

7
lej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ALCALOIDES
DE LAS
AMARYLLIDACEAES**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

JOSE ANTONIO BELLO

Q U I M I C O

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



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.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION

VARIEDADES ESTRUCTURALES

PROPIEDADES FISICAS

IDENTIFICACION MICROQUIMICA

SINTESIS

BIOSINTESIS

ACTIVIDAD BIOLOGICA

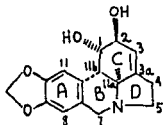
BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

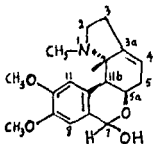
Los alcaloides de las Amaryllidaceas comprenden un grupo característico de bases derivadas de un núcleo de 15 átomos de carbono que se encuentran divididos en 2 fragmentos principales, uno aromático (C_5-C_1) y otro hidroaromático ó completamente saturado (C_6-C_2). El gran número de alcaloides pertenecientes a esta familia se le atribuye a variaciones menores en el grado de oxigenación ó sustitución aromática, a la abundancia de antípodas ópticas dentro de un anillo dado y a las variaciones en el grado de hidrogenación en el anillo hidroaromático. Estos alcaloides, que se encuentran divididos en 8 diferentes sistemas anulares, han mostrado en general poco interés farmacológico.

VARIEDADES ESTRUCTURALES

LICORINA: Es el alcaloide más común de la familia Amaryllidaceae y con ella se han correlacionado varios alcaloides más, encontrándose que estos varían generalmente en la sustitución en los anillos (A, C y D). Dicha correlación se ha logrado por métodos hidrolíticos, oxidativos y reductivos ó por hidrogenólisis con sodio y alcohol amílico¹.

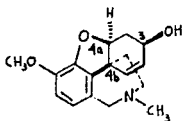


LICORENINA: Este tipo de alcaloide es bastante raro y se considera como derivado del sistema, [2]benzopirano[3,4g]indol.

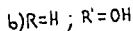
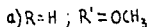
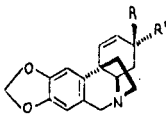


GALANTAMINA: Este alcaloide es constituyente de muchas especies en el género Galanthus, Leucojum, Lycoris, Narcissus y Vallota. El análisis de grupos-

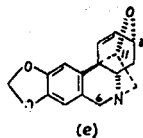
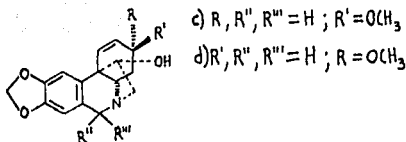
funcionales de la Galantamina muestra la presencia de un metoxilo aromático, - un hidroxilo y un grupo N-metilo. La reducción catalítica del doble enlace ais lado sirve para relacionarlo adecuadamente con su dihidroderivado conocido como Licoramina. Además de considerarse que el tercer oxígeno está asociado a -- una función etérea, la unión en (C_{4a}-C_{4b}) deberá ser de tipo cis, ya que la Galantamina muestra un fuerte puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo en C₃ y el puente etéreo.



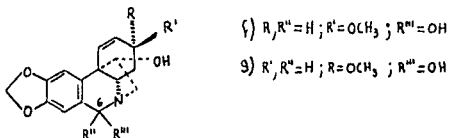
5,10b-ETANOFENANTRIDINICOS: Los alcaloides derivados de este sistema anular son muy comunes, atribuyéndose el gran número de ellos a variaciones en la posición, tipo y configuración de los sustituyentes oxigenados y a la presencia de alcaloides con núcleos básicos enantioméricos. Se encuentran divididos en 6 tipos de bases y son precursores biosintéticos de los alcaloides [2] benzo pirano [3,4c] indólicos; Montanina, Coccinina y Mantina. La Crinina (a) y Bufanina (b) son alcaloides débilmente levorrotatorios que se encuentran frecuentemente en las especies Crinum, Buphane y Nerine.



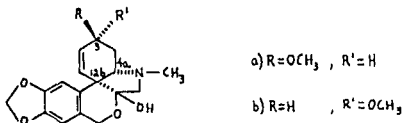
La Haemantamina (c) es un alcaloide insaturado que forma fácilmente un dihidroderivado mediante reducción catalítica. La configuración del grupo hidroxilo en C₁₁ se establece en base a la presencia de un puente de hidrógeno entre dicho grupo y el doble enlace en C₁-C₂. La Haemantamina y la Crinamina (d) pueden relacionarse mediante la Apohaemantamina (e), donde se establece la fusión cis del anillo heterocíclico de 5 miembros al anillo hidroaromático ya que solo así permite la formación de un puente oxigenado C₃-C₁₁.



La Haemantidina (f) y la 6-Hidroxicrinamina (g) son únicos entre el grupo de las 5,10-etanofenantridinas debido a la sustitución C_6 -hidroxilica. La Haemantamina y la Haemantidina son más levorrotatorias que la Crinamina y la 6-Hidroxicrinamina.



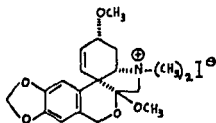
[2] BENZOPIRANO [3,4c] INDOLICOS: La Tazetina (a) y la Criwellina (b) son artefactos que surgen de técnicas de aislamiento. Una fuente de Tazetina es la *Sprekellia formosissima*, en la cual la Tazetina no está en la mezcla de alcaloides crudos, pero sin embargo se puede detectar después de unas pocas horas por cromatografía en capa fina y mediante un prolongado reposo precipita en forma cristalina de la mezcla alcaloidal. La configuración relativa de los sustituyentes



yentes oxigenados en C_3 con respecto al grupo metilamino en C_{4a} fue asignado por medio de estudios de basicidad. Los derivados de la serie del Isotazetinol son bases más fuertes que los de las series normales debido a la formación de un puente de hidrógeno entre el hidroxilo en C_3 y el protón del ácido conjugado. Tales enlaces son más efectivos en estructuras donde los grupos C_3 -hidroxilo y C_{4a} metilamino son pseudoaxial y axial, respectivamente. Entonces el grupo

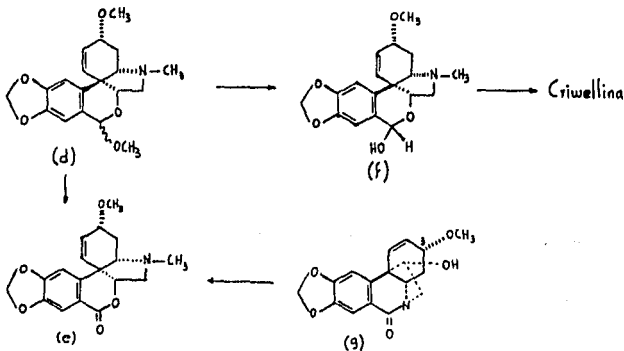
po hemiacetalico en C_{12b} es cis a la función amino en C_{4c} , ya que en este caso la fusión trans no es posible. Estos razonamientos conducen a la configuración relativa de la Tazetina.

La Criwellina es un alcaloide de *Crinum powelli*. Su estructura fue establecida al encontrarse que la 6-Hidroxicrinamina se convertía en la Criwellina por N-metilación y tratamiento con base, mientras que la O-metilación produce solamente el metoyoduro de la O-metilisotazetina (c).



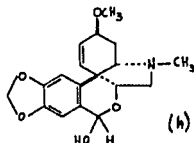
(c)

La Macrinina (e) posee grupos N-metilo, O-metilo y un sistema δ -lactónico donde el grupo carbonilo se encuentra en conjugación con el sistema metilendioxiifenilico. La 6-Hidroxicrinamina puede convertirse en la Criwellina por --tratamiento con yoduro de metilo. Si la metilación se lleva a cabo calentando a reflujo en metanol, se forma el cetal metílico (d), que por oxidación con --trioxido de cromo genera la Macronina (e). La Precriwellina (f) es el intermedio en la síntesis de Criwellina.

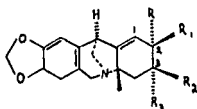


La oxidación con MnO_2 de (d) produce 6-Oxocrinina (g) que por hidrólisis del grupo lactama, la lactonización del grupo carboxilo libre con el hidroxilo

en C_{11} y N-metilación, produce la Macronina por una ruta sintética independiente. La Pretazetina (h) es el alcaloide principal de *Sprekelia formosissima*, es lábil y se convierte lentamente a Tazetina al permanecer en reposo.

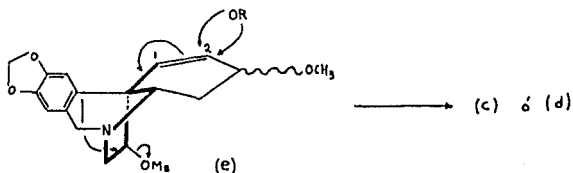


MONTANINA, COCCININA Y MANTINA: La Montanina (a) de *Haemanthus montanus* y la Coccinina (b) *Haemanthus coccineus*. Contienen un grupo metilendioxiifenilico, un doble enlace alifático no conjugado con el anillo aromático, un metoxilo alifático y un grupo amino terciario que no contiene sustitución N-metilo. Tratando la Haemantamina con cloruro de metansulfonilo y piridina da la Isohaemantamina (c) que por hidrólisis del mesilato correspondiente con metóxido de sodio metanólico produce la Mantina (d).



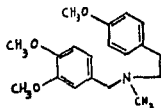
- a) $R_1, R_3 = H; R_2 = OCH_3; R_4 = OH$
 b) $R_1, R_3 = H; R_4 = OCH_3; R_2 = OH$
 c) $R_1, R_3 = H; R_4 = OH; R_2 = OCH_3$
 d) $R_1, R_3 = H; R_2, R_4 = OCH_3$

La estereoquímica de los productos de transposición es la base de las estructuras asignadas y es importante considerar los mecanismos y la estereoquímica de las transformaciones. La conversión de (e) a (c) y (d) se puede describir como un ataque nucleofílico de la base ($NaOH$ ó $NaOCH_3$) en C_2 , seguido de la migración subsecuente del doble enlace C_1-C_2 y del grupo arilo, con la eliminación final del anión mesilato.

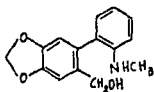


Algunos alcaloides no pueden ser agrupados lógicamente dentro de las sec ciones descritas anteriormente en base a los sistemas anulares básicos. Estos compuestos pueden considerarse ya sea como intermediarios biosintéticos atrapa dos, productos de transposición a alcaloides conocidos ó posiblemente como artefactos.

BELLADINA: Se encuentran en un híbrido de *Amaryllis belladonna* y en *Nerine bowdenii*. Su estructura fue estudiada por medio de análisis de grupos funcionales y de la formación de *p*-metoxiestireno y *N,N*-dimetilveratrimetilamina en la degradación de Hoffmann. Probablemente representa al producto completamente metilado, proveniente de intermediarios biosintéticos importantes.

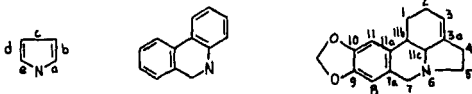


ISMINA: Este alcaloide se ha aislado de especies de *Sprekelia formosissima* y *Crinum powelli*. Carece del núcleo usual de 15 átomos de carbono y puede representar un producto de degradación de alcaloides 5,10b-etanofenantridínicos y [2]benzopirano[3,4c]indólicos. Contienen un grupo metilendioxi y un grupo *N*-metílico, forma un *O,N*-diacetato.

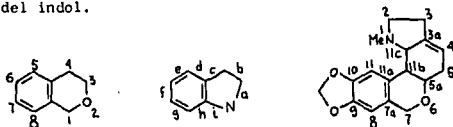


NOMENCLATURA

La serie de la Licorina se deriva del núcleo pirrolo [d,e]-fenantridina, - las letras [d,e] provienen del numerado que se le asigna al heterociclo pirrol fusionado con la fenantridina.



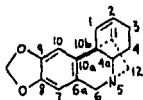
La serie de la Licorenina se deriva del núcleo [2]benzopirano[3,4g]indol en donde el número [2] indica la fusión del lado 2 del benceno con el heterociclo pirano, los números [3,4] indican la fusión que tiene el pirano con el lado g del indol.



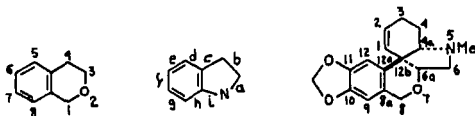
La serie de la Crinina se deriva del núcleo 5,10b-etanofenantridina, los números 5 y 10b indican los sitios en que está unido el etileno en la fenantridina.



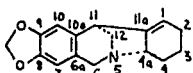
La serie de la Vitatina también se deriva del núcleo 5,10b-etanofenantridina.



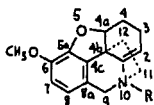
La serie de la Pretazetina se deriva del núcleo [2]benzopirano [3,4c] - indol, donde el número [2] indica la fusión del lado 2 del benceno con el heterociclo pirano, los números [3,4] indican la fusión que tiene el pirano con el lado c del indol.



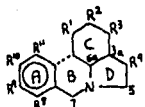
La serie de la Coccinina se deriva del núcleo 5,11-metanomorfantridina, donde los números 5 y 11 indican los sitios en que está unido el metileno a la morfantridina.



La serie de la Galantamina se deriva del núcleo dibenzofurano y a diferencia de las series anteriores, la numeración se efectúa en sentido contrario a las manecillas del reloj.



PROPIEDADES FÍSICAS

SERIE DE LA LICORINA²

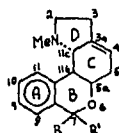
ESTRUCTURA

CONSTANTES FÍSICAS

ALCALOIDE	R ¹	R ²	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	p.f. (°C) (DISOLVENTE CON QUE SE EXTRAE)	$[\alpha]_D^{20}$
Licorina	OH _α	OH _β	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α	280(M)	-120(E)
Dihidrollicorina	OH _α	OH _β	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α 3a-H _α		
Poetamina	OAc _β	OH _α	-OCH ₂ O-		H 6a-H _β	221-223	+100(C)
Acetillicorina	OAc _α	OH _β	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α	220-221(AC)	- 96(C)
Aulamina	OH _α	OAc _β	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α	230-231	- 40(C)
Pluvina	OH _α	2H	OMe	OMe	H 6a-H _α	225(M)	-140(C)
Norpluvina	OH _α	2H	OH	OMe	H 6a-H _α	274-275(E)	-160(M)
Falcatina	OH _α	2H	-OCH ₂ O-		OMe 6a-H _α	127-128(DE)	-198(C)
Parkamina	OH _α	OMe	-OCH ₂ O-		OMe 6a-H _α	251-253(M)	+ 69(C)
Caranina	OH _α	2H	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α	178-180(AC)	-197(C)
Golceptina	OH _α	OH _β	OMe	OH	H 6a-H _α	146-148(EMK)	-156(C)
Amarylidina	OH	OH	-OCH ₂ O-		OMe 6a-H _α	204	+ 64(C)
Pseudolicorina	OH _α	OH _β	OMe	OH	H 6a-H _α	247-248(H)	- 62(C)
Metilpseudolicorina	OH _α	OH _β	OMe	OMe	H 6a-H _α	228-233(M)	- 40(DMF)
Galantina	OH _α	OMe _β	OMe	OMe	H 6a-H _α	162-164(E)	- 85(C)
Ungiminorina	OH _α	OMe _β	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α R ³ -OH _α	206-208(AC)	-28.8(C)
Parkacina	OH _α	OH _β	OMe	OMe	H 6a-H _α R ³ -OH _α	223-224(AC)	- 58(C)
Bellamarina	OAc _α	2H	-OCH ₂ O-		H	184-185(AC)	-177(C)
Jonquillina	OAc _α	OH	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α	188-189(M)	-325(C)
Nartazina	OAc _α	OAc _β	-OCH ₂ O-		H	185-186(AC)	-120(C)
Zepirantina	OH _α	OH _α	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α 3a-H _α	201-202(AC)	- 43(C)
Goleptina	OH _β	OMe _α	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α 3a-H	141(AC)	- 99(C)
Hippamina	OH _α	OMe _β	-OCH ₂ O-		H 6a-H _α	162	- 72(E)
Narcisidina	OH _α	OMe _β	OMe	OMe	H 6a-H _α R ³ -OH _α	201-203(EMK)	- 32(C)

AC= Acetona; C= Cloroformo; DE= Dietiléter; DMF= Dimetilformamida; E= Etanol;
M= Metanol; EMK= Etilmetilcetona; H= Hexano.

SERIE DE LA LICORENINA



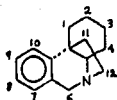
ESTRUCTURA

CONSTANTES FISICAS

ALCALOIDE	5	8	9	10	7	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
Licorenina	H ₂	H	OMe	OMe	R=H R'=OH	202	+180(E)
Homolicorina	H ₂	H	OMe	OMe	R,R'=O	175	+110(C)
Candimina	OH _β	OMe	-OCH ₂ O-		R,R'=O	218-220	+220(C)
Hippeastrina	OH _α	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O	214-215	+147(E)
Nerina	H ₂	OMe	OMe	OMe	R=H R'=OH	209-210	+155(C)
Krigenamina	H ₂	H	-OCH ₂ O-		R=H R'=OH 11-OMe	210-211	+210(C)
Krigeina	OH _α	H	-OCH ₂ O-		R=H R'=OH 11-OMe	209-210	+254(C)
Neronina	OH _α	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O 11-OMe	196-197	+161.6(C)
Masonina	H ₂	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O	180	+140(C)
Odulina	H ₂	H	-OCH ₂ O-		R=H R'=OH	168	+239(C)
Nivalina	OMe _α	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O	131-132	+268(E)
Unsevina	OMe _α	H	-OCH ₂ O-		R=H R'=OH	173-174	+163(C)
Radiativa	OH _α	H	-OCH ₂ O-		R=H R'=OEt	-	+273(E)
Norneronina	OH _α	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O 11-OH	238-240	+ 90(M)
Desmetilhomollicorina	H ₂	H	OH	OMe	R,R'=O	213-214	+ 96(C)
Albomaculina	H ₂	OMe	OMe	OMe	R,R'=O	180-181	+ 71(C)
Poetinatina	-O ₂ C ₂ H ₅	H	-OCH ₂ O- 11c-H _β		R,R'=O 3a-H _β 5a-H _β Anillo C saturado	212-213	+ 50(C)
Clividina	OH _β	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O 3a-H _β Anillo C saturado	195-197	- 75(C)
Penarcina	H ₂	H	OMe	OMe	R,R'=O (Diastereoisómero de Homolicorina)	171-172	+110(C)
Ungerina	H ₂	H	-OCH ₂ O-		R,R'=OH 11-OMe	135-136	+117(C)
Urminina	H ₂	OMe	OMe	OMe	R,R'=O	177-179	+ 40(C)
Urceolina	H ₂	OMe	OMe	OMe	R,R'=H,OH	180-190	+180(C)
Neruscina	H ₂	H	OMe	OMe	R,R'=H ₂	Aceite	-
Clivonina	OH _α	H	-OCH ₂ O- 11c-H _β		R,R'=O 3a-H _β 5a-H _β Anillo C saturado	199-200	+41.2(C)
Cliviasina	OH _α	H	-OCH ₂ O-		R,R'=O 3a-H _β Anillo C saturado		

C= Cloroformo; E= Etanol; M= Metanol.

SERIE DE LA CRININA



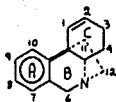
ESTRUCTURA

CONSTANTES FISICAS

ALCALOIDE	ESTRUCTURA						p.f. (°C)	[α] _D ²⁰
	3	6	7	8	9	11		
Crinina	OH _α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂		209-210	- 21(E)
Bufanidrina	OMe _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂		90-92	+0.8(E)
6-Hidroxibufanidrina	OMe _α	OH _α	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂		95-96	- 64(M)
Bufanisina	OMe _α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂		122-124	- 26(E)
Powellina	OH _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂		197-198	0(C)
Epipowellina	OH _β	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂		177-178	-103
Amarylisisina	OMe _α	H ₂	OMe	OMe OH	H ₂		225-228	+2.4(C)
Powelamina	OH	H ₂	H	H	H ₂		198-200	- 49(C)
					9,10;-OCH ₂ O-			
Bufanamina	-	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	1-OH _α	184-186	-205(E)
Crinamidina	OH _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	1,2-0-β	235-236	+ 24(C)
Undulatina	OMe _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	1,2-0-β	148-149	- 33(C)
Flexinina	OH _α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂	1,2-0-β	232-234	- 14(C)
Nerbowdina	OH _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	1-OH _α	230-232	-109(C)
Tubispacina	O=	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	1,2-0-α	197-199	-145(C)
Bowdensina	H ₂	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂			+17.3(C)
						1-OAc _α 2-OAc _β		
Ambellina	OMe _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	OH, H		254-256	+ 32(C)
Acetilbowdina	OAc _α	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	1-OH _α	207-209	-116(C)
Elwesina	OH _α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂		218-219	- 32(C)
6-Hidroxi-powellina	OH _α	OH _α	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂		233-235	- 36(M)
Epihaemantamina	OMe _α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂		205	- 24(C)

C= Cloroformo; E= Etanol; M= Metanol.

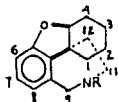
SERIE DE LA VITATINA



ALCALOIDE	ESTRUCTURA					CONSTANTES FISICAS		
	3	6	7	8	9	11	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
Vitatina	OH β	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂	H ₂	207-208	+ 38
11-Hidroxivitatina	OH β	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H, OH α	H ₂	248-250	+ 12(M)
Haemantamina	OMe β	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H, OH α	H ₂	203-203.5	+19.7(C)
Haemaltina	H ₂	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H, OH α	H ₂	174-175	+147(C)
Crinamina	OMe α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H, OH α	H ₂	198-199	+156.6(C)
6-Hidroxicrinamina	OMe α	H, OH	H	-OCH ₂ O-	H, OH α	H ₂	211	+ 46(C)
(+)-Epicrinina	OH α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂	H ₂	209-210	+139(C)
(+)-Epibufanisi-na	OMe α	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H ₂	H ₂	123-125	+133(E)
Haemantidina	OMe β	H, OH	H	-OCH ₂ O-	H, OH α	H ₂	189-190	- 41(C)
Maritidina	OH α	H ₂	H	OMe	OMe	H ₂	263-265	+ 20(M)
Crinalbina	OH β	H ₂	OMe	-OCH ₂ O-	H ₂	H ₂ 1,2-O α	235-236	- 23(C)
Hippawina	OMe β	H, OH	H	-OCH ₂ O-	H, OH	H ₂	203	+ 10(C)
						Anillo C saturado		
Dihidrohaemantamina	OMe β	H ₂	H	-OCH ₂ O-	H, OH	H ₂	-	-
						Anillo C saturado		

C= Cloroformo; E= Etanol; M= Metanol.

SERIE DE LA GALANTAMINA

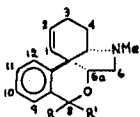


ALCALOIDE	ESTRUCTURA		CONSTANTES FISICAS	
	6		p.f. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
Galantamina	OMe	3-OH β R=Me	127-129	-122
Epigalantamina	OMe	3-OH α R=Me	190	-222(M)
N-Desmetilgalantamina	OMe	3-OH β R=H	156-158	- 62(C)

ALCALOIDE	9	CONSTANTES FISICAS
N-Desmetildihidrogalantamina	OMe 3-OH β R=H	134 + 38(C)
Narwedina	OMe 3=O R=Me	188-190 +100(C)
Irenina	OMe 3-OH α R=Me	128 +120(C)
Licoramina	OMe 3-OH β R=Me	120-121 - 98(E)
Chlidantina	OH 3-OMe R=Me	238-239 -140(E)

C= Cloroformo; E= Etanol; M= Metanol.

SERIE DE LA PRETAZETINA



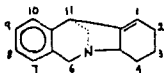
ESTRUCTURA

CONSTANTES FISICAS

ALCALOIDE	3	10	11	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
Pretazetina	OMe β	-OCH ₂ O-	R, R'=H, OH	-	-
Macronina	OMe α	-OCH ₂ O-	R, R'=O	203-205	+413(C)
3-Epimacronina	OMe β	-OCH ₂ O-	R, R'=O	-	-
Precriwellina	OMe α	-OCH ₂ O-	R, R'=H, OH	299-301	+228(C)

C= Cloroformo.

SERIE DE LA COCCININA



CONSTANTES FISICAS

ALCALOIDE	2	3	8	9	p.f. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
Coccinina	OMe β	OH β	-OCH ₂ O-		166-163	-188.8(E)
Montanina	OMe α	OH β	-OCH ₂ O-		88-89	- 98(C)
Mantina	OMe α	OMe β	-OCH ₂ O-		114-116	- 71(C)

C= Cloroformo; E= Etanol.

IDENTIFICACION MICROQUIMICA

La identificación de microcantidades de Crinidina, Vitatina, Crinamina, Powellina, Hippacina, Licorina y B-II de *Crinum bulbispermum* Milne, se puede llevar a cabo por microcristalización, pruebas de color y el punto de fusión eutéctico con salofen y dicianidamida³.

p.f. EUTETICO

ALCALOIDE	FORMULA MOLECULAR	p.f. (°C)	p.f. EUTETICO (°C)	
			SALOFEN	DICIANDIAMIDA
Crinidina	$C_{16}H_{17}NO_3$	206-208	169	194
Vitatina	$C_{16}H_{17}NO_3$	206-208	169	194
Crinamina	$C_{17}H_{19}NO_4$	197-199	166	185
Powellina	$C_{17}H_{19}NO_4$	196-198	163	188
Hippacina	$C_{16}H_{17}NO_4$	245	165	190
Licorina	$C_{16}H_{17}NO_4$	272-274	182	204
B-II	BAJO INVESTIGACION	130-132	126	129

La prueba de color se desarrolló con unas cuantas gotas de reactivo añadidos a pocos cristales de los alcaloides mencionados, en cápsula de porcelana.

REACCIONES DE COLOR

ALCALOIDE	FORMALDEHIDO	VANADATO DE AMONIO	MOLIBDATO DE AMONIO
	AC. SULFURICO	AC. SULFURICO	AC. SULFURICO
Crinidina	Negativo.	Negativo.	Negativo.
Vitatina	Negativo.	Café brillante, decolora rápidamente.	Negativo.
Crinamina	Negativo.	Café brillante, decolora rápidamente.	Negativo.
Powellina	Violeta intenso y persistente.	Violeta, decolora gradualmente.	Violeta, decolora gradualmente.

Hippacina	Café brillante.	Café oscuro y persistente.	Café oscuro intenso y persistente.
Licorina	Rojo.	Rojo-café oscuro.	Negativo.
B-II	Café rojizo.	Café oscuro intenso.	Café oscuro intenso.

Pruebas de microcristalización.- Unas cuantas gotas de solución problema acuosa se mezcla con una gota de reactivo. Cada solución problema contiene de alcaloide 0.1% y de ácido sulfúrico 1%.

FORMAS DE CRISTALES

ALCALOIDE	REACTIVO DE					
	MARME K_2CdI_4	AC. PIRUVICO	K_2CrO_4	H_2PtCl_6	$HAuCl_4$	AMONIACO K_2CO_3
Crinidina	Agregados incoloros de formas alargadas de cono en el lapso de 15 - minutos.	Dendritas semi - circulares en el exterior.	Negativo.	Negativo.	Negativo.	Negativo.
Vitatina	Dentadas, formas de varas cónicas.	Dendritas semicirculares en el exterior.	Negativo.	Negativo.	Negativo.	Negativo.
Crinamina	Dendritas, café - pálido semicirculares en el exterior.	Agujas ramificadas.	Agregados de varas.	Dendritas de agujas cortas y varas.	Negativo.	Negativo.
Powellina	Agujas largas y grandes.	Negativo.	Negativo.	Paquetes de varas.	Negativo.	Negativo.
Hippacina	Negativo.	Dendritas.	Varas largas.	Negativo.	Negativo.	Negativo.
Licorina	Negativo.	Placas.	Negativo.	Negativo.	Negativo.	Agregados trapezoidales.
B-II	Negativo.	Dendritas filamentosas.	Rosetas - pequeñas.	Negativo.	Fibras - dendritas.	Negativo.

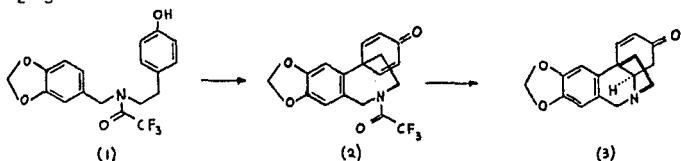
Las pruebas de microcristalización fueron muy eficaces para la identificación de los varios alcaloides escogidos. Sin embargo, las reacciones de color resultaron menos específicas que las pruebas de microcristalización, a excepción de la Powellina. Una ventaja plena de ambas pruebas, es que no requie-

ren de alta pureza como la necesitada para el método clásico de identificación y puede ser fácilmente aplicado a alcaloides eluidos de cromatografía en papel ó capa fina. El p.f. eutéctico puede ser de importancia confirmatoria, especialmente en el caso de alcaloides puros que no dan microcristales característicos con los reactivos adecuados.

SINTESIS

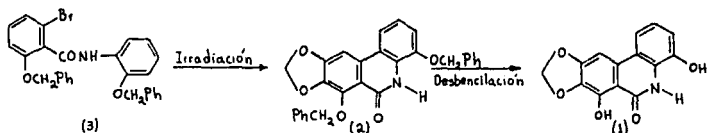
Acoplamiento fenólico oxidativo intramolecular. Oxidación de 2e con Talio (III) trifluoroacetato (TTFA)⁴:

En un esfuerzo continuo para desarrollar métodos de acoplamiento fenólico oxidativo intramolecular para su uso en síntesis de alcaloides, se han estudiado exhaustivamente los compuestos de Talio (III). Por ejemplo, la *N*-trifluoroacetil norbelladina (1) reacciona con una suspensión de TTFA en CH_2Cl_2 anhidro para producir dienona (2) en 19% de rendimiento. La hidrólisis de (2) con Na_2CO_3 metanólico da la (\pm)-Oxocrinina (3).



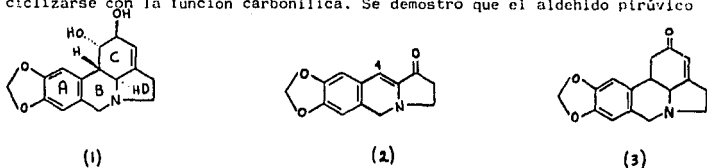
Narciprimina⁵:

La Narciprimina, se obtuvo por irradiación de (3) para dar (2), el cual por desbencilación completa dio la Narciprimina (1).



Licorina⁶:

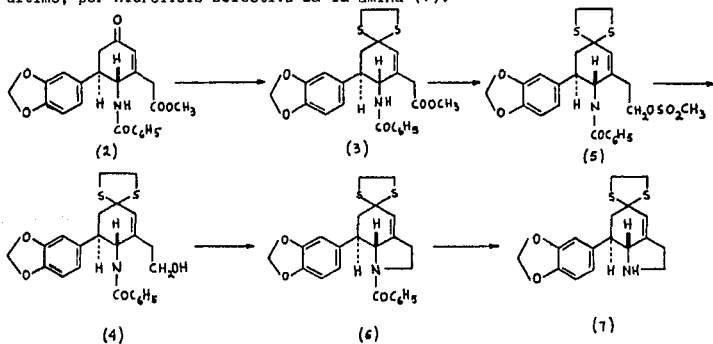
La Licorina (1) se sintetiza involucrando la preparación de la enamina (2), seguida por la introducción de una unidad de 3 carbonos en C_4 , capaz de ciclizarse con la función carbonílica. Se demostró que el aldehído pirúvico -



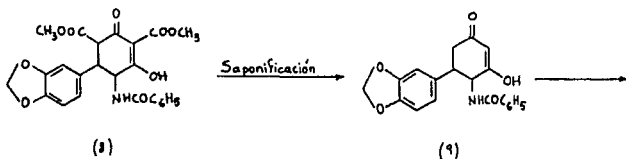
puede proporcionar el fragmento requerido resultando así el compuesto tetracíclico (3). Desde entonces se sabe que el anillo C de la Licorina es aromatizado por la luz, oxígeno ó calor.

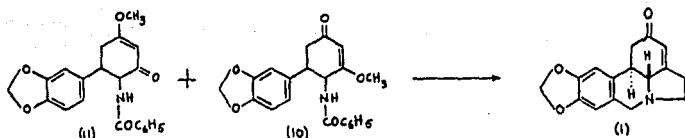
1-Desoxilicorinona⁷:

La síntesis de la 1-Desoxilicorinona (1) se condujo a partir de (2) para producir el tioacetal (3), que por reducción suave dio el alcohol (4), que vía el mesilato (5) correspondiente se cicliza al derivado perhidroindol (6). Este último, por hidrólisis selectiva da la amina (7).



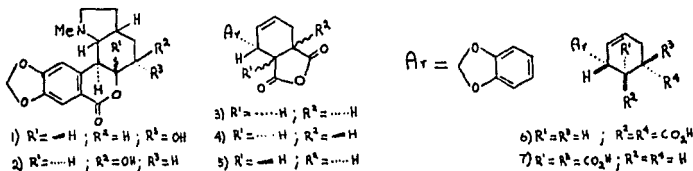
Por otra parte, la saponificación del ceto diéster (8), seguida de decarboxilación, produce (9) que al disolverse en metanol, cristaliza como una mezcla de los éteres anol (10 y 11). La reacción de (10) con formaldehído (Pic tet-Spengler) resulta en la formación del anillo B. La secuencia total conduce a la 1-Desoxilicorinona.





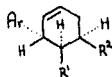
Clivonina y Clividina^B:

La síntesis de los alcaloides lactónicos Clivonina (1) y Clividina(2), - se lleva a cabo por cicloadición inicial de ácido fumárico y 3,4-metiléndioxifenil-alil-carbinol para dar una pequeña cantidad del anhídrido (3) y los 2 es tereoisómeros (4,5) que por hidrólisis a los ácidos (6 y 7) y reciclización ge neran el anhídrido (3) deseado.



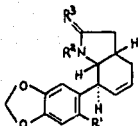
Tratando (3) con metanol se obtuvieron los semi-ésteres regioisoméricos- (8 y 9). El tratamiento de (8) con cloruro de tionilo (SOCl₂) dio (10), que al calentarse dio el isocyanato (11), siendo este convertido al uretano (12) por-reacción con metanol. La hidrólisis básica de este último dio (13), que al --reaccionar con óxido de plata (I) (Ag₂O) y yoduro de metilo en metanol conduce al ester-metílico (14).

- 8) R¹ = CO₂H; R² = CO₂Me
 9) R¹ = CO₂Me; R² = CO₂H
 10) R¹ = CON₃; R² = CO₂Me
 11) R¹ = N=C=O; R² = CO₂Me

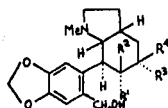


- 12) R¹ = NH-CO₂Me; R² = CO₂Me
 13) R¹ = NH-CO₂Me; R² = CO₂H
 14) R¹ = NH-CO₂Me; R² = CH₂-CO₂Me
 15) R¹ = NH-CO₂Me; R² = CH₂-CO₂H

La hidrólisis ácida de (14) dio (15), que se cicliza fácilmente al oxo--indol (16). Este reacciona con éter-clorometilmetílico para dar (17). Su reduc-- ción dio los dioles estereoisoméricos (19 y 20). A (19) se le trató con MnO₂ - para dar Clivonina (1) y (20) se oxidó para dar Clividina (2).



- 16) $R^1=H$; $R^2=CO_2Me$; $R^3=O$
 17) $R^1=CH_2OR^c$; $R^2=CO_2Me$; $R^3=O$
 18) $R^1=CH_2O$; $R^2=Me$; $R^3=H$



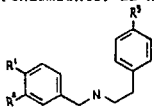
- 19) $R^1=R^3=OH$; $R^2=R^4=H$
 20) $R^1=R^3=H$; $R^2=R^4=OH$

Oxocrinina y Oxomaritidina⁹

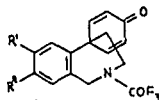
Estos alcaloides fueron sintetizados por oxidación anódica. Las reacciones fueron llevadas a cabo con una celda de vidrio tipo H, a temperatura ambiente en una concentración del reactivo de 0.02M. en acetonitrilo, usando un electrodo de referencia de $Hg-Hg_2Cl_2$. Los electrodos fueron variando según los electrolitos;

- a) Cuando el electrolito fue perclorato de tetraetilamonio 0.1M., el ánodo fue de carbón y el cátodo de platino.
 b) Con ácido fluorbórico 0.1M. como electrolito, ambos electrodos fueron de platino.

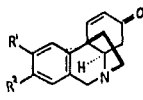
En la oxidación de (1a) según el método (b), la corriente fue de 1.2V. a 1.18V. en 1 hora y se obtuvo (2a) con 62% de rendimiento. La hidrólisis de (2a) con K_2CO_3 en metanol-agua produjo (\pm)-Oxocrinina (3a) en 95% de rendimiento. Una transformación similar se efectuó con (1b) por el procedimiento (b), con una corriente de 1.10V.-1.20V. en 1 hora, y la dienona (2b) se obtuvo en 62% de rendimiento. La hidrólisis alcalina de (2b) dio (\pm)-Oxomaritidina (3b).



- 1a) $R^1, R^2=OCH_2O$; $R^3=OMe$
 1b) $R^1=R^2=R^3=OMe$



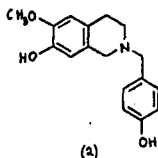
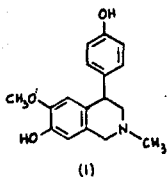
- 2a) $R^1, R^2=OCH_2O$
 2b) $R^1=R^2=OMe$



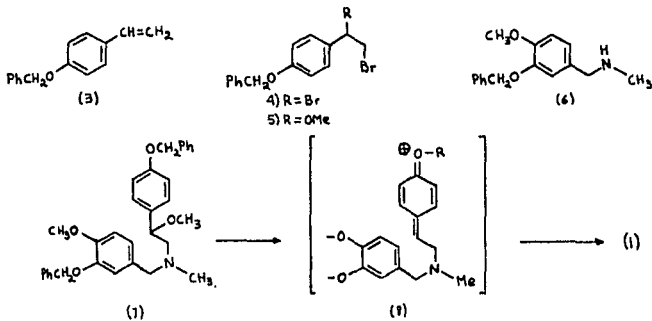
- 3a) $R^1, R^2=OCH_2O$
 3b) $R^1=R^2=OMe$

Cherilina y Corgoína¹⁰

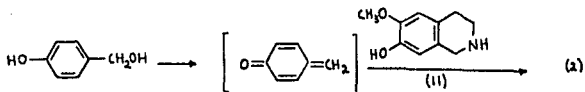
La Cherilina (1) fue aislada de varias especies *Crinum*. Por otra parte, la Corgoína (2) fue aislada de *Corydalis gortschakovii*. La síntesis de (\pm)-Cherilina se llevó a cabo por acoplamiento intramolecular del intermediario qui - noides (8), mientras que la síntesis de Corgoína se realizó por acoplamiento intramolecular del intermediario (10).



El 4-benciloxi- α,β -dibromoetilbenceno (4) fué obtenido por adición de bromo a 4-benciloxi-estireno (3) y fué posteriormente convertido en el bromuro de 4-benciloxi- β -metoxifenetilo (5). La fusión de (5) con 3-benciloxi-4-metoxi-N-metil-bencilamina (6), dió la amina terciaria (7), cuya ciclización, seguida por desbencilación, produjo (+)-Cherilina en 56% de rendimiento.

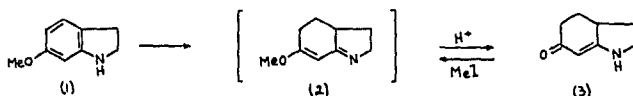


Por otra parte, una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-6-metoxi-isoquinolina (11) y alcohol 4-hidroxibencilico (10), calentada bajo corriente de nitrógeno, produjo la Corgoína en 44% de rendimiento.

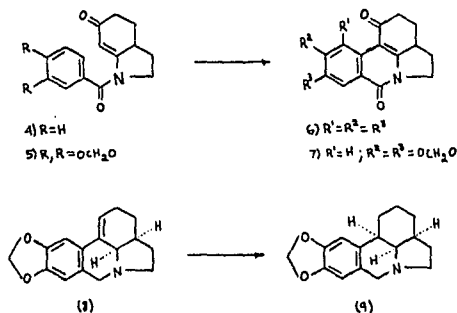


1,12b-Dihidrolícorano (α -anhidrohidrocaranina) y 12b- α -Lícorano (γ -Lícorano)¹¹:

La reducción de Birch de la 6-metoxi-indolina (1) conduce en excelente rendimiento a la enona (3), que se encuentra en equilibrio, bajo condiciones de metilación, con la forma imino tautómera (2). El tratamiento de (2) con cloruro de benzilo en medio alcalino acuoso, dio como resultado el producto de N-acilación esperado con de-O-metilación simultánea, para dar la enamina-cetona (4). Similarmente, el tratamiento con cloruro de 3,4-metilendioxi-benzilo -

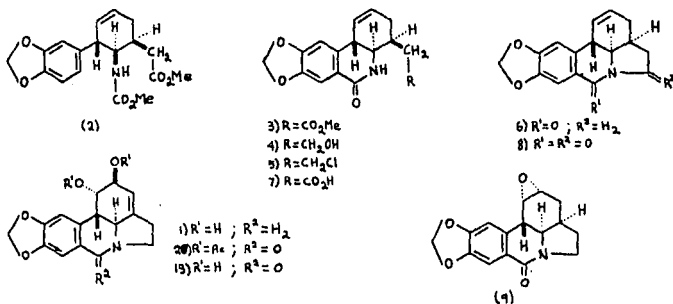


dio la enamida ceto (5). La irradiación de (4) y (5) en diclorometano ó tetrahidrofurano con una lámpara de mercurio de baja presión durante 12h., dio los fotoproductos deshidrogenados (6) con 69% y (7) con 70% de rendimiento. Cuando se usó una lámpara de alta presión de 100W. para irradiar (5), la reacción se llevó a cabo suavemente y se completó en 1h. para dar (7) en 70% de rendimiento. El tratamiento de (7) con $LiAlH_4$ dio (\pm)- α -anhidrohidrocaranina (8) en 32% de rendimiento. Finalmente, su hidrogenación dio (\pm)- γ -Lícorano (9) en 42% de rendimiento.

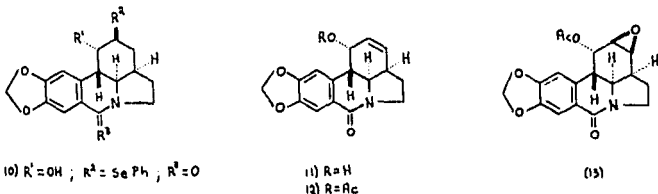


Licorina¹²:

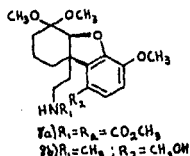
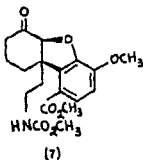
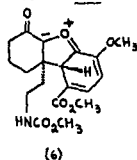
Esta síntesis de Licorina (1) parte del uretano-éster (2) racémico. El tratamiento de (2) con oxicloriguro de fósforo (POCl_3) dio la lactama (3), con 60% de rendimiento. La lactama (3) se redujo al alcohol (4) y éste se convirtió con cloruro de tosilo al cloruro (5), con 85% de rendimiento. Un tratamiento especial de (5) dio un imino-éter, que se ciclizó a (6) con 68% de rendimiento. Este compuesto se obtuvo también, cuando (3) fué hidrolizada para dar (7), que ciclizó a la imida (8) con 95% de rendimiento, cuya reducción dio (6) con 80% de rendimiento. La oxidación de (6) dio el epóxido (9).



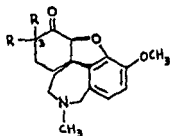
Finalmente, la Licorina (1) fué sintetizada a partir de (9) ópticamente-activo. El epóxido (9) fué tratado con diselenuro de difenilo para obtener el hidroxil-selenuro (10), que se convirtió al alcohol (11) con 70% de rendimiento por oxidación. La acetilación de (11) dio el acetato (12), que fué oxidado para obtener el β -epóxido (13). El tratamiento del epóxido (13) con diselenuro de difenilo, produce la lactama de licorina (19) con 40% de rendimiento. La reducción del diacetato (20) dio la Licorina (1).



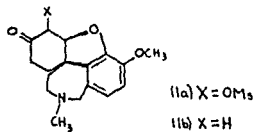
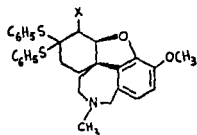
ción da el cis-dihidrofurano. El anillo azocicloheptano fué generado a partir-



del cetal (8a). La reducción de (8a) da el amino alcohol (8b), que por ciclización y descetalización conduce a la aminocetona (9a).



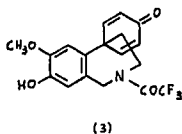
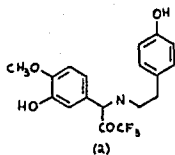
El último paso de esta síntesis, una transposición 1,2-carbonílica, ---- transforma el carbono 3 al estado de oxidación de una cetona. Así, generando - el enolato de litio (9a), se obtuvo la tiocetalcetona (9b), cuya reducción da - el alcohol (10a), que es convertido al mesilato (10b). La hidrólisis de (10b) - dió el cetomesilato (11a). El tratamiento de (11a) con cloruro cromoso (CrCl_2) da la dl-Licoraminona (11b), y su reducción produce la dl-Licoramina (1).



(±)-Oxomaritidina; síntesis tipo-biogénico por oxidación catalítica -- con $[\text{Fe}(\text{DMF})_3\text{Cl}_2][\text{FeCl}_4]^{14}$:

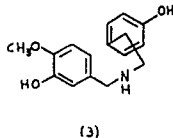
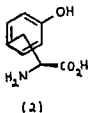
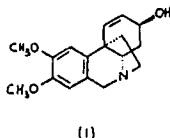
En esta síntesis se utiliza un complejo de Fe-DMF, siendo un agente oxidante para reacciones oxidativas de acoplamiento intramolecular e intermolecular de fenoles; este complejo se prepara con FeCl_3 y dimetilformamida (DMF). El derivado N-trifluoroacetilo de O-metilnortbelladina con anhídrido trifluoroacético en piridina. La oxidación de (2) con el complejo en 2 fases (éter-agua) da la dienona acoplada para-para (3). La hidrólisis alcalina con K_2CO_3 en etanol acuoso da la enona fenólica (1b). Al metilar (1b) con hidróxido de fenil--

trimetilamonio se obtiene la (+)-Oxomaritidina (1a).



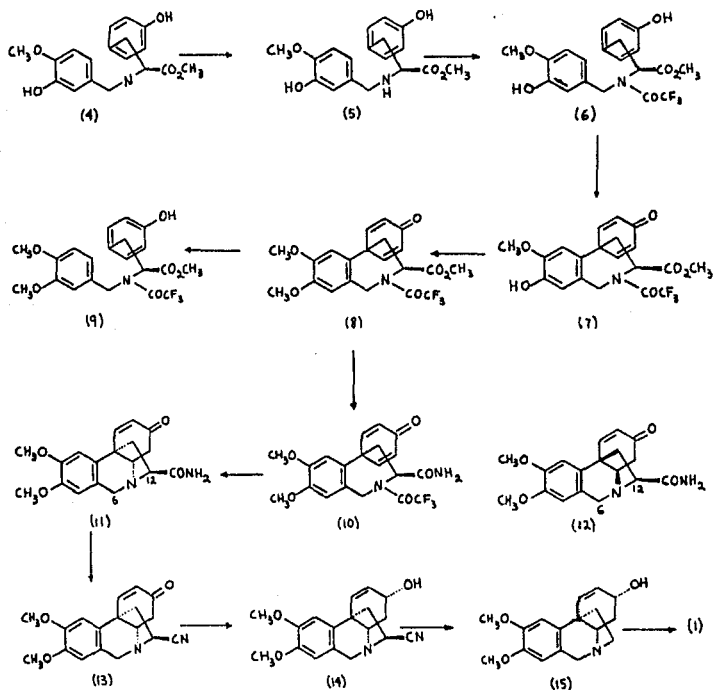
(+)-Maritidina; síntesis asimétrica tipo-biogenético a partir de L-Tirosina¹⁵:

La (+)-Maritidina (1) es representativa de la clase de los 5,10b-etanofenandrinas. Muchos experimentos con trazadores radiactivos han verificado que los alcaloides de este tipo son biosintetizados con l-tirosina (2) como precursor, vía ciclización oxidativa fenólica de O-metilnorbelladina (3).



La base de Schiff (4), preparada del ester metílico de l-tirosina e iso-vainillina, fué reducida con NaBH_4 en metanol para dar la amina (5); al tratar (5) con anhídrido trifluoroacético en piridina se produce el derivado N-tri---fluoroacético (6), cuya oxidación con el complejo FeCl_3 -DMF da la espiro dienona acoplada para-para (7). La dienona (7) se metiló con MeI y terbutóxido de potasio (t-BuOK) en DMF y da la O,O-dimetildienona (8). La dienona (8) también se prepara de otro modo. La oxidación de la amida (9), preparada a partir del ester metílico de la l-tirosina y veratraldehído, por el mismo procedimiento que con (6), usando trifluoroacetato de talio (III) en acetonitrilo conteniendo una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético produce también la espiro --dienona (8) con amoniaco metanólico produce la amida (10). La eliminación del grupo N-trifluoroacético de (10) por tratamiento con NaOH en metanol acuoso da como resultado la ciclización espontánea esperada, obteniéndose la enona (11). El diastereoisómero (12) no se obtiene. Esta ciclización asimétrica es altamente específica debido a la diferencia en efectos estéricos entre el grupo amido en C₁₂ en (11) y (12). La deshidratación de la amida (11) con oxicloruro de --fósforo (POCl_3) en cloroformo y piridina produce el nitrilo (13). La reducción

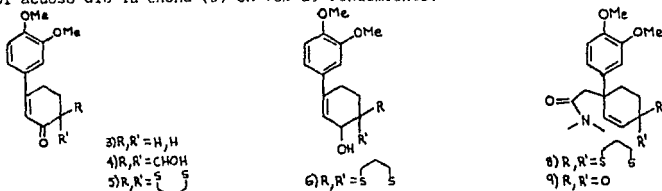
de (13) con NaBH_4 en metanol da el alil alcohol (14), que por descianización reductiva con sodio en amoníaco líquido-THF da la (+)-epimaritidina (15). Finalmente, la epimerización en C_3 de (+)-epimaritidina se efectúa hirviendo a reflujo 1h., en HCl al 10% para dar la (+)-Maritidina (1).



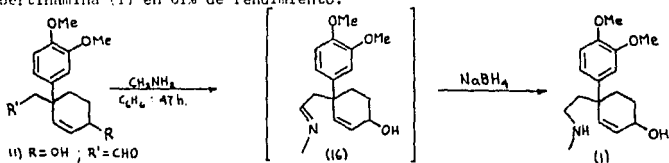
Joubertinamina¹⁹:

La reacción de Grignard de bromoveratrol con 3-etoxi-2-ciclohexanona suministró a (3) en 66% de rendimiento. La α -hidroximetilación proporcionó la α -hidroximetilenciclohexenona (4). La enona tioacetal (5) se obtuvo sucesivamente en 50% de rendimiento, al tratar (4) con propano-1,3-ditioisilato.

La reducción con LAH de (5) suministró un 93% de rendimiento del alcohol alílico (6), el cual a su vez se convirtió a la acetamida (8). El uso de metanol acuoso dió la enona (9) en 73% de rendimiento.

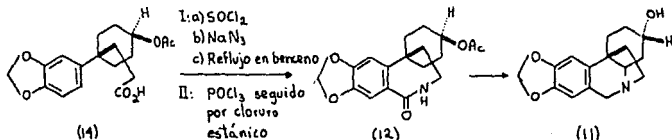


La reducción de (9) con 3 equivalentes de hidruro de isobutilaluminio - dió el hidroxialdehído (11) en 38% de rendimiento. La aminación reductiva de - (11) con cloruro metilamonio e hidruro de cianoborososodio fué lograda por la - formación in situ de la imina (16) con metilamina en benceno en presencia de - sulfato de magnesio anhidro, seguido por reducción con NaBH_4 proporcionó la - Joubertinamina (1) en 61% de rendimiento.



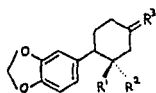
Elwesina²⁰:

La aplicación del procedimiento de 2 pasos de Tsuda para la obtención de benzazepinona al ácido ciclohexanopropiónico (14), dió la lactama (12) en 70% de rendimiento, proporcionando así una síntesis perfeccionada de Elwesina (11) desde que la lactama (12) ha sido transformada en forma ópticamente activa.

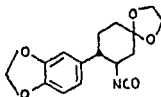


(±)-Licorina²¹:

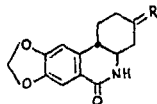
El ácido (±)-cis-oxociclohexanocarboxílico (2), se preparó en un rendimiento aceptable por 5 pasos iniciando del piperonal. La esterificación de (2) seguido por acetalización, epimerización e hidrólisis, dio el ácido (±)-trans-5,5-etilendioxi-2-(3',4'-metilendioxiifenil)ciclohexanocarboxílico (3) en 92.3% de rendimiento. La transposición de Curtius de (3), suministró el (±)-trans-ciclohexilisocianato (4). La ciclización de (4) con ácido fosfórico suministró una mezcla de la (±)-fenantrid-6-ona (5 y 6), en (5) se reacetaliza para obtener (6). El grupo carbonilo de la lactama (6) se redujo con LiAlH_4 en dimetoxi



- 2) $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{COOH}; \text{R}^3 = \text{O}$
 3) $\text{R}^1 = \text{COOH}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$

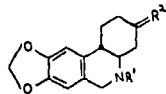


(4)

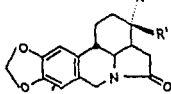


- 5) $\text{R} = \text{O}$
 6) $\text{R} = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$

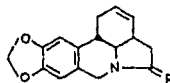
etano anhidro guiando a la acetamina (7). La desacetalización de (7) con HCl 6N., produjo la (±)-cetoamina (8), la cual se convirtió en (±)-α-licorana-3,5-diona (9). La aminación reductiva de (9) con dimetilamina hidrocloreuro y cloro borohidruro de sodio en metanol, suministró la (±)-α-(3β-dimetilamino)licorana 5-ona (10). La N-oxidación de (10) con ácido m-cloroperbenzoico ocurrió bajo condiciones moderadas (-18°, 1.5h.) después purificado por cromatografía en columna sobre alumina básica para dar el higroscópico (±)-N-óxido (11). La termólisis produjo la (±)-α-Δ²-licoreno-5-ona (12). La reducción de (12) con hidruro de litioaluminio produjo el (±)-α-Δ²-licoreno (13).



- 7) $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
 8) $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{O}$

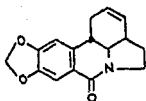


- 9) $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{O}$
 10) $\text{R}^1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{R}^2 = \text{H}$
 11) $\text{R}^1 = \text{N}(\text{O})(\text{CH}_3)_2; \text{R}^2 = \text{H}$

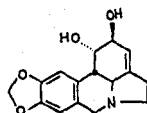


- 12) $\text{R} = \text{O}$
 13) $\text{R} = \text{H}_2$

La oxidación de (13) con dióxido de manganeso activo en ebullición con CHCl_3 y cromatografía sobre sílica gel de la mezcla de reacción con CHCl_3 suministró (14). La preparación de (14) constituyó una síntesis formal de (±)-Licorina (1).



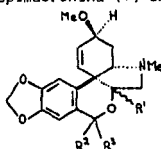
(14)



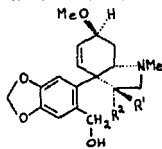
(1)

Transformación de Tazetina a Pretazetina²²:

La reducción de Tazetina (2) con LiAlH_4 dio tazetadiol (5) en 62.7% y 3-epitazetadiol (3) en 13.5%. La oxidación de (3) con dióxido de manganeso (en cloroformo a temperatura ambiente) dio 3 productos, Pretazetina (1) en 29.5%, 3-Epimacronina (7) en 21.6% y Tazetina (2) en 9.4% de rendimiento.



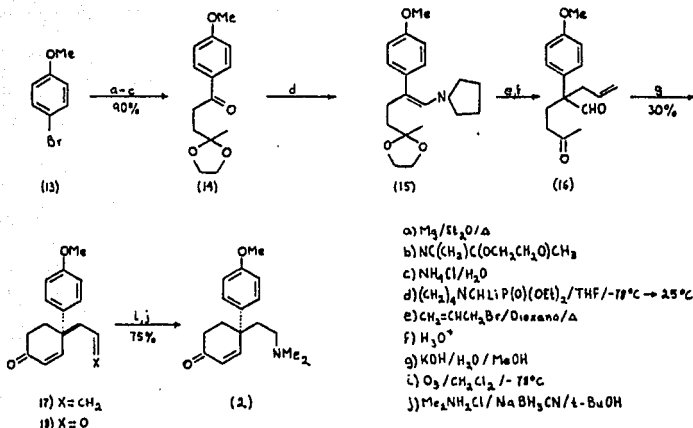
- 1) $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{OH}; \text{R}^3 = \text{H}$
 2) $\text{R}^1 = \text{OH}; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$
 3) $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{O}$



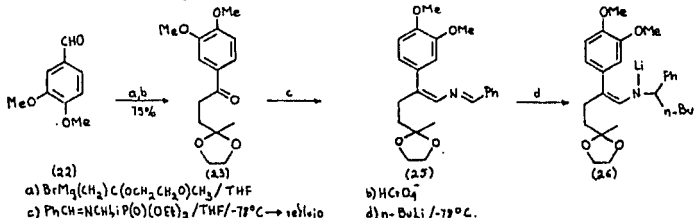
- 4) $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{OH}$
 5) $\text{R}^1 = \text{OH}; \text{R}^2 = \text{H}$

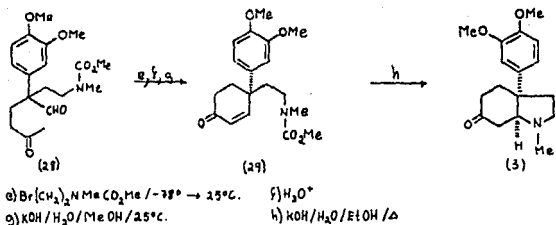
(±)-O-metiljoubertiamina y (±)-Mesembrina²³:

La adición del reactivo de Grignard derivado de parabromoanisol (13) a 2-(2-cianoetil)-2-metil-1,3-dioxolano y luego controlando la hidrólisis catalizada por ácido de la imina resultante, dio (14) con 90% de rendimiento. La oligofinación de la diona (14), seguido por alquilación de la enamina (15), ahí produjo con bromuro de alilo y hidrólisis catalizada por ácido del intermediario de iminio, produciendo el δ -cetoaldehído (16). La conversión subsecuente de (16) al intermediario principal 4-alil-4-arilciclohexenona (17) fue fácilmente efectuada por cicloaldolización y deshidratación. Finalmente para completar la síntesis de O-metiljoubertiamina (2), fue necesario convertir la ciclohexenona (17). Para lograr esta transformación crítica, se sugirió la exsición de 1 átomo de carbono para dar la enonaaldehído (18) seguida por la aminación-reductiva del grupo formilo con dimetilamina. La ozonólisis selectiva del grupo alilo con ozono en cloruro de metileno y tratamiento inmediato del intermediario con cianoborohidruro de sodio e hidrocloreuro de dimetilamina en *tert*-butil alcohol anhidro prosiguió moderadamente para suministrar O-Metiljoubertiamina con 75% de rendimiento.



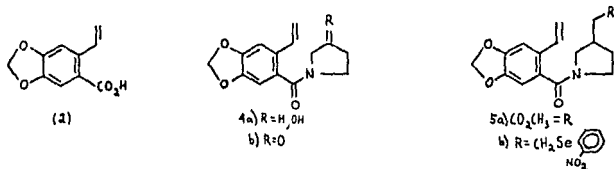
La 1,4-diona (23) fué preparada con 75% de rendimiento por la adición del reactivo de Grignard de 2-metil-2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano a veratraldehído (22). La olefinación de (23) con dietil N-bencilidenoaminolitiometilfosfato ofreció el 2-azadieno (25) que sufrió adición 1,2-regioselectiva de n-butililitio generando metaloenamina N-(2-bromometil)-N-metilcarbamato (27) y el ácido acuoso fué adicionado a la mezcla resultante, el δ-cetoaldehído (28) fué producido. El tratamiento subsecuente con KOH acuoso-metanol resultó en cicloaldolización y deshidratación para dar el intermediario clave ciclohexenona-4,4-disustituido (29) en 65% de rendimiento. Después la N-descarbometoxilación inducida por hidroxido de (29), la ciclización espontánea del intermediario aminoenona sobrevino y la Mesembrina (3) fué aislada en 82% de rendimiento.



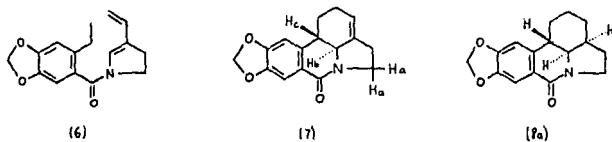


7-Oxo- α -licorana²⁴:

Un equivalente de (2), 1.2 equivalentes de Ph_3P y 5 equivalentes de CCl_4 en MeCN , 2h; después se enfria a 0°C . tratando con 2 equivalentes de 3-pirrolidino para producir (4a). La oxidación de (4a) con un complejo piridina- SO_3 en Me_2SO y trietilamina en Me_2SO , suministró la cetoamida (4b), la cual por reacción de Emmons-Horner (1.2 equivalentes de $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ y NaH en glicina 0°C . 3h. y detenida con 2 equivalentes de ácido acético) para dar el ester insaturado- β - δ (5a). La Amida (5a) por reducción con LiBH_4 en THF y después selenación (1.2 equivalentes de O-nitrofenilselenato y Bu_3P en CH_2Cl_2) del alcohol a (5b). La conversión de (5b) en (6) (con THF, MeOH, H_2O , NaIO_4 , NaHCO_3)

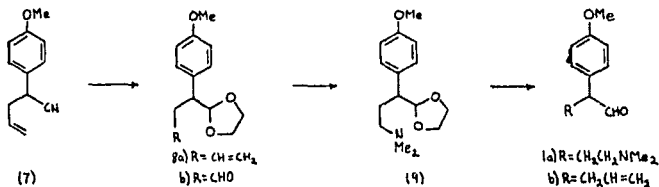


El trieno (6) ciclizó en (7) en 51% de producto (clorobenceno, 3-terbutil-4-hidroxi-5-metilfenil sulfuro, O,N-bis(trimetilsilil)acetamida a reflujo en Ar). La hidrogenación de (7) produjo la Galantana (8a), 7-Oxo- α -licorana.

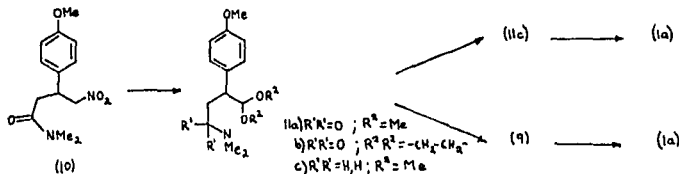


(\pm)-O-metiljoubertiamina²⁵:

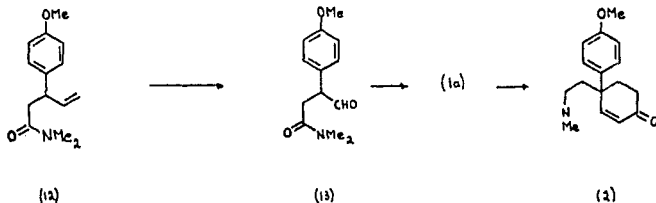
La reducción de (7) con DIBAL en benceno produjo el arilaldehído (1b) que fué acetalizado para producir el acetal (8a). La ruptura oxidativa de la cadena lateral alilo de (8a) con $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$ para dar (8b), seguido por amina- ción reductiva dió el amino-acetal (9). La hidrólisis de (9) con ácido toluen- p-sulfónico en dioxano acuoso, dió el intermediario requerido (1a) en 26% de - rendimiento. La conversión de (10) por condiciones drásticas a (11a) solo dió - 15% de rendimiento. La reducción de (10) con Ti^{+3} seguido por acetalización -



del aldehído dió (11b) en 52% de rendimiento. La reducción de (11a y 11b) con - LiAlH_4 produjo las aminas (11c y 9). La hidrólisis de (11c) con HCl produjo - (1a) en 79% de rendimiento. La ruptura oxidativa de la cadena lateral alila en



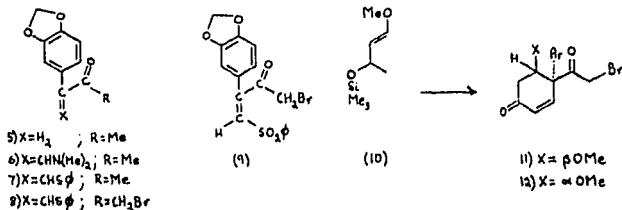
(12) con $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$, produjo el aldehído (13) en 94% de rendimiento. La protec- ción del grupo aldehído, reducción e hidrólisis dió (1a) en 46% de rendimiento



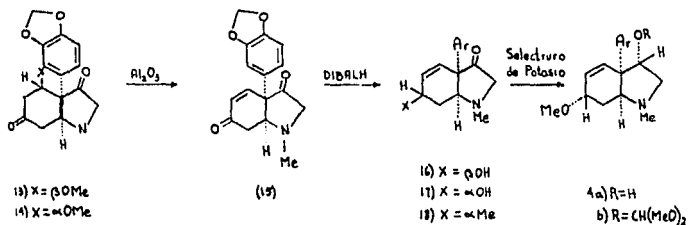
El intermediario (1a) se convirtió en (\pm)-O-metiljoubertiamina (2) en 47% de rendimiento por anilación de Robinson con metilvinilcetona a reflujo con KOH acuoso etanólico.

di-Tazetina²⁶:

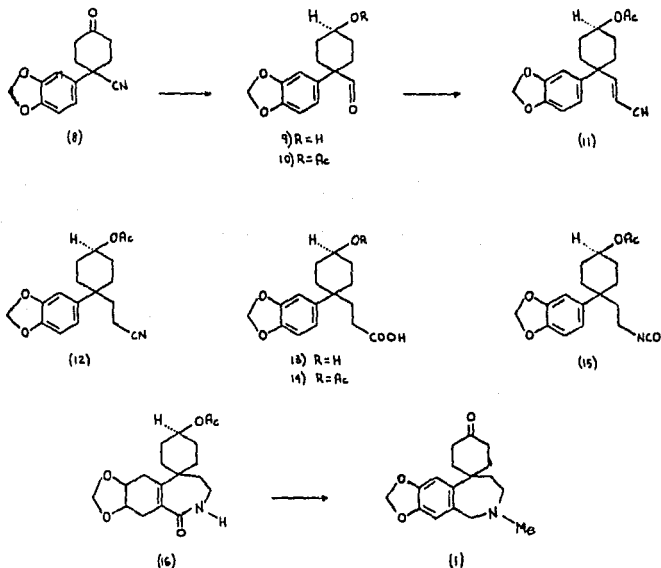
El tratamiento de (5) con el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida - suministró un producto cuantitativo (6), que se convirtió en 90% de productos E,Z-cetosulfuros (7) por cambio con tiofenol. Estos se transformaron en sulfuros de bromometil (8) vía enol sililación i) LDA, THF, -78°C. ii) Me₃SiCl, -78°C.--temperatura ambiente seguido por bromación. La oxidación de (8) suministró las sulfonas correspondientes (9) como una mezcla de 5:1 de estereoisómeros. El isómero principal sirvió como un dienófilo hacia el dieno (10). La reacción de Diels-Alder se llevó a cabo a 70°C. en benceno. En cromatografía - sobre sílica gel suministró 54% de rendimiento de las ciclohexenonas 4,4-disus-



tituidas (11 y 12). Las cuales después de reaccionar con metilamina suministró 80% de rendimiento de una mezcla de (13 y 14). La adsorción de (13) sobre alúmina neutra seguida por elución produjo 45% de rendimiento de (15), así como 42% de (13) recuperado el cual fué reciclado en la misma forma. La reducción de (15), dio una mezcla de 3:1 de los alcoholes (16 y 17). El alcohol-β - (16) se convirtió en α-metoxi (18) por mesilación, seguido por solvolisis. El



(13) con 97% de rendimiento. La acetilación de (13) dio el ácido acetoxipropiónico (14) que fué sometido a las condiciones de transposición de Curtius para dar el isocianato (15). El tratamiento de (15) con exceso de ácido polifosfórico (PPA) a temperatura ambiente produjo el acetilactama (16). Este se transformó en Tetrahidrometino-oxocrina (1) por el método de Uyeo.



O-Metiljoubertiamina y Mesembrina²⁸:

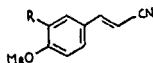
El benzaldehído sustituido (3a; R=H) ó (3b; R=OMe), fué condensado con a cetonitrilo para producir una mezcla de 85:15 de los E- y Z-cinnamonitrilos correspondientes (4a y 4b). La reacción prosiguió ya sea bajo $CH_3NO_2/KF/18$ -corona-6 ó catálisis (CH_3NO_2 /Tritón B), los derivados resultantes nitrometilos (5a y 5b) fueron sometidos a la modificación de la reacción de Nef e hidrólisis con HCl acuoso en acetona. Los ciano aldehídos (6a y 6b) fueron aislados en 60% y 73% de rendimiento respectivamente. La adición 1,4, catalizada con DBN -

inicial de metilvinilacetona, seguida de tratamiento con pirrolidina/ácido acético glacial, produjo las enonas cristalinas (7a y 7b) con 50% y 48% de rendimiento respectivamente. Se procedió a la protección del grupo enona con 1,3--propanoditioil y borotrifluoruro eterato en diclorometano para dar los propileno ditioacetales (8a y 8b), los cuales fueron aislados por cromatografía en capa fina sobre sílica gel y reducidos con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a los derivados (9a y 9b). El aldehído (9a) fué tratado con dimetilamina hidrócloruro y cianoborohidruro de sodio en t-butanol, proporcionó la amina (10a), la cual fué desprotegida con N-clorosuccinimida- AgNO_3 en acetonitrilo, produjo la O-Metiljoubertiamina racémica (1).

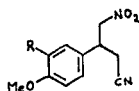
Por otro lado, el aldehído (9b) fué aminado con hidrocioruro de metilamina/ NaCNBH_3 . La amina resultante (10b) fué desprotegida como a la amina (10a) y después tratada con una cantidad catalítica de la resina sulfónica Amberlita-15 en benceno para producir la Mesembrina (2).



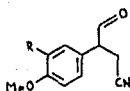
(3a,b)



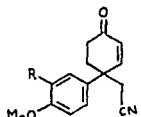
(4a,b)



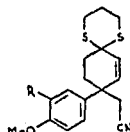
(5a,b)



(6a,b)



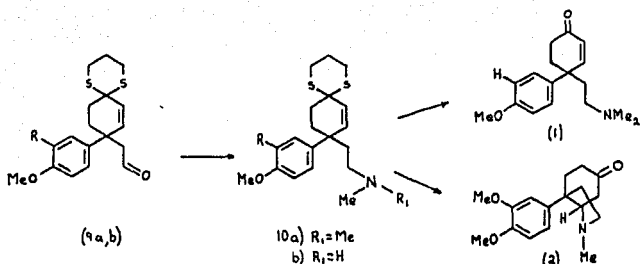
(7a,b)



(8a,b)

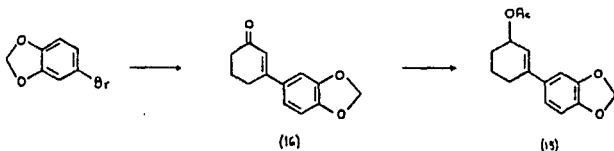
Serie a : R=H

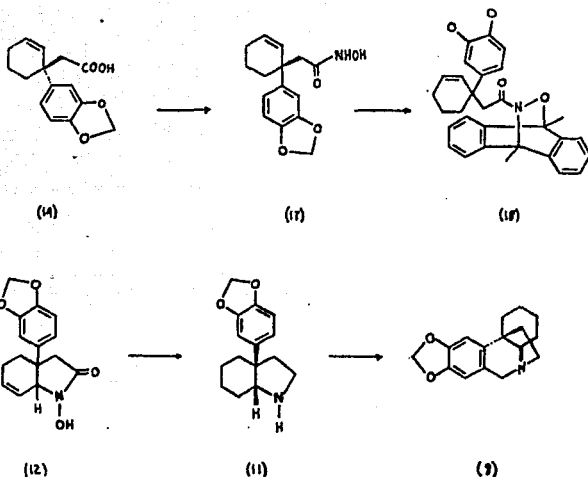
Serie b : R=OMe



(+)-Crinano²⁹:

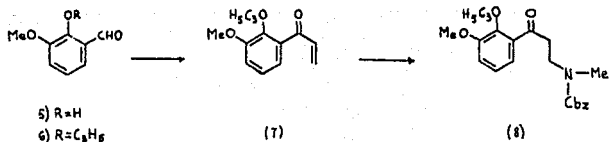
La 4-bromobenzodioxola tratada con *n*-butillitio a 0°C., efectúa el intercambio metal-halógeno y enseguida tratado con 3-metoxiciclohexenona con ácido acuoso, proporcionó la enona (16) en 80% de rendimiento. La reducción de la enona (16) dio un alcohol que fué inmediatamente acetilado para proporcionar el acetato (15). Se efectúa la transposición de Claisen en 80% de rendimiento para proporcionar el ácido cristalino (14), la transformación de (14) al ácido hidroxámico (17) por el procedimiento de Jones y Hurd (SOCl₂, PhH, reflujo por 2h.) y (NH₂OH.HCl en éter/Na₂CO₃). La conversión de (17) al compuesto acilnitroso (13) y de aquí al producto eno (12) pudo ser realizado por oxidación del ácido hidroxámico. La oxidación de (17) en 9,10-dimetilantraceno proporcionó (18) en 85% de rendimiento. La liberación de la parte acilnitroso con la reacción eno fué afectuada al calentar en solución de tolueno para dar el ácido cíclico hidroxámico, en 100% de producto aislado. La conversión de (12) a (11) requiere de 3 pasos reductivos; ruptura del enlace N-O, remoción reductiva del grupo carbonilo e hidrogenación de la insaturación presente. Al calentar (11) en formalina acuosa acidulada con HCl, produjo (+)-Crinano (8).



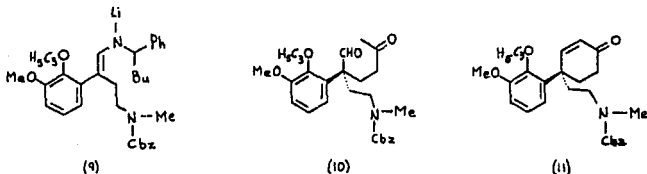


Licoramina racémica³⁰:

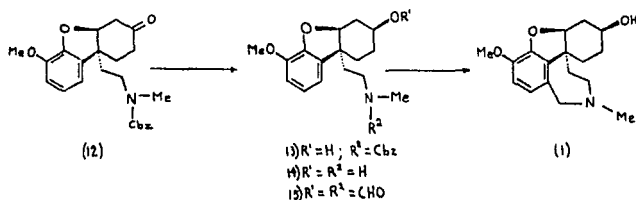
La Licoramina (1) es un alcaloide de la familia Amaryllidaceae que está íntimamente relacionado con la Galantamina, la característica de esta estrategia sintética es la preparación de una ciclohexanona 4,4-disustituída. La alquilación de la sal de sodio de O-vanillina (5) con bromuro de alquilo dio O-*o*-alilvanillina (6) en 92% de rendimiento. La adición de bromuro de vinilmagnesio a (6) seguida por oxidación de Jones del alcohol intermedio, dio la cetona α,β insaturada (7) 81%. Cuando a (7) se le permitió reaccionar con N-metilcarbamato de bencilo en ácido camforsulfónico como catalizador, fué producida la cetona (8) en 90%. La reacción secuencial de (8) con dietil[N-bencilidenamino]-litiometilfosfonato y n-butilitio, proporcionó el metaloenamina (9), el cual fué tratado in situ con 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano y enseguida en ácido acuoso, produjo el intermediario δ -cetoaldehído (10). Cuando (10) fué



tratado con base. sobrevino la cicloaldolización y deshidratación para proporcionar (11) en 40-45% de rendimiento total. La remoción subsiguiente del grupo protector O-alilo de (11) con una cantidad catalítica de tricloruro de sodio -

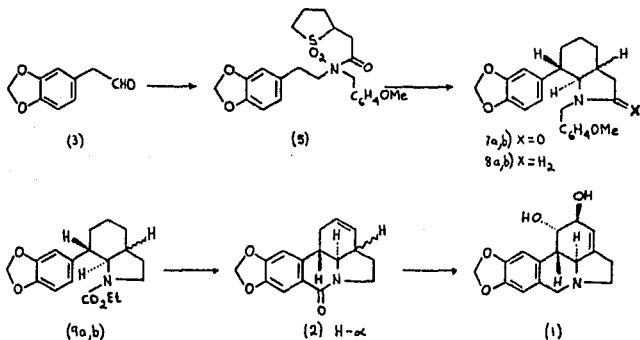


en reflujo con etanol fue acompañada por ciclización espontánea del intermedio fenol para dar (12) en 86%. La reducción con LiAlH₄ del grupo funcional -- carbonilo de (12) proseguida con alto grado de estereoselectividad para producir el alcohol (13), que fue convertido al aminoalcohol (14) por hidrogenólisis en 84% de rendimiento. Por vía de Bischler-Napieralski se obtuvo la Licoramina (1). La reacción de (14) con exceso de anhídrido fórmico en piridina produjo (15), el cual se convirtió en Licoramina (1) en 68% de rendimiento, por ciclización con oxiclورو de fósforo, seguida por reducción con [NaBH₄, MeOH, -78°C.- 0°C., 3h.].

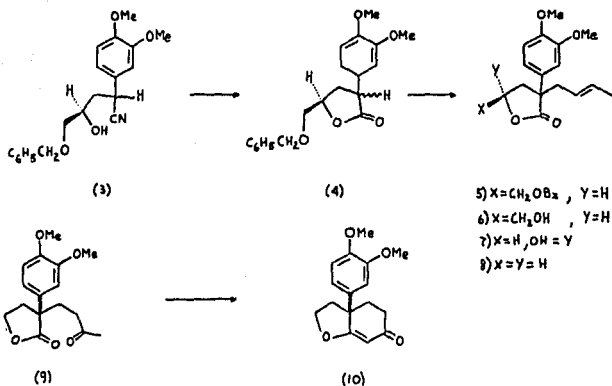


Licorina³¹:

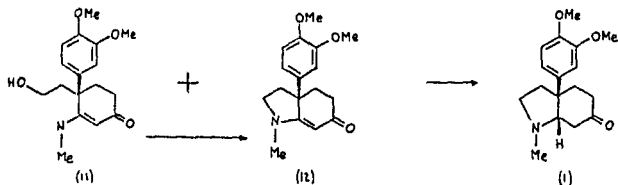
Se lleva a cabo vía cicloadición intramolecular 4+2 de enaminas. La condensación del homopiperonal (3) con p-metoxibencilamina seguida por acilación in situ con 2-(2,5-dihidro-1,1-dioxotienil)acetil cloruro en presencia de dietilanilina, da la enamina trans (5). La termólisis de (5) con O,N-bis(trimetililil)acetamida y 3-terbutil-4-hidroxi-5-metilsulfuro produjo 2 cicloaductos (7a y 7b). La reducción con LiAlH_4 produjeron las aminas terciarias (8a y 8b), las cuales pueden ser separadas por HPLC. La reacción de (8a) con clorofornato de etilo en benceno y NaHCO_3 proporcionó el uretano (9a), el cual pasó por ciclización con POCl_3 para dar la lactama (2) en 78% de rendimiento total y de este modo se completa la síntesis de Licorina (1).

Mesembrina³²:

La reacción de D-manitol con 3,4-dimetoxibencilcianuro produjo el alcohol ciano epimérico (3) que sobre hidrólisis alcalina dio la γ -lactona epimérica (4) en 64% de rendimiento. El tratamiento con bromuro de crotíl en presencia de LDA permitió una alquilación preferencial del lado menos impedido de la molécula para dar la α,γ -lactona disustituida (5). La desbencilación catalizada con ácido, produjo el alcohol primario (6) que fué saponificado, seguido de una ruptura con yodato y reducción dio la lactona (8). La oxidación de (8) --- guió a una carbonilación regioselectiva para dar la metilcetona deseada (9) en 73% de rendimiento. La ciclización intramolecular inducida con base del cetoester (9) produjo la enona cíclica (10) enantioméricamente pura en 66%.



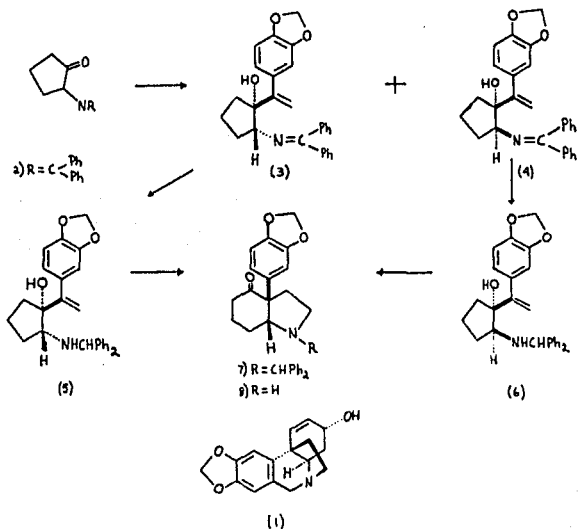
El tratamiento de la enona (10) con metilamina acuosa dió la amida monocíclica viniloga (11) en 41%, acompañada por 7% del compuesto bicíclico deseado (12). La conversión de (11) a (12) fué muy difícil y completada en 85% de rendimiento por la reacción del enlace carbono-nitrógeno usando una cantidad equimolar de azodicarboxilato de dietilo y trifenílfosfina. La reducción - de (12) por 2 equivalentes de Li en NH₃ líquido, produjo (-)-Mesembrina (1) -- en 77% de rendimiento.



di-Crinina³³:

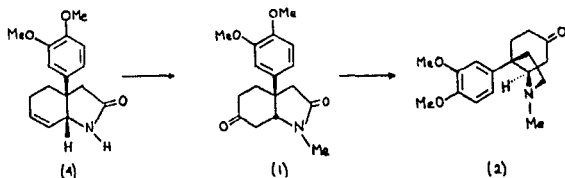
La reacción de [1-[3,4-(metilendioxi)fenil]vinil]litio con imino cetona (2) ocurrió del lado de la imina sustituida. La purificación -- cromatográfica permitió al aminoalcohol cristalino (4) ser aislado en 62%, junto con 10% de cetona (2) y 20% de una mezcla de aminoalcohol (3). La reducción de (3) - con NaCNBH en etanol ácido, dió (5) en 77%. El tratamiento de (5) en Me₂SO suministró (7) en 91% de rendimiento. En una forma similar (4) fué -- reducido con

NaCNBH_4 para dar (6) en 86%. La reacción de (6) con paraformaldehído dio (15) en 65%. El grupo difenilmetil de (7) fué removido por hidrogenación transferida (Pd/C, ciclohexeno, HCl 1N.), para dar *cis*-octahidroindol (8) en 95%, de esta forma se completa la síntesis de Crinina (1).



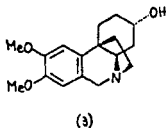
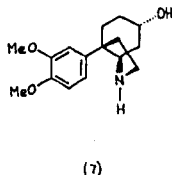
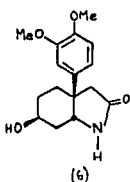
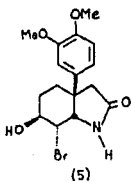
dl-Mesembrina y dl-Dihidromaritidina³⁵:

Tanto la Mesembrina como la Dihidromaritidina son accesibles de la oláfi na (4) vía reacción eno intramolecular. La metilación de (4) seguida por hidroxilación regioselectiva y oxidación para producir la cetolactama (1), la cual-



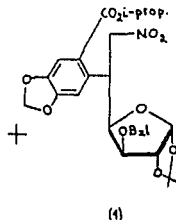
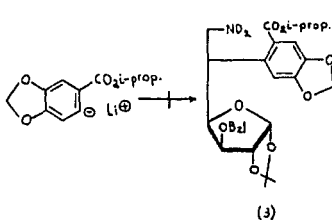
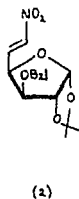
por eliminación reductiva de la lactama carbonilo, para finalmente dar la di-
Mesembrina (2).

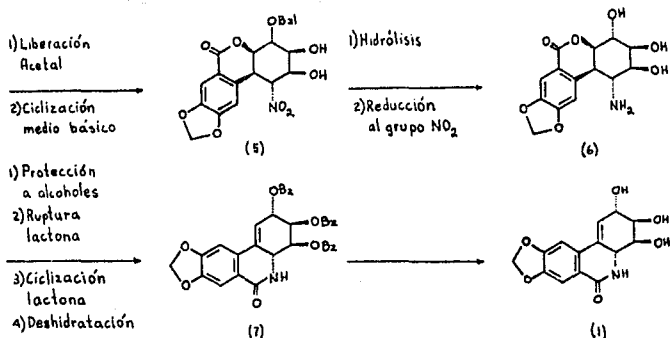
El tratamiento de la lactama (4) con 1 equivalente de bromosuccinimida -
en DME acuoso dio una bromohidrina cristalina (5). La eliminación del bromo -
por reducción con hidruro de estaño dio la lactama alcohol (6), la cual produ-
jó la amina (7) por reducción. La ciclización Pictet-Spengler de (7) dio la di-
Dihidromaritidina (3).



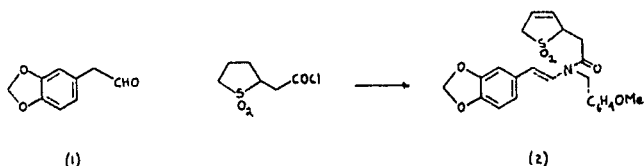
(+)-Licoricidina³⁶:

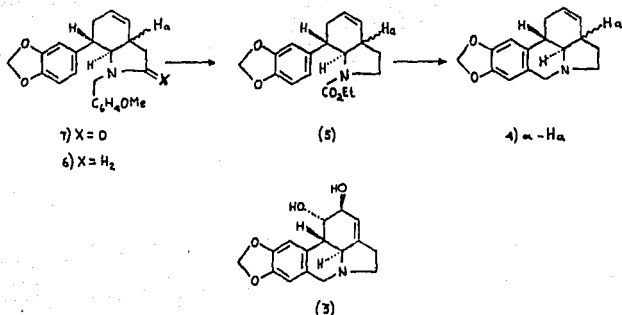
La adición del carbanión a la nitroolefina (2) produjo el aducto (3+4) -
los cuales cristalizan a la lactona (5) con la configuración muco en el anillo
ciclitol. Con hidrólisis y reducción dio la lactama (6), la cual pasó a la (+)
-Licoricidina (1).



Licorina³⁷:

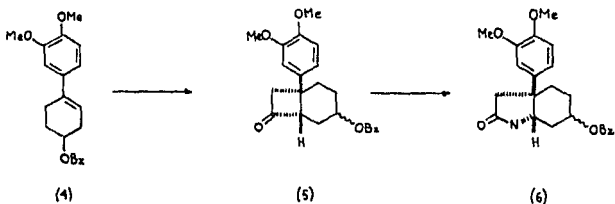
La condensación de homopiperonal (1) con p-metoxibencilamina en tolueno, seguido por acilación de la amina intermediaria con el cloruro en presencia de dietilanilina produjo el dieno enamido (2) en 68%. Cuando se hirvió a reflujo en presencia de xileno, sulfuro de arilo y BSA, se obtuvo una mezcla de 1:1.4 de cis- y trans-hidroindoles (7a y 7b). La reducción de la mezcla con LiAlH_4 proporcionó las aminas terciarias correspondientes (6a y 6b), que fueron separadas por HPLC. El cis-hidroindol (6a) bajo N-desbencilación moderada dio 91% de rendimiento del uretano (5). La ciclización subsecuente con POCl_3 produjo 7-oxo- $\Delta^{2,3}$ - α -licorana (4) en 86%. La elaboración de (4) presenta una nueva alternativa para la síntesis de Licorina (3), empleando una cicloadición intramolecular [4+2] de dienosenamidas.

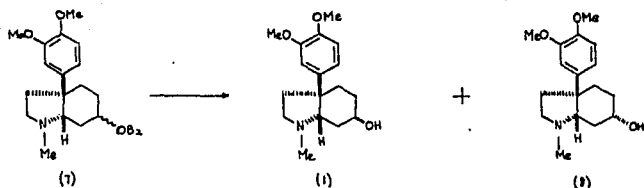




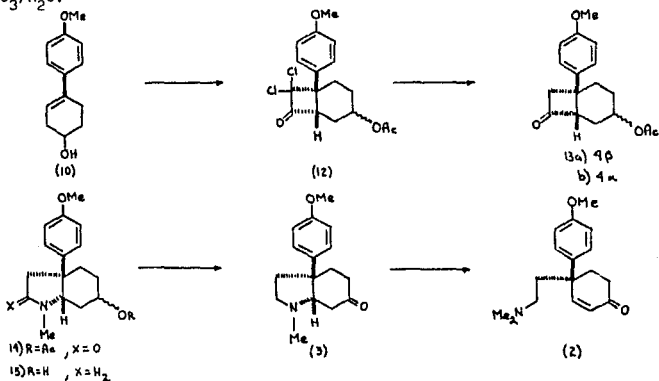
([±])-Mesembranol y ([±])-O-Metiljoubertiamina³⁸:

La conversión del ciclohexeno al *cis*-biciclo-[4.2.0]octano-7-ona (5) como una mezcla de C-4 diastereoisómeros, en 80%, involucró 2 pasos tomando parte una cicloadición [2+2] con dicloroceteno y desclorinación del intermediario α,α-diclorociclobutanona con Zn-NH₄Cl en reflujo con metanol. La expansión -aza anular del último producto vía transposición de su N-metilnitrona con cloruro de *p*-toluensulfonil proporcionó la lactama (6) en 46% de rendimiento. La reducción (6) a la pirrolidina (7) por diborano en tetrahydrofurano. La hidrogenólisis catalítica por Pd en HCl dió una mezcla de ([±])-Mesembranol (1) y ([±])-6-epimesembranol (8) en 75% de rendimiento. Siendo separados por cromatografía en capa fina, en una proporción 1.4:1.





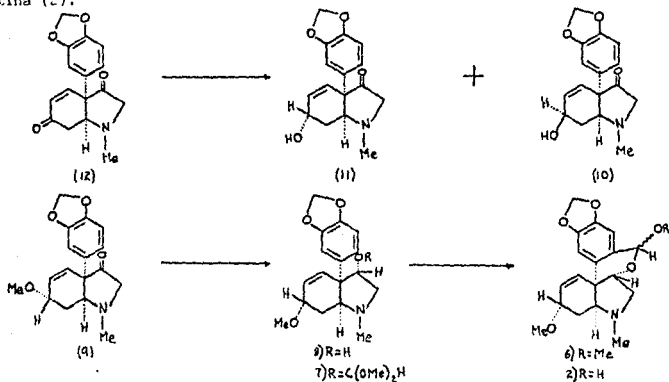
Cuando el 4-hidroxiciclohexenol (10) fué sujeto a adición lenta de bromuro de tricloroacetilo en presencia de Zn activado, se formó el dicloroacetilo (12). La reducción de (12) con un sistema Zn-NH₄Cl-MeOH proporcionó la 4-acetoxi-cis-biciclo 4.2.0 -octanona (13) en 56%, en forma de una mezcla de acetatos epiméricos C-4, se efectuó una purificación cromatográfica. La ciclobutanona (13a) al reaccionar con NHMeOH.HCl, K₂CO₃/MeOH, y BH₃-THF proporcionó la lactama (14) en 45% de rendimiento. La reducción del carbonilo lactama y ruptura simultánea del acetato dio (15) en 80% de rendimiento. La oxidación del alcohol (15) a 3'-demetoximesembrina (3) con el reactivo de Jones Cr^{IV}/Me₂CO, el cual fué convertido a (-)-O-Metiljoubertamina (2) cuando reaccionó con MeI/Me₂CO y K₂CO₃/H₂O.



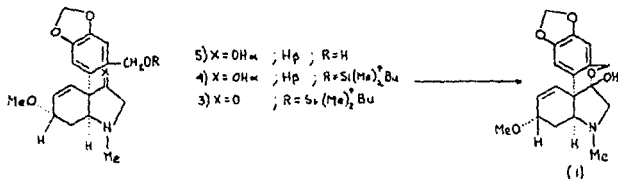
dl-Tazetina y 6a-Epipretazetina³⁹:

El tratamiento de (12) con DIBALH en THF-hexano resultó en una mezcla de 3:1 de (10) y (11). El epímero mayor (10) se le pudo invertir el grupo β -hidroxil

lo para obtener el producto (9), cuya reducción con selectruero de potasio dio el alcohol- α (8). La reacción de (8) con trimetilorthoformato en presencia de $-AlCl_3$ dio el orthoformato (7), que es el intermediario clave en la conversión (8-6). Por hidrólisis catalizada con ácido de (6) se obtuvo la 6a-Epipretazetina (2).



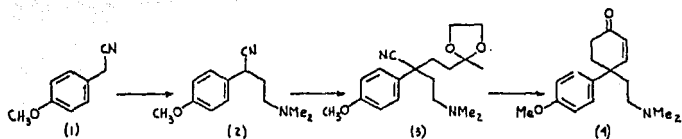
La reacción de (2) LAH, produjo tazetina diol (5). La función alcohol pudo ser selectivamente siliilado con cloruro de ter-butildimetilsilil en presencia de trietilamina y 4-pirrolidinopiridina. El sistema monosilil (4) fué oxidado para suministrar (3). El tratamiento de (3) con $(Bu)_4N^+F^-$ produjo la Tazetina (1).



O-Metiljoubertiamina²⁰:

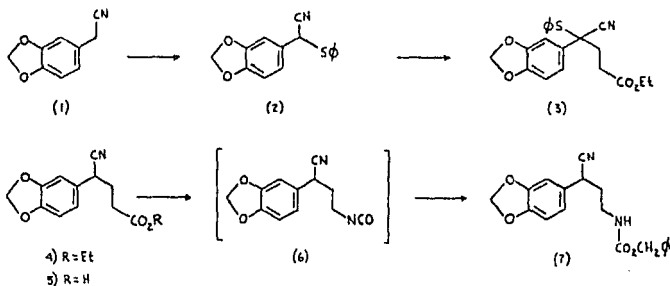
Por la ruta de un arilacetoniitrilo, esto es que el p-metoxifenilacetoniitrilo (1) fué alquilado con β -cloroetil dimetilamina en presencia de amida de sodio dio el nitrilo (2), el cual fué alquilado con α -(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano en 80% de rendimiento al cianocetal (3). Finalmente este compuesto -

se redujo cuidadosamente con un ligero exceso de DIBAL en benceno seco y el imino resultante es tratado con 10% (v/v) de HCl metanólico, el cual produjo - 28% de rendimiento de O-Metiljoubertiamina racémica (4).

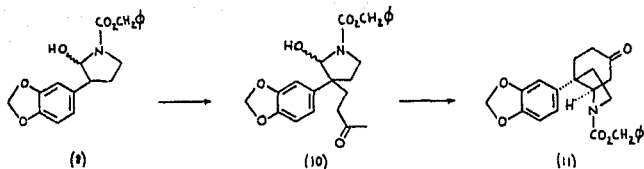


Elwesina y Epilwesina⁴¹:

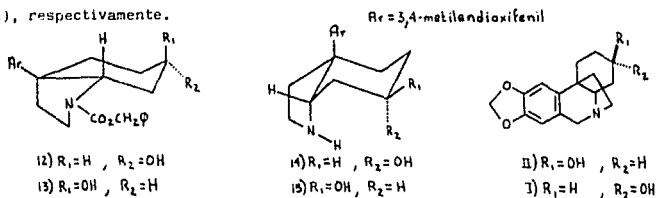
El 3,4-metilendioxfenilacetnitrilo (1) con disulfuro de difenilo -dio el α-sulfenilado (2) en 88%. La adición de acrilato de etilo produjo el ester ciano sulfenilado (3) en 96%. La desulfuración proporcionó (4) en 96%. El ácido (5) se obtuvo al tratar (4) con base y entonces sometido a la transposición de Curtius para dar el isocianato (6), que fué tratado con exceso de alcohol bencílico para producir el uretano (7) en 87%.



La reducción de (7) con DIBAL produjo N-benciloxicarbonil-2-hidroxi-3--- (3,4-metilendioxfenil)-pirrolidina (8) en 48%. Cuando (8) reaccionó con MVK - bajo catálisis básica, dio el aducto (10), el cual al ser calentado en --10% (v/v) de HCl metanólico dio 46% de N-benciloxicarbonil-cis-3a-(3,4-metilendioxi fenil)-octahidroindol-6-ona (11). Al ser reducida con DIBAL proporcionó los al coholes epiméricos (12 y 13) en proporción de 3.5:1, los cuales fueron purificados en cromatografía en capa fina sobre silica gel. Finalmente cuando el alcohol (12) fué sometido a una hidrogenólisis por catálisis con Pd con objeto

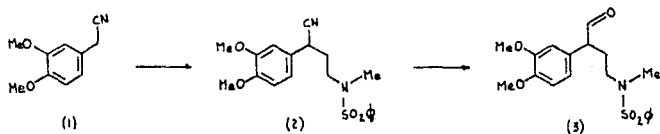


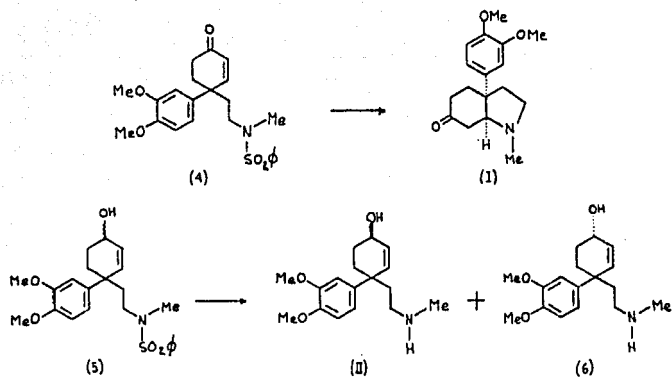
de remover el grupo protegido al amino alcohol (14). Similarmente el β -isómero (13) produjo el amino alcohol (15). Y estos a su vez por el método de Stevens vía ciclización de Pictet-Spengler produjeron la Epielwesina (II) y Elwesina (I), respectivamente.



Mesembranona, Joubertinamina y Epijoubertinamina⁴²:

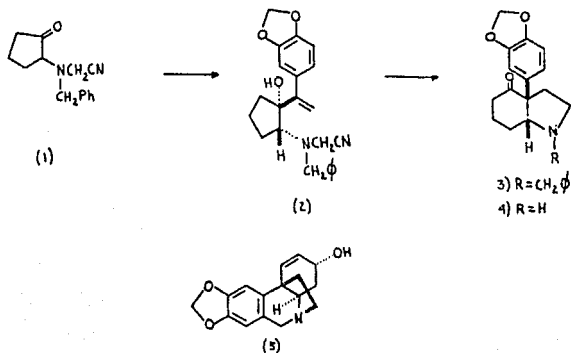
El compuesto (1) 3,4-dimetoxifenilacetnitrilo reaccionó con *O,N*-bisbensulfonil-*N*-metiletanolamina (THF, *n*BuLi, -25°C .) para dar la sulfonamida (2). Su reducción subsecuente con (DIBAL, BENCENO, 0°C .) generó el aldehído (3). La anilación de este intermediario (MVK en THF con una cantidad catalítica de DBN) con HCl metanólico produce la enona (4). La enona (4) expuesta a un exceso de Na en seco DME-NH₃ dio la Mesembranona racémica (I) en 82%. Por otro lado la enona (4) fue reducida con DIBAL al 4,4-ciclohexanoldisustituido (5). El tratamiento de (5) produjo una mezcla de alcoxidos de litio, los cuales sobre división reductiva Na/NH₃-DME de la entidad *N*-bensulfonilo suministró una mezcla fácilmente separable de Joubertinamina (II) y Epijoubertinamina (6).





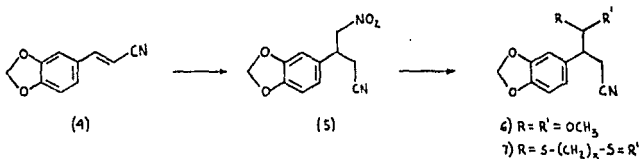
di-Crinina⁴³:

El compuesto (1) se preparó de 2-hidroxyciclopentanona y bencil(cianometil)amina. La exposición de (1) a [1-(3,4-(metilendioxi)fenil)etenil]litio en THF dio una mezcla de 14:1 de alcoholes (2). El tratamiento de (2) con AgNO_3 en etanol dio (3) en 94%. La desbencilación de (3) proporcionó (4) en 26% que siguiendo el método de Whitlock obtenemos finalmente la di-Crinina (5).

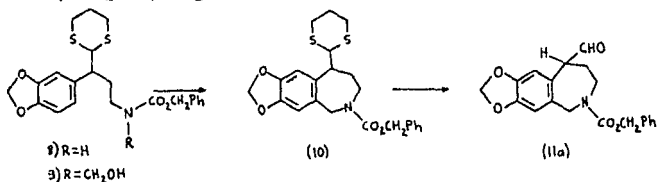


(\pm)-Elwesina, (\pm)-Epielwesina y (\pm)-Oxocrina⁴⁴:

El 3,4-(metilendioxi)cinnamonitrilo (4) reaccionó con nitrometano bajo catálisis de Tritón B para producir 90% del derivado nitrometilo (5), posteriormente fue hidrolizado al acetal (6) en 93% de rendimiento. Enseguida (6) - fué convertido al ditioacetal (7) al tratarlo con 1,3-propanoditiol y eterato de trifluoruro de boro. La reducción de (7) con $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ dio el uretano (8) en 87%. El método para completar la construcción del núcleo hidrobenzazepi

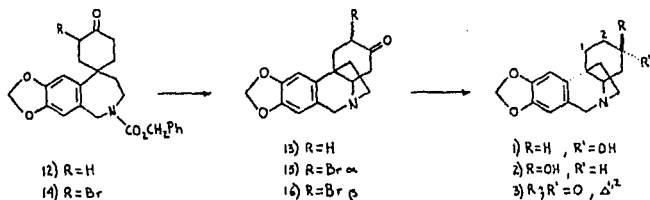


na, fue realizado al hacer una modificación a la reacción Tscherniac-Einhorn, esto es, la condensación inicial catalizada con base con formaldehído acuoso - seguido con calentamiento del derivado N-(hidroximetil) (9) con ácido p-toluen sulfónico para proporcionar la hidrobenzazepina (10) en 95% de rendimiento. Siendo desprotegida para generar el aldehído (11a) en 85%. El aldehído fue con



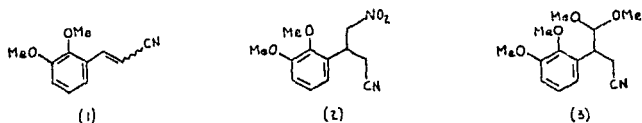
densado con metilvinilcetona bajo catálisis con DBN para dar (12) en 85%, que al tratarlo con trifluoruro de boro catalizado tratado con sulfuro de dimetilo proporcionó la (\pm)-dihidrooxocrina (13). Se sabe que la reducción de (13) -- precede en una manera altamente estereoselectiva para producir el grupo hidroxilo orientado ecuatorialmente como en la Epielwesina (2), mientras que la reducción de Meerwein-Panndorf que se supone para dar la Elwesina (1). Inicialmente se redujo (13) con NaBH_4 para producir (\pm)-3-Epielwesina (2) en 81% y en tonces se invierte el hidroxilo C-3 usando el método de base (dietilazodicarbóxilato-trifenil fosfina-ácido fórmico) para dar la (\pm)-Elwesina (1) en 82%. La enona (12) con exceso de 5,5-dibromo-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxana produjo

la bromoenona (14) en 82%, la cual con sulfuro de dimetilo produjo una adición intramolecular para producir una mezcla de (15 y 16) en 65% y 22% respectivamente. Por otro lado, la deshidrohalogenación de (\pm)-2 α -bromodihidrooxocrina (15) proporcionó la (\pm)-Oxocrina (3).

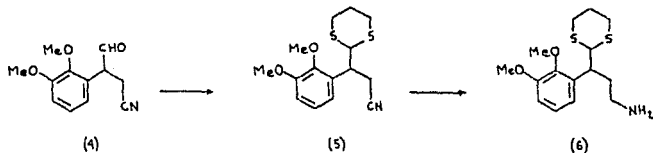


Licoramina⁴⁵:

Al adicionar Tritón B catalizado a 2,3-dimetoxicinnanonitrilo (1), se obtuvo el derivado nitrometilo (2) en 96%. La hidrólisis de Nef proporcionó el acetal (3) en 90%. El tratamiento ácido del acetal (3) proporcionó el cianoal-



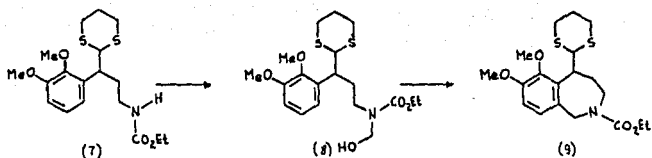
dehído (4) que fué inmediatamente transformado en el derivado más estable (5)- en 98% de rendimiento, la reducción con LiAlH_4 - AlCl_3 seguido con exceso de cloroformato de etilo proporcionó el uretano (7) en 98% de rendimiento. Una con-



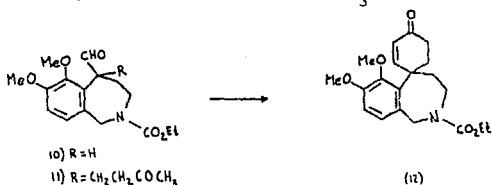
densación inicial catalizada con base de (7) con formaldehído acuoso proporcionó el derivado N-hidroximetilo (8), el cual ciclizó a la tetrahidrobenzazepina deseada (9) bajo calentamiento con ácido p-toluensulfónico. La hidrólisis del ditioacetal (9) produjo el aldehído (10), el cual sufrió adición 1,4 cataliza-

BIOSINTESIS

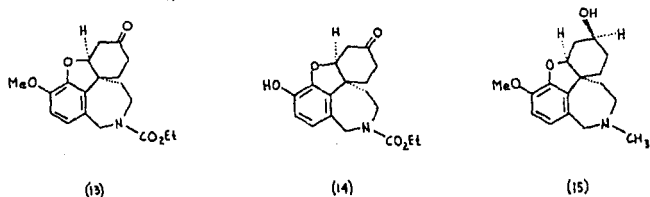
En el esquema I se muestra la Biosíntesis de varios alcaloides de las -- Amaryllidaceas a partir de precursores del tipo belladina. Mientras que la -- unidad aromática (C_6-C_1) de las norbelladinas es generada a partir de aldehído protocatechuico, derivados de la fenilalanina ó ácido cinámico, por la pérdida formal de 2 átomos de carbono y la hidroxilación en el anillo aromático, la -- unidad hidroaromática (C_6-C_2) proviene de la tirosina ó de la tiramina. En general, la norbelladina es incorporada dentro de la gran mayoría de estos alcaloides, pero se encontró que mientras que las norbelladinas N-metiladas son fácilmente incorporadas en la familia de las galantaminas, ninguna incorporación se observó para las series de la crinina ó licorina. Similarmente, se observó que la O-metilnorbelladina no se incorpora directamente a las galantaminas, -- aunque la O,N-dimetilnorbelladina sí resultó ser un precursor. Por lo tanto, -- la secuencia biológica deberá ser: Norbelladina--N-metilnorbelladina--O,N-dimetilnorbelladina--Galantamina. La transformación final requiere acoplamiento fe nólico oxidativo del anillo aromático en posiciones orto-para. En las series -- de la crinina y haemantamina, la N-metilación inicial no se lleva a cabo y solo después del acoplamiento fenólico oxidativo, de tipo para-para, se tiene un ataque por el átomo de nitrógeno no metilado (básico) sobre el átomo de carbono terminal de la erona enona en el intermediario (1), generando así el sistema tetracíclico. La O-metilnorbelladina es un precursor, no solo para alcaloides [5,10b]etanofenandridínicos, sino también para derivados de la licorina y la licorenina. La secuencia de pasos que producen los sistemas pirrolo [1,2,3-d-e] fenandridínicos del grupo de la licorina, requiere del acoplamiento inicial ti o para-orto del precursor norbelladínico. La oxidación y N-metilación produce el anillo principal de la estructura de la licorenina. Usando precursores marcados estereoespecíficamente se ha demostrado que la introducción del grupo hi droxilo en la posición C_{11} de la haemantamina procede por inserción directa y de manera estereoselectiva de un átomo de oxígeno en el enlace C-H. Con los -- isómeros (R) y (S) de la O-metilnorbelladina, estereoespecíficamente marcados con tritio en el átomo de carbono que finalmente corresponderá al C_{11} de la -- haemantamina, se observó que mientras que el H_R se pierde, el H_S se retiene. Similarmente, en la planta Clivia miniata, la conversión de O-metilnorbelladina a licorina requiere hidroxilación en la posición C_7 , por remoción selectiva del átomo de hidrógeno en configuración ϕ (Esquema 11).



da por base con metilvinilcetona para producir (11). Además el tratamiento de (11) con etóxido de sodio etanólico efectuó la ciclización y reacciones de deshidratación para producir la enona (12). El AlCl_3 catalizó la reacción -

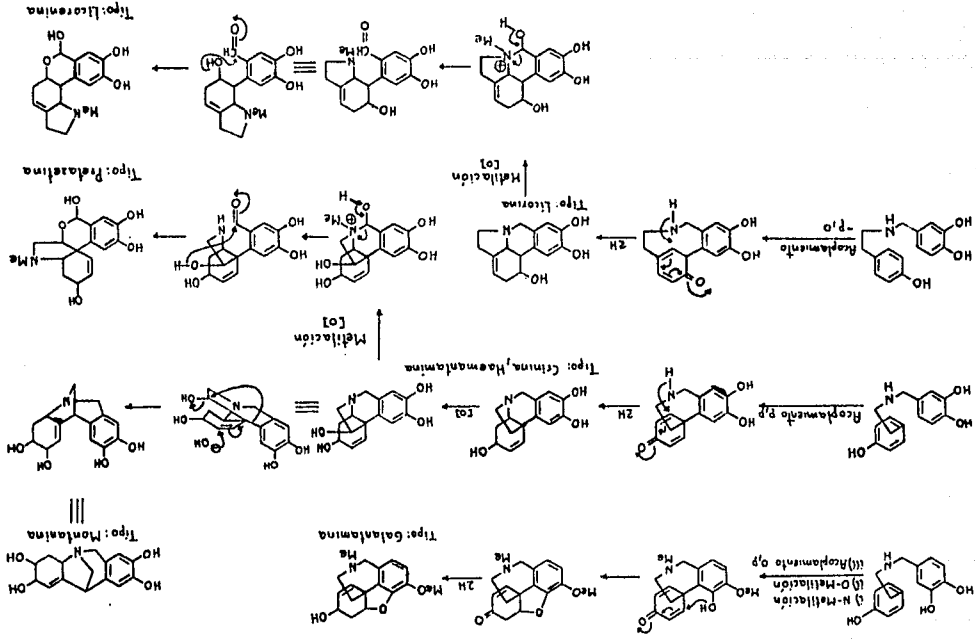


de (12) para dar la cetona tetracíclica (13) en 75%, acompañada de una pequeña cantidad del derivado fenólico (14). La conversión de (14) en su metiléter --- (13) fué realizada bajo condiciones normales de O-metilación. Finalmente la síntesis de (\pm)-Licoramina (15) fué completada por la reducción-controlada con LiAlH_4 de la cetona (13) obteniendo 76% de rendimiento.



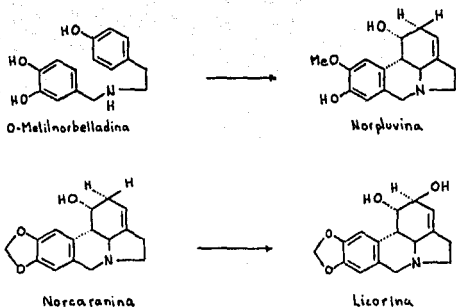
Biosíntesis simplificada de los alcaloides de las Amaryllidaceas a partir de precursores de la norbelladina.

ESQUEMA I

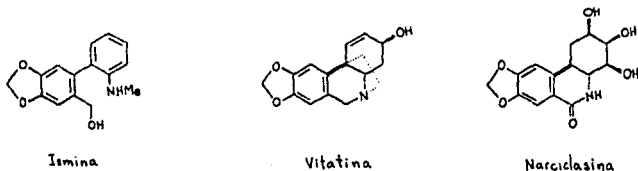


ESQUEMA II

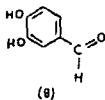
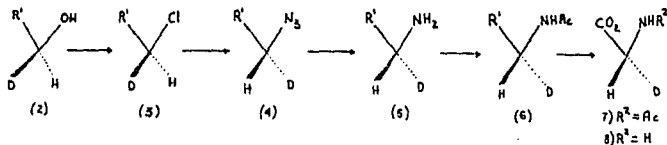
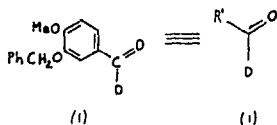
Hidroxilación estereoespecífica durante la Biosíntesis de la Licorina:



Asimismo, la Pretazetina se forma a partir de precursores tipo Haemantamina por una serie de reacciones que se pueden comparar con la interconversión química de los alcaloides licorínicos a la familia de la Licorenina. Análogamente, con experimentos *in vitro*, se demostró que los alcaloides del grupo montanina, se derivan probablemente de bases tipo Haemantamina por transposiciones, aunque la Haemantamina misma no se incorpora en forma directa a la Montanina en *Haemanthus coccineus*. En adición a los grupos principales, hay otras estructuras que representan productos de degradación de alcaloides típicos. Por ejemplo, la Narciclasina e Ismina surgen de Vitatina, por pérdida de los puentes de carbono².

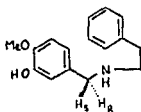


La conversión biológica de Norpluvina y Haemantamina a Licorelina y Haemantidina, respectivamente, involucra la pérdida de un átomo de hidrógeno - de la posición α -benzólica al átomo de nitrógeno terciario. Se ha demostrado que el hidrógeno perdido es introducido tomando lugar una protonación durante - la incorporación de 3,4-dihidroxibenzaldehído (9) en la unidad aromática (C₆-C₁)-de Norpluvina. El precursor estudiado fue la O-metilnorbelladina (10), estereoespecíficamente marcada preparada a partir del alcohol ópticamente activo (2) obtenido a su vez del formaldehído (1) por reducción enzimática. Así, el 3-benciloxi-4-metoxi[formil-²H]benzaldehído (1) fué reducido con alcohol deshidrogenasa de hígado, etanol y NADH a alcohol (2), que a continuación fué convertido al cloruro (3) correspondiente por tratamiento con SOCl₂. Este último, por tratamiento con NaN₃ en hexametilfosforamida dió la azida (4), que por reducción con LiAlH₄ produjo la amida (5)¹⁶.

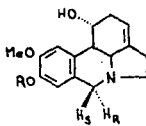
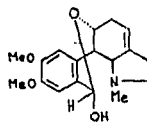


Puesto que la conversión de (5) a (10) se efectúa a través de un procedimiento que no involucra reacciones en el centro quiral, la pureza óptica y la configuración absoluta del precursor se determinan al correlacionar (5) -- con (2R)-[2-²H]-glicina. Esto se consiguió como sigue: La acilación de (5) con anhídrido acético y piridina en frío dió la amida (6) (87% ²H₁), la cual por ozo

nólisis conduce a la N-acetilglicina (7). La hidrólisis enzimática del - grupo acetilo con acilasa produjo $[2-^2\text{H}]$ -glicina. El contenido de deuterio (medido - por espectrometría de masas y de dispersión óptica rotatoria) indicaron un contenido del $75 \pm 10\%$ del (2R)-isómero (8). Una repetición de la secuencia -- ya mencionada se inicia con $[\text{formil}-3\text{H}]$ -aldehído (1) produciendo la amina tritida (5), la cual se convirtió en (1'R)- $[1'-^3\text{H}, 1-^{14}\text{C}]$ -O-metilnortelladina (10), - que posteriormente se incorporó a Norpluvina (11) sin pérdida de tritio. El último alcaloide radiactivo (11) se convirtió a Pluvina (12) sin pérdida de tritio y a Licorenina (13) con pérdida de tritio, lo que indica que en la oxidación de (11) a (13) un átomo proR-hidrógeno del C-7 es removido.



(10)

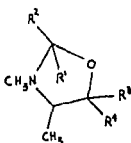
11) R = H
12) R = Me

(13)

Información adicional sobre el origen de la unidad aromática $\text{C}_6\text{-C}_1^{17}$:

La información se obtuvo por medio de experimentos de marca con las formas enantioméricas de la amina (3d), llevando como marca tritio asimétrico en la posición bencílica y ^{14}C en el grupo O-metílico. Se preparó la oxazolidina (1c), que convertida al aminoalcohol (2c) y por oxidación, produjo la amina monodeuterada (3b). La estereoquímica en el átomo bencílico quiral se determinó por señales debidas a los protones bencílicos diastereotópicos en el espectro de r.m.n. y de ^1H ; se encontró un contenido del 70% del isómero H_S y esto indica un mecanismo de inversión.

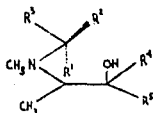
Para aclarar el curso estereoquímico de la apertura del anillo sobre la naturaleza del agente reductor, se prepararon las oxazolidinas (1a-d). Estas fueron convertidas, bajo una variedad de condiciones, a los aminoalcoholes --



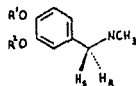
- 1a) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$
 1b) $\text{R}^1 = ^3\text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{H}$
 1c) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
 1d) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_2-3,4\text{-di-OMe}$
 1e) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_2-3\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_2-4\text{-OMe}$; $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$

(2a-d) cuya estereoquímica en la posición bencílica isotópicamente marcada fue determinada.

EXPERIMENTO	OXAZOLIDINA	AGENTE REDUCTOR	CURSO ESTEREOQUÍMICO DE LA APERTURA DEL ANILLO	ENANTIÓMERO PRINCIPAL	% ENANTIÓMERO PRINCIPAL
1	1a	AlCl_2D	Retención	2a	66
2	1a	B_2D_6	Retención	2a	65
3	1a	LiAlD_4	Inversión	2b	55
4	1a	AlD_3	Inversión	2b	76
5	1a	LiAlD_3	Retención	2a	55
6	1b	$(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$	Inversión	2a	67
7	1b	di-isopropilcafe- nilborano	Retención	2b	65
8	1c	AlCl_2D	Retención	2c	70
9	1d	AlCl_2D	Retención	2d	70
10	1e	AlD_3	Inversión	2e	72



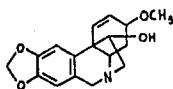
- 2a) $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^2 = {}^2\text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
 2b) $\text{R}^1 = {}^2\text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
 2c) $\text{R}^1 = {}^1\text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$
 2d) $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^2 = {}^2\text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
 $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5-3,4\text{-di-OMe}$
 2e) $\text{R}^1 = {}^2\text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
 $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5-3\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5-4\text{-OMe}$



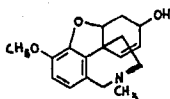
- 3a) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$
 3b) $\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 3c) $\text{R}^1 = {}^{14}\text{C-Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{H}_3 = \text{H}$; $\text{H}_4 = {}^3\text{H}$
 3d) $\text{R}^1 = {}^{14}\text{C-Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{H}_3 = {}^3\text{H}$; $\text{H}_4 = \text{H}$
 3e) $\text{R}^1 = {}^{14}\text{C-Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{H}_3, \text{H}_4 = {}^3\text{H}$

Las 2 aminas enantioméricas doblemente marcadas (3c y 3d), junto con la casualmente marcada (3e), fueron incorporadas en el narciso "King Alfred" a --

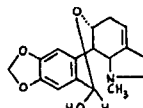
los alcaloides Haemantamina (4), Galantamina (5) y Ondulina (6) con 82-85% de retención de tritio.



(4)



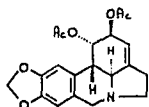
(5)



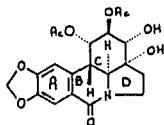
(6)

Transformación estereoselectiva de Licorina a Demetilungimiorina e Hipamina(2-O-metillicorina) a Ungimiorina³⁴:

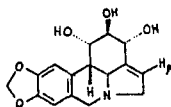
La oxidación de diacetillicorina (1) con exceso de KMnO_4 en acetona-agua produjo una lactama (2), como la entidad *cis*-glicol muestra una orientación y la conformación de bote distorsionado del anillo C, confirma la conversión - de (2) a Demetilungimiorina (3).



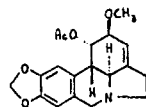
(1)



(2)

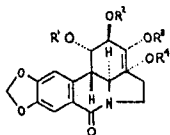


(3)



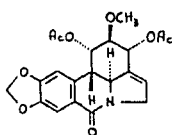
(4)

La oxidación similar con KMnO_4 de acetilhipamina (4), dio la gliollactama (5). La acetilación de (5) dio el diacetato (6). La deshidratación de (6) - dio la diacetilungimiorina-lactama (7), que sobre reducción con LiAlH_4 proporciona la Ungimiorina (8).

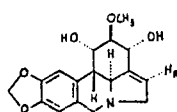


5) $R^1 = \text{Ac}$; $R^2 = \text{Me}$; $R^3 = R^4 = \text{H}$

6) $R^1 = R^2 = \text{Ac}$; $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{H}$



(7)



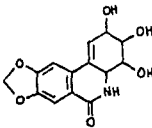
(8)

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

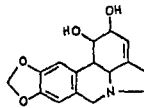
Alrededor de 150 alcaloides han sido aislados de los bulbos de la familia Amaryllidaceae a altas concentraciones, la Pretazetina es un inhibidor de la transcriptasa y junto con la Pseudolicorina actúan como inhibidores en la síntesis de proteínas *in vivo* en células tumóricas. La Narciclasina, un alcaloide aislado de las especies *Narcissus*, se sabe que tiene un efecto antitumoral y una marcada actividad antimitótica. Esto se puede explicar por un efecto inhibitorio fuerte de la Narciclasina en síntesis de proteínas en ribosomas eucarióticos, que se debe a su interacción con la peptidil transferasa de la subunidad más grande del ribosoma¹⁸.

Un número de alcaloides probados detienen el crecimiento de células HeLa teniendo la concentración mínima inhibitoria (mM) siguiente: Dihidrolícorina, 10^{-1} ; Haemantamina $4 \cdot 10^{-3}$; Licorina $6 \cdot 10^{-3}$; Narciclasina 10^{-4} ; Pretazetina 10^{-3} ; y Pseudolicorina $2.5 \cdot 10^{-2}$.

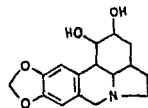
Estos mismos alcaloides inhiben la síntesis de proteínas, mientras que, la síntesis de RNA poco afectada después de 45min, y la síntesis de DNA es solo parcialmente inhibida. Se ha mostrado también, que la Narciclasina inhibe la síntesis de proteínas en sistemas libres de células, usando el RNA viral como un mensajero natural, al igual que, la Dihidrolícorina, Haemantamina, Licorina, Pretazetina y Pseudolicorina, aunque estos son menos potentes que el primero. La Licorina es un inhibidor del crecimiento de plantas.



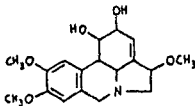
Narciclasina



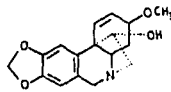
Licorina



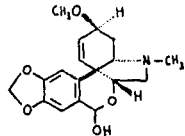
Dihidrolícorina



Pseudolicorina



Haemantamina



Pretazetina

BIBLIOGRAFIA

- 1) S. W. Pelletier, Chemistry of the Alkaloids, 151-71(1970).
- 2) S. Coffey, Rodd's Chemistry of Carbon Compound. Elsevier Scientific Publ.⁸ Company, Vol. IV Part. B., 165-200(1977).
- 3) A. M. El-Moghazi y A. A. Ali, Planta Medica, 30, 369-74(1976).
- 4) M. A. Schwartz, B. F. Rose y B. Vishnuvajjala, J. Am. Chem. Soc., 95, 612-13(1973).
- 5) A. Mondon y K. Krohn, Chem. Ber., 105, 3726-47(1972).
- 6) S. F. Dyke, M. Sainsbury y J. R. Evans, Tetrahedron, 29, 213-20(1973).
- 7) H. Muxfeldt, J. P. Bell, J. A. Baker y U. Cuntze, Tetrahedron Lett., 4587-90(1973).
- 8) H. Irie, Y. Nagai, K. Tamoto y H. Tanaya, J. Chem. Soc., Chem. Commun., - 302-3(1973).
- 9) E. Kotani, N. Takeuchi y S. Tobinaga, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 550-51 (1973).
- 10) T. Kametani, K. Takahashi y C. Van Loc, Tetrahedron, 31, 235-8(1975).
- 11) H. Lida, S. Aoyagi y C. Kibayashi, J. Chem. Soc., Perkin I., 2502-6(1975).
- 12) Y. Tsuda, T. Sano, J. Taga, K. Isobe, J. Toda, H. Irie, H. Tanaka, S. Takagi, M. Yamaki y M. Murata, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 933-4(1975).
- 13) A. G. Schultz, Y. K. Yee y M. H. Berger, J. Am. Chem. Soc., 99, 8065-8067- (1977).
- 14) E. Kotani, N. Takeuchi y S. Tobinaga, Tetrahedron Lett., 2735-6(1973).
- 15) S. Yamada, K. Tomioka y K. Koga, Tetrahedron Lett., 57-66(1976).
- 16) C. Fuganti y M. Mazza, J. Chem. Soc., Perkin I., 954-6(1973).
- 17) C. Fuganti, D. Chirighelli y P. Grasselli, Tetrahedron Lett., 2261-2264 - (1974).
- 18) A. Jiménez, A. Santos, G. Alonso y D. Vazquez, Biochim. et Biophys. Acta, 425, 342-8(1976).
- 19) K. Psotta y A. Wiechers, Tetrahedron, 35, 255-7(1979).
- 20) T. Fushimi, H. Ikuta, H. Irie, K. Nakadachi y S. Uyeo, Heterocycles, 12, - 10, 1311-3(1979).
- 21) B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, H. Sashida y K. Mori, Heterocycles, 12, 11, 1475-8(1979).
- 22) S. Kobayashi y M. Kihara, Heterocycles, 12, 12, 1547-50(1979).
- 23) S. F. Martin, T. A. Puckette y J. A. Colapret, J. Org. Chem., 44, 19, 3391

- 3396(1979).
- 24) G. Stork y D. J. Morgans Jr., Journal of the American Chemical Society, - 101, 23, 7110-1(1979).
 - 25) C. P. Forbes, W. J. Schoeman, H. F. Strauss, E. M. M. Venter, G. L. Wenteler y A. Wiechers, J. C. S. Perkin I, 906-9(1979).
 - 26) S. Danishefsky, J. Morris, G. Mullen y R. Gamill, Journal of the American Chemical Society, 102, 8, 2838-40(1980).
 - 27) I. H. Sánchez y M. T. Mendoza, Tetrahedron Letters, 21, 3651-4(1980).
 - 28) I. H. Sánchez y F. R. Tallabs, Chemistry Letters, 891-4(1981).
 - 29) G. E. Keck y R. R. Webb, J. Am. Chem. Soc., 103, 3173-7(1981).
 - 30) S. F. Martin y P. J. Garrison, J. Org. Chem., 46, 3568-70(1981).
 - 31) S. F. Martin y Chih-yun Tu, J. Org. Chem., 46, 3764-7(1981).
 - 32) S. Takano, Y. Imamura y K. Ogasawara, Tetrahedron Letters, 22, 45, 4479-82 (1981).
 - 33) L. E. Overman y L. T. Mendelson, J. Am. Chem. Soc., 103, 5579-81(1981).
 - 34) J. Toda y T. Sano, Heterocycles, 17, 247-50(1982).
 - 35) G. E. Keck y R. R. Webb II, J. Org. Chem., 47, 1302-9(1982).
 - 36) H. Paulsen y M. Stubbe, Tetrahedron Letters, 23, 31, 3171-4(1982).
 - 37) S. F. Martin, Chih-yun Tu, M. Kimura y S. H. Simonsen, J. Org. Chem., 47, 3634-43(1982).
 - 38) P. W. Jeffs, N. A. Cortese y J. Wolfram, J. Org. Chem., 47, 3881-6(1982).
 - 39) S. Danishefsky, J. Morris, G. Mullen y R. Gamill, J. Am. Chem. Soc., 104, 7591-9(1982).
 - 40) I. H. Sánchez, C. Lemini, C. Hernández, M. I. Larraza, H. J. Flores, R. - García y G. Machín, Synthetic Communications, 13, 1, 43-51(1983).
 - 41) I. H. Sánchez, F. J. López, H. J. Flores y M. I. Larraza, Heterocycles, - 20, 2, 247-54(1983).
 - 42) I. H. Sánchez, J. J. Soria, M. I. Larraza y H. J. Flores, Tetrahedron Letters, 24, 6, 551-4(1983).
 - 43) L. E. Overman, L. T. Mendelson y E. J. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc., 105, - 22, 5629-37(1983).
 - 44) I. H. Sánchez, F. J. López, J. J. Soria, M. I. Larraza y H. J. Flores, - J. Am. Chem. Soc., 105, 26, 7640-3(1983).
 - 45) I. H. Sánchez, J. J. Soria, F. J. López, M. I. Larraza y H. J. Flores, - J. Org. Chem., 49, 157-63(1984).