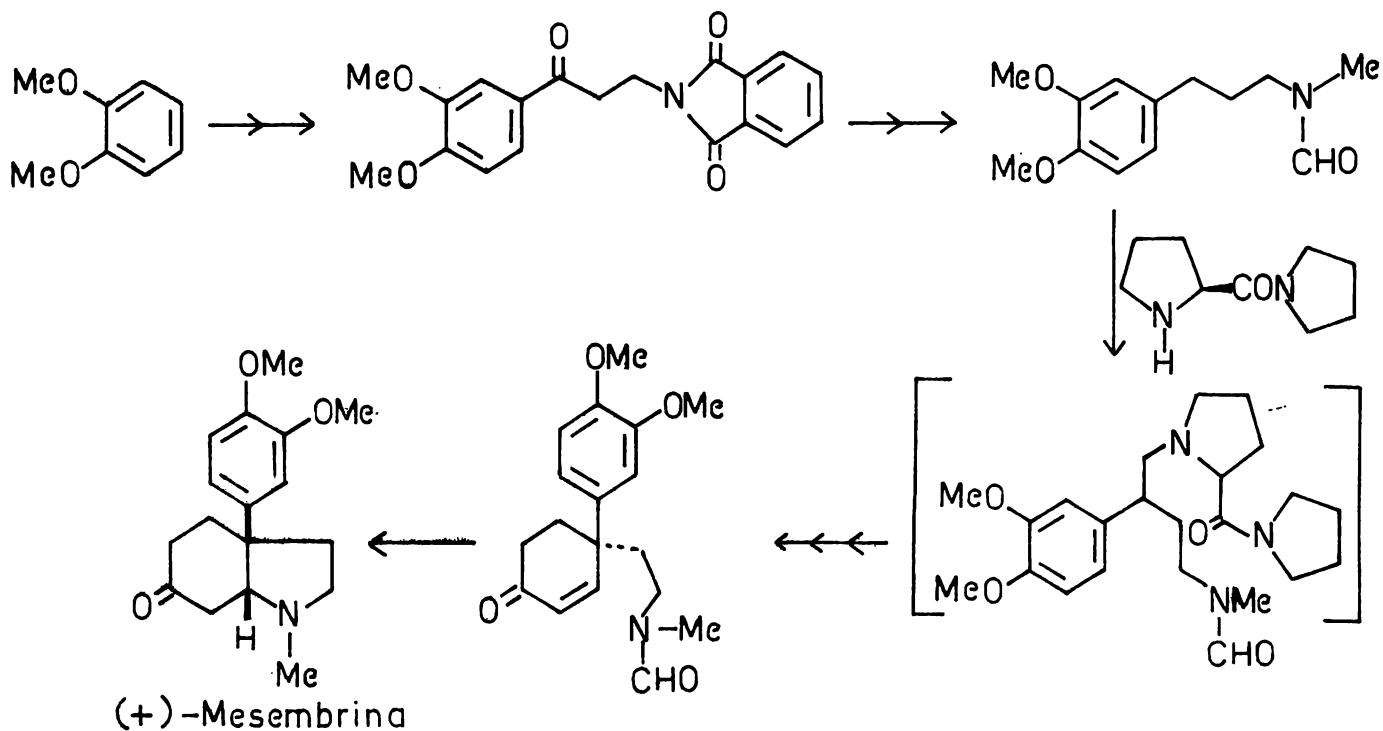
ESQUEMA I

En 1968 Curphey ^{7b} y Stevens ^{7c} sintetizaron la mesembrina utilizando como intermediario común en ambas rutas la 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolina, pero preparada por diferente manera como puede observarse en el Esquema II, Curphey partió de la N-metil-3-pirrolidona y Stevens del 3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo con la posterior transposición en medio ácido de una ciclopropil imina.



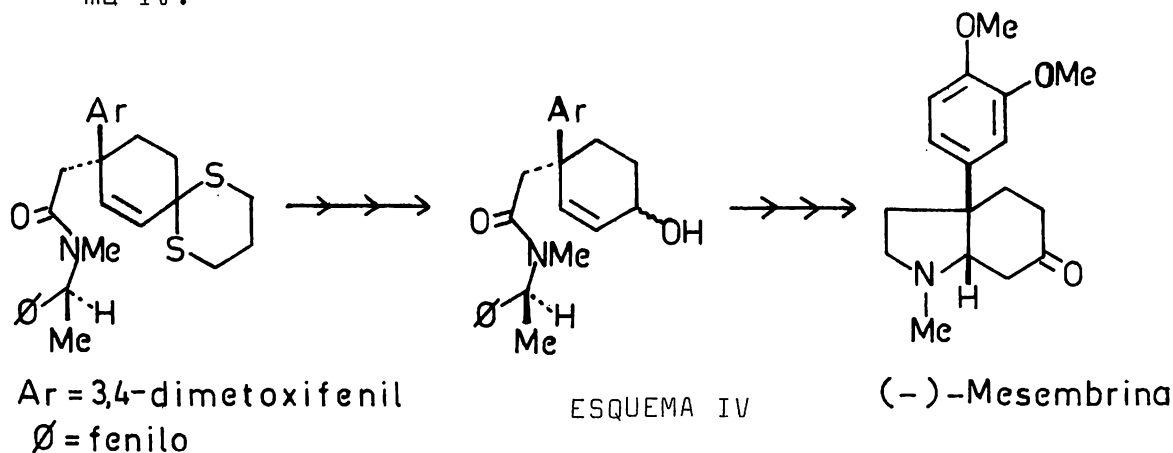
ESQUEMA II

La primera síntesis asimétrica de la mesembrina fué reportada por Yamada ^{7h} en 1971, utilizando un derivado del aminoácido - L-prolina mostrado en el Esquema III.



ESQUEMA III

En otra ruta sintética Strauss ⁷ en 1979 reportó una síntesis asimétrica para el enantiómero levógiro de la Mesembrina, aplicando una transposición [3.3] tipo Claisen-Eschenmoser sobre un arilciclohexenol, obteniendo una amida quiral, como se muestra en el Esquema IV.

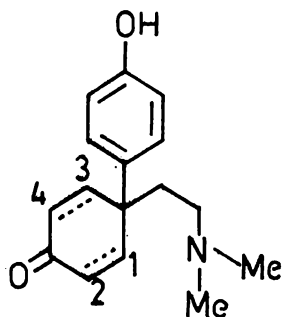


ESQUEMA IV

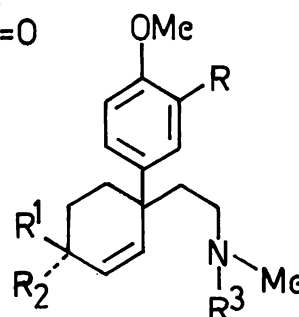
Algunos de los alcaloides del tipo mesembrano exhiben actividad sobre el sistema nervioso central ⁸, entre ellas la Mesembrina, lo cual ha sido el principal atrayente para la constante búsqueda de nuevas rutas de síntesis.

En estudios posteriores de diferentes especies del *Sceletium*, Arndt y Krueger ⁹ en 1970 reportaron que de *Sceletium Joubertii* L. Bol. aislaron los alcaloides: joubertiamina (IIa), dihidrojoubertiamina (IIb) y dehidrojoubertiamina (IIc), que son alcaloides que carecen del esqueleto básico del mesembrano y se conocen como secomesembranos.

- II a) Insat. en 1-2
b) Saturado.
c) Insaturado.
en 1-2 y 3-4.

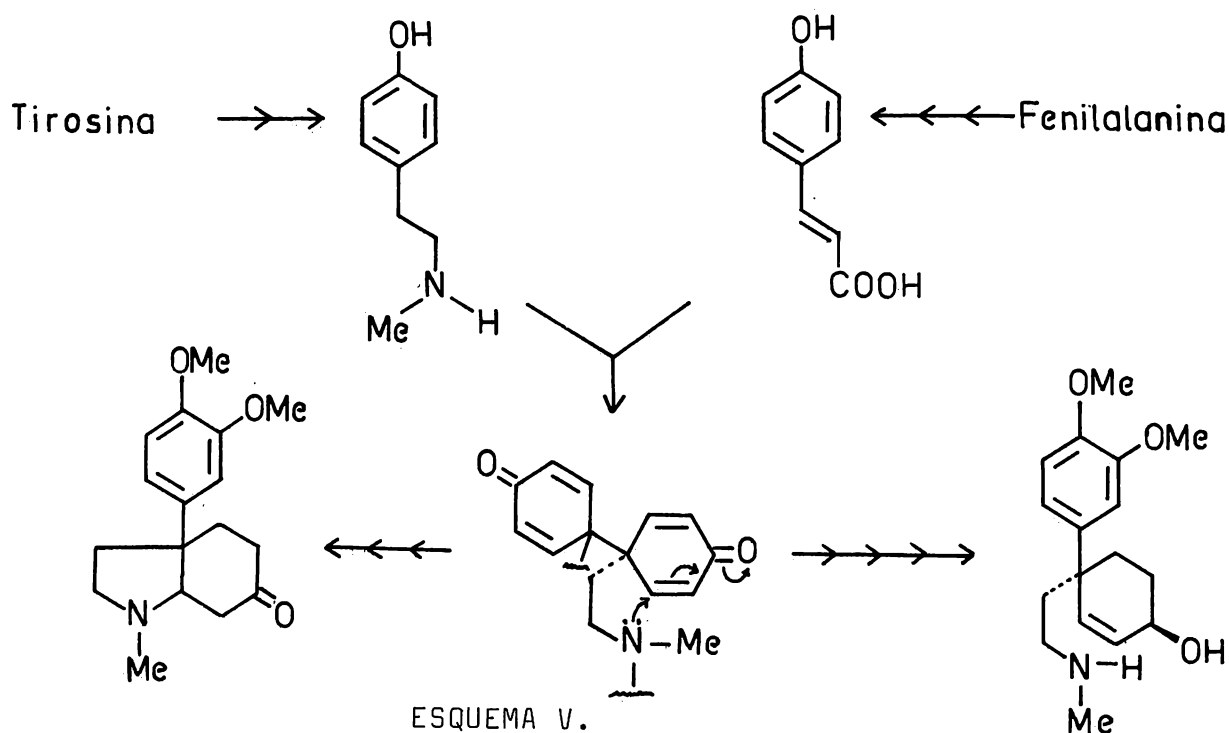


- III a) $R=H, R^1 R^2=O$
 $R^3=Me$
b) $R=OMe$
 $R^1=OH$
 $R^2 R^3=H$

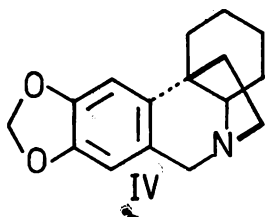


También se encontró la o-metil joubertiamina (IIIa), y hacia principios de 1978 de la misma *Sceletium joubertii* L. Bol. Psotta ¹⁰ aisló un nuevo alcaloide secomesembrano, al que llamó Joubertinamina (IIIb).

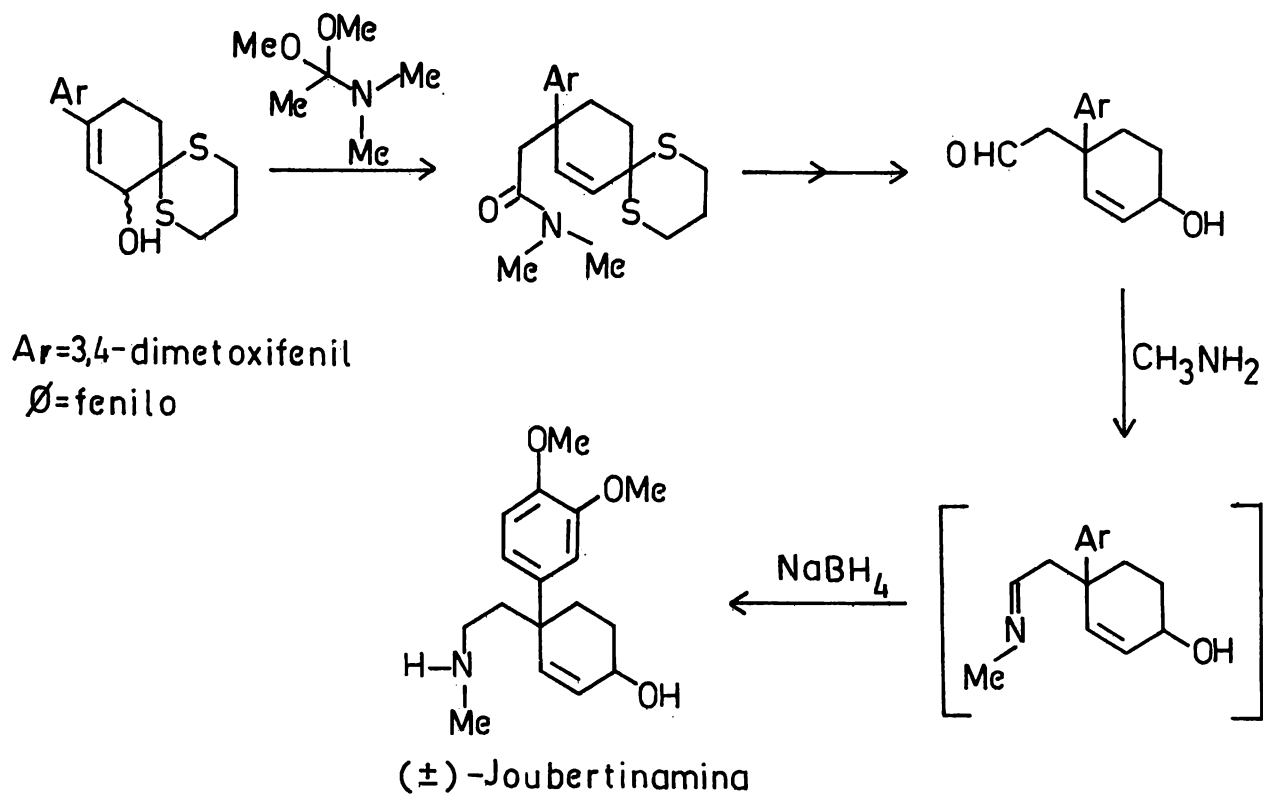
Se pensó en una relación biogenética entre los alcaloides mesembranos y los secomesembranos, la cual se comprobó ¹¹ mediante una larga serie de experimentos, que pueden expresarse en forma general en el Esquema V.



Aparte del interés farmacológico, los alcaloides decomesembranos han llamado la atención de los químicos sintéticos por su conversión a miembros de la serie cíclica ó de los mesembranos, los que a su vez pueden transformarse, mediante reacciones apropiadas, en derivados de los 5,10b-etanofenantridinas, un grupo de alcaloide ¹² pertenecientes a la familia de las Amarilidaceas ¹³ y que tienen la estructura básica del crinano (IV).



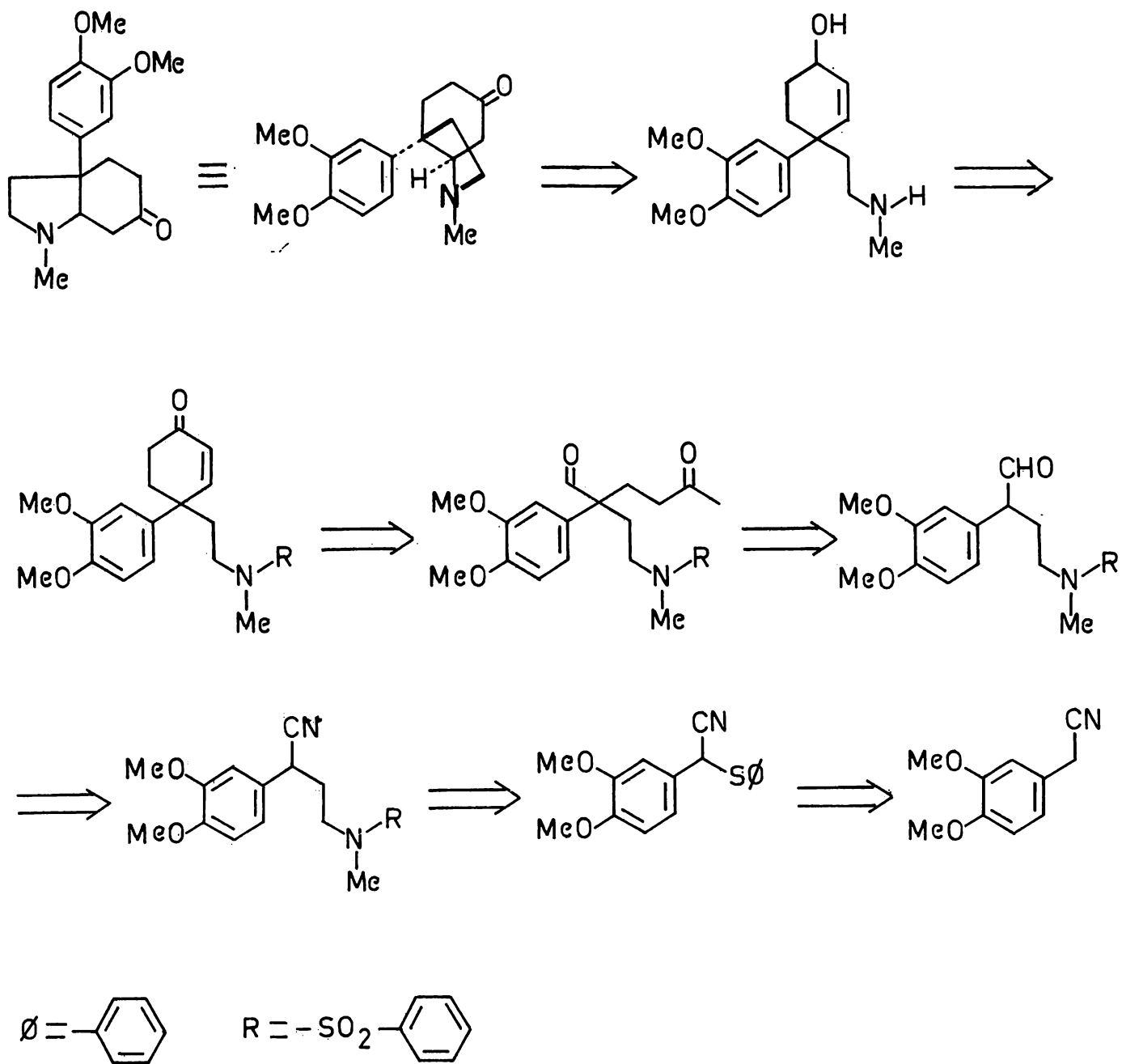
Se han reportado numerosas síntesis ¹⁴ para los alcaloides secomesembranos, pero para la Joubertinamina sólo la realizada por Psotta ¹⁵ en 1978, que consta de 8 pasos a partir de la 3-etoxi-2-ciclohexenona y está basada en una reacción tipo Claisen-Eschenmoser de formación de una acetamida ⁷, como puede observarse en el Esquema VI.



ESQUEMA VI.

En el presente trabajo se presenta una nueva ruta sintética para alcaloides mesembranos y secomesembranos, que se comprueba por la síntesis total de la (±)-Joubertinamina, la (±)-Epijoubertinamina y la (±)-Mesembrina.

El diseño de la ruta sintética se hizo en base al análisis antitético ¹⁶, mostrado en el Esquema VII.



ESQUEMA VII.

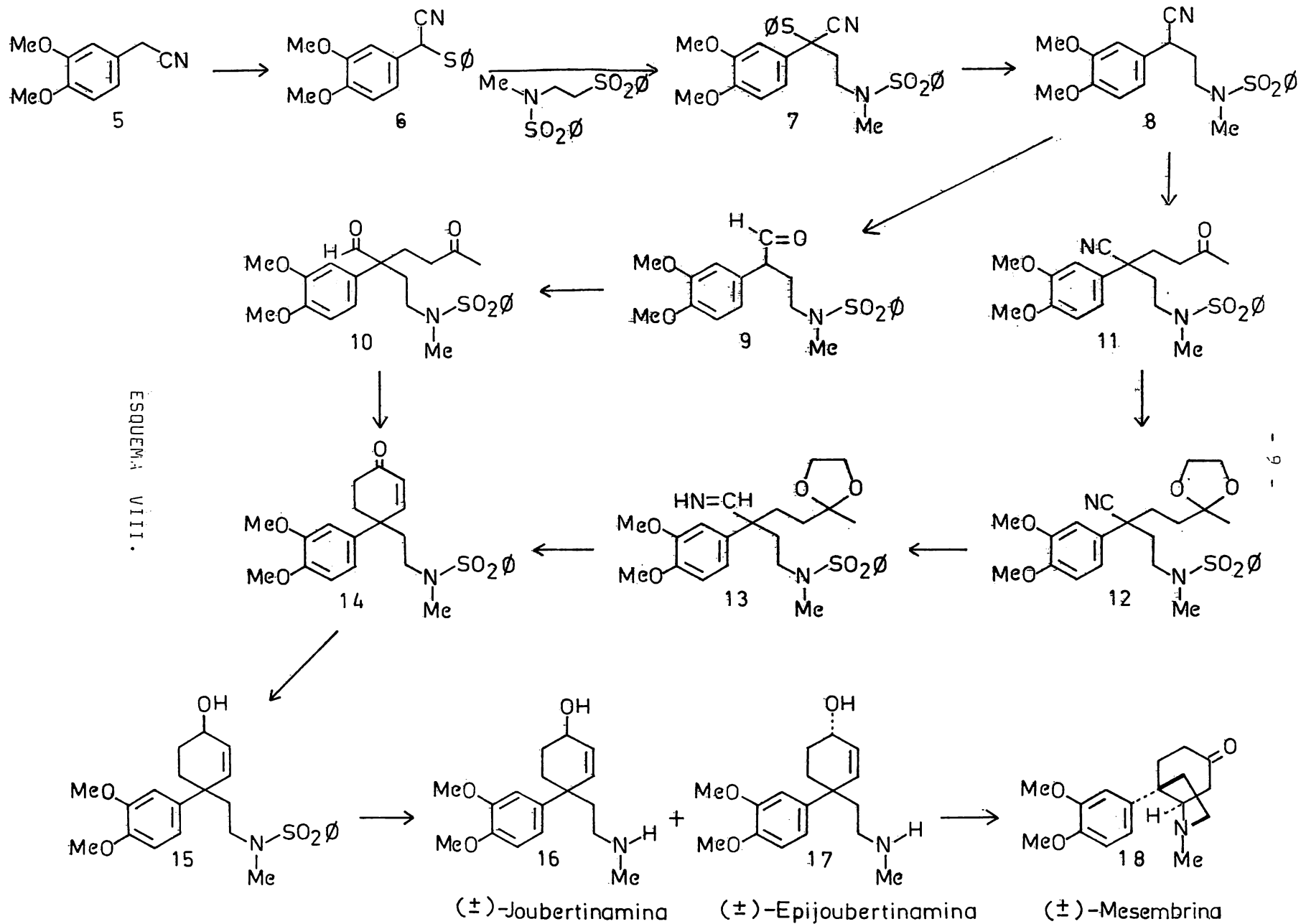
DISCUSSION

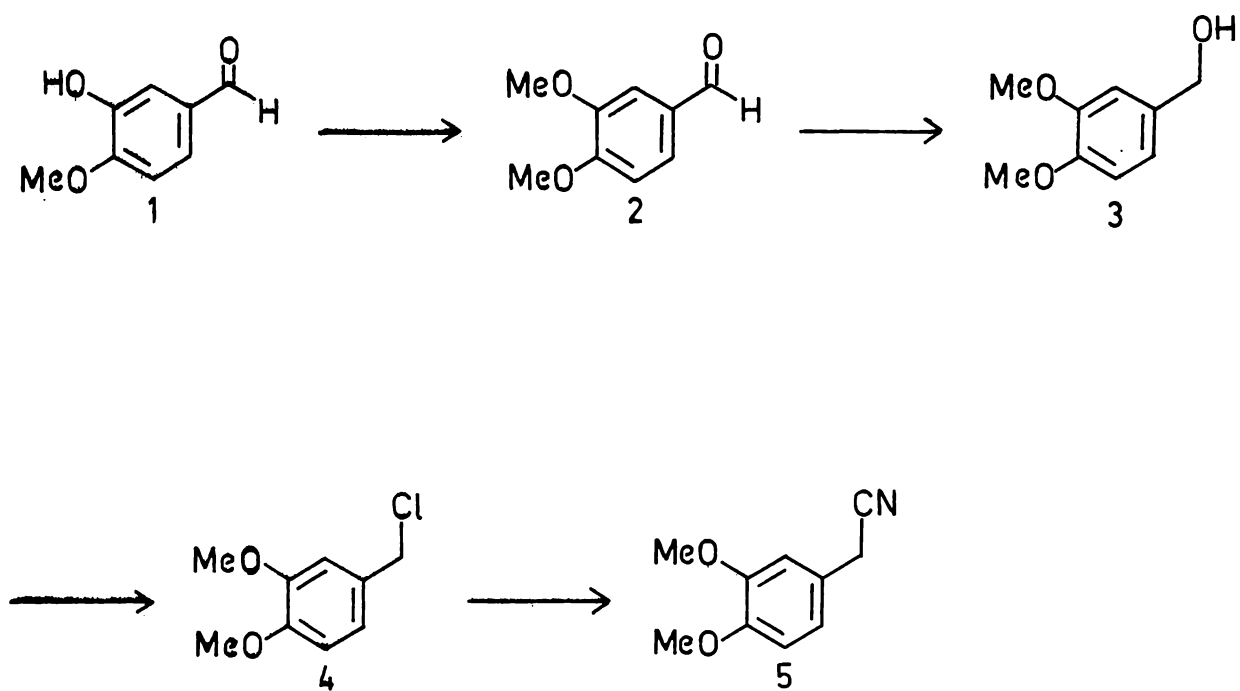
La serie de reacciones llevadas a cabo experimentalmente se muestran en el Esquema VIII, en donde se presentan dos innovaciones para la síntesis de alcaloides mesembranos y secomesembranos una es el empleo de un aril-acetonitrilo α -sulfenilado como equivalente sintético del aldehído correspondiente, en tal forma que permita la monoalquilación exclusiva en la posición bencílica respectiva, y como segunda innovación, se presenta la introducción de la cadena lateral nitrogenada correcta (protegida en forma de sulfonamida) mediante un proceso alquilativo.

En la preparación del 3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo (5) se siguió el camino del Esquema IX, partiendo del 3-hidroxibenzalaldehído (Vainillina) (1), que se trató con yoduro de metilo e hidróxido de sodio en etanol a reflujo, para obtener el 3,4-dimetoxibenzalaldehído¹⁷ (2) como un sólido blanco de p.f. 42-43°C (éter-éter de petróleo) con un rendimiento del 73%.

Su espectro de i.r. muestra la desaparición de la banda fenólica (originalmente centrada en $3,200\text{ cm}^{-1}$) y a su vez se observan en 1265 y 1140 cm^{-1} las correspondientes a los grupos metoxilo (aromáticos); en 1700 cm^{-1} se observa la absorción debida a la vibración de alargamiento $\text{C}=\text{O}$ del grupo carbonilo del aldehído.

En r.m.p. se presentaron dos singuletes centrados en δ 3.96 y 4.0, que integran cada uno para tres protones y que corres





ponden a los metilos de los grupos metoxilo. En 10.0 aparece el siguiente debido al protón aldehídico, en 7.50 aparece un singulete que integra para un protón y que corresponde al protón aromático localizado en la posición 2, por último en 7.06 y 7.55 - p.p.m aparecen dos dobletes (sistema AB) con constante de acoplamiento $J=8\text{Hz}$ (J -orto), que integran para un protón cada uno y que corresponden a los protones aromáticos localizados en las posiciones 5 y 6, respectivamente.

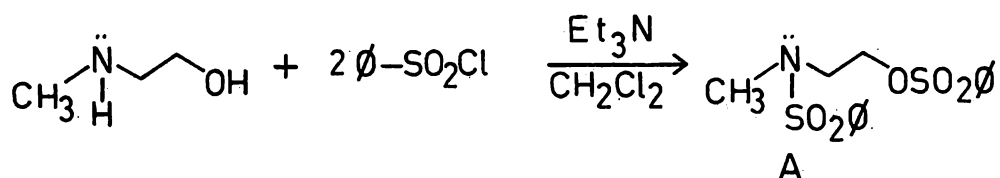
El alcohol 3,4-dimetoxibencílico ¹⁸ (3) se obtuvo al hacer reaccionar el 3,4-dimetoxibenzaldehido (2) con borohidruro de sodio a temperatura ambiente y en solución metanólica. El producto fué un aceite incoloro con p.eb.= 296-7⁰C, obtenido en un 78% de rendimiento. Su espectro de i.r. presenta en 3,450 cm^{-1} la banda correspondiente a la función alcohólica (asociada), mientras que desaparece la banda de 1700 cm^{-1} perteneciente al grupo carbonilo del aldehido. En r.m.p. aparece en δ 4.51 un singulete que integra para tres protones, dos de los cuales corresponden al metileno bencílico y el tercero a la función alcohólica.

Para obtener el cloruro de 3,4-dimetoxibencilo (4) se hizo burbujear cloruro de hidrógeno seco sobre el alcohol (3) disuelto en éter a una temperatura de 0⁰C. Como se sabe, los cloruros bencílicos son de poca estabilidad (debido a su alta reactividad), lo que no permitió su aislamiento y así, en crudo, se disolvió en acetona y se trató con cianuro y yoduro de potasio y se calentó a reflujo, para obtener directamente el 3,4-dimetoxifelacetonitrilo ¹⁹ (5) en forma de un sólido blanco con p.f. 63

64°C (acetato de etilo-hexano) con un rendimiento de 56% (rendimiento para los dos pasos). Su espectro de i.r. presenta la desaparición de la banda alcohólica (localizada anteriormente en $3,450\text{ cm}^{-1}$) y a su vez se observa la aparición en $2,240\text{ cm}^{-1}$ de la banda correspondiente a la vibración del grupo nitrilo. Como era de esperarse en r.m.p. se observó el desplazamiento del singulete correspondiente al metileno bencílico hasta $\delta\ 3.70$ p.p.m.

El (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-acetonitrilo (6) se obtuvo al hacer reaccionar el 3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo (5) con difenil disulfuro e hidróxido de potasio en tetrahidro furano a temperatura ambiente ²⁰, obteniéndose 6 como un sólido blanco con p.f. 84-85°C (acetato de etilo-hexano) con un rendimiento de 99%. En su espectro de i.r. aparece la banda característica de C-S en 750 cm^{-1} . En r.m.p. se observó un desplazamiento para el singulete del metino bencílico hasta $\delta\ 4.98$. Además aparece entre 7.3-7.66 p.p.m. un multiplete que integra para cinco protones y estos pertenecen al anillo aromático del grupo fenilsulfenilo. Como se puede observar el compuesto 6 se obtiene como par - - enantiomérico, de aquí en adelante este centro no será controlado y siempre se obtendrán las modificaciones racémicas correspondientes.

La obtención del (+)-2-(3,4 dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-4-(N-metilbencensulfonamido)-butironitrilo (7) consistió en la alquilación del nitrilo sulfenilado 6 con la N,O-dibencénsulfonil-N-metiletanolamina (A); la preparación de (A) fué vía una reacción de Schotten- Baumann ²¹.



Se adicionó lentamente el cloruro de bencénsulfonilo, disuelto en cloroformo o ciclorometano, sobre una mezcla de la N-metil-etanolamina, trietil amina y cloroformo o diclorometano, bajo agitación y enfriada a 0°C. El alquilante A se obtuvo como un sólido blanco con un p.f. 59-60°C. (cloroformo-éter) con un rendimiento del 99%. Su espectro de i.r. muestra la desaparición de la banda amplia de 3,400 correspondiente a las vibraciones N-H de la amina y O-H del alcohol, se observan en 1360 y 1190 las bandas correspondientes al grupo éster (ArSO₂Or), y en 1350 y 1175 cm⁻¹ las bandas correspondientes al grupo sulfonamida (ArSO₂NR₂). En r.m.p. aparece un multiplete entre δ 7.6-8.1 que integra para 10 protones y que corresponden a los protones de los dos anillos aromáticos; además se observa un singulete en 2.8 p.p.m. que integra para tres protones y corresponde al metilo de la sulfonamida.

A continuación, el nitrilo sulfenilado 6 se trató con la N,O-difencensulfonil-N-metil-etanolamina (A) e hidruro de sodio en dimetilformamida y bajo atmósfera inerte (nitrógeno). El (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencensulfenil-4-(N-metilbencensulfonamido)-butironitrilo (7) se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro con un 99% de rendimiento. Su espectro de i.r. muestra la absorción del grupo nitrilo en 2,210 cm⁻¹. En r.m.p. se observó un multiplete entre δ 7.3-8.1 que integró para 10 protones y que correspondían, 5 al anillo aromático del sulfenilo y 5 al anillo aromático de la bencensulfonamida. Además se observó la desapari-

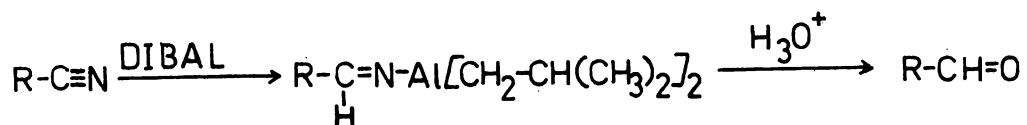
ción del singulete del protón bencílico (observado anteriormente en 5.0), la aparición de dos tripletes acoplados entre sí ($J=7$ Hz) en 2.63 y 3.13 que integran para dos protones cada uno y que corresponden a los metilenos de la cadena nitrogenada, siendo el de campo más bajo el vecino al átomo de nitrógeno y la aparición de un singulete en 2.76 p.p.m. que integra para tres protones y que corresponde al metilo de la aril sulfonamida.

La obtención del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilbencensulfonamido)-butironitrilo (8) se hizo mediante una desulfuración reductiva²² del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencensulfenil-4-(N-metil bencensulfonamido)-butironitrilo (7), el cual disuelto en acetona se trató con Niquel-Raney activado según la modificación de Urushibara²³ a reflujo. El compuesto 8 se obtuvo como un aceite incoloro en un rendimiento del 97%. Su espectro de i.r. muestra una banda en $2,240\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al nitrilo bencílico. En r.m.p. apareció en δ 3.99 un triplete ($J=7\text{Hz}$) que integra para un protón y que corresponde al metino bencílico, además se observó que el multiplete localizado entre 7.6-8.0 p.p.m. integra para cinco protones (anteriormente para 10 protones) y corresponden a los protones aromáticos de la bencénsulfonamida.- Como pudo observarse la alquilación del nitrilo 5 vía el nitrilo -sulfenilado 6 seguida de una desulfuración reductiva nos condujo en forma limpia y con un rendimiento casi cuantitativo al compuesto monoalquilado deseado 8. Esto deja ver la eficacia y facilidad de llevar a cabo la monoalquilación de metilenosbencílicos activados por el método de la Sulfenilación-Desulfenilación.

De acuerdo al análisis antitético, el siguiente paso es la transformación del grupo nitrilo al aldehído correspondiente, -- que mediante alguna modificación de la anillación de Robinson²⁴ -- permitirá la construcción del anillo de seis miembros característico de las mesembrinas y secomesembrinas.

La reducción del nitrilo alquilado 8 al (+) 2-(3,4.dimetoxifenil)-4-(N-metilbencensulfonamido)-butiraldehído (9) se llevó a cabo con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL)²⁵ en benceno anhidro a 0°C. Se reporta que este reactivo es muy eficaz en este tipo de reducciones parciales y que además, por la seguridad y la facilidad de su manipulación resulta ser el más conveniente.

Durante la reducción de un nitrilo con el DIBAL se forma -- primeramente la correspondiente aldimina, que posteriormente es hidrolizada en medio acuoso ligeramente ácido al aldehído:



El aldehído 9 se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 72%. En su espectro de i.r. aparecen las bandas características del grupo aldehído en 2700 (vibración C-H) y -- 1710 cm⁻¹ (vibración C=O), observándose la desaparición de la banda correspondiente al nitrilo original. En r.m.p. apareció en δ 9.85 un singulete que integra para un protón y corresponde al protón aldehídico, se observó un multiplete que integra para un protón entre 3.69-3.9 que corresponde al metino base del aldehído (CH-CH=O), además se observaron dos multipletes entre -- 2.9-3.25 y 1.6-2.6 δ que integraron para dos protones cada uno.

y correspondieron al metileno unido a la sulfonamida ($\text{CH}_2\text{-N-SO}_2\text{-}$) y al metileno central de la cadena ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$) respectivamente. Una vez obtenido el aldehído 9 se procedió a formar el anillo de ciclohexenona mediante una anillación de Robinson²⁴. Para lo cual se realizó primeramente la adición tipo Michael de metil vinil cetona (MVK), catalizada con el 1,5 diazobiciclo (4.3.0) non-5-eno (DBN), sobre el aldehído disuelto en tetrahidrofurano seco a 0°C , para obtener así el (+)-5-formil-5(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencensulfonamida)-heptan-2-ona (10), que posteriormente se sometió a una condensación aldólica interna usando como catalizador ácido clorhídrico en solución metanólica, obteniéndose la (+)-N-bencensulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ona (14) como un aceite incoloro con un rendimiento de 42%. Su espectro de i.r. no muestra la banda de carbonilo del aldehído (1710 cm^{-1}) y si aparece una banda en 1680 cm^{-1} correspondiente a la absorción característica del carbonilo α , β insaturado de la ciclohexenona. En r.m.p. se observaron dos dobletes --- (sistema AB) en δ 7.15 y 6.25 p.p.m. integrado cada uno para un --- protón y con una $J=10\text{Hz}$ (j_{cis}), las señales se asignaron a los -- protones vinílicos de la ciclohexenona, correspondiendo la primera señal al protón del carbono β al carbonilo y la segunda al protón del carbono α .

A pesar de haber obtenido el compuesto deseado, el rendimiento obtenido del paso del nitrilo 8 a la ciclohexenona 14 fué del 30%, por lo que se hicieron las modificaciones al plan de síntesis que se comentan a continuación.

Partiendo del nitrilo 8 se pensó en la posibilidad de adicionar la cadena con el grupo carbonilo (MVK) antes de la reducción del grupo nitrilo, posterior protección del grupo carbonilo, reducción del grupo nitrilo al aldehído y ciclización ácida a la enona deseada.

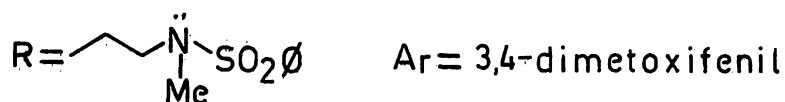
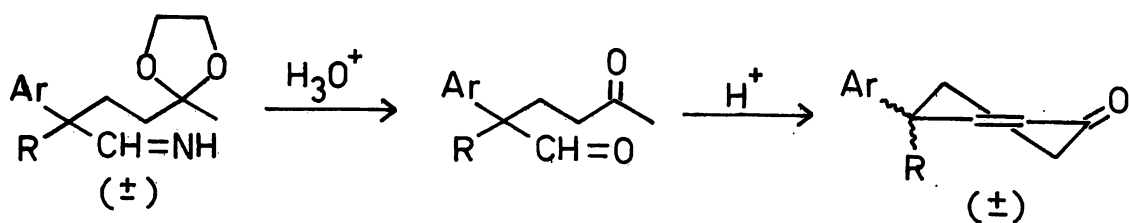
La preparación de la (+)5-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencensulfonamido)-heptan-2-ona (11), se realizó mediante una adición tipo Michael²⁶ sobre el nitrilo 8 de la metil vinil cetona (MVK) catalizada con el 1,5-diazobiciclo (4.3.0)-non-5-eno (DBN) en tetrahidrofurano seco a 0°C. Se obtuvo el nitrilo-cetona 11 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 72%.

Su espectro de i.r. muestra la banda de nitrilo a 2240 y la banda debida a la absorción del grupo carbonilo de la cetona en 1720 cm^{-1} . En r.m.p. desaparece la señal del protón correspondiente al metino bencílico y aparecen, un multiplete entre δ 2.1-2.4 que integra para seis protones correspondiendo cuatro a los metilenos de la cadena de la cetona ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$) y los otros dos al primer metileno de la cadena de la sulfonamida ($\text{CH}_2\text{-C-NR}_2$), y un singulete en 2.06 que integra par tres protones y que corresponden al metilo unido a la cetona ($\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$).

La protección del carbonilo de 11 se efectuó por la formación de su etilen-etetal²⁷, para obtener el (+)-etilen cetal de la 5-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencensulfonamido)-heptan-2-ona (12). La formación del etilen cetal se efectuó mediante el calentamiento a reflujo con trampa de Dean-Stark del nitrilo-cetona disuelto en benceno etilen glicol y usando ácido p-tolu en sulfónico como catalizador. El producto se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 98%.

Su espectro de i.r. muestra la desaparición de la absorción del grupo carbonilo (anteriormente en 1720 cm^{-1}) y se observa la absorción C-O del cetal en 1150 cm^{-1} . En r.m.p. se observa un singulete en δ 3,9 que integra para cuatro protones y corresponden a los protones de los metilenos del etilen cetal ($\text{RO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}$) y además se observa un singulete en 1,26 p.p.m. que integra para tres protones correspondiendo a los protones del metilo unido al carbono que soporta el cetal ($\text{CH}_3-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$).

Una vez hecha la protección del carbonilo, se procedió a la reducción del grupo nitrilo para obtener el (+)-etilen cetal de la 5-formimino-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencensulfonamido)-heptan-2-ona (13); la reducción se llevó a cabo con hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL) ²⁵ en benceno anhidro a 0°C. La imina cetal así obtenida se cicliza al colocarla en una solución de ácido clorhídrico metanólico y calentando a reflujo. La ciclización ocurre vía formación del aldehído, ruptura del cetal y condensación aldólica para obtener la enona 14 deseada:

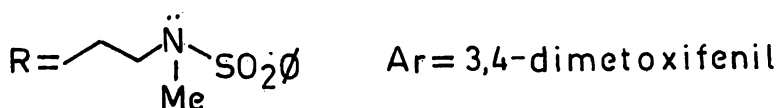
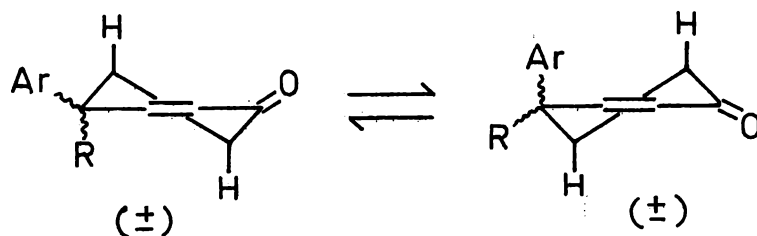


Los datos espectroscópicos de la enona corresponden con los que se observaron en la primera ruta de síntesis.

El rendimiento para la nueva ruta partiendo del nitrilo 8 a la ciclohexenona 14 fué de 32%, ligeramente superior al anterior, por lo que esta modificación resulta conveniente para mejorar el rendimiento total.

De acuerdo con el análisis antitético para obtener la Joubertinamina a partir de la ciclohexanona 14, se requiere una reducción selectiva del grupo carbonilo y posterior desprotección del grupo amino.

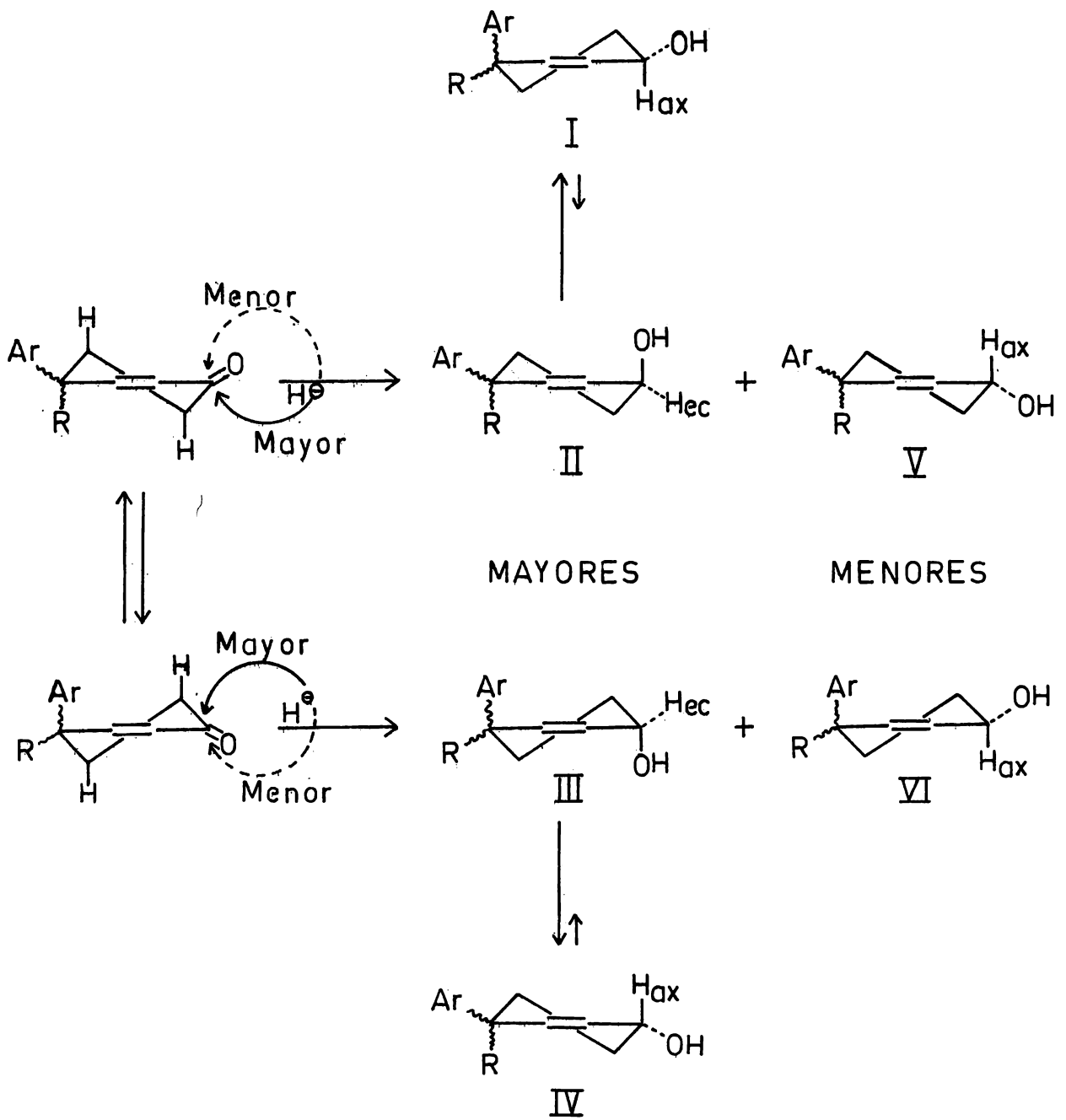
Como se sabe la posición del grupo oxhídrido (-OH) en la Joubertinamina es ecuatorial¹⁵, entonces si se observa que la enona se encuentra en el siguiente equilibrio conformacional:



el ataque de un hidruro voluminoso como el DIBAL ²⁵ nos llevaría principalmente al oxhidrilo axial, pero como en el caso de la síntesis de la Joubertinamina realizada por Psotta y Wiechers ¹⁵, el oxhidrilo axial no es el obtenido sino el ecuatorial, lo cual puede explicarse por la existencia de un equilibrio conformacional que se encuentra desplazado en el sentido de tener el mayor número de sustituyentes ecuatoriales. En el Esquema X se contemplan las diversas posibilidades para la reacción de las dos conformaciones de la ciclohexenona 14 con el DIBAL. Puede observarse que los compuestos V y VI provenientes del ataque impedido para el DIBAL son iguales al IV y I, respectivamente, los cuales se obtienen por el ataque normal del DIBAL y posterior equilibrio conformacional.

Así el (+)-N-bencensulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilamino etil)-ciclohex-2-en-1-ol (15) se preparó vía reducción de la ciclohexenona 14 con hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL) en tolueno anhidro a -78°C . Se obtuvo el alcohol 15 como un aceite incoloro con un rendimiento del 91%.

En su espectro de i.r. se observa la desaparición de la banda del grupo carbonilo (anteriormente en 1680 cm^{-1}) y la aparición de la banda del alcohol en 3400 cm^{-1} . En r.m.p. las señales correspondientes a los protones olefínicos se desplazan a campo más alto por la desaparición del carbonilo, apareciendo como un multiplete que integra para dos protones entre δ 5.9-6.2. El protón del alcohol (-OH) aparece en un multiplete entre 2.8-3.1 junto con los protones del metileno unido a la sulfonamida ($\text{CH}_2\text{-N}(\text{Me})_2\text{-SO}_2$) y

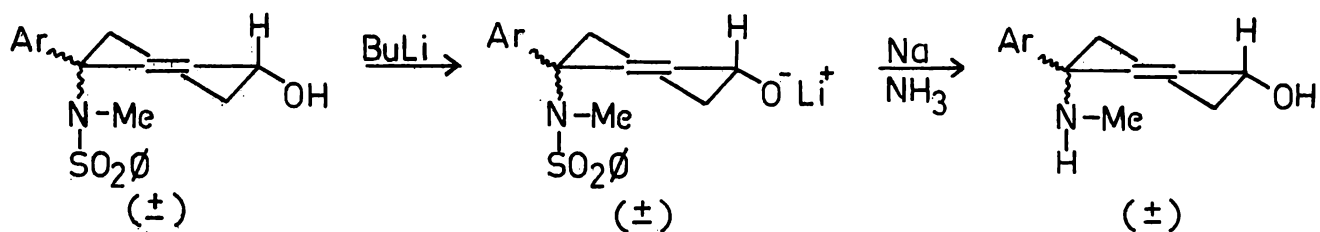


I=VI
IV=V

ESQUEMA X.

el protón de la base del alcohol ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$) aparece como un multiplete (1H) entre 4.1-4.4 δ , y presenta una $W_{\frac{1}{2}} = 16$ Hz, mediante la que se comprueba que corresponde al protón axial base del alcohol¹⁵, ya que señales con $W_{\frac{1}{2}}$ mayor a 10 Hz corresponden a protones axiales. Este resultado nos comprueba la obtención del alcohol ecuatorial como producto principal, aunque como se desprende de la siguiente reacción, contenía también una cierta proporción (aproximadamente 20%) del alcohol axial.

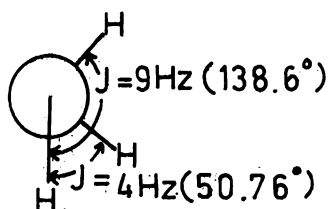
La preparación de la (\pm)-Joubertinamina (16) se realizó mediante una reducción del grupo sulfonamida en el alcohol 15, utilizando sodio en amoníaco líquido (reducción de Birch)²⁸, teniendo la precaución de proteger previamente la función alcohólica alílica, mediante la formación del alcóxido de litio correspondiente, - como se muestra a continuación:



Al hacer la purificación por cromatografía se obtuvieron dos compuestos diferentes, correspondiendo el menos polar a la (\pm)-Joubertinamina que se obtuvo como un aceite incoloro (ligera-mente amarillento) con un rendimiento del 76%, y la otra fracción a la (\pm)-Epijoubertinamina que se obtuvo también como un aceite incoloro con un rendimiento del 18%.

Los datos espectroscópicos de la (\pm)-Joubertinamina son: En el i.r. aparece una banda amplia en $3,450\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las absorciones del alcohol y la amina. En r.m.p. se observó la desaparición del multiplete (anteriormente entre δ 7.6-7.9) de los protones aromáticos de la bencensulfonamida ($-\text{N}-\text{SO}_2\text{Ar}-\text{H}$), los protones vinílicos aparecen como un singulete (2H) en 5.9, el protón base del alcohol ($-\text{CH}-\text{OH}$) se observa como un doble doblete en 4.2 con $J_{aa}=9\text{Hz}$ y $J_{ae}=4\text{Hz}$, los protones del alcohol ($-\text{OH}$) y la amina ($-\text{NHR}$) aparecen como un multiplete entre 2.46-2.63 que integra para dos y es intercachable con agua deuterada, además se observó el desplazamiento de la señal de los protones del metilo unido al nitrógeno ($-\text{N}-\text{CH}_3$) anteriormente en 2.7 (cuando se tenía la bencén+sulfonamida) y ahora apareciendo como un singulete (3H) en 2.33 p.p.m.

Las constantes de acoplamiento del protón base del alcohol y el cálculo de los ángulos dihedrales²⁹ nos indican que este protón se encuentra en una orientación axial:



Los datos espectroscópicos de la (\pm)-Epijoubertinamina son:

Su espectro de i.r. muestra una banda amplia en $3,450\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las absorciones del alcohol y de la amina.

En r.m.p. se observó la desaparición de la señal de los protones aromáticos de la bencénsulfonamida ($-\text{SO}_2-\text{Ar}-\text{H}$), los protones vinílicos aparecieron como un singulete que integra para dos protones en δ 6.06, el protón base del alcohol apareció como un multiplete entre 4.06-4.25 con una $W_{\frac{1}{2}}=9\text{Hz}$, en 2.56 p.p.m. apareció un singulete que integra para dos protones (intercambiable con agua deuterada) y que se asignó a los protones del alcohol ($-\text{OH}$) y la amina ($-\text{NRH}$).

El resultado obtenido de la $W_{\frac{1}{2}}=9\text{Hz}$ para el protón base del alcohol nos indica que este es ecuatorial en la Epijoubertinamina.

En las estructuras asignadas para la Joubertinamina y la Epijoubertinamina, solo se conoce la estereoquímica del carbono base del alcohol, la otra no se puede asignar.

Estudios de los espectros de masas revelaron en ambos el ión molecular en m/e 291 y además los siguientes resultados:

(\pm) -Joubertinamina		(\pm) -Epijoubertinamina	
%	m/e	%	m/e
100	44	100	149
84.9	43	69	105
59.3	83	39.8	57
47.9	57	39.8	163
47.8	55	39	43
42	129	29	167
38	41	27	69

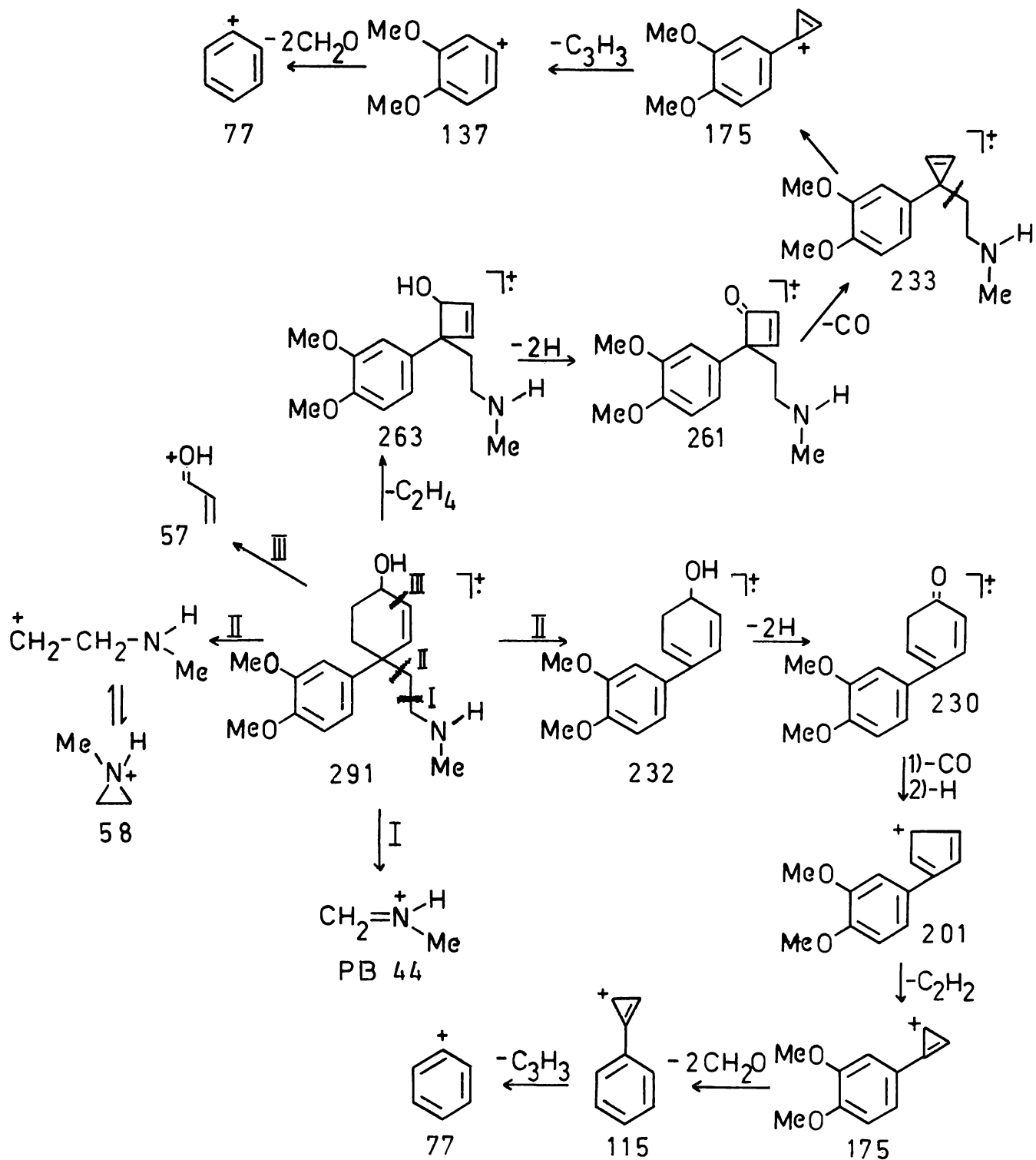
(±)-Joubertinamina

%	m/e
30.5	291
28	58
28	71
27	69
25	95
24	85
21	67
20	180
19	234
19	77

(±)-Epijoubertinamina

%	m/e
26	55
25	71
18	83
17	97
15	77
27	291

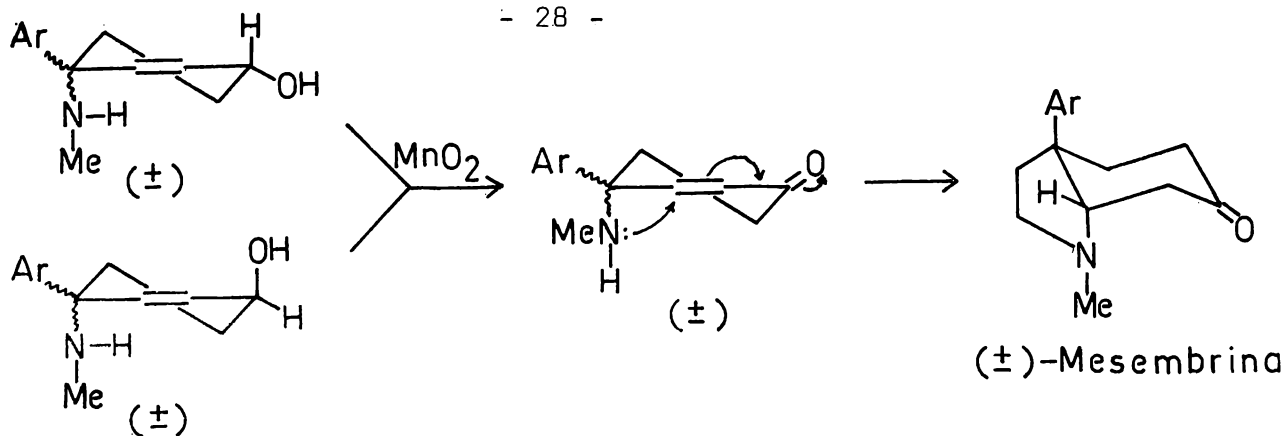
Un posible patrón de fragmentación de fragmentación de las moléculas es el siguiente:



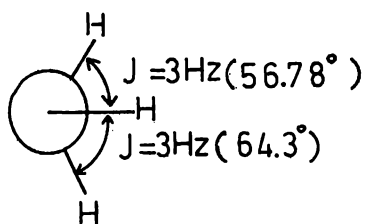
ESQUEMA XI

La obtención de la (+)-Mesembrina (18) se efectuó por la oxidación con dióxido de manganeso³⁰ activo de una mezcla de la (+)-Joubertinamina (16) y la (+)-Epijoubertinamida (17) disuelta en benceno¹⁰, obteniéndose la (+)-Mesembrina (18) como un aceite amarillento con un rendimiento del 76%. Su espectro de i.r. muestra absorción en 1720 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de la ciclohexanona y desaparición de las bandas de absorción del (-OH) alcohol y (-NHR) de la amina secundaria. En r.m.p. se observó la desaparición de la señal (anteriormente entre δ 2.4-2.6) de los protones del alcohol y de la amina, se observó también la desaparición de las señales del protón base del alcohol (anteriormente entre 4.1-4.3) y la de los protones vinílicos (anteriormente en 5.96). Apareció como la señal característica del sistema mesembrano un triplete de $J=3\text{Hz}$ situado en 2.93 que integra para un protón y que corresponde al protón metínico de la fusión de los dos anillos^{31a}. Además se observaron un singulete que integra para tres protones en 2.3 y que corresponde al metilo de la amina (N-CH_3), y dos singuletes en 3.85 y 3.87 que integraban cada uno para tres protones y que corresponden a los dos metoxilos aromáticos. Entre 2.0-2.4 apareció un multiplete que integró para 10 protones correspondientes a los 5 metilenos de la molécula y entre 6.7-6.95 apareció un multiplete (3H) que corresponde a los protones aromáticos.

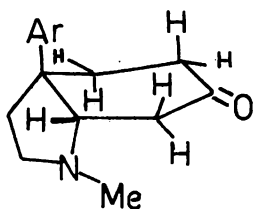
La oxidación del alcohol alílico presente conduce inicialmente a la enona correspondiente que rápidamente sufre una ciclización de tipo Michael por la cadena lateral, cuya funcionalidad es la de una amina secundaria:



Estudios sobre la estructura de la Mesembrina³¹ han llegado a la conclusión de que en la fusión cis entre los dos anillos el grupo arilo es axial y el hidrógeno ecuatorial, lo cual se comprueba con nuestros resultados de r.m.p. pues el protón da un triplete con $J=3\text{Hz}$ que corresponde a los acoplamientos ecuatorial y ecuatorial-axial:



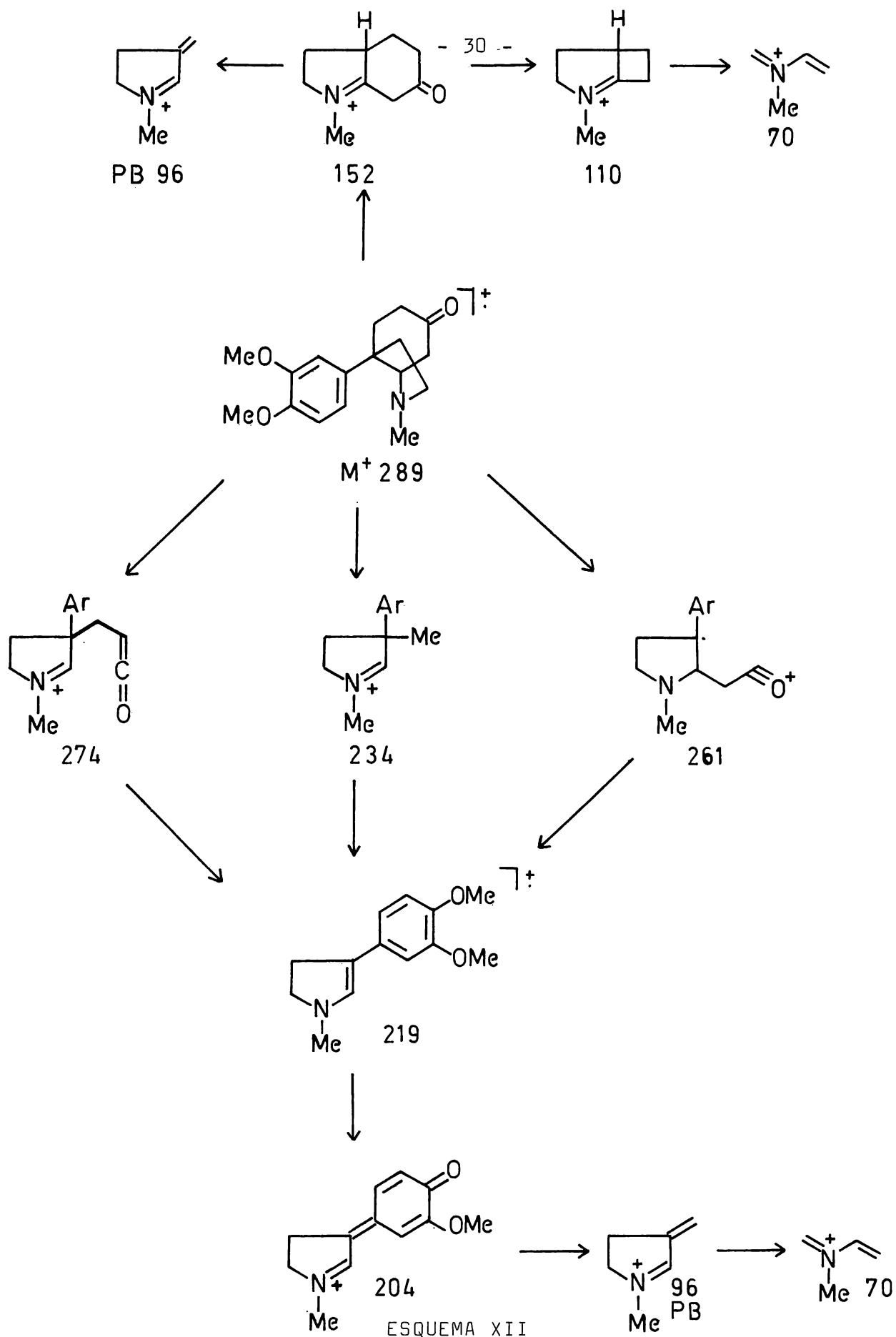
Esto sugiere que la estructura de la Mesembrina es la de una silla un poco distorciónada:



El espectro de masas de la (±)-Mesembrina^{31c} mostró el ion molecular en 289 m/e y los siguientes resultados:

%	m/e
100	96
95.7	218
93	70
77.4	289
55.9	219
42.4	204
35.1	288
32.5	176
22.3	42
15	232
13.2	220
12.5	94
11.8	102
11	109

Los resultados obtenidos son congruentes con estudios anteriores de espectrometría de masas de la Mesembrina, siendo las fragmentaciones observadas las siguientes:



PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarojo (i.r.) se realizaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 337 y 559 B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, usando aire como referencia. Los espectros de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390, en CDCl_3 , utilizando el tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: d=doblete, s=singulete, t=tripleto, c=cuarteto, m=multiplete y dd= doble doblete. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5985^A.

La separación y/o purificación de los productos descritos se efectuó por cromatografía en placa preparativa, desarrollada en cromotoplasmas de sílica gel Merck GF₂₅₄, de dimensiones 20 X 20 ó 20 X 100 cm., según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM). En la observación de las sustancias en las placas, se usó una lámpara UVSL-25, en el caso que absorbieran en el UV y como reveladores, vapores de iodo y/o solución de ácido sulfúrico al 30%, seguido de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler y no están corregidos.

Preparación del 3,4-dimetoxibenzaldehído (2).

Se colocaron 50 g (328 mmoles) de 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído (1) en 200 ml. de etanol absoluto, a continuación se agregaron 200 ml. de una solución de hidróxido de sodio 2N y 50 ml. (114g, 803 mmoles) de yoduro de metilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación magnética durante 18 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se evaporaron a presión reducida el exceso de yoduro de metilo y el etanol. Posteriormente se extrajo exhaustivamente con éter, los extractos orgánicos se lavaron primero con solución de hidróxido de sodio 1N y a continuación con samuera, posteriormente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del éter a presión reducida se obtuvieron 40 g. de un aceite (240 mmoles, 73%) que mediante cristalización de éter-éter de petróleo produjo un sólido blanco con un p.f.=42-43°C.

i.r. (KBr) ν max: 2825 (ArO-C-H), 1265 y 1140 (Ar -C asim. y sim.), 1700 (ArCH=O) y 1600 y 1500 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 3.96 (3H,s;Ar-OCH₃), 4.0 (3H,S; Ar-OCH₃), 7.06 (1H,d,J=8H₂; Ar-H₅), 7.5 (1H,S; Ar-H₂), 7.55 (1H,d,J=8H₂; Ar-H₆) y 10 p.p.m. (1H,S;Ar-CHO).

2.88 g (76.2 mmoles) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución de ácido clorhídrico 1:10; se evaporó a presión reducida el metanol y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 29g de un aceite incoloro (172 mmoles: 78%).

i.r.(película) ν_{\max} : 3450 (-OH), 1050 (-OH, Primario), 2825 (ArO-C-H), 1265 y 1140 (ArO) y 1600 y 1500 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 3.76 (3H,s; Ar-OCH₃), 3.8 (3H,s; Ar-OCH₃), 4.51 (3H,s; Ar-CH₂ y -OH) y 6.83-6.96 ppm (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆)

Preparación del cloruro de 3,4-dimetoxibencilo (4).

Se disolvieron 27.2g. (162 mmoles) del alcohol 3,4-dimetoxibencílico (3) en 150 ml. de éter seco. La solución se colocó con agitación sobre un baño de hielo a 0°C y se le burbujeó ácido clorhídrico gaseoso y seco por 1 hora. Posteriormente se burbujeó una corriente de nitrógeno y una vez retirada esta se secó la solución con sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del éter a presión reducida se obtuvieron 29.5 g. de un aceite amarillo.

Preparación del 3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo (5).

Se colocaron 29.5 g. (158 mmoles) del cloruro de 3,4-dimetoxibencilo en 180 ml. de acetona seca, a continuación se agregaron 15.36 g. (236 mmoles) de cianuro de potasio y 1.85 g. (11.14 mmoles) de yoduro de potasio. La mezcla resultante se calentó a



reflujo con agitación magnética por 20 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se evaporó la acetona a presión reducida, posteriormente se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 33g. de un aceite rojizo. La purificación por cromatografía en columna desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) dió al concentrar la solución 16.11g. de un sólido 91.0 mmoles; 56%) con un p.f.= 63-64^oC.

i.r. (KBr) ν max: 2825 (Ar-C-H) , 2240 (-CN) y 1600 y 1520 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 3.7 (2H,s; Ar-CH₂-CN), 3.93 (6H,s; Ar-OCH₃) y 6.86-7.0 p.p.m. (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆).

Preparación del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencén sulfenil-acetonitrilo (6).

Se colocaron 5 g. (28.24 mmoles) del 2-(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo (5), 6.35 g. (29.13 mmoles) de difenil disulfuro y 5.6 g. (100 mmoles) de hidróxido de potasio. Posteriormente bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 100 ml. de tetrahidrofurano seco y se agitó magnéticamente por 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, neutralizó con solución de ácido clorhídrico 1:10 y extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 11 g. de un aceite amarillo que se purifica -

ron por cromatografía en columna desarrollada en hexano-acetato de etilo (60:40) obteniéndose 8 g. de un aceite (28.07 mmoles; 99%) que mediante cristalización de acetato de etilo-hexano produjo un sólido blanco con un p.f.= 84-85^oC.

i.r. (película V max: 2825 (ArO-C-H), 2240 (-CN), 1600 y 1500 cm^{-1} (C=C,Ar) y 750 cm^{-1} (C-S).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 3.83 (3H,s; Ar-OCH₃), 3.9 (3H,s; Ar;OCH₃), 4.98 (1H,s; Ar-CH)6.8-6.96 (3H,m;Ar-H) y 7.3-7.66 ppm (5H, m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆).

Preparación del N,O-debencensulfonil-N-metil-etenolamina (A).

Se colocaron 10.7 ml. (10g.; 133 mmoles; 1eq) de la N-metiletanol amina, 55.6 ml. 40.4 g.; 400 mmoles; 1.5 eq) de trietil amina y 200 ml. de cloroformo seco en baño de hielo a 0^oC. bajo agitación magnética. Posteriormente se adicionó lentamente mediante embudo de adición una mezcla de 51.4 ml. (71 g; 402 - mmoles; 1.5 eq) de cloruro de bencen sulfonilo disueltos en 50ml. de cloroformo seco. Una vez terminada la adición se retiró el baño y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, luego se lavó la fase orgánica primero con solución de ácido clorhídrico 1:10, seguido por solución de hidróxido de sodio 1N, después con agua y por último con salmuera. Por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvo un aceite incoloro que mediante cristalización de éter produjo 47 g. (132 mmoles; 99%) de un sólido blanco con un p.f.= 59-60^o C.

i.r. (KBr) ν max. 1600 y 1450 (C=C, Ar), 1360 y 1190 (Ar-SO₂-OR) y 1350 y 1175 cm⁻¹ (Ar-SO₂-NR₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 2.8 (3H, s; N-CH₃), 3.34 (2H, t, J= 6Hz; ArSO₂N-CH₂), 4.23 (2H, t, J= 6Hz; ArSO₂-O-CH₂) y 7.6-8.1 p.p.m. (10H, m; -SO₂-Ar-H).

Preparación del ([±])-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-4 (N-metil bencénsulfonamido)-butironitrilo (7).

Se colocaron aproximadamente 89 mg. (3.70 mmoles; 2 eq) de hidruro de sodio en 12 ml. de dimetilformamida seca en condiciones anhidras, bajo corriente de nitrógeno y agitación magnética por 15 minutos. Posteriormente se agregaron 530 mg. (1.86 mmoles; 1 eq) de ([±])-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-acetonitrilo (6) y la solución tomó color amarillo al entibiarla ligeramente, luego se agregaron 1.98 g. (5.57 mmoles; 3eq) de N,O-dibencensulfonil-N-metil-etanolamina (a), la solución tomó color rojo manteniéndose tibia hasta el final de la reacción. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con abundante agua (5 veces), luego con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 2.48 g. de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 890 mg. de un aceite ligeramente amarillo (1.85 mmoles; 99%).

i.r. (película) ν max: 2825 (ArO-CH), 2210 (-CN), 1600 y 1500 (C=C, Ar) y 750 cm^{-1} (C-S).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 2.63 (2H, t, $J=7\text{H}_2$; NC-C-CH₂), 2.76 (2.76 (3H, s; N-CH₃), 3.13 (2H, t, $J=7\text{H}_2$; N-CH₂), 3.89 (3H, s; ArOCH₃), 3.92 (3H, s; ArOCH₃), 6.8-7.1 (3H, m; CH₃OAr-H₂, H₅, H₆) y 7.3-8.1 p.p.m. (10H, m; -SAr-H, -SO₂Ar-H).

Preparación del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilbencénsulfonamida)-butironitrilo (8).

Se disolvieron 6.5 g. (13.48 mmoles) de (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-4-(N-metil bencensulfonamido)-butironitrilo (7) en 200 ml. de acetona seca y se añadieron aproximadamente 65 g. de Niquel-Raney activado en acetona. Se colocó a reflujo con agitación magnética por 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró a través de "Celita" y la base filtrante se lavó con acetona. La evaporación de la acetona a presión reducida dió 6.6 g. de un aceite ligeramente amarillo que se purificó por cromatografía en columna desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20) obteniéndose 4.9 g. de un aceite incoloro (13.10 mmoles; 97%).

ArO-CH₃), 3.99 (1H,t,J=7Hz; NC-CH), 7.0 (3H,s;CH₃OAr-H₂,H₅,H₆) y 7.6-8.0 p.p.m. (5H,m;-SO₂-Ar-H).

Preparación del (±)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilbencénsulfonamido)-butiraldehído (9).

Se disolvieron 83 mg. (0.22 mmoles ; 1eq) de (±)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-N-metilbencénsulfonamido)-butironitrilo (8) en 3 ml. de benceno seco bajo condiciones anhidras, agitación magnética y baño de hielo a 0°C. Posteriormente se agregaron 0.25 ml. (63.1 mg.; 0.44 mmoles; 2eq.) de DIBAL. Después de 2.5 horas aproximadamente la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego se agitó por unos minutos con solución de ácido clorhídrico 1:10 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 81 mg. de un aceite incoloro que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (30:70) obteniéndose 60 mg. de un aceite incoloro (0.16 mmoles; 72%).

7.5-7.9 (5H, m; Ar-H) y 9.85 p.p.m. (1H, s; O=CR-H).

Preparación de la (\pm)-5-formil-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencénsulfonamido)-heptan-2-ona (10).

Se disolvieron 148 mg. (0.395 mmoles; 1eq) del (\pm)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilbencensulfonamido)-butiraldehído (9) en 6 ml. de tetrahidrofurano seco bajo condiciones anhidras, agitación magnética y baño de hielo a 0°C. Posteriormente se adicionaron 0.065 ml. (55.4 mg.; 0.791 mmoles; 2 eq.) de metilvinil cetona recién destilada y dos gotas de 1,5-Diazobis(3-nitrofenil)-metano (DBN). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del acetato de etilo a presión reducida dió 248 mg. de un aceite amarillo rojizo.

Preparación de la (\pm)-N-Bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilamino etil)-ciclohex-2-en-1-ona (14).

El crudo de la reacción anterior 248 mg. (10), se disolvió en 25 ml. de una solución de metanol-ácido clorhídrico al 20% y se colocó a reflujo bajo agitación magnética. La solución inicialmente amarilla tomó un color rojo y después de 45 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua, se evaporó a presión reducida el metanol y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato

to de sodio anhidro, por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 205 mg. de un aceite café rojizo que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hehano-acetato de etilo (50:50) obteniéndose 70 mg. de un aceite incoloro (0.163 mmoles; 42%).

u.v. (MeOH) λ max; 235.5 (log E 4.06) y 277 nm (log E 3.55).

i.r. (película) ν max: 2825 (ArO-C-H), 1680 (C=C-C=O) y 1600 y 1510 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 2.1-2.5 (6H, m; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$, $\text{CH}_2\text{-C-NR}_2$), 2.73 (3H, s; $\text{CH}_3\text{-NR}_2$), 2.9-3.1 (2H, m; $\text{CH}_2\text{-NR}_2$), 3.92 (3H, s, ArO- CH_3), 3.94 (#H, s; ArO- CH_3), 6.25 (1H, d, J=10Hz; ORC- $\text{CH}=\text{C}$), 6.92 (3H, s; $\text{CH}_3\text{OAr-H}_2$, H_5 , H_6), 7.15 (1H, d, J=10 Hz; O=C-C=C- H) y 7.5 - 7.9 p.p.m. (5H, m; Ar- H).

Preparación del (\pm)-5-ciano-5(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencénsulfonamido)-heptan-2-ona (11).

Se disolvieron 620 mg. (1.66 mmoles; 1 eq) de (\pm)-2(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilbencénsulfonamido)-butironitrilo (B) en 12 ml. de tetrahidrofurano seco bajo condiciones anhidras, agitación magnética y baño de hielo a 0°C. Posteriormente se agregaron 0.27 ml. (232 mg.; 3.31 mmoles; 2 eq) de metil vinil cetona recién destilada y 3 gotas de 1,5-diazobiciclo-4.3.0-non-5-eno(ĐBN). Después de 15 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo.

Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidrido. La evaporación del acetato de etilo a presión reducida dió 788 mg. de un aceite ligeramente amarillo que se purificó por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (50:50) obteniéndose 529 mg. de un aceite incoloro (1.19 mmoles; 72%).

i.r. (película V max: 2850 (ArO-C-H), 2240 (-CN), 1720 ($R_2C=O$) y 1600 y 1520 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. ($CDCl_3$) δ : 2.06 (3H, s; O=CR- \underline{CH}_3), 2.1 - 2.4 (6H, m; \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O, \underline{CH}_2 -C-NR₂), 2.75 (3H, s; N- \underline{CH}_3), 2.8-3.1 (2H, m; \underline{CH}_2 -NR₂), 3.93 (3H, s; ArO- \underline{CH}_3), 3.96 (3H, s; ArO- \underline{CH}_3), 6.9-7.03 (3H, m; \underline{CH}_3 O Ar- \underline{H}_2 , \underline{H}_5 , \underline{H}_6) y 7.5-7.8 p.p.m. (5H, m; SO₂Ar- \underline{H}).

Preparación del (+)-Etilen cetal de la 5-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencensulfonamido)-hepton-2-ona (12).

Se disolvieron 520 mg. (1.17 mmoles) de (+)-5-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencensulfonamido)-heptan-2-ona (11), 1 ml. (1.113 g.; 17.95 mmoles) de etilenglicol y 15 mg. aproximadamente de ácido para-toluen sulfónico en 150 ml. de benceno seco. Posteriormente se colocó a reflujo, bajo agitación magnética y con una trampa de Deak-Starck por 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 650 mg. de aceite incoloro que se purificaron por cromatografía en placa pre-

parativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 562 mg. de un aceite incoloro (1.15 mmoles; 98%).

i.r. (película) ν max: 2820 (ArO-C-H), 2225 (-CN), 1150 (C-O, cetal) y 1600 y 1510 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.26 (3H, s; RO-C-CH₃), 1.8-2.5 (6H, m; CH₂-CH₂-C-CN, CH₂-C-NR₂), 2.75 (3H, s; CH₃-NR₂) 2.9-3.1 (2H, m; CH₂-NR₂), 3.9 (4H, s; RO-CH₂-CH₂-OR), 3.95 (3H, s; ArO-CH₃), 3.98 (3H, s; ArO-CH₃), 6.9-7.1 (3H, m; CH₃O Ar-H₂, H₅, H₆) y 7.5-7.8 p.p.m (5H, m; -SO₂ Ar-H).

Preparación del (+)-Etilen cetal de la 5-formiimino-5-(3.4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencénsulfonamido)-heptan-2-ona (13)

Se disolvieron 490 mg. (1.0 mmoles; 1eq) del (+)-Etilen cetal de la 5-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metilbencénsulfonamido)-heptan-2-ona (12) en 5 ml. de benceno seco bajo condiciones anhidras, agitación magnética y baño de hielo a 0°C. Posteriormente se adicionaron 1.14 ml. (285 mg.; 2.0 mmoles; 2 eq) de DIBAL. Después de 1 hora aproximadamente la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 480 mg. de un aceite amarillo claro.

Preparación del (+)-N-Bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilamino etil)-ciclohex-2-en-1-ona (14).

El crudo de la reacción anterior 480 mg. (13), se disolvió en 48 ml. de una solución de metanol-ácido clorhídrico al 20% y se colocó a reflujo bajo agitación magnética. La solución inicialmente amarilla clara tomó un color rojo y después de 1 hora la mezcla de reacción se diluyó con agua, se evaporó a presión reducida el metanol y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 380 mg. de un aceite café rojizo que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (20:80) obteniéndose 195 mg. de un aceite incoloro (0.454 mmoles; 45 %).

Preparación del (+)-N-Bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ol (15).

Se disolvieron 125 mg. (0.291 mmoles; 1eq.) de (+)-N-bencén sulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ona (14) en 6 ml. de Tolueno seco bajo condiciones anhidras, agitación magnética y baño de hielo seco- acetona a -78°C . Posteriormente se agregaron 0.33 ml. (82.9 mg.; 0.583 mmoles; 2 eq) de DIBAL. Después de 3 horas aproximadamente la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego con solución de ácido clorhídrico 1:10 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, por

evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 135 mg. de un aceite ligeramente amarillo que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (40:60) obteniéndose 114 mg. de un aceite incoloro (0.264 mmoles; 91%).

U.V. (MeOH) λ_{\max} : 234.5 (log E= 4.01), 277 (log E=3.49) y 283 nm
(log E = 3.42).

i.r. (película) ν_{\max} : 3400 (-OH), 2840 (ArO-C-H) y 1600 y 1500 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 1.6-2.2 (6H, m; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-OH}$, $\text{CH}_2\text{-C-NR}_2$), 2.75 (3H, s; N- CH_3), 2.8-3.1 (3H, m; OH, $\text{CH}_2\text{-NR}_2$), 3.92 (3H, s; ArO- CH_3), 3.95 (3H, s; ArO- CH_3), 4.1-4.4 (1H, m, $W_{\frac{1}{2}}$ 16 Hz; CH-OH), 5.9-6.2 (2H, m; $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6.93 (3H, s; Ar- $\text{H}_2, \text{H}_5, \text{H}_6$) y 7.56 -7.9 p.p.m. (5H, m; $-\text{SO}_2\text{-Ar-H}$).

Preparación de la (+)-Joubertinamina (16) y la (+)-Epijoubertinamina (17).

Se disolvieron 70 mg. (0.162 mmoles) de (+)-N-bencénsulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ol (15) en 2 ml. de dimetoxietano seco bajo condiciones anhidras, - agitación magnética y baño de hielo seco- acetona a -78°C . Después se agregaron 0.1 ml. (10.4 mg.; 0.162 mmoles; 1eq.) de butil-litio y se continuó agitando por 30 minutos. Posteriormente se a dicionaron 10 ml. aproximadamente de amoniaco seco y 15 mg. (0.652 mmoles) de sodio, dividido en pedazos pequeños perfectamente lim pio. La solución pasó del azul oscuro al verde y luego al amarillo, entonces se agregaron unos miligramos de acetato de amonio y se dejó escapar el amoniaco ayudado por una corriente de nitrógeno, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con ace tato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y sec aron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del acetato de etilo a presión reducida dió 80 mg. de un aceite amarillo - que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en cloroformo-solución al 17% de metanol y trimetil amina (99;1) obteniéndose 36 mg. de un aceite indoloro (0.123 mmoles; 76%) correspondientes a la (+)-Joubertinamina 8.5 mg. de otro aceite incoloro (0.029 mmoles; 18) correspondientes a la (+)-Epijoubertinamina.

(+)-Joubertinamina:

U.V. (MeOH) λ_{max} : 232.5 (log E= 3.92), 280.5 (log E=3.51) y 284nm
+ - - - + - - - - (log E= 3.45).

i.r. (película) ν max: 3450 (-OH, -NHR), 2840 (ArO-C-H), y 1500 y 1460 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 1.33-2.13 (6H, m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH}$, $\text{CH}_2-\text{C}-\text{NR}_2$), 2.1-2.6 (2H, m; CH_2-NR_2), 2.33 (3H, s; CH_3-NR_2), 2.46-2.63 (2H, m, -OH y -NH, intercambiables con D_2O), 3.89 (3H, s ArO- CH_3), 3.91 (3H, s, ArO- CH_3), 4.1-4.3 (1H, dd, $J_{ae}=4\text{Hz}$, $J_{aa}=9\text{Hz}$; $\text{CH}-\text{OH}$), 5.96 (2H, s; $\text{HC}=\text{CH}$) y 6.86-7.0 p.p.m. (3H, m; Ar- H_2 , H_5 , H_6).

M^+ m/e = 291

(\pm)-Epijoubertinamina:

U.V. (MeOH) λ max: 234.5 (log E=3.87), 276.5 (log E=3.42) y 282 nm (log E=3.38).

i.r. (película) ν max: 3350 (-OH, -NHR), 2850 (ArO-C-H) y 1500 y 1460 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ : 1.4-2.13 (6H, m; $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH}$, $\text{CH}_2-\text{C}-\text{NR}_2$) 2.2-2.7 (2H, m; CH_2-NR_2), 2.36 (3H, s; CH_3-NR_2), 2.56 (2H, s; OH y -NH, intercambiables con D_2O), 3.89 (6H, s; ArO- CH_3), 4.05-4.25 (1H, m, $W_{\frac{1}{2}} = 9\text{Hz}$; $\text{CH}-\text{OH}$), 6.06 (2H, s; $\text{HC}=\text{CH}$) y 6.8 - 6.95 p.p.m. (3H, m; Ar- H_2 , H_5 , H_6).

M^+ m/e = 291

Preparación de la (\pm)-Mesembrina (18).

Se disolvieron 16 mg. (0.054 mmoles) de (\pm)-Joubertinamina (16) y 9 mg. (0.03 mmoles) de (\pm)-Epijoubertinamina (17) en 10 ml.

de benceno seco bajo condiciones anhidras, agitación magnética y a temperatura ambiente. Después se agregaron 62.5 mg. (0.718 mmoles) de dióxido de manganeso activo y se mantuvo agitando por 30 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se filtró sobre "Celita", lavando la base filtrante con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre sulfato de sodio anhidro, por evaporación del cloroformo y benceno a presión reducida se obtuvieron 25 mg. de un aceite amarillo que se purificaron por cromatografía en placa preparativa desarrollada en cloroformo-solución al 17% de metanol y trimetilamina (99:1) obteniéndose 19 mg. de un aceite amarillento (0.065 mmoles; 76%).

i.r. (película) ν max: 2840 (ArO-C-H), 1720 ($R_2C=O$) y 1600 y 1500 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. ($CDCl_3$) δ : 2.0 - 2.4 (10H, m; $\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-N$, $\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-\overset{O}{\parallel}C-\underline{CH}_2$), 2.3 (3H, s; N- \underline{CH}_3), 2.93 (1H, t, J = 3H₂; N- $\underline{CH}-\underline{CH}_2-\overset{O}{\parallel}C-$), 3.35 (3H, s; Ar-O \underline{CH}_3), 3.87 (3H, s; Ar-O \underline{CH}_3) y 6.7-6.95 p.p.m. (3H, m; \underline{CH}_3^O Ar- \underline{H}_2 , \underline{H}_5 , \underline{H}_6).

M^+ m/e=289

CONCLUSIONES

- 1) En este trabajo se describió un nuevo método para la síntesis total de alcaloides del Sceletium (Aizoaceae), que ha sido aplicado en la preparación de la (+)-Joubertinamina, la (+)-Epijoubertinamina y la (+)-Mesembrina.
- 2) Se describe la preparación de la (+)-N-Bencensulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ona, un síntón de aplicación versátil en la síntesis total de alcaloides de tipo Secomesembrano y Mesembrano del Sceletium (Aizoaceae).
- 3) El método desarrollado presenta las innovaciones de el uso de arilacetónitrilos -sulfenilados como equivalente sintético de los aldehidos correspondientes, en tal forma de permitir la exclusiva monoalquilación de la posición bencílica respectiva, y la introducción de la cadena lateral nitrogenada correcta, protegida en forma de sulfonamida, mediante proceso alquilativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) A. Popelak and G. Lettenbauer in ;
"THE ALKALOIDS",
Vol. IX,
Ed. R.H. F., Manske, Academic Press, New York, 1968.

- 2) a) E.M. Holmes, Pharm. J. Trans., 9, 810 (1874)
b) J. Meiring, Trans. S. African Phil. Soc. (1896).
c) E. Zwicky, "Uber Channa", Thesis Conf. Tech., High School,
Zurich, 1914.

- 3) J. Watt and M. Breyer-Brandwijk,
"The medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern of
Africa", E. and S. Livingstone Ltd. London, 1962.

- 4) I. Meiring, Trans. S. Afr. Phil. Soc., 9, 48 (1898).

- 5) K. Bodendorf And W. Krieger, Arch. Pharm. (Weinheim), 290,
441 (1957).

- 6) A. Popelak, E. Haack, G. Lettenbauer and H. Spingler,
Naturwissenschaften, 47, 156 (1960).

- 7) a) M. Shamma and R.R. Rodriguez, Tetrahedron Lett., 4347 (1965).
b) T.J. Curphey and H.L. Kim, Tetrahedron Lett., 1441 (1968),
c) R.V. Stevens and M.P. Wentland, J. Am. Chem. Soc., 90, 5580
(1968).

- d) T. Ohishi and H. Kugita, Tetrahedron Lett., 5445 (1968
- e) S.L. Keely, Jr., and F.C. Tahk, J.Am. Chem. Soc., 90, 5584 (1968).
- f) T. Ohishi and H. Kugita, Chem. Pharm. Bull., 18, 299 (1970).
- g) H. Taguchi, T. Ohishi and H. Kugita, Chem. Pharm. Bull., 18, 299 (1970).
- h) S. Yamada and G. Otani, Chem. Pharm. Bull., 21, 2130 (1973)
- i) R.V. Stevens, P.M. Lesko and R. Lapalme, J. Org. Chem., 40, 3495 (1975) .
- j) J.B.P.A. Winjnberg and W.N. Speckamp, Tetrahedron, 34, 2579 (1978).
- k) S.F. Martin, T.A. Puchette and John A. Colapret, J.Org. Chem., 44, 3391 (1979).
- e) H. F. Strauss and A. Wiechers, Tetrahedron Lett., 4495 (1979).
- 8) A. Ohishi and H. Kugita, Japanese Patents 7143538 (Chem. Abstr., 76, 59442t (1972 and 7143539 (Chem. Abstr., 76, 59443 u (1972).
- 9) R.R. Arndt P.E.J. Kruger, Tetrahedron Lett. 3237 (1970).
- 10) K. Psotta, F. Strelow and A. Wiechers, J. Chem. Soc. Perkin I., 1063 (1979).
- 11) a) P.W. Jeffs, W.C. Archie, R.L. Hawks and D.F. Farrier, J. Am. Chem. Soc., 93,3752 (1971).
- b) P.W. Jeffs, H.F. Campbell, D.S. Farrier, G. Ganguli, N.H. Martin and G. Molina, Phytochemistry, 13, 933 (1974).
- c) P.W. Jeffs, D.B. Johnson, N. H. Martin and B.S. Rauckman, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 82 (1976)
- d) P.W. Jeffs and J.M. Karle, J.Chem. Soc. Chem. Comm., 60 (1977).

- e) P.W. Jeffs, J.M. Karle and N.H. Martin, Phytochemistry,
17, 719 (1978).
- 12) a) H. Muxfeldt, R.S. Schneider and J.B. Mooberry, J. Am.
Chem. Soc., 88, 3670 (1966).
b) H.W. Whitlock Jr., and G.L. Smith, J. Am. Chem. Soc., 89,
3600 (1967).
- 13) W.C. Wildman.
"Amaryllidaceae Alkaloids" en Chemistry of the Alkaloids.
F.W. Pelletier, editor.
Van Nostrand Reinhold Co., N.Y. (1970).
- 14) a) R.V. Stevens and J.T. Lai, J. Org. Chem., 37, 13, 2138 (1972).
b) H. F. Strauss and A. Wiechers, Tetrahedron, 34, 127 (1978).
c) S.F. Martin, T.A. Puckette and J.A. Colapret, J. Org. Chem.,
44, 3391 (1979).
- 15) K. Psotta and A. Wiechers, Tetrahedron, 35, 255 (1979).
- 16) a) E.J. Corey, Pure and Appl. Chem. 14, 19 (1967)
b) E.J. Corey, Quart. Revs. 25, 455 (1971).
- 17) Kostanecki and Tambor, Ber. 39, 4022 (1906).
- 18) Bull. Soc. Chim, 9, 929 (1911).
- 19) a) E. R. Shepard and J.F. Noth, J. Am. Chem. Soc., 72, 4364 (1950).
b) F. Leonard, A. Wajngurt, M. Klein and C.M. Smith, J. Org.
Chem., 26, 4062 (1961).

- 20) E. Marchand, G. Morely and A. Foucaud, Synthesis, 360 (1978).
- 21) N.O.V. Soontag, Chem. Revs., 52, 237 (1953)
- 22) a) G.R. Pettit and E. van Tamelen, Org. React., 12, 356 (1962).
b) H. Hauptmann and W.F. Walter, Chem. Rev. 62, 347 (1962).
- 23) "Organicum, Practical Handbook of Organic Chemistry".
Ed. B.J. Hazzard,
Addison-Wesley Publishing Co. Inc.
Reading, Mass. U.S.A. (1973).
- 24) a) Jung, Tetrahedron, 32, 1 (1976).
b) A. de Groot and B.J. M. Jansen, Tet. Lett., 31, 2709 (1976).
- 25) E. Winterfeldt, Synthesis, 617 (1975).
- 26) H.D. House.
Modern Synthetic Reactions. 2nd. Edition.
W.A. Benjamin, Inc. California (1972).
- 27) a) Sandler and Karo: "Organic Functional Group Preparations".
Vol. 3, Academic Press, Inc. N.Y. (1972)
b) Roelofsen, Wils and Van Bekkum, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas,
90, 1141 (1971).
- 28) J. Kovacs and U.R. Ghatak, J. Org. Chem. 31, 119 (1966).

29) N. S. Bhacca and D.N. Williams.

"Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry".
Holden Day, Inc.

30) A. J. Fatiadi, Synthesis, 65 (1976).

31) a) P.W. Jeffs, R.L. Hawks and D.S. Farrier, J. Am. Chem. Soc.,
91, 3831 (1969).

b) P. Coggon, D.S. Farrier, P.W. Jeffs and A.T. McPhail,
J. Chem. Soc. B., 1267 (1970).

c) N. H. Martin, D. Rosenthal and P.W. Jeffs, Organic Mass
Spectrometry, 11, 1 (1976).