



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA.

SINTESIS Y REACCIONES DE LA BIENAMINA
MORFOLINICA DEL 3 - CETOBISNOR - 4 - COLEN - 22 - AL.

ADA MARIA CASARES CAMPOS.

MEXICO, D.F.

1970.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA.

SINTESIS Y REACCIONES DE LA BISENAMINA
MORFOLINICA DEL 3 - CETOBISNOR - 4 - COLEN - 22 - AL.

ADA MARIA CASARES CAMPOS.

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO.

1970

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE	Prof: JOSE HERRAN ARELLANO.
VOCAL	Prof: FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.
SECRETARIO	Prof: JORGE CORREA PEREZ.
1er. SUPLENTE	Prof: HELIO FLORES RAMIREZ.
2do. SUPLENTE	Prof: ALFREDO ORTEGA HERNANDEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

**Laboratorio de Investigación de la Facultad de Química
de la Universidad Iberoamericana.**

SUSTENTANTE: ADA MARIA CASARES CAMPOS
ASESOR DEL TEMA, DR. JORGE CORREA PEREZ.

**Con cariño a mi padre que con
su ejemplo me ha dado una lección
inigualable de lo que es responsabilidad.**

A la memoria de mi madre .

**A mis maestros: Dr. Jorge Correa y
Dr. Tirso Ríos, a cuya labor debo mi
inclinación a la Química Orgánica.**

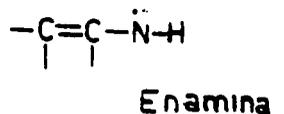
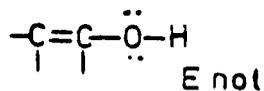
**Agradezco al Dr. Ernesto Domínguez, la
autorización para efectuar este trabajo
en los laboratorios de la Universidad
Iberoamericana; así como el apoyo decidido
que en todos los aspectos encontré en dicha
Institución.**

CONTENIDO:

- I.- GENERALIDADES .
- II.- DISCUSION Y RESULTADOS.
- III.- PARTE EXPERIMENTAL .
- IV.- CONCLUSIONES .
- V.- BIBLIOGRAFIA .

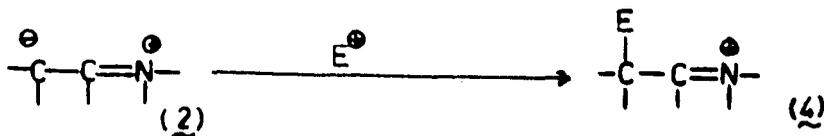
GENERALIDADES

El término "enamina" fue introducido en 1927 por Wittig y Blumenthal como el análogo nitrogenado del término "enol".¹



Estructura. -2

Debido a su estructura de amina $\alpha\beta$ no saturadas, las enaminas pueden existir en dos formas mesoméricas (1 y 2), las cuales permiten ataque electrofílico por el lado del nitrógeno para dar el catión enamonio (3) y por el lado del carbono β para dar el catión iminio (4).

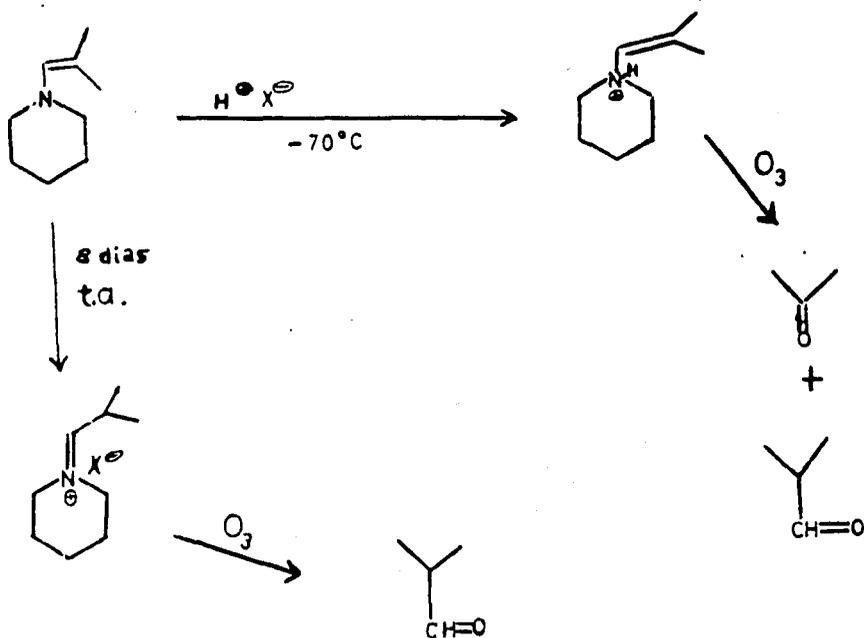


Por adición de un protón en el carbono β de la forma mesomérica 2, se forman sales de iminio, susceptibles de sufrir adición

nucleofílica.

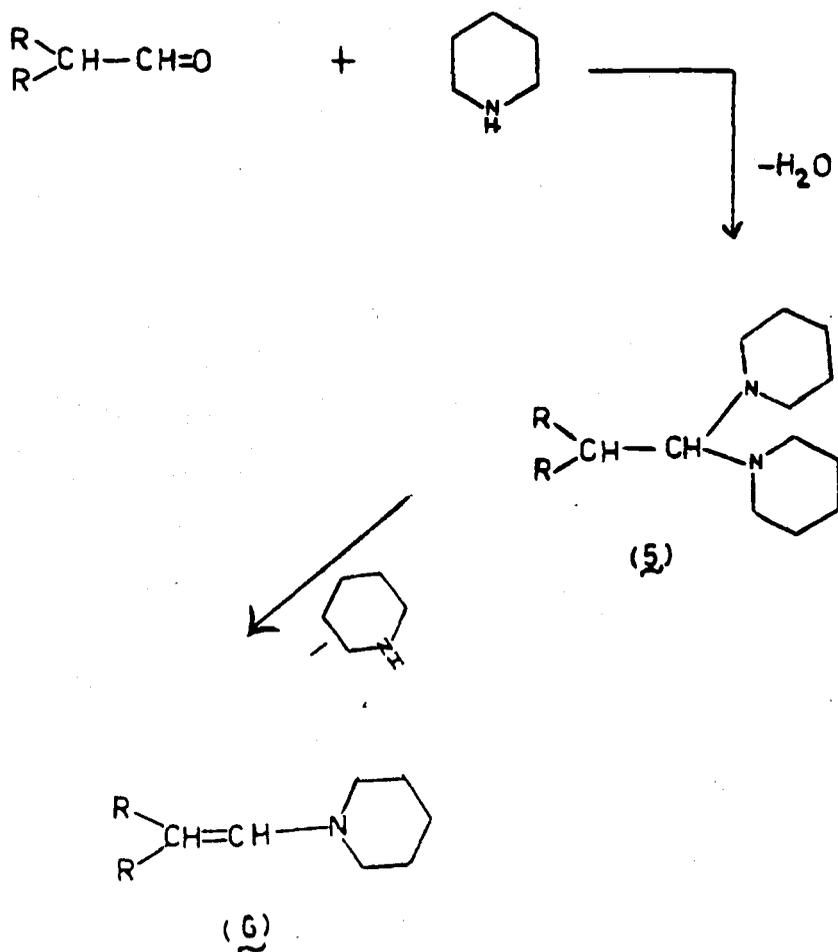
Se piensa que la formación de dichas sales de iminio procede por protonación en el nitrógeno, seguida de reacomodo a la sal de iminio protonada en el carbono (3).

A temperatura baja la protonación en el nitrógeno es rápida y el reacomodo lento como se demuestra en el siguiente esquema:



La preparación de enaminas puede hacerse por la reacción descrita por Mannich y Davidsen³ en que una amina secundaria --

principalmente piperidina, reacciona con un aldehído en presencia de carbonato de potasio, perdiendo una molécula de agua para producir en una primera fase un derivado dipiperidílico (5). La subsecuente pérdida de una molécula de piperidina en una segunda fase, conduce a la anamina (6).



Los aldehidos usados por Mannich y Davidsen fueron líqui-- dos y las enaminas fueron aisladas de la mezcla de reacción por des-- tilación fraccionada a varias presiones, las cuales fueron seleccio-- nadas para facilitar el desplazamiento de una molécula de la amina secundaria.

En 1952 Herr y Heyl⁴ aplicaron la reacción de Mannich y Davidsen a aldehidos esteroidales.

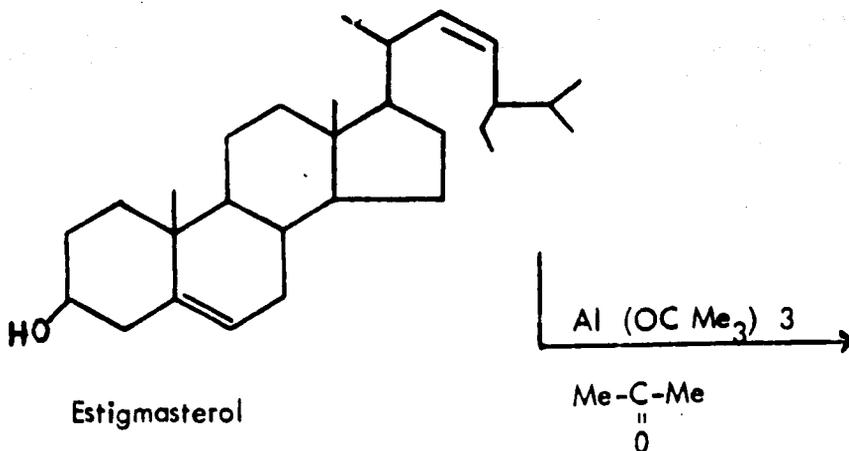
Puesto que los compuestos esteroidales son sólidos cristalinos fué necesario modificar las condiciones experimentales empleadas - para la obtención de enaminas y lo que se hizo fué disolver el sóli-- do en benceno y emplear exceso de la amina. La mezcla de reac-- ción se calentó a reflujo, usando una trampa de Bidwel - Sterling -- para separar el agua formada en la reacción. Bajo estas condiciones se obtuvieron enaminas de diferentes esteroides sin que en ningún ca-- so se tuviera evidencia de la formación del correspondiente derivado dipiperidílico del tipo ζ , encontrado por Mannich y Davidsen.

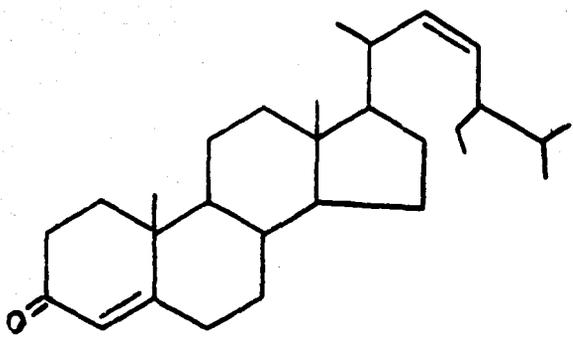
El método anterior ha sido modificado en muchas formas. El benceno ha sido reemplazado por tolueno o xileno para una mayor - velocidad de reacción; se ha usado catálisis ácida v. gr. ácido - - -

p-toluén sulfónico, la trampa de agua se ha substituido por un agente deshidratante como carburo de calcio por el cual se pasa el condensado; se ha usado también presión de autoclaves.

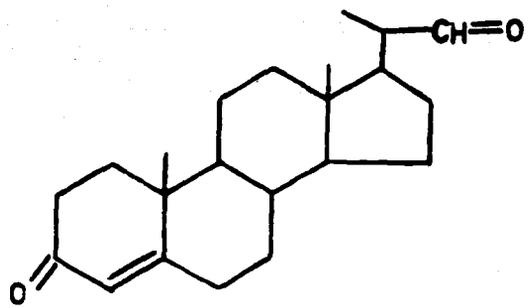
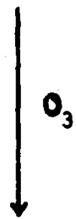
A pesar de haberse preparado enaminas de cetonas⁵, la reacción con 3-cetobisnor-4-colén-22-aldehído fue marcadamente selectiva en el grupo aldehídico formando una enamina de la cual se obtiene progesterona por ozonólisis selectiva.⁶

El 3-cetobisnor-4-colén-22-aldehído es un esteroide. (7) - obtenido según el siguiente esquema:⁷





Estigmastadienona



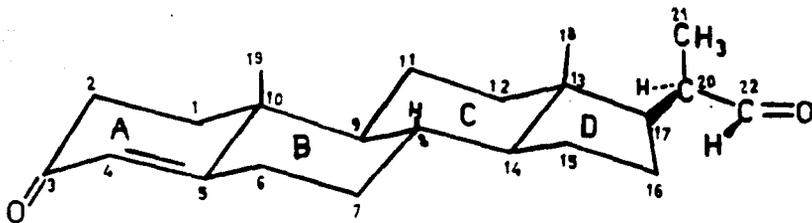
3-cetobisnor-4-colén
22-aldehido. (7).

(20- β -formil-4-pregnén-3-Ona).

Dibujado con estereoquímica corresponde a:

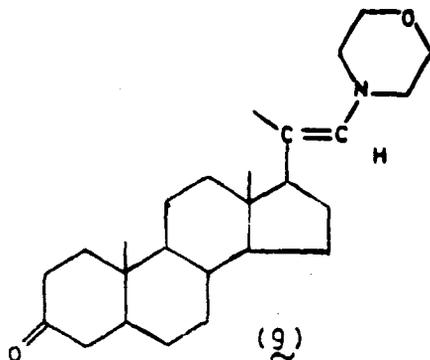
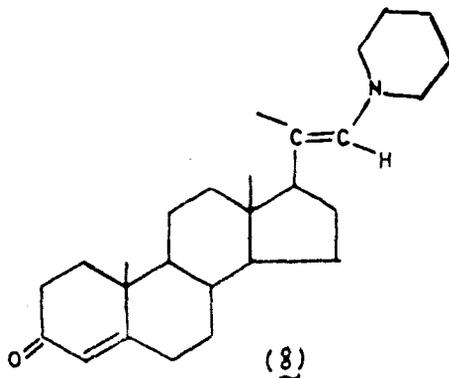
3-cetobisnor-4-colén-22-al. (7).

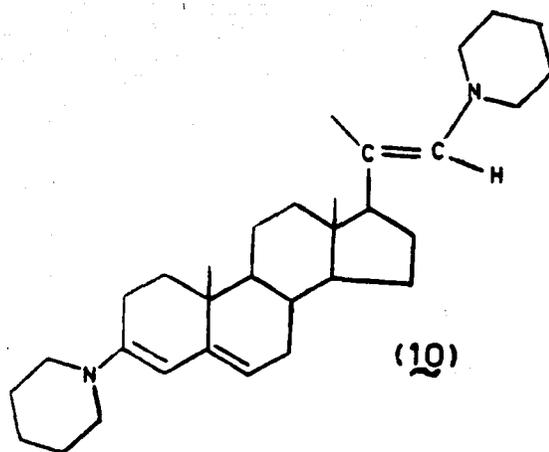
(29- β -formil-4-pregnén-3-ona).



Se observa que hay unión trans entre los anillos B-C y C-D mientras que en el carbono 5, debido a la doble ligadura, no hay hidrógeno.

Del esteroide anterior se prepararon las enaminas: 22-N-piperidílica (8) y 22-N-morfolínica (9)⁴. Posteriormente se preparó la 3, 22-bispiperidil enamina (10)⁵.





La posición de las dobles ligaduras en anaminas piperidilicas de 3-cetoesteroides se asignó en base de estudios en U V⁸.

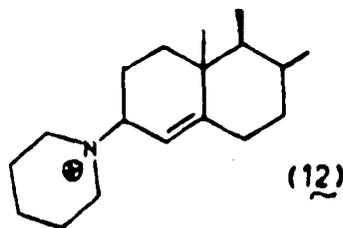
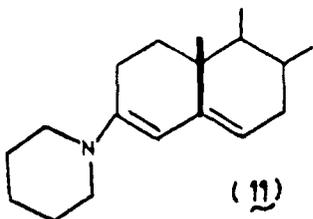
Los máximos en los diversos casos estudiados oscilaron entre 280-284 nm con ϵ 19000-26000. De la posición de los máximos - no es posible distinguir entre la estructura cisoide y la transoide ya que se ha visto que la conjugación de sistemas conjugados simples - con aminas terciarias conduce a desplazamientos batocrómicos mas grandes que los obtenidos por conjugación con una doble ligadura - adicional. Así el 1-dietilamino-1,3-butadieno absorbe a 278 nm. (253 dieno homoanular + 5 doble ligadura exo + 20 de 4 substituyentes. Sin contar el efecto batocrómico del grupo amino por encontrarse éste en conjugación cruzada). Fueron por consiguiente -

los coeficientes de extinción los que determinaron la estructura como transoide.

El estudio a través de la formación de sales -en que la contribución batacrómica del nitrógeno se eliminaría- sólo se pudo llevar a cabo en el caso de la bisenamina piperidílica del 3-cetobisnor-4-colén-22-al en que se obtuvo una absorción pasajera en 239 nm.

En este caso el cromóforo  no contribuye de manera significativa a la absorción pasajera de 239 nm ya que la 22-monoenamina ($\epsilon_{240} = 21500$) presente una absorción en alcohol acidificado ($\epsilon_{242} = 17200$) casi idéntica a la del aldehído del que proviene ($\epsilon_{241} = 16500$).

En las otras enaminas piperidílicas de 3-ceto esteroides, el equilibrio tautomérico del compuesto N-protonado (11) con la sal de iminio ternaria (12) es demasiado rápido para que se observe la absorción en 239 nm.



REACCIONES DE LAS ENAMINAS.-²

Entre las reacciones que sufren las enaminas, están las derivadas de su carácter básico, debido al cual pueden ceder electrones a un agente electrofílico formando el catión de enamonio (3) o el catión de iminio (4).

Las sales de iminio formadas por reacción de la enamina y un electrófilo, pueden a su vez reaccionar con un agente nucleofílico.

En ocasiones ocurre el ataque electrofílico y se genera un intermediario tal que actúa como nucleófilo dando lugar a reacciones de cicloadición o sea reacciones en que se forman dos uniones que constituyen parte de un nuevo anillo.

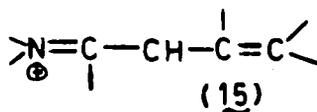
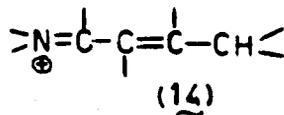
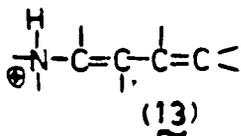
A continuación se citan con mas detalle algunas de estas reacciones.

Protonación.-

La protonación de enaminas puede ocurrir en el nitrógeno o en el carbono.

En el caso de las dien-aminas (aminas $\alpha\beta$ - $\gamma\delta$ no saturadas) existe un sitio adicional para la protonación formándose los

tres ácidos conjugados posibles (13) (14) (15).

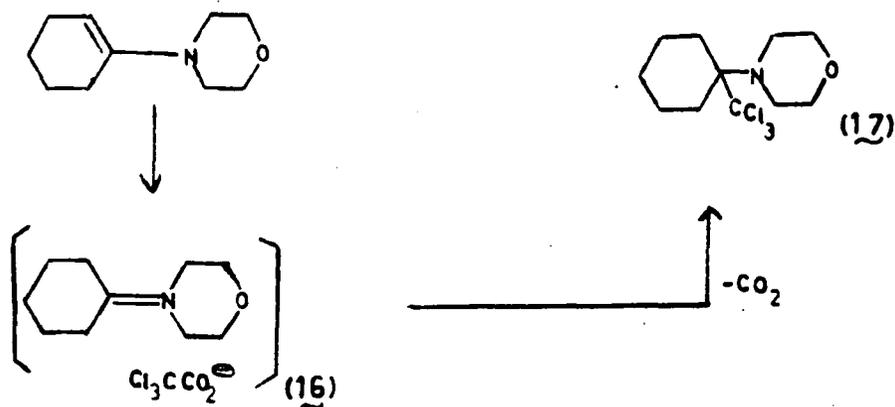


En la protonación con ácidos minerales, a pesar de que se aísla como producto final el protonado en el carbono extremo (14), éste proviene del reacomodo del protonado en el nitrógeno (13). En la protonación con ácidos orgánicos, los productos tienen la estructura con las dobles ligaduras aisladas (15), formada por la protonación directa en el carbono central del sistema. Resultados similares se obtienen por la protonación de dien-aminas esteroideas con ácidos minerales.

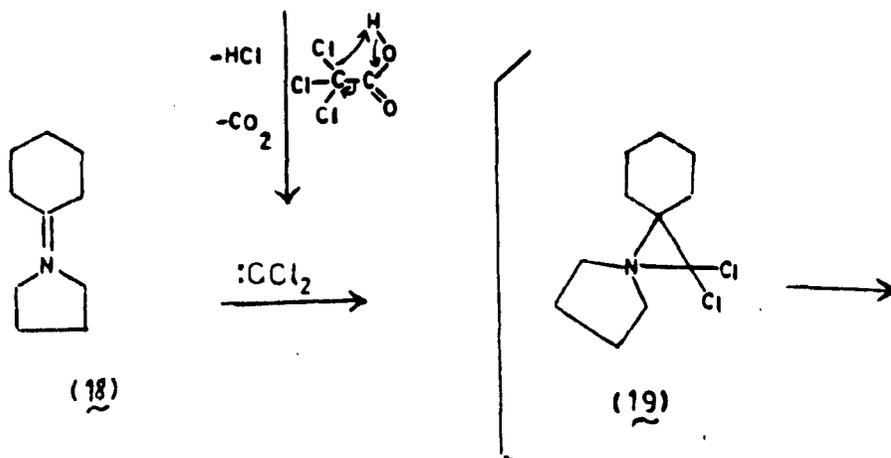
Reacción con ácido tricloroacético.-⁹

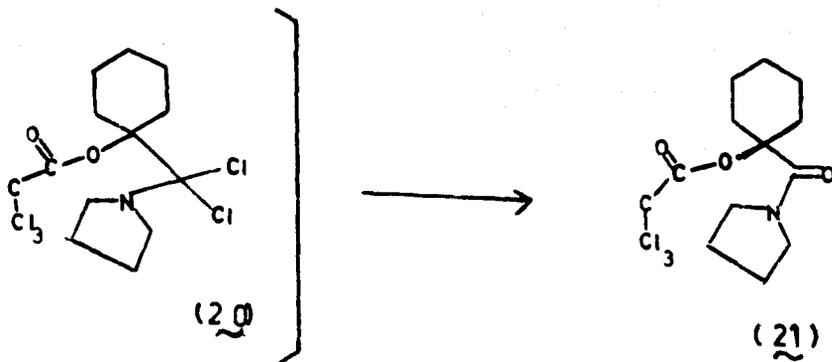
Cuando se usa ácido tricloroacético para protonar una enamina, la sal (16) presenta una estabilidad limitada; el anión tricloroacetato, pierde bióxido de carbono y el anión triclorometilo que se genera se adiciona a la sal de de iminio dando un derivado

triclorometilado (17). Observamos así primero la reacción electrofílica que genera la sal de iminio y luego la reacción nucleofílica de dicha sal de iminio.

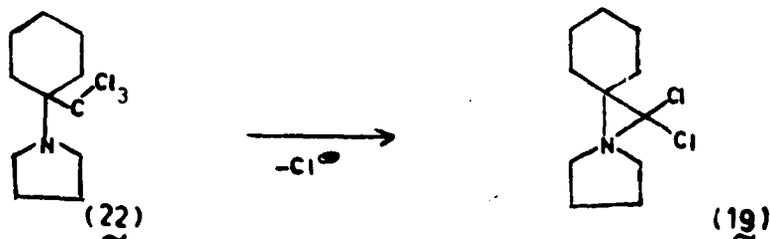


La reacción de sales de iminio (18) con ácido tricloroacético produce, por hidrólisis, amidas (21). Se ha sugerido que la reacción procede por adición de diclorocarbeno para dar un intermedio de aziridino (19) que se abre por acción de tricloroacetato para dar un gem dicloruro (20) el cual por hidrólisis da la amida (21).





Los productos de la reacción pueden explicarse por la formación del anión tricloroacetilo que puede adicionarse en (18) para dar la amina triclorometilada (22) la cual por desplazamiento de cloruro da el intermedio de aziridinio (19). Este camino parece mas viable que el anterior ya que el diclorocarbeno es un electrófilo.



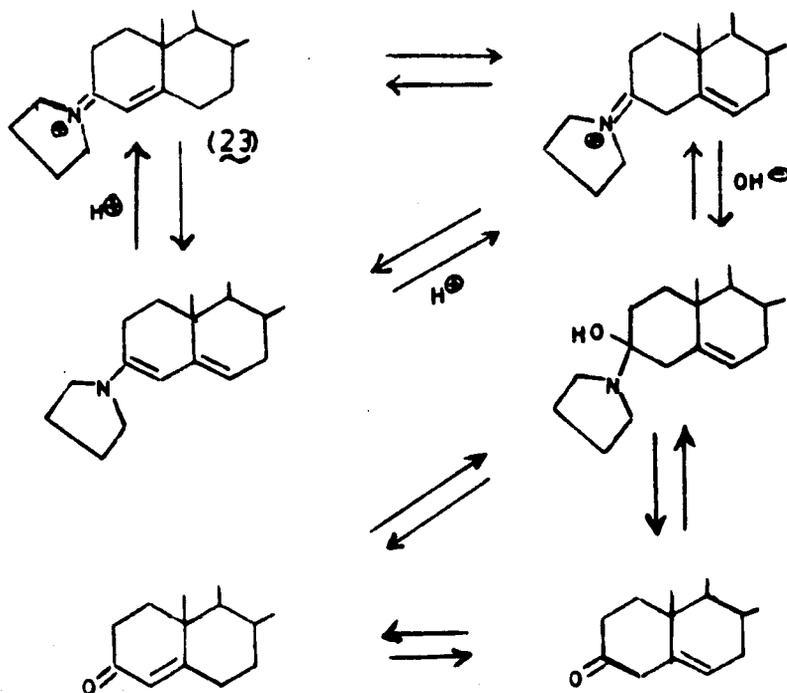
Hidrólisis.-

La hidrólisis de las enaminas procede por medio de una serie de reacciones separadas. Lo que establece cual es la secuencia determinante de la velocidad de reacción es el pH del medio y la --

estructura de los intermediarios.²

Las dien-aminas de Δ^4 -3-cetoesteroides, a diferencia de los éteres de enol, demostraron ser estables al ácido fuerte.⁸ En presencia de álcali sin embargo, se hidrolizan rápidamente a la cetona insaturada.

Las sales ternarias de iminio se hidrolizan aún a mayor velocidad, lo que está de acuerdo con la estructura (23). La hidrólisis probablemente procede por medio de la pseudobase.



La evidencia se obtuvo de alícuotas tomadas a diferentes - tiempos durante la hidrólisis del 3-(N-pirrolidil)-3,5,22-stigmas-- tatrieno en que las primeras muestras sacadas mostraron la existen-- cia de cetona no conjugada (IR 1710 cm^{-1}). La hidrólisis se hizo a reflujo en etanol 95% y se completo en 40 min.

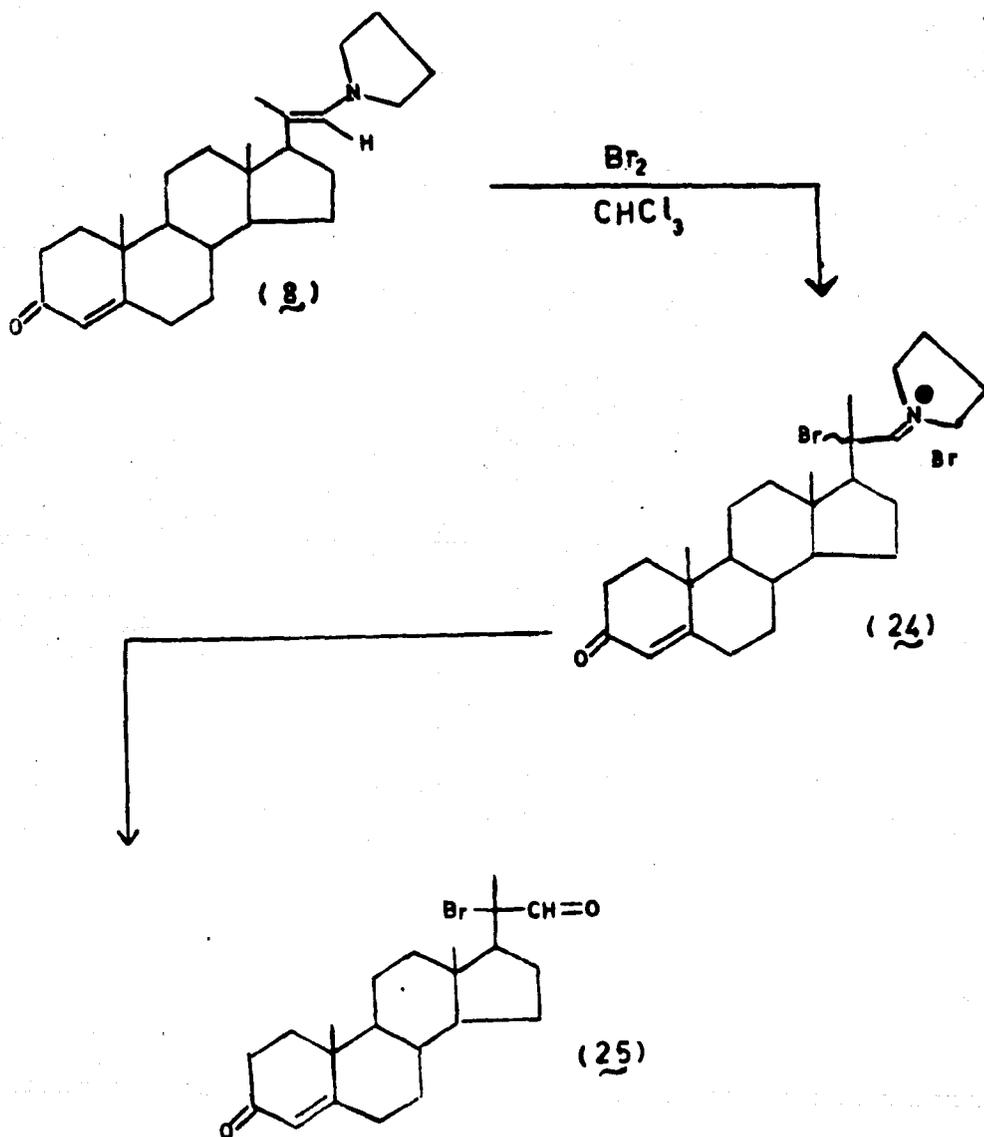
Reacciones con cianuro y cloruro de hidrógeno.-

La adición de ácido cianhídrico a enaminas esteroidales -- produjo ácidos conjugados solubles en éter y transparentes al ultra- violeta. Como no mostraron absorción en el infra-rojo en la región de dobles ligaduras característica de $(N=C)$ tal vez poseen la estruc- tura de pseudobase de 3-ciano-3-pirrolidinil- $\Delta(4\text{ ó }5)$ esteroides. La isomerización a sales de iminioternarias, con absorción caracte- rística en 278 nm, sí se presentó.

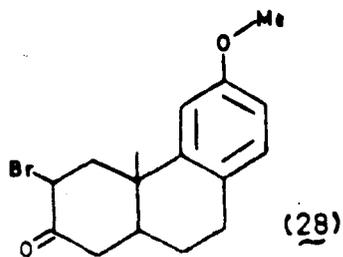
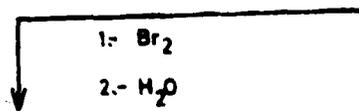
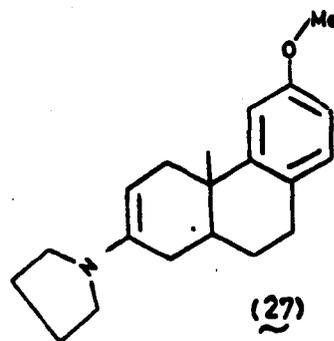
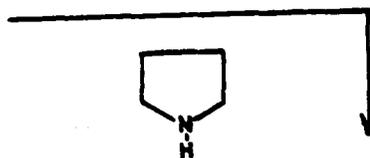
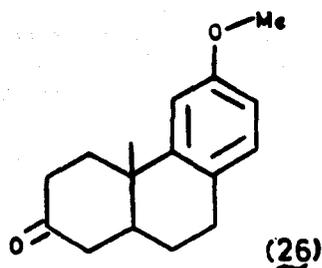
Pueden prepararse monocloruros cristalinos similares con - - cantidades equivalentes de enamina y cloruro de hidrógeno en solven- tes inertes. En exceso de cloruro de hidrógeno se obtuvieron produc- tos con dos equivalentes de cloruro. Ambas sales solubles en meta- nol presentaron absorción en el ultra-violeta a 278 nm.

Reacción con bromo.- 11

La enamina piperidínica en 22 del 3-cetobisnor-4-colén-22-aldehído (8) por reacción con bromo forma la sal de iminio ternaria β bromada (24) la cual por hidrólisis produce 3-ceto-20-bromobisnor-4-colén-22-al (25).

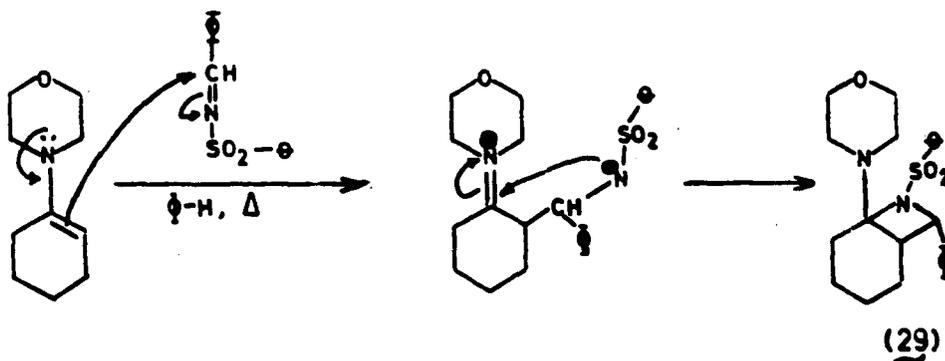


Este método indirecto se ha empleado en cetonas en que -- una bromación directa atacaría a otras partes de la molécula como es el caso de la cetona (26) de la cual se obtiene la enamina (27) cuya bromación e hidrólisis conduce al derivado bromado en la cetona (28).

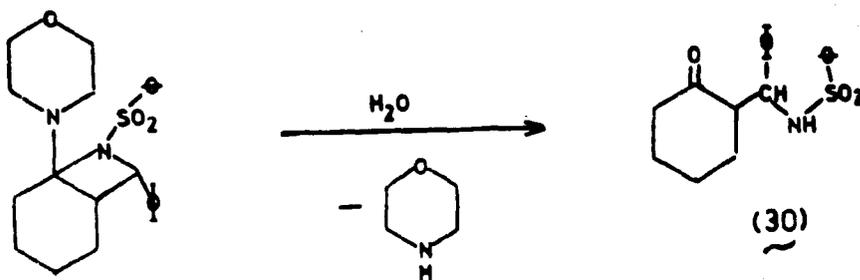


Reacción con sulfonil-imas. - ¹²

Las enaminas reaccionan con sulfonil-imas formando los heterociclos de cuatro miembros con nitrógeno (29). Esto constituye un ejemplo de reacción de cicloadición que procede según el siguiente esquema:



La hidrólisis de 29 regenera la cetona y rompe el heterociclo dando (30).



DISCUSION Y RESULTADOS

Durante la preparación de la 22-(N-morfolín)-enamina del 3-cetobisnor-4-colén-22-al (9), según la técnica de Herr y Heyl⁴, accidentalmente se evaporó todo el benceno empleado como disolvente, se aisló del seno de la reacción una substancia de punto de fusión mayor que el descrito para el producto que se intentaba obtener. La muestra se purificó por cristalizaciones sucesivas y se llegó a un producto de punto de fusión constante en 210-211°C, ligeramente amarillento y sin el olor amoniacal característico de la monoenamina.

El espectro de IR (Fig 1) presenta bandas en 3000-2800-cm⁻¹ (C-H); 1610, 1640 cm⁻¹ (debil, dieno conjugado) y 1110 cm⁻¹ (C-O-C). Carece de las bandas en 1665 y 1685 cm⁻¹ de cetona $\alpha\beta$ no saturada características de la 22-monoenamina (Fig. 2) y de la banda en 1720 cm⁻¹ característica del aldehido original. (Fig. 3). Esto hizo pensar en la formación de la enamina doble (31).

El espectro de RMN (Fig. 4) presente las siguientes absorciones:

5.1-5.5, (3H) multiplete que semeja una señal doble de la cual la parte a campo más bajo δ 5.4- puede atribuirse al - -

protón vinílico en C-22 y la parte a campo más alto - δ 5.1 a los protones vinílicos en C-4 y C-6.

δ 3.75, (8H) multiplete que semeja dos tripletes que corresponden a los metilenos vecinos a nitrógeno y de los cuales el de campo más bajo es atribuible al anillo morfolínico en C-3 y el de campo más alto al mismo anillo en C-22.

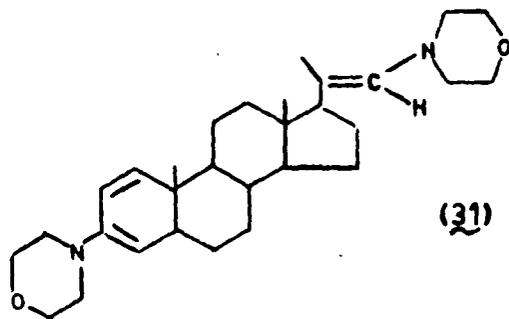
Entre δ 0.5 y δ 2.3 se presenta el contorno de las señales características del esqueleto esteroideal sobresaliendo de él las absorciones de los metilos 21, 19 y 18 centradas respectivamente en 1.7, 0.28 y 0.58 ppm.¹³

Al intentar repetir el experimento se obtuvo la monoenamina.- Como la bisenamina no se encuentra descrita en la literatura se -- buscó un método reproducible para obtenerla. Aumentar el tiempo en las condiciones descritas para la obtención de la monoenamina no dió resultado; catalizar con Ac. p-toluén sulfónico tampoco dió resultado. La reacción en xileno durante varias horas dió una mezcla de las dos enaminas cuyo IR presenta ya la banda de 1610 cm^{-1} (dieno conjugado) y va perdiendo la de 1665 cm^{-1} (cetona α β no saturada). Un aumento en el tiempo de reacción y el uso de -- atmósfera de nitrógeno, condujo a la obtención casi exclusiva de $\frac{1}{2}$

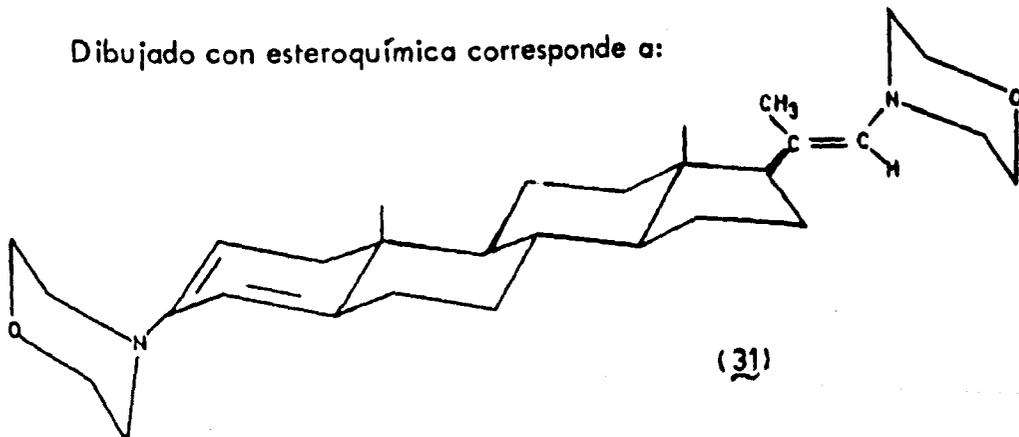
la enamina doble (31).

Tentativamente se le asignó la posición de las dobles ligaduras de los anillos en 3 y 5; sin embargo el espectro de UV (Fig. 5) -- dió $\lambda_{\text{max}} = 263$ ($\epsilon = 11430$) lo que corresponde al dieno con dobles ligaduras en 2 y 4. El producto resultó inestable al ácido -- fuerte contrariamente a lo esperado para el dieno transoide.⁸

El espectro de masas (m/e 466) muestra que el ión molecular pierde fácilmente un fragmento morfolínico para dar el ión m/e 380). El pico base del espectro m/e 87 corresponde justamente a la morfina la cual es posible que se pierda por un proceso pirolítico.



Dibujado con estereoquímica corresponde a:



REACCIONES.-

Hidrólisis.- La hidrólisis de la bisenamina 31 con ácido -- clorhídrico metanólico dió un producto con IR igual al del aldehído original (7). Dicho producto podía ser cualquiera de los epímeros en C-20, o una mezcla de ambos, pues se ha descrito para la hidrólisis del clorhídrico de la monoenamina piperidílica del mismo esteroide, la obtención del epímero en C-20. La $[\alpha]_D^{20} = + 103$ indicó que el producto obtenido fue el epímero 20α ya que el 20β -el original- tiene una rotación 20° menor.

Reacción con cloruro de hidrógeno⁸.- Cuando se trató la enamina 31 con Ac. clorhídrico gaseoso, se formó un precipitado blanco que al filtrarlo se transformó en un líquido aceitoso del cual se cristalizó un producto cuyo punto de fusión al mezclarlo con una muestra auténtica de clorhídrico de morfolina no se abate.

Al repetirse la reacción se vió que continuar el tratamiento después de que se forma el producto blanco, hace que éste se transforme en una masa amarillenta que finalmente descompone. Se -- puede pensar en la formación del catión de enamonio que se transforma a la sal de iminio y finalmente se hidroliza durante la recristalización.

Reacción con bromo.- ¹¹ La titulación de una solución de la enamina 31 con bromo en cloroformo da una substancia que presenta un IR (Fig. 6) con una banda fuerte en 740 cm^{-1} y da prueba de Beilstein positiva. Este debe ser el bromuro de iminio 24.

Si la reacción se continúa hasta la hidrólisis, se obtiene una mezcla de la que por cromatografía puede separarse un producto cuyo IR (Fig. 7) presenta bandas en 2900 cm^{-1} (C-H) 1640 cm^{-1} - - (cetona $\alpha\beta$ no saturada) y se ha modificado la banda de 1720 cm^{-1} del aldehído original. Dicho producto da también la reacción de Beilstein positiva.

Se puede pensar que tras la formación del β bromo derivado del bromuro de iminio, se forman durante la hidrólisis varios productos entre los cuales (dadas las características espectroscópicas del que fue aislado) se puede considerar el 20 bromo derivado del sustrato.

Reacción con N-benzal-bencén-sulfonamida.- La N-benzal-bencén-sulfonamida, se obtuvo por reacción de bencén sulfonamida y benzaldehído en presencia de amberlita tratada con ácido clorhídrico. El producto se caracterizó por su punto de fusión y presentó un IR con bandas en: 3000 cm^{-1} (C-H); $1600, 1570, 1450\text{ cm}^{-1}$ -

(aromáticos); 1610 cm^{-1} (C=N); $1160, 1320\text{ cm}^{-1}$ (sulfonamida). -
(Fig. 8).

La reacción de la enamina 31 con la N-benzal-bencén sulfonamida a temperatura ambiente no se lleva a cabo y en caliente solo - permitió el aislamiento de bencensulfonamida caracterizada por IR (Fig. 9). Los demás productos fueron inestables y no se pudo llevar a cabo su purificación.

La reacción no pudo ser solamente la hidrólisis de la N-benzal-bencénsulfonamida, ya que los productos fueron varios y no se recuperó la enamina.

Reacción con ácido tricloroacético.- De la reacción de la enamina 31 con ácido tricloroacético en caliente, se obtuvo una mezcla de la que se aisló e identificó clorhídrido de morfolina. Se obtuvieron también productos inestables que no permitieron mayor avance en su caracterización.

La misma reacción a temperatura ambiente dió un producto muy inestable que al tratar de purificarlo por cristalización dió un producto aislado e identificado como tricloroacetato de morfolinio. De la mezcla de reacción se separó además por cromatografía un producto rojo un poco más estable, cuyo IR (Fig. 10) posee bandas en:

2940, 2860, 1720, 1655, 1635, 1430, 1225, 1110, 940 y 840 cm^{-1} .

Si se compara dicho espectro con los de la bisenamina (Fig. 1) y el aldehído original (Fig. 3) parece ser el de una mezcla en que la --enamina se va transformando en el aldehído ya que al mismo tiempo que desaparece la banda de C-O-C en 1110 cm^{-1} , aparecen las de carbonilo aldehídico en 1720 cm^{-1} y cetona α (β no saturada en -1670 cm^{-1}). El color rojo desarrollado durante la reacción, puede interpretarse como una prueba de Rosenheim positiva ¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶; esta prueba es características de compuestos con un sistema diénico conjugado (v. gr. 5, 7-dienos) o de compuestos que pueden dar ese sistema por deshidratación (v. gr. 4-colestén-3-oles) los cuales en presencia de ácido tricloroacético en cloroformo dan coloración --roja. La prueba se hace a temperatura ambiente y la coloración que se obtuvo sólo se logró después de calentar.

Los demás productos fueron inestables y no permitieron mayor purificación.

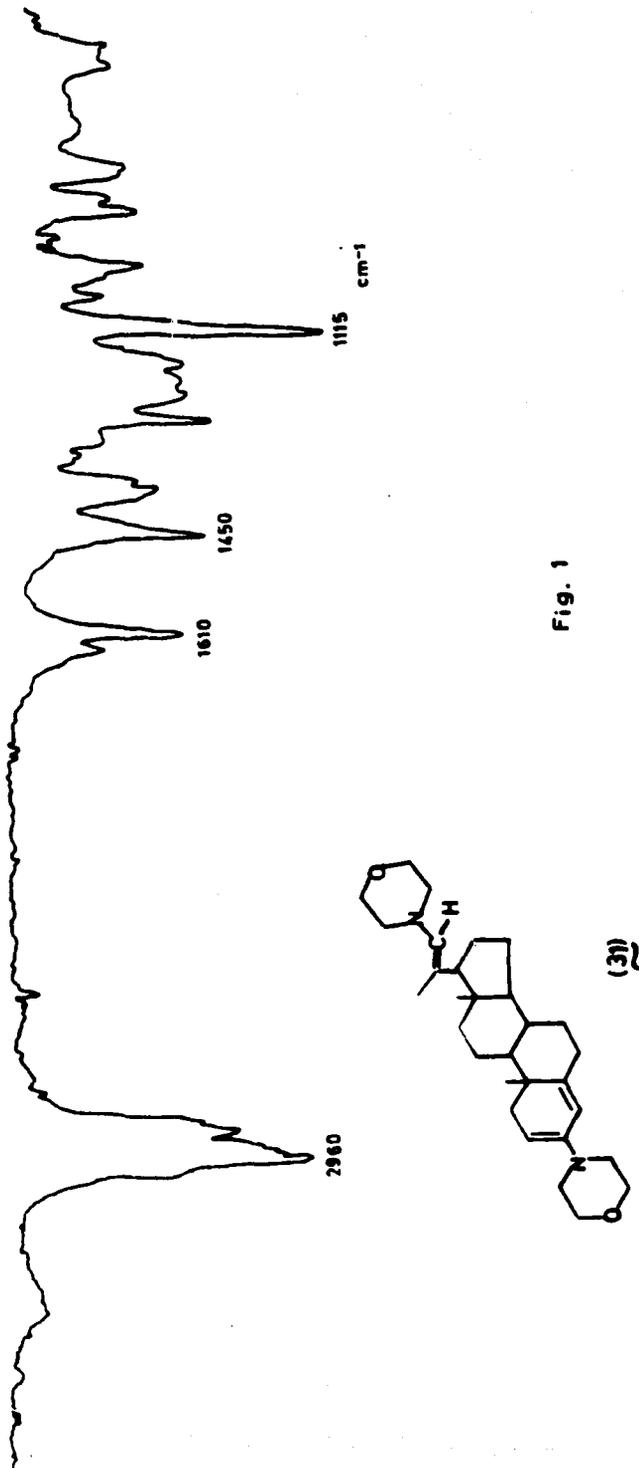


Fig. 1

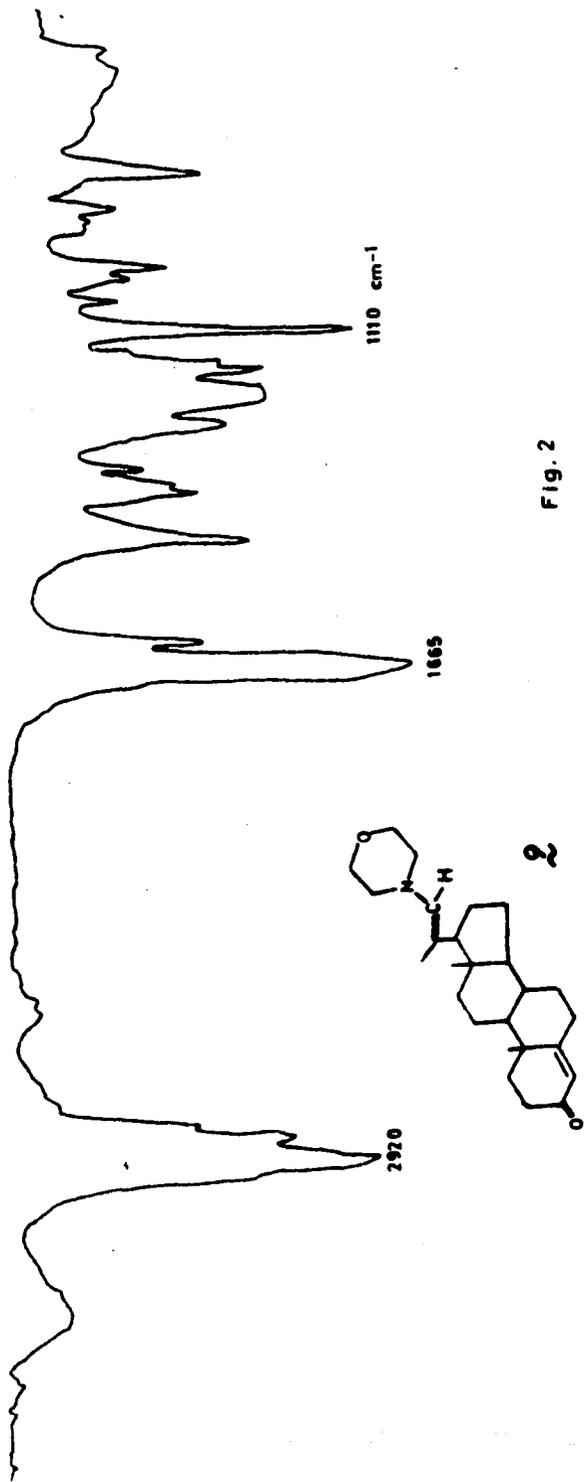


Fig. 2

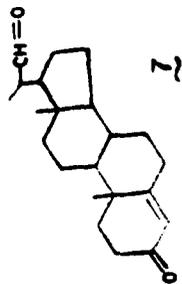
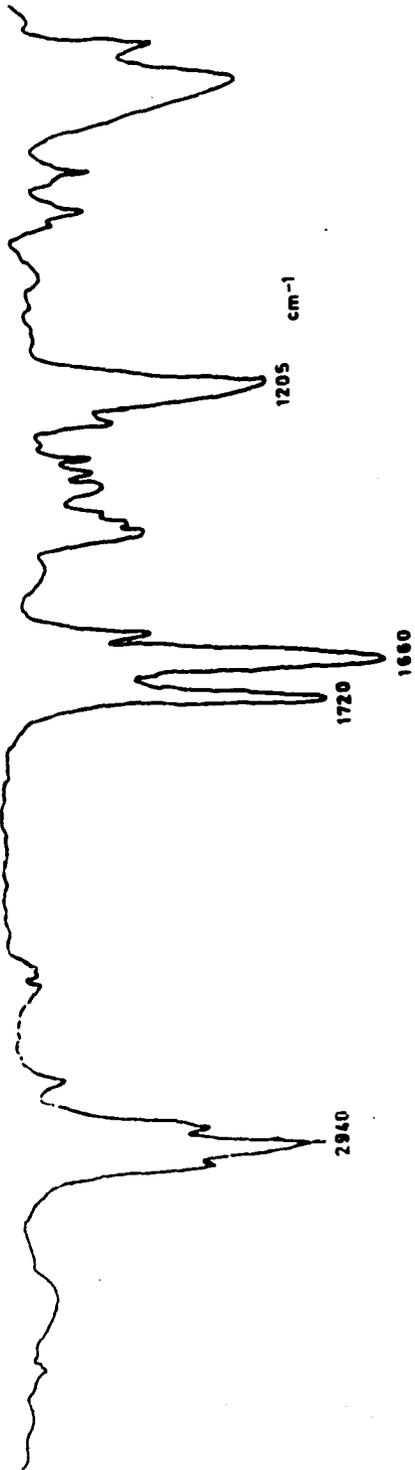


Fig. 3

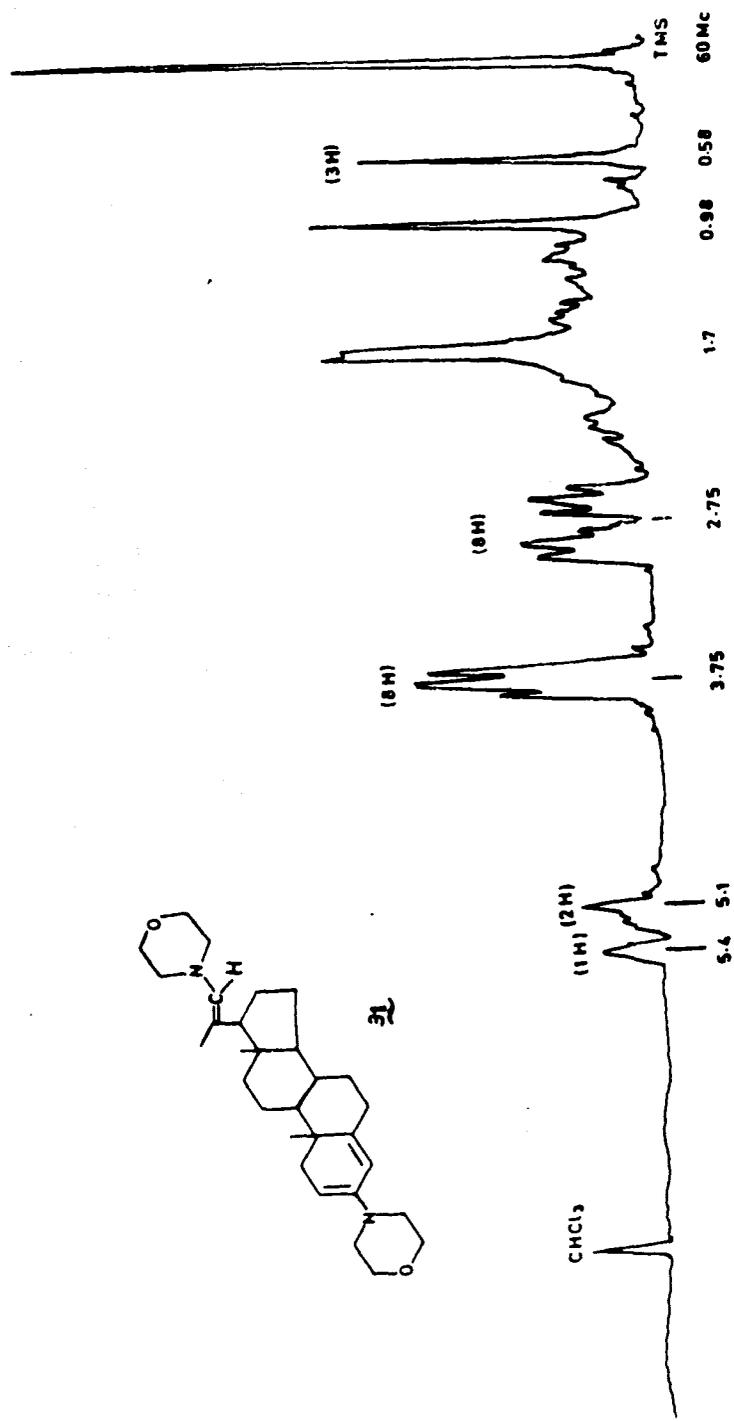
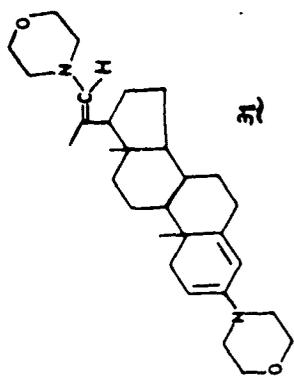


Fig. 4

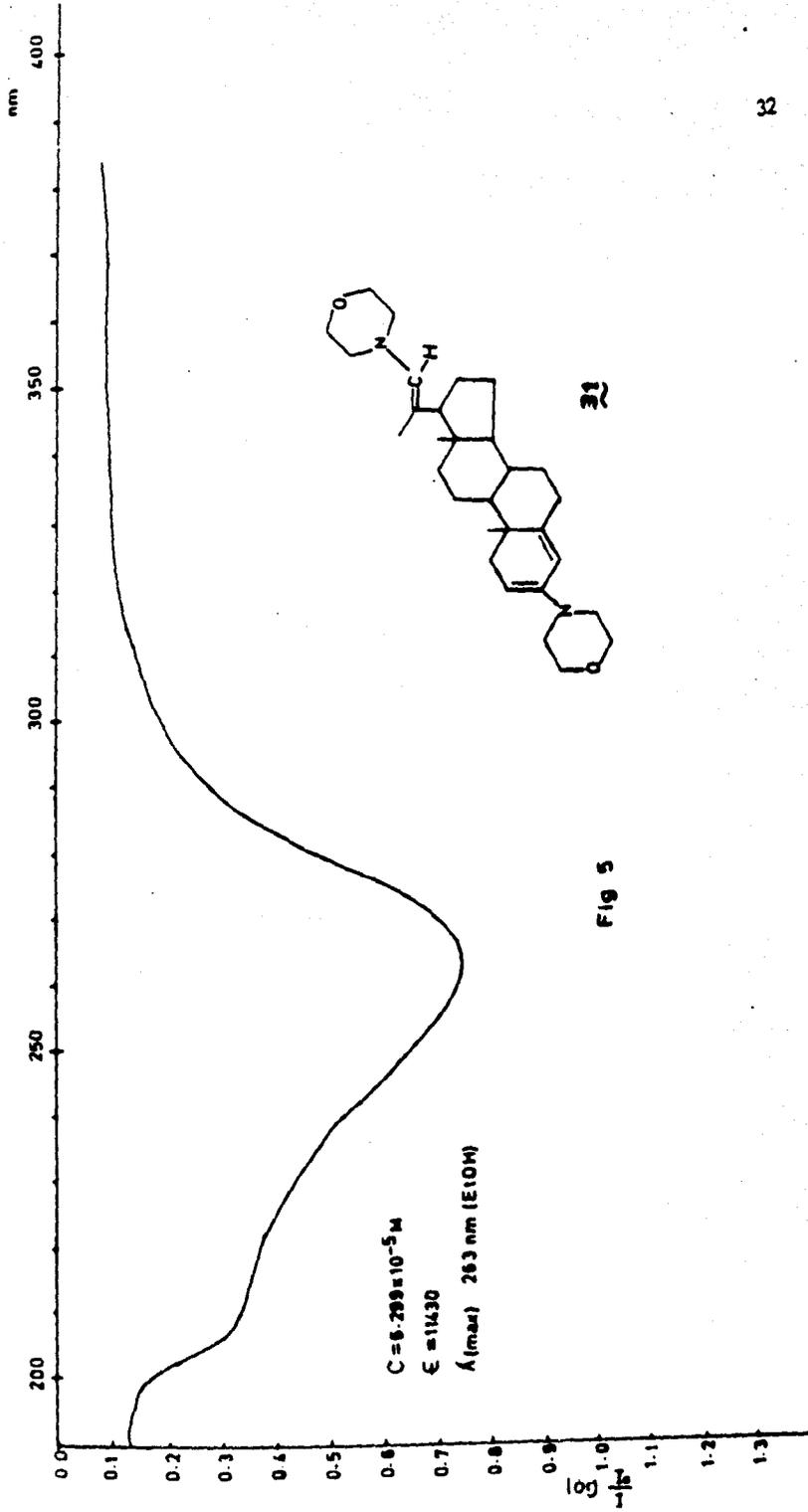


Fig 5

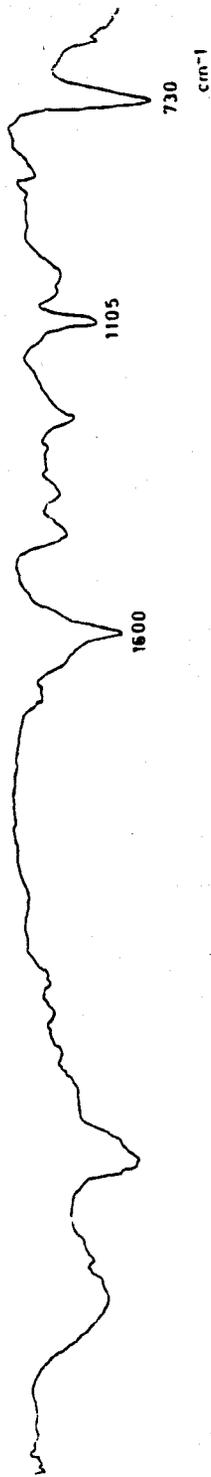


Fig. 6

Espectro de IR del producto de la
reacción de Jl con bromo.

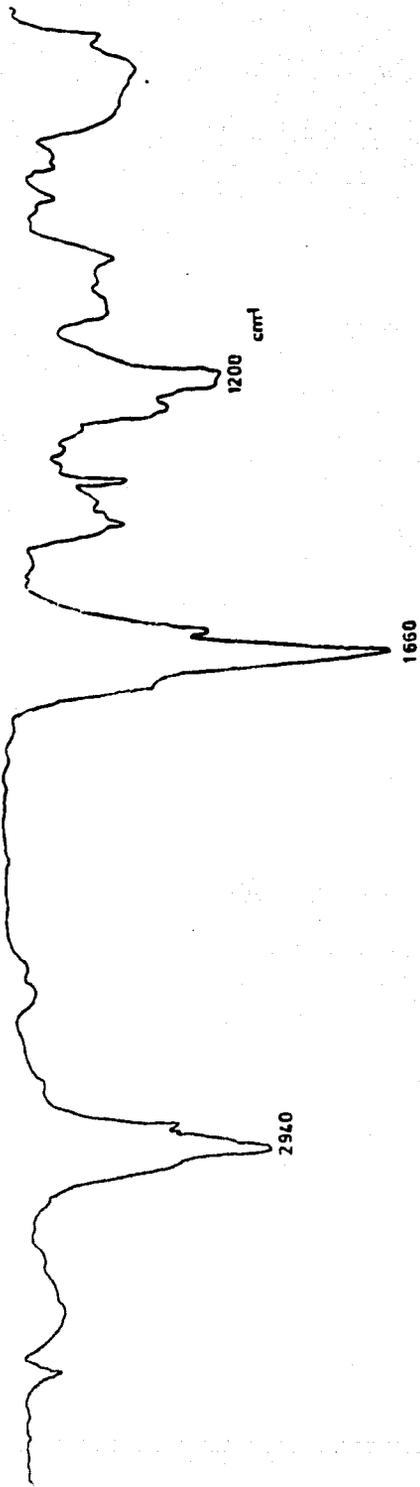


Fig. 7

Reacción de β con bromo seguida de hidrólisis.

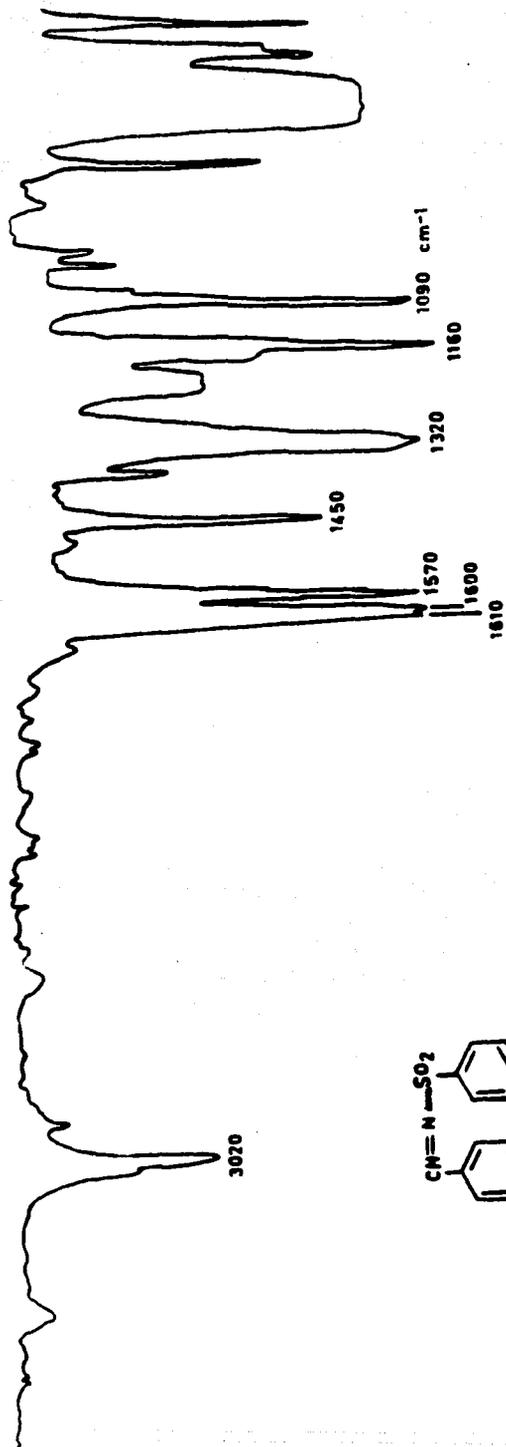


Fig. 8

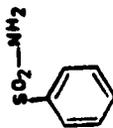
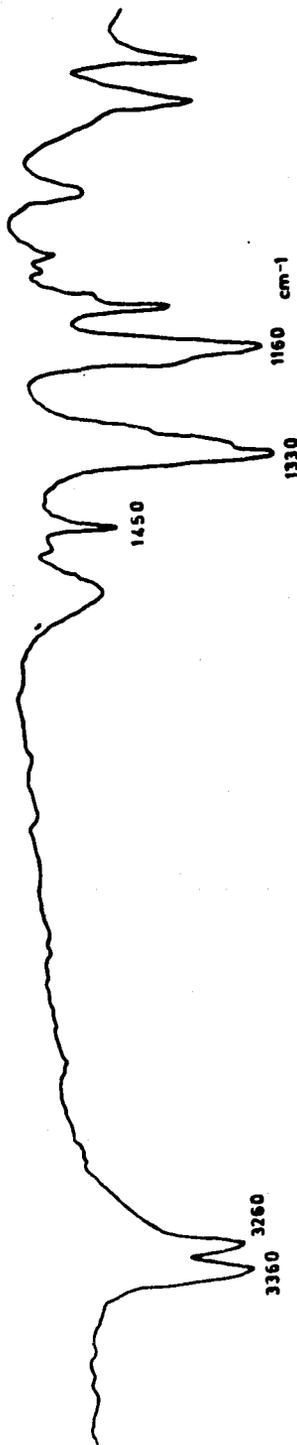


Fig. 9

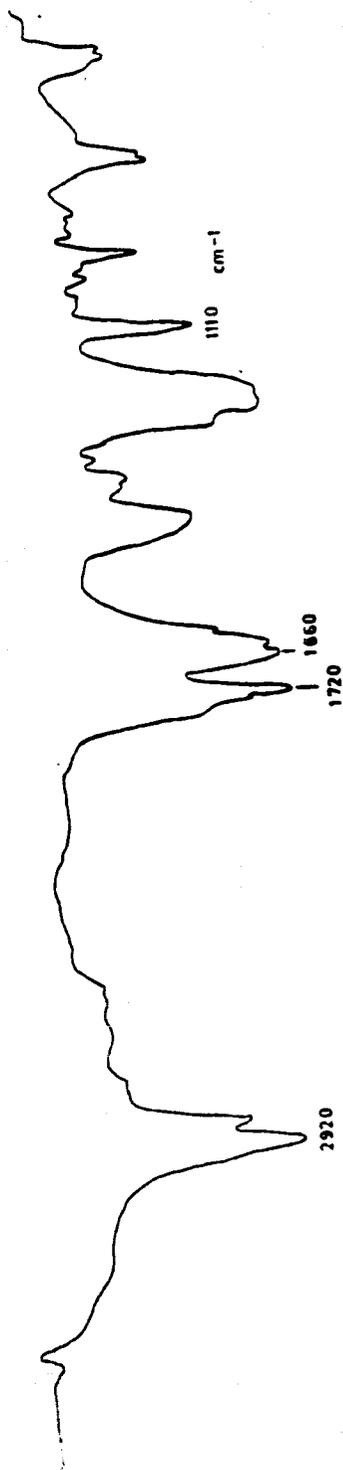


Fig. 10

Reacción de β con ácido tricloroacético.

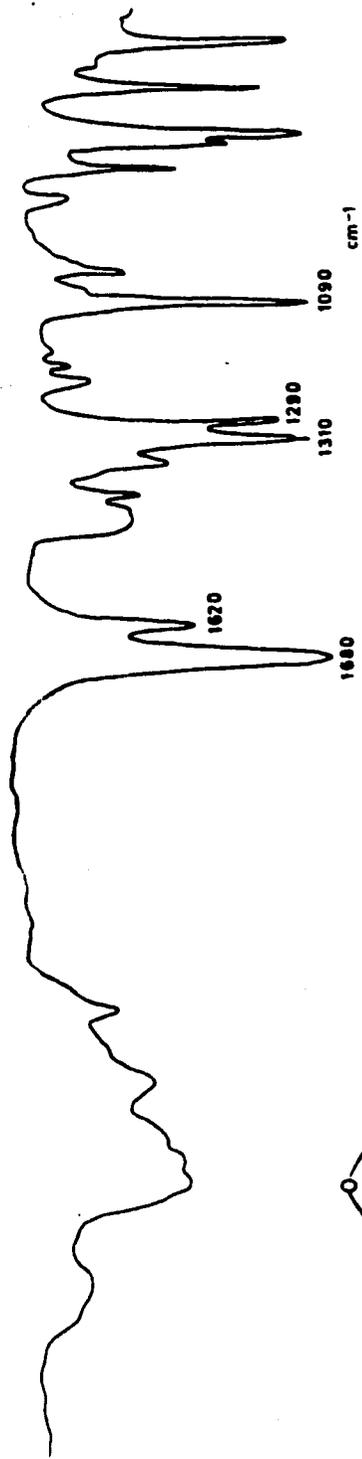


FIG. 11

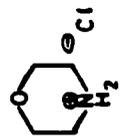
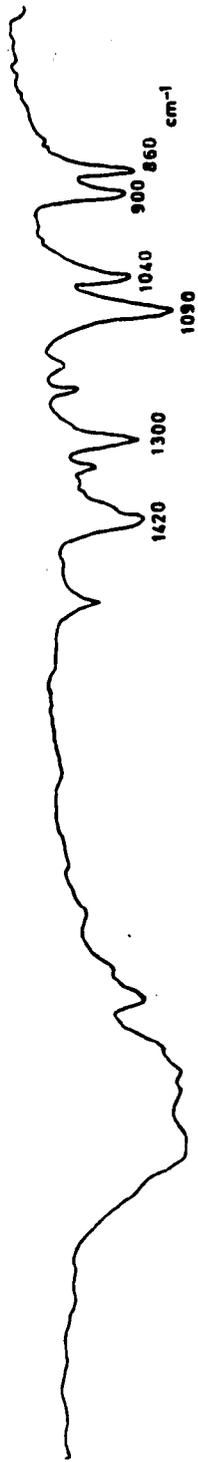


Fig. 12

PARTE EXPERIMENTAL

Notas:

Los puntos de fusión no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Beckman IR-8; el espectro de UV en un espectrofotómetro Perkin Elmer 337. Los espectros de RMN y de Masas fueron determinados respectivamente en un espectrómetro Varian A-60-A y en un espectrómetro Hitachi - Perkin Elmer RMU - 6 D.

Las Cromatografías en columna se hicieron en alúmina estandarizada de grado de actividad II-III según Brockmann. Las cromatografías en capa delgada se hicieron en Gel de Sílice G., para cromatografía en placa delgada según Stahl.

3, 22-dimorfolinobisnor -2, 4, 20, (22) -colatrieno.-

En un aparato de reflujo, en atmósfera de nitrógeno, con trampa de Dean y Stark y tubo de cloruro de calcio, se pusieron a reaccionar 6.56 g de 3-cetobisnor-4-colén-22-al y 20 ml de morfolina recientemente destilada en 250 ml de xileno. Después de 70 horas se evaporó el disolvente en evaporador rotario (Rotavapor) y el producto se recrystalizó de acetona, obteniéndose 6.9 g (75 %) de la bisenamina 31. Pf: 210-211°C. $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$. UV (Fig. 5)

$\lambda_{\text{max}} = 263$ (ϵ 11430). IR (Fig. 1).

RMN (Fig. 4) discutidos anteriormente. Masas: 10ev m/e (intensidad relativa) 380 (2); 87 (100); 86 (31); 58 (41); 57 (93); 43 (21). Análisis: Calculado $C_{30}H_{46}N_{2}O_{2} \cdot H_2O$: C 74.34%, H 9.98% N 5.78%, 09.90%. Encontrado: C 74.65%. H 9.52%, N 5.68%, 0 10.08% .

" α "-3-cetobisnor-4-colén-22-al por hidrólisis de la bisenamina.

A 300 mg de enamina 31 en 2 ml de etanol, se añadieron 20ml. de HCl 10%, se calentó a reflujo durante 15 minutos, se añadió agua, se enfrió y filtró el precipitado (207 mg) pf 156-159°C identificado directamente por IR como 3-cetobisnor-4-colén-22-aldehído. $[\alpha]_D^{20} = + 103^\circ$ (CH - Cl₃).

Reacción con cloruro de hidrógeno.

A 60 mg de bisenamina 31 en baño de hielo se añadieron 40 ml de benceno y se burbujeó HCl gaseoso con lo que se formó un precipitado pulverulento; cuando la precipitación terminó se filtró el producto pero éste se descompuso de inmediato para dar un líquido del que, por adición de metanol y acetato de etilo, se obtuvieron cristales de clorhidrato de morfina, cuyo pf de mezcla -

con una muestra auténtica del mismo no se abatió. Las aguas m--
dres de donde se obtuvo el clorhidrato dieron una mezcla no separa--
ble por cristalización ni por cromatografía.

Al repetir la reacción se burbujeó más HCl después de que se for--
mó el precipitado; en estas condiciones se obtuvo una masa amarilla
que descompuso de inmediato.

Reacción con bromo. -

Se titularon 233 mg de la bisenamina 31 en 5 ml de cloroformo con una solución de bromo en cloroformo aproximadamente 0.38 molar, manteniendo la temperatura a 5°C y titulando hasta que el color de bromo permaneció durante 30 seg. (2.47 ml). El disol--
vente se evaporó al vacío en frío y se obtuvo un residuo muy lábil -
de pf 60°C. IR (Fig. 6) con bandas en 740 cm^{-1} (C-Br); -
1100 cm^{-1} (C-O-C); 1600 cm^{-1} (C=N). el producto anterior
se disolvió en cloroformo, se añadió agua (100ml) y se agitó durante
tres horas. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó -
con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se cromatografió por -
alúmina estandarizada y en las fracciones eluidas con cloroformo -
se obtuvo un producto aceitoso que dió una sola mancha por cromatografía.

tografía en capa delgada y que presenta IR (Fig 7) con bandas en 2940 cm^{-1} (C-H); 1660 cm^{-1} (carbonilo de cetona $\alpha\beta$ no saturada). Este espectro es similar al del aldehído original pero la banda de carbonilo aldehídico se encuentra modificada. El producto anterior da positiva la prueba de Beilstein.

N-benzal-bencénsulfonamida.-

En un aparato de reflujo con trampa de Dean y Stark se hicieron reaccionar 11.8 g de bencén sulfonamida en tolueno con 12 ml de benzaldehído y 0.3g de amberlita 120 (previamente tratada con HCl concentrado y lavada con agua). Se mantuvo el reflujo durante 18 hr. ; se filtró el sólido no disuelto y se evaporó el tolueno. Se obtuvo así un producto de pf: 50° C el cual se recrystalizó de benceno, obteniéndose 11 g (55%) de el producto de pf: 81°C. IR (Fig. 8) CHCl_3 λ_{max} 3000 cm^{-1} (C - H); 1600, 1570, 1450 cm^{-1} (aromáticos); 1610 cm^{-1} (C = N); 1160, 1320 cm^{-1} (sulfonamida).

Reacción de la bisenamina 31 con N-benzal-bencénsulfonamida.

Se hizo reaccionar 1 g de la bisenamina 31 con 1.2 g de N-benzal-bencénsulfonamida, a reflujo durante 5.5 horas en ben-

ceno. Se evaporó el disolvente y el residuo se recristalizó en cloroformo dando un producto que se identificó por IR (Fig. 9) como -bencénsulfonamida. Las aguas madres se sometieron a purificación - por cromatografía pero los productos fueron varios y además seguían - descomponiendo a medida que transcurría la cromatografía.

Reacción con ácido tricloroacético. -

A 1.3 g de bisenamina 31 disuelta en benceno en un aparato de adición cerrado con un tubo de cloruro de calcio, se añadió gota a - gota, una solución de 466 mg de ácido tricloroacético y se agitó a - temperatura ambiente por 3.5 horas durante las cuales hubo varios -- cambios de color. Finalmente se depositó un sólido que al filtrarlo - se descompuso. El producto descompuesto se colectó con metanol y se adicionó acetato de etilo depositándose un producto cristalino de pf: 115°C con IR (Fig. 11) idéntico al de una muestra de tricloroacetato de morfolinio preparado por reacción de soluciones bencénicas de morfolina y ácido tricloroacético.

Por cromatografía de las aguas madres de donde se obtuvo el tri- cloroacetato de morfolinio se obtuvo un producto rojo, un poco más - estable que los demás, y cuyo IR (Fig. 10) ya se analizó anterior-

mente. Los demás productos descomponen rápidamente para dar una mezcla compleja.

Repetida la reacción en caliente, ésta dió una mezcla parcialmente soluble en benceno cuya parte sólida tuvo pf: 173-175 °C.

El IR (Fig. 12) de esta substancia fue idéntico al de una muestra auténtica del clorhidrato de morfina preparado por adición de morfina a una solución de HCl (g) en benceno.

La parte soluble en benceno se cromatografió pero los productos fueron inestables y se transformaron en una mezcla cada vez más -- compleja.

C O N C L U S I O N E S

En este trabajo se obtuvo e identificó la bisenamina morfolínica del 3-cetobisnor-4-colén-22-al. (31) estableciéndose para la enamina en C-3 la estructura de 2. 4-dieno. Se desarrolló un método para obtener con buen rendimiento dicho compuesto, el cual fue sometido a varias reacciones de las que sólo la hidrólisis fue limpia. Las demás reacciones condujeron a productos inestables que no se pudieron identificar estructuralmente por no poderse purificar, dadas las cantidades tan pequeñas con que se trabajó y la enorme labilidad de los mismos.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- G. Wittig and H. Blumenthal, Ber. , 60, 1085, (1927).
- 2.- G.A. Cook, "Enamines: Synthesis, Structure and Reactions", Marcel Dekker, N. Y., (1969).
- 3.- G. Mannich and H. Davidsen, Ber., 69, 2106, (1936).
- 4.- F. W. Heyl and M. E. Herr, J. Am. Chem. Soc., 74, 3627, (1952).
- 5.- Ibid. 75, 1918, (1953).
- 6.- J. E. Huber, Tetrahedron Letters, No. 29, 3271, (1968).
- 7.- L. F. Fieser and M. Fieser, "Steroids", Reinhold, N.Y., (1959).
- 8.- J. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc., 78, 430, (1956)
- 9.- G. H. Alt and A. J. Speziale. J. Org. Chem. 31, 1340, (1966).
- 10.- Ibid. 31, 2073, (1966).
- 11.- R. L. Pederson et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 1115, (1957).
- 12.- F. Effenberger and R. Maier, Angew. Chem., Internat. Edit., 5, No. 4, (1966),
- 13.- R. H. Bible, "Interpretation of NMR Spectra", Plenum Press, N.Y., (1965), Pág. 21.
- 14.- C. W. Shoppee, "Chemistry of the Steroids", Butterworths, London, (1958), Pág. 78.
- 15.- O. Rosenheim, Biochem. J., 23, 47, (1929).
- 16.- Ibid., 25, 74. (1931).