

00578
les.
1



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Química
División de Estudios de Posgrado**

**ALCALOIDES DE LAS AMARYLLIDACEAE. SINTESIS
TOTAL DE d,l - ELWESINA, d,l - 3 - EPIELWESINA
Y d,l - OXOCRININA.**

T E S I S

**Que para obtener el Grado de
MAESTRO EN CIENCIAS
(Química Orgánica)**

Presenta el Químico

FRANCISCO JAVIER LOPEZ TAPIA

1983

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

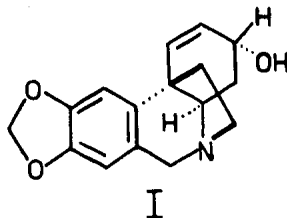
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	6
DISCUSION	17
PARTE EXPERIMENTAL	42
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFIA	65

INTRODUCCION

Los alcaloides de la familia Amaryllidaceae han sido aislados únicamente de sus propias especies; recíprocamente, alcaloides de otras familias no han sido encontrados en las Amaryllidaceae.¹

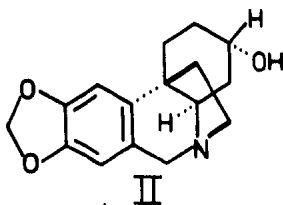
En esta familia mas de cien alcaloides han sido aislados y todos ellos, con excepción de la Ismina, contienen un esqueleto básico de quince átomos de carbono dividido en dos fragmentos: Una unidad C₆-C₁, la cual consiste de un anillo aromático y un átomo de carbono bencílico, y una unidad C₆-C₂, que se compone de un anillo hidroaromático y una cadena lateral de dos átomos de carbono la cual está unida al átomo de nitrógeno.²

Los alcaloides de esta familia pueden ser clasificados dentro de varios tipos estructurales. Uno de éstos, incorpora el núcleo de la 5,10b-etanofenantridina y se encuentra representado por la Crinina (I) como el alcaloide principal.³



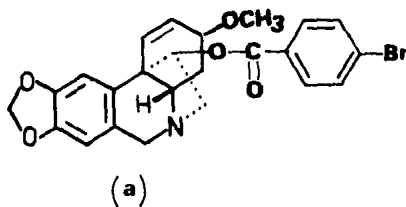
Dentro de este grupo un total de 33 alcaloides han sido aislados, siendo básicamente la diferencia estructural entre ellos: Cambios en posición, tipo y configuración de los sustituyentes oxigenados, variación en el grado de hidrogenación en el anillo hidroaromático y a la presencia de antípodos ópticos.³

El alcaloide Elwesina (II) (Dihidrocrinina) es un ejemplo de este grupo.

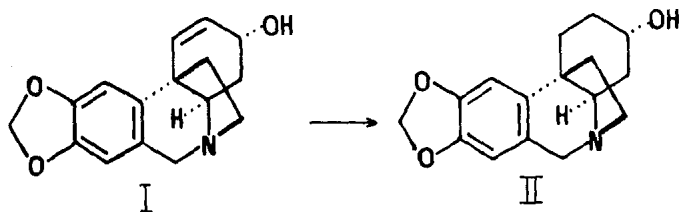


La Crinina (I) (p.f. 209-210°C³) se ha aislado de 14 diferentes especies, siendo las mas frecuentes las de *Crinum* y *Nerina*^{2,4} y la Elwesina (II) (p.f. 221-223°C⁶) se aisló de la especie *Galanthus elwessii* (0.002%)⁵

La configuración absoluta de la crinina ha sido determinada de varias formas,¹ una de las cuales fue su correlación con el p-bromobenzoato de haemantamina (a)⁷ el que se analizó por medio de Rayos X.⁸

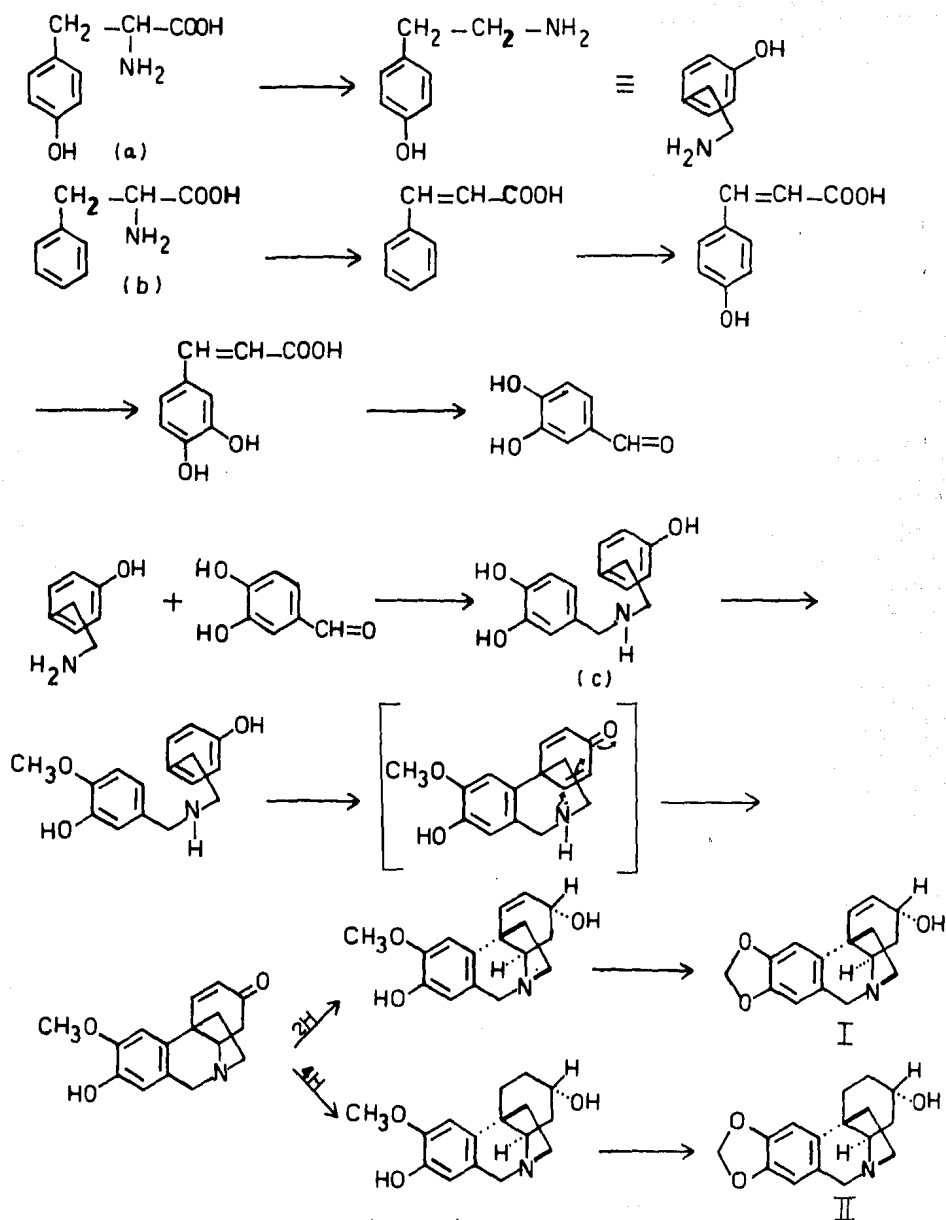


La configuración absoluta de la elwesina (II) se determinó por correlación con la crinina (I) a través de una hidrogenación catalítica.⁵



El desarrollo de métodos sofisticados de marcado isotópico radioactivo permitieron una mejor descripción del proceso biosintético seguido en las plantas.

En el esquema I se muestra la ruta biosintética mas factible para la crinina (I) y elwesina (II)^{3,9} Los aminoácidos aromáticos tirosina (s) y fenilalanina (b) proporcionan, a través de caminos diferentes, las unidades C_6-C_2N y C_6-C_1 , respectivamente, del importante intermedio norbelladina (c). Luego, a través de una O-metilación, ciclización de tipo para-para oxidativa, reducción y formación del anillo metilendioxfenílico se forma la crinina (I) ó a través de una reducción mayor la elwesina (II).

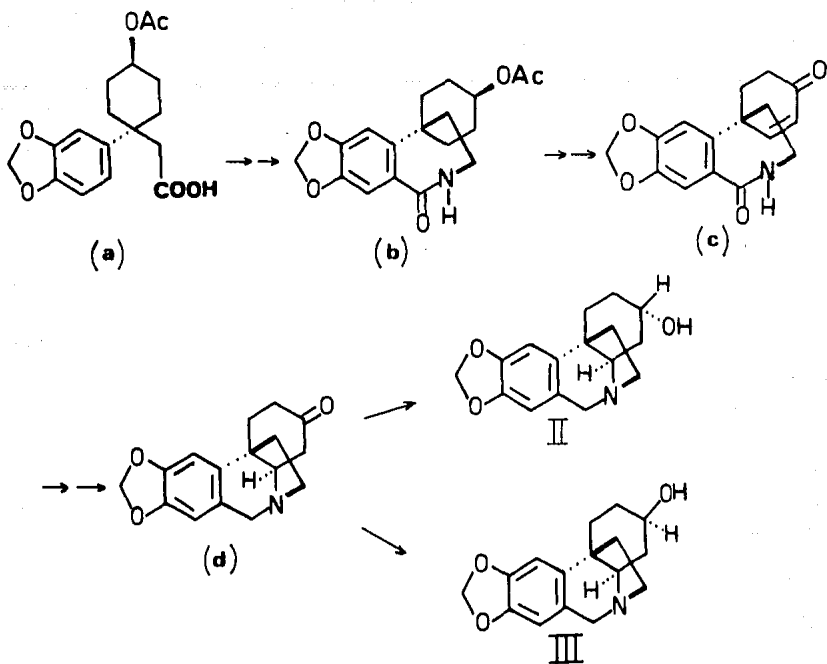


Esquema I.- Ruta biosintética más probable para Crinina (I) y Elwesina (II).

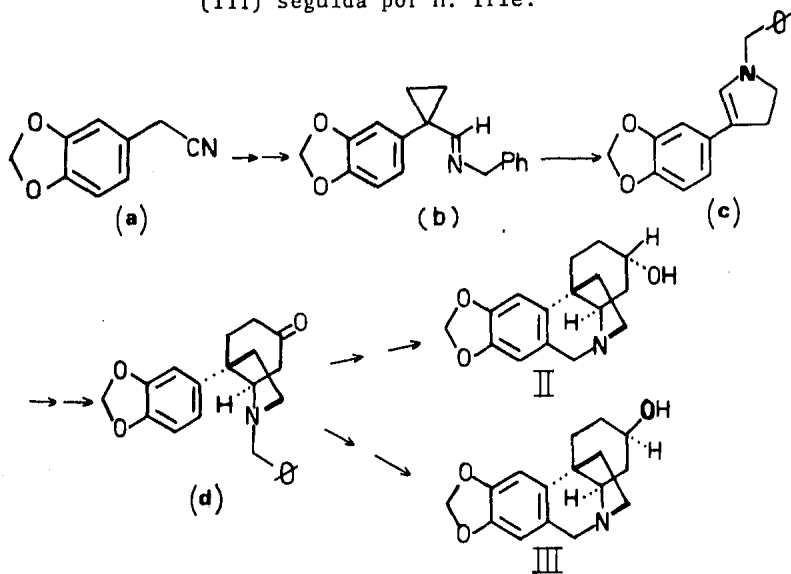
ANTECEDENTES

La elwesina y la 3-epielwesina han sido sintetizadas anteriormente por tres grupos de investigadores. Uno de estos,^{6,10} dirigido por H. Irie, obtuvo el antípoda natural (-)-elwesina como se muestra en el esquema II. El acetoxiácido (a) (preparado a través de varias etapas) se sometió a la transposición de Curtius para dar el correspondiente isocianato, el cual por sucesivos tratamientos con oxitricloruro de fósforo y tetracloruro de estaño dio la acetoxilactama (b) con un rendimiento del 70% a partir de (a). El compuesto (b) por hidrólisis del acetato, oxidación a la cetona, bromación y dehidrobromación proporcionó la enonolactama (c), la cual por tratamiento con etilenglicol-ácido p-toluensulfónico, reducción de la lactama a la amina e hidrólisis produjo la oxoelwesina (d). Esta amina fue resuelta en la (-)-oxoelwesina y (+)-oxoelwesina; la (-)-base por la reducción de Meerwein-Ponendorf-Verley dio la (-)-elwesina (II), por un lado, y por reducción con hidruro doble de litio y aluminio produjo la (-)-3-epielwesina (III). Esta síntesis fue hecha en un total de 19 pasos con un rendimiento global de 0.1%.

En el esquema III se muestra la ruta del grupo de R. V. Stevens.¹¹ La aldimina (b) preparada a partir de cianuro de piperonilo (a) fue isomerizada en 72-80% de rendimiento a la pirrolina (c) por calentamiento con cantidades catalíticas de cloruro de amonio. Luego, a través de una



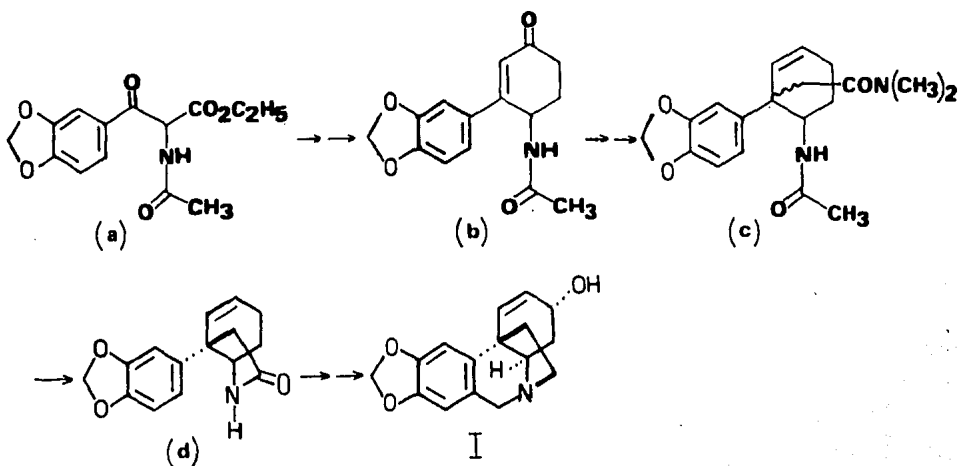
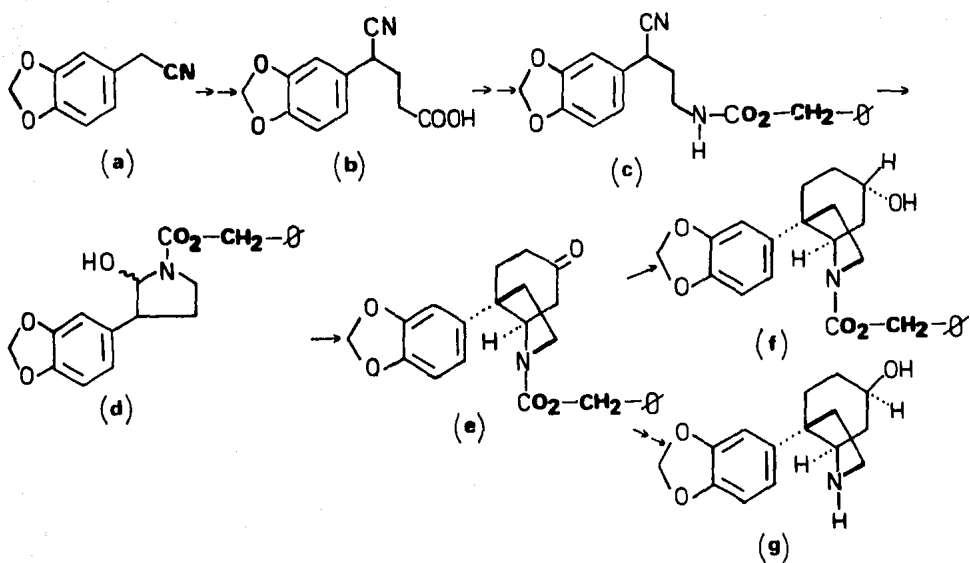
Esquema II.- Ruta sintética de Elwesina (II) y 3-Epielwesina (III) seguida por H. Irie.⁶



Esquema III.- Ruta sintética de Elwesina (II) y 3-Epielwesina (III) seguida por R. V. Stevens.¹¹

ciclización por calentamiento de su clorhidrato con metil vinil cetona se obtuvo la cis-octahidroindolona (d) la cual por reducción catalítica (H_2 , PtO_2 en i-PrOH) debencilación y ciclización tipo Pictet-Spengler produjo la (\pm)-elwesina (II)- en un rendimiento global de 11% con un total de 8 pasos. La reducción de la cetona (d) con borhidruro de sodio seguido de debencilación y ciclización tipo Pictet-Spengler produjo la (\pm)-3-epielwesina (III).

Por último, el grupo de I. H. Sánchez¹² realizó la tercera síntesis, la cual fue una síntesis total formal, como se muestra en el esquema IV. El ácido (b), proveniente del cianuro de piperonilo (a), se sometió a una transposición tipo Curtius modificada para dar primero un isocianato y después por tratamiento con alcohol bencílico el uretano (c) en 87% de rendimiento; éste a su vez, por reducción del nitrilo al aldehído y ataque intramolecular in situ del nitrógeno al aldehído originó la pirrolidina (d). Tratamiento con metil vinil cetona en medio básico del compuesto (d) dio lugar al correspondiente aducto que por calentamiento en medio ácido produjo la cis-octahidroindolona (e); después, por reducción con hidruro de diisobutil aluminio se obtuvo una mezcla de alcoholes epiméricos, uno de los cuales fue el alcohol (f); hidrogenólisis (98%) del otro alcohol dio lugar al amino alcohol (g). El alcohol (f) por hidrogenólisis y ciclización tipo Pictet-Spengler origina la elwesina (II)¹¹ y por otro lado, el amino alcohol (g) por una ciclización similar produce la 3-epielwesina (III).¹¹ Los rendimientos globales fueron de 3.2% para la elwesina y 6.4% para la 3-epielwesina en un total de 10 pasos.



La Crinina ha sido sintetizada anteriormente en seis ocasiones. La primera fue realizada en 1966 por el grupo de H. Muxfeldt¹³ y se encuentra resumida en el esquema V. El glicinato (a) fue condensado con metil vinil cetona y ciclizado con subsecuente saponificación y descarboxilación para originar la enona (b), la cual fue reducida y tratada con 1-dimetilamino-1,1-dimetoxietano para dar una mezcla de trans y cis diamidas (c) en 45%. Hidrólisis de la cis diamida proporcionó el deseado cis-hexahidroindol derivado (d), el cual por reducción con hidruro doble de litio y aluminio, ciclización de Pictet-Spengler y oxidación con dióxido de selenio en ácido-anhidrido acético y subsecuente hidrólisis del acetato resultante, dio lugar a la (+)-crinina (I).

La segunda ruta de síntesis fue realizada por Whitlock y Smith.¹⁴ El cianoester (a) (esquema VI) preparado a partir de cianuro de piperonilo se sometió a hidrólisis, descarboxilación y reesterificación, para luego en presencia de metóxido de sodio dar lugar al cetoenol (b) el cual fue convertido exitosamente al cloruro correspondiente y después a la ciclopropilimida (c). En seguida, se efectuó una transposición por calentamiento con yoduro de sodio en diglima seca a 145°C para producir la imina (d) en 55% de rendimiento. Hidrogenación catalítica en etanol con dióxido de platino, ciclización tipo Pictet-Spengler, bromación y dehidrobromación originó la enona (e). Por último, reducción al alcohol alílico, transformación a su ester O-tosilo y solvólisis produjo la (+)-crinina (I). La síntesis fue hecha en un total

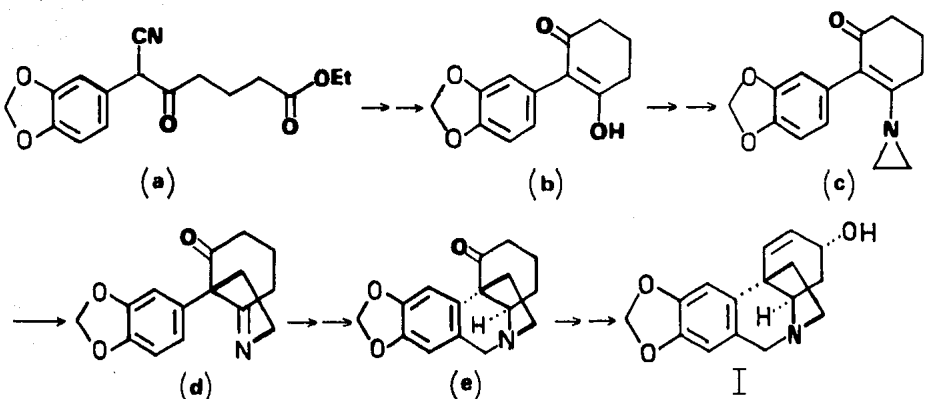
de 13 pasos con un rendimiento global de 0.9%.

El grupo de Kametani¹⁵ realizó la síntesis total de la (±)-oxocrinina(IV), la cual es una síntesis total formal de la (±)-crinina (I) como se muestra en el esquema VII. La base de schiff (a), la cual se preparó por condensación de los correspondientes aldehído y amina, fue reducida con borohidruro de sodio y sujeta a debencilación con ácido clorhídrico concentrado-etanol 1:1 para dar la amina (b). Una solución etanólica básica de esta amina fue sometida a irradiación y originó en un 5 % de rendimiento la oxocrinina (IV).

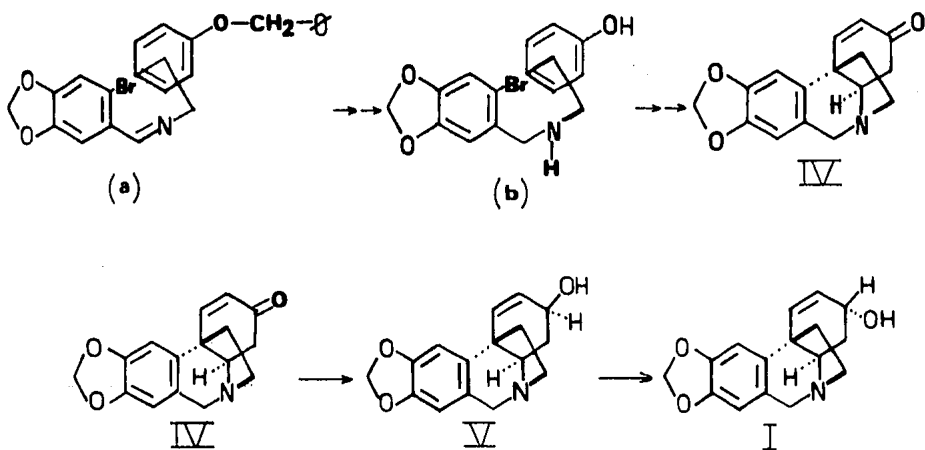
El rendimiento global (4 pasos) fue de 2.3%.

En el mismo esquema VII se presenta como se realizó la conversión de la (±)-oxocrinina (V) a la (±)-crinina (I)¹⁶. La reducción con borohidruro de sodio originó la (±)-3-epicrinina (V) y epimerización por calentamiento a reflujo con ácido clorhídrico al 10% dio lugar a la (±)-crinina (I).

El grupo de Schwartz¹⁷ realizó la cuarta síntesis en la cual también se preparó la oxocrinina (IV) como se presenta en el Esquema VIII. La condensación de tiramina (a) y piperonal (b), seguido de reducción con borohidruro de sodio y tratamiento con anhídrido trifluoroacético en piridina dio el N-trifluoroacetyl derivado (d) el cual por medio de un acoplamiento oxidativo intramolecular con un exceso de trifluoroacetato de talio (III) en



Esquema VI.- Ruta sintética de Crinina (I) seguida por Whitlock y Smith.¹⁴



Esquema VII.- Ruta sintética de Oxocrinina (IV) seguida por Kametani¹⁵ y conversión de Oxocrinina (V) a Crinina (I).¹⁶

cloruro de metileno proporcionó la dienona (f) en 19% de rendimiento. Finalmente, por hidrólisis se produjo la (±)-oxocrinina (IV) en un total de 4 pasos y rendimiento global de 15%.

Cabe mencionar que tiempo después¹⁸ un grupo de investigadores realizaron el acoplamiento oxidativo intramolecular del N-trifluoroacetil derivado (d) con un sistema oxitri fluoruro de vanadio-ácido trifluoroacético: anhídrido trifluoroacético para dar lugar a la dienona (f) en 88% de rendimiento.

La siguiente síntesis es parecida a la anterior.¹⁹ El compuesto (e) (esquema VIII), preparado desde piperonal (a) y O-metiltiramina (c), fue acoplado por oxidación anódica intramolecular con ácido fluorobórico en acetonitrilo para originar la dienona (f) en 62%. La hidrólisis produjo la (±)-oxocrinina (IV) nuevamente en un total de 4 pasos.

Por último, Overman y Mendelson realizaron una nueva ruta de síntesis,²⁰ como se presenta en el esquema IX, e igualmente como en los casos anteriores es una síntesis total formal. La iminocetona (a) se hizo reaccionar con el derivado litiado (b) para dar estereoselectivamente el iminoalcohol (c) en un 62%. La reducción con cianoborohidruro de sodio en etanol-ácido produjo el aminoalcohol (d) el cual por medio de una transposición sigmatrópica [3,3] con paraformaldehído y catálisis ácida en dimetil sulfóxido dio origen a la cis-octahidroindolona (e) en forma estereoselectiva.

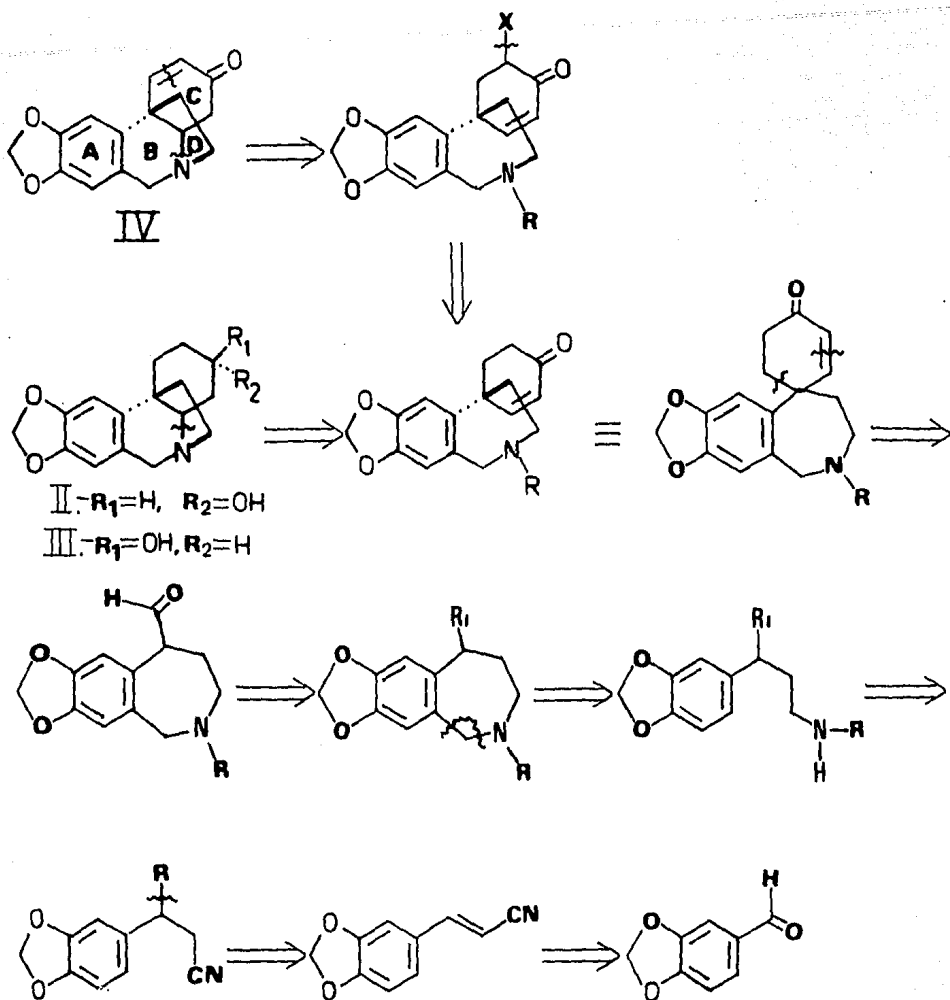
La hidrogenólisis con ciclohexeno y Pd/C en presencia de ácido clorhídrico 1N generó la aminocetona)f) la cual había sido preparada anteriormente.¹⁴ Tomando en cuenta los pasos hasta la síntesis de la crinina, esta síntesis fue realizada en 11 pasos con un rendimiento global del 3.5%.

Una nueva síntesis de la (±)-Elwesina, (±)-3-Epielwesina y (±)-Oxocrinina se desarrolló en base al Diagrama de Análisis Antitético²¹ mostrado en el esquema X.

La estrategia mostrada en este diagrama se basa en la formación simultánea de los anillos B y D como último paso por medio de la adición-1,4 intramolecular como ocurre biogénicamente. A su vez, el anillo C 1 sigue a la formación de una hidrobencozepina adecuadamente sustituida. Por último el átomo de nitrógeno proviene de un nitrilo originado a partir de piperonal.

Así, por lo tanto, las síntesis de II, III y IV constituyó el objetivo del presente trabajo.

Como se mencionó anteriormente la preparación de la Oxocrinina (IV) constituye a su vez una síntesis total formal de la Crinina (I).



Esquema X.- Análisis antitético de Elwesina (II), Epielwesina (III) y Oxocrinina (IV).

DISCUSION

Esta sección se ha dividido en dos partes:

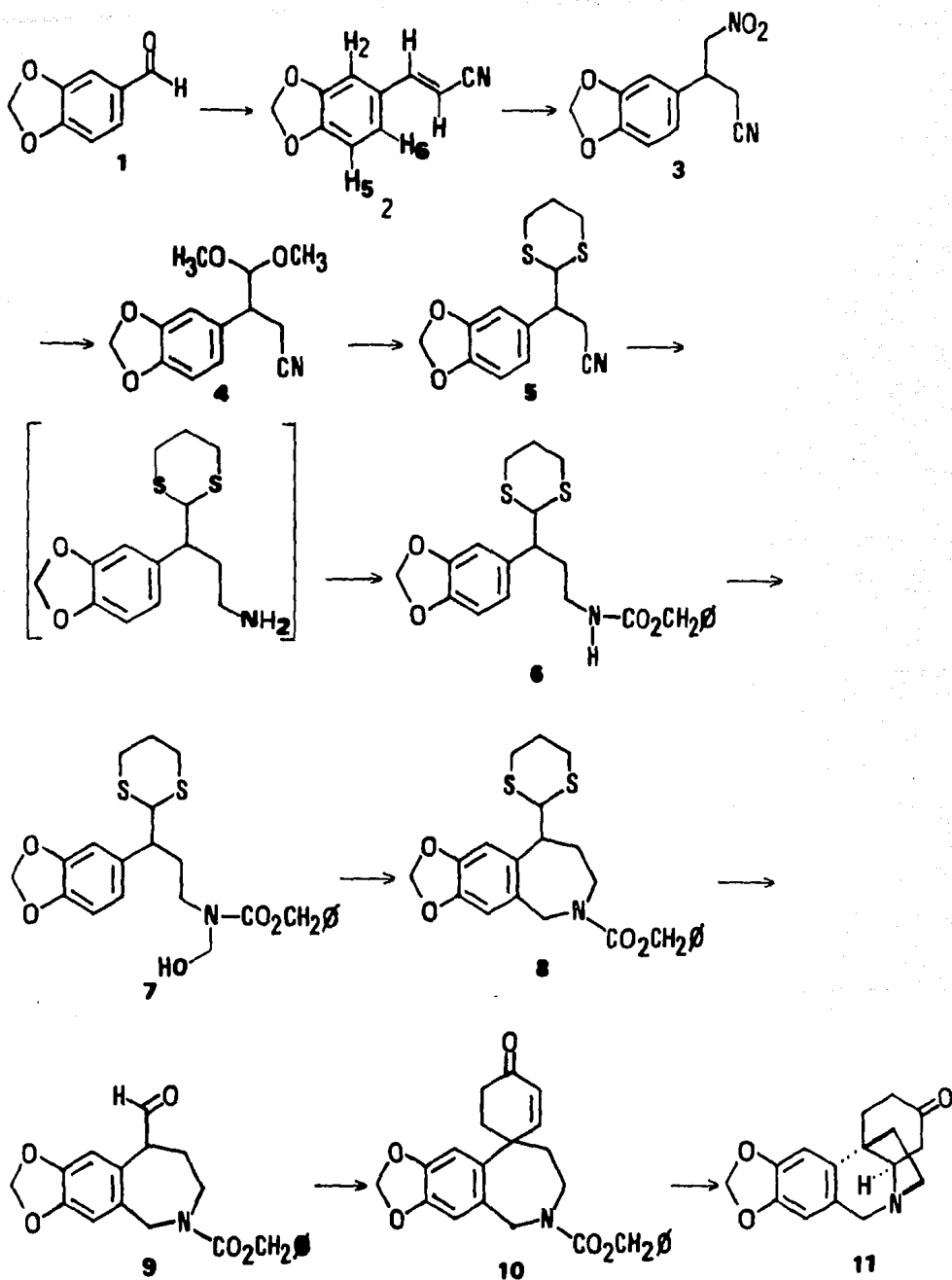
- I.- SINTESIS TOTAL DE (\pm)-ELWESINA Y (\pm)-3-EPIELWESINA
- II.- SINTESIS TOTAL DE (\pm)-OXOCRININA.

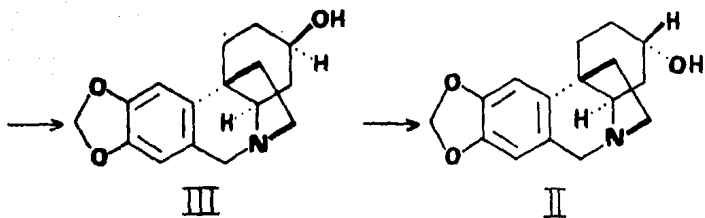
I.- Síntesis Total de (\pm)-Elwesina y (\pm)-3-Epielwesina

En el Esquema XI se presenta la ruta sintética seguida en el laboratorio.

Se partió de piperonal (1) el cual se sometió a una condensación con acetonitrilo en medio básico bajo las condiciones descritas por Gokel²² para obtener una mezcla de E y Z 3,4-metilendioxicinamonitrilos en una relación 86:14, respectivamente, con un rendimiento de 86%. El isómero E se presentó como un sólido cristalino amarillo con punto de fusión de 91°C (éter-hexano) (Lit.:²² 89.5-90.5°C).

La relación de isómeros fue estimada por el espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.P.; todos los datos estan dados usando el parámetro δ y en partes por millón) del crudo de reacción. Los protones vinílicos del isómero E aparecen en 7.26 y 5.64 como dobletes con una constante de acoplamiento de 16 Hz; mientras que los protones vinílicos del isómero Z aparecen en 7.13 y 5.28 como dobletes con una constante de acoplamiento de 12 Hz.





Esquema XI.- Ruta sintética propuesta para la preparación de la Elwesina (II) y la 3-Epielweina (III).

Los demás protones del isómero E se presentaron de la siguiente manera: en 6.92 el hidrógeno 2 (ver Esquema XI) como un doblete con una constante acoplamiento de 1.5 Hz debido a la interacción meta con el H₆, en 6.90 el hidrógeno 6 como un doblete de dobletes con constantes de acoplamiento de 9 y 1.5 Hz debido a las interacciones orto con el H₅ y meta con H₂, respectivamente en 6.81 el hidrógeno 5 como un doblete (J=9 Hz) y en 6.03 los protones del metilendioxi como una señal simple (2H).

Su espectro de infrarrojo (I.R.; todos los datos están dados en cm⁻¹) presenta en 2218 la absorción característica del nitrilo, en 1625 el alargamiento de olefina y a 930 una banda la cual es característica del grupo metilendioxi-fenilo.

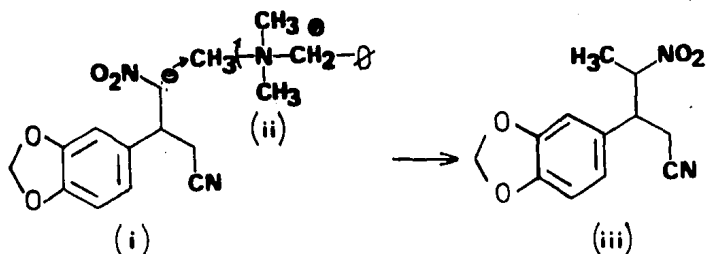
En el siguiente paso se utilizó nitrometano en condiciones básicas como equivalente sintético del "anión formilo"²³ Por lo tanto la mezcla anterior de E y Z cinamoni-trilos se transformó en el 3-(3,4-Metilendioxi-fenil)-4-nitro-butanonitrilo (3) el cual se presentó como un producto cristalino incoloro con un punto de fusión de 67-90°C (acetato de etilo-hexano) y con un rendimiento de 90%.

Su espectro de I.R. presenta en 2255 la absorción correspondiente al nitrilo y en 1550 y 1395 las bandas del grupo nitro. En su espectro de R.M.P. se observa un doblete en 4.66 con una constante de acoplamiento de 7 Hz (2H) correspondiente a los protones del metileno

del C-4 acoplado con el protón del metino bencílico, en 3.73 aparece un quinteto ($J=7\text{Hz}$, 1H) asignado al protón del metino bencílico y por último en 2.74 se aprecia el doblete ($J=7\text{Hz}$, 2H) de los hidrógenos del metileno adyacente al nitrilo.

En esta reacción se aisló un subproducto (3.6%) el cual tiene un espectro de I.R. similar al anterior, pero en cambio el de R.M.P. presenta una señal doble en 1.39 con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz y que integra para 3 hidrógenos, además de un multiplete centrado en 4.8 y que ahora integra para un protón (a diferencia del anterior) lo cual sugiere que esté unido un grupo metilo al carbono del nitrometilo. Además el protón del metino bencílico se observa como un doblete de tripletes (3.37 $J=10$ y 6.5 Hz) por acoplamiento con el protón del C-4 y con los hidrógenos del metileno adyacente al nitrilo.

Por lo tanto se propone al 3-(3,4-Metilendioxfenil)-4-nitro-pentanonitrilo (iii) como su estructura y producido, quizás, por desplazamiento nucleofílico del anión nitronato (i) sobre un metilo del catión trimetilbencilamonio (ii).

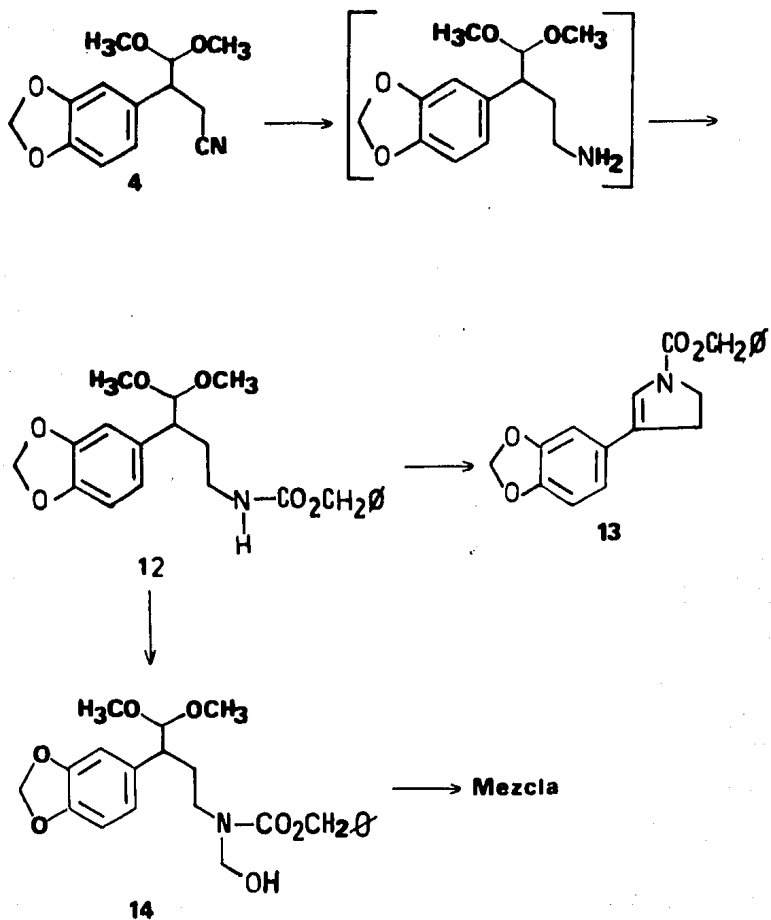


Debido a la labilidad del sustituyente nitro en transformaciones posteriores se sometió el nitrociano 3 a la modificación de Jacobson de la reacción de Nef,²⁴ es decir, tratamiento con metóxido de sodio en metanol primero y después ácido sulfúrico concentrado en metanol seco a -35°C , para dar lugar al 4,4-Dimetoxi-3-(3,4-metilendio-xifenil)-butanonitrilo (4) en 93%, en el cual se mantiene la funcionalidad latente del grupo aldehído. Su I.R. presenta en 2830 la absorción C-H de los metoxilos, además de que ya no se observan las bandas a 1550 y 1395 del grupo nitro. En R.M.P. se aprecia en 4.38 un doblete ($J=6\text{Hz}$, 1H) originado por el protón del carbono base de los metoxilos acoplado con el protón del metino bencílico. Este último protón aparece en 3.03 como un doblete de tripletes con $J=8.5$ y 6 Hz, respectivamente (1H) debido a la interacción con los hidrógenos no equivalentes del metileno y el protón del C_4 . La constante de acoplamiento de

8.5 Hz corresponde a la interacción con uno de los hidrógenos del metileno y la constante de 6 Hz corresponde a la interacción con el otro protón del metileno y con el correspondiente al C-4 (vide supra). Por último las señales de los metoxilos se exhiben en 3.35 y 3.27.

Como se presenta en el Esquema XI la siguiente reacción sería la transformación del acetal dimetílico 4 al nitriloacetal 5 pero cabe mencionar que en un principio se siguió la ruta sintética sin variar el grupo acetal dimetílico con los siguientes resultados: El grupo nitrilo del acetal dimetílico 4 se redujo hasta la amina correspondiente utilizando un sistema borohidruro de sodio-cloruro de cobalto en metanol a temperatura ambiente.²⁵ El crudo aceitoso se trató con cloroformiato de bencilo en presencia de trietil amina utilizando como disolvente cloruro de metileno para obtener, como se muestra en el Esquema XII, el N-Carbobenciloxi-4,4-dimetoxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-butilamina (12) como aceite en 58% global.

Su espectro de I.R. presenta como bandas características a 3345 el alargamiento N-H y a 1720 la absorción del grupo carbonilo. En R.M.P. se observa en 7.3 una señal simple (5H) correspondiente a los protones del anillo aromático monosustituido, en 5.04 otro singulete asignado a los hidrógenos del metileno bencílico, entre 5.1 y 4.76 la señal parcialmente sobrepuesta con el singulete en 5.04 del protón unido al nitrógeno y a 2.98 un cuarteto (J= 6.5 Hz, 2H) originado por los protones del metileno α a



Esquema XII.- Resultado de la ruta sintética sin variar el grupo acetal dimetílico.

nitrógeno acoplado con el metileno β y el protón unido al nitrógeno.

A continuación se intentó introducir el metileno faltante para la formación de la tetrahidrobenzazepina.

Primero se trató el uretano cetal 12 con éter clorometil metílico e hidruro de sodio en una mezcla de THF-DMF (10:1) bajo calentamiento a reflujo y después de 10 minutos se formó una mezcla de productos, entre los cuales se pudo aislar la N-Carbobenciloxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-pirrolina (13) ya conocida²⁶ en 30% de rendimiento.

Debido a este resultado adverso se intentó ahora adicionar formaldehído bajo condiciones mas suaves.

Así, el tratamiento del uretano cetal 12 con formaldehído e hidróxido de sodio al 5% en tetrahidrofurano a temperatura ambiente produjo como un líquido espumoso la N-Carbobenciloxi-4,4-dimetoxi-N-hidroximetil-3-(3,4-metilendioxfenil)-butilamina (14).

El hidroximetiluretano 14 se pudo purificar por cromatografía en capa preparativa y se caracterizó por espectroscopía: Su I.R. presenta en 3435 la banda del oxhidrilo y su R.M.P. exhibe como una nueva señal, en comparación con el uretano 12, en 4.68 un doblete con constante de acoplamiento de 7 Hz (2H) asignado a los hidrógenos del metileno del hidroximetilo acoplado con el protón oxhidrilo; además entre 3.44 y 2.97 aparece una señal compleja que integra

para tres hidrógenos y que se simplifica un poco por tratamiento con agua deuterada; por lo tanto, parte de ese multiplete corresponde al protón unido al oxígeno. Hay que hacer notar que el protón unido al nitrógeno del uretanocetal 12 aparece a campo mas bajo (entre 5.1 y 4.76 ppm) como es de esperar.²⁷

En seguida el hidroximetiluretano 14 se trató con cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico en benceno a reflujo y resultó nuevamente una mezcla de productos.

Debido a tales resultados se prefirió cambiar el grupo protector del aldehído al derivado 1,3-ditianilo mas estable.

De esta manera, el acetal dimetílico 4 se le hizo reaccionar con propanditiol en presencia de eterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante un día. Así, el 3-(1,3-Ditian-2-il)-3-(3,4-metilendioxifenil)-propanonitrilo (5) (ver Esquema XI) se obtuvo cuantitativamente.

La caracterización mas útil fue utilizando su espectro de R.M.P. ya que entre 3.03 y 2.69 aparece un multiplete que integra para 6 hidrógenos originado por protones de los metilenos equivalentes del grupo 1,3-ditianilo y el metileno 2 y entre 2.21 y 1.57 ppm otro multiplete que integra para los dos protones presentados por el metileno restante del grupo 1,3-ditianilo. Además ya no se observan las señales de los metoxilos.

Reducción del nitrilotioacetal 5 con el sistema borohidruro de sodio-cloruro de cobalto²⁵ y después tratamiento con cloroformiato de bencilo y trietil amina en diclorometano seco originó la N-Carbobenciloxi-3-(1,3-ditian-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-propilamina (6) en bajo rendimiento (40%) como un líquido viscoso.

En su espectro de I.R. se aprecian las bandas correspondientes a N-H y C=O a 3345 y 1718, respectivamente. En R.M.P. se observa a 7.22 el singulete (5H) originado por los protones aromáticos del anillo monosustituido, a 4.94 la señal simple (2H) de los hidrógenos del metileno bencílico, entre 5.07 y 4.78 la señal ancha del NH parcialmente sobrepuesta con el singulete a 4.94 y entre 3.07 y 2.44 un multiplete que integra para 7 protones asignados al metino bencílico, a los metilenos equivalentes del grupo 1,3-ditianilo y al metileno 2.

Para aumentar la eficiencia en cuanto a rendimiento de la reducción del nitrilo se realizó un cambio de agente reductor. Se escogió una mezcla equimolar de hidruro doble de litio y aluminio y cloruro de aluminio²⁶ en tetrahidrofuranoseco. Así, la reacción se llevó a cabo a 40°C durante dos horas y el crudo resultante se transformó nuevamente en el uretano correspondiente. El rendimiento global de estas dos transformaciones aumento satisfactoriamente a 87%.

Para introducir el átomo de carbono requerido para el anillo de la tetrahydrobenzazepina,²⁹ el uretano anterior

se trató primeramente con formaldehído acuoso en presencia de hidróxido de sodio al 25% en dioxano a temperatura ambiente para obtener la N-Carbobenciloxi-3-(1,3-ditian-2-il)-N-hidroximetil-3-(3,4-metilendioxfenil)-propilamina (7) como un aceite incoloro en 99.5% de rendimiento.

En su espectro de I.R. aparece la banda de O-H a 3440 y en R.M.P. se exhibe a 4.69 nuevamente como un doblete (J=7 Hz, 2H) la señal de los protones del metileno del hidroximetilo acoplado con el protón del oxhidrilo y, a su vez, este protón aparece sobrepuesto con el triplete originado por los protones del metileno del C₁ en 3.18.

En seguida, el hidroximetiluretano 7 se calentó a reflujo con ácido p-toluensulfónico como catalizador en benceno durante 20 minutos. A diferencia del derivado acetal 14, en este caso se aisló como único producto la 2-Carbobenciloxi-5-(1,3-ditian-2-il)-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (8) en 95% como un líquido viscoso. De esta manera se pudo llevar a cabo la alquilación aromática deseada, la cual es una modificación a la reacción de Tscherniac-Einhorn.²⁹

El compuesto 8 se caracterizó por sus espectros de I.R. y R.M.P. El I.R. presenta en 1701 la absorción del carbonilo y ya no se observa la banda del oxhidrilo. En R.M.P. entre 6.9 y 6.53 se aprecian las señales de los protones aromáticos del anillo tetrasustituído integrando ahora únicamente para dos hidrógenos y en 4.4 se observa la señal (2H) de los protones del metileno ubicado entre el anillo aromático y el nitrógeno;

además en 4.61 se observa un doblete ($J=9.5$ Hz; 1H) y en 3.13 un doblete de dobletes de dobletes ($J=9.5$, 5.5 y 4 Hz; 1H) asignados al protón del carbono base de los átomos de azufre y al protón del metino bencílico, respectivamente, ya que por irradiación de esta última señal se simplifica a una señal simple el doblete a 4.61. El doblete de dobletes de dobletes se origina por la interacción con el protón del carbono base de los azufres ($J=9.5$ Hz) y por la interacción con los hidrógenos no equivalentes del metileno adyacente ($J=5.5$ y 4 Hz, respectivamente).

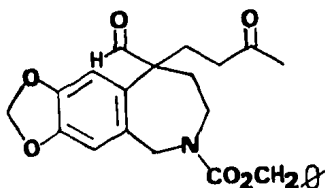
La desprotección del aldehído se llevó a cabo por tratamiento con óxido de rojo de mercurio y eterato de trifluoruro de boro en una mezcla tetrahidrofurano-agua 85-15 a temperatura ambiente.³⁰ De esta manera se originó la 2-Carbocenciloxi-5-formil-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (9) como un aceite en 85% de rendimiento.

Su espectro de R.M.P. exhibe a 9.8 la señal del protón del aldehído como un singulete el cual no está acoplado con la señal del protón del metino bencílico debido muy probablemente a que se encuentran en un ángulo dihedral aproximado de 90° .

Una vez obtenido el aldehído 9 nos encontramos en posición de formar el anillo C del alcaloide haciendo uso de una Anillación de Robinson.

Esto se logró por tratamiento del aldehído 9 con metil vinil cetona utilizando como catalizador básico al 1,5-

diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno (DBN)²³ tetrahidrofurano a 0°C, obteniendo el correspondiente aducto i.



Este compuesto únicamente se purificó una vez para su caracterización. Su espectro de R.M.P. exhibe en 2.06 el singulete (3H) de los protones del metilo, además de que ya no se observa la señal del protón del metino bencílico. Los hidrógenos de los metilenos del nuevo sustituyente aparecen como un multiplete junto con uno de los protones del metileno del C-4 entre 2.59 y 1.86.

Finalmente, la ciclización se logró por calentamiento a reflujo en etanol con cantidades catalíticas de etóxido de sodio para obtener la 2-Carbobenciloxi-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidrospiro [1H-2-benzazepina-5,4'-ciclohexona] (10) como un líquido con un rendimiento global del 85%.

Cabe mencionar que la ciclización se intentó primero por tratamiento del aducto con una solución de ácido clorhídrico en metanol²⁶ a temperatura ambiente y bajo calentamiento a reflujo pero siempre se aisló de la mezcla de reacción la materia prima o productos de descomposición.

Se caracterizó la enona 10 por I.R., R.M.P. y E.M. Su espectro de I.R. muestra a 1705 una banda moderadamente ancha con un hombro en 1686 que corresponde a los dos grupos carbonilo de la molécula y a 1631 la absorción de la olefina. En R.M.P. se aprecia en 6.73 un doblete con $J=10.5$ Hz y en 6.04 otro con la misma constante de acoplamiento; irradiación de cualquiera simplifica la otra; por tal motivo, fueron asignados a los protones vinílicos: en 6.73 el protón del carbono β mas desprotegido por el carbonilo y a 6.04 el correspondiente al carbono α . Además, entre 2.49 y 1.97 aparece un multiplete (5H) presentado por los hidrógenos de los metilenos de la ciclohexenona y por un hidrógeno del metileno del C-4. La señal del otro hidrógeno del C-4 aparece centrada en 1.86 como un doblete de tripletes con $J=15$ y 3.5 Hz ya que por irradiación de esta señal se simplifica a doblete la correspondiente al metileno del C-3, la cual aparece a 3.75 (originalmente esta señal es un doblete de dobletes con $J=8.5$ y 3.5 Hz (2H). A su vez, irradiación a 3.75 simplifica a doblete el doblete de tripletes. La constante de acoplamiento de 15 Hz corresponde al acoplamiento AB de los protones en el mismo carbono 4 y la de 3.5 Hz corresponde a la interacción con los dos protones del metileno C-3.

En espectrometría de masas se observa el ión molecular en m/e 405 y el pico base en m/e 91 que corresponde al ión tropilio.

El siguiente paso fue la formación simultánea de los anillos B y D de este grupo de alcaloides. Esto se logró por medio de una ciclización totalmente estereoselectiva: La enona 10 se hizo reaccionar con sulfuro de dimetilo en presencia de eterato de trifluoruro de boro de acuerdo a las condiciones de Fujita³¹ para eliminar el grupo carbobenciloxi y bajo la influencia del ácido de Lewis favorecer la adición-1,4 intramolecular, la cual ocurre solo por una de las caras del sistema enónico para dar lugar a la previamente conocida oxoelwesina (11) en 92% de rendimiento como un sólido cristalino blanco y que presentó un punto de fusión de 171-173°C (benceno-éter) (Lit.,⁶ 171-173°C). Sus propiedades espectroscópicas (I.R., R.M.P. y E.M.) resultaron idénticas con las previamente reportadas.⁶

Debido a que se encuentra descrita en la literatura⁶ la transformación de la oxoelwesina a la elwesina (II) y 3-epielwesina (III) (ver Esquema II pág. 7), aparentemente aquí terminaba nuestra ruta sintética, pero se intentó la preparación de la elwesina con un sistema reductor diferente al descrito.

Así, se trató la oxoelwesina (11) con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H)³² a -78°C en tetrahidrofurano y al producto resultante se le corrió su espectro de R.M.P.

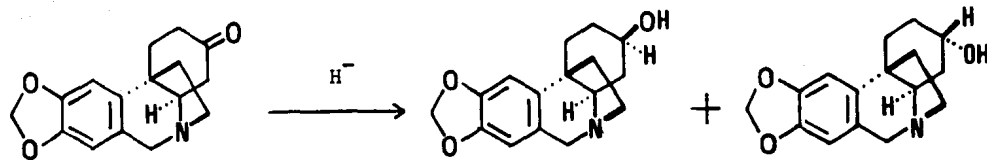
En la zona de protones aromáticos se observan tres señales simples: A 6.71, 6.68 y 6.44. Por la comparación de este espectro con los auténticos de elwesina y 3-epielwesina³³ se descubrió que se obtiene de la reducción la mezcla de epímeros. La señal a 6.71 corresponde a la elwesina, la de 6.68 a la 3-epielwesina y la de 6.44 a los dos epímeros. La relación de productos fue de 2:1 con predominio de la 3-epielwesina como se muestra en el Esquema XIII.

Debido a este resultado, se realizó la reducción de la oxoelwesina tal y como se encontraba descrito.³⁶ A una solución de oxoelwesina en 2-propanol se agregó isopropóxido de aluminio y se calentó con un sistema de destilación durante 40 minutos. Sorpresivamente el espectro de R.M.P. del sólido obtenido muestra nuevamente la mezcla de elwesina con su epímero, la 3-epielwesina, ahora con una relación 1:1 (Esquema XIII).

Cabe mencionar que los autores describen que únicamente se obtiene la elwesina por medio de estas condiciones.

La reducción con borohidruro de sodio en metanol produce únicamente la 3-epielwesina²⁰ (Esquema XIII) como un sólido cristalino en 81% de rendimiento. Su punto de fusión fue de 182-184°C (acetona) (Lit.,¹¹ 184-188°C) y presenta las mismas propiedades espectroscópicas (I.R., R.M.P. y E.M.) a las descritas.³³

Después de estos resultados, nuestro objetivo fue intentar obtener la elwesina (II) sin formación de su epímero.



Oxoelwesina

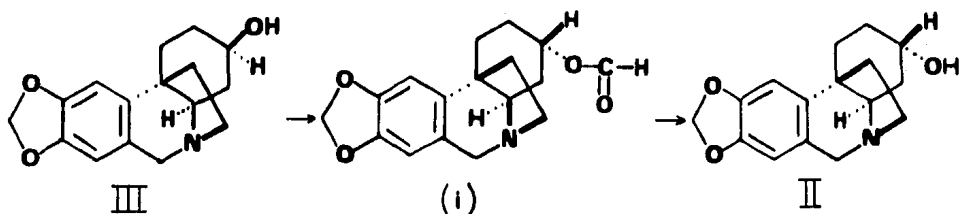
Epielwesina

Elwesina

Sistema Reductor	%	%
A) Meerwein-Pondorf	50	50
B) DIBAL-H, -78°	66	33
C) $NaBH_4$, 25°	100	--

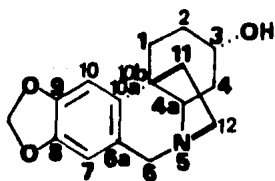
Esquema XIII.- Tratamiento de la Oxoelwesina con diferentes sistemas reductores.

Afortunadamente el tratamiento de la 3-epielwesina (III) con azodicarboxilato de dietilo (ADDE), trifenilfosfina en presencia de ácido fórmico en tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente³⁴ proporcionó el formiato (i) con inversión total en el carbono 3. Adición de hidróxido de sodio 2N al mismo matraz de reacción y purificación por c.c.p. produjo la elwesina (II) en 82% de rendimiento como un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 227-230°C (acetona) (Lit.,⁶ 221-223°C).



Sus espectros de I.R. R.M.P. y E.M. son idénticos con los descritos.³³

En la siguiente tabla se muestran las señales de su espectro de R.M.N.¹³C, la multiplicidad en su espectro con desacoplamiento parcial y la asignación de cada señal a los átomos de carbono de la molécula. La interpretación de las señales se realizó, además de la información directa de sus espectros, con la ayuda de modelos.³⁵



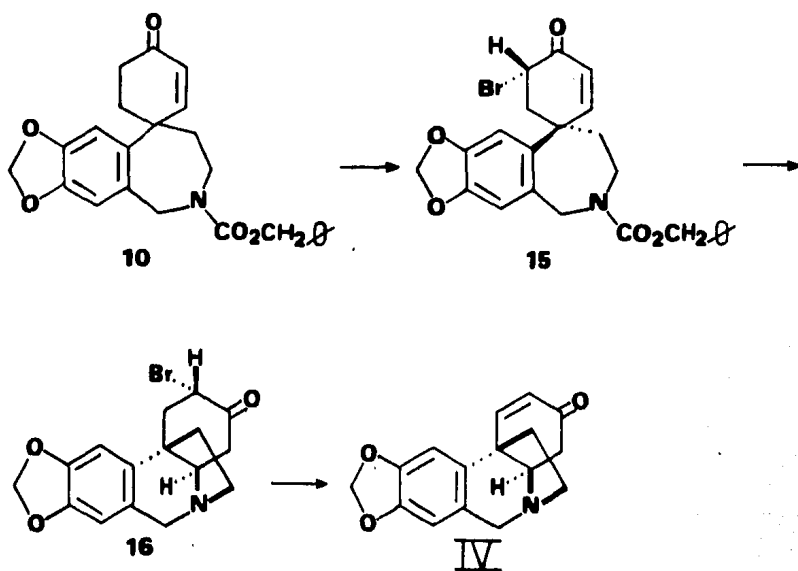
δ (ppm)	Multiplicidad con desacoplamiento parcial	Asignación
146.241	s	C_8 ó C_9
145.614	s	C_8 ó C_9
141.423	s	C_{10a}
125.463	s	C_{6a}
106.189	d	C_7
103.284	d	C_{10}
100.658	t	$O-CH_2-O$
66.091	d	C_3
62.707	d	C_{4a}
61.884	t	C_6
51.972	t	C_{12}
42.410	s	C_{10b}
37.429	t	C_4
33.437	t	C_2
27.885	t	C_{11}
22.492	t	C_1

De esta manera se logró la síntesis total de la (\pm)-Elwesina (II) en un total de 13 pasos con un rendimiento global de 30% a partir del cinamonitrilo 2. Este rendimiento es casi el triple del mejor rendimiento global obtenido anteriormente(11%).¹¹

La síntesis total de la (\pm)-3-Epielwesina se realizó en un total de 12 pasos con un rendimiento global de 37%.

II.- SINTESIS TOTAL DE LA (±)-OXOCRININA

Para esta síntesis se partió de la 2-Carbobenciloxi-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidrospiro [1H-2-benzazepina-5, 4'-ciclohexenona] (10), como se muestra en el Esquema XIV.



Esquema XIV.- Ruta sintética propuesta para la preparación de la Oxocrinina (IV).

En la primera reacción se requería una bromación selectiva en la posición α' del sistema enónico.

Esta transformación fue limpiamente llevada a cabo por calentamiento a reflujo durante doce horas de una solución de la enona (10) y 5,5-Dibromo-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano³⁶ en tetracloruro de carbono. La 6'-Bromo-2-carbobenciloxi-7,8-metilendioxifenil-2,3,4,5-tetrahidrospiro [1H-2-benzazepina-5,4'-ciclohexenona] (15) así obtenida en 87% de rendimiento se purificó por c.c.p. (hexano-acetato de etilo 7:3) y se presentó como un sólido cristalino blanco que descompone a 214-216°C (acetato de etilo-hexano).

Se caracterizó por I.R., R.M.P. y E.M. Su I.R. exhibe en 1702 una banda con un hombro en 1688 que corresponde a los dos grupos carbonilo y a 1624 la absorción de la olefina. En su espectro de R.M.P. se observa en 6.72 y 6.22 los dos dobletes ($J=10$ Hz, 1H cada uno) correspondientes a los protones β y α del sistema enónico, respectivamente; y a 4.57 se presenta la señal del hidrógeno del carbono base del bromo con una anchura media ($w \frac{1}{2}$) de 6.5 Hz por lo que se encuentra en una posición ecuatorial¹¹ y por lo tanto el bromo en una posición axial. En E.M. se observa el ión molecular en m/e 483 y aproximadamente con la misma abundancia un pico en m/e 485 lo que caracteriza a los compuestos monobromados.

Un análisis de la reacción de bromación con modelos muestra que el acercamiento mas probable del agente bromante

es aquel anti al anillo aromático. Por tal motivo, a la bromoenona 15 se le asignó la estereoquímica mostrada en el Esquema XIV.

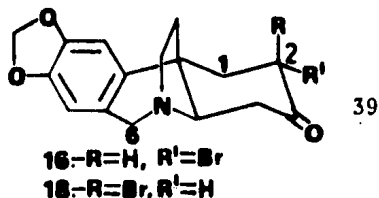
La ciclización para la formación de los anillos B y D nuevamente se llevó a cabo por tratamiento de la bromoenona 15 con sulfuro de dimetilo y eterato de trifluoruro de boro³¹ en cloruro de metileno a 30°C.

Se separaron por cromatografía en capa preparativa dos productos. Por espectrometría de masas se descubrió que se trataba de los compuestos epiméricos 16 y 18 (vide infra ya que ambos muestran iones moleculares de la misma masa (349) además de la presencia, con aproximadamente la misma abundancia, del pico $M^+ + 2$).

A diferencia con el espectro de R.M.P. de la oxoelwesina (11), uno de los espectros muestra claramente en 4.93 un doblete de dobletes con constantes de acoplamiento de 13 y 6.5 Hz (1H), por lo que se asignó al hidrógeno axial del carbono base del bromo de la bromo-cetona 16.

La constante de acoplamiento de 13 Hz se debe a la interacción anti con el protón α del C-1 y la de 6.5 Hz a la interacción syn con el protón β .

La señal del protón del carbono base del bromo de la 2 β -bromo-cetona 18 no se distingue bien debido a que se sobrepone con uno de los dobletes del sistema AB originado por los hidrógenos del C-6.

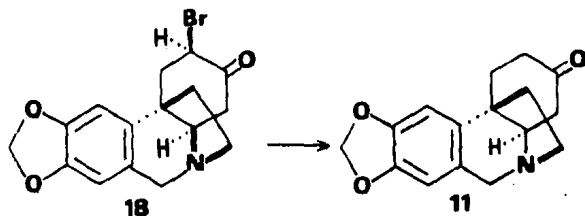


La relación de productos fue de 2:1 con predominio de la 2 α -bromooxoelwesina (16) y el rendimiento para este compuesto cristalino (P.F. 198°C desc.) fue de 65%.

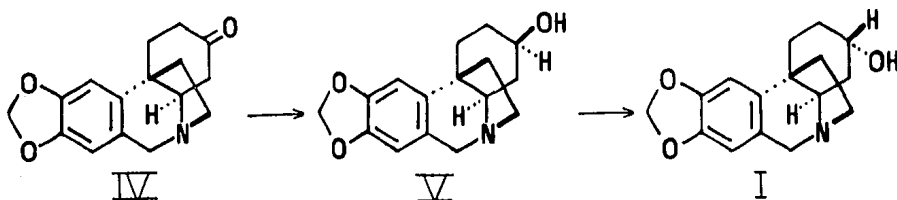
Nuevamente, un análisis de la reacción con modelos muestra que el primer producto formado es la 2 β -bromocetona 18 con el voluminoso átomo de bromo en una posición axial. Probablemente lo que ocurre después sea una epimerización en el C-2 favorecida por la presencia del ácido de Lewis para dar la 2 α -bromocetona 16 con el átomo de bromo en una posición ecuatorial.

Por último, la (\pm)-oxocrinina IV se obtuvo por deshidrobromación de la 2 α -bromocetona 16 con carbonato de litio y bromuro de litio en dimetil formamida a 120°C. El producto cristalino (66%) presentó un punto de fusión de 168-172°C (acetato de etilo) (Lit.,⁶ 172-173°C). Sus propiedades espectroscópicas (U.V., I.R., R.M.P. y E.M.) resultan estar de acuerdo con las descritas.¹⁵

En contraste, la 2 β -bromocetona 18 sometida bajo las mismas condiciones que su epímero 16 se transformó en la oxoelwesina (11), en 55% de rendimiento.



El alcaloide (\pm)-crinina (I) ha sido preparado anteriormente, como se mencionó en la introducción, a partir de la (\pm)-oxocrinina (IV)¹⁶ por reducción con borohidruro de sodio a la (\pm)-3-epicrinina (V) y posteriormente por epimerización con ácido clorhídrico al 10%.



Por lo tanto, nuestra preparación de la (\pm)-oxocrinina (IV) corresponde a una nueva síntesis total formal de la (\pm)-crinina (I).

La preparación de la (\pm)-oxocrinina se realizó en un total de 13 pasos con un rendimiento global de 14.4%.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (I.R.) se realizaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 599-B, 681 y 283-B, en pastilla de bromuro de potasio ó solución de cloroformo para los sólidos y en película para los líquidos, con aire como referencia. Los espectros de ultra violeta (U.V.) se efectuaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 552 en solución de metanol. Los espectros de resonancia magnética de protón (R.M.P.) se determinaron en espectrómetros Varian EM-390 y FT-80A, en deuteriocloroformo, teniendo como referencia interna el tetrametilsilano (TMS). El espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (R.M.N.- ^{13}C) se efectuó en un espectrómetro Nicolet FT-360, en deuteriocloroformo. La espectrometría de masas (E.M.) se realizó en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-B operando en 70 eV.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía ya sea en capa preparativa (c.c.p.), desarrollada en cromatoplaaca de sílica gel Merck GF₂₅₄, de dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100 cm, según el caso, ó en columna en la que se empleó gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM) ó alúmina neutra Merck 90. En la observación de las sustancias en las placas, se usó una lámpara UVSL-25 y como reveladores vapores de yodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30%, seguida de calentamiento.

(±)-(E)-3,4-Metilendioxicinamonitrilo (2).

Una solución de Piperonal (1) (5 g, 0.033 moles) en acetonitrilo (6 ml) se agregó a una suspensión de hidróxido de potasio (2.22 g, 0.04 moles) en acetonitrilo seco (27 ml) bajo calentamiento a reflujo. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (80 g) y se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. En el espectro de R.M.P. del crudo resultante (5.5 g) se observa una mezcla de los isómeros E y Z en una relación 86:14, respectivamente. Purificación por cromatografía en columna (250 g de SiO₂, hexano-EtOAc 7.5:2.5) dio el isomero E (3.6 g, 0.010 moles) en forma pura (P.F. 91°C (éter-hexano)) más la mezcla de isómeros E y Z (1.36 g). El rendimiento total fue de 86%.

Isómero E:

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 3020 (Ar-H), 2775 (C-H de OCH₂O), 2218 (C≡N), 1625 (C=C) y 932 (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.26 (d, J=16 Hz, 1H; Ar-CH=C), 6.92 (d, (J=1.5 Hz, 1H; Ar-H del C₂), 6.90 (dd, J=9 Hz, J=1.5 Hz, 1H; Ar-H del C₆), 6.81 (d, J=9 Hz, 1H; Ar-H del C₅), 6.03 (s, 2H; O-CH₂-O) y 5.64 ppm (d, J=16 Hz, 1H; C=CH-CN).

Isómero Z:

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.13 (d, J=12 Hz, 1H, Ar-CH=C) y 5.28 ppm (d, J=12 Hz, 1H; C=CH-CN).

(±)-3-(3,4-Metilendioxfenil)-4-nitro-butanonitrilo (3)

Una solución de E y Z cinamonitrilos 2 (17.27 g, 0.1 moles) en acetonitrilo seco (158 ml) se trató con nitrometano (63.3 ml, 1.17 moles) y Tritón B (1.6 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se aciduló con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para dar un residuo café (23 g). Purificación por columna (900 g de SiO₂, hexano-EtOAc 8:2) dio el nitrociano 3 en forma pura (21.05 g, 0.09 moles) con un rendimiento de 90%. Se presentó como un sólido cristalino con un punto de fusión de 67-69°C (EtOAc-hexano).

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 2800 (C-H de OCH₂O), 2255 (C≡N), 1550 y 1395 (NO₂) y 940 cm⁻¹ (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.9-6.63 (m, 3H; Ar-H), 5.98 (s, 2H; O-CH₂-O), 4.66 (d, J=7 Hz, 2H; CH₂-NO₂), 3.73 (q, J=7 Hz, 1H; Ar-CH) y 2.74 (d, J=7 Hz, 2H; CH₂-CN).

Además, se obtuvo como un subproducto menos polar el 3-(3,4-metilendioxfenil)-4-nitro-pentanonitrilo (0.9 g, 3.6 mmoles, 4%) en forma de aceite.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 2250 (C≡N), 1550 y 1360 (NO₂) y 930 cm⁻¹ (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.94-6.53 (m, 3H; Ar-H), 6.0 (s, 2H; O- CH_2 -O), 3.37 (dt, $J=10$ Hz, $J=6.5$ Hz, 1H; Ar- CH), 5.03-4.58 (m, 1H; CH-NO_2), 2.66 (d, $J=6.5$ Hz, 2H; CH_2 -CN) y 1.39 ppm (d, $J=6.5$ Hz, 3H; CH_3).

(\pm)-4,4-Dimetoxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-butanonitrilo (4).

Una solución del nitrociano 3 (8.062 g, 0.0344 moles) en metóxido de sodio 0.5N metanólico se agregó gota a gota a una solución de ácido sulfúrico conc. (82.75 ml) en metanol seco (311.08 ml) a -35°C y bajo agitación magnética.

Al término de la adición se dejó 20 minutos y en seguida se vertió sobre cloroformo (1.5 l) y agua (300 ml). El extracto se lavó con agua (750 ml) y con hidróxido de sodio y se evaporó para dar un aceite amarillo (8.7 g). Purificación por columna (450 g de SiO_2 , hexano-AcOEt 8:2) dio lugar al acetaldimetílico 4 puro (7.97 g, 0.032 moles) en 93% de rendimiento.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 3030 (Ar-H), 2830 (C-H de OCH_3), 2780 (C-H de OCH_2O), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$) y 933 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.86-6.53 (m, 3H; Ar-H), 6.88 (s, 2H; O- CH_2 -O), 4.38 (d, $J=6$ Hz, 1H; $\text{CH-}(\text{OCH}_3)_2$), 3.35 y 3.27 (2s, 2 x 3H; 2x OCH_3), 3.03 (dt, $J=8.5$ Hz, $J=6$ Hz, 1H; Ar- CH), 2.64 (dd, $J=16.5$ Hz, $J=6$ Hz, 1H; CH-CN) y 2.52 ppm (dd, $J=16.5$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H; CH-CN).

(±)-N-Carbobenciloxi-4,4-dimetoxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-butilamina (12).

A una solución del acetal dimetílico 4 (552.8 mg, 2.22 mmoles) en metanol seco (15 ml) se agregó cloruro de cobalto hexahidratado (1.056 g, 4.44 mmoles). En seguida se añadió lentamente borohidruro de sodio (840 mg, 22.2 mmoles) bajo agitación magnética a temperatura ambiente y se dejó una hora. Se filtró, se lavó con metanol (4 ml) y al filtrado se agregó agua (7 ml) e hidróxido de sodio 2N (2 ml). Se evaporó el metanol y se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. La amina cruda resultante (384 mg) se disolvió en cloruro de metileno seco (10 ml) y en seguida se agregó trietilamina (0.4 ml) y cloroformiato de bencilo (2 ml de una solución al 10% p/p en tolueno, 0.02 moles) a 5°C. Se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió agua (5 ml), solución saturada de cloruro de amonio (3 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad para dar un aceite amarillo (620 mg). Se purificó por c.c.p. (hexano-AcOEt 7:3) y se obtuvo el uretano 12 (500 mg, 1.29 mmoles, 58%).

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3345 (N-H), 2839 (C-H de OCH_3), 1720 (C=O) y 937 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

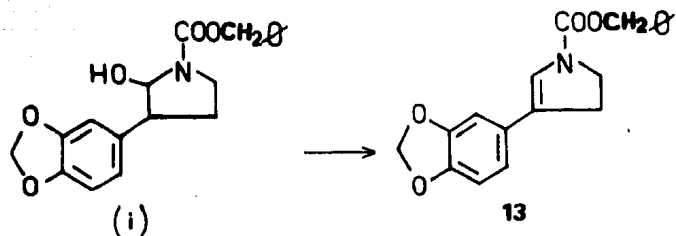
R.M.P. (CDCl_3) δ 7.3 (s, 5H; Ar-H de C_6H_5), 6.81-6.61 (m, 3H; Ar-H), 5.83 (s, 2H; O- CH_2 -O), 5.04 (s, 2H; CH_2 - \emptyset), 5.1-4.76 (señal ancha, 1H; NH), 4.27 (d, J=6 Hz, 1H; CH-

(-OCH₃)₂), 3.31 (s, 3H; O-CH₃), 3.21 (s, 3H; OCH₃), 2.98 (c, J=6.5 Hz, 2H; CH₂-N), 2.77 (ddd, J=10.5 Hz, J=6 Hz, J=4 Hz, 1H; Ar-CH) y 2.15-1.4 ppm (m, 2H; CH₂-CH₂-N).

N-Carbobenciloxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-pirrolina (13).

Este producto se obtuvo bajo las siguientes condiciones: A una solución del uretano 12 (500 mg 0.129 mmoles) en THF-DMF 10:1 (16.5 ml) se añadió un exceso de hidruro de sodio y éter clorometilmetílico (0.53 g, 0.5 ml, 6.58 mmoles) y se dejó bajó agitación a temperatura de reflujo por 1:30 horas. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml); se lavó con agua (3 x 10 ml), con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó el disolvente. Se purificó por c.c.p. (cloroformo-metanol 98.7:0.3) y la pirrolina 13 (200 mg, 0.619 mmoles, 48%) se recristalizó de éter-hexano mostrando un punto de fusión de 135-137°C.

Este producto coincidió en todos aspectos con aquel obtenido²⁶ al hacer reaccionar la N-Carbobenciloxi-2-hidroxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-pirrolidina (i) (48.9 mg, 0.143 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) con una gota de ácido clorhídrico en la presencia de metil vinil cetona (0.015 g, 0.017 ml, 0.215 mmoles) y bajo calentamiento a reflujo. Se trabajó esta reacción de la misma manera a la de arriba. En esta ocasión se obtuvo la pirrolina 13 (41.2 mg, 0.127 mmoles) en 89% de rendimiento.



R.M.P. (CDC1₃) δ 7.36 (s, 5H; C₆H₅), 6.71-6.68 (m, 4H; Ar-H y CH=C), 5.9 (s, 2H; O-CH₂-O), 5.19 (s, 2H; CH₂-O), 3.9 (t, J=9.5 Hz, 2H; CH₂N) y 2.89 ppm (t, J=9.5 Hz, 2H; CH₂-CH₂-N).

N-Carbobenciloxi-4,4-dimetoxi-N-hidroximetil-3-(3,4-metilendioxifenil)-butilamina (14).

Una solución del uretano 12 (114 mg, 0.295 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se trató con formaldehído acuoso (solución al 37% p/p, 1 ml) e hidróxido de sodio 6.25N (0.3 ml) y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml) se lavó con agua (10 ml), se secó (NaSO₄) y se llevó a se quedad. El producto crudo (120 mg) se purificó por c.c.p. (hexano-AcOEt 6:4) y se obtuvo 14 (90.5 mg, 0.217 mmoles) como un líquido espumoso en 74% de rendimiento.

I.R. $\nu_{\text{máx}}$. 3435 (O-H), 2845 (C-H de OCH₃), 1700 (C=O) y 937 cm⁻¹ (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDC1₃) δ 7.33 (s, 5H; C₆H₅), 6.82-6.56 (m, 3H; Ar-H), 5.88 (s, 2H; O-CH₂-O), 5.1 (s, 2H; CH₂-Ø), 4.68 (d, J=7 Hz, 2H; N-CH₂-OH), 4.26 (d, J=6 Hz, 1H; CH(-OCH₃)), 3.31 (s, 3H; OCH₃), 3.22 (s, 3H; OCH₃), 3.44-2.97 (m, 3H; O-H y CH₂-N), 2.76 (ddd, J=10 Hz, J=6 Hz, J=4 Hz, 1H; Ar-CH) y 2.33-1.63 (m, 2H; CH₂-CH₂-N).

(±)-3-(1,3-Ditian-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-propano-nitrilo (5).

Una solución del acetal 4 (7.72 g, 0.031 moles) en cloruro de metileno seco (250 ml) se enfrió a 0°C y se trató con 1,3-propanditiol (5.07 ml, 0.051 moles) y eterato de trifluoruro de boro (0.17 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en hidróxido de sodio 1N (100 ml) a 5°C. Después de la extracción con cloroformo (2 x 100 ml), lavados con hidróxido de sodio 0.5N (100 ml) y agua (100 ml), secado con sulfato de sodio anhidro y concentración resultó un aceite incoloro (9.4 g). Purificación por columna (200 g de SiO₂, hexano-AcOEt 8:2) dio 5 como un aceite viscoso (9.08 g, 0.031 moles) en forma cuantitativa.

I.R. (película) ν_{máx.} 2245 (C≡N), 929 (C-O de OCH₂O) y 750 cm⁻¹ (C-S).

R.M.P. δ 6.79 (s, 3H; Ar-H), 5.97 (s, 2H; O-CH₂-O), 4.28 (d, J=7.5 Hz, 1H; S-CH-S), 3.39-3.07 (m, 1H; Ar-CH), 3.03-2.69 (m, 6H; 2 x CH₂S y CH₂-CN) y 2.21-1.57 ppm (m, 2H; CH₂-CH₂-S).

(±)-N-Carbobenciloxi-3-(1,3-ditian-2-il)-3-(3,4-metilen-dioxifenil)-propilamina (6).

La preparación de este producto se llevó a cabo de dos maneras:

- 1.- Se siguió la misma técnica que para el compuesto 12. Se hicieron reaccionar 1.16 g (3.96 mmoles) del propilenditioacetal 5 y se obtuvieron 682 mg (1.58 mmoles, 40% del uretano 6 puro.
- 2.- Una solución de tricloruro de aluminio (8.36 g, 0.0627 moles) en tetrahidrofurano seco (130 ml) se agregó rápidamente a una suspensión de hidruro doble de litio y aluminio (2.40 g, 0.0632 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml). Se dejó agitar 5 minutos y se añadió una solución del nitriloacetal 5 (9.2 g, 0.0314 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota y la mezcla resultante se calentó a 40°C por 2 horas. Al término de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 5°C y cuidadosamente se adicionó agua (15 ml) e hidróxido de sodio 2N (30 ml); la suspensión se extrajo con éter (5 x 100 ml) y los extractos combinados con agua (100 ml), con salmuera (100 ml), secados (Na_2SO_4) y evaporados para dar un aceite ligeramente amarillo (8.6 g), el cual fue disuelto en cloruro de metileno seco (200 ml), enfriado a 5°C y tratado con trietilamina (8.6 ml) y cloroformiato de bencilo (40.8 ml de una solución al 10% p/p en tolueno, 0.0408 moles). Después de 20 minutos a temperatura ambiente la mezcla de reacción se

diluyó con agua (75 ml), y solución saturada de cloruro de amonio (45 ml) y extraída con cloroformo (3 x 100 ml). El extracto se lavó con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un aceite amarillo (12.25 g). Se purificó por columna (600 g de SiO_2 , hexano-AcOEt 7:3) y se obtuvo el uretano 6 (11.75 g, 0.027 moles) en forma de aceite en 87% de rendimiento.

I.R. (película) máx. 3345 (N-H), 1718 (C=O) y 937 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) 7.22 (s, 5H; C_6H_5), 6.73-6.47 (m, 3H; Ar-H), 5.82 (s, 2H; $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 4.94 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-}\emptyset$), 5.07-4.78 (señal ancha, 1H; N-H), 4.04 (d, $J=7$ Hz, 1H; S- $\text{CH}_2\text{-S}$), 3.07-2.44 (m, 7H; 2 x S- CH_2 , Ar- CH , $\text{CH}_2\text{-N}$) y 2.33-1.48 ppm (m, 4H; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ y $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

(±)-N-Carbobenciloxi-3-(1,3-ditian-2-il)-N-hidroximetil-3-(3,4-metilendioxifenil)-propilamina (7).

Una solución del uretano 6 (2.55 g, 5.92 mmoles) en dioxano (20 ml) se trató con formaldehído acuoso (solución al 37% p/p, 32 ml) e hidróxido de sodio 6.25N (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo (5 x 50). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a un residuo aceitoso (3.015 g). Cromatografía por columna (120 g de SiO_2 , hexano-AcOEt 6:4)

dio el hidroximetiluretano 7 (2.715 g, 5.89 mmoles, 99.5%) como un líquido espumoso.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 3440 (O-H), 1700 (C=O), y 937 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 7.36 (s, 5H; C_6H_5), 6.81-6.54 (m, 3H; Ar-H), 5.91 (s, 2H; O- CH_2 -O), 5.11 (s, 2H; CH_2 - \emptyset), 4.69 (d, J=7 Hz, 2H; N- CH_2 -OH), 3.47-3.04 (señal ancha, 1H; O-H), 4.14 (d, J=7 Hz, 1H; S- CH -S), 3.18 (t, J=7 Hz, 2H; CH_2 -N), 3.02-2.63 (m, 5H; 2 x CH_2 -S y Ar- CH) y 2.43-1.55 ppm (m, 4H; CH_2 - CH_2 -S y CH_2 - CH_2 -N).

(±)-2-Carbobenciloxi-5-(1,3-ditian-2-il)-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (8).

Una solución del hidroximetiluretano 7 (87 mg, 0.189 mmoles) en benceno seco (20 ml se trató con ácido p-toluen-sulfónico (4 mg) y se calentó a reflujo por 20 minutos usando un separador de agua (Dean Stark). La mezcla se enfrió, se lavó con agua (10 ml), con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y con salmuera (10 ml) y se evaporó a un aceite incoloro (82.5 mg). La purificación por c.c.p. (SiO_2 , hexano-AcOEt 8:2) dio la tetrahidrobenzazepina 8 (79.2 mg, 0.179 mmoles) como una espuma incolora en 95% de rendimiento.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1701 (C=O), y 938 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 7.34 (s, 5H; C_6H_5), 6.80 (s, 1H; H_6), 6.75 y 6.53 (2 s anchos, 0.375 H y 0.625 H; H_9), 5.92 (s, 2H; $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.09 (s, 2H; CH_2-O), 4.61 (d, $J=9.5$ Hz, 1H; $\text{S}-\text{CH}-\text{S}$), 4.4 (s, 2H; $2 \times \text{H}_1$), 4.0-3.36 (m, 2H; $2 \times \text{H}_3$), 3.13 (ddd, $J=9.5$ Hz, $J=5.5$ Hz, $J=4$ Hz, 1H; H_5), 2.98-2.68 (m, 4H; $2 \times \text{CH}_2-\text{S}$), 2.24-1.93 (m, 3H; $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$ y H_4 ax.) y 1.79 ppm (dt, $J=14.5$ Hz y $J=6$ Hz, 1H; H_4 ec.).

(\pm)-2-Carbobenciloxi-5-formil-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (9).

Se agregó una solución de la tetrahydrobenzazepina 8 (887 mg, 2.0 mmoles) en la mínima cantidad de tetrahydrofurano (1 ml) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a una suspensión en agitación de óxido rojo de mercurio (867.9 mg, 4.0 mmoles) y eterato de trifluoruro de boro (0.492 ml, 4.0 mmoles) en tetrahydrofurano acuoso 15% v/v (8.9 ml). Después de 20 minutos se diluyó la reacción con éter (20 ml), se filtró, se lavó con solución saturada de carbonato de sodio (10 ml) y con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar un residuo amarillo (692 mg). Purificación por c.c.p. (SiO_2 , hexano-AcOEt 8:2) dio el aldehído puro 9 (601 mg, 1.7 mmoles, 85%) en forma de aceite.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 2717 (H-CO), 1708 ($2 \times \text{C}=\text{O}$) y 930 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 9.8 (s, 1H; $\text{H}-\text{CO}$), 7.3 (s, 5H; C_6H_5), 6.53 (s, 1H; H_6), 6.84 y 6.49 (2 s anchos, 0.66 H y

0.34 H; \underline{H}_9), 5.91 (s, 2H; O- \underline{CH}_2 -O), 5.06 (s, 2H; \underline{CH}_2 -O), 4.44 (d, J=16 Hz, 1H; $\underline{H}_{1\alpha}$ ó $\underline{H}_{1\beta}$), 4.03 (d, J=16 Hz, 1H; $\underline{H}_{1\alpha}$ ó $\underline{H}_{1\beta}$), 3.89-3.31 (m, 3H; \underline{H}_5 y 2 x \underline{H}_3) y 2.49-2.36 ppm (m, 2H; 2 x \underline{H}_4).

(±)-2-Carbobenciloxi-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidrospiro[1H-2-benzazepina-5-4'-ciclohexenona] (10).

El aldehído 9 (149.2 mg, 0.423 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 ml), se enfrió a 0°C y se trató, bajo atmósfera de nitrógeno, con metil vinil cetona recién destilada (0.059 g, 0.069 ml, 0.845 mmoles) y 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno (1 gota). Después de 45 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y con ácido clorhídrico acuoso al 10% v/v (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavó con agua (10 ml), con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. El aducto crudo se disolvió en tetrahidrofurano seco (0.4 ml), se diluyó con etanol (10 ml) y se trató con etóxido de sodio etanólico 0.03N (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 40 minutos. Se diluyó con agua (10 ml), se agregó solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se concentró hasta eliminar el etanol. Extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml) y en seguida tratamiento de la manera usual dio un residuo amarillo (161 mg), el cual se purificó por c.c.p. (SiO₂, hexano-AcOEt 7:3) para obtener la spiroenona (146 mg, 0.36 moles) como una espuma incolora en 85% de rendimiento.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1705 con hombro a 1686 (2 x C=O), 1631 (C=C) y a 937 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 7.37 (s, 5H; C_6H_5), 6.73 (d, $J=10.5$ Hz, 1H; H_3), 6.7 (s ancho, H_6), 6.6 (s ancho, H_9), 6.04 (d, $J=10.5$ Hz, H_2), 5.92 (s, 2H; O- CH_2 -O), 5.08 (s, 2H; CH_2 - \emptyset), 4.48 (s ancho, 2 x H_1), 3.75 (dd, $J=8.5$ Hz, $J=3.5$ Hz, 2 x H_3), 2.49-1.97 (m, 5H; 2 x H_5 , 2 x H_6 , y H_4 ax.) y 1.86 ppm (dt, $J=15$ Hz, $J=3.5$ Hz, 1H, H_4 ec.).

U.V. $\nu_{\text{máx.}}$ ($\log \epsilon$) 238 (4.05) y 294 nm (3.49).

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 405 (5), 315 (11), 314 (53), 270 (9), 242 (8), 241 (9), 185 (7), 91 (100), 77 (6), 65 (13).

En una ocasión, el aducto se aisló por c.c.p. (SiO_2 , hexano-EtOAc 7:3) con el propósito de caracterizarlo:

I.R. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 2820 y 2708 (H-CO), 1707 (3 x C=O), y 930 (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H; H-CO), 7.32 (s, 5H, C_6H_5), 6.92-6.5 (señal ancha, 1H; H_9), 6.6 (s, 1H; H_6), 5.93 (s, 2H; O- CH_2 -O), 5.09 (s, 2H; CH_2 - \emptyset), 4.36 (s ancho, 2H; 2 x H_1), 4.04-3.04 (m, 2H; 2 x H_3), 2.59-1.86 (m, 5H; CH_2 - CH_2 -CO, H_4 ax.), 2.06 (s, 3H; COCH_3) y 1.66 ppm (dt, $J=14.6$ Hz, $J=4.7$ Hz, 1H; H_4 ec.).

(±)-Oxoelwesina (11).

La spiroenona 10 (124 mg, 0.31 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno seco (6 ml), se trató con sulfuro de dimetilo (0.61 ml, 8.41 mmoles) y eterato de trifluoruro de boro (0.369 ml, 3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. En seguida se adicionó una vez más sulfuro de dimetilo (0.5 ml, 6.89 mmoles) y entonces se continuó la agitación por 2 horas. La mezcla se vertió en agua (5 ml) e hidróxido de amonio acuoso (10%, 10 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 15 ml). Se lavó con agua (10 ml, con salmuera (10 ml, se secó (NaSO₄) y se evaporó a un aceite café (92 mg). Se purificó por c.c.p. (SiO₂, CHCl₃-trimetilamina en metanol al 25% 95:5) y se obtuvo la oxoelwesina (11) (76.5 mg, 0.282 mmoles) como cristales blanquizcos con un rendimiento de 92% y presentó un punto de fusión de 171-173°C (benceno-éter) (lit.⁶ 171-173°C).

I.R. (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 1727 (C=O) y 938 cm⁻¹ (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.7 (s, 1H; H₁₀), 6.46 (s, 1H; H₇), 5.88 (s, 2H; O-CH₂-O), 4.32 y 3.77 (AB, J=17 Hz, 2H; 2 x H₆) y 3.65-1.76 ppm (m, 11H; los hidr. rest.).

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 271 (63), 242 (15), 215 (45), 214 (49), 201 (100), 187 (30), 185 (51), 174 (38), 128 (35), 115 (65) y 77 (19).

(±)-3-Epielwesina (III).

La cetona 11 (206.3 mg, mmoles) se disolvió en metanol

(10 ml) y se enfrió a 0°C. Entonces, se añadió un exceso de borhidruro de sodio (23 mg, 0.608 mmoles) y se dejó a 0°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) conteniendo hidróxido de amonio (3 gotas) y se evaporó el metanol. Extracción con cloroformo (4 x 10 ml) dió un residuo café (179.5 mg) el cual se purificó por c.c.p. (SiO₂, CHCl₃-trimetilamina en metanol al 25% 95:5) para obtener la epielwesina III (166 mg, 0.608 mmoles, 81%) la cual se recristalizó de acetona a un sólido cristalino blanco que presentó un punto de fusión de 182-184°C (Lit.¹¹ 184-188°C).

I.R. (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 3230 (O-H) y 936 cm⁻¹ (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H; H₁₀), 6.43 (s, 1H; H₇), 5.87 (s, 2H; O-CH₂-O), 4.30 y 3.70 (AB, J=17 Hz, 2H; 2 x H₆ y 3.5-1.06 ppm (m, 13H; los hidr. rest.).

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 273 (100), 202 (42), 201 (42.5), 200 (30), 185 (27.5) y 115 (25).

(±)-Elwesina (II).

Una solución de azodicarboxilato de dietilo (124 mg, 0.714 mmoles) en tetrahidrofurano seco (0.7 ml) se agregó lentamente a temperatura ambiente a una mezcla bajo agitación magnética de epielwesina III (97.4 mg, 0.357 mmoles), trifenilfosfina (187 mg, 0.714 mmoles) y ácido fórmico al 98% (0.04 ml, 1.07 mmoles) en tetrahidrofurano seco (5 ml). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 3 días, mientras que cada 24 horas

se agregaron porciones extras de azodicarboxilato de dietilo (124 mg, 0.714 mmoles), trifenilfosfina (187 mg, 0.714 mmoles) y ácido fórmico (0.027 ml, 0.714 mmoles). Después de este tiempo se agregó agua (1 ml) y se trató con una solución 2N de hidróxido de sodio (8 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se extrajo con cloroformo (4 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. Percolación inicial a través de óxido de aluminio básico (10 g, CHCl_3) y después c.c.p. (SiO_2 , CHCl_3 -triethylamina en metanol al 25% 85:15) dio como material más polar elwesina I pura (58 mg, 0.212 mmoles, 82% basado sobre material inicial recuperado) la cual se recrystalizó de acetona para obtener un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 227-230°C (Lit.⁶ 221-223°C). 26.5 mg (0.097 mmoles) de la epielwesina III fueron recuperados.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 3418 (O-H) y 930 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.71 (s, 1H; H_{10}), 6.44 (s, 1H; H_7), 5.89 (s, 2H; O- CH_2 -O), 4.49 y 3.88 (AB, J=16 Hz, 2H; 2 x H_6), 4.24 (señal ancha, W $\frac{1}{2}$ =8 Hz, 1H; H_3), 3.92 (s, 1H; O-H) y 3.66-1.5 ppm (m, 11H; los hidr. rest.)

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 273 (100), 256 (26.25), 245 (20), 244 (20), 226 (26.25), 201 (57.6), 200 (42), 185 (35), 116 (21.8), 115 (78.8) y 77 (31.25).

R.M.N. -¹³C (CDCl_3) δ 146.241 (C_8 ó C_9), 145.614 (C_8 ó C_9), 141.423 (C_{10a}), 125.463 (C_{6a}), 106.189 (C_7), 103.284 (C_{10}), 100.658 (O- CH_2 -O), 66.091 (C_3), 62.707 (C_{4a}),

61.884 (C₆), 51.972 (C₁₂), 42.410 (C_{10b}), 37.429 (C₄),
33.437 (C₂), 27.885 (C₁₁) y 22.492 ppm (C₁).

(±)-6'-Bromo-2-carbobenciloxi-7,8-metilendioxi-2,3,4,5-tetrahidrospiro [1H-2-benzazepina-5,4'-ciclohexenona] (15).

Una mezcla de la spiroenona 10 (284.5 mg, 0.702 mmoles) y 5,5-dibromo-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano (211.9 mg, 0.702 mmoles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó a reflujo por 14 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Entonces se llevó a sequedad y se purificó por c.c.p. (SiO₂, hexano-AcOEt 7:3) para dar la bromoenona pura 15 (295.7 mg, 0.611 mmoles, 87%) la cual se recristalizó de acetato de etilo-hexano obteniéndose cristales incoloros que se descomponen a 214-216°C.

I.R. (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 1702 con hombro a 1688 (2 x C=O), 1624 (C=C), 928 (C-O de OCH₂O) y 598 cm⁻¹ (C-Br).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.29 (s, 5H; C₆H₅), 6.72 (d, J=10 Hz, 1H; H₃), 6.95-6.51 (m, 2H; H₆ y H₉), 6.22 (d, J=10 Hz, 1H; H₂), 5.92 (s, 2H; O-CH₂-O), 5.07 (s, 2H; CH₂-Ø), 4.57 (señal ancha, W $\frac{1}{2}$ 6.5 Hz, 1H; H₆), 4.49 (s ancho, 2H; 2 x H₁), 3.8-3.29 (m, 2H; 2 x H₃), 3.12-2.04 (m, 2H; 2 x H₅, y H₄ ax.) y 1.87 ppm (dt, J=14 Hz, J=4 Hz, 1H; H₄ec.).

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 483/485 (1/1), 473 (5), 471 (5), 394 (30), 392 (30), 314 (16), 91 (100) y 65 (9).

(±)-2α-Bromo-oxoelwesina (16) y (±)-2β-Bromo-oxoelwesina (18).

Se siguió una técnica similar a la preparación de la oxoelwesina (11), la bromoenona 15 (57.82 mg, 0.119 mmoles) se transformó al 2α-bromo isómero puro 16 (27.07 mg, 0.0773 mmoles, 65%) como cristales incoloros (AcOEt-hexano) que descomponen a 198°C.

I.R. (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 1717 (C=O), 927 (C-O de OCH₂O) y 560 cm⁻¹ (C-Br).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.64 (s, 1H; H₁₀), 6.45 (s, 1H; H₇), 5.89 (s, 2H; O-CH₂-O), 4.93 (dd, J=13 Hz, J=6.5 Hz, 1H; H₂), 4.33 y 3.79 (AB, J=17 Hz, 2H; 2 x H₁) 3.58-2.87 ppm (m, 9H; los hidr. rest.).

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 349/351 (1/1), 270 (21), 242 (20), 228 (20), 214 (15), 201 (100), 174 (22) y 128 (30).

El β-bromo isómero 18 (9.3 mg, 0.0266 mmoles, 22%) fue

aislado como un producto menor como un aceite incoloro.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx.}}$ 1711 (C=O) y 928 cm^{-1} (C-O de OCH_2O).

R.M.P. (CDCl_3) δ 6.69 (s, 1H; H_{10}), 6.47 (s, 1H; H_7), 5.9 (s, 2H; $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.44 y 3.86 (AB, $J=16$ Hz, 2H; $2 \times \text{H}_6$) y 4.12-1.46 (m, 10H; los hidr. rest.).

E.M. (EI) m/e (intensidad relativa) 349/351 (1/1), 271 (100), 242 (20), 214 (32), 201 (78), 185 (30), 174 (22), 128 (22) y 115 (30).

(±) -Oxocrinina IV.

Una solución de la 2α -bromo-cetona 16 (15.77 mg. 0.045 mmoles) en dimetilformamida seca (0.5 ml) se agregó a una suspensión de bromuro de litio anhidro (6 mg, 0.072 mmoles) y carbonato de litio (8.2 mg, 0.124 mmoles) en dimetilformamida seca (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a $120=125^\circ\text{C}$ por 1.25 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió (10°C), se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con cloroformo (3×5 ml). El extracto se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se llevó a sequedad. El crudo (15 mg) se purificó por c.c.p. (SiO_2 , CHCl_3 -trimetilamina en metanol al 25% 95:5) y se obtuvo la oxocrinina IV (8 mg, 0.03 mmoles, 66%) la cual se recrystalizó de acetato de etilo a

un sólido blanco con un punto de fusión de 170-172°C (Lit.⁶ 171-173°C).

Esta muestra sintética resultó idéntica (I.R., R.M.P. y U.V.) a (+)-oxocrinina obtenida por oxidación con dióxido de manganeso activado³⁸ de la (+)-3-epicrinina V natural.

I.R. (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 1672 (C=O), 1616 (C=C) y 928 cm⁻¹ (C-O de OCH₂O).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.56 (d, J=10 Hz, 1H; H₁), 7.25 (s, 1H; H₁₀), 6.51 (s, 1H; H₇), 6.07 (d, J=10 Hz, 1H; H₂), 5.92 (s, 2H; O-CH₂-O), 4.43 y 3.81 (AB, J=17 Hz, 2H; 2 x H₆) y 3.87-1.91 ppm (m, 7H; los hidr. rest.).

U.V. λ máx. (log ϵ) 223 (4.23) y 292 nm (3.74).

(±)-Oxoelwesina (11) desde (±)-2β-oxoelwesina (18).

En un intento por deshidrohalogenar la 2β-bromocetona 18 (10 mg, 0.029 mmoles) bajo las condiciones previamente descritas (16 → IV) se produjo la oxoelwesina (11). (4 mg, 0.015 mmoles, 52%).

Reacción de la (±)-Oxoelwesina (11) con DIBAL-H.

Una solución de la oxoelwesina 11 (93.2 mg, 0.344 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se enfrió a -70°C y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, 0.30 ml de una solución en tolueno al 25% p/p, 0.482

mmoles). La mezcla se dejó agitar a -70°C durante 1 hora y entonces se agregaron pequeñas porciones de cloruro de amonio sólido y se dejó subir la temperatura hasta 0°C . Se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con cloroformo (4 x 10 ml). El extracto se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. El crudo (95 mg) se purificó por c.c.p. (SiO_2 , CHCl_3 -trimetilamina en metanol al 25% v/v 95:5) para dar lugar a la mezcla de epímeros elwesina y 3-epielwesina (43 mg) en una relación 2:1 con predominio de la 3-epielwesina (R.M.P.).

Reacción de Meerwein-Pondorf-Verley a la (\pm)-Oxoelwesina (11).

Se siguió la misma técnica que la anteriormente reportada.⁶

Una solución de la oxoelwesina 11 (48 mg, 0.177 mmoles) en isopropanol (64 ml) se trató con isopropóxido de aluminio (160 mg, 0.784 mmoles) y se destiló fraccionadamente durante 40 minutos manteniendo el volumen en 64 ml por adición ocasional de isopropanol. Cuando el destilado alcanzó los 48 ml de concentró a 5 ml, se diluyó con agua-hielo (5 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 5 ml). Se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. El crudo (50 mg) se purificó por c.c.p. (SiO_2 , CHCl_3 -trimetilamina en metanol al 25% v/v 95:5) para dar lugar a la mezcla de epímeros elwesina y 3-epielwesina en una relación 1:1 (R.M.P.).

CONCLUSIONES

- 1.- Se realizó una síntesis total del alcaloide (\pm)-Elwesina (II) en un total de 13 pasos con un rendimiento global de 30%. Este rendimiento es casi el triple del más alto descrito anteriormente (11%).
- 2.- Se realizó una síntesis total formal del alcaloide (\pm)-Crinina (I) al preparar la (\pm)-Oxocrinina (IV) en un total de 13 pasos con un rendimiento global de 14.4%.
- 3.- Se logró preparar la tetrahidrobenzazepina 8 por medio de una modificación a la reacción de Tscherniac Einhorn, mediante tratamiento con formaldehído acuoso seguido de ácido *p*-toluensulfónico.
- 4.- El tratamiento de la spiroenona 10 con sulfuro de dimetilo y eterato de trifluoruro de boro produjo una descarbobenciloxilación seguida de una adición de tipo Michael para dar oxoelwesina (IV). La brospiroenona 15 bajo el mismo tratamiento produjo una mezcla de 2 α -bromooxelwesina (16) y 2 β -bromooxelwesina (18) en una relación 2:1, respectivamente.
- 5.- Se preparó la elwesina (I) a partir de la epielwesina (III) por medio de una epimerización con azodicarboxilato de dietilo/trifenil fosfina/ácido fórmico y posterior tratamiento con hidróxido de sodio 2N.

BIBLIOGRAFIA

1. Wildman, W. C.
"Amaryllidaceae Alkaloids" en
Chemistry of the Alkaloids
Pelletier, S. W., editor
Capítulo 6, pags. 151-152
Van Nostrand Reinhold Co.
New York, 1970.

2. Wildman, W. C.
"The Amaryllidaceae Alkaloids" en
The Alkaloids
Manske, R. H. F., editor
Vol. XI, Capítulo 10, pags. 387-400
Academic Press
New York and London, 1968.

3. Sainsbury, M.
"Amaryllidaceae Alkaloids" en
Rodd's Chemistry of Carbon Compounds
Coffey, S., editor
Vol. IV, Parte B, Capítulo 10, pags. 165-183
Second Ed.
Elsevier Scientific Publishing Co.
Amsterdam, 1977.

4. Fuganti, C.
"The Amaryllidaceae Alkaloids" en
The Alkaloids
Manske, R. H. F., editor
Vol. XV, Capítulo 3, pags. 121-136
Academic Press
New York and London, 1975.
5. Boit, H. G.; Dopke, W. Naturwissenschaften 1961, 48,
406-407.
6. Irie, H.; Uyeo, S.; Yoshitake, A. J. Chem. Soc. C.
1968, 1802-1804.
7. Fales, H. M.; Wildman, W. C. J. Am. Chem. Soc. 1960,
82, 3368-3373.
8. Clardy, J.; Hauser, F. M., Dahm, D.; Jacobson, R.A.;
Wildman, W. C. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6337-6339.
9. Cordell, G. A.
"Introduction to Alkaloids- A Biogenetic Approach"
Capítulo 8, 533-554
Wiley-Interscience
New York, 1981
10. a) Uyeo, S.; Irie, H.; Yoshitake, A.; Ito, A. Chem.
Pharm. Bull. 1965, 13, 427-435

b) Fushimi, T.; Ikuta, H.; Irie, H.; Nakadachi, K;
Uyeo, S. Heterocycles 1979, 12, 1311-1313.

11. Stevens, R. V.; DuPree, L. E.; Loewenstein, P. L. J. Org. Chem. 1972, 37, 977-982
12. Sánchez, I.H.; López, F. J.; Flores, H. J.; Larraza, M.I. Heterocycles 1983, 20, 247-254.
13. Muxfeldt, H.; Schneide, R. S.; Mooberry, J. B. J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 3670-3671.
14. Whitlock, H. W.; Smith, G. L. J. Am. Chem. Soc. 1967 89, 3600-3606.
15. a) Kametani, T.; Kohno, T. Tetrahedron Lett. 1971, 3155-3156.
b) Kametani, T.; Kohno, T.; Charubala, R.; Shibuya, S.; Fukumoto, K. Chem. Pharm. Bull. 1972, 20, 1488-1491.
16. Fuganti, C.; Mazza, M. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971, 1388-1389.
17. Schwartz, M. A.; Rose, B. F.; Vishnuvajjala, B. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 612-613.
18. Kupchan, S. M.; Dhingra, O. P.; Kim, C. K. J. Org. Chem. 1978, 43, 4076-4081.
19. Kotani, E.; Takeuchi, N.; Tobinaga, S. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 550-551.

20. Overman, L. E.; Mendelson, L. T. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5579-5581.
21. Corey, E. J. Pure Appl. Chem. 1967, 14, 19
22. a) Gokel, G. W.; DiBiase, S. A. Tetrahedron Lett. 1976, 3495-3496.
- b) DiBiase, S. A.; Lipisko, B. A.; Haag, A.; Wolak, R. A.; Gokel, G. W. J. Org. Chem. 1979, 44, 4640-4649.
23. Sánchez, I. H.; Tallabs, F. R. Chem. Lett. 1981, 891-894.
24. Jacobson, R. M. Tetrahedron Lett. 1974, 3215-3216.
25. Satoh, T.; Susuki, S. Tetrahedron Lett. 1969, 4555-4558.
26. López, F. J.
"Estudios en Síntesis Total de Alcaloides de las Amarilidaceas. Síntesis Total Formal de (±)-Epielwesina y (±)-Elwesina."
Tesis Profesional
Facultad de Química, U.N.A.M., 1981.
27. Silversten, R.M.; Bassler, C. G.; Morrill, T. C.
"Spectrometric Identification of Organic Compounds"
3a. edición
Wiley International, 1974

28. Nystrom, R. F. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2544-2545.
29. Para recientes ejemplos de aminoalquilaciones aromáticas intramoleculares ver:
- a) Ben-Ishai, D.; Peled, N.; Sataty, K. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 569-572.
- b) Danishefski, S.; Berman, E.; Cvetovich, R.; Minamikawa, J. I. Tetrahedron Lett. 1980, 21, 4819-4822.
30. Vedejs, E.; Fuchs, P. L. J. Org. Chem. 1971, 36, 366-367.
31. a) Fuji, K.; Kawabata, T.; Fujita, E. Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3662-3664.
- b) Node, M.; Nishide, K.; Sai, M.; Ichikawa, K.; Fuji, K.; Fujita, E. Chem. Lett. 1979, 97-98.
- c) Node, M.; Nishide, K.; Fuji, K.; Fujita, E. J. Org. Chem. 1980, 45, 4275-4277.
32. Winterfeldt, E. Synthesis 1975, 617-630.
33. Lesko, P.
Part II: "The Total Synthesis of D,L-Elwesina".
Tesis Doctoral
Rice University; Houston, Texas, 1974.
34. Bose, A. K.; Lal, B.; Hoffman, W. A.; Manhas, M. S. Tetrahedron Lett. 1973, 1619-1622.

35. Wehrli, F. W. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 1979, 36, 128-162.
36. Bloch, R. Synthesis 1978, 140-142.
37. Corey, E. J. Hortman, A. G. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 5736-5742.
38. Fatiadi, A. Synthesis 1976, 65-104.